

Функциональные и структурные нарушения органов пищеварения у детей: в поисках границ и критериев

С.В. Бельмер

Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Functional and structural digestive disorders in children: in searches for boundaries and criteria

S.V. Belmer

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Функциональные нарушения органов пищеварения следует рассматривать как изменение функции органа вследствие нарушения его нейрогуморальной регуляции. Расстройства нервной регуляции, тесно связанные с психической сферой, известны достаточно давно, но в последние годы появились новые данные о значении гуморальных факторов. Например, при функциональной диспепсии большое значение придается нарушению секреции регуляторного пептида грелина. Не противоречит этой концепции и открытие низкоактивного воспаления слизистой оболочки при синдроме раздраженного кишечника, так как в данном случае имеет место своеобразная гуморальная регуляция чувствительности висцеральных рецепторов со стороны кишечной микрофлоры. Важным также является вопрос об эволюции функциональных нарушений, которые можно считать условно благоприятными лишь на определенном отрезке времени, но не в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: дети, функциональные нарушения, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, гастроэзофагеальный рефлюкс, кишечная микрофлора, грелин.

Functional digestive disorders should be considered as a change in the function of an organ due to its neurohumoral dysregulation. Nervous regulatory disorders that are closely related to the mental sphere have sufficiently long been known, but there has recently been new evidence for the importance of humoral factors. For example, a premium is placed upon the impaired secretion of the regulatory peptide ghrelin in functional dyspepsia. This concept is not contradicted by the discovery of low active mucosal inflammation in irritable bowel syndrome as in this case, there is peculiar humoral regulation of the sensitivity of visceral receptors in the intestinal microflora. Of importance is also the evolution of functional disorders that can be considered to be arbitrarily favorable only for a certain time, rather than in the long term.

Key words: children, functional disorders, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, gastroesophageal reflux, intestinal microflora, ghrelin.

С некоторых пор заболевания органов пищеварения (как, впрочем, и других систем нашего организма) стали подразделять на структурные и функциональные. Для первых характерно наличие морфологического субстрата, определяющего нарушение функции пораженного органа, в то время как во втором случае нарушения функции органа явными изменениями структуры не сопровождаются. Так, в ставшем классическим определении, приведенном в Римских критериях, функциональные гастроинтестинальные расстройства рассматриваются как «разнообразная комбинация гастроинтестинальных симптомов без структурных или биохимических нарушений» [1, 2]. Это достаточно расплывчатое определение, по сути, ставит под сомнение реальность существования функциональных нарушений, так

как предполагает несовершенство современной исследовательской базы, не позволяющей определить субстрат заболевания. Когда же эта база станет достаточно совершенной, субстрат будет обнаружен, и данная группа заболеваний канет в лету.

Так ли это? Существуют ли на самом деле функциональные нарушения? Чтобы получить ответ, вопрос следует ставить иначе: возможно ли нарушение функции органа без первичного изменения его структуры? Ответ будет положительный: может, если нарушена его нервная или гуморальная регуляция. Именно такие заболевания относят к группе функциональных.

В настоящее время наиболее изучены нарушения нервной регуляции. Соматические симптомы (например, жалобы на боль) представляют собой интерпретацию психической сферой большого количества информации от рецепторов, расположенных во внутренних органах. На ее формирование оказывает влияние не только патологический процесс как таковой, но также особенности нервной системы и психической организации пациента. Реальная жалоба, представляемая таким образом врачу, определяется характером нару-

© С.В. Бельмер, 2013

Ros Vestn Perinatol Pediat 2013; 1:4–7

Адрес для корреспонденции: Бельмер Сергей Викторович — д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии № 2 Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова 117513 Москва, Ленинский просп., д. 117.

шений, чувствительностью рецепторов, особенностями проводящей системы и, наконец, интерпретацией информации от органов на уровне коры больших полушарий. При этом последнее звено часто оказывает решающее влияние на характер жалоб, нивелируя их в одних случаях и аггравировав — в других, а также придавая им индивидуальную эмоциональную окраску. По существу, «генерация» симптома (например, боли) может быть в связи с патологическим процессом не только на уровне органа-мишени, но также на любом уровне нервной системы и психической сферы в отсутствие адекватной причины для возникновения симптома.

Как и в случае боли, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта могут быть инициированы (генерированы) на уровне пораженного органа (желудка, кишечника и т.п.), но могут быть и связаны с нарушением регуляции этих органов нервной системой, а также возникать в связи с особенностями психической деятельности, опосредованно через вегетативную нервную систему. По сравнению с механизмом возникновения боли, различие заключается в направлении информационного потока: в случае боли имеет место «восходящее» направление, и генератором жалобы может стать вышележащий уровень без участия нижележащего, а в случае нарушения моторики желудочно-кишечного тракта наблюдается обратная ситуация — «нисходящая» импульсация с возможностью генерации симптома нижележащим отделом без участия вышележащего [3].

Примеры нарушения гуморальной регуляции также хорошо известны. Так, при гипертиреозе моторика желудочно-кишечного тракта ускоряется, а при гипотиреозе — замедляется. Последние годы ознаменовались началом углубленного изучения особенностей гуморальной регуляции органов пищеварения при функциональных нарушениях их моторики. Так был открыт ранее неизвестный механизм развития функциональной диспепсии, опосредованный через грелин, регуляторный пептид, синтезируемый энтероэндокринными клетками желудка. У здоровых лиц грелин активно вырабатывается натощак и стимулирует моторную активность желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочную секрецию, а также вызывает чувство голода, стимулируя аппетит через прямое воздействие на центральную нервную систему. У больных функциональной диспепсией секреция грелина нарушена: его уровень в крови после приема пищи не меняется (в то время как у здоровых лиц он снижается), что приводит к нарушению процесса accommodation желудка к поступающей пище, лежащему в основе заболевания и обуславливающему его основные клинические проявления: дискомфорт после приема пищи и быстрое насыщение [4, 5].

Представления о патогенезе функциональных гастроинтестинальных нарушений в последнее время

значительно усложнились, но остаются в рамках обозначенной выше дисрегуляторной концепции. Ярким примером тому могут быть последние данные о патогенезе синдрома раздраженного кишечника. Традиционно, причина этого заболевания рассматривалась с точки зрения нарушения нейрогуморальной регуляции моторики кишечника, связанной с психоэмоциональной сферой, вегетативными расстройствами и повышенной висцеральной чувствительностью. В настоящее время появились данные, указывающие на роль в патогенезе синдрома раздраженного кишечника воспалительного процесса низкой активности («Low-grade mucosal inflammation» в англоязычной терминологии) с накоплением в зоне нервных окончаний тучных клеток и их активной дегрануляцией [6–8].

Тучные клетки, тесно соприкасаясь с нервными окончаниями, могут взаимодействовать с ними мембранными образованиями [9], а медиаторы тучных клеток (гистамин, триптаза, простагландины и др.) могут не только влиять на моторику желудочно-кишечного тракта, но определять порог чувствительности висцеральных рецепторов, при том, что развитие висцеральной гиперчувствительности — важный субстрат синдрома раздраженного кишечника [10, 11]. Действительно, в отдельных исследованиях была установлена корреляция между степенью инфильтрации тучными клетками слизистой оболочки и характером клинических проявлений, а также характером психоэмоциональных нарушений [12]. Более того, в уникальном рандомизированном контролируемом исследовании был показан эффект применения препаратов 5-аминосалициловой кислоты при синдроме раздраженного кишечника, коррелирующий с уменьшением выраженности клеточной инфильтрации в слизистой оболочке толстой кишки [13]. При этом в развитии воспаления и, опосредованно, регуляции чувствительности рецепторов из просвета кишечника ключевую роль играет кишечная микрофлора [14].

Представленные данные не противоречат дисрегуляторной концепции функциональных нарушений, так как кишечная микрофлора в таком случае выступает как один из компонентов регуляторного контура. Индуцируя низкоактивное воспаление, микроорганизмы модулируют через гуморальные механизмы порог чувствительности рецепторов. В этой связи факторы, влияющие на состав и активность кишечной микробиоты, также выступают регуляторными агентами, в частности, таковыми являются компоненты питания. Соответственно, с этих позиций нарушения моторики кишечника вследствие особенностей диеты (например, недостаток пищевых волокон) также являются функциональными.

В то же время наличие низкоактивного воспаления размывает границу между структурной и функциональной патологией, так как в отдельных случаях трудно различить тип воспаления. Еще более слож-

ным является вопрос о последствиях функциональных заболеваний. Например, нарушения моторики толстой кишки, сопровождающиеся существенными сдвигами в составе микрофлоры, так или иначе приводят к развитию вторичного воспалительного процесса в слизистой оболочке. По нашим данным, такое воспаление, занимающее промежуточное положение между низкоактивным и «классическим», обнаруживается у значительной части детей с очевидным синдромом раздраженного кишечника, а уровень кальпротектина при этом колеблется в значительных пределах, нередко превышая норму и не достигая однозначно высоких значений [15]. Такая ситуация значительно затрудняет дифференциальную диагностику.

В целом, вопрос о последствиях функциональных нарушений изучен недостаточно. Часто указывается, что функциональные нарушения имеют благоприятное течение, но так ли это в отдаленной перспективе — предстоит выяснить. Возможность неблагоприятной эволюции функциональных нарушений наиболее ярко высвечивается на примере гастроэзофагеального рефлюкса.

Так, по данным американских исследователей, симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (как функционального характера, так и связанного со структурными особенностями верхних отделов пищеварительного тракта) наблюдаются не менее чем у 10% взрослых лиц, а у 10% из них может быть выявлена кишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода, пищевод Барретта [16]. Частота аденокарциномы у больных с пищеводом Барретта составляет 0,5–2% случаев в год и превышает таковую в общей популяции в 30–125 раз [17]. По данным H. Cheu и соавт., у 33% детей с клинической картиной гастроэзофагеального рефлюкса в течение последующих 50 лет может развиваться неопластический процесс в пищеводе

[18]. В связи с возрастающей частотой воспалительных и метапластических изменений в пищеводе среди детского населения проблема эволюции гастроэзофагеального рефлюкса (в том числе функционального) через рефлюкс-эзофагит и пищевод Барретта к неопластическому процессу приобретает актуальное значение. Также можно говорить о развитии колита на фоне синдрома раздраженного кишечника или гастродуоденита на фоне функциональной диспепсии. Данный вопрос требует дальнейшего изучения, однако уже сейчас можно утверждать, что функциональные нарушения имеют благоприятный прогноз лишь на ограниченном временном промежутке.

Таким образом, функциональные болезни органов пищеварения являются самостоятельной группой заболеваний, которые можно определить как следствие первичного нарушения нейрогуморальной регуляции. Следует отметить, что функциональные нарушения могут быть не только моторными, но также касаться процессов секреции и всасывания, что практически на сегодняшний день не изучено. Другим «белым пятном» в этой области являются нарушения моторики панкреатических протоков (за исключением сфинктера Одди), что обуславливается отсутствием адекватных методов исследования.

Рассмотренная концепция функциональных нарушений вполне распространяется и на другие системы, например, в случае функциональной кардиопатии или нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Учитывая, что в педиатрической практике функциональные нарушения занимают значительное место в структуре патологических процессов, дальнейшее их изучение имеет большое значение. Разработка четких диагностических критериев должна сделать процесс дифференциальной диагностики более определенным и вывести эти заболевания из понятия «диагноза исключения».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Drossman D.A.* The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology, and treatment. A Multinational Consensus. Boston, New York, Toronto, London: Little, Brown and Company 1994; 370.
2. *Drossman D.A.* The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome II process. *Gut* 1999; 45: Suppl 2: III–II5.
3. *Антропов Ю.Ф., Бельмер С.В.* Соматизация психических расстройств в детском возрасте. М: Медпрактика-М 2005; 444. (Antropov Yu., Belmer S. Somatization of psychic disorders in childhood. Moscow: Medpraktika-M 2005; 444).
4. *Takamori K., Mizuta Y., Takeshima F. et al.* Relation among plasma ghrelin level, gastric emptying, and psychological condition in patients with functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 477–483.
5. *Akamizu T., Iwakura H., Ariyasu H. et al.* Ghrelin and functional dyspepsia. *Int J Peptides* 2010; 1: 1–6.
6. *Walker M.M., Talley N.J., Prabhakar M. et al.* Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 765–773.

7. *Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R. et al.* Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693–702.
8. *Guilarte M., Santos J., de Torres I. et al.* Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203–209.
9. *Shanahan F., Denburg J.A., Fox J. et al.* Mast cell heterogeneity: effects of neuroenteric peptides on histamine release. *J Immunol* 1985; 135: 1331–1337.
10. *Gao C., Liu S., Hu H.Z. et al.* Serine proteases excite myenteric neurons through protease-activated receptors in guinea pig small intestine. *Gastroenterology* 2002; 123: 1554–1564.
11. *Spiller R.C.* Overlap between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009; 27: Suppl 1: 48–54.
12. *Lee K.J., Kim Y.B., Kim J.H. et al.* The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1689–1694.
13. *Corinaldesi R., Stanghellini V., Cremon C. et al.* Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 245–252.
14. *Ruepert L., Quarero A.O., de Wit N.J. et al.* Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 8: CD003460.
15. *Акопян А.Н., Бельмер С.В., Карпина Л.М.* Кальпротектин в стуле при функциональных нарушениях органов пищеварения как маркер минимального воспаления. Международный конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей», 19-й: Материалы. Москва, 13–15 марта 2012 г. Под ред. Ю.Г. Мухиной и С.В. Бельмера. М: Медпрактика-М 2012; 28–29. (Акопян А., Belmer S., Karpina L. Stool calprotectin in functions gastrointestinal disorders as low-grade mucosal inflammation marker. Proc of XIX Congress of pediatric gastroenterology of Russia. Moscow: Medpraktika-M, 2005; 28–29).
16. *Cameron A., Kamath P., Carpenter H.* Prevalence of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia at the esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1997; 112: A82.
17. *vanSoest E.M., Dieleman J.P., Siersema P.D. et al.* Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut* 2005; 54: 8: 1062–1066.
18. *Cheu H.W., Grosfeld J.L., Heifetz S.A. et al.* Persistence of Barrett's esophagus in children after antireflux surgery: influence on follow-up care. *J Pediat Surg* 1992; 27: 260–266.

Поступила 08.11.12