**Клинический разбор: девочка полутора лет с водянистой диареей и потерей массы тела**

Рудольф АРТАМОНОВ, профессор

На прошедшей в Москве конференции с международным участием «Медицинское образование в России и мире: традиции и современность» академик РАМН А.Чучалин назвал клинический разбор больного на страницах зарубежных научных медицинских журналов инновационным и эффективным методом клинической подготовки не только студентов, но и молодых врачей. При этом посетовал, что в отечественных журналах таких материалов нет. «МГ» полностью разделяет эту точку зрения и публикует клинический разбор (New England Journal of Medicine, 2010), предлагая свои страницы для подобных материалов отечественных клиницистов.

Девочка 18, 5 месяца, родилась доношенной у много рожавшей женщины. Находилась на грудном вскармливании первые 2 месяца, затем получала молокосодержа-щие смеси. В год стала получить цельное молоко. Вскоре после этого появился жидкий водянистый стул до 10-15 раз в день. Рвота и кровь в стуле не отмечались. Спустя 2 месяца стала отказываться от молока, хотя иногда ела сыр. Диарея продолжалась. Употребляла детское питание, бананы и другие фрукты.

Впервые по поводу диареи осмотрена врачом в 18 месяцев. Установлено, что за последние 7 месяцев ее масса тела снизилась с 56 до 10 перцентилей. При обследовании: лейкоциты - 9700/мм3; нейтрофилы 32%; лимфоциты 65%; моноциты 1% и атипичные лимфоциты 2%; тромбоциты 431000/мм3. Гематокрит и эритроциты в норме. Глобулины плазмы крови 2, 5 г/дл. В биохимическом анализе крови электролиты, глюкоза, общий белок, альбумин, билирубин и кальций - также в норме. Исследование стула на яйца глистов, паразиты, жир, волокна дало отрицательный результат. Кишечные патогены также не были выявлены. Больная была направлена в гастроэнтерологическое отделение общей больницы штата Массачусетс (США), где пробыла 3 недели.

Мать больной сообщила, что водянистый стул был с примесью зелени, цвета горчицы. Хотя стул был до 15 раз в день, девочка оставалась здоровой, активной, но в последние 2 месяца нарастала раздражительность. Девочка стала отказываться от молочных продуктов и смесей. Ее излюбленной едой были макароны и сыр, пицца, лазанья, йогурт. Она получила прививки по возрасту, не принимала лекарств и не страдала аллергией. Жила с родителями и двумя старшими сестрами. Ее мать и тетя по материнской линии в детстве подвергались урогологическим процедурам. Бабушка по матери страдала сахарным диабетом 2-го типа и гипотиреоидизмом. Старший брат был умственно отсталым, другие дети в семье были здоровы.

При обследовании в отделении: живот мягкий, безболезненный, без увеличения внутренних органов и внутрибрюшных объемных образований. Сыпь в промежности по распространенности соответствует памперсам. На других участках кожа чистая. Стул водянистый, с твердыми частицами. Анализ кала на скрытую кровь - отрицательный. Результаты УЗИ внутренних органов без патологии. В положении больной на животе определялось небольшое количество жидкости в правой подвздошной области. Расширений чашечек и мочеточников, асцита или плеврального выпота не отмечено.

Пять дней спустя при эндоскопическом исследовании желудочно-кишечного тракта слизистая оболочка пищевода, желудка и 12-перстной кишки без признаков воспаления. Колоноскопическое исследование выявило множественные узелки в прямой кишке, сигмовидной и нисходящей. Была взята биопсия. Гистология - узелки сигмовидной и прямой кишок содержат лимфоидные агрегаты. Исследование ткани из желудка и дуоденум - без отклонений. Биопсийный материал из тонкой кишки не выявил дисахаридазной недостаточности. Исследование на IgA-эндомизиальные антитела и IgA- и IgG-антитела к тканевой трансглютаминазе дали отрицательный результат. RAS-тест на пять пищевых аллергенов также был отрицательным.

При повторном визите в отделение результаты физикального исследования были без изменения. Потовый тест выявил уровень хлоридов с правой и левой руки в пределах нормы. Генетическое исследование на муковисцидоз (508 FIRST test, Ambry Genetics) не выявило мутаций. Уровень панкреатической эластазы в кале был 85 мг/г (референтные значения > 201мг/г). Однако результат имел ограниченное значение, так как стул был водянистый. Культуральное исследование стула выявило рост Aeromonas. Триметапримсульфаметоксазол per os был назначен на 2 недели.

ОБСУЖДЕНИЕ

Д-р Neal LeLeiko отметил, что эта больная росла до 1 года нормально. Это исключает многие причины врожденной диареи, которые в типичных случаях начинаются с первых дней после рождения. Хронический характер диареи является наиболее информативной чертой у больной. В анамнезе отсутствуют указание на рецидивы острой диареи. Диарея по времени совпала с потреблением цельного молока, однако каких-либо других симптомов не было. Не было крови в стуле, нет оснований считать, что у ребенка пищевая аллергия.

Задержка массы тела и в дальнейшем потеря ее обусловили безотлагательное обследование больной. До этого симптома диарея не вызывала тревоги у родителей, поскольку потеря массы тела происходила медленно. Необходимо помнить о трех причинах потери массы тела: недостаточное питание, повышенный метболизм и мальабсорбция.

Ребенок отказался от молока и молокосодержащих продуктов. В ее возрасте другая пища едва ли могла бы компенсировать исключение из рациона молока. Поэтому можно полагать, что потребность в калориях не обеспечивалась.

Имеется мало сведений о том, что гиперметаболизм, при котором повышены энергетические траты, ассоциирован с хронической диареей. Эта причина у больной маловероятна.

Лабораторных признаков синдрома мальабсорбции у девочки не выявлено. Если допустить такую возможность, сочетание мальабсорбции с недостаточным потреблением энергии привело бы к более драматической потере массы тела. Лабораторные исследования также не подтвердили наличие целиакии или муковисцидоза. Исследование электролитов в стуле позволило исключить осмотическую диарею. Культуральное исследование стула выявило Aeronomas. Скорее всего, это была случайная находка. Эндоскопические исследования выявили нормальную слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что исключает инвазию патогенов как вероятную причину диареи.

Нет также оснований думать об иммунодефиците. Таким образом, налицо скрытый прогрессирующий процесс, ассоциированный с диареей, потерей массы тела и неопределенными симптомами, включая раздражительность.

Наконец, следует подумать о наличии опухоли с ассоциированным паранеопластическим синдромом.

Паранеопластические синдромы у младенцев с секреторной диареей наиболее вероятно связаны с нейроэндокринным пептидом, таким как вазоактивный интестинальный пептид (ВИП). Прогрессирующее незаметное начало болезни подтверждает этот диагноз. Однако нормальные уровни электролитов и относительная стабильность водного баланаса, изменяющиеся у большинства больных с неоплазмой, говорят против этого диагноза. Повышенная секреция ВИП - достаточно хорошо известный признак, который имеет место менее чем в 1% случаев нейробластных опухолей. Нет достаточных данных предполагать роль других патологических процессов, таких как карциноид или феохромоцитома, или других эндокринных опухолей, хотя ограниченный характер имеющихся данных не позволяет исключить их из дифференциального диагноза. 20-летний опыт изучения ВИП-секреции при нейробластных опухолях показал, что из 22 больных 16 в начале заболевания имели диарею и что средний возраст их был 17 месяцев. Уровеь катехоламинов был повышен. У 17 отмечена гипокалиемия, у 10 - метаболический ацидоз, у 14 - гипонатриемия. Эти даные показывают вариабельность начала электролитных нарушений.

Лечащий врач Sara Bates не исключает другие диагнозы, но уверена, что постепенное прогрессирующее течение болезни у больной, неопределенность симптомов (раздражительность), пограничные значения электролитов - всё указывает на паранеопластический синдром, связанный с секрецией катехоламинов и ВИП, возможно, на ганглионеврому или ганглионейробластому.

Клинический диагноз лечащего врача

- гормонально активная опухоль нервной ткани.

Диагноз д-ра N.Leleiko - паранеопластическая диарея, возможно, в результате повышенной секреции катехоламинов и ВИП в связи с ганглионейробластомой или ганглионевромой.

Dr. Esther Israel отметил, что определение катехоламинов в моче выявило их повышение, уровень ВИП также был повышен - 135 пг/мл (норма < 75). На основании этого было высказано предположение о наличии у больной гормонально активной опухоли, было проведено компьютерное сканирование.

По словам д-ра Michael Gee: КТ грудной клетки, брюшной полости и таза с введением контрастного вещества per os и внутривенно выявили наличие в ретроперитонеальном пространстве объемного образования до 4, 6 см в диаметре. Оно содержало точечные кальцификаты по периферии, примыкало к нижнему полюсу правой почки и отделялось от правого надпочечника, оказывая давление на правую почку и нижнюю полую вену. Других объемных образований выявлено не было, в том числе в поджелудочной железе, лимфатических узлах или легких.

В педиатрической практике наличие кальцификатов в параспинальной области предполагает наличие нейробластной опухоли. Визуально не представляется возможным идентифицировать опухоль как ганглионеврому, ганглионейробластому или нейробластому. Наличие солитарной опухоли показательно для ганглионевромы из-за ее доброкачественного характера. Дифференциальный диагноз следует также проводить с другими поражениями, занимающими ретроперитонеальное пространство: шваннома или нейрофиброма, а также с ретроперитонеальными метастазами других первичных злокачественных опухолей. У данной больной нейробластома наиболее вероятна.

Патологоанатомическая характеристика. Больной была произведена резекция правой параспинальной ретроперитонеальной опухоли размером 4, 3 на 2, 8 см. Она не была интимно связана с каким-либо органом. Дифференциальный диагноз проводился между мезенхимальной опухолью (лейомиома), нервной опухолью (нейрофиброма или ганглионеврома) и, возможно, лимфомой.

Электронная микроскопия показала наличие секретирующих гранул внутри ганглиональных клеток, которые по консистенции были похожи на другие ВИП-секретирующие нейроэндокринные клетки. Гистологически имела место смешанная популяция двух типов клеток. По своим гистологическим характеристикам они имели черты ганглиональных клеток, содержащихся обычно в ганглионевроме.

Ганглионевромы происходят из одиночных клеток-предшественников из нервного гребешка и обычно доброкачественные. Излечиваются путем иссечения. У больной опухоль, похоже, состояла целиком из популяций зрелых клеток - ганглионарных клеток и нейрональных элементов или клеток Шванна без каких-либо менее зрелых элементов или бластоматозных клеток.

Иммуногистохимический анализ показал, что у больной с симптомами ВИП-секретирующей опухоли имела место иммунореактивность к ВИП.

Ганглионевромы спорадически возникают в раннем возрасте и не связаны напрямую с определенными генетическими синдромами. Однако они иногда наблюдались при некоторых генетических синдромах - нейрофиброматоз 1-го типа, Беквита - Видемана, болезни Гиршспрунга, ДиДжоджи. Процесс обычно доброкачественный, но есть сообщения о трансформации их в более агрессивные поражения, возможно, после радиотерапии первичной опухоли, такой как нейробластома.

В данном наблюдении не было признаков злокачественности опухоли - митоза, некроза, метастазов, инвазии в лимфатические узлы. Больная была курабельной и с хорошим прогнозом.

Так как это было локализованное и доброкачественное поражение, не было необходимости в адъювантной химиотерапии. В этом случае хирургическое удаление опухоли является общепринятым подходом. Клинические симптомы практически исчезли после удаления опухоли. Девочка хорошо развивалась, ни клинических, ни рентгенологических признаков рецидива болезни не было. Повторное определение уровня катехоламинов дало нормальные показатели.

При этом типе опухоли после резекции рецидивы крайне редки. Однако некоторые из этих опухолей возникают de novo как ганглионевромы, другие - как нейробластомы.

**Список литературы**

Медицинская газета № 74 29.09.2010