



## ВРОЖДЕННАЯ НАТРИЕВАЯ ДИАРЕЯ

© Д.О. Иванов, В.П. Новикова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Иванов Д.О., Новикова В.П. Врожденная натриевая диарея // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 35–42.  
<https://doi.org/10.17816/PED11435-42>

Поступила: 08.06.2020

Одобрена: 14.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

Врожденная натриевая диарея (P78.3 по МКБ 10) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, клинически и генетически гетерогенное. Дефект всасывания натрия обусловлен нарушением работы кишечного натрий-протонного «насоса» при несиндромальной форме и эпителиальных натриевых каналов при синдромальной форме. Мутации в 3 генах, *SPINT2* (локализация 19q13.2; код OMIM 270420) – синдромная форма, *GUCY2C* (локализация 12q12.3; код OMIM 601330) и *SLC9A3* (локализация 5p15.33; код OMIM 616868) – несиндромные формы, могут вызывать врожденную натриевую диарею. Частота заболевания неизвестна, поскольку оно встречается редко, всего к настоящему времени описано только 50 случаев. Классическая несиндромная форма врожденной натриевой диареи проявляется полигидрамнионом, выраженной секреторной диареей, тяжелым метаболическим ацидозом, щелочным pH кала >7,5 и гипонатриемией. Синдромная форма врожденной натриевой диареи проявляется также хоанальной и/или анальной атрезией, гипертелоризмом и эрозиями роговицы. Характерные лабораторные данные включают метаболический ацидоз и щелочной pH фекалий (pH кала >7,5), низкие концентрации Na<sup>+</sup>. Концентрации Na<sup>+</sup> в стуле при этом повышены. Пренатальная ультразвуковая диагностика позволяет выявить гидроамнион и расширение кишечных петель, начиная с третьего триместра беременности. Диагноз подтверждается генетическими исследованиями. Лечение: полное парентеральное питание с коррекцией водно-солевого обмена. Прогноз неблагоприятный.

**Ключевые слова:** хроническая диарея; врожденная натриевая диарея; водянистая диарея.

## CONGENITAL SODIUM DIARRHEA

© D.O. Ivanov, V.P. Novikova

St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Saint Petersburg, Russia

For citation: Ivanov DO, Novikova VP. Congenital sodium diarrhea. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):35-42. <https://doi.org/10.17816/PED11435-42>

Received: 08.06.2020

Revised: 14.07.2020

Accepted: 26.08.2020

Congenital sodium diarrhea (P78.3 according to ICD 10) is a rare autosomal recessive disease, clinically and genetically heterogeneous. The sodium absorption defect is caused by disruption of the intestinal sodium-proton “pump” in the non-syndromic form and in the epithelial sodium channels in the syndromic form. Mutations in 3 genes, *SPINT2* (localization 19q13.2; OMIM code 270420) – syndromic form; *GUCY2C* (localization 12q12.3; OMIM code 601330) and *SLC9A3* (localization 5p15.33; OMIM code 616868) – non-syndromic form, can cause congenital sodium diarrhea. The frequency of the disease is unknown, since it is rare, so far only 50 cases have been described. The classic non-syndromic form of congenital sodium diarrhea is manifested by polyhydramnios, severe secretory diarrhea, severe metabolic acidosis, alkaline pH of feces >7.5 and hyponatremia. The syndrome of congenital sodium diarrhea is also manifested by choanal and/or anal atresia, hypertelorism and erosion of the cornea. Typical laboratory data include metabolic acidosis and alkaline pH of feces (fecal pH >7.5), low Na<sup>+</sup> concentrations. The concentration of Na<sup>+</sup> in the stool is increased. Prenatal ultrasound diagnosis allows you to identify hydroamnion and expansion of intestinal loops, starting from the third trimester of pregnancy. The diagnosis is confirmed by genetic studies. Treatment: complete parenteral nutrition with correction of water-salt metabolism. The forecast is unfavorable.

**Keywords:** chronic diarrhea; congenital sodium diarrhea; watery diarrhea.

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденная натриевая диарея (P78.3 по МКБ 10) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением транспортного белка, обеспечивающего обмен иона натрия на ион водорода в энтероците [14].

Впервые 2 спорадических случая врожденной натриевой диареи были описаны в 1985 г. [18, 32]. В последующие годы в литературе появились сообщения о новых пациентах [2, 23, 26, 31, 34, 40, 41] из разных стран. Была выявлена клиническая и генетическая гетерогенность заболевания. Доказано, что мутации в 3 генах, *SPINT2* (ингибитор сериновой пептидазы, тип Куница (Kunitz); локализация 19q13.2; код OMIM 270420, большинство описанных случаев), *GUCY2C* (рецептор гуанилатциклазы; локализация 12q12.3; код OMIM 601330) и *SLC9A3* (переносчика  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  семейства 9; локализация 5p15.33; код OMIM 616868), могут вызвать врожденную натриевую диарею [23, 26, 31, 40, 42, 45]. Синдромная и несиндромальная формы врожденной диареи натрия были идентифицированы в 2009 г. К настоящему времени установлено, что врожденная натриевая диарея представляет собой нарушение всасывания натрия, которое обусловлено нарушением работы кишечного натрий-протонного «насоса» при несиндромальной форме и эпителиальных натриевых каналов при синдромальной форме [33].

Частота заболевания неизвестна, поскольку оно встречается редко, всего к настоящему времени описано только 50 случаев.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Выделяют классическую (несиндромную) и синдромную формы заболевания. Классическая форма врожденной натриевой диареи проявляется полигидрамнионом, выраженной секреторной диареей, тяжелым метаболическим ацидозом, щелочным рН кала  $>7,5$  и гипонатриемией. Доказанными причинами развития этой формы являются мутации в генах *SLC9A3* и *GUCY2C*. Синдромная форма врожденной натриевой диареи с хоанальной и/или анальной атрезией, гипертелоризмом и эрозиями роговицы связана с мутациями *SPINT2*, кодирующего ингибитор серинпротеазы [33].

Для понимания патогенеза заболевания следует вспомнить, что за поглощение  $\text{Na}^+$  и воды из желудочно-кишечного тракта ответственны несколько взаимосвязанных механизмов. Постпрандиальная абсорбция  $\text{Na}^+$  в тонкой кишке стимулируется  $\text{Na}^+$ -зависимыми глюкозными и аминокислотными переносчиками, тогда как два других ключевых, не зависящих от нутриента, механизма в тонкой и толстой кишке включают электронейтральный

апикальный  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмен (NHE) и ENaC. NHE, опосредованный в основном апикальной изоформой NHE3, отвечает за абсорбцию NaCl и бикарбоната посредством связанного обмена  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  и  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  (или  $\text{Cl}^-/\text{OH}^-$ ). Последний механизм опосредуется PAT1 (*SLC26A6*) и подавляется (DRA; *SLC26A3*). Электрогенное поглощение  $\text{Na}^+$ , переносимое эпителиальными каналами  $\text{Na}^+$  (ENaC, состоящим из субъединиц  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ENaC), происходит в поверхностном эпителии и верхних криптах дистальной ободочной кишки. Все эти транспортные механизмы требуют благоприятного электрохимического градиента, поддерживаемого базолатеральными  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазой,  $\text{Cl}^-$ -каналами (апикальный CFTR и базолатеральный CLC-2) и  $\text{K}^+$ -каналами.

Из-за того что концентрация натрия в химусе в норме составляет около 142 мэкв/л (то есть приблизительно равна содержанию в плазме), натрий движется внутрь по электрохимическому градиенту из химуса через щеточную каемку в цитоплазму эпителиальных клеток (концентрация натрия внутри клетки около 50 мэкв/л), что обеспечивает основной транспорт ионов натрия эпителиальными клетками в межклеточное пространство. Вода пассивно следует за движением ионов парацеллюлярно, через плотные соединения или трансклеточно, через клеточную мембрану [29].

Уже у первых зарегистрированных пациентов с классической натриевой диареей исследования мембранного транспорта выявили дефект в активности обмена иона натрия на ион водорода [25, 31, 48]. Впоследствии было обнаружено, что классическую натриевую диарею приблизительно у 40 % семей вызывают мутации в *SLC9A3*, и что в этих семьях заболевание является аутосомно-рецессивно наследуемым [34]. Делеция целого гена, а также укороченные и миссенс-мутации были выявлены у 9 пациентов с классической натриевой диареей в *SLC9A3* (семейство растворенных носителей 9, подсемейство А, член 3; MIM № 182307) — ген, кодирующий натрий-протонный антипортер 3 (натрий-водородный теплообменник 3) (NHE3). Предполагается, что делеция целого гена и усеченные мутации нарушают продукцию белка из этих аллелей и вызывают снижение активности обмена  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  у мутантов по *SLC9A3*. Миссенс-мутации демонстрировали либо пониженную транспортную функцию, либо пониженную поверхностную экспрессию NHE3. Объяснить пониженную поверхностную экспрессию можно либо ненормальным переносом ионов к мембране, либо снижением стабильности мембраны [33].

Также было обнаружено, что доминантные активизирующие мутации в рецепторе GC-C (MIM № 601330), кодируемые геном *GUCY2C*, вызыва-

ют классическую натриевую диарею у 20 % семей с этим расстройством [40]. Эти мутации были идентифицированы секвенированием целого экзона четырех неродственных пациентов, и все 4 гетерозиготные мутации возникли у пациентов *de novo*. Способ передачи мутаций GC-C следующему поколению будет аутосомно-доминантным. GC-C представляет собой трансмембранную гуанилатциклазу с самой высокой экспрессией в кишечном тракте. Урогуанилин, гуанилин и термостабильный токсин, продуцируемый энтеротоксигенной кишечной палочкой, представляют собой просветные лиганды, которые могут стимулировать внутриклеточную продукцию циклического гуанозинмонофосфата при связывании как часть одного из нескольких сигнальных путей, которые существуют в энтероцитах [17]. Мутации GC-C у пациента вызывают повышенные базальные и стимулированные внутриклеточные уровни циклического гуанозинмонофосфата [40], эффектом которого является ингибирование NHE3 посредством его фосфорилирования с помощью GMP киназы II (MIM № 601591), тем самым обеспечивая объяснение секреторной диареи путем отмены абсорбции  $\text{Na}^+$  [17, 20, 21]. Классическая CSD, таким образом, является результатом потери функции NHE3, приводящей к нарушенной абсорбции  $\text{Na}^+$ , усилению секреции жидкости и диарее. В 1-й подгруппе пациентов «первичный» дефицит NHE3 вызван рецессивными мутациями *SLC9A3*, приводящими к отсутствию или нефункциональному белку. Во 2-й группе пациентов с CSD «вторичный» дефицит NHE3 является результатом подавления повышенными внутриклеточными уровнями cGMP, вызванными активирующими и гиперстимулирующими мутациями *GUCY2C*. На сегодняшний день оба этих фенотипа невозможно клинически различить из-за небольшого числа зарегистрированных пациентов [40, 48]. Около 40 % пациентов с классической натриевой диареей не имели мутаций ни *SLC9A3*, ни *GUCY2C*, что указывает на то, что другие гены ответственны за заболевание у этих пациентов и указывают на значительную гетерогенность генетического локуса при этом заболевании.

Около трети пациентов имеют паттерн врожденных пороков развития и проявления поверхностного точечного кератита, то есть синдромную форму натриевой диареи, которую можно отличить от несиндромальной (классической) формы заболевания. Эта форма врожденной натриевой диареи также упоминается как синдромальная форма врожденной тафтинговой энтеропатии или дисплазии кишечного эпителия, потому что она часто сопровождается кластерными энтероцитами, которые

образуют «пучки» с ветвящимися криптами при гистологическом исследовании [44, 46]. Синдром натриевой диареи вызван мутациями в *SPINT2*, кодирующем ингибитор сериновой протеазы, Kunitz type 2. Белок SPINT2 участвует в регуляции эпителиального натриевого канала (ENaC), который является обязательным для реабсорбции натрия в дистальной части толстой кишки. Активность ENaC зависит от его протеолитической активации системой, состоящей из 2 сериновых протеаз, матриптазы и простагина и их ингибитора SPINT2 [24, 28, 47]. В то же время этиология синдромных признаков, возникающих у пациентов с мутациями *SPINT2*, не выяснена. Как количество распознаваемых форм CDD, так и количество генов основного заболевания постепенно увеличивается.

Классическую форму заболевания можно заподозрить пренатально, в третьем триместре беременности, поскольку секреторная диарея начинается уже внутриутробно, при ультразвуковом исследовании можно обнаружить расширенные и заполненные жидкостью петли кишечника, многоводие. В анамнезе у матерей часто имелись преждевременные роды в период между 32 и 35 неделями беременности с весом и длиной новорожденного, соответствующими сроку гестации. После рождения обычно отмечается выраженное вздутие живота, псевдоасцит, секреторная диарея. Водянистая диарея присутствует сразу после рождения и не зависит от грудного вскармливания или приема детского питания. Диарею описывают как «непрерывную», стул настолько водянистый, что может быть ошибочно принят за мочу. Никогда не сообщается об отхождении мекония. В то же время у некоторых больных тяжесть диареи может быть переменной. Отмечается звучная кишечная перистальтика (урчание в животе). Развивается дегидратация разной степени выраженности, метаболический ацидоз, белково-калорийная недостаточность. Младенцы становятся раздражительными, а впоследствии апатичными. Без лечения данное заболевание может представлять угрозу для жизни. Даже при лечении в дальнейшем могут формироваться различные уровни нарушения интеллектуального и физического развития. Диагностическое значение имеют упорный профузный понос с рождения, повышение экскреции натрия с калом, гипонатриемия и метаболический ацидоз. Симптоматика заболевания сходна с врожденной хлоридной диареей. Отличительные признаки представлены в таблице. При синдромальной форме у больных выявляют дополнительные генетические дефекты: атрезия хоан, анальная атрезия, эрозии эпителия роговицы, гипертелоризм, волчья пасть, полидактилия [2, 14, 15, 18, 23, 26, 31, 32, 34, 40, 41].

## ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В образцах сыворотки крови, взятых до начала инфузионной терапии, отмечаются низкие концентрации  $\text{Na}^+$ . Концентрации  $\text{Na}^+$  в стуле при этом повышены (уровень  $\text{Na}^+$  в кале  $>70$  ммоль/л), причем чаще всего повышаются после начала терапии жидкостями и электролитами. Концентрации фекального  $\text{Na}^+$  могут быть нормальными в тех случаях, когда потери натрия в организме прогрессировали в течение некоторого времени. Концентрация  $\text{Na}^+$  в моче, как маркер истощения  $\text{Na}^+$  в организме, иногда оказывается низкой до и во время неадекватного приема жидкости и натрия. Фракционная экскреция натрия может быть лучшим маркером статуса натрия у этих пациентов, поскольку он не зависит от потока мочи [22, 30]. Другие характерные лабораторные данные включают метаболический ацидоз и щелочной рН фекалий (рН кала  $>7,5$ ). При классическом фенотипе эндоскопических и гистологических изменений со стороны слизистой оболочки кишечника обычно не наблюдается; редко отмечается частичная атрофия ворсинок [33]. При синдромальной форме может быть атрофия ворсинок и наличие фокальных эпителиальных «пучков» [44, 46]. Пренатальная ультразвуковая диагностика позволяет выявить гидроамнион и расширение кишечных петель, начиная с третьего триместра беременности [33]. Диагноз подтверждается генетическими исследованиями с выявлением мутаций в генах *SPINT2*, *GUCY2C* и *SLC9A3*. Используются секвенирование нового поколения, а в неясных случаях — целевое генетическое тестирование (секвенирование по Сэнгеру) или секвенирование по целому экзому.

Дифференциальная диагностика проводится с широким спектром заболеваний [1, 3, 4, 7, 13, 35, 45]. Классическая натриевая диарея требует дифференциального диагноза с врожденной хлоридной диареей (ММ № 214700) [13, 35], от которой отличается высокой фекальной потерей  $\text{Na}^+$  и метаболическим ацидозом в противоположность алкалозу. Натриевая диарея отличается от расстройств дифференцировки и поляризации энтероцитов, таких как болезнь включения микроворсинок (ММ № 251850) [11, 48] и несиндромальная тафтинговая энтеропатия [35, 45] по гистопатологии. Также проводят дифференциальный диагноз с сольтеряющей формой адреногенитального синдрома [7, 10], мальабсорбцией ди- и моносахаридов [8, 9, 12]. Дифференциальный диагноз с наиболее похожими заболеваниями представлен в таблице.

Тяжелая профузная диарея и дегидратация требуют перевода ребенка на полное парентераль-

ное питание с коррекцией водно-солевого обмена [5, 14, 15]. С целью восполнения потерь натрия назначают цитрат натрия и глюкозо-солевые растворы [6]. На фоне лечения состояние ребенка несколько улучшается, хотя персистирующая диарея сохраняется. Добавки перорального электролита (натрия и бикарбонатов) позволяют некоторым детям нормально расти [23].

Прогноз неблагоприятный, персистирующая секреторная диарея сохраняется, хотя после длительного периода парентерального питания чаще не имеет жизнеугрожающего характера. Без лечения данное заболевание может представлять угрозу для жизни. Сразу после рождения псевдообструкция, вызванная расширением заполненных жидкостью петель кишечника, может потребовать хирургического лечения [33]. Даже при проведении адекватной терапии в дальнейшем могут формироваться различные уровни нарушения интеллектуального и физического развития.

В последние годы катамнестическое наблюдение продемонстрировало, что у 6 из 36 пациентов с доминантными мутациями *GC-C* и у 2 из 9 больных с рецессивными мутациями *SLC9A3* развились воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [27, 34, 40]. Связь между потерей функции *NHE3* и ВЗК подтверждается рядом экспериментальных и клинических исследований [16, 19, 36, 39, 43]. Активность *NHE3* снижена как при язвенном колите, так и при болезни Крона, как в зонах неактивного колита, также в зонах активного воспаления [37, 38]. Кроме того, установлено, что моногенные дефекты изменяют кишечный иммунный гомеостаз с помощью нескольких механизмов, что может привести к нарушению эпителиального барьера и эпителиального ответа. Можно считать, что *NHE3* играет критическую роль в составе кишечной микробиоты, и его дефицит может способствовать дисбактериозу у пациентов с ВЗК [49]. Таким образом, у пациентов с ВЗК генетические, экологические и микробные влияния хозяина сходятся и приводят к дисрегуляции иммунного ответа слизистой оболочки против комменсальной кишечной микробиоты. Мутации *GUCY2C* и *SLC9A3* представляют собой моногенетические варианты, которые обеспечивают высокую восприимчивость к развитию ВЗК с ранним и поздним началом [33].

Диспансерное наблюдение осуществляется генетиком и гастроэнтерологом. Поскольку часто пациенты с классической натриевой диареей не имели известных мутаций, это указывает на то, что другие гены ответственны за заболевание и за его генетическую гетерогенность. Прогресс развития генетики должен стимулировать дальнейший поиск му-

Дифференциальный диагноз врожденной натриевой диареи  
Differential diagnosis of congenital sodium diarrhea

| Дифференциально-диагностические признаки / Differential diagnostic signs                                                                                                         | Классическая натриевая диарея / Classical sodium diarrhea | Синдромальная натриевая диарея / Syndromic sodium diarrhea                                                                                                                                                           | Врожденная хлоридная диарея / Congenital chloride diarrhea | Болезнь цитоплазматических включений микроворсинок / Microvillus inclusion disease                                                                                                                                              | Эпителиальная дисплазия (тафтинговая энтеропатия) / Epithelial dysplasia (tufting enteropathy)                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Полигидрамнион / Polyhydramnion                                                                                                                                                  | Характерно / Characteristically                           | Характерно / Characteristically                                                                                                                                                                                      | Характерно / Characteristically                            | Обычно отсутствует / Usually absent                                                                                                                                                                                             | Обычно отсутствует / Usually absent                                                                                            |
| Увеличение живота из-за расширенных заполненных жидкостью петель кишечника (псевдоасцит) / Abdominal enlargement due to enlarged fluid-filled intestinal loops (pseudo-ascites). | Характерно / Characteristically                           | Характерно / Characteristically                                                                                                                                                                                      | Характерно / Characteristically                            | Отсутствует / Absent                                                                                                                                                                                                            | Отсутствует / Absent                                                                                                           |
| Внекишечные проявления / Extraintestinal manifestations                                                                                                                          | Отсутствует / Absent                                      | Атрезия хоан, анальная атрезия, эрозии эпителия роговицы, гипертелоризм, волчья пасть, полидактилия / Atresia of the choan, anal atresia, erosion of the corneal epithelium hypertelorism, cleft palate, polydactyly | Отсутствует / Absent                                       | Отсутствует / Absent                                                                                                                                                                                                            | Отсутствует / Absent                                                                                                           |
| Морфологические данные / Morphological data                                                                                                                                      | Нет специфических данных / No specific data               | Атрофия ворсинок и наличие фокальных эпителиальных «пучков» / Atrophy of the villi and the presence of focal epithelial "tuft"                                                                                       | Нет специфических данных / No specific data                | Атрофия ворсинок и потеря микроворсинок. Включенные микроворсинки и секреторные гранулы на электронной микроскопии / Atrophy of villi and loss of microvilli. Included microvilli and secretory granules by electron microscopy | Атрофия ворсинок и наличие фокальных эпителиальных «пучков» / Atrophy of the villi and the presence of focal epithelial "tuft" |
| Мутантный ген / Mutant gene                                                                                                                                                      | <i>SLC9A3</i> (NHE3)<br><i>GUCY2C</i> (GC-C)              | <i>SPINT2</i>                                                                                                                                                                                                        | <i>SLC26A3</i> (DRA)                                       | <i>MYO5B</i> , <i>STX3</i>                                                                                                                                                                                                      | <i>EPCAM</i>                                                                                                                   |

таций при натриевой диарее, а также дальнейшие исследования лекарств и пептидов для восстановления или усиления  $\text{Na}^+$ -абсорбции при диарейных расстройствах [33]. Профилактика не разработана.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на редкость врожденной натриевой диареи, педиатры должны быть информированы об особенностях этого заболевания для своевременной диагностики и лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Губернаторова Т.Ю., Сидорова И.В. Энтеропатический акродерматит // Медицина: теория и практика. – 2020. – Т. 4. – № 1. – С. 71–79. [Gubernatorova Tyu, Sidorova Iv. Acrodermatitis enteropathica. *Medicine: theory and practice*. 2020;4(1):71-79. (In Russ.)]
2. Думова Н.Б., Арсентьев В.Г., Богданов И.Ю., Иванов Д.В. Врожденная натриевая диарея // Педиатрия. – 2017. – Т. 96. – № 6. – С. 173–176. [Dumova NB, Arsentiev VG, Bogdanov IY, Ivanov DV.

- Congenital sodium diarrhea. *Pediatrics*. 2017;96(6): 173-176. (In Russ.]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-173-176>.
3. Иванов Д.О., Новикова В.П., Прокопьева Н.Э. Врожденная диарея с гипериммуноглобулинемией Е и отсутствием островков Лангерганса // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 92–94. [Ivanov DO, Novikova VP, Prokopyeva NE. Enteropathy. X-linked syndrome. *Medicine: theory and practice*. 2019;4(1):92-94. (In Russ.)]
  4. Иванов Д.О., Новикова В.П., Замятина Ю.Е. Синдромальная (фенотипическая) диарея – трихогепатоэнтерический синдром // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 95–100. [Ivanov DO, Novikova VP, Zamyatina JuE. Syndromic diarrhea/tricho-hepato-enteric syndrome. *Medicine: theory and practice*. 2019;4(1):95-100. (In Russ.)]
  5. Иванов Д.О. Нарушения кислотно-основного состояния // Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. В 2-х т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 122–155. [Ivanov DO. Disorders of the acid-base state. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 122-155. (In Russ.)]
  6. Иванов Д.О. Нарушения обмена натрия // Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. В 2 т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 242–280. [Ivanov DO. Disorders of sodium metabolism. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 242-280. (In Russ.)]
  7. Иванов Д.О., Мавропуло Т.К. Нарушения функций надпочечников // Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. В 2-х т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 946–962. [Ivanov DO, Mavropulo TK. Adrenal dysfunction. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 946-962. (In Russ.)]
  8. Иванов Д.О., Новикова В.П. Врожденная мальабсорбция глюкозы и галактозы // Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. В 2-х т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 920–924. [Ivanov DO, Novikova VP. Congenital malabsorption of glucose and galactose. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 920-924. (In Russ.)]
  9. Иванов Д.О., Новикова В.П., Петренко Ю.В. Мальабсорбция лактозы // Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. В 2-х т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 911–919. [Ivanov DO, Novikova VP, Petrenko YuV. Lactose malabsorption. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 911-919. (In Russ.)]
  10. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – № 2. – С. 42–50. [Kareva MA, Chugunov IS. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):42-50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl201460242-50>.
  11. Новикова В.П., Воронцова Л.В. Болезнь цитоплазматических включений микроворсинок // Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. В 2-х т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 940–945. [Novikova VP, Vorontsova LV. Disease of cytoplasmic inclusions of microvilli. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 940-945. (In Russ.)]
  12. Новикова В.П., Воронцова Л.В., Тихомирова К.К. Врожденная недостаточность сахаразы-изомальтазы у новорожденных // Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. В 2-х т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 925–928. [Novikova VP, Vorontsova LV, Tikhomirova KK. Congenital insufficiency of sucrose-isomaltase in newborns. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 925-928. (In Russ.)]
  13. Новикова В.П., Воронцова Л.В., Тихомирова К.К. Врожденная хлоридная диарея // Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. В 2-х т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 929–931. [Novikova VP, Vorontsova LV, Tikhomirova KK. Congenital chloride diarrhea. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 929-931. (In Russ.)]
  14. Шабалов Н.П. Детские болезни. 8-е изд. В 2 т. Т. 1. – СПб.: Питер, 2017. – С. 684–685. [Shabalov NP. *Detskie bolezni*. 8<sup>th</sup> ed. Vol. 1. Saint Petersburg: Piter; 2017. P. 684–685. (In Russ.)]
  15. Шабалов Н.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., и др. Основы перинатологии: учебник для студентов медицинских вузов. 3-е изд. – М., 2004. – 633 с. [Shabalov NP, Tsvelev YuV, Kira EF, et al. *Osnovy perinatologii: uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov*. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow; 2004. 633 p. (In Russ.)]

16. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet.* 2011;43(3):246-252. <https://doi.org/10.1038/ng.764>.
17. Arshad N, Visweswariah SS. The multiple and enigmatic roles of guanylyl cyclase C in intestinal homeostasis. *FEBS Lett.* 2012;586(18):2835-2840. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.07.028>.
18. Booth IW, Stange G, Murer H, et al. Defective jejunal brush-border Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange: a cause of congenital secretory diarrhoea. *Lancet.* 1985;1(8437):1066-1069. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92369-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92369-4).
19. Camilleri M, Carlson P, Acosta A, et al. RNA sequencing shows transcriptomic changes in rectosigmoid mucosa in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: a pilot case-control study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;306(12): G1089-G1098. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00068.2014>.
20. Cha B, Kim JH, Hut H, et al. cGMP inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter 3 (NHE3) requires PDZ domain adapter NHERF2, a broad specificity protein kinase G-anchoring protein. *J Biol Chem.* 2005;280(17): 16642-16650. <https://doi.org/10.1074/jbc.M500505200>.
21. Chen T, Kocinsky HS, Cha B, et al. Cyclic GMP Kinase II (cGKII) inhibits NHE3 by altering its trafficking and phosphorylating NHE3 at three required sites: identification of a multifunctional phosphorylation site. *J Biol Chem.* 2015;290(4):1952-1965. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.590174>.
22. Coates AJ, Crofton PM, Marshall T. Evaluation of salt supplementation in CF infants. *J Cyst Fibros.* 2009;8(6):382-385. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.08.006>.
23. Dimitrov G, Bamberger S, Navard C, et al. Congenital Sodium Diarrhea by mutation of the SLC9A3 gene. *Eur J Med Genet.* 2019;62(10):103712. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103712>.
24. Faller N, Gautschi I, Schild L. Functional analysis of a missense mutation in the serine protease inhibitor SPINT2 associated with congenital sodium diarrhea. *PLoS One.* 2014;9(4):94267. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094267>.
25. Fell JM, Miller MP, Finkel Y, et al. Congenital sodium diarrhea with a partial defect in jejunal brush border membrane sodium transport, normal rectal transport, and resolving diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;15(2):112-116. <https://doi.org/10.1097/00005176-199208000-00002>.
26. Fiskerstrand T, Arshad N, Haukanes BI, et al. Familial diarrhea syndrome caused by an activating GUCY2C mutation. *N Engl J Med.* 2012 Apr 26;366(17):1586-95. doi: 10.1056/NEJMoa1110132.
27. Fiskerstrand T. Diagnostic success with pitfalls [Editorial]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2015 Nov 03; 135(20):1812. doi: 10.4045/tidsskr.15.1062.
28. Friis S, Sales KU, Schafer JM, et al. The protease inhibitor HAI-2, but not HAI-1, regulates matriptase activation and shedding through prostasin. *J Biol Chem.* 2014;289(32):22319-22332. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.574400>.
29. Ghishan FK, Kiela PR. Small intestinal ion transport. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(2):130-134. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32834e7bc3>.
30. Heinz-Erian P, Akdar Z, Haerter B, et al. Decreased urinary sodium-to-urinary creatinine ratio identifies sodium depletion in pediatric acute gastroenteritis. *Klin Padiatr.* 2016;228(1):24-28. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1559689>.
31. Heinz-Erian P, Muller T, Krabichler B, et al. Mutations in SPINT2 cause a syndromic form of congenital sodium diarrhea. *Am J Hum Genet.* 2009;84(2):188-196. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.01.004>.
32. Holmberg C, Perheentupa J. Congenital Na<sup>+</sup> diarrhea: a new type of secretory diarrhea. *J Pediatr.* 1985;106(1):56-61. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(85\)80465-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80465-0).
33. Janecke AR, Heinz-Erian P, Müller T. Congenital sodium diarrhea: a form of intractable diarrhea, with a link to inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(2):170-176. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001139>.
34. Janecke AR, Heinz-Erian P, Yin J, et al. Reduced sodium-proton exchanger NHE3 activity causes congenital sodium diarrhea. *Hum Mol Genet.* 2015;24(23): 6614-6622. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv367>.
35. Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, et al. Advances in evaluation of chronic diarrhea in infants. *Gastroenterology.* 2018;154(8):2045-2059.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.067>.
36. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012;491(7422): 119-124. <https://doi.org/10.1038/nature11582>.
37. Kiela PR, Laubitz D, Larmonier CB, et al. Changes in mucosal homeostasis predispose NHE3 knockout mice to increased susceptibility to DSS-induced epithelial injury. *Gastroenterology.* 2009;137(3):965-975. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.043>.
38. Larmonier CB, Laubitz D, Hill FM, et al. Reduced colonic microbial diversity is associated with colitis in NHE3-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;305(10):667-677. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00189.2013>.
39. Laubitz D, Larmonier CB, Bai A, et al. Colonic gene expression profile in NHE3-deficient mice: evidence for spontaneous distal colitis. *Am J Physiol Gastro-*

- intest Liver Physiol.* 2008;295(1):63-77. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90207.2008>.
40. Müller T, Rasool I, Heinz-Erian P, et al. Congenital secretory diarrhea caused by activating germline mutations in GUCY2C. *Gut.* 2016;65(8):1306-1313. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309441>.
  41. Muller T, Wijmenga C, Phillips AD, et al. Congenital sodium diarrhea is an autosomal recessive disorder of sodium/proton exchange but unrelated to known candidate genes. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1506-1513. <https://doi.org/10.1053/gast.2000.20514>.
  42. Online Mendelian Inheritance in Man database. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
  43. Rajendran VM, Kumar NS, Tse CM, et al. Na-H exchanger isoform-2 (NHE2) mediates butyrate-dependent Na<sup>+</sup> absorption in dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis. *J Biol Chem.* 2015; 290(42):25487-25496. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.654277>.
  44. Salomon J, Goulet O, Canioni D, et al. Genetic characterization of congenital tufting enteropathy: epcam associated phenotype and involvement of SPINT2 in the syndromic form. *Hum Genet.* 2013;133(3):299-310. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1380-6>.
  45. Sivagnanam M, Janecke AR, Müller T, et al. Case of syndromic tufting enteropathy harbors SPINT2 mutation seen in congenital sodium diarrhea. *Clin Dysmorphol.* 2010;19(1):48. <https://doi.org/10.1097/MCD.0b013e328331de38>.
  46. Sivagnanam M, Mueller JL, Lee H, et al. Identification of EpCAM as the gene for congenital tufting enteropathy. *Gastroenterology.* 2008;135(2):429-437. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.036>.
  47. Szabo R, Uzzun Sales K, Kosa P, et al. Reduced prostasin (CAP1/PRSS8) activity eliminates HAI-1 and HAI-2 deficiency-associated developmental defects by preventing matriptase activation. *PLoS Genet.* 2012;8(8):1002937. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002937>.
  48. Wiegerinck CL, Janecke AR, Schneeberger K, et al. Loss of syntaxin 3 causes variant microvillus inclusion disease. *Gastroenterology.* 2014;147(1):65-68. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.002>.
  49. Yeruva S, Farkas K, Hubricht J, et al. Preserved Na<sup>(+)</sup>/H<sup>(+)</sup> exchanger isoform 3 expression and localization, but decreased NHE3 function indicate regulatory sodium transport defect in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(7):1149-1161. <https://doi.org/10.1002/ibd.21183>.

#### ◆ Информация об авторах

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, ректор, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: doivanov@yandex.ru.

Валерия Павловна Новикова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии, НИЦ. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

#### ◆ Information about the authors

Dmitry O. Ivanov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: doivanov@yandex.ru.

Valeria P. Novikova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia. E-mail: novikova-vp@mail.ru.