

И. А. Козыро¹, А. Г. Белькевич¹, Ю. Л. Шинкоренко²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ ХЛОРИДНОЙ ДИАРЕИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹
УЗ «2-я городская детская клиническая больница»²

Врожденная хлоридная диарея (ВХД, врожденная хлоридорея или синдром Дарроу-Гэмбла) – вариант тяжелого синдрома мальабсорбции электролитов, передающийся по аутосомно-рецессивному типу наследования и проявляющийся обильным водянистым стулом с массивной потерей хлоридов и дегидратацией. Новорожденные с данным заболеванием требуют адекватной заместительной терапии с первых часов жизни, так как ее отсутствие приводит к выраженным электролитным нарушениям и обезвоживанию. Однако описаны случаи ВХД, при которых младенцы выживали без лечения, но в дальнейшем у них наблюдалась задержка темпов физического и психо-моторного развития, поражение почек и гиперальдостеронизм как результат гипохлоремии, гипокалиемии и метаболического алкалоза.

В статье представлены данные о патогенезе, клинической картине, диагностических критериях и симптоматической терапии ВХД, а также результаты собственного наблюдения за пациентом с ВХД.

Ключевые слова: алкалоз, гипокалиемия, гипохлоремия, диарея.

I. A. Kazyra¹, A. G. Bialkevich¹, Y. L. Shynkarenka²

CLINICAL CASE OF CONGENITAL CHLORIDE DIARRHEA

Congenital chloride diarrhea (CCD, congenital chloridorrhea and syndrome Darrow-Gamble) is variant of a severe syndrome of electrolyte malabsorption transmitted by autosomal recessive inheritance and manifested by profuse watery stool with massive loss of chlorides and dehydration. Newborn children with CCD need adequate replacement treatment from the first hours of life to prevent electrolyte disorders and dehydration. However, CCD cases, when newborn babies survived even without therapy, were described. But further growth delay, retardation of psychomotor development, nephropathy and hyperaldosteronism was observed as a result of hypochloremia, hypokalemia and metabolic alkalosis.

The article describes a pathogenesis, clinical picture, diagnostic criteria, symptomatic therapy and results of our own observation of patient with CCD.

Key words: alkalosis, hypochloremia, hypokalemia, diarrhea.

Врожденные хронические диареи являются редкими и трудными для диагностики и лечения заболеваниями. Среди данной патологии наиболее часто встречаемыми являются: врожденная натриевая диарея, врожденный дефицит сахароза-изомальтазы, врожденная мальабсорбция глюкозы-галактозы и врожденный дефицит лактазы.

В 1945 г. D. Darrow and J. Gamble одновременно описали два случая нового заболевания, названного врожденным алкалозом с диареей

или врожденной хлоридной диареей. Через двадцать лет, акцентируя внимание на семейном анамнезе, финские ученые предположили генетическую природу ВХД, а в качестве лечения стали рекомендовать заместительную терапию NaCl и KCl, что было использовано в последующем для предотвращения метаболического дисбаланса, обеспечения нормального роста и развития детей с ВХД [2, 8].

В настоящее время во всем мире зарегистрировано более 250 случаев ВХД. Хотя единичные

случаи заболевания встречаются на всех континентах, географическое распределение ВХД неравномерно. 1/5 часть всех пациентов проживает Финляндии, что составляет от 1:30 000 до 1:40 000 (1–2 новорожденных с ВХД в год). Другими странами с заболеваемостью ВХД выше среднего являются Польша (1:200 000), Кувейт и Саудовская Аравия (от 1:3200 до 1:5000), что объясняется большим количеством кровнородственных браков в Персидском регионе. Однако точные цифры заболеваемости на популяционном уровне остаются неопределенными [1, 7, 8].

В 2021 г. L. D. Meglio с соавторами провели систематический обзор 57 статей о ВХД, опубликованных в период с 1965 по 2019 гг. в PUBMED и EMBASE. Проведен анализ следующих данных 193 пациентов с ВХД: анамнестические и клинические особенности, тактика ведения и последующего наблюдения. Наиболее распространенными анамнестическими признаками были отягощенная наследственность по хронической диарее (44,4 %), кровное родство родителей (75,0 %), многоводие (98,3 %), преждевременные роды (78,6 %) и отсутствие мекония (60,7 %). Средний возраст манифестации ВХД составил 6,63 дня, возраст на момент постановки диагноза – 60 дней. Все пациенты получали заместительную терапию NaCl и/или KCl. Об уменьшении симптомов во взрослом возрасте сообщалось в 91,3 % случаев. Наиболее распространенными осложнениями были задержка темпов физического развития (21,6 %) и хроническая болезнь почек (17,7 %). Проведенный анализ большой популяции свидетельствует о необходимости более эффективных стратегий ведения ВХД. Тщательное наблюдение не только педиатров, но и врачей других специальностей является обязательным для лечения этого состояния [5].

Врожденная хлоридная диарея – редкое ауто-сомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена *SLC26A3*, расположенного на хромосоме 7q31 и кодирующего трансмембранный белок в клетках подвздошной и толстой кишки. Генетический дефект синтеза протеина приводит к нарушению всасывания хлоридов в кишечнике и секреции бикарбоната, а тяжелая диарея вызывает значительные потери воды и электролитов, уменьшение объема циркулирующей крови, гиперренинэмию, гиперальдостеронизм, потерю калия почками и в ряде случаев развитие нефропатии [3, 4, 6, 8].

Для ВХД характерны такие пренатальные особенности, как многоводие и расширение петель кишечника плода при ультразвуковом исследовании (УЗИ) к концу второго триместра. Преждевременные роды (в основном за 14 дней до предполагаемого срока), отсутствие мекония и вздутие живота, иногда приводящее к подозрению на кишечную непроходимость и неоправданное хирургическое вмешательство, дают возможность предположить ВХД у новорожденного. Однако у младенца с ВХД обильная диарея может оставаться незамеченной в течение некоторого времени из-за водянистого содержимого, напоминающего мочу [5].

При отсутствии лечения развивается чрезмерная потеря жидкости, снижение веса, обезвоживание и желтуха. Гипонатриемия (Na^+ в сыворотке крови < 130 ммоль/л) и гипохлоремия (Cl^- в сыворотке крови < 100 ммоль/л) сопровождаются метаболическим алкалозом, активацией ренин-ангиотензиновой системы и гипокалиемией. Электролитный дисбаланс в сочетании с тяжелым обезвоживанием обычно приводит к летальному исходу в течение первых недель или месяцев жизни [6].

Диагноз врожденной хлоридной диареи основывается на:

- 1) данных анамнеза;
- 2) типичной клинической картине;
- 3) высокой концентрации Cl^- в фекалиях, превышающей 90 ммоль/л после коррекции дефицита жидкости и электролитов [5].

Однако стоит отметить, что чрезмерный объем или недостаток солевых растворов уменьшают диарею, что приводит к снижению Cl^- в кале до 40 ммоль/л. В таких случаях для диагностики необходимы повторные пробы фекалий [5].

Дифференциальный диагноз включает:

- 1) другие наследственные и секреторные диареи (щелочные фекалии при данных заболеваниях исключают возможность ВХД);
- 2) болезнь Гиршпрунга;
- 3) адреногенитальный синдром;
- 4) синдром Барттера [1].

Лечение. В раннем неонатальном периоде внутривенное введение солевых растворов постепенно сменяется 3–4-разовым пероральным приемом. В младенческом возрасте предпочтение отдается 0,7 % NaCl и 0,3 % KCl с оптимальной дозировкой по Cl^- 6–8 ммоль/кг/сут, тогда как после первых трех лет жизни рекомендуется

использовать более концентрированные растворы (по Cl^- 3–4 ммоль/кг/сут). Необходимо отметить, что превышение количества солевого раствора усиливает диарею за счет осмотических механизмов [5, 7, 8].

Несмотря на терапию, дефект транспорта анионов, опосредованный мутацией гена *SLC26A3*, остается в кишечнике и диарея сохраняется. Хотя относительное количество стула уменьшается с возрастом, потеря электролитов, особенно Cl^- , является непрерывной. Если дозировка солевых растворов недостаточна, гипохлоремия и активная реабсорбция Cl^- как в дистальном отделе толстой кишки, так и в дистальном отделе нефрона приводят к образованию мочи, свободной от Cl^- . Соответственно, адекватная экскреция Cl^- с мочой в дополнение к нормальному электролитному и кислотно-щелочному статусу подтверждает эффективность проводимой терапии [5, 7, 8].

Острые кишечные и респираторные инфекции при ВХД могут привести к опасным осложнениям из-за склонности к быстрому обезвоживанию и гипокалиемии, поэтому оптимальным методом лечения ВХД является внутривенное восполнение потерь жидкости и электролитов. В то время как другие диарейные заболевания характеризуются ацидозом, основной особенностью острой дегидратации при ВХД является метаболический алкалоз, следовательно, терапия должна быть без бикарбоната [5, 8].

Прогноз. Оптимальная и своевременно назначенная в детском возрасте комбинированная терапия NaCl и KCl защищает от распространенных осложнений ВХД: постоянной дегидратации и гипозлектролитемии, замедления темпов физического и психо-моторного развития, поражения почек. У взрослых пациентов главной целью ведения ВХД является не только прием солевых растворов, но и ранняя диагностика и лечение внекишечных проявлений заболевания (паховые грыжи, хроническая болезнь почек, гиперурикемия, мужское бесплодие) [3, 5].

Клинический случай

Мальчик М. 27.10.2018 г. р. от 2 беременности, 2 срочных родов путем кесарева сечения в сроке 35 недель. Масса тела при рождении – 3620 г, длина тела – 51 см. Оценка по шкале Апгар 5/ИВЛ. В течение 3 недель ребенок находился в отделении выхаживания новорожденных, выписан домой под наблюдение участкового педиатра.

Акушерско-гинекологический анамнез отягощен: с 23 недели беременности при УЗИ плода диагностирована высокая кишечная непроходимость и полидактилия левой стопы, с 25 недели – многоводие, herpes labialis во втором триместре.

13.04.2019 г. в возрасте 5 месяцев мальчик заболел острой респираторной инфекцией, на фоне которой появились слабость и отказ от еды. По тяжести состояния ребенок госпитализируется в УЗ «4-я городская детская клиническая больница» г.Минска, где по результатам кислотно-основного состояния (КОС) выявлен метаболический алкалоз, гипокалиемия и гипохлоремия (КОС от 23.04.2019: pH – 7,58, бикарбонат – 34 ммоль/л, основания – 7,3 ммоль/л, калий – 2 ммоль/л, хлориды – 88 ммоль/л). Для дальнейшего обследования с диагнозом синдром Бартера? ребенок перевелся в Республиканский центр детской нефрологии и заместительной почечной терапии (ЗПТ).

24.04–13.05.2019 г. – первая госпитализация мальчика в Республиканский центр детской нефрологии и ЗПТ. Состояние при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии тяжелое, стабильное. В сознании, реагирует на смотр, крик громкий, отмечается мышечная гипотония. Кожные покровы бледные, на лице папулезная сыпь с шелушением, полидактилия левой стопы. Слизистые чистые, влажные. Отеков нет. Тоны сердца громкие, ритмичные систолический шум в 1 и 5 точках. ЧСС – 128 в минуту. АД – 115/75 мм рт. ст. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД – 32 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Стул 1–2 раза в сутки, кашицеобразный, желтый, без патологических примесей. Суточный диурез около 700 мл.

Масса тела – 7540 г (25–75 центили), длина тела – 67 см (25–75 центили). Физическое развитие среднее, гармоничное.

Общий анализ крови (ОАК) от 24.04.2019: снижение гемоглобина до 104 г/л, тромбоцитоз ($787 \cdot 10^9/\text{л}$), остальные показатели в пределах возрастной нормы; от 13.05.2019: тромбоцитоз ($537 \cdot 10^9/\text{л}$), эозинофилия (8 %).

Общий анализ мочи (ОАМ) от 24.04.2019 и 29.04.2019 – без патологии.

Биохимический анализ крови (БАК) от 24.04.2019, 06.05.2019 и 13.05.2019 – без патологии.

Показатели КОС за время госпитализации представлены на рисунке 1.

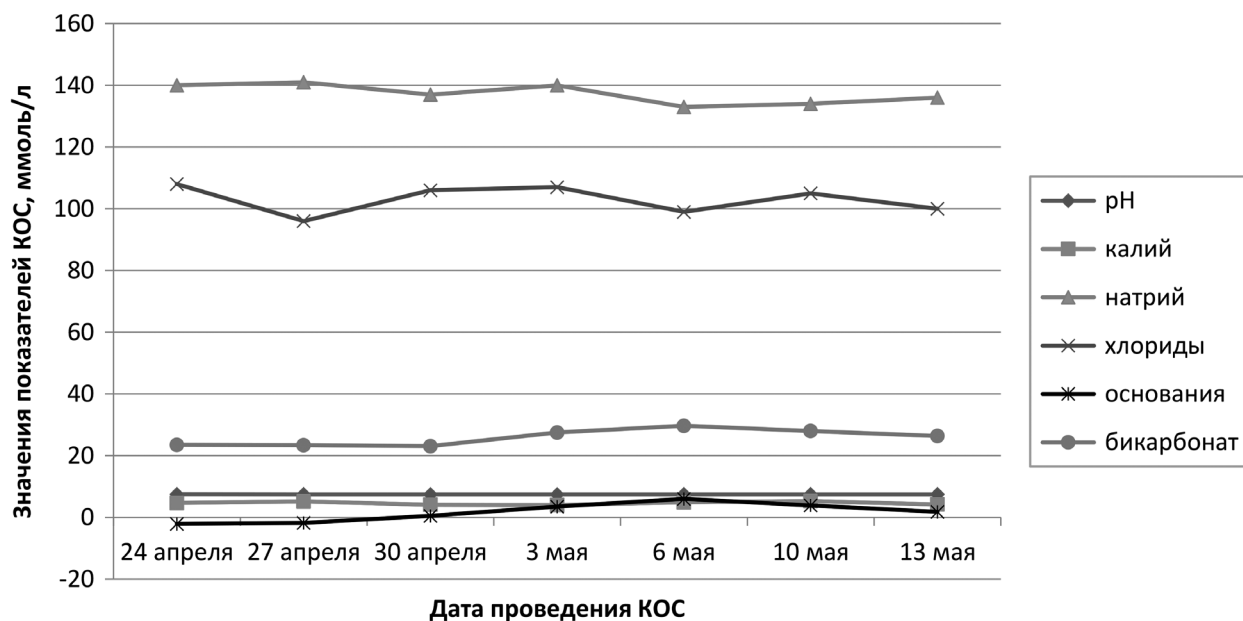


Рисунок 1. Динамика показателей КОС на фоне проводимой терапии при первой госпитализации

УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и мочевыделительной системы (МВС), нейросонография от 25.05.2019 – без экоструктурной патологии.

Электрокардиография (ЭКГ) от 25.04 и 29.04.2019, холтеровское мониторирование от 10.05.2019 – без патологии.

Эхокардиоскопия с исследованием дуги аорты и сосудов брюшной аорты от 25.04.2019: бicuspidальный аортальный клапан; функционирующее овальное окно (ФОО) диаметром 2,0 мм; структурная аномалия сердца – несколько дополнительных хорд полости левого желудочка (ДХПЛЖ).

Осмотр кардиолога 13.05.2019: ВПС: бicuspidальный аортальный клапан. МАРС: ФОО. ДХПЛЖ.

Уролог от 02.05.2019: физиологическое сужение крайней плоти.

Невролог от 24.04.2019: задержка темпов моторного развития вследствие энцефалопатии смешанного генеза.

Гормональное исследование от 22.04.2019: уровень ренина и альдостерона в пределах возрастной нормы.

С учетом жалоб (слабость, отказ от еды), анамнеза заболевания (появление жалоб на фоне переносимой ОРИ), анамнеза жизни (преждевременные роды, герпетическая инфекция, высокая кишечная непроходимость и многоводие при УЗИ плода), данных осмотра (мышечная гипотония, высыпания на коже лица с шелушением), лабораторных данных (в КОС – метаболический алкалоз, гипокалиемия и гипохлоремия, в ОАК – снижение гемоглобина), результатов инструментальных

методов, заключений врачей-специалистов выставлен диагноз:

основной: Тубулопатия: синдром Бартера (N25.8);

сопутствующий: Множественные врожденные пороки развития: бicuspidальный аортальный клапан. Полидактилия левой стопы. МАРС: ФОО. ДХПЛЖ. Вторичная артериальная гипертензия. Анемия легкой степени. Физиологическое сужение крайней плоти. Атопический дерматит, младенческая форма, локализованный, период неполной ремиссии. Задержка темпов моторного развития вследствие энцефалопатии смешанного генеза.

Проведенное лечение: натрия хлорид 4 ммоль/кг/сут и калия хлорид 2 ммоль/кг/сут внутривенно и per os, амлодипин 1,25 мг 1 раз в сутки.

Ребенок выписан из педиатрического отделения № 1 (для нефрологических больных) в компенсированном состоянии с рекомендациями:

- 1) наблюдение нефролога амбулаторно;
- 2) контроль КОС и БАК 1 раз в 7–10 дней, ОАМ 1 раз в месяц;
- 3) продолжить прием per os 10 % натрия хлорида по 4 мл 6 раз в сутки и 7,5 % калия хлорида по 2,5 мл 6 раз в сутки под контролем КОС;
- 4) амлодипин 1,25 мг 1 раз в сутки под контролем артериального давления;
- 5) консультация генетика в ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

В 07.2019 ребенок консультирован генетиком в ГУ РНПЦ «Мать и дитя». По результатам секве-

нирования ДНК установлено гетерозиготное носительство мутации с.578С>Т во 2 экзоне гена KCNJ1. Мутации в гомозиготном состоянии указанного гена описаны у пациентов со 2 типом синдрома Барттера. С учетом предсказания патогенности мутацию с.578С>Т во 2 экзоне гена KCNJ1 можно расценить как патогенную. Патогенных и условно патогенных мутаций гена SLC12A1 не выявлено. Диагноз: Синдром Барттера, 2 тип. Множественные врожденные пороки развития: Бикуспидальный аортальный клапан преаксилярная полидактилия левой стопы.

В 03.2020, 06.2020, 04.2021, 07.2021 ребенок планово госпитализировался в педиатрическое отделение № 1 (для нефрологических больных) Республиканского центра детской нефрологии и ЗПТ для определения функционального состояния почек, коррекции терапии. При госпитализации в 07.2021 мама стала предъявлять жалобы на ежедневное учащение стула у ребенка до 4 раз в сутки, без патологических примесей в течение 3 последних месяцев, по поводу чего были проведены копрограмма, посев на патогенную кишечную флору (без особенностей) и рекомендовано обследование на целиакию и консультация гастроэнтеролога амбулаторно.

За время наблюдения с 04.2019 по 07.2021 при оценке физического развития не было отмечено задержки весо-ростовых показателей (рисунок 2), что является одним из характерных признаков тубулопатий.

С учетом присоединения синдрома мальабсорбции, наличия клинических признаков, не характерных для синдрома Барттера (артериальная гипертензия и отсутствие задержки темпов физического развития) для исключения сочетанной патологии мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта в рамках генетического синдрома была рекомендована повторная консультация генетика.

В 11.2021 ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование (клиническое секвенирование генома): установлена мутация гена SLC26A3, характерная для врожденной хлоридной диареи.

Последняя госпитализация ребенка с 17.03. по 30.03.22. Жалоб на момент осмотра мама не предъявляет. Общее состояние средней тяжести, компенсированное. Ребенок активный, аппетит и сон не нарушены. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, чистые, сухие. Отеков

нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, мягкие, безболезненные. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум в 1 и 5 точках, ЧСС – 102 в минуту. АД – 95/60 мм рт. ст. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧД – 26 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Стул 3–4 раза в сутки, разжиженный, без патологических примесей. Суточный диурез около 1000 мл.

Масса тела 19 кг (90–97 центили), длина тела 101 см (25–75 центили). Физическое развитие резко дисгармоничное.

КОС от 18.03.22: рН – 7,4, бикарбонат – 25,5 ммоль/л, основания – 1,3 ммоль/л, калий – 4,2 ммоль/л, хлориды – 103 ммоль/л (норма).

БАК, ОАК, ОАМ от 18.03.22: возрастная норма.

Суточная экскреция оксалатов от 23.03.22: 18,48 мг/сут (выше нормы).

Биохимический анализ мочи от 25.03.22: калий – 32,42 (25–125) ммоль/сут, натрий – 26,45 (130–260) ммоль/сут, хлориды 14,8 (170–210) ммоль/сут.

СКФ по Шварцу от 30.03.22: 83,5 мл/мин/1,73 м².

УЗИ ОБП, МВС, щитовидной железы, ЭКГ от 18.03.22: без патологии.

Эхокардиоскопия с исследованием дуги аорты и сосудов брюшной аорты от 25.03.2022: бикуспидальный аортальный клапан; структурная аномалия сердца – несколько ДХПЛЖ.

Проведенное лечение: 10 % натрия хлорид, 7,5 % калия хлорид, амлодипин.

С учетом анамнеза заболевания, данных осмотра, результатов генетического, лабораторных и инструментальных методов исследования ребенку выставлен диагноз:

основной: Врожденная хлоридная диарея 1 типа с аутосомно-рецессивным типом наследования (OMIM:214700);

сопутствующий: Множественные врожденные пороки развития: бикуспидальный аортальный клапан. Преаксилярная полидактилия левой стопы. MAPC: ДХПЛЖ. Вторичная артериальная гипертензия. Ожирение с ИМТ 18,62 кг/м², стабильное течение Оксалатная кристаллурия. Атопический дерматит, младенческая форма, локализованный, период ремиссии.

Ребенок выписан из педиатрического отделения № 1 (для нефрологических больных) в компенсированном состоянии с рекомендациями:

1. Наблюдение нефролога, гастроэнтеролога амбулаторно.

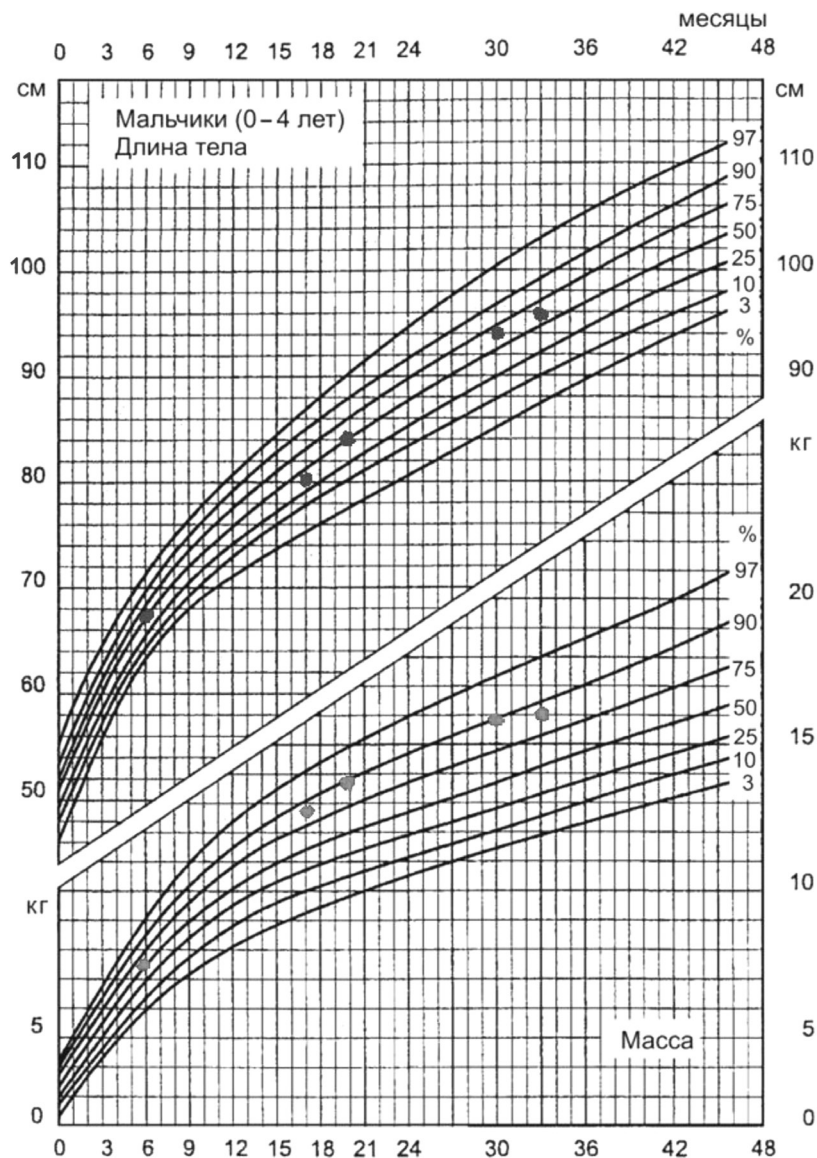


Рисунок 2. Соматограмма пациента М. за период наблюдения

2. Гипооксалатная диета + достаточный питьевой режим.

3. Контроль кос 1 раз в 7–10 дней, бак и оам 1 раз в месяц.

4. Продолжить прием *per os* 10 % натрия хлорида по 9 мл 6 раз в сутки и 7,5 % калия хлорида по 10 мл 6 раз в сутки под контролем кос.

5. Амлодипин 1,25 мг 1 раз в сутки под контролем артериального давления.

Заключение

Представленный клинический случай показывает сложность диагностики врожденной хлоридной диареи. Подробный анамнез (течение и осложнения беременности, результаты УЗИ плода), правильная интерпретация клинических и лабораторных данных, возможность проведе-

ния генетического тестирования, мультидисциплинарный подход способствуют своевременной постановке диагноза, назначению адекватной терапии и профилактике осложнений.

Литература

1. 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 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63(2). – С. 73–78. – doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-73-78.
2. Gujrati, K., Rahman A. J., Gulsher. Congenital chloride losing diarrhea // Case Reports J Pak Med Assoc. – 2014. – Vol. 64(3). – P. 339–41.
3. Hasosah, M., Alqahtani A., Almehaidib A., Qurashi M. Congenital Chloride Diarrhea and Childhood Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Case Series // Inflamm Bowel Dis. – 2021. – Vol. 27(5). – P. e57–e58. – doi: 10.1093/ibd/izaa333.

4. *Kamal, N. M., Khan H. Y., El-Shabrawi M. H.F., Sherief L. M.* Congenital chloride losing diarrhea: A single center experience in a highly consanguineous population // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98(22). – P. e15928. – doi: 10.1097/MD.00000000000015928.

5. *Meglio, L. D, Castaldo G., Mosca C., Paonessa A., Gelzo M., Esposito M. V., Canani R. B.* Congenital chloride diarrhea clinical features and management: a systematic review // *Pediatr Res.* – 2021. – Vol. 90(1). – P. 23–29. – doi: 10.1038/s41390-020-01251-2. Epub 2020 Nov 10.

6. *Podracká, U., Chocholová M.* The first cases of genetically confirmed congenital diarrhea with chloride loss in Slovakia // *Vnitr Lek.* – 2020. – Vol. 66(3). – P. 186–189.

7. *Sajid, A., Riaz S., Riaz A., Safdar B.* Congenital chloride diarrhoea // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Vol. 12(12). – P. e229012. – doi: 10.1136/bcr-2018-229012.

8. *Wedenoja, S., Höglund P., Holmberg C.* Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhea // *Review Aliment Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 31(4). – P. 477–85. – doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04197.x. Epub 2009 Nov 11.

References

1. *Zaharova, I. N., Majkova I. D., Kuznecova O. A., Goncharova L. V., Holodova I. N., Zajdenvarg G. E., Dmitrieva Yu. A., Borzakova S. N., Radchenko E. V., Vorob'eva A. S.* Hloridnaya diareya u rebenka 8 mes zhizni // *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* – 2018. – T. 63(2). – S. 73–78. – doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-73-78.

2. *Gujrati, K., Rahman A. J., Gulsher.* Congenital chloride losing diarrhea // *Case Reports J Pak Med Assoc.* – 2014. – Vol. 64(3). – P. 339–41.

3. *Hasosah, M., Alqahtani A., Almeheidib A., Qurashi M.* Congenital Chloride Diarrhea and Childhood Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Case Series // *Inflamm Bowel Dis.* – 2021. – Vol. 27(5). – P. e57–e58. – doi: 10.1093/ibd/izaa333.

4. *Kamal, N. M., Khan H. Y., El-Shabrawi M. H. F., Sherief L. M.* Congenital chloride losing diarrhea: A single center experience in a highly consanguineous population // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98(22). – P. e15928. – doi: 10.1097/MD.00000000000015928.

5. *Meglio, L. D, Castaldo G., Mosca C., Paonessa A., Gelzo M., Esposito M. V., Canani R. B.* Congenital chloride diarrhea clinical features and management: a systematic review // *Pediatr Res.* – 2021. – Vol. 90(1) – P. 23–29. – doi: 10.1038/s41390-020-01251-2. Epub 2020 Nov 10.

6. *Podracká, U., Chocholová M.* The first cases of genetically confirmed congenital diarrhea with chloride loss in Slovakia // *Vnitr Lek.* – 2020. – Vol. 66(3). – P. 186–189.

7. *Sajid, A., Riaz S., Riaz A., Safdar B.* Congenital chloride diarrhoea // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Vol. 12(12). – P. e229012. – doi: 10.1136/bcr-2018-229012.

8. *Wedenoja, S., Höglund P., Holmberg C.* Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhea // *Review Aliment Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 31(4). – P. 477–85. – doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04197.x. Epub 2009 Nov 11.

Поступила 29.06.2022 г.