



В. Г. Мишалов, И. М. Лещишин, О. И. Охоцкая,
П. Л. Бык, Л. Ю. Маркулан, О. В. Панчук

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

НЕЙРОГЛИОПАТИЯ КИШЕЧНИКА КАК ПРИЧИНА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗАПОРА

Представлены исторические сведения и современные данные об этиологии и патогенезе функционального запора. Рассмотрена актуальность проблемы и подходы к хирургическому лечению. Освещена роль интерстициальных клеток Кахаля и нейроглии в патогенезе функционального запора.

■

Ключевые слова: функциональный запор, медленнотранзитный запор, интерстициальные клетки Кахаля.

ИСТОРИЯ

Проблема хронических запоров волновала ученых издавна. В труде врача-ученого древнего Востока Абу Али ибн Сины (980—1037) «Канон врачебной науки» есть глава, посвященная этой теме, — «О явлениях, обусловленных задержанием и опорожнением». В ней довольно точно изложены основные моменты современного понимания этиологии и патогенеза хронического запора: «бывает либо от слабости изгоняющей силы, либо от мощности удерживающей силы», «от слабости переваривающей силы, вследствие чего вещество долго остается во вместилище», «вследствие узости проходов и закупорки их, либо из-за плотности или вязкости вещества», «вследствие утраты ощущения необходимости изгнать, ибо опорожнению способствует также и сила воли». Из этих цитат можно получить некоторое представление о патогенезе запоров. Задержка продвижения содержимого толстой кишки в определенных сегментах, слабость мышц стенок самой кишки и мощное сопротивление спазмированного заднепроходного сфинктера, органическое или функциональное сужение просвета ободочной кишки, уплотненные каловые комки, утрата волевого позыва к дефекации — все эти звенья патогенеза запоров, изложенные Авиценной, и в наше время представляются наиболее

важными. В упомянутом труде есть указание на то, что запоры могут возникать вследствие приема плохой по качеству «стоячей» воды, слабости пищеварительной способности кишечника, что также не противоречит представлениям ученых современности. Нарушение изгнания кишечного содержимого приводит, по мнению автора, к различным заболеваниям (к «несварению желудка ... опухолям ... прыщам»). Что касается лечения запора, то Авиценна указывает на необходимость употребления капустного сока, сердцевин сафлора с ячменной водой, использования специальных «влажных» и масляных клизм и др. [2].

Известный ученый античности Гален, живший во II веке н. э., посвятил главу своего труда «О назначении частей человеческого тела» особенностям функционирования толстой кишки: «толстые кишки были созданы для того, чтобы выведение экскрементов не проходило слишком быстро». Автор указывает на то, что «животные высшего порядка и законченного строения... не освобождаются от экскрементов непрерывно» благодаря «ширине толстой кишки». В этой главе достаточно подробно рассматривается процесс акта дефекации с описанием работы задействованных в нем мышц [1].

Начиная с середины XIX в., доктора обращали особое внимание на запорный синдром. Появля-

ются первые статьи, посвященные данной проблеме. Большинство из них носят описательный характер: рассматриваются случаи из личной клинической практики, описываются результаты патологоанатомических вскрытий, большое внимание уделяется клинической картине. В качестве лечения в основном предлагают применение очистительных клизм и прием лекарственных средств растительного происхождения.

В начале XX века Sir William Arbuthnot Lane — известный шотландский врач и ученый, первым описавший рефрактерный хронический запор (ХЗ) у женщин и обративший внимание на его характерную клиническую картину, предложил лечить его хирургическим путем. В зарубежной литературе этот вид запоров называют Lane's disease [18]. В 1905 г. W. Lane он проанализировал возможные причины констипационного синдрома, описал характерные клинические симптомы. Lane выделял следующие звенья патогенеза ХЗ: расширение и перемещение слепой кишки в малый таз из-за наличия спаек в брюшной полости, наличие высоко расположенных печеночного и селезеночного изгибов ободочной кишки, наличие удлинённой поперечно-ободочной и сигмовидной кишки. Опущение толстой кишки приводит к общему висцероптозу, в результате чего нарушается функционирование органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочеполовой системы. Важное значение имеет развитие «аутоинтоксикации» в результате поступления в кровоток продуктов жизнедеятельности микрофлоры ободочной кишки при ХЗ. W. Lane обратил внимание, что большинство женщин, страдающих ХЗ, старше 35 лет, худощавого телосложения, у них стянутая и неэластичная кожа, нередко маститы (в результате чего повышен риск рака молочной железы), почки патологически подвижны, нарушена периферическая микроциркуляция, плохо развиты вторичные половые признаки и увеличено количество кист яичников, они страдают бесплодием и аменореей. Он считал, что присоединение к симптоматике нарушения стула абдоминальных болей указывает на высокую степень «аутоинтоксикации» [43].

Таким образом, уже древние ученые правильно выделили основные звенья развития ХЗ, дав их точное описание. Базовое представление о ХЗ длительное время сохранялось неизменным, дополняясь новыми деталями в соответствии с уровнем развития медицинских знаний. В последующем были раскрыты неизвестные ранее механизмы, дана их оценка, на основании полученных данных разработаны классификации. Работа по изучению патогенеза ХЗ продолжается и в наше время.

АКТУАЛЬНОСТЬ

ХЗ — распространенная гетерогенная патология, встречающаяся во всех группах населения, частота которой увеличивается с возрастом. Этому

способствуют малоподвижный образ жизни, широкий спектр заболеваний, непосредственно приводящих к развитию ХЗ, интеркуррентные заболевания, злоупотребление слабительными. В последние годы отмечается значительное увеличение распространенности запоров. Жалобы на запор наиболее распространены в западных странах. Эпидемиологические исследования, проведенные в Северной Америке, выявили частоту запоров 1,9—27,2% среди взрослого населения. 50—74% лиц ежедневно принимают слабительные [45]. Около 63 млн людей в Северной Америке страдают запорами. Ежегодно регистрируют около 7 млн визитов к врачу по поводу этой проблемы [55]. Ежегодные затраты на диагностические мероприятия для одного пациента с запором составляют 3000 дол. США [51], тогда как на лечение — 4500 дол. США [47].

В целом запор имеет значительное влияние на показатели качества жизни, особенно на психический компонент, и сравним с такими патологиями, как остеоартрит и сахарный диабет [62]. Соотношение распространенности патологии среди женщин и мужчин — 2,2:1. Среди возможных причин — высокий риск поражения тазового дна после родов и более частое обращение женщин за помощью в специализированные больницы [38]. У 14,7% лиц на 10 тыс. населения США был диагностирован запор, у 45% из них симптомы наблюдались в течение 5 лет [34]. Согласно данным американских исследователей S. D. Wexner и G. D. Duthie (2006), население США ежегодно тратит свыше 500 млн дол. США на слабительные препараты, более 2,5 млн визитов к врачу связаны с синдромом запора. Количество страдающих ХЗ в США превышает количество страдающих от таких хронических заболеваний, как артериальная гипертензия, мигрень, ожирение и сахарный диабет [66].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Для разработки единого подхода к определению ХЗ в 1988, 1999, 2006 и 2010 гг. комитетом специалистов в области гастроэнтерологии и колопроктологии был разработан специальный консенсус по функциональным заболеваниям ЖКТ (так называемые Римские критерии соответственно I, II и III пересмотра). Международной группой экспертов разработаны единые критерии для диагностики запоров — Римские критерии третьего пересмотра [44].

Согласно Римским критериям III функциональный запор — это нарушение, которое характеризуется постоянной осложненной или неполной дефекацией и/или редкой дефекацией (один раз в 3—4 дня или реже) при отсутствии симптомов «тревоги» или вторичных причин. Патологическая классификация функционального запора приведена в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Патофизиологическая классификация функционального запора

Патофизиологический подтип	Наиболее важные особенности (при отсутствии симптомов тревоги и вторичных причин)
1. Запор, обусловленный замедленным пассажем (медленнотранзитный запор)	Замедленный пассаж вследствие:
Инертность	Снижение кишечной активности
Гиперактивность	Повышенная, дискоординированная кишечная активность
2. Эвакуаторные нарушения	Пассаж нормальный или замедленный, но эвакуация из прямой кишки затруднена
3. Синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора	Боль в животе, вздутие Может возникать в комбинации с 1-м или 2-м пунктом

Римские критерии третьего пересмотра для функциональных запоров**Общие критерии**

- наличие на протяжении 3 мес за последние 6 мес;
- специфические критерии характерны как минимум для четверти дефекаций;
- недостаточно критериев для установления синдрома раздраженной толстой кишки;
- отсутствие стула или реже — жидкий стул

Специфические критерии

- натуживание;
- комковатый или плотный стул;
- ощущение неполной эвакуации;
- ощущение аноректального блока;
- ручная помощь (пальцевая эвакуация, поддержка рукой промежности);
- меньше трех дефекаций в неделю.

Функциональный запор может иметь разные причины, начиная с изменений в диете, физической активности, образа жизни, которые вызывают первичное нарушение моторики до развития кишечной миопатии или нейропатии. Запоры также могут возникать вторично после эвакуаторных нарушений. Последние, как правило, связаны с парадоксальным анальным спазмом или инволютивным анальным спазмом, который у 2/3 пациентов представляет собой приобретенное поведенческое нарушение дефекации [44].

Несмотря на огромное количество научных публикаций, ХЗ является одной из актуальных проблем современной медицины, что связано не только с его распространенностью. До конца не изучены вопросы патогенеза, диагностики, консервативного и хирургического лечения хронического колостазы. Ни один из множества предложенных методов консервативного и хирургического лечения не обладает 100 % эффективностью.

ПАТОГЕНЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗАПОРА

Чтобы установить причину возникновения нарушений дефекации, необходимо знать ее меха-

низм. Нормальный акт дефекации требует серии синхронизированных действий, начиная от релаксации пуборектальных мышц, опущения тазового дна с выпрямлением аноректального угла, угнетением сегментарной кишечной перистальтики, сокращением мышц передней брюшной стенки и расслаблением наружного анального сфинктера до экспульсии фекальных масс. Внутренние факторы, ведущие к хроническим запорам, можно разделить на две группы (дисфункция тазового дна и замедление времени кишечного транзита), однако провести четкое разграничение между этими факторами невозможно [50]. Первый фактор преобладает (у 37 % пациентов), тогда как по данным физиологических тестов второй встречается у 23 % больных.

Патогенез медленнотранзитного типа моторно-эвакуаторных нарушений можно представить следующим образом. При угнетении двигательной активности кишечника происходит замедление транзита содержимого, вследствие чего увеличивается время контакта кишечного содержимого со слизистой оболочкой, а также реабсорбция жидкости при сохраненном эпителиальном транспорте, усиливается бактериальная ферментация неабсорбированных углеводов. Изменение вязкости и уменьшение объема кишечного содержимого ослабляют сенсорную чувствительность кишечной стенки к растяжению и тормозят его транзит, образуя порочный круг.

Несмотря на наличие публикаций по проблеме медленнотранзитного запора, последний до сих пор является предметом изучения разных специалистов. Как правило, данная патология чаще встречается у детей и молодых женщин [36]. Характеризуется уреженными высокоамплитудными распространенными сокращениями [33], что приводит к замедленному транзиту фекалий, вздутию живота, абдоминальному дискомфорту и редким актам дефекации. Пролонгированное время нахождения кала в кишке, в свою очередь, приводит к уплотнению последнего и уменьше-

нию в размерах, что не оказывает достаточного давления на прямую кишку, необходимого для возникновения рефлекса дефекации. Соответственно, для данной группы пациентов необходимо большее давление, чем для здоровых лиц. Проведены физиологические и гистобиохимические исследования для того, чтобы объяснить феномен медленнотранзитного запора: уменьшение холинергического и увеличение адренергического ответов [60]; слабый желудочно-кишечный рефлекс [30]; диссинергия ректосигмоидной кишечной активности [9]; нейродегенерация [31] кишечной стенки в ганглиях миентерического сплетения и интерстициальных клетках Кахаля [65]; аномалии кишечных нейротрансмиттеров, таких как субстанция P, вазоактивные интестинальные пептиды [39, 56], азотная кислота [39, 59].

В возникновении ХЗ важную роль играет нервный аппарат кишки. Важное место в нарушении моторики кишки при хроническом медленнотранзитном запоре отведено клеткам Кахаля.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КАХАЛЯ

Интерстициальные клетки Кахаля (Interstitial cell of Cajal (ICC) от лат. *interstitium* — промежуток) — клетки, играющие важнейшую роль в управлении спонтанной моторикой ЖКТ, в частности являющиеся водителями ритма (пейсмекерами), задающими частоту медленных волн электрического потенциала гладкой мышечной ткани ЖКТ, которые, в свою очередь, определяют частоту перистальтики разных отделов ЖКТ.

Интерстициальные клетки Кахаля названы в честь выдающегося испанского нейростолога, нобелевского лауреата Сантьяго Рамон-и-Кахаля (1852—1934), описавшего их в 1893 г. [35]. Рамон-и-Кахаль считал, что обнаруженные им клетки — это особые элементы интрамуральных нервных сплетений, ответственные за моторику ЖКТ. Они являются производными мезенхимы, локализованы в интерстиции между нервными окончаниями и гладкомышечными клетками, внешне похожи на нервные клетки, окрашиваются метиленовым синим без эффекта метохромазии и имеют положительную реакцию при импрегнации серебром. Электрофизиологические доказательства роли этих клеток в установлении ритма медленных волн гладких мышц желудка и кишечника были получены в конце XX в. Задаваемые частоты в разных органах отличаются. Этот факт является ключевым в диагностике моторных расстройств ЖКТ с использованием электрогастроэнтерографии.

Интерстициальные клетки Кахаля имеются во всех отделах ЖКТ — от нижней трети пищевода до внутреннего сфинктера ануса и широко представлены в рыхлой соединительной ткани (ICC-SM), внемышечных слоях (ICC-IM и ICC-DMP) и слоях гладких мышц (ICC-MY) [58]. Эти клетки образуют сети клеток, ассоциированные с гладкой мускулату-

рой органа. Имеют тесные связи с нервными волокнами, иннервирующими данный орган. Разные субпопуляции интерстициальных клеток Кахаля отличаются по физиологическим функциям. Проведенные морфологические исследования позволяют предположить, что функции интерстициальных клеток Кахаля в органах ЖКТ следующие:

- генерация медленных волн в гладких мышцах;
- способствование распространению электрических явлений в тканях органов;
- выполнение роли интермедиаторов в нейромышечной трансмиссии.

Поскольку патофизиологической основой запора следует считать нарушение аноректальной [27] и/или кишечной моторики [8], механизмы возникновения двух типов функциональных запоров отличаются. Доказано, что в нервном аппарате кишки пациентов с запорами имеются количественные и качественные изменения, такие как нарушение кишечной нейрохимии [69], уменьшение количества внутриузловых нейрофиламентов, гипоганглиоз миентерического сплетения [64], а также уменьшение количества интерстициальных клеток Кахаля [65]. Лечение медленнотранзитного запора, как правило, требует оперативного вмешательства вследствие резистентности к медикаментозной терапии [27]. Исследование резецированных участков кишки показало значительное снижение количества нейронов (вследствие феномена апоптоза) и интерстициальных клеток Кахаля по сравнению с контрольной группой, а также значительное уменьшение количества кишечных глиальных клеток (EGC) в межмышечном и подслизистом сплетениях не вследствие апоптоза [13]. Поскольку патологические изменения выявлены в терминальном отделе подвздошной кишки, предполагают, что нейропатологический процесс ограничивается не только кишечником [11]. В других исследованиях пациентов с эвакуаторными нарушениями, не поддающимися консервативной терапии, обнаружено значительное уменьшение количества энтерических нейронов только в подслизистом сплетении, тогда как уменьшение клеток глиии наблюдали в обоих сплетениях. Что касается клеток Кахаля и количества нейронов, которые подверглись апоптозу, то отличий от контрольной группы не было [15]. Интересно, что у пациентов с болезнью Чага деструкции нейронов кишечной стенки предшествовало уменьшение клеток глиии. Последнее наталкивает на гипотезу, что эта популяция клеток предупреждает развитие дилатации кишки, будучи своего рода барьером, отделяющим нервный аппарат кишки от воспалительного процесса [22]. Проведенные исследования функции клеток глиии свидетельствуют о важной роли последних в моторной активности кишки [23] и патофизиологии запоров. Клетки глиии представляют большую часть клеточной популяции ганглий стенки кишки с соотношени-

ем к нейронам 4:1 и выполняют функцию механической поддержки путем адгезии к поверхности ганглиев и нервов с помощью филаментов глиального фибриллярного протеина [54]. Также они принимают участие в нейротрансмиссии [29], способствуют синаптическим коммуникациям в энтерических нейронах [68], поддержанию гомеостаза энтерических нейронов [4], иммунной функции кишечника [61] и возникновению висцеральной боли [63].

Отсутствие трофического глиального фактора приводит к потере миэнтерических нейронов, содержащих субстанцию Р (возбуждающий транмиттер), что, в свою очередь, ухудшает транзит по кишечнику [53]. Потеря глиальных клеток стенки кишки также нарушает моторику [46]. Учитывая то, что глиальные клетки обеспечивают систему обратной связи для интерстициальных клеток Кахаля для модуляции медленноволновой активности, уменьшение их количества у пациентов с запорами, у которых уровень интерстициальных клеток Кахаля обычно уже снижен либо они вообще отсутствуют, может привести к еще большему ухудшению сигналов пейсмейкеров из этих клеток [19]. Можно сделать вывод, что уменьшение количества EGC, интерстициальных клеток Кахаля, энтерических нейронов, нейротранмиттеров [14, 65] играет ведущую роль в патогенезе медленно-транзитного запора. Отсюда следует, что потеря EGC из-за нарушения нейротрофических факторов может привести к дегенерации популяции нейронов путем усиления апоптоза [11, 13]. При вторичных запорах, вследствие, например, болезни Альцгеймера, не наблюдается потери клеток глии, а уменьшение количества нейронов происходит не вследствие апоптоза [12].

Что касается причин снижения популяции клеток глии, то есть данные о том, что причиной может быть экспрессия прионов и *Mycobacterium avium* в этих клетках [5]. Также как одну из причин рассматривают старение [67]. Не доказано влияние антрахиноновых слабительных на ENS. Есть теория о генетической основе медленно-транзитного запора у пациентов, требующих хирургического вмешательства. EGC играют роль синхронизатора разных элементов ENS, поэтому классифицируя данный вид запора как функциональный или идиопатический, необходимо помнить о нейроглиопатии кишечника [10].

Обструктивный запор встречается у 7% взрослого населения [21]. Причинами его возникновения традиционно считают ректоанальную дисфункцию, включая нарушение релаксации или парадоксальную контракцию тазового дна при попытке дефекации [7], недостаточность моторики [25], нарушение ректальной чувствительности [57]. Патологические аномалии зарегистрированы не только в дистальных отделах толстого кишечника. Согласно манометрическим данным,

высокоамплитудные кишечные сокращения начинаются за час до позыва на дефекацию. Нарушения моторики выявлены в верхних отделах толстого кишечника при проведении исследования с химической или механической стимуляцией [6]. Наибольшие повреждения у пациентов с данным видом запора затрагивают популяцию глиальных клеток миэнтерического и подслизистого сплетений, тогда как уменьшение количества нейронов отмечено только в подслизистом сплетении (без явлений апоптоза) без вовлечения в процесс интерстициальных клеток Кахаля. Таким образом, клетки глии играют роль поддерживающей структуры для энтерических ганглиев и помимо поддержания гомеостаза нейронов [20] выполняют функцию экономии энтерической нейрофизиологии. Образно их можно назвать «дирижерами» гастроинтестинальной моторной активности. Что касается подслизистого сплетения, то оно регулирует функции слизистой оболочки, хотя некоторые нейроны наружного слоя иннервируют циркулярный слой мышечной оболочки [54]. Сохранение моторной активности на более высоком уровне у пациентов с эвакуаторными нарушениями происходит в пределах миэнтерического сплетения за счет популяции клеток Кахаля в отличие от пациентов с медленно-транзитным запором. Результаты исследований в сочетании с манометрическими показателями доказывают, что в основе обструктивного типа запора лежит нарушение функции всей толстой кишки, а не только аноректальной области [24]. Это свидетельствует о бесполезности медикаментозной, поведенческой и биофидбэк-терапии, направленной на релаксацию мышц тазового дна, у некоторых больных с обструктивным типом запора. А позитивные результаты скорее свидетельствуют о том, что большинство патологических механизмов возникновения данной патологии сконцентрировано в тазовом дне [3].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Подходы к лечению резистентных форм колостазы оставались неизменными на протяжении многих лет: хирургическое вмешательство долгое время являлось методом отчаяния, к нему прибегали только тогда, когда были исчерпаны возможности консервативного ведения. Необходимость в хирургическом лечении обосновывали развитием интоксикации организма при тяжелом колостазе, что не противоречит современным представлениям. Хотя история хирургии констипационного синдрома насчитывает более ста лет, проблемы выбора объема вмешательства и оптимальной техники его выполнения окончательно не решены. Долгое время не были четко определены показания к оперативному лечению, его объем, сроки проведения консервативного лечения и критерии оценки его эффективности [18].

В Римських критеріях ІІІ определены рекомендації для хірургічного лікування запорів (клас рекомендацій І) [44]. Якщо довготривале консервативне лікування не ефективно, то рекомендована тотальна колектомія з наложением ілеоректального анастомоза як метод вибору для пацієнтів з медленнотранзитним запором, а тимчасове формування стоми вважають прийнятною мірою у деяких пацієнтів (при евакуаторних порушеннях) з наступним наложением ілеоректального анастомоза. Хірургічне лікування слід проводити тільки після обстеження пацієнтів в спеціалізованих центрах. В післяопераційний період у деяких пацієнтів можуть зберігатися симптоми метеоризма. Неудовлетворительні результати операцій (недержання кала і рецидив запора) можуть спостерігатися у пацієнтів з евакуаторними порушеннями.

Згідно міжнародному симпозиуму по хронічному запору критеріями відбору великих для хірургічного лікування являються [42]:

- повне відсуття психологічних причин запора;
- неефективність медикаментозної терапії;
- наявність виявлених з допомогою діагностичних методів корригуємих анатомічних і фізіологічних порушень;
- доведено достовірне уповільнення толстокишкового транзиту;
- аномалії тонкокишкового транзиту і моторики виключені.

Згідно рекомендаціям Всесвітньої організації гастроентерологів порушення моторики верхніх відділів ЖКТ у пацієнтів з запором, обумовленим порушеним пасажом, являється прогностичним фактором післяопераційних ускладнень. У даних пацієнтів можуть спостерігатися 50 % рецидивів після оперативного лікування.

В табл. 2 приведені дані зарубіжних авторів про результати хірургічного лікування пацієнтів з медленнотранзитним запором в об'ємі тотальної колектомії з наложением ілеоректального анастомоза [16, 17, 26, 28, 32, 40, 41, 48, 49, 52].

ВИВОДИ

Таким образом, при медленнотранзитном запоре єдиним ефективним методом лікування являється хірургічне втручання. В останні роки опубліковано багато імуногістохімічних досліджень інтерстиціальних пейсмейкерних кліток, в яких виявлені певні маркери, експресуючі дані клітки. Для ідентифікації кліток Кахалія, наприклад, необхідна позитивна реакція з CD 117/c-kit [3]. Задачі сучасних учених — розробка і введення нових лабораторних методів, опреде-

Т а б л и ц а 2
Тотальная колектомия и илеоректальный анастомоз

Автор	Год	Количество пациентов	Доля женщин, %	Средний возраст, годы	Срок наблюдения, годы	Доля успешных результатов, %
Beck	1989	14	100	41	1,2	100
Zenilman	1989	12	100	35	2	100
Pemberton	1991	38	84	40	—	100
Wexner	1991	16	92	45	1,2	94
Mahendarajah	1994	9	100	38	1,3	88
Pirillo	1995	54	78	49	2,2	94
Redman	1995	34	92	43	7,5	90
Nyam	1997	74	92	53	4,6	97
Fan	2000	24	79	37	1,9	87,5
Pikarsky	2001	30	70	60	8,9	100
Athanasakis	2001	4	100	47	1	100
FitzHarris	2003	75	97	н.у.	3,9	93
Beck	2004	40	95	42	3	95
Glia	2004	17	94	46	5	86
Pheifer	2006	7	100	28	2,6	71
Chang Sik Yu	2011	37	84	41	—	73
Avraham	2013	143	100	40	3,5	89
Ashok Kumar	2013	34	30	45	6	80

ляющих показания к операции с учетом выявленных нарушений нейрофизиологии кишечника и позволяющих отбирать пациентов для хирургического лечения на основании не только данных клинических и инструментальных исследований. Это позволит значительно сэкономить время, уменьшить затраты на дорогостоящую и неэффективную для данной группы пациентов медикаментозную терапию.

Литература

1. Гален К. О назначении частей человеческого тела: Пер. с др. гр. С. П. Кондратьева. — М.: Медицина, 1971. — 555 с.
2. Ибн Сина А. (Авиценна). Канон врачебной науки: Пер. с араб. — Минск: Попурри, 2000. — 448 с.
3. Низяева Н. В., Щеголев А. И., Марей М. В., Сухих Г. Т. Интерстициальные пейсмейкерные клетки // Вестн. РАМН. — 2014. — № 7—8. — С. 17—24.
4. Abdo H., Derkinderen P., Gomes P. et al. Enteric glial cells protect neurons from oxidative stress in part via reduced glutathione // *FASEB J.* — 2010. — Vol. 24. — P. 1082—1094.
5. Albanese V., Lawson V. A., Hill A. F. et al. Evidence for prion protein expression in enteroglial cells of the myenteric plexus of mouse intestine // *Auton Neurosci.* — 2008. — Vol. 140. — P. 17—23.
6. Bampton P. A., Dinning P. G., Kennedy M. L. et al. Spatial and temporal organization of pressure patterns throughout the unprepared colon during spontaneous defecation // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 1027—1035.
7. Bassotti G., Chistolini F., Sietchingip-Nzepa F. et al. Biofeedback for pelvic floor dysfunction in constipation // *BMJ.* — 2004. — Vol. 328. — P. 393—396.
8. Bassotti G., Crowell M. D. Colon and rectum: normal function and clinical disorder / Ed. by M. M. Schuster, M. D. Crowell, K. L. Koch. Schuster atlas of gastrointestinal motility in health and disease. — 2nd ed. — Hamilton, Canada: BC Decker Inc, 2002. — P. 241—252.
9. Bassotti G., de Roberto G., Castellani D. et al. Normal aspects of colorectal motility and abnormalities in slow transit constipation // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 2691—2696.
10. Bassotti G., Villanacci V. Can «functional» constipation be considered as a form of enteric neuroglialopathy // *Glia.* — 2011. — Vol. 59. — P. 345—350.
11. Bassotti G., Villanacci V., Cathomas G. et al. Enteric neuropathology of the terminal ileum in patients with intractable slowtransit constipation // *Hum Pathol.* — 2006. — Vol. 37. — P. 1252—1258.
12. Bassotti G., Villanacci V., Fisogni S. et al. Apoptotic phenomena are not a major cause of enteric neuronal loss in constipated patients with dementia // *Neuropathol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 67—72.
13. Bassotti G., Villanacci V., Maurer C. A. et al. The role of glial cells and apoptosis of enteric neurones in the neuropathology of intractable slow transit constipation // *Gut.* — 2006. — Vol. 55. — P. 41—46.
14. Bassotti G., Villanacci V., Nascimbeni R. et al. Colonic mast cells in controls and slow transit constipation patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 34. — P. 92—99.
15. Bassotti G., Villanacci V., Nascimbeni R. et al. Colonic neuropathological aspects in patients with intractable constipation due to obstructed defecation // *Mod. Pathol.* — 2007. — Vol. 20. — P. 367—374.
16. Beck D. Surgical management of constipation // *Clinics in colon and rectal surgery.* — 2005. — Vol. 18 (2). — P. 81—84.
17. Beck D. E. Fecal impaction // *Tech. Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 6. — P. 41—43.
18. Brand R. A. Sir William Arbuthnot Lane, 1856—1943 // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2009. — N 467 (8). — P. 1939—1942.
19. Burnstock G., Lavin S. Interstitial cells of Cajal and purinergic signaling // *Auton Neurosci.* — 2002. — Vol. 97. — P. 68—72.
20. Bush T. G. Enteric glial cells. An upstream target for induction of necrotizing enterocolitis and Crohn's disease? // *Bioessays.* — 2002. — Vol. 24. — P. 130—140.
21. D'Hoore A., Penninx F. Obstructed defecation // *Colorectal Dis.* — 2003. — Vol. 5. — P. 280—287.
22. Da Silveira A. B., Freitas M. A., de Oliveira E. C. et al. Glial fibrillary acidic protein and S-100 colocalization in the enteroglial cells in dilated and nondilated portions of colon from chagasic patients // *Hum Pathol.* — 2009. — Vol. 40. — P. 244—251.
23. De Winter B. Y., De Man J. G. Interplay between inflammation, immune system and neuronal pathways: effect on gastrointestinal motility // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16. — P. 5523—5535.
24. Dinning P. D., Bampton P. A., Andre J. et al. Abnormal predefecatory colonic motor patterns define constipation in obstructed defecation // *Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 127. — P. 49—56.
25. Faucheron J. L., Dubreuil A. Rectal akinesia as a new cause of impaired defecation // *Dis. Colon. Rectum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 1545—1549.
26. FitzHarris G. P., Garcia-Aguilar J., Parker S. C. et al. Quality of life after subtotal colectomy for slow-transit constipation: both quality and quantity count // *Dis. Colon. Rectum.* — 2003. — Vol. 46 (4). — P. 433—440.
27. Frattini J. C., Nogueras J. J. Slow transit constipation: a review of a colonic functional disorder // *Clin. Colon. Rectal. Surg.* — 2008. — Vol. 21. — P. 146—152.
28. Guiyun S., Chang S., Chan W. et al. Surgical outcomes after total colectomy with ileorectal anastomosis in patients with medically intractable slow transit constipation // *J. Korean Soc. Coloproctol.* — 2011. — Vol. 27 (4). — P. 180—187.
29. Gulbransen B. D., Sharkey K. A. Purinergic neuroglia signaling in the enteric nervous system // *Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 136. — P. 1349—1358.
30. Hagiwara N., Tomita R. Pathophysiology of chronic constipation of the slow transit type from the aspect of the type of rectal movements // *Hepatogastroenterol.* — 2008. — Vol. 55. — P. 1298—1303.
31. Hanani M., Fellig Y., Udassin R., Freund H. R. Agerelated changes in the morphology of the myenteric plexus of the human colon // *Auton Neurosci.* — 2004. — Vol. 113. — P. 71—78.
32. Hassan I., Pemberton J. H., Young-Fadok T. M. et al. Ileorectal anastomosis for slow transit constipation: long-term functional and quality of life results // *J. Gastrointest. Surg.* — 2006. — Vol. 10 (10). — P. 1330—1336.
33. Herve S., Savoye G., Behbahani A. et al. Results of 24-h manometric recording of colonic motor activity with endoluminal instillation of bisacodyl in patients with severe chronic slow transit constipation // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2004. — Vol. 16. — P. 397—402.
34. Higgins P. D., Johanson J. F. Epidemiology of constipation in North America: a systemic review // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 750—759.
35. Huizinga J. D. Neural Injury, Repair, and Adaptation in the GI Tract // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1998. — Vol. 275. — P. G381—G386.
36. Hutson J. M., McNamara J., Gibb S., Shin Y. M. Slowtransit constipation in children // *J. Paediatr. Child Health.* — 2001. — Vol. 37. — P. 426—430.
37. Karlbom U., Lundin E., Graf W., Pahlman L. Anorectal physiology in relation to clinical subgroups of patients with severe constipation // *Colorectal Dis.* — 2004. — Vol. 6. — P. 343—349.
38. Kepenekci I., Keskinilic B., Akinsu F. et al. Prevalence of pelvic floor disorders in the female population and the impact of age, mode of delivery, and parity // *Dis. Colon. Rectum.* — 2011. — Vol. 54. — P. 85—94.
39. King S. K., Sutcliffe J. R., Ong S. Y. et al. Substance P and vasoactive intestinal peptide are reduced in right transverse colon in pediatric slow-transit constipation // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — Vol. 22 (8). — P. 883—892.
40. Knowles C., Scott M., Lunniss M. Outcome of colectomy for slow transit constipation // *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 230 (5). — P. 627.
41. Kumar A., Lokesh H. M., Ghoshal U. Successful outcome of refractory chronic constipation by surgical treatment: A series of 34 patients // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2013. — Vol. 19 (1). — P. 78—84.
42. Lahr S. J., Lahr C. J. Operative management of severe constipation // *Am Surg.* — 1999. — Vol. 65. — P. 1117—1123.
43. Lane W. A. Chronic constipation and its medical and surgical treatment // *Br. Med. J.* — 1905. — N 1 (2309). — P. 700—702.
44. Lindberg G., Hamid S., Malfertheiner P. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guideline Constipation — a global perspective // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 45, N 6. — P. 483—487.
45. McCrea G. L., Miaskowski C., Stotts N. A. et al. A review of the literature on gender and age differences in the prevalence and characteristics of constipation in North America // *J. Pain Symptom Manage.* — 2009. — Vol. 37. — P. 737—745.
46. Nasser Y., Fernandez E., Keenan C. M. et al. The role of enteric glia in intestinal physiology: the effects of the gliotoxin fluorocitrate on motor and secretory function // *Am. J. Physiol.* — 2006. — Vol. 291. — P. G912—927.
47. Nyrop K. A., Palsson O. S., Levy R. L. et al. Costs of health care for irritable bowel syndrome, chronic constipation, functional diarrhea and functional abdominal pain // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26. — P. 237—248.
48. Pfeifer J. Surgery for constipation // *ACI/STRUCNI RAD.* — 2006. — Vol. LIII. — P. 71—79.
49. Pikarsky A. J., Singh J. J., Weiss E. G. et al. Long-term follow-up of patients undergoing colectomy for colonic inertia // *Dis. Colon. Rectum.* — 2001. — Vol. 44 (2). — P. 179.
50. Prather C. M. Subtypes of constipation: sorting out the confusion // *Rev. Gastroenterol. Disord.* — 2004. — Vol. 4 (suppl. 2). — P. S11—16.
51. Rantis P. C. Jr., Vernava A. M. 3rd, Daniel G. L., Longo W. E. Chronic constipation: is the work-up worth the cost? // *Dis. Colon. Rectum.* — 1997. — Vol. 40. — P. 280—286.

52. Reshef A., Alves-Ferreira P., Zutshi M. et al. Colectomy for slow transit constipation: Effective for patients with coexistent obstructed defecation // *Intern. J. Colorectal Dis.* — 2013. — Vol. 28 (6).
53. Rossi J., Herzig K. H., Voikar V. et al. Alimentary tract innervation deficits and dysfunction in mice lacking GDNF family receptor alfa2 // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 707—716.
54. Schemann M., Neunlist M. The human enteric nervous system // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2004. — Vol. 16. — P. 55—59.
55. Shah N. D., Chitkara D. K., Locke G. R. et al. Ambulatory care for constipation in the United States, 1993—2004 // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 1746—1753.
56. Sjolund K., Fasth S., Ekman R. et al. Neuropeptides in idiopathic chronic constipation (slow transit constipation) // *Neurogastroenterol. Motil.* — 1997. — Vol. 9. — P. 143—150.
57. Sloots C. E., Felt-Bersma R. J. Rectal sensorimotor characteristics in female patients with idiopathic constipation with or without paradoxical sphincter contraction // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2003. — Vol. 15. — P. 187—193.
58. Takaki M. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC) // *J. Smooth Muscle Res.* — 2003. — Vol. 39 (5). — P. 137—161.
59. Tomita R., Fujisaki S., Ikeda T., Fukuzawa M. Role of nitric oxide in the colon of patients with slowtransit constipation // *Dis. Colon. Rectum.* — 2002. — Vol. 45. — P. 593—600.
60. Tomita R., Tanjoh K., Fujisaki S. et al. Regulation of the enteric nervous system in the colon of patients with slow transit constipation // *Hepatogastroenterol.* — 2002. — Vol. 49. — P. 1540—1544.
61. Von Boyen G. B., Steinkamp M., Geerling I. et al. Proinflammatory cytokines induce neurotrophic factor expression in enteric glia: a key to the regulation of epithelial apoptosis in Crohn's disease // *Inflam. Bowel Dis.* — 2006. — Vol. 12. — P. 346—354.
62. Wald A., Scarpignato C., Kamm M. A. et al. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26. — P. 227—236.
63. Watkins I. R., Milligan E. D., Maier S. F. Glial activation: A driving force for pathological pain // *Trends Neurosci.* — 2001. — Vol. 24. — P. 450—455.
64. Wedel T., Roblick U. J., Ott V. et al. Oligoneural hypoganglionosis in patients with idiopathic slow transit constipation // *Dis. Colon. Rectum.* — 2002. — Vol. 45. — P. 54—62.
65. Wedel T., Spiegler J., Soellner S. et al. Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow transit constipation and megacolon // *Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 123. — P. 1459—1467.
66. Wexner S. D., Duthie G. D. Constipation. Etiology, evaluation and management. — Springer, 2006. — 265 p.
67. Wiskur B., Greenwood-Van Meerveld B. The aging colon: the role of enteric neurodegeneration in constipation // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2010. — Vol. 12. — P. 507—512.
68. Zeng F., Watson R. P., Nash M. S. Glial cell-derived neurotrophic factor enhances synaptic communication and 5-hydroxytryptamine 3a receptor expression in enteric neurons // *Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 138. — P. 1491—1501.
69. Zhao R. H., Baig M. K., Mack J. et al. Altered serotonin immunoreactivities in the left colon of patients with colonic inertia // *Colorectal Dis.* — 2002. — N 4. — P. 56—60.

В. Г. Мішалов, І. М. Лещинин, О. І. Охоцька, П. Л. Бик, Л. Ю. Маркулан, О. В. Панчук
 Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

НЕЙРОГЛІОПАТІЯ КИШЕЧНИКА ЯК ПРИЧИНА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ЗАКРЕПУ

Наведено історичні відомості та сучасні дані щодо етіології й патогенезу функціонального закрепу. Розглянуто актуальність проблеми і підходи до хірургічного лікування. Висвітлено роль інтерстиціальних клітин Кахаля та нейроглії в патогенезі функціонального закрепу.

Ключові слова: функціональний закреп, повільнотранзитний закреп, інтерстиціальні клітини Кахаля.

V. G. Mishalov, I. M. Leschyshyn, O. I. Okhots'ka, P. L. Byck, L. Yu. Markulan, O. V. Panchuk
 O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

BOWEL NEUROGLIOPATHY AS THE CAUSE OF FUNCTIONAL CONSTIPATION

The modern literature on historical data, etiology, pathogenesis of functional constipation has been presented in this review as well as the problem's actuality. The role of interstitial Cajal cells and glia in the pathogenesis of functional constipation has been described.

Key words: functional constipation, slow transit constipation, interstitial Cajal cells.