

Белок теряющая энтеропатия после операции Фонтена: описание клинического случая

Камилова А. Т., Усманова К. Ш., Убайходжаева Х. Т.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии
Министерства Здравоохранения РУз, (ул. Чимбай 2, проезд Талант, д. 3, Ташкент, 100179, Узбекистан)

Резюме

Приведено собственное клиническое наблюдение мальчика с белок-теряющей энтеропатией после операции Фонтена. Мальчик С. М., 2 года, поступил с жалобами на боли в животе, вздутие и увеличение живота, частый жидкий стул, периферические отеки на руках и ногах. У ребенка в родильном доме был диагностирован врожденный порок сердца, для коррекции которого проведена операция Фонтена. Через 1 месяц появилась диарея и отеки на лице, руках и ногах. Отеки на время устранялись симптоматической терапией. В возрасте 2х лет ребенок был госпитализирован в отделение гастроэнтерологии нашего центра. При обследовании установлены низкие значения общего белка и альбумина, повышение значений альфа 1-антитрипсина. Был установлен диагноз белок-теряющая энтеропатия после операции

Фонтена. Была назначена диета, обогащенная среднецепочечными триглицеридами, верошпирон и преднизолон. Через 6 месяцев в анамнезе отеков не наблюдалось, общее состояние ребенка было удовлетворительным. Однако в течении последнего года до настоящего времени у мальчика вновь появились незначительные отеки на руках, ногах и на лице, в связи с чем он периодически получает альбуминотрансфузию. Операция Фонтена и белок-теряющая энтеропатия представляют собой разные аспекты медицины, однако иногда один диагноз становится следствием другого.

Мы коллектив авторов провели исследование, обработали, получили результат, и мы считаем, что мы правы, и заявляем, что ответственность за результат и активность в написании материала остается за авторами.

Для переписки:

Усманова

Комола Шавкатовна

e-mail:

kamola.u.sh@gmail.com

Ключевые слова: Белок-теряющая энтеропатия, операция Фонтена, врожденный порок сердца, клиническое наблюдение

EDN: GTJMPU



Protein-Losing Enteropathy after Fontan Operation: A Clinical Case Description

A. T. Kamilova, K. Sh. Usmanova, X. T. Ubayxodjayeva

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, (3, Talant St., Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan)

Summary

Corresponding author:

Komola Sh. Usmonova

e-mail:

kamola.u.sh@gmail.com

The clinical observation of a boy with protein-losing enteropathy after the Fontan operation is presented. The boy, S.M., 2 years old, was admitted with complaints of abdominal pain, bloating, enlarged abdomen, frequent watery stools, and peripheral edema in the arms and legs. The child was diagnosed with a congenital heart defect at birth, for which Fontan surgery was performed. One month later, diarrhea and swelling appeared on the face, arms, and legs. Edema was temporarily relieved by symptomatic therapy. At the age of 2, the child was hospitalized in the gastroenterology department of our center. Examinations revealed low levels of total protein and albumin, and an increase in alpha-1 antitrypsin values. The diagnosis of protein-losing enteropathy after the Fontan

operation was established. The child was prescribed a diet enriched with medium-chain triglycerides, spironolactone, and prednisolone. After 6 months of follow-up, no edema was observed, and the child's overall condition was satisfactory. However, over the past year until the present, the boy has experienced slight swelling in the arms, legs, and face, requiring periodic albumin transfusions. Fontan operation and protein-losing enteropathy represent different aspects of medicine; however, sometimes one diagnosis becomes a consequence of another.

As a collective of authors, we conducted the research, processed the data, obtained results, and we believe that we are correct. We affirm that the responsibility for the results and activity in writing the material remains with the authors.

Keywords: Protein-Losing Enteropathy, Fontan Operation, Congenital Heart Defect, Clinical Observation

Введение

Белок-теряющая энтеропатия (БТЭ) или экссудативная энтеропатия представляет собой клинический синдром, при котором вследствие различных причин происходит потеря сывороточных белков через желудочно-кишечный тракт. Потеря белка через кишечник приводит к гипоальбуминемии, снижению онкотического давления, отёку и транссудации жидкости в полости организма [1]. БТЭ может быть первичной и вторичной. Первичная белок-теряющая энтеропатия (синдром Вальдмана) связана с врожденными дефектами лимфатической системы, которые приводят к расширению и деформации лимфатических сосудов [2, 3]. Вторичная белок-теряющая энтеропатия возникает как следствие других условий или процессов, таких как воспаление, инфекция, опухоли или травмы, которые вызывают повреждения лимфатической системы. Например, хирургическое вмешательство, онкологические заболевания или хронические воспалительные и аутоиммунные процессы могут нарушить нормальную структуру и функцию лимфатических сосудов, что в итоге приводит к вторичной форме кишечной лимфангиоэктазии [4, 5]. Одна из причин, по которой может наблюдаться

вторичная БТЭ, включает больных, которые перенесли операцию Фонтена [6], что является жизнеугрожающим осложнением данной операции. БТЭ развивается у 4–13% пациентов, ассоциируется с высокой смертностью, а пятилетняя выживаемость составляет 46–50% [7, 8]. Но некоторые авторы отмечают, что БТЭ развивается чаще у 10–24% детей. Впервые о развитии БТЭ, связанной с операцией Фонтена, сообщалось в 1980 г [9].

Операция Фонтена часто применяющаяся для лечения сложных врожденных пороков сердца, представляет собой хирургическую процедуру, направленную на улучшение кровообращения в условиях неполного атрио-вентрикулярного разделения. Она направлена на создание альтернативного пути для крови, позволяющего обойти неправильно развившиеся части сердца и легких, для обеспечения необходимой оксигенации [11].

Несмотря на успехи, достигнутые в ведении больных с единственным желудочком, эти пациенты требуют длительного наблюдения с целью своевременной диагностики развития различных осложнений и их коррекции, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периодах.

Результаты

Представляем клиническое наблюдение двухлетнего ребенка после операции Фонтена, осложнившейся вторичной БТЭ.

Больной С. 2 года и 3 мес, обратился к нам с жалобами, со слов матери, на вздутие живота, неустойчивый и жидкий стул, на снижение аппетита, частые афты в ротовой полости, судороги, периферические отеки на лице, руках и ногах. Из анамнеза: ребенок от третьей беременности, вторых родов. Беременность протекала на фоне токсикоза и анемии.

Брак неродственный. Роды протекали без осложнений. Мальчик родился физиологическим путем на 39-й неделе гестации с весом 3500 г, длиной тела 48 см. К груди приложен сразу. Ребенок 40 дней лежал в отделении патологии новорожденных, где был диагностирован врожденный порок сердца – двойное

отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, дефект межжелудочковой перегородки, общее предсердие, гипоплазия левого желудочка. Далее до 1,5 месяцев получал лечение в отделении заболеваний детей раннего возраста в районной больнице по месту жительства. С рождения ребенок был на искусственном вскармливании, с 4 месяцев начали давать молочные каши. Мальчик с рождения состоит на учете у невролога и страдает судорожным синдромом. В 1 год 7 месяцев ему была проведена операция Фонтена в Республиканском Детском Национальном Центре. После выписки через 6–7 дней отмечался подъем температуры, в связи с чем ребенок был госпитализирован в районную больницу по месту жительства. Состояние стало ухудшаться, появились отеки рук и ног, живот стал

увеличиваться в размерах. Ребенок вновь был госпитализирован в Республиканский Детский Национальный центр где находился 1 месяц. Отеки были устранены на фоне фуросемида, неоднократных инфузий 20% альбумина. Спустя 4 дня после выписки у ребенка снова начались отеки, живот сильно увеличился в размере, был вздут и в возрасте 1 год 10 месяцев мальчик был вновь госпитализирован в Детский Национальный центр, где была выполнена контрастная рентгенография ЖКТ (желудочно-кишечный тракт), сделан пассаж ЖКТ и выявлены гастроптоз и долихосигма. После лечения состояние не улучшилось, и в возрасте 2х лет ребенок был госпитализирован РСНПМЦП в отделение Гастроэнтерологии.

При осмотре общее состояние средней тяжести. Вес при поступлении 12 кг (норма), рост-82,5 см (-1 Z-score по критериям Всемирной организации здравоохранения) масса ростовой индекс (+1 Z-score) [12]. Кожные покровы и видимые слизистые чистые и бледные. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, мышечный тонус сохранен. Наблюдаются незначительные отеки на нижних конечностях и кистях рук. Слизистая полости рта бледно розового цвета, на момент осмотра афт нет. Аппетит снижен. Периферические лимфатические узлы не увеличены, подвижные. Мышечный тонус сохранен. Костная система без деформации. Молочные зубы полностью прорезались, частота дыхательных движений 26 в минуту, сатурация-98%. В легких аускультативно выслушивается везикулярное дыхание. Сердцебиение ритмичное, тоны приглушены, Пульс-110 в минуту. Живот увеличен в объеме-48 см, вздут, симметричный, сосудистая сеть не видна, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул 4-5 раз в сутки, полуоформленный. Мочеиспускание свободное.

При обследовании в общем анализе крови отмечен лейкоцитоз- $13,34 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4-9 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови – гипоальбуминемия до 34 г/л (норма 38–54 г/л), гипопроteinемия – 55 г/л (норма 60–80 г/л). Антитела к тканевой транскламиназе Ig A- 2,0 Е/мл (при норме <10 Е/мл). Ig A- 0,84 г/л – норма.

Фекальный α -1- антитрипсин – 120 мг/дл (норма до 26,8 мг/дл). Общий анализ мочи – белок (abs), лейкоциты – 1–2/1, оксалаты+. Удельный вес 1027 г/л. В анализе кала нейтральный жир + и жирные кислоты +. ИФА на ВИЧ инфекцию- отрицательный.

При проведении инструментального обследования получены следующие результаты: На ультразвуковом исследовании органов пищеварения отмечался выраженный пневматоз кишечника. Картина гастроптоза при проведении контрастной рентгенографии ЖКТ. На ирригографии- рентген картина долихосигмы.

На основании анамнеза: появление и повторяющиеся периферические отеки после проведения операции Фонтена, низкие значения общего белка и альбумина, повышения значений фекального альфа-1 антитрипсина был установлен следующий диагноз:

Клинический диагноз: Вторичная белок-теряющая энтеропатия, после операции Фонтена.

Сопутствующий диагноз: Гастроптоз. Долихосигма, в стадии субкомпенсации.

Больному была назначена диета с низким содержанием длинноцепочечных жирных кислот, обогащенная среднецепочечными триглицеридами. Больной в отделении получал левокарнитин, цинк, верошпирон, регидрон, нифуросазид, пробиотики. Дополнительно был рекомендован в качестве питания Пептамен юниор и гормонотерапия преднизолон в таблетках из расчета 1 мг/кг веса в течение 10 дней с постепенным снижением.

Пациент находился на лечении в отделении 14 дней, на фоне лечения общее состояние ребенка улучшилось, живот уменьшился в объеме. Показатели общего белка и альбумина нормализовались.

Мальчик был осмотрен через 3 месяца. За указанный период на фоне диеты с низким содержанием длинноцепочечных жирных кислот ребенок прибавил в весе 2 кг и вырос на 6 см. Через 6 месяцев в анамнезе отеков не наблюдалось, общее состояние ребенка было удовлетворительным. Однако в течении последнего года до настоящего времени у мальчика вновь появились незначительные отеки на руках, ногах и на лице, в связи с тем он периодически получает альбуминтрансфузию.

Обсуждение

Несмотря на успехи, достигнутые в ведении больных после операции Фонтена, эти пациенты требуют длительного наблюдения с целью своевременной диагностики развития различных осложнений и их коррекции, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периодах. К ним относится БТЭ, которая часто недооценивается при выборе терапии [6,7]. Сгурі первым описал БТЭ у пациента с единственным желудочком после операции Фонтана [13]. Считают, что одной из причин развития БТЭ после операции Фонтана является повышение системного венозного давления [14].

Известно, что у некоторых пациентов клинические проявления БТЭ протекают более вяло, гипопроотеинемия может возникать при отсутствии гастроинтестинальных симптомов заболевания. Начало болезни или ее обострение у пациентов часто возникает в течение 2–3 недели после вирусной инфекции [15]. Такая же ситуация прослеживалась и в нашем случае.

Основу восполнения белковых потерь составляет диета, включающая высокое содержание белков (более 2 г/кг в сутки), низкое содержание жиров (менее 25% калоража) с исключением жиров животного происхождения и более высоким, чем в норме, уровнем среднецепочечных триглицеридов, молекулы которых проходят мимо лимфатической системы кишечника и всасываются непосредственно в кровоток. Такой путь всасывания минует нарушенные (дилатированные) хилёзные протоки кишечника и улучшает общий нутритивный статус у пациентов [16]. Вместе с тем, J. Rychik считает, что диетические и нутритивные мероприятия эффективны при некоторых формах БТЭ, связанных с не кардиальными причинами; авторы не обнаружили существенной пользы от них у пациентов с БТЭ после операции Фонтена. Увеличение потребления белка, хотя и может быть полезным в некоторых очень легких случаях, редко компенсирует потери,

происходящие на энтеральном уровне [15]. В случае дальнейшего прогрессирования БТЭ первым дополнительным препаратом становится энтеральный топический глюкокортикоид – будесонид [17].

Если же через 1–2 месяца от начала лечения будесонидом сохраняются или прогрессируют симптомы БТЭ, следует рассмотреть дополнительные препараты. Выбор тактики дальнейшего лечения зависит от клинической ситуации конкретного пациента. При наличии данных за повышенное сопротивление кровотока в мелких сосудах лёгких назначают силденафил для достижения вазодилатации лёгочных сосудов и улучшения транспульмонарного кровотока [15]. Следующим этапом в случае неэффективности силденафила является назначение преднизолона или подкожного введения низкомолекулярного гепарина. Стероидная терапия эффективна у некоторых пациентов при использовании высоких доз (1–2 мг/кг в эквиваленте преднизолона) в течение длительного времени (от нескольких недель до нескольких месяцев) [18, 19]. По данным Andrew P. Copland кортикостероиды эффективны именно у этой группы пациентов [20].

В нашем случае мы зафиксировали относительно длительную ремиссию на фоне преднизолона и диеты с низким содержанием длинноцепочечных жирных кислот, обогащенной среднецепочечными триглицеридами.

Если ни один из этих методов не является эффективным, рассматривают возможность проведения фенестрации предсердной перегородки. Пациенты с БТЭ после операции Фонтена, которые не отвечают на проводимую терапию или находятся в группе высокого риска смертности, должны проходить обследование на предмет проведения трансплантации сердца. Оценка возможности трансплантации должна проводиться одновременно с любым из методов лечения, описанных ранее [11, 21].

Заключение

Операция Фонтана и БТЭ представляют собой разные аспекты медицины, одна связана с хирургией сердца для лечения врожденных пороков, а другая – с редким расстройством лимфатической системы. Однако, зачастую применение первой влечет за собой появление другой. Данные патологии требуют специализированного подхода к лечению и ведения опытными медицинскими

специалистами для достижения наилучших результатов в улучшении здоровья пациентов. В целом, несмотря на ограниченные данные о прогнозе и значительные трудности в лечении, раннее обнаружение, комплексное лечение, а также соблюдение мер по предотвращению осложнений существенно снижают воздействие БТЭ на качество жизни пациента.

Камилова Алтиной Турсуновна, д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии и нутрициологии

Усмонова Комола Шавкатовна, младший научный сотрудник отдела гастроэнтерологии и нутрициологии
Убайходжаева Хилола Турапходжаевна, врач ординатор отдела гастроэнтерологии и нутрициологии

Altina T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Nutrition; ORCID: 0000-0003-1695-0978, Scopus Author ID: 6603459264, Researcher ID: GMR-9389-2022

Komola Sh. Usmonova, Junior Researcher, Department of Gastroenterology and Nutrition; ORCID: 0009-0009-6384-8176
Khilola T. Ubaykhodzhaeva, resident doctor Department of Gastroenterology and Nutrition

Литература | References

1. Ozen A., Lenardo M. J. Protein-Losing Enteropathy. *N Engl J Med.* 2023 Aug 24;389(8):733–748. doi: 10.1056/NEJMra2301594.
2. Agrawal A., Pandey V. P., Shende A. Primary Intestinal Lymphangiectasia (Waldmann's Disease) A Rare Case of Protein Losing Enteropathy. *J Assoc Physicians India.* 2020 Jan;68(1):89. PMID: 31979845.
3. Kamilova A. T., Sultankhodzhaeva Sh. S., Azizova G. K., Dustmukhamedova D. Kh. A case of primary lymphangiectasia of the small intestine associated with coeliac disease. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition).* 2016; 14(5): 65–69. (in Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2016-5-65-69.
Камилова А. Т., Султанходжаева Ш. С., Азизова Г. К., Дустмухамедова Д. Х. Случай первичной лимфангиэктазии тонкой кишки, ассоциированной с целиакией. *Вопросы детской диетологии.* 2016; 14(5): 65–69. doi: 10.20953/1727-5784-2016-5-65-69.
4. Kamilova A. T., Geller S. I., Ubaykhodzhaeva X. T. Description of a clinical case of combination of celiac disease and ichthyosis in a girl. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(11):134–139. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-11-134-139.
Камилова А. Т., Геллер С. И., Убайходжаева Х. Т. Описание клинического случая сочетания целиакии и ихтиоза у девочки. *Медицинский Совет.* 2021;(11):134–139. doi: 10.21518/2079-701X-2021-11-134-139.
5. Usmonova K. Sh., Kamilova A. T., Dustmukhamedova D. Kh., Makhmudov A. S. Severe course of celiac disease complicated by stress-induced hyperglycemia. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition).* 2023; 21(6): 78–84. (In Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2023-6-78-84.
Усмонова К. Ш., Камилова А. Т., Дустмухамедова Д. Х., Махмудов А. С. Тяжелое течение целиакии, осложненной стрессовой гипергликемией. *Вопросы детской диетологии.* 2023; 21(6): 78–84. doi: 10.20953/1727-5784-2023-6-78-84.
6. Patel J. K., Loomes K. M., Goldberg D. J., Mercer-Rosa L., Dodds K., Rychik J. Early Impact of Fontan Operation on Enteric Protein Loss. *Ann Thorac Surg.* 2016 Mar;101(3):1025–30. doi: 10.1016/j.athorac-sur.2015.09.036.
7. Mertens L., Hagler D. J., Sauer U., Somerville J., Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 May;115(5):1063–73. doi: 10.1016/s0022-5223(98)70406-4.
8. Johnson J. N., Driscoll D. J., O'Leary P. W. Protein-losing enteropathy and the Fontan operation. *Nutr Clin Pract.* 2012 Jun;27(3):375–84. doi: 10.1177/0884533612444532.
9. Thacker D., Patel A., Dodds K., Goldberg D. J., Semeao E., Rychik J. Use of oral budesonide in the management of protein-losing enteropathy after the Fontan

- operation. *Ann Thorac Surg*. 2010 Mar;89(3):837–42. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.09.063.
10. Hjortdal V.E. The Fontan operation: when and why? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022 Feb 18;61(3):495–496. doi: 10.1093/ejcts/ezab395.
 11. Rao P.S. Fontan Operation: Indications, Short and Long Term Outcomes. *Indian J Pediatr*. 2015 Dec;82(12):1147–56. doi: 10.1007/s12098-015-1803-6.
 12. Guideline: Updates on the Management of Severe Acute Malnutrition in Infants and Children. Geneva: World Health Organization; 2013. PMID: 24649519.
 13. Crupi G., Locatelli G., Tiraboschi R., Villani M., De Tommasi M., Parenzan L. Protein-losing enteropathy after Fontan operation for tricuspid atresia (imperforate tricuspid valve). *Thorac Cardiovasc Surg*. 1980 Oct;28(5):359–63. doi: 10.1055/s-2007-1022109.
 14. Senzaki H., Masutani S., Kobayashi J., Kobayashi T., Sasaki N., Asano H., Kyo S., Yokote Y., Ishizawa A. Ventricular afterload and ventricular work in fontan circulation: comparison with normal two-ventricle circulation and single-ventricle circulation with blalock-taussig shunts. *Circulation*. 2002 Jun 18;105(24):2885–92. doi: 10.1161/01.cir.0000018621.96210.72. Retraction in: *Circulation*. 2012 Jun 12;125(23): e1020.
 15. Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation. *Congenit Heart Dis*. 2007 Sep-Oct;2(5):288–300. doi: 10.1111/j.1747-0803.2007.00116.x.
 16. Gandaeva L.A., Basargina E.N., Borovik T.E., Zvonkova N.G. Nutritional status correction options in children with congenital heart disease. *Kazan medical journal*. 2015;96(4):654–659. (in Russ.) doi: 10.17750/KMJ2015-654.
 - Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Боровик Т.Э., Звонкова Н.Г. Возможности коррекции нутритивного статуса у детей с врождёнными пороками сердца. *Казанский медицинский журнал*. – 2015. – Т. 96. – № 4. – С. 654–659. doi: 10.17750/KMJ2015-654.
 17. Edsbäcker S., Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide (Entocort EC) capsules for Crohn's disease. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(12):803–21. doi: 10.2165/00003088-200443120-00003.
 18. Rothman A., Snyder J. Protein-losing enteropathy following the Fontan operation: resolution with prednisone therapy. *Am Heart J*. 1991 Feb;121(2 Pt 1):618–9. doi: 10.1016/0002-8703(91)90743-2.
 19. Rychik J., Piccoli D.A., Barber G. Usefulness of corticosteroid therapy for protein-losing enteropathy after the Fontan procedure. *Am J Cardiol*. 1991 Sep 15;68(8):819–21. doi: 10.1016/0002-9149(91)90667-a.
 20. Copland A.P. Protein Losing Enteropathy: Diagnosis and Management. *PRACTICAL GASTROENTEROLOGY*. APRIL 2017. SERIES 162.
 21. Feldt R.H., Driscoll D.J., Offord K.P., Cha R.H., Perrault J., Schaff H.V., Puga F.J., Danielson G.K. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Sep;112(3):672–80. doi: 10.1016/S0022-5223(96)70051-X.