

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

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ПСЕВДООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

II часть. Первичные и вторичные хронические псевдообструктивные синдромы у детей и взрослых

Российская детская клиническая больница Минздрава России;
Кафедра детской хирургии РНИМУ им. Н. И. Пирогова

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

ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF CHRONIC INTESTINAL SYNDROME OF PSEUDO-OBSTRUCTION IN CHILDREN

Part II. Primary and secondary chronic syndrome of pseudo-obstruction in children and adults

Russian Pediatric Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Russian Federation;
Department of Pediatric Surgery at the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the RF

Резюме

Хронический интестинальный псевдообструктивный синдром – редкий синдром, проявляющийся рецидивирующими явлениями кишечной непроходимости, возникающими на фоне нейропатий, миопатий или нейромиопатий врожденного или приобретенного генеза. В статье рассмотрены особенности этиопатогенеза различных форм заболевания, в том числе собраны открытые за последние десятилетия мутации de nova. 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 syndrome of pseudo-obstruction is a rare syndrome manifested through recurrent phenomena of bowel obstruction developed against neuropathies, myopathies and neuro-myopathies of congenital or acquired genesis. The article deals with the peculiarities of etiopathogenesis of different forms of the disease including de nova mutations revealed within the last decades. The article is interesting both for surgeons who must diagnose intestinal pseudo-obstruction in a timely manner to avoid unnecessary surgeries and for other doctors who can come across the syndrome during their practice.

Key words: chronic intestinal syndrome of pseudo-obstruction, children

Первичные СИРО

Как уже было отмечено ранее, врожденные (первичные) СИРО входят в состав наследственных заболеваний, которые условно можно разделить на две большие группы: митохондриальные болезни и синдромальные формы СИРО. Подавляющее боль-

шинство описываемых далее болезней манифестирует до 20 лет, в связи с чем данная информация наиболее интересна для педиатров и детских хирургов.

В табл. 2 указаны основные митохондриальные заболевания, сопровождающиеся интестинальной псевдообструкцией.

Несмотря на разные причины нарушений моторики ЖКТ при митохондриальных заболеваниях, современные подходы к лечению едины и основаны на использовании антиоксидантов, субстратов дыхательной цепи и кофакторов в виде витаминов [10,11]. Например, для купирования интестинальной псевдообструкции при MIDD и MELAS описано успешное применение коэнзима Q [11,12].

Синдромальные формы CIPO различаются типами наследования, патогенетическими аспектами, прогнозами и исходами. Длительное время причины их оставались неизвестными, и только в течение последнего десятилетия были обнаружены некоторые мутации *de novo*. В периодической литературе мы не встретили ни одной статьи, где были бы собраны все известные ныне генетические дефекты, приводящие к развитию CIPO. Мы постарались объединить всю известную к настоящему времени информацию.

– **Х-сцепленная мутация филамина А**

Это редкое наследственное заболевание, вызванное 2-ВР делецией 2 экзона гена FLNA, кодирующего структуру филамина А – повсеместно распространенного актинсвязывающего белка [17]. Согласно современным представлениям филамин А участвует в пространственной организации актиновых структур, регулирует взаимодействие актина с миозином и взаимосвязи цитоскелета с поверхностными рецепторами, служит матрицей для сборки некоторых сигнальных молекул. В результате делеции 2 экзона гена FLNA происходит нарушение нейrogenеза кишечной трубки, клинически проявляющееся CIPO. При гистологических исследованиях биоптатов тонкой и толстой кишки выявляют отсутствие аргирофильных нейронов в межмышечном и подслизистом сплетениях [17]. При этом интестинальная псевдообструкция часто сочетается с другими врожденными пороками развития, в том числе и ЖКТ: гипертрофическим пилоростенозом, врожденным укорочением тонкой кишки и мальротацией [17, 18, 19], а также с перивентрикулярной гетеротопией – заболеванием ЦНС, связанным с нарушением процессов миграции нормально сформированных нейронов [17].

– **Мутация *de novo* 8q23 – Q24**

В 2007 году были опубликованы результаты параллельных генетического и гистологического исследований представителей одной турецкой семьи, страдающих CIPO в сочетании с протяженным пи-

щеводом Баррета и аномалиями развития сердца. При генетическом анализе была обнаружена мутация *de novo* на хромосоме 8q23 – Q24. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования выявили признаки нейро- и миопатии: гибель и нейрохимическое истощение нейронов ЭНС, снижение экспрессии регулятора апоптоза *Bcl-2* нейронов, обеднение сети ИКК в межмышечном и внутримышечном слоях и, наконец, снижение содержания альфа-актина в продольном и циркулярном мышечных слоях, что свидетельствует о миопатии. В пищеводе обнаружены признаки кишечной метаплазии эпителия [20].

– **Дубликатура *de novo* 12-12q13.3**

В 2011 году А. Pini Prato и коллеги впервые описали пациентку с классическим CIPO в сочетании с увеличением размеров толстой кишки, мочевого пузыря и мальротацией (*Megacystis, Megacolon, Malrotation*), у которой была выявлена дубликатура 12-12q13.3, где расположен ген нейропептида нейроксофилина 4 (NXPН4) [21]. Предполагают, что нарушение синтеза именно этого нейропептида приводит к диффузной дисплазии кишечных нейронов, нарушению процессов внутриутробной ротации кишечника и к адинамичному мочевому пузырю.

– **Дефекты кодирования актина гладкомышечных клеток кишечника: АСТG2R148S.**

В 2012 году финские коллеги при обследовании нескольких членов семьи с длительным анамнезом CIPO в разных поколениях, обнаружили дефекты кодирования актина гладкомышечных клеток кишечника: АСТG2R148S. Параллельно проводили гистологическое, иммуногистохимическое и иммунофлюоресцентное исследования биоптатов стенки кишечника этих же пациентов. Было выявлено снижение цитоплазматического уровня гамма-актина наряду с его атипичным скоплением во внутриклеточных включениях, что и приводило к нарушению цитоскелета миоцитов и изменению сократимости. Такие же изменения были найдены в ГМК пищевода и мочевого пузыря [22].

Таким образом, для некоторых первичных CIPO генетические дефекты и пути их наследования уже детерминированы. Для создания единой базы генетических мутаций, обуславливающих CIPO, необходимы тщательное генетическое обследование пациентов с этой патологией и дальнейший поиск возможных мутаций.

Таблица 2. Митохондриальные заболевания, сопровождающиеся интестинальной псевдообструкцией

Митохондриальная болезнь	Тип наследования и вид мутации	Патогенез	Клинические проявления и сроки манифестации
MNGIE: Mitochondrial NeuroGastroIntestinal Encephalomyopathy (OMIM #613662) Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия	Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена тимидинфосфорилазы	Данный фермент катализирует фосфоролитическое расщепление тимидина и участвует в обмене нуклеотидов. Его недостаточность приводит к нарушению процессов репликации мтДНК [13]	1. Стойкие и тяжелые нарушения моторики ЖКТ – CIPO. 2. Кахексия. 3. Птоз и/или офтальмопарез. 4. Периферическая нейропатия. 5. Лейкоэнцефалопатия. MNGIE манифестирует до 20 лет
MELAS: The syndrome of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (OMIM #540000) Митохондриальная энцефалопатия с инсультоподобными симптомами и лактат-ацидозом	Материнский тип наследования, заболевание обусловленное A3243G или T3271C мутациями в гене митохондриальной тРНК	Патогенез до конца не ясен, но, вероятно, имеет место сочетанное действие нескольких различных механизмов, один из которых связан со снижением аминокислотирования митохондриальной тРНК (дефект mitochondrial leucyl-tRNA synthetase (LARS2), что приводит к уменьшению митохондриального синтеза белка, к изменениям в кальциевом гомеостазе и обмене окиси азота [14]	1. Прогрессирующая мышечная слабость. 2. Повторяющиеся эпизоды инсультов и судорог. 3. Нарушение моторики ЖКТ с развитием CIPO. 4. Выраженный лактат-ацидоз, вплоть до развития шока и летального исхода [14]. MELAS чаще манифестирует в возрасте до 15 лет
KSS: Kearns-Sayre Syndrome, retinopathy, proximal muscle weakness, cardiac arrhythmia and ataxia (OMIM # 530000) Синдром Кернса-Сейра	Спонтанные мутации – делеции или точковые мутации митохондриальной ДНК, или мутации ядерного генома	В патогенезе основную роль играют нарушения процессов окислительного фосфорилирования и внутриклеточного производства АТФ	1. Прогрессирующая наружная офтальмоплегия. 2. Пигментная ретинопатия в сочетании хотя бы с одним из перечисленных симптомов: нарушением сердечной проводимости, мозжечковой атаксией и повышением уровня белка в спинномозговой жидкости (> 100 мг / дл). Дополнительные симптомы: нарушение моторики ЖКТ, в том числе CIPO, миопатия, нейросенсорная глухота, низкий рост, слабоумие, эндокринные расстройства, такие как сахарный диабет, гиперальдостеронизм и гипопаратиреозидизм [15]. Манифестация заболевания в возрасте 4–20 лет
MIDD: Maternally inherited diabetes and deafness (OMIM #520000) Сахарный диабет, наследуемый по материнской линии, и нейросенсорная глухота	Х-сцепленное заболевание, обусловленное мутацией 3243G в гене тРНК	Изменение митохондриального метаболизма приводит к нарушению соотношения АТФ/АДФ внутри клетки, к закрытию АТФ-чувствительных K ⁺ каналов, деполяризации мембраны и открытию потенциалуправляемых Ca ²⁺ каналов, вызывающих увеличение потока Ca ²⁺ внутри клетки и выброс инсулина, что приводит к его выраженному дефициту [12, 16]. Патогенез нарушения моторики ЖКТ также связан с изменениями в работе ионных каналов	1. Сахарный диабет. 2. Нейросенсорная тугоухость. 3. Нарушение моторики ЖКТ у 88%, в том числе и CIPO, характеризующиеся тяжелым и затяжным течением [12, 16] Манифестация в возрасте 20–30 лет

Патогенез вторичного СИРО зависит от этиологического фактора и, как правило, повторяет патогенез основного заболевания. Большую часть вторичных СИРО мы отнесли к нейромиопатиям. Это обусловлено тем, что при аутоиммунных, воспалительных и эндокринных заболеваниях чаще всего имеет место двойственный характер поражения как элементов нервной системы, так и непосредственно самих ГМК. В целом выделено 3 группы заболеваний, проявляющихся: вторичной висцеральной миопатией, вторичной висцеральной нейропатией и вторичной нейромиопатией.

1. Заболевания, проявляющиеся вторичной висцеральной миопатией:

- дистрофические миотонии;
- мышечные дистрофии: Дюшенна, Беккера;
- окулофарингеальная миодистрофия;
- полимиозит.

Миодистрофии разных видов могут поражать мышечные ткани всех типов. Поэтому нарушение моторики ЖКТ, обусловленное изменениями в ГМК, характерно для многих наследственных миодегенеративных заболеваний. Из них наиболее часто встречаются дистрофическая миотония и мышечные дистрофии.

Дистрофическая миотония (ДМ) – группа гетерогенных мультисистемных заболеваний, обусловленных генетически разными мутациями, приводящими к нарушению синтеза миотонинпротеинкиназы. Этот белок локализуется в поперечнополосатой скелетной и сердечной мышечной ткани, гладкой мышечной ткани, в тканях глаза, поджелудочной железы, ЦНС (на мембране эпендимы, синапсах мозжечка, гиппокампа, среднего и продолговатого мозга, хориоидном сплетении). Суть мутаций – увеличение числа повторов (экспансия) тринуклеотидной последовательности цитозин – тимин – гуанин (СТГ) в локусах 19, 3 и 15 хромосом. Клинический эффект мутаций варьирует в зависимости от пораженной хромосомы, типа ткани и величины экспансии [23]. Например, в мышцах отмечается редукция хлорных каналов 1-го типа (CLC1), что является причиной миотонии. При вариациях величин повторов в других тканях наблюдаются иные типы поражения, чем и объясняет вариабельность клинической симптоматики ДМ даже у членов одной семьи: поражение дистальных отделов мышц верхних и нижних конечностей,

мышц лица, дыхательной мускулатуры; поражение гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта с развитием СИРО; вовлечение в патологический процесс структур ЦНС; поражение сердца (нарушения сердечного ритма и проводимости, кардиомиопатия, внезапная остановка сердца), эндокринной системы (сахарный диабет, нарушение репродуктивной функции и др.); ранняя двусторонняя заднекапсулярная миотоническая катаракта [24].

Мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера – различные формы одного наследственного X-сцепленного заболевания, вызванного мутацией гена, кодирующего последовательность белка дистрофина. Дистрофин – белок, расположенный на внутренней поверхности мембран миоцитов, входит в состав дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса (ДАГ комплекса). Дистрофин передает механическую энергию, возникающую в ходе сокращения актин-миозинового комплекса, на мембраны миоцитов и другие окружающие ткани, обеспечивает механическую стабильность мышечной клетки, поддерживает необходимое количество кальция в клетке, контролирует рост мышц [25]. В нормальной ткани скелетной мышцы содержание дистрофина составляет лишь около 0,002% от основной массы белка мышцы. Но при его недостатке или отсутствии структура мышечного цитоскелета нарушается, избыточное количество кальция поступает в миоцит, активизирует кальпаин и другие протеазы, в результате чего разрушаются белки мышечной ткани, запускается программа апоптоза и активируется фибробласты. Дистрофин встречается в сердечной мышце, мышцах ЖКТ, головном мозге, в стенках кровеносных сосудов головного мозга, формирующих гематоэнцефалический барьер, в сетчатке. Локализация дистрофина объясняет многообразие клинических проявлений заболевания, в числе которых встречается и СИРО.

2. Заболевания, проявляющиеся вторичной висцеральной нейропатией:

- болезнь Паркинсона;
- болезнь Альцгеймера;
- синдром Шая – Дрейджера (мультисистемная атрофия);
- опухоли нервной системы;
- воспалительные заболевания нервной системы (энцефалит);

- инсульт;
- спинальная травма;
- паранеопластические неврологические синдромы;
- аутоиммунные вегетативные ганглиопатии;
- рассеянный склероз;
- болезнь Реклингхаузена.

При любом заболевании центральной или периферической нервной системы, вне зависимости от этиологии (инсульт, опухоли нервной системы, спинальная травма, рассеянный склероз и т.д.), может развиваться висцеральная нейропатия в виде интестинального псевдообструктивного синдрома. Например, болезнь Паркинсона (БП) часто манифестирует нарушением моторики ЖКТ. При гистологическом исследовании биоптатов кишечной стенки больных с БП выявляются те же изменения, что и в ЦНС: патологическая агрегация α -синуклеина с образованием интранейрональных телец Леви и селективный дефицит дофаминергических нейронов [26].

В последнее десятилетие активно изучают группу заболеваний, именуемую аутоиммунной вегетативной ганглиопатией (Autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG)). Это приобретенная вегетативная дисфункция (дисаутономия), вызванная аутоиммунным поражением никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вегетативных ганглиев [27]. В зависимости от локализации измененных ганглиев варьирует и клиническая картина: при поражении симпатических ганглиев наблюдается ортостатическая гипотония, агидроз; при поражении парасимпатических – синдром «высыхания» – снижение слезо- и слюноотечения, миоз; при изменениях в энтеральных ганглиях – псевдообструктивный интестинальный синдром [28]. У 50% больных с острой и подострой формой данной патологии выявляется высокий уровень специфических антител – nAChR AT. Эти антиганглионарные AT блокируют никотиновые ацетилхолиновые рецепторы вегетативных ганглиев, препятствуя адекватной ганглионарной нейротрансмиссии [29]. Высокие титры AT коррелируют с выраженностью холинергических проявлений. При этом у больных можно наблюдать сочетание синдрома «высыхания» («сухие» глаза, «сухой» рот) с отсутствием нормальной реакции зрачка на свет, СИРО и нейрогенным мочевым пузырем [30].

Многие исследователи относят к ААГ и паранеопластические неврологические синдромы

(ПНС) – отдаленные проявления опухолевого процесса, вызванные поражением центральной и/или периферической нервной системы онконейрональными антителами. Последние продуцируются организмом против антигенов, экспрессируемых как тканью опухоли, так и «здоровыми» элементами НС [27, 31]. Интестинальная псевдообструкция, как один из ПНС, наиболее часто наблюдается при мелкоклеточном раке легких (МРЛ) в ассоциации с антителами Nu-Ab и CV2-Ab [32], а также при МРЛ и тимоме в ассоциации с антителами к уже описанным ранее никотиновым ацетилхолиновым рецепторам [27]. Роль онконейрональных AT пока еще до конца не изучена, но аутоиммунный механизм нейропатии при ПНС в настоящее время считается главенствующим [31].

3. Заболевания, проявляющиеся вторичной висцеральной нейромиопатией:

- аутоиммунные заболевания: амилоидоз, системная красная волчанка, склеродермия;
- эндокринные заболевания: сахарный диабет, гипо- и гипертиреозидизм, гипопаратиреозидизм, феохромоцитомы;
- инфекционные заболевания: цитомегаловирусная инфекция, Эпштейн-Барр-инфекция, болезнь Чагаса;
- заболевания ЖКТ разной этиологии: эозинфильный гастроэнтерит, целиакия, радиационный энтерит, дивертикулярная болезнь (Small-bowel diverticulosis);
- побочные действия лекарственных препаратов: наркотических препаратов, антидепрессантов, антихолинергических и антипаркинсонических препаратов, альфа-адреномиметиков, анксиолитиков и цитостатиков (винкристин).

Интестинальная псевдообструкция при аутоиммунных заболеваниях

СИРО нередко сопровождает системные формы амилоидоза. Однако при исследовании полнослойных биоптатов стенки тонкой и толстой кишки у больных с разными формами амилоидоза, осложненными СИРО, был выявлен различный генез нарушения моторики [33]. При первичном амилоидозе (AL-амилоидоз) наиболее часто выявляли выраженную инфильтрацию аномальными легкими цепями иммуноглобулинов мышечных слоев кишечной стенки. У немногочисленных больных с диализ-

Таблица 3. Гистологические и иммуногистохимические изменения при ДГЭП

1.	Уменьшение внутримышечных ИКК в обоих мышечных слоях на 30–40%
2.	Изменение ультраструктуры ИКК и ГМК
3.	Сокращение числа нервных волокон ЭНС
4.	Лимфоцитарная инфильтрация межмышечного нервного сплетения (повышение экспрессии CD45)
5.	Снижение экспрессии нейромедиаторов и энзимов тормозного действия: нейрональной NO-синтетазы, вазоактивного интестинального пептида, PACAP
6.	Повышение иммунореактивности субстанции P
7.	Минимальные изменения наружной иннервации ЖКТ
8.	Нарушение связи между ЭНС, ИКК и ГМК

ассоциированным амилоидозом (АН-амилоидоз) бета-2-микроглобулин также в основном откладывался в мышечных слоях кишечной стенки, когда, как при вторичном амилоидозе (АА-амилоидоз), депозиты амилоида А выявляли преимущественно в межмышечном сплетении и в стенках сосудов подслизистой основы. Причем у пациентов с AL- и АН-амилоидозом СИРО характеризовался рецидивирующим затяжным течением, яркой клинической картиной и резистентностью к основным видам консервативного лечения. Это связывают с тем, что отложение нерастворимого амилоида в мышечной стенке приводит к деструкции мышечной ткани и необратимым изменениям [34].

Нарушение моторики ЖКТ наблюдается и при системной красной волчанке (СКВ). Описаны случаи манифестации СКВ с изолированным СИРО [35], а также в комбинации с уретерогидронефрозом [36]. Поскольку СИРО у больных с СКВ может также сочетаться и с дилатацией желчевыводящих путей [37], американские ученые предложили термин «волчаночный генерализованный мегависцеральный синдром» (Generalized megaviscera of lupus), что в целом свидетельствует о мультисистемном поражении и нарушении моторики в разных системах и органах при СКВ [38]. Патогенез СИРО, вероятнее всего, отличается от такового при поражении ЖКТ в результате волчаночного мезентериального васкулита. При анализе имеющихся в литературе гистологических описаний биоптатов кишечной стенки, взятых у больных с СИРО и СКВ, были обнаружены следующие особенности: воспалительная инфильтрация мышечной оболочки, некроз

миоцитов с исходом в атрофию и фиброз при минимальных признаках васкулита и отсутствии изменений системы иннервации кишечника [39]. Таким образом, не исключено, что висцеральная миопатия при СКВ все-таки носит аутоиммунный характер и, возможно, обусловлена циркулирующим антигладкомышечных АТ [40]. Это предположение подтверждают хорошие результаты иммуносупрессивной терапии при СИРО у данной категории больных.

Интестинальная псевдообструкция при эндокринных заболеваниях

Нарушение моторики ЖКТ при сахарном диабете (СД), в основном гастропарез и СИРО, встречаются с частотой 20–55% у пациентов с диабетом I типа и до 30% у пациентов с диабетом II типа [41]. Патогенез диабетической гастроэнтеропатии (ДГЭП) до конца не ясен, но в биоптатах стенки желудка и тонкой кишки этой группы больных, как правило, выявляют специфические морфологические изменения. В табл. 3 суммированы данные гистологических и иммуногистохимических исследований [41, 42, 43]. Pasricha P.J. отмечает, что у пациентов с декомпенсированным СД морфологические изменения всегда более выражены, чем у больных с адекватно коррегированной гликемией [43]. В 2012 году морфологи из Флорентийского университета, используя трансмиссионную электронную микроскопию, выявили не только характерные ультраструктурные изменения ИКК и ГМ, но и отсутствие щелевидных контактов, а также нарушение связи между ИКК и варикозно расширенными аксонами нейронов. Эти изменения затрагивали структуры межмышечной и внутримышечной сетей [42].

Не исключено, что именно потери связей между клетками, приводящие к изменению и пейсмейкерной активности, и процессов трансмиссии, являются доминирующим механизмом нарушения моторики ЖКТ при СД. При этом американские коллеги считают, что сокращение численности ИКК и нервных волокон ЭНС никак не коррелирует с тяжестью клинических проявлений. А вот выраженность лимфоцитарной инфильтрации межмышечного нервного сплетения, напротив, определяет тяжесть ДГЭП [44].

Среди других эндокринологических заболеваний СИРО чаще наблюдается при гипотиреозе. При гистологических исследованиях биоптатов ЖКТ этих больных выявляют специфическую инфильтрацию муцинозными белками стромы, мышечных слоев, межмышечного нервного сплетения [3].

Интестинальная псевдообструкция при воспалительных заболеваниях ЖКТ

Иммунная активация, характерная для острых и хронических воспалительных заболеваний ЖКТ (любые инфекционные заболевания ЖКТ, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), также инициирует изменения моторики ЖКТ [45].

Защитная реакция организма хозяина на развитие инфекции ЖКТ реализуется усилением нервно-мышечной передачи через мускариновые рецепторы посредством ИЛ-4 и ИЛ-13, что приводит к гиперперистальтике и освобождению кишечника от инфекционного агента [46].

T-хелперы 1 подтипа (Th1), поддерживающие клеточный иммунитет за счет активации T-киллеров и индукции синтеза гамма-интерферона (IFN γ), наоборот, снижают сократимость воспаленной кишечной стенки. Ослабление перистальтики в этом случае реализуется через следующие механизмы:

1. Подавление активности Ca²⁺ каналов L-типа, что снижает поступление кальция внутрь клетки и препятствует сокращению [47].

2. Блокирование активности ингибитора фосфатазы легких цепей миозина CPI-17, что приводит к усилению дефосфорилирования и расслаблению кишечной стенки [48, 49].

3. Изменение активности мускариновых рецепторов за счет уменьшения количества M3 рецепторов, обеспечивающих в основном сокращение циркулярных мышечных волокон [50, 51].

В последние десятилетия большое внимание уделяется изучению влияния эндоканнабиноидной системы ЖКТ на моторику и другие симптомы при воспалительных заболеваниях кишечника. Основная роль отводится CB2 рецепторам, активация которых подавляет лейкоцитарную инфильтрацию и воспаление путем снижения адгезии и миграции иммунных клеток, ингибирует производство цитокинов и хемокинов, уменьшает выраженность апоптоза [52]. Возникающая во время воспаления повышенная экспрессия CB2 рецепторов на нейронах ауэрбахова и мейсснера сплетений приводит к снижению перистальтики ЖКТ, а усиление экспрессии на афферентных нервных волокнах подавляет висцеральную чувствительность и болевые ощущения.

Соответственно, при любом воспалительном процессе в ЖКТ – вирусной, бактериальной, глистной, аутоиммунной этиологии – иммуноопосредованные изменения моторики кишечника могут протекать как по пути усиления перистальтики и диареи, так и с замедлением моторики вплоть до развития СИРО [53].

Заключение

Хронический интестинальный псевдообструктивный синдром – редкое, тяжелое рецидивирующее заболевание, проявляющееся клинической картиной кишечной непроходимости [54]. Первый эпизод СИРО всегда представляет собой гигантскую проблему и ставит перед хирургами трудную задачу: правильно оценить ситуацию, заподозрить СИРО и воздержаться от оперативного лечения. Особенно трудно диагностировать интестинальную псевдообструкцию в экстренных ситуациях у больных без какого-либо специфического анамнеза или при отсутствии видимых клинических проявлений сопутствующей патологии. У детей важно не пропустить митохондриальное заболевание, проявляющееся или манифестирующее интестинальной псевдообструкцией. Любая операция у этих пациентов может значительно ухудшить течение основного заболевания и привести к гибели [11]. У пациентов с синдромальной формой СИРО прогностически значительно лучше принимать решение о возможности оперативного лечения после купирования острого эпизода и установления точного диагноза. При любой форме СИРО обоснованные и многократные операции усугубляют

состояние больных, добавляя к текущим проблемам еще и осложнения хирургического профиля: спаечную болезнь, кишечные свищи, гнойно-воспалительные процессы в брюшной полости, послеоперационные грыжи [2, 3, 54]. Таким образом,

своевременность диагностики СИРО и выбор правильной тактики лечения в зависимости от формы заболевания позволяют достичь более оптимистичных результатов лечения и улучшить качество жизни больных.

Список литературы

4. *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.
5. *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.
6. *Muñoz M.T., Solís Herruzo J.A.* Chronic intestinal pseudo-obstruction // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2007. Feb. Vol. 99. No. 2. P. 100–111.
7. *Wood J.D.* Intrinsic neural control of intestinal motility // *Annu. Rev. Physiol.* 1981. No. 43. P. 33–51.
8. *Collins S.M.* The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders // *Gastroenterology.* 1996. No. 111. P. 1683–1689.
9. *Čamborova P.* The Pacemaker Activity of Interstitial Cells of Cajal and Gastric Electrical Activity // *Physiol. Res.* 2003. Vol. 52. No. 3. P. 275–284.
10. *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. No. 132. P. 1852–1865.
11. *Ward S.M.* Interstitial cells of Cajal: primary targets of enteric motor innervation // *Anat Rec.* 2001. Jan. Vol. 62. No. 1. P. 125–135.
12. *Koh S.D., Rhee P. L.* Ionic Conductance (s) in Response to Post-junctional Potentials // *J. Neurogastroenterol Motil.* 2013. Oct. Vol. 19. P. 426–432. [Epub. 2013. Oct. 7].
13. *Koga Y., Povalko N., Nishioka J., Katayama K., Yatsuga S., Matsuiishi T.* Molecular pathology of MELAS and L-arginine effects // *Biochim Biophys Acta.* 2012. May. Vol. 1820. No. 5. P. 608–614.
14. *Scaglia F.* The mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options // *CNS. Drugs.* 2006. Vol. 20. No. 6. P. 443–464.
15. *Bergamin C.S.* Unusual occurrence of intestinal pseudo obstruction in a patient with maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) and favorable outcome with coenzyme Q10 // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2008. Nov. Vol. 52. No. 8. P. 1345–1349.
16. *Nishino I.* Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations // *Ann. Neurol.* 2000. Jun. Vol. 47. No. 6. P. 792–800.
17. *Li R., Guan M.X.* Human mitochondrial leucyl-tRNA synthetase corrects mitochondrial dysfunctions due to the tRNA^{Leu} (UUR) A3243G mutation, associated with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like symptoms and diabetes // *Mol. Cell. Biol.* 2010. May. Vol. 30. No. 9. P. 2147–2154.
18. *Park S.B., Ma K.T., Kook K.H.* et al. Kearns-Sayre syndrome – 3 case reports and review of clinical feature // *Yonsei. Med. J.* 2004. No. 45. P. 727–735.
19. *Guillausseau, P.-J., Massin, P., Dubois-LaForgue, D.* et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study // *Ann. Intern. Med.* 2001. No. 134. P. 721–728.
20. *Annagiusti Gargiulo* et al. Filamin A Is Mutated in X-Linked Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction with Central Nervous System Involvement // *Am. J. Hum. Genet.* 2007. Apr. Vol. 80. No. 4. P. 751–758.
21. *Tanner M.S., Smith B., Lloyd J.K.* Functional intestinal obstruction due to deficiency of argyrophil neurones in the myenteric plexus: familial syndrome presenting with short small bowel, malrotation, and pyloric hypertrophy // *Arch. Dis. Child.* 1976. No. 51. P. 837–841.
22. *FitzPatrick D. R., Strain L., Thomas A.E.* et al. Neurogenic chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction, patent ductus arteriosus, and thrombocytopenia segregating as an X linked recessive disorder // *J. Med. Genet.* 1997. No. 34. P. 666–669.

23. *Deglincerti A.I., De Giorgio R., Cefle K. et al.* A novel locus for syndromic chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction maps to chromosome 8q23-q24 // *Eur.J. Hum. Genet.* 2007. Aug. Vol. 15. No. 8. P. 889–897.
24. *Pini Prato A.* Megacystis, megacolon, and malrotation: a new syndromic association? // *Am.J. Med. Genet. A.* 2011. Aug. Vol. 155A. No. 8. P. 1798–1802.
25. *Lehtonen H.J.* Segregation of a missense variant in enteric smooth muscle actin γ -2 with autosomal dominant familial visceral myopathy // *Gastroenterology.* 2012. Dec. Vol. 143. No. 6. P. 1482–1491.
26. *Ranum L.P.W., Day J.W.* Myotonic dystrophy: RNA pathogenesis comes into focus // *Am.J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 74. P. 793–804.
27. *Leung D.G.* Therapeutic advances in muscular dystrophy // *Ann. Neurol.* 2013. Sep. Vol. 74. No. 3. P. 404–411.
28. *Scheuerbrandt G.* Report on a Round Table Conference in Monaco on 17th and 18th January. 2004 // *Acta. Myol.* 2004. Sep. Vol. 23. No. 2. P. 106–122.
29. *Shannon K.M., Keshavarzian A., Mutlu E. et al.* Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2012. May. Vol. 27. No. 6. P. 709–715.
30. *Vernino S., Hopkins S., Wang Z.* Autonomic ganglia, acetylcholine receptor antibodies, and autoimmune ganglionopathy. // *Auton. Neurosci.* 2009. March. Vol. 12. No. 146 (1–2). P. 3–7.
31. *Klein C.M., Vernino S., Lennon V.A., Sandroni P., Fealey R.D., Benrud-Larson L., Sletten D., Low P.A.* The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies // *Ann. Neurol.* 2003. Vol. 53. P. 752–758.
32. *Koga M.* Acute pandysautonomia and nicotinic acetylcholine receptor antibodies // *Brain Nerve.* 2013. Apr. Vol. 65. No. 4. P. 425–432.
33. *Lennon V.A., Ermilov L.G., Szurszewski J.H. et al.* Immunization with neuronal nicotinic acetylcholine receptor induces neurological autoimmune disease // *J. Clin. Invest.* 2003. No. 111. P. 907–913.
34. *Honorat J., Antoine J.C.* Paraneoplastic neurological syndromes // *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2007. May. Vol. 4. No. 2. P. 22.
35. *De Giorgio R., Guerrini S., Barbara G. et al.* Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system // *Gastroenterology.* 2004. No. 126. P. 1872–1883.
36. *Tada S. et al.* Intestinal pseudo-obstruction in patients with amyloidosis: clinicopathologic differences between chemical types of amyloid protein // *Gut.* 1993. Vol. 34. P. 1412–1417.
37. *Wald A., Kichler J., Mendelow H.* Amyloidosis and chronic intestinal pseudoobstruction // *Dig. Dis. Sci.* 1981. Vol. 26. P. 462–465.
38. *Khairullah S.* Chronic intestinal pseudo-obstruction: a rare first manifestation of systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2013. Aug. Vol. 22. No. 9. P. 957–960.
39. *Alexopoulou A.* Intestinal pseudo-obstruction and ureterohydronephrosis as the presenting manifestations of relapse in a lupus patient // *Lupus.* 2004. Vol. 13. No. 12. P. 954–956.
40. *Pardos-Gea J.* Chronic intestinal pseudo-obstruction associated with biliary tract dilatation in a patient with systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2005. Vol. 14. No. 4. P. 328–330.
41. *Park F.D.* Generalized megaviscera of lupus: refractory intestinal pseudo-obstruction, ureterohydronephrosis and megacholedochus // *World J. Gastroenterol.* 2009. Jul. Vol. 15. No. 28. P. 3555–3559.
42. *Hill P.A., Dwyer K.M., Power D.A.* Chronic intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus due to intestinal smooth muscle myopathy // *Lupus.* 2000. Vol. 9. No. 6. P. 458–463.
43. *Frederick D. Park.* Generalized megaviscera of lupus: Refractory intestinal pseudo-obstruction, ureterohydronephrosis and megacholedochus // *World J. Gastroenterol.* 2009. July. Vol. 15. No. 28. P. 3555–3559.
44. *He C.L.* Loss of interstitial cells of cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes // *Gastroenterology.* 2001. Aug. Vol. 121. No. 2. P. 427–434.
45. *Faussonne-Pellegrini M.S. et al.* Ultrastructural differences between diabetic and idiopathic gastroparesis // *J. Cell. Mol. Med.* 2012. Jul. Vol. 16. No. 7. P. 1573–1581.
46. *Pasricha P.J.* Changes in the gastric enteric nervous system and muscle: a case report on two patients with diabetic gastroparesis // *BMC Gastroenterol.* 2008. May. No. 30. P. 8–21.
47. *Grover M.* Clinical-histological associations in gastroparesis: results from the Gastroparesis Clinical Research Consortium // *Neurogastroenterol. Motil.* 2012. Jun. Vol. 24. No. 6. P. 531–539.

48. *Akiho H., Ihara E., Motomura Y., Nakamura K.* Cytokine-induced alterations of gastrointestinal motility in gastrointestinal disorders // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2011. Oct. Vol. 15; 2. No. 5. P. 72–81.
49. *Khan W.I. and Collins S.M.* Gut motor function: immunological control in enteric infection and inflammation // *Clinical and Experimental Immunology.* 2005. Vol. 143. P. 389–397.
50. *Wegener J.W., Schulla V., Koller A., Klugbauer N., Feil R. and Hofmann F.* Control of intestinal motility by the Ca (v) 1.2 L-type calcium channel in mice // *Faseb. J.* 2006. No. 20 P. 1260–1262.
51. *Somlyo A.P. and Somlyo A.V.* Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II // *J. Physiol. (Lond.).* 2000. No. 522. P. 177–218.
52. *Pfützer G.* Regulation of myosin phosphorylation in smooth muscle // *J. Appl. Physiol.* 2001. Vol. 91. No. 1. P. 497–503.
53. *Jadcherla S.R.* Inflammation inhibits muscarinic signaling in in vivo canine colonic circular smooth muscle cells // *Pediatr. Res.* 2002. Vol. 52. P. 756–762.
54. *Takashi Ohama.* Mechanism of abnormal intestinal motility in inflammatory bowel disease: how smooth muscle contraction is reduced? // *J. Smooth Muscle Res.* 2007. Vol. 43. No. 2 P. 43–54.
55. *Cabral G.A., Staab A.* Effects on the immune system // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005. Vol. 168. P. 385–423.
56. *Khan W.I. and Collins S.M.* Gut motor function: immunological control in enteric infection and inflammation // *Clinical and Experimental Immunology.* 2005. Vol. 143. P. 389–397.
57. *Antonucci A., Fronzoni L., Cogliandro. L., et al.* Chronic intestinal pseudo-obstruction // *World J. Gastroenterol.* 2008. May. Vol. 14. No. 19. P. 2953–2961.

Авторы

АВЕРЬЯНОВА Юлия Валентиновна	Кандидат медицинских наук, врач, детский хирург отделения хирургии №2 ФГБУ РДКБ Минздрава России. 119571, г. Москва, ул. Ленинский проспект, д. 117. -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. 119571, г. Москва, ул. Ленинский проспект, д. 117. E-mail: operacia@rdkb.ru