

Аверьянова Ю.В., Разумовский А.Ю., Степанов А.Э.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ПСЕВДООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

I часть. Физиология моторики желудочно-кишечного тракта

Российская детская клиническая больница Минздрава России, Москва;
РНМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра детской хирургии, Москва

Averyanova Yu.V., Razumovsky A.Yu., Stepanov A.E.

ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF CHRONIC INTESTINAL PSEUDO-OBSTRUCTIVE SYNDROM IN CHILDREN

Part I. Intestinal motility physiology

Russian Children's Clinical Hospital of the Russian Ministry of Healthcare;
Department of Pediatric Surgery of Pirogov Russian National Research Medical University

Резюме

Хронический интестинальный псевдообструктивный синдром – редкий синдром, проявляющийся рецидивирующими явлениями кишечной непроходимости, возникающими на фоне нейро-, мио- или нейромиопатий врожденного или приобретенного генеза. В статье рассмотрены особенности этиопатогенеза различных форм заболевания, в том числе собрана открытая за последние десятилетия мутация *de novo*. Статья представляет интерес как для хирургов, которым необходимо уметь своевременно диагностировать интестинальную псевдообструкцию во избежание необоснованных операций, так и для врачей других специальностей, которые могут встретиться с данным синдромом в своей практике.

Ключевые слова: хронический интестинальный псевдообструктивный синдром, дети

Abstract

Chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) is a rare syndrome characterized by dilatation of the bowel lumen and abnormal motility in which no mechanical cause is identified. The syndrome appears at the background of congenital or acquired neuropathy, myopathy, or neuromyopathy. The article discusses the specifics of aetiopathogenesis of different disease forms, including *de novo* mutations discovered during the last decade. The article may be interested for surgeons who must be able to detect intestinal pseudo-obstruction to avoid unnecessary surgical interventions and also for other specialists who may encounter the syndrome in their practice.

Key words: chronic intestinal pseudo-obstructive syndrome, children

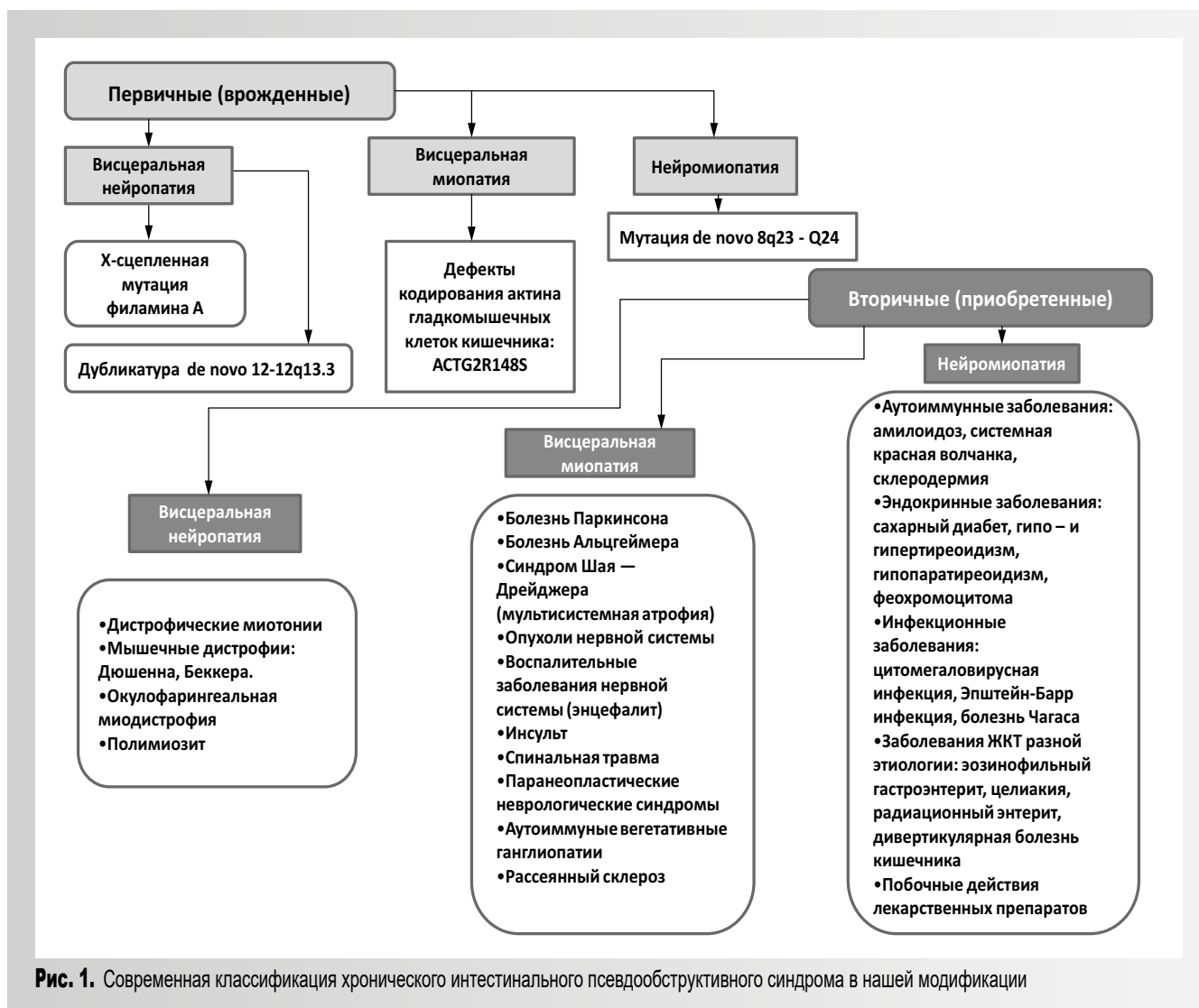
Введение

Хронический интестинальный псевдообструктивный синдром (Chronical Intestinal Pseudo-Obstruction – CIPO) – это синдром, характерный для гетерогенной группы нейромышечных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), клинически проявляющейся рецидивирующими явлениями кишечной непроходимости (КН).

Впервые CIPO был описан английским хирургом Dudley в 1958 г. [1]. Оперируя пациентов с клиниче-

скими признаками кишечной непроходимости, Dudley обнаруживал диффузно дилатированные петли кишечника без структурно-анатомических причин КН и назвал это явление интестинальной псевдообструкцией.

Заболевания, которые проявляются CIPO, можно разделить на первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные). И те, и другие в зависимости от уровня поражения представлены группами висцеральной нейропатии, висцеральной миопатии и смешанной формой – нейромиопатии (рис. 1).



Первичные (врожденные) СИРО относятся к генетически детерминированным заболеваниям, и для некоторых из них уже открыты пути наследования и идентифицированы мутации. Вторичные (приобретенные) СИРО чаще встречаются у взрослых и являются вторичным проявлением воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний, любого онкологического или инфекционного процесса, осложнением длительного приема ряда лекарственных или наркотических средств [2, 3].

Раскрытие звеньев этиопатогенеза СИРО тесно связано с пониманием механизмов регуляции моторики ЖКТ и является предметом изучения для широкого круга специалистов. Практически ежегодно появляются сообщения об открытии новых меди-

аторов, рецепторов, сигнальных путей нейромышечных передач, формулируются новые трактовки патогенеза различных заболеваний ЖКТ, разрабатывается таргетное лечение.

Цель данной обзорной статьи – собрать воедино имеющиеся на настоящий момент данные, объясняющие этиологию и патофизиологию СИРО при различных заболеваниях.

Физиология моторики желудочно-кишечного тракта

Напомним, что к основным звеньям цепи, осуществляющей и регулирующей моторику ЖКТ, относятся вегетативная нервная система (ВНС), энтеральная нервная система (ЭНС), интерстициальные клетки Кахала (ИКК), гладкомышечные клетки ЖКТ (ГМК).

ЖКТ, как и все висцеральные полые органы, имеет тройную иннервацию ВНС: симпатическую, парасимпатическую и метасимпатическую. Наибольший интерес представляет метасимпатическая нервная система, частью которой является **энтеральная нервная система (ЭНС)**, распространенная в виде сплетений от пищевода до внутреннего анального сфинктера. В зависимости от расположения различают следующие виды сплетения: подсерозное (*pl. subserosus*), межмышечное, или ауэрбахово (*pl. myentericus*), подслизистое, или мейсснерово (*pl. submucosus*). Каждый ганглий сплетений содержит функционально отличные виды нейронов: первичные афферентные нейроны, возбуждающие и тормозные мотонейроны, возбуждающие и тормозные интернейроны, вазо- и секретомотонейроны – всего более 100 млн нейронов. «Brain-in-the-gut» («мозг-в-кишечнике») – так назвал Wood в 1981 г. эту уникальную внутреннюю нервную систему ЖКТ за ее способность функционировать даже в отсутствие входных сигналов центральной нервной системы (ЦНС) [4]. В дополнение к регуляции моторикой, микроциркуляцией, экзо- и эндокринной секрецией ЭНС также контролирует течение иммунных и воспалительных процессов в ЖКТ [5].

Интерстициальные клетки Кахала (ИКК) – пейсмейкеры ЖКТ, образующие сети в подслизистом, меж- и внутримышечном слоях ЖКТ от пищевода до внутреннего анального сфинктера. Важнейшими функциями ИКК являются генерация медленных электрических волн и управление спон-

танной моторикой ЖКТ, а также нейромышечная трансмиссия, координирование моторики.

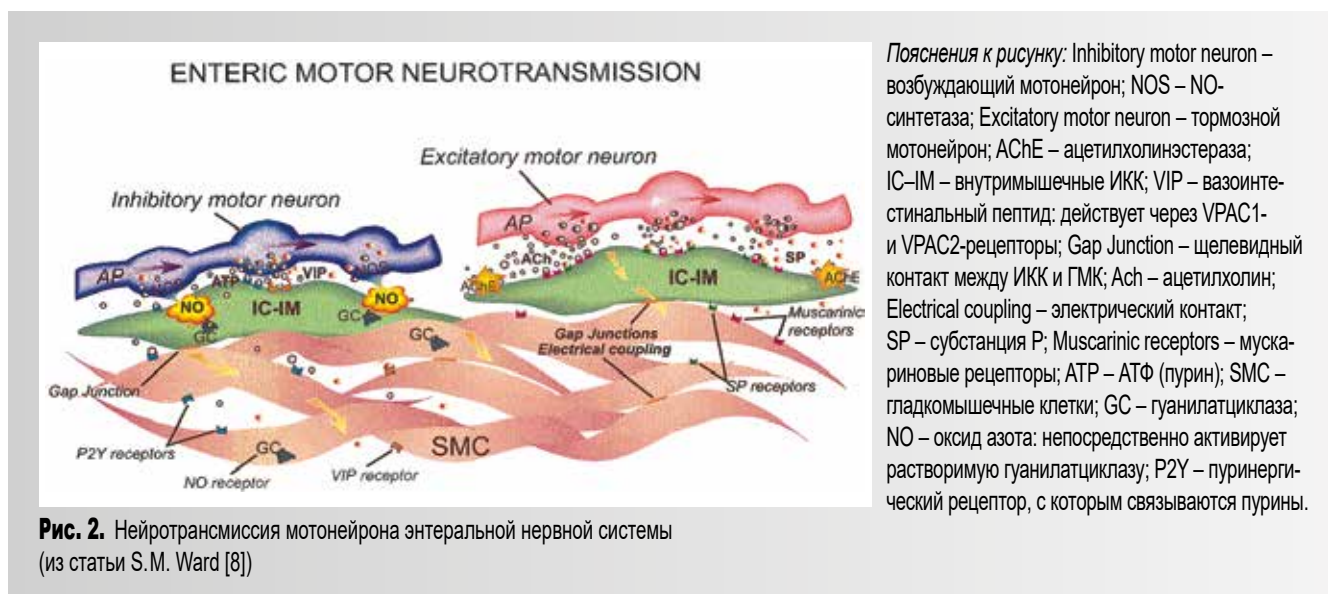
Изолированные ИКК способны генерировать спонтанную электрическую активность [6, 7]. Это происходит за счет специфического круговорота Ca^{2+} в ИКК. Встроенные в мембраны эндоплазматического ретикула (ЭР) рецепторы инозитолтрифосфата (IP_3) и рианодиновые рецепторы (RYR) обеспечивают быстрое освобождение Ca^{2+} в цитоплазму ИКК, что приводит к деполяризации. Во время реполяризации Са-АТФаза, как насос, реаккумулирует Ca^{2+} обратно во внутриклеточные депо (ЭР, митохондрии). S.M. Ward (2000), а затем и Hyun-Tai Lee (2007), используя индикатор Ca^{2+} флюо-4, зарегистрировали на высокоскоростное видео пейсмейкерную активность межмышечных ИКК тощей кишки человека, окончательно доказав их основное предназначение [7, 8].

В зависимости от выполняемых функций все ИКК ЖКТ можно разделить на пейсмейкеры и ИКК, осуществляющие нейромышечную трансмиссию (табл. 1).

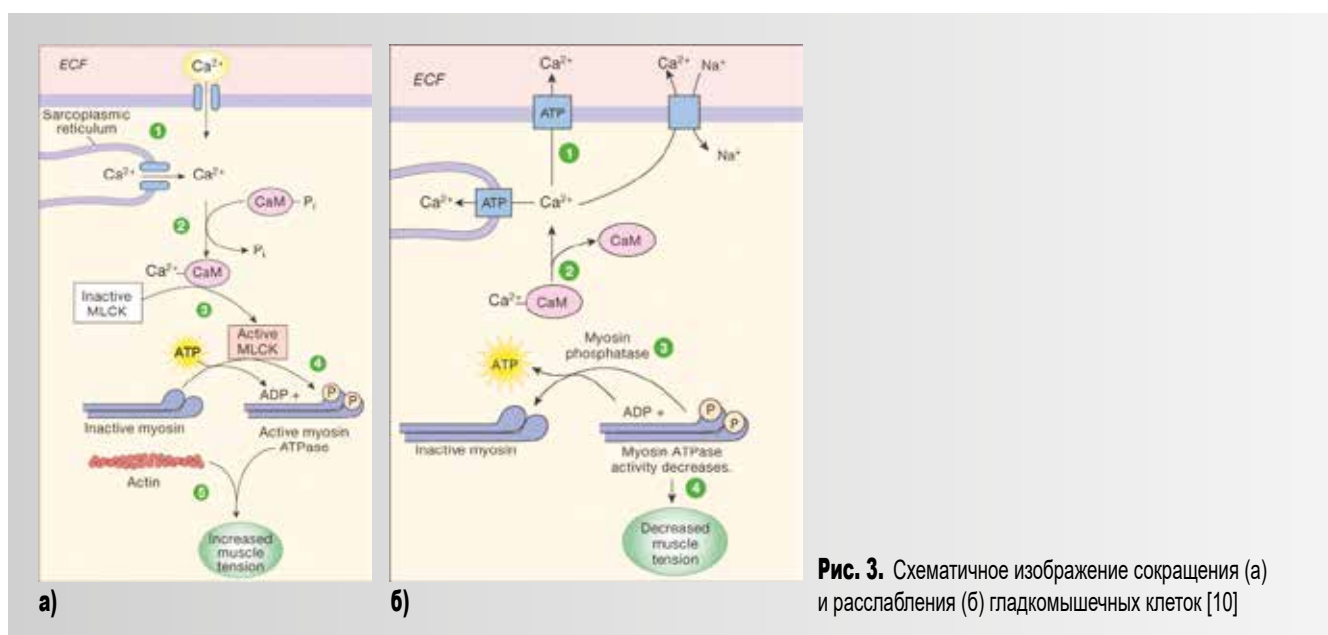
Доминирующие пейсмейкеры медленных электрических волн расположены в межмышечном пространстве проксимальной части тела желудка, тощей кишки и в подслизистом пространстве проксимальной части толстой кишки [6]. Сила тока, передаваемая ИКК на соседние клетки, не так уж велика – 10–30 мВ, но благодаря разветвленной сети взаимосвязанных ИКК, а также большому количеству открытых кон-

Таблица 1. Классификация интерстициальных клеток Кахала

Вид ИКК	Расположение	Функция
Подслизистые ИКК (IC-SM)	Между подслизистой основой и циркулярными мышечными волокнами толстой кишки	Пейсмейкеры толстой кишки
Межмышечные (IC-MY)	В межмышечном пространстве между циркулярными и продольными мышечными волокнами	ИКК межмышечной сети являются пейсмейкерами медленных электрических волн. Взаимосвязь между меж- и внутримышечными ИКК позволяет осуществлять электрическую интеграцию, а контакты сети ИКК с ГМС – ритмично синхронизировать процессы сокращения и расслабления
Внутримышечные (IC-IM)	Внутри мышечных слоев пищевода, нижнего пищеводного сфинктера, желудка, привратника, слепой кишки, баугиновой заслонки, толстой кишки, внутреннего анального сфинктера	ИКК внутримышечной сети тесно связаны с сосудами и варикозными утолщениями аксонов нейронов, что позволяет им активно участвовать в нейромышечных и гормон-ассоциированных передачах нервного импульса
ИКК глубоких мышечных сплетений (IC-DMP)	Являются разновидностью IC-IM, но расположены исключительно в глубоких мышечных сплетениях тонкой кишки	Функционально схожи с внутримышечными ИКК



Пояснения к рисунку: Inhibitory motor neuron – возбуждающий мотонейрон; NOS – NO-синтетаза; Excitatory motor neuron – тормозной мотонейрон; AChE – ацетилхолинэстераза; IC-IM – внутримышечные ИКК; VIP – вазоинтестинальный пептид; действует через VPAC1- и VPAC2-рецепторы; Gap Junction – щелевидный контакт между ИКК и ГМК; ACh – ацетилхолин; Electrical coupling – электрический контакт; SP – субстанция P; Muscarinic receptors – мускариновые рецепторы; ATP – АТФ (пурин); SMC – гладкомышечные клетки; GC – гуанилатциклаза; NO – оксид азота: непосредственно активирует растворимую гуанилатциклазу; P2Y – пуринергический рецептор, с которым связываются пурины.



нексон – двойных пор, формирующих щелевидные контакты, ее хватает для деполяризации ГМК.

ИКК внутримышечной сети и ИКК глубоких мышечных сплетений предназначены для нейромышечной трансмиссии, которую схематично можно представить следующим образом. Потенциал действия, поступающий к варикозному утолщению аксона мотонейрона, запускает процессы высвобождения накопленных нейротрансмиттеров (NO, ацетилхолин и т. д.) и производство их *de novo*. ИКК экспрессируют метаболотропные рецепторы, ионные каналы которых открываются после взаимодей-

ствия с нейротрансмиттерами. Возбуждающий тип ответа – увеличение сократительной активности – опосредуется через ацетилхолин и нейрокинины: нейрокинин А, нейрокинин В и субстанция Р. Тормозящий тип ответа – уменьшение сократительной активности – оказывают оксид азота (NO), вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (РАСАР), пурины. На рис. 2 представлен тормозной тип ответа [8]. Необходимо подчеркнуть, что разные нейротрансмиттеры не только регулируют работу различных ионных каналов, но и запускают различные

пути формирования постсинаптических ответов. В обзорной статье Sang Don Koh 2013 г. подробно описаны механизмы реализации разных видов постсинаптических ответов [9]. В результате после преобразования сигнала в ИКК потенциал действия передается через щелевидные контакты к ГМК.

В ГМК происходит последовательная активация-инактивация натриевых, кальциевых и калиевых ионных каналов. Деполяризация плазматической мембраны ГМК приводит к открытию медленных потенциал-чувствительных Са-каналов L-типа, току внутрь клетки триггерного Са²⁺, активирующего рианодинные рецепторы (RYR) ЭР, что увеличивает внутриклеточную концентрацию ионов кальция. Кальций связывается с кальмодулином, далее происходят активизация киназы легких цепей миозина (MLCK), фосфорилирование легких

цепей миозиновых головок и увеличение активности миозин АТФазы. В результате образуются поперечные мостики и происходит скольжение миозина по актину (см. пояснения к рис. 2).

При расслаблении происходит дефосфорилирование под действием фосфатазы легких цепей миозина (MLCP) (рис. 3б). Фосфорилирование миозина и сокращение ГМК осуществляются за счет баланса активности MLCK и MLCP.

Таким образом, моторика ЖКТ является сложным процессом, в котором задействовано множество морфологических структур, биологически активных веществ, ионных токов и молекулярных механизмов. Сбой на любом этапе может привести к нарушению перистальтики, в том числе к формированию интестинальной псевдообструкции.

Список литературы

1. Dudley H.A., Sinclair I.S., McLaren I. F. et al. Intestinal pseudo-obstruction // J. Royal. Coll. Surg. Edinb. 1958. Vol. 3. P. 206–217.
2. Muñoz-Yagüe M. T., Solís-Muñoz P., Salces I. et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction: a diagnosis to be considered // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2009, May. Vol. 101. No 5. P. 336–342.
3. Muñoz M. T., Solís Herruzo J. A. Chronic intestinal pseudo-obstruction // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2007, Feb. Vol. 99. No 2. P. 100–111.
4. Wood J. D. Intrinsic neural control of intestinal motility // Ann. Rev. Physiol. 1981. Vol. 43. P. 33–51.
5. Collins S. M. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders // Gastroenterology. 1996. Vol. 111. P. 1683–1639.
6. Čamborova P. The Pacemaker Activity of Interstitial Cells of Cajal and Gastric Electrical Activity // Physiol. Res. 2003. Vol. 52. No 3. P. 275–284.
7. Lee H. T., Hennig G. W., Fleming N. W. et al. The Mechanism and Spread of Pacemaker Activity Through Myenteric Interstitial Cells of Cajal in Human Small Intestine // Gastroenterology. 2007. Vol. 132. P. 1852–1865.
8. Ward S. M. Interstitial cells of Cajal: primary targets of enteric motor innervation // Anat Rec. 2001, Jan 1. Vol. 262. No 1. P. 125–135.
9. Koh S. D., Rhee P. L. Ionic Conductance (s) in Response to Post-junctional Potentials // J. Neurogastroenterol. Motil. 2013, Oct. Vol. 19. No 4. P. 426–432 [Epub. 2013, Oct 7].
10. Медведева Н. А. Физиология желудочно-кишечного тракта: Лекция. – 2011; <http://www.myshared.ru/slide/286036>.

Авторы

АВЕРЬЯНОВА Юлия Валентиновна	Кандидат медицинских наук, детский хирург отделения хирургии №2 ФГБУ РДКБ Минздрава России. 119571, г. Москва, ул. Ленинский проспект, д. 117. Тел.: 8 (495) 936-94-45, 8 (903) 570-85-79 (моб.). E-mail: a10276j@yandex.ru
РАЗУМОВСКИЙ Александр Юрьевич	Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова». 123001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15. E-mail: 1595105@mail.ru
СТЕПАНОВ Алексей Эдуардович	Кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии №2 ФГБУ РДКБ Минздрава России. Тел.: 8 (916) 194-06-10 (моб.). E-mail: operacia@rdkb.ru