

Новоселецький В.О., Станіславчук Н.А.

ЛЕПТИН - РОЛЬ В ВОСПАЛЕННІ, МЕТАБОЛІЗМІ І ПАТОГЕНЕЗІ ОСТЕОАРТРОЗА

Резюме. В статті приведені сучасні дані про ведучу роль лептину в розвитку запального процесу і патофізіології остеоартрозу. Зроблено акцент на необхідності розуміння механізмів розвитку остеоартрозу, як важливого фактора для впровадження персоналізованого підходу в лікуванні даної патології.

Ключові слова: лептин, остеоартроз, ген LEP, рецептор LEPR.

Novoseletskiy V.O., Stanislavchuk N.A.

LEPTIN'S INFLUENCE ON INFLAMMATION, METABOLISM AND PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS

Summary. The article presents a modern data sample on the leading role of leptin in the development of the inflammatory process and the pathophysiology of osteoarthritis. The emphasis has been made on the necessity to understand the mechanisms behind the development of osteoarthritis, as the basis for the implementation of the personalized treatment approach.

Key words: leptin, osteoarthritis, LEP gene, LEPR receptor.

Рецензент - д.мед.н., проф. Андрушко І.І.

Стаття надійшла до редакції 18.05.2017

Станіславчук Микола Адамович - д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(0432)570572; mstanislav53@yahoo.com

Новоселецький Валерій Олександрович - асистент кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(0432)570572; valerii.novoseletskiy@gmail.com

© Коноплицький В.С., Лукіянець О.О.

УДК:616.34-009.11-053

Коноплицький В.С., Лукіянець О.О.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра дитячої хірургії (вул. Пирогова, 56, Вінниця 21018, Україна)

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЧИННИКИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНИХ КОЛОСТАЗІВ У ДІТЕЙ ТА ЇХ УСКЛАДНЕНЬ

Резюме. Хронічні порушення товстокишкового транзиту - це клінічний комплекс патологічних змін функцій товстої кишки поліетіологічного та гетерогенного походження, який характеризується сповільненим та утрудненим її випорожненням, збільшенням інтервалів між актами дефекації порівняно з індивідуальною нормою, систематичною або інтермітуючою неповною евакуацією калових мас, яка потребує додаткових зусиль, з виділенням мізерної кількості (менше 35 г на добу) фрагментованого калу твердої консистенції більше 3-х місяців. Велику частину хірургічної патології дитячого віку складають вроджені вади, які обумовлені порушеннями розвитку ембріону або плода до яких відносяться велика група захворювань, що зумовлюють порушення товстокишкового транзиту у дітей. У дітей з ХК спостерігаються значні співдружні порушення в системах імунного захисту та гемостазу, спотворення кислотно-лужного стану. Порушення товстокишкового транзиту у дітей мають свої ускладнення, які впливають на стан здоров'я дитини на місцевому та загальному рівнях.

Ключові слова: хронічні закрепи, товстокишковий транзит, колостаз.

Метою представленої роботи є визначення перспективних напрямків наукового пошуку вирішення проблеми порушень товстокишкового транзиту у дітей на основі аналізу сучасних даних та уявлень щодо даної проблеми.

Велику частину хірургічної патології дитячого віку складають вроджені вади, які обумовлені порушеннями розвитку ембріону або плода. При цьому завжди порушується морфологічна будова, яка визначається як структурна дисморфологія. Якщо дисморфологічні зміни виникають в одній тканині, або органі - мова іде про ізольовані вроджені дефекти. Вони виникають найбільш часто і причиною в більшості випадків є взаємодія генетичних та зовнішніх факторів оточуючого середовища, що дозволило виділити їх в групу багатфакторних захворювань. В тих випадках, коли порушення морфогенезу виникають в двох та більше тканинах або органах, мова іде про найбільш складну частину дисморфології, а саме про множинні вади розвитку, які

зумовлені моногенними та хромосомними мутаціями або тератогенним впливом [1]. До множинних вад розвитку відноситься велика група захворювань, які зумовлюють порушення товстокишкового транзиту (ТКТ) у дітей. Для деяких форм порушень ТКТ сучасна молекулярна генетика дозволила локалізувати детермінуючі гени з аналізом продуктів генної транскрипції, які частіше всього представлені мембранними рецепторами, або тканинними факторами росту. Загалом, питання виникнення порушень ТКТ багатогранне та в багатьох випадках не вивчене, як анатомічно так і фізіологічно.

Багатьма авторами порушення ТКТ розглядаються як суто функціональне захворювання, яке належить до порушень моторно-евакуаторної функції товстої кишки ТК [11].

Розподіл хвороб та синдромів на функціональні та органічні, які прийняті в сучасній клінічній медицині, викликають обґрунтовані заперечення патоморфологів, оскільки останні вважають, що на сучасному ультра-

мікроскопічному рівні завжди визначаються структурно-функціональні зміни будь якого патологічного процесу. Таке зауваження доцільне, так як функціональні порушення частіше всього мають зворотній характер та не трансформуються в органічні, в той час як органічні захворювання нерідко набувають незворотного характеру та мають тенденцію до прогресування [15].

Саме до таких станів і відносяться порушення ТКТ, різноманітна трактовка поняття яких, у першу чергу, пов'язана з нечіткістю визначення нормальної дефекації. Різні автори вважають головним чинником фізіологічного акту дефекації частоту дефекацій на тиждень, консистенцію калових мас, тривалість потуг, відчуття повного випорожнення тощо. Особливо важливого значення це набуває в різні періоди дитячого віку. Так, у дітей дошкільного та шкільного періодів порушенням ТКТ вважають відсутність випорожнень на протязі доби, або тоді, коли самостійне випорожнення супроводжується сильним натужуванням, неспокоєм та плачем дитини. При цьому калові маси мають підвищену щільність та іноді містять прожилки крові.

У більшості здорових дітей дефекація відбувається один раз на добу переважно в ранкові години, яка обумовлена завершенням нічного формування калових мас, кількісно достатніх для реалізації акту дефекації. Крім того, при ранковому переході із горизонтального положення до вертикального спрацьовують ортостатичний та сигморектальний рефлекс дефекації, а ранішнє підвищення адреналінової активності розслаблює анальний сфінктер [16].

Хронічні порушення ТКТ - це клінічний комплекс патологічних змін функцій ТК поліетіологічного та гетерогенного походження, який характеризується сповільненим та утрудненим її випорожненням, збільшенням інтервалів між актами дефекації порівняно з індивідуальною нормою, систематичною або інтермітуючою неповною евакуацією калових мас, яка потребує додаткових зусиль, з виділенням мізерної кількості (менше 35 г на добу) фрагментованого калу твердої консистенції більше 3-х місяців.

Кінцевим порушенням ТКТ деякі автори вважають розвиток хронічного закрепу (ХЗ). Так в Росії існує думка, згідно з якою ХЗ є пізньою стадією розвитку функціонального ХЗ при відсутності адекватної терапії, а не ідеопатичним первинним моторним розладом.

З метою загального визначення терміну "хронічний закреп" у 2016 році на Всесвітньому з'їзді гастроентерологів були схвалені оновлені критерії цього патологічного стану. "Римські критерії - IV" свідчать, що діагноз ХЗ можна виставити при наявності закрепів не менше 12 тижнів, які необов'язково повинні бути послідовними за 6 попередніх місяців, коли у пацієнтів спостерігались не менше двох з наступних симптомів: 1) натужування більш, ніж в 1/4 дефекацій; 2) щільні або у вигляді грудок калові маси більш, ніж в 1/4 дефекацій; 3) відчуття неповного випорожнення більш, ніж в 1/4 де-

фекацій; 4) відчуття аноректального блоку більш, ніж в 1/4 дефекацій; 5) ручна допомога більш, ніж в 1/4 дефекацій (пальцева евакуація); 6) менше 3 дефекацій на тиждень [14].

Зазначені критерії можуть застосовуватись лише за умов відсутності рідких випорожнень та чітких структурних або біохімічних змін, які можуть пояснити наявну симптоматику, підтверджуючи таким чином суто функціональний кишковий розлад. Прикладом цього може служити функціональний закреп, який за суттю є варіантом синдрому подразненої кишки, але з відсутністю болю в черевній порожнині за рахунок збереження порогу чутливості ТК.

Аналізуючи численні визначення факту патологічної дефекації можна зробити висновок про те, що всі вони мають на увазі порушення транзиту по ТК, який досліджується за допомогою рентген-контрастних або радіоізотопних маркерів. Факт наявності порушень ТКТ визначається верхньою межею норми загального часу транзиту в 60 годин або затримкою не більше 20% маркерів протягом 5 днів.

Слід зазначити, що існує багато термінів, якими намагались надати характеристику порушенням ТКТ у залежності від клінічних проявів останнього.

Так, у 1986 році Preston D.M. та Lennard-Jones J.E. запропонували термін "ідіопатичний повільний транзиторний закреп", якому відповідає багаторічний перебіг захворювання без визначення провідного етіологічного чинника. При рентгенологічному дослідженні кишкового транзиту визначається дифузне розташування 80% маркерів в ТК на 5-й день після їх одноразового прийому.

При рівномірному розподілу рентген-контрастних маркерів в ТК та їх накопиченню в прямій кишці мова може йти про феномен "інертної кишки".

Окремі автори вважають доцільним виділяти "інертну кишку" (colonic inertia) в самостійний підтип порушень ТКТ на основі манометричних та сцинциграфічних методів дослідження. Однак, більшість дослідників схильна до використання термінів "ідіопатичний повільний транзиторний закреп" та "інертна кишка", як синоніми [19].

В зарубіжній літературі для характеристики порушень ТКТ широко застосовують термін "уповільнений кишковий транзит" (slow transit constipation), що за більшістю своїх чинників відповідає патології, яка в вітчизняній літературі зустрічається під визначенням "хронічний товстокишковий стаз" або "хронічний колостаз". Ще у 1901 році американський хірург J.P. Tuttle вперше використав термін "хронічний товстокишковий стаз" в якості провідного чинника при виникненні ректального пролапсу у жінок. Деякі автори використовують термін "синдром хронічного колостазу", який, на їх думку, підкреслює поєднання генезу багатьох ознак патологічного стану [12].

Для визначення форми порушення ТКТ у 1978 році

Martelli H. запропонував термін "обструкція виходу". При зазначеному патологічному стані рентгенконтрастні маркери рівномірно розподіляються по ТК, але накопичуються в ПК. Такий розподіл маркерів пов'язаний з відсутністю ректоанального рефлексу внаслідок дисфункції лобково-прямокишкового м'язу та недостатнім розслабленням м'язів тазового дна і зовнішнього сфінктеру відхідника. Це порушення дефекації на сьогоднішній день отримала багато визначень "анізм", "дисфункція тазового дна", "дисинергія м'язів тазового дна", "пуборектальний синдром", "інтермітуюча обструкція аноректального відділу кишки", "обструктивна дефекація", "тазова десценція", "ректосфінктерна дизезія", "синдром перерозтягнутої прямої кишки", "анопрямокишкова обструкція". Велика кількість назв сприяла термінологічній плутанині та ускладненню розуміння явища, хоча і свідчила про дослідницький пошук. "Римськими критеріями III" затверджений також термін "дисинергія тазового дна". В нашій країні для цієї патології використовується термін "хронічний проктогенний колостаз" (або "анальна ахалазія"), який має свої визначені величини: індекс дефекації (співвідношення між рівнем тиску в ПК та відхіднику під час натужування) $>0,65$, сповільнений або зворотній ректоанальний рефлекс, концентрація АХЕ >12 ммоль/л/г білка/год, товщина внутрішнього м'язу - замикача відхідника $<1,5$ мм.

ХК, спочатку як функціональний розлад, згодом трансформується в органічне ураження ТК, симптомами якого є стійкі закрепи, що супроводжуються болем та здуттям живота, явищами загальної інтоксикації, а в тяжких випадках - наявністю кишкової непрохідності. Виходячи з цього, закреп є кінцевою складовою частиною хронічного колостазу [18].

Частота хронічних закрепів знаходиться в межах 2-28%, що відносить цю проблему до соціально значущих.

Порушення випорожнень не залежать від раси людини, а більше пов'язано із середовищем існування. Якщо в державах, які розвиваються, закрепи зустрічаються відносно рідко, то в промислово розвинутих країнах виникла їх справжня "епідемія". Від 10 до 50% населення цих держав періодично страждають на різні форми хронічного колостазу, причому, жіноче населення в 3 рази частіше ніж чоловіче, хоча лише 3-5% звертаються до лікаря, що можна пояснити делікатністю скарг та сором'язливістю розповідей про особливості дефекації. Про розповсюдженість самолікування закрепів можна судити за тим фактом, що лише в Німеччині щорічно продається до 39 млн. упаковок проносних засобів, а у Великій Британії на ці цілі щорічно витрачається 43 млн. фунтів стерлінгів. І хоча у більшості пацієнтів з колостазом тривалість життя не змінюється - якість її значно страждає.

Значне розповсюдження патології в розвинутих державах, перш за все, пов'язано з радикальними змінами, які відбулися в харчуванні людей за останні 100

років. Отже відомо, що об'єм калу та частота дефекації, в першу чергу, залежать від вмісту в їжі рослинної клітковини, вживання якої знизилось від 30 грам на добу до 5, а наприкінці 19 століття доходила до 100 г. Слід відзначити також, що в державах, які розвиваються, клітковина і сьогодні широко превалює в раціоні харчування, у зв'язку з чим проблема закрепів є менш значимою та напругою пов'язана з масою кала.

Середня щоденна маса калу у здорових жителів Великої Британії та США становить 100-200 г, а в сільській місцевості Уганди - 470 г, у жителів Індії - 311 г. Україна за характером харчування (особливо в зимово-весняний період) відноситься до європейських держав. Хоча точні епідеміологічні дані про частоту закрепів в Україні відсутні, повсякденна медична практика свідчить про високу розповсюдженість цієї патології в загальній популяції. В різних державах хронічними порушеннями випорожнень страждає від 28 до 50% дорослого населення та дітей, у яких товстокишковий стаз виникає через склеротичні зміни, переважно в сигмоподібній кишці. За даними деяких авторів більше 30% пацієнтів на прийомі у дитячого гастроентеролога складають діти з порушеннями випорожнень [11].

У 25% дітей закрепи виникають на першому році життя, але частіше діагностуються, розпочинаючи з 2-4 річного віку, з маніфестацією патології у віці 7-10 років. Поясненням цього є той факт, що на момент народження інтрамуральна нервова система ТК повністю не сформована в функціональному аспекті. "Дозрівання" її відбувається поступово протягом перших місяців від народження, а повне формування закінчується на 2-3 році життя.

На сьогоднішній день існує ряд класифікацій порушень товстокишкового транзиту у дітей у вигляді хронічних закрепів, які об'єднують всі закрепи з позицій етіологічних, топографічних та фізіологічних позицій. Таке розмаїття поглядів на проблему та широке коло обраних об'єднуючих чинників, вже само по собі, свідчить як про складність проблеми, так і про недосконалість запропонованих класифікацій зарубіжних та вітчизняних авторів.

Одним із перших спроб створити класифікацію закрепів, згідно фізіологічних позицій, була спроба чеського лікаря З. Маржатка, згідно з котрою вся патологія була розділена на закрепи органічного походження (вторинні симптоматичні) та самостійні (атонічні і спастичні). Важливість даної класифікації полягала в тому, що вперше закреп розглядався в якості первинного розладу, що пізніше трансформувалось у термін "функціональний закреп".

Клінічна класифікація J.E. Lennard-Jons побудована на відповідності загальних та системних причин закрепів завдяки впливу факторів зовнішнього та внутрішнього середовища людини, а саме: способу життя (врахування режиму та складових частин харчового раціону, фізичної активності); зовнішніх факторів (вплив лікарських та токсичних речовин); ендокринних та метаболіч-

них порушень (спадкових та набутих); неврологічних розладів, в тому числі вроджених та набутих сакральних порушень; психологічних чинників (депресія, анорексія та ін.); гастроентерологічних чинників (стеноз, агангліоз та інші вади розвитку товстої кишки); аноректальних чинників (вроджені та набуті вади розвитку) і т.д.

Відомий американський гастроентеролог Т. Yamada (2008), базуючись на етіологічних причинах хронічного закрепку, пропонував наступну класифікацію:

1. Товстокишкова обструкція: колоректальні новоутворення, доброякісні стріктури, ендометріоз, сторонні тіла прямої кишки, анальні тріщини, геморої.
2. Невропатичні або міопатичні розлади: хвороба Гіршпрунга, периферійна або автономна нейропатія, хвороба Чагаса, нейрофіброматоз, хвороба Огілві, розсіяний склероз, хвороба Паркінсона, пересічення сакральних нервів, міотонічна дистрофія.
3. Метаболічні або ендокринні розлади: цукровий діабет, вагітність, гіперкальціємія, гіпокаліємія, гіпотіроїдизм, феохромоцитома.
4. Медикаментозні чинники: опіати, гангліоблокатори, важкі метали, протисудомні препарати, препарати заліза тощо.
5. Функціональні (ідіопатичні) закрепи [20].

В теперішній час дослідниками накопичені відомості, які дозволяють припустити, що функціональний закрепи має значні патофізіологічні неоднорідності. Симптоматична діагностика функціональних захворювань ТК також не суперечить тому, що функціональний закрепи може мати свої різновиди з багатьма клініко-патофізіологічними особливостями. З іншого боку, термін "функціональний закрепи" багатьма авторами розглядається як окремий випадок аліментарного закрепку або закрепку, який пов'язаний зі змінами способу життя, а в окремих випадках застосовується для визначення вторинних закрепків.

Запропоновані класифікації закрепків з топографічними ознаками, за локалізацією стаза або уповільненню просування контрасту по ТК: різняться на цекостаз, трансверзостаз, сигмостаз, проктостаз та закрепи змішаного типу; правобічний, лівобічний, сегментарний, дистальний, тотальний та поєднаний товстокишковий стаз. Однак в клінічних умовах ці класифікації не знайшли широкого використання.

В багатьох літературних джерелах цитується класифікація закрепків у дітей за Н.Л. Куш, яка, не дивлячись на поважний "вік", логічна та проста для розуміння:

1. Аліментарні закрепи (похибки в дієті; медикаментозні).
2. Закрепи функціонального походження (дискінезія з переважанням атонії або спазму; психогенні, ендокринні).
3. Закрепи органічного походження (вади розвитку ТК та відхідника) [6].

Запропонована також класифікація за клінічними

ознаками ТК, автори якої розділяють закрепи на:

1. Закрепи при нормальному розмірі ТК. Простий колоноспазм.
2. Закрепи при розширеній ТК. Вроджений агангліоз ТК. Ахалазія ПК.
3. Синдром перерозтягнутої ТК.
4. Механічний закрепи (пухлини ТК, копроліти, випадіння ПК тощо).
5. Психогенний та нейрогенний закрепи.
6. Метаболічний, ендокринний та токсичний закрепи.
7. М'язовий.

В 1994 році Л.Н. Цветковою була запропонована робоча класифікація закрепків у дітей, в якій вперше враховано факт рухових порушень відділів ТК:

1. За перебігом: гострі та хронічні.
2. За етіологією (при наявності чіткої етіологічної ознаки).
3. За топографією: кологенні, проктогенні, змішані.
4. За характером рухових порушень: гіпомоторні, гіпермоторні, змішані.
5. За стадією: компенсовані, субкомпенсовані, декомпенсовані [8].

Беручи до уваги всі раніше запропоновані класифікації, в 2000 році А.И. Хавкин сформулював класифікацію закрепків з урахуванням їх клінічного перебігу за провідним етіопатогенетичним чинником:

1. За перебігом: гострі та хронічні (більше 3-х місяців).
2. За механізмом розвитку: кологенні (з гіпермоторною або гіпомоторною дискінезією); проктогенні (ректоперинеальні); змішані.
3. За стадією перебігу: компенсований (тривалість 2-3 дні, збережені позиви до дефекації, відсутні болі в животі та його здуття, потрібна тільки дієтична корекція); субкомпенсований (тривалість 3-7 днів, дефекація після проносних, можуть спостерігатись болі в животі та його здуття; декомпенсований (тривалість більше 7 днів, відсутні позиви до дефекації, болі в животі та його здуття, калова інтоксикація, закрепи ліквідуються тільки після сифонної клізми).

4. За етіологічними та патогенетичними ознаками: аліментарний, неврогенний, психогенний, гіподинамічний, постінфекційний, запальний, механічний, внаслідок аномалії розвитку ТК, токсичний, ендокринний, медикаментозний, внаслідок порушень водно-електролітного обміну [7].

На сьогоднішній день залишаються дискусійними класифікаційні питання первинності закрепків. Для з'ясування цього була запропонована класифікація на основі причин їх розвитку:

1. Первинний закрепи (при захворюваннях товстої кишки)

А. *Функціональний закрепи* (або звичний): - ректальний закрепи (дисхезія) - різке ослаблення або зникнення рефлексу дефекації; - кологенний закрепи - уповільнення кишкового пасажу хімусу.

Б. *Органічний закреп*. Розвивається при структурних ураженнях ТК: колітах; дисбактеріозі; тріщині відхідника; геморої; рубцевих змінах ТК; опущенні промежини та випадінні слизової оболонки ПК; пухлинах ТК; подовженні ТК; ідіопатичному мегаколоні тощо.

2. *Вторинний закреп* (викликаний позакишковими причинами): рефлекторний; при захворюваннях ендокринної та нервової систем; метаболічний та токсичний; м'язовий - внаслідок уражень м'язів які приймають участь в пасажі калових мас та акті дефекації; психогенний і т.д.

3. *Ідіопатичний закреп*[9].

Деякими авторами виділена особлива форма закрепу - "ідіопатичний повільно транзиторий закреп", котрий характеризується багаторічною тривалістю, випорожненнями 1 раз на 14-21 день, накопичення маркерів в правих відділах ТК (інертна товста кишка).

Існує розподіл колостазів за тривалістю: 1. Епізодичні: тривають менше 6 місяців, та як правило виникають на будь-який фактор нетривалої дії й зникають після закінчення його дії. 2. Хронічні: продовжуються більше 6 місяців і є наслідком патологічних змін в організмі людини або постійного впливу негативних зовнішніх факторів [13].

У відношенні до можливої патології ДВТК, яка призводить до закрепу існує відповідна патофізіологічна класифікація вітчизняних авторів:

I. Причини порушення заповнення сигмоподібної кишки.

1. Зменшення об'єму кишкового вмісту (аліментарні фактори; дегідратація).

2. Сповільнення швидкості кишкового транзиту (механічні перешкоди; аномалії розвитку; нейрорегуляторна дисфункція; судинна патологія; метаболічні порушення, в тому числі медикаментозні; гіподинамія).

II. Причини порушення акту дефекації.

1. Болюча дефекація (геморої, анальні тріщини, парапроктит тощо).

2. Неможливість підвищення внутрішньоочеревинного та внутрішньоректального тиску (слабкість м'язового апарату передньої черевної стінки та тазового дна, гіпертонус кишкових сфінктерів, ректоцеле).

3. Порушення іннервації та зниження чутливості аноректальної зони.

4. Порушення звичного стереотипу дефекації.

5. Психічні дисфункції.

Таким чином, велика кількість класифікацій, яка існує на сьогоднішній день, свідчить про відсутність єдиного погляду на патогенез колостазу, що в свою чергу є причиною відсутності стовідсотково ефективного методу діагностики та лікування, як консервативного так і оперативного.

Ускладнення порушень товстокишкового транзиту у дітей

Як і багато інших патологічних станів, порушення товстокишкового транзиту у дітей мають свої ускладнення, які впливають на місцевому (органному) та за-

гальному (міжорганному) рівнях на стан здоров'я дитини. Всі ускладнення порушень ТКТ у цьому віці умовно, для більш глибокого розуміння негативного впливу патології на зростаючий організм, можна розділити на ранні та пізні. Насправді, пряма загроза життю дитини відсутня, крім того, багато дітей досить спокійно переносять затримку випорожнень на протязі кількох днів. Але це тільки ілюзія з дуже глибоким підтекстом.

Як відомо, товста кишка має дві головні функції: всмоктувальну (при якій переважають процеси реабсорбції), та евакуаторна (при якій кишковий вміст просувається на протязі 12-18 годин, тоді як по тонкій кишці повний час пасажу складає в середньому 4-5 годин). Такий розподіл відповідає зворотному співвідношенню довжин товстої та тонкої кишок (1:3), який важливий для розуміння причин ускладнень ТКТ у дітей [4].

В свою чергу ПК має дві співдружні функції, а саме, статичну, яка сприяє накопиченню та утриманню калових мас, та динамічну, що полягає в можливості реалізації складного рефлекторного акту дефекації. Додаткове постійне напруження м'язів передньої черевної стінки призводить до застою крові у венах ПК, ішемії органів тазу, хронічного коліту, випадінню прямої кишки, розвитку синдрому абдомінальної компресії. У 90% хворих на геморої спостерігається двохмоментний тип дефекації. При цьому надмірне напруження та підвищення тиску в животі, який може в 1,5 рази перевищувати показник артеріального тиску, призводить до порушення серцево-судинної діяльності та розвитку гіпертонії. Тому, починаючи з раннього віку, слід привчати дітей до одномоментного типу дефекації, і бажано в ранковий час, після просинання.

Клінічна картина порушень ТКТ у дітей має ряд особливостей, що дозволяє розділити можливі ускладнення на кишкові (місцеві) та позакишкові (загальні). До кишкових ускладнень відносять: відчуття неповного випорожнення, зміни консистенції калових мас, енкопрез, домішки крові у випорожненнях, абдомінальний біль, здуття та бурчання у животі, тенезми, парадоксальні проноси, болюча дефекація та ін. До позакишкових ускладнень відносять: загальна слабкість, швидка стомлюваність, зниження емоційного тону та апетиту, головний біль, запаморочення, нудота, патологічні зміни з боку шкіри та слизових оболонок тощо.

Найбільш раннім ускладненням порушення ТКТ у дітей є розвиток хронічних колостазів, котрі супроводжуються хронічною інтоксикацією на тлі психосоматичних розладів і зміненої поведінки від депресивного стану та порушенню сну до синкопальних станів та інтоксикаційного делірію. Хронічна інтоксикація при тривалому перебігу ХК сприяє розвитку порушень метаболізму, що в свою чергу має реалізацію у вигляді синдрому поліорганної недостатності. Неприятливий дизметаболічний фон на тлі спотвореної функції природних систем детоксикації гальмує фізичний та психо-емоційний розвиток пацієнтів [3].

При ХК дитина часто скаржитися на біль переймоподібного або розпираючого характеру в черевній порожнині за рахунок підвищення внутрішньопорожнистого тиску та розтягнення стінки ТК. Поступово переймоподібний біль набуває дифузного характеру без чіткої локалізації, який спостерігається переважно в денний час.

Одним з важливих ускладнень тривалих порушень ТКТ є формування абдомінального ішемічного синдрому (АІС) у вигляді ішемічних колітів, для яких характерні морфологічні зміни ТК у вигляді некрозу слизової оболонки, наявності тромбів у мілких артеріях, зміни власної м'язової пластинки сполучною тканиною. Такі зміни сприяють розвитку органічних перешкод для кишкового транзиту за рахунок формування сегментарних стенозів та стриктур ТК [17].

ТК та її бактеріальна флора фізіологічно нероздільні, а розлади цієї системи призводять до порушень метаболізму, дисбалансу вітамінів, особливо В12 та фолієвої кислоти, дисбіозу, розвиток якого стимулює розвиток надлишкового бактеріального росту, який сприяє поглибленню закріпів, та зниження напруження імунітету. В ТК популяція анаеробів складає 1012 клітин на грам вмісту. При сповільненні ТКТ порушується колонізаційна резистентність організму, зростає кількість та розширюється спектр потенційно патогенних мікроорганізмів, збільшується їх транслокація через стінку ТК, що супроводжується виникненням ендогенної інфекції або суперінфекції. Патологічні мікробні метаболіти проникаючи в центральний кровообіг, мають токсичний вплив на астроглію, викликаючи ознаки печінкової енцефалопатії. За рахунок зниження Toll-подібних рецепторів епітелію ТК та антимікробних пептидів (дефенсинів) відбувається сповільнення адаптивної імунної відповіді з боку вродженого імунітету шлунково-кишкового тракту дитини.

До найбільш загрозливих пізніх ускладнень порушень ТКТ слід віднести рак ПК та ОК. Існує думка, що застій вмісту кишки, який викликаний вживанням в їжу продуктів з малим вмістом харчових волокон, призводить до збільшення концентрації канцерогенних речовин що утворюються в порожнині кишки та тривалій їх дії на саму кишкову стінку. При тривалих порушеннях ТКТ виникають рефлюкс-ентерити, захворювання жовчно-вивідних шляхів, гепатити. Часто вони стають пусковим моментом у виникненні набутого мегаколон та формуванні вісцероптозу, який часто необґрунтовано приймають за синдром Пайра, ректоцеле. У 95,3% дітей колостаз ускладнюється хронічним колітом з атрофією слизової оболонки ТК [2].

ХК та необхідність постійного напруження анального каналу призводить до виникнення спазму внутрішнього м'язу - замикача відхідника, що спричиняє болючість акту дефекації. При цьому постійна травматизація слизової відхідникового каналу призводить до формування геморою, гострих та хронічних анальних тріщин, останні з яких, як правило, потребують опера-

тивного лікування, що, на жаль, у 9-35% пацієнтів у післяопераційному періоді супроводжується розвитком енкопрезу різного ступеня.

Важкою патологією, яка розвивається на тлі тривалого порушення ТКТ, є синдром подразненої кишки (СПК), середня розповсюдженість якого в західних країнах досягає 15-20% у популяції. СПК, як самостійне захворювання, виникає через підвищений вміст серотоніну та гістаміну, біологічно активних речовин, що відповідають за реалізацію скорочень міоцитів стінки кишки.

Евакуаційні порушення ТК при ХК призводять до розвитку диссинергії м'язів тазового дна, яке ускладнюється переднім та заднім ректоцеле, випадінням слизової оболонки ПК з її можливим некрозом та кровотечею.

При хронічних колостазах порушення евакуаторної функції ТК не бувають самостійними. Оскільки анатомічна близькість жіночих статевих органів та дистальних відділів ТК, єдність іннервації, лімфо- та кровообігу, зумовлені єдиним процесом ембріогенезу, що сприяє виникненню сполучних захворювань цих органів. Сповільнення ТКТ у дівчат, особливо пубертатного віку, викликає зниження кількості серотоніну, 95% якого синтезується кишкою. Наслідком цього є подальше сповільнення пасажу та порушення процесів травлення. На цьому тлі відбуваються порушення менструального циклу, за рахунок розвитку аномальних положень матки через зміни анатомо-топографічних взаємовідношень органів малого тазу, особливо в його другій лютеїновій фазі при підвищеній концентрації прогестерону. У дівчат молодшого віку хронічний колостаз викликає передумови для розвитку запальних процесів в ТК та органах репродуктивної системи, що в подальшому є однією з головних причин розвитку вторинного безпліддя.

При ХК, через постійне підвищення внутрішньокішкового тиску, виникають дивертикули - випинання стінки ТК через її м'язовий каркас, особливо в місцях проникнення кровоносних судин в кишкову стінку. Таке пізнє ускладнення колостазу пов'язане з дисинергією поздовжніх та циркулярних м'язів стінки ТК та підвищеною її сегментацією у випадках, коли при послідовній хвилі перистальтики окремі ділянки ОК змикаються зверху та знизу за рахунок потужних скорочень гладеньких м'язів сфінктерів.

Тривала наявність високого внутрішньокішкового тиску врешті-решт веде до підвищення внутрішньоочеревинного тиску з розвитком внутрішньочеревної гіпертензії, або абдомінального компартмент-синдрому (АКС). Встановлено, що АКС виникає на тлі значних порушень мікроциркуляції органів черевної порожнини та м'язово-фаціальних структур передньої черевної стінки та супроводжується розвитком моно-, чи поліорганної недостатності. Крім того, АКС, який супроводжується патологічними змінами гістоархітеконики органів черевної порожнини та черевної стінки, супроводжується бактеріальною транслокацією вже на рівні 12 мм рт. ст. ХК призводить до деструктивних незво-

ротних змін з боку основних компонентів дифузної ендокринної системи.

Роль метаболічних розладів у розвитку ендогенної інтоксикації у дітей з порушеннями товстокишкового транзиту та сучасні методи їх корекції

Слід зазначити часту наявність у дітей с закрепами явищ холестази, яка за даними різних авторів зустрічається в 70-80% випадків.

У хворих з копростазом перебіг захворювання супроводжується явищами дискінезії жовчовидільної системи та холестатичним синдромом. При недостатньому надходженні жовчі в шлунково-кишковий тракт відмічається виражений дисбаланс антиендотоксिनного імунітету на тлі високого вмісту протизапальних цитокінів: фактора некрозу пухлини (ФНП-?) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), що пов'язано з специфічною антигенною стимуляцією імунної системи бактеріальними ендотоксинами ентерогенного походження. Цей механізм, на тлі феномену бактеріальної транслокації, сприяє формуванню ентерогенного компоненту ЕІ.

ЕІ при ХК являє собою складний багатоконпонентний процес. Виразність її залежить від ступеню порушень гомеостазу організму, викликаних запально-деструктивними змінами у просвіті ТК. Відмічено прямий зв'язок ЕІ з недостатністю природних детоксикаційних систем, з порушенням кислотно-лужного стану, обміну води та електролітів, ендокринного регулювання, порушеннями гемодинаміки, в першу чергу мікроциркуляторного русла, стану моторики ТК.

На думку деяких авторів до субстратів ЕІ відносяться велика кількість біологічно активних речовин, серед яких головну діагностичну роль відіграють активні форми кисню, малоновий діальдегід, перекиси, гідроперекиси, вільні радикали, діє нові кон'югати, кетони, спирти, молекули середньої маси (МСМ), поліпептиди, продукти окислювальної модифікації білків.

При ЕІ організму виділяють джерело інтоксикації, біологічні бар'єри, які обмежують вихід токсичних речовин за межі джерела, механізми переносу патологічних речовин в кров та лімфу, механізми депонування, інгибування та виведення токсинів, а також ефективні біомолекулярні механізми інтоксикації. В останнє поняття входять порушення тканинного метаболізму [5]. Однією з головних причин розвитку інтоксикації при спотвореному ТКТ є проникнення в судинне русло макроорганізму мікробів та їх токсинів.

Основним джерелом ЕІ при ХК є вміст ТК на тлі анергії, з гострою недостатністю моторної, секреторної та всмоктувальної функції ТК. В результаті порушення моторики ТК і розвитку парезу спотворюється характер травних процесів, що призводить до всмоктування у кров речовин, котрі збільшують ЕІ. Внаслідок застою кишкового вмісту створюються також сприятливі умови для активації гнилісних та бродильних процесів, що призводить до надмірного утворення і всмоктування в кровоносне русло високо токсичних речовин (індолу,

скатолу, фенолу, аміаку, гістаміну, путресцину, кадаверину та ін.). Розвиток парезу і виникаюча затримка кишкового вмісту призводить до різкого збільшення кількості і зміни характеру мікрофлори. В таких умовах втрачається антагоністична активність по відношенню до патогенних і гнилісних мікроорганізмів, які починають інтенсивно розмножуватись і активно діяти. Новотворені продукти кишкового гниття в комбінації з постійно наростаючою кількістю мікроорганізмів та їх токсинів роблять вміст паретично зміненої ТК надзвичайно токсичним. Суттєве значення в цьому процесі належить анаеробній мікрофлорі.

Таким чином, ЕІ при ХК є складним і багатоконпонентним патофізіологічним механізмом, що залежить від інтенсивності надходження до кровоносного та лімфатичного русла бактеріальних ендотоксинів, біологічно активних речовин у концентраціях, значно більших за фізіологічні норми, утворення середньомолекулярних токсинів, ентерогенної токсемії на тлі парезу ТК. На різних етапах розвитку ендотоксикозу можлива перевага окремих вказаних компонентів, однак глибина і виразність ЕІ обумовлюється їхньою всією сукупністю патологічних факторів. Явища дисбіозу, які супроводжують ХЗ, призводять до різкого зниження синтезу вітамінів, особливо групи В. У дітей із ХК спостерігаються значні співдружні порушення в системах імунного захисту та гомеостазу (дефіцит внутрішніх та зовнішніх факторів згортання, підвищення тромбоцитарної активності з пригніченням фібринолізу), які призводять до виникнення тромбозу мікроциркуляторного русла. При ХК часто відбувається спотворення кислотно-лужного стану у вигляді лактат-ацидозу через підвищення рівня ізомеру молочної кислоти з правим обертанням. Зростання рівня D -лактат-ацидозу сприяє декомпенсації колостази.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Порушення товстокишкового транзиту у дітей є важкою та багатогранною проблемою дитячої особистості, що приводить до виникнення спочатку значного дискомфорту, а в подальшому формування незворотніх розладів у фізичному, психологічному та соціальному статусах дитини.

2. Порушення функції товстого кишківника не є ізольованою монопроблемою, - це наслідок співдружних патологічних змін імунного статусу, мікроциркуляції та біохімічних показників організму дитини.

3. Зусилля, спрямовані на вирішення проблеми порушення товстокишкового транзиту у дітей мають концентруватись не лише на лікуванні патології, а в першу чергу на пошуках нових ефективних методів діагностики даної хвороби.

Перспективи подальших розробок полягають у впровадженні нових ефективних методів діагностики хронічних колостазів у дітей.

Список посилань

1. Бурковская, В.А., Акбашева, О.Е., & Сморгон, А.В. (2010). Протеолитическая деградация соединительной ткани при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Сибирский медицинский журнал*, 25(1), 62-66.
2. Велиева, Т.А. (2008). Гистологические особенности слизистой оболочки толстой кишки у детей при аномалиях ее развития и положения. *Медицина сьогодні і завтра*, 1, 20-22.
3. Губергриц, Н.Б., Ладария, Е.Г. (2007). Современные возможности диагностики и лечения абдоминального ишемического синдрома и хронической ишемической панкреатопатии. *Медицинская визуализация*, 2, 11-23.
4. Капитан, Т.В. (2009). Пропедевтика детских болезней с уходом за детьми : учебник для вузов. 5-е изд., доп., М.: МЕДпресс-информ.
5. Новик, А.В. (2009). Анемия и метаболические расстройства у онкологических больных. *Практическая онкология*. - 2009. - Т.10(3), 131-140.
6. Приворотский, В.Ф., & Луппова, Н.Е. (2008). Функциональные запоры в детском возрасте: вопросы и ответы. *Вопр. современной педиатрии*, 7(6), 161-166.
7. Скворцов, В.В., Тумаренко, А.В. & Скворцова, Е.М. (2010). Современные проблемы комплексного лечения хронических запоров. *СВОП*, 3, 35-38.
8. Хавкин, А.И. & Бабаян, М.Л. (2005). Лечение хронических запоров (клиника, диагностика, лечение). М.: Изд. НИИ педиатрии и детской хирургии.
9. Шульпекова, Ю.О., & Ивашкин, В.Т. (2004). Патогенез и лечение запоров. *РМЖ*, 6(1), 3-7.
10. Baker, S.S., Liptak, G.S., Colletti, R.B., Croffie, J.M., Di Lorenzo, C., Ector, W., & Nurko, S. (1999). Constipation in Infants and Children: Evaluation and Treatment. *J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 29(5), 612-626.
11. Cash, B.D., Chang, E., Talley N.J., & Wald, A. (2007). Fresh perspectives in chronic constipation and other functional bowel disorders. *Rev. Gastroenterol. Disord.*, 7, 116-133.
12. Choi, S.H., Han, J.K., Kim, S.H., Lee, J.M., Lee, K.H., Kim, Y.J., ... Choi, B.I. (2004). Intussusception in Adults: From Stomach to Rectum. *AJR*, 183, 691-698.
13. Jones, P.G. (1976). *Clinical paediatric surgery*. Melbourne.
14. Locke, R.G., Pemberton, J.H., & Phillips, S.F. (2000). American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on Constipation. *Gastroenterology*, 119(6), 1761-1778.
15. Ng, C., Danta, M., Prott G., Badcock, C.A., Kellow, J., & Malcolm, A. (2004). Modulatory influences on antegrade and retrograde tonic reflexes in the colon and rectum. *AJP*, 287(5), 962-966.
16. Rao, S.S. (2003). Constipation: evaluation and treatment. *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 32(2), 659-683.
17. Sheth, J., Nour, S., & Dickinspn, F. (2009). CT images of Hirschsprung's associated enterocolitis: a rare finding. *Gut*, 11, 1136-1142.
18. Sym, O. (2011). Rome III criteria for functional gastrointestinal disorders: too much overlap to be useful? *Gut*, 60, 25.
19. Tran, K., Tran, K., Brun, R. & Kuo, B. (2012). Evaluation of regional and whole gut motility using the wireless motility capsule: relevance in clinical practice. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 5(4), 249-260.
20. Yamada, T. (1998). *Handbook of gastroenterology*. Lippincott - Raven Publishers, Phyladelphia, New York.

Коноплицкий В.С., Лукьянец О.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ КОЛОСТАЗ У ДЕТЕЙ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Резюме. Хронические нарушения транзита толстой кишки являются клиническим комплексом патологических изменений функций толстой кишки полиэтиогенного и гетерогенного происхождения. Они характеризуются замедленной и сложной дефекацией, увеличением интервалов между действиями дефекации по сравнению с индивидуальной нормой, систематической или временной неполной эвакуацией фекальной массы, которая требует дополнительных усилий, с выделением незначительного количества (менее 35 г в день) фрагментированного стула с твердой консистенцией более чем в течение 3 месяцев. Большая часть хирургической патологии детства - это врожденные пороки развития, вызванные нарушениями эмбрионального или фетального развития, которые включают в себя большую группу заболеваний и производят нарушения транзита толстой кишки у детей. У детей с хроническим запором наблюдаются значительные нарушения в системе иммунной защиты и гемостаза, искажение кислотно-основного состояния. Нарушение транзита толстой кишки у детей имеет свои осложнения, которые влияют на состояние здоровья на местном и общем уровне.

Ключевые слова: хронические запоры, толстокишечный транзит, колостаз.

Konoplitsky V.S., Lukyanets O.O.

MODERN VIEWS ON THE FACTORS OF DEVELOPMENT OF CHRONIC COLOSTASIS IN CHILDREN AND THEIR COMPLICATIONS

Summary. Chronic infringements of colonic transit is a clinical complex of pathological changes in the functions of the colon of polyetiological and heterogeneous origin. They are characterized by a slowed and complicated defecation, an increase of the intervals between acts of defecation in comparison with the individual norm, systematic or temporary incomplete evacuation of fecal mass which requires additional effort, with allocation of an insignificant amount (less than 35 g per day) of fragmented stool of a solid consistency more than during 3 months. Most of the surgical pathology of childhood is congenital malformations, caused by embryonic or fetal developmental disorders, which include a large group of diseases and produce violations of colonic transit in children. In children with chronic constipation, there are significant disorders in the immune defense and hemostasis system, distortion of the acid-base state. Violation of colonic transit in children has its complications, which affect the health status at the local and general levels.

Key words: chronic constipation, colonic transit, colostasis.

Рецензент - д.мед.н., проф. Хімич С.Д.

Стаття надійшла до редакції 23.05.2017

Коноплицкий Виктор Сергійович - доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)7668238; vkonoplitsky@gmail.com

Лукьянец Олег Александрович - магістр медицини, аспірант кафедри дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(098)2225005; fang.vin@gmail.com