

*Наврузова Ш.И., Хамраева Д.Р.*

Бухарский государственный медицинский институт

✓ *Резюме*

*В обзоре детализируются современные взгляды на проблему функциональных запоров у детей, обсуждаются иммунные факторы и их взаимосвязь с нервной системой, способствующие формированию запоров. Рассмотрены актуальные данные о кишечной микробиоте, играющей главенствующую роль в поддержании иммунного баланса организма, изложены патогенетические и диагностические принципы функциональных запоров в педиатрической практике.*

*Ключевые слова: дети, функциональные запоры, хронические запоры, желудочно-кишечный тракт.*

**BOLALARDA FUNKSIONAL QABZIYATNING NEYRO-IMMUN JIHATLARI***Navruzova Sh.I., Xamrayeva D.R.*

Buxoro davlat tibbiyot institute

✓ *Rezyume*

*Adabiyotlar tahlilida bolalarda funksional qabziyat shakllanishiga sabab bo'lgan immunologik omillar va ularning nerv tizimi bilan bog'liqligi, hamda tibbiyotda qabziyat muammosining zamonaviy yechimlari tahlil qilingan. Organizmda immun balansini ta'minlashda asosiy bo'g'inlarda bo'lgan ichak mikrobiotasi haqida dolzarb ma'lumotlar ko'rib chiqilgan va pediatrik amaliyotda funksional qabziyatning patogenetik va diagnostik prinsiplari yoritilgan.*

*Kalit so'zlar: bolalar, funksional qabziyat, surunkali qabziyat, oshqozon-ichak tizimi.*

**NEURO-IMMUNE ASPECTS OF FUNCTIONAL CONSTIPATION IN CHILDREN***Navruzova Sh.I., Khamrayeva D.R.*

Bukhara State Medical Institute

✓ *Resume*

*The review analyzes modern views on the problem of functional constipation in children, discusses immune factors and their relationship with the nervous system that contribute to the formation of constipation. The current data on the intestinal microbiota, which plays a dominant role in maintaining the immune balance of the body, are considered, the pathogenetic and diagnostic principles of functional constipation in pediatric practice are described.*

*Key words: children, functional constipation, chronic constipation, gastrointestinal tract.*

**Актуальность**

**З**апоры – одна из актуальных проблем детской гастроэнтерологии. Запор представляет собой симптомокомплекс общих, экстра кишечных и местных расстройств, связанных с задержкой опорожнения кишечника при увеличении интервалов между актами дефекации, по сравнению с индивидуальной физиологической нормой (обычно – более чем на 32–48 ч) или с систематическим неполным опорожнением кишечника [3].

Согласно данным американских ученых, запорами страдают от 30 до 50% трудоспособного населения развитых стран и 5–20% детей в общей популяции [12].

Хронический запор - это функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое наносит серьезный вред физическому и психическому здоровью и влияет на качество жизни пациентов. Его заболеваемость составляет 2%-27% [30].

В 2016 году консенсусом Римские критерии IV было дано новое определение функциональным расстройствам ЖКТ, которое провозгласило, что функциональные расстройства являют собой нарушение кишечно-мозгового взаимодействия, которое включает группу расстройств, классификация которых основана на кишечных симптомах, связанных между собой в любых сочетаниях: нарушение моторики, висцеральная гиперчувствительность, иммунная дисфункция, изменения функции слизистой кишечника, изменение микрофлоры кишечника, нарушение работы центральной нервной системы [5].

Нейроиммунные взаимодействия играют важную роль в реакции пищеварительной системы на стресс, а также на воспаление в результате инфекционных заболеваний ЖКТ. Микрофлора кишечника уникальна, возможно, тем, что существуют региональные различия в присутствии люминальных факторов, таких как питательные вещества и микробы, которые играют неотъемлемую роль в развитии кишечно-ассоциированной лимфатической ткани (GALT), поддержании гомеостаза слизистой оболочки и сохранении нормальной моторики ЖКТ. Большинство физиологических функций являются оптимальными при ограниченном диапазоне гомеостатических состояний, и нарушение регуляции гомеостатических состояний является признаком заболевания. Концепция, согласно которой иммунологический гомеостаз является целью, а не фактическим состоянием, предлагает более реалистичные рамки для нейроиммунных взаимодействий [26].

Двунаправленная связь между нервами и иммунными клетками сохранялась на протяжении всей эволюции и связана с аллостазом. процессом, который описывает непрерывную адаптацию к постоянно меняющейся среде [29].

Одну из главных ролей в формировании симптомов хронических запоров играет недостаточная функциональная активность сфинктеров толстой кишки. Как известно из дефиниции, в морфологическом отношении сфинктеры играют роль активных клапанов и представляют собой скопление циркулярно-расположенных мышечных элементов стенки пищеварительной трубки с наличием дилататорных структур, расположенных в переходном ее участке, который выполняет антирефлюксную функцию и обладает функциональной автономией [16].

Констипационный синдром у детей в 95% случаев обусловлен функциональными запорами (ФЗ), что позволяет на ранних этапах заболевания при правильной диагностике и адекватной терапии полностью вылечить ребенка [19].

У младенцев запоры редко проявляются как изолированное состояние. Около половины детей до 1 года одновременно имеют сочетание нескольких функциональных расстройств (например, младенческой колики, срыгивания и запоры) [27].

Пик заболеваемости запорами у детей отмечается в возрасте от 2 до 4 лет, когда начинается обучение к горшку [6].

По мнению Lewis M.L. et al. (2018) к функциональным гастроинтестинальным расстройствам более предрасположены дети, родители которых страдают аналогичными состояниями [24].

Довольно часто дети с ФЗ впервые обращаются за помощью к специалистам в отделение неотложной помощи при возникновении сильных болей в животе, появлении крови в стуле, анальных трещин, каломазании и т. п. В этом случае требуется консультации различных специалистов и, нередко, большой объем обследования. Поэтому запор может представлять собой высокую стоимость для системы здравоохранения. Столь важное понимание проблемы запоров у детей не ограничивается только медицинской стороной, но может снижать качество жизни его семьи [21,24,25].

Дети с запорами часто посещают врача общей практики или педиатра. Эти дети также часто госпитализируются в неотложном порядке или проходят лечение в стационаре. Следовательно, запор представляет собой значительную экономическую проблему для системы здравоохранения [28].

К причинам возникновения ФЗ у детей можно отнести, прежде всего, алиментарные, психогенные, связанные с гиподинамией, употреблением лекарственных препаратов, различными заболеваниями (центральной нервной системы, ЖКТ, инфекционными, эндокринными) и т.д. Факторами риска развития запоров у детей первого года жизни являются: искусственное вскармливание, недоношенность, морфофункциональная незрелость, пищевая аллергия [11].

Частой причиной развития хронического запора является изменение микрофлоры кишечника вследствие нарушения выработки представителями нормофлоры толстой кишки

специфических веществ, способствующих формированию стула и поддерживающих оптимальную двигательную активность толстой кишки [13].

Исследования показывают, что риск развития ФЗ увеличивается при наличии в анамнезе внутриутробной гипоксии, кесарева сечения, затянувшейся конъюгационной гипербилирубинемии, неврологических нарушений гипоксически ишемического генеза [4].

Изменения в составе микробиоты играют важную роль в патогенезе многих функциональных расстройств ЖКТ, включая запоры. Было замечено, что состав микробиоты ЖКТ у лиц с запорами значительно отличается от таковых без запоров. Функция кишечника поддерживается рядом факторов, которые играют важную роль, включая нервную систему, иммунную систему, метаболизм желчных кислот и микробиоту пищеварительного тракта. Причинно-следственная связь между изменениями микробиоты кишечника и нарушением моторики кишечника остается неясной. Некоторые изменения в составе микробиоты кишечника могут быть вторичными по отношению к замедлению желудочно-кишечного транзита [23].

Как показывает анализ литературы, дополнительным фактором, значительно отягощающим течение заболевания, является развитие иммунодефицитных состояний, которые развиваются на фоне хронической каловой интоксикации, колита и дисбактериоза кишечника. Одновременно они способствуют прогрессированию запоров за счет синергизма в действии ЖКТ и иммунной системы, замыкая «порочный круг» патогенеза. Доказана важнейшая функция ЖКТ – его участие в формировании реакции локального и общего иммунного ответа. Это проявляется тесным взаимодействием иммунокомпетентных образований, ассоциированных с кишечником, с населяющими его бактериями, вирусами и другими микроорганизмами, а также с присутствующими в химусе чужеродными молекулами с антигенными свойствами [1].

Развитие обстипационного синдрома у детей может быть связано с особенностями образа жизни и питания, анатомическими особенностями толстой кишки, состоянием нервной и эндокринной систем, патологией аноректальной зоны и др. При всем разнообразии причин запоры любого генеза

сопровождаются эндогенной интоксикацией [18].

Запоры у детей первых месяцев жизни могут быть проявлением гастроинтестинальной формы пищевой аллергии. При этом из рациона питания матери исключаются продукты с высоким аллергическим потенциалом – цельное коровье молоко, рыба, орехи. ФЗ у детей, которые получают естественное вскармливание, не являются показанием для перевода ребенка на смешанное или искусственное вскармливание, поскольку это может лишь усугубить проблему [7].

Важным фактором является консистенция стула. Затрудненная, нередко болезненная дефекация, с плотными каловыми массами и ощущением неполного опорожнения кишки — бесспорные признаки запора. Таким образом, педиатру необходимо учитывать как частоту, так и плотность стула [12].

Хроническим запорам, как правило, предшествует острая задержка стула вследствие различных причин, например трещины ануса. Каловые массы уплотняются и уменьшаются в объеме, эвакуация их из прямой кишки задерживается и сопровождается большими усилиями. Если не принять меры по устранению запора, ребенок начинает сознательно подавлять дефекацию, так как она ассоциируется с болью. Каловые массы скапливаются в прямой кишке, что приводит к растяжению ее ампулы, формированию функционального мегаректума, дискоординации мышц тазового дна и, как следствие, к стойкому нарушению акта дефекации [15].

Существуют объективные доказательства, что при патологических изменениях в толстой кишке происходит реорганизация регионарного лимфоузла с уменьшением площади паракортекса и увеличением лимфоидных узелков с герминативным центром. Первое звено реорганизации свидетельствует об угнетении клеточного звена иммунитета вследствие эндотоксикоза, сопровождающего хронические запоры, второе — о формировании первичного иммунного ответа по гуморальному типу [8].

TGF- $\beta$  принадлежит к группе суперсемейства TGF- $\beta$ , которое регулирует рост, пролиферацию и переход клеток по нижестоящим сигнальным путям. Предшественники TGF- $\beta$  расщепляются гидролизом протеазы с образованием дисульфидно связанных активных димеров TGF- $\beta$  и неактивного связывающего пептида,

который связывается с TGF- $\beta$ -связывающим белком в неактивной форме и хранится во внеклеточном матриксе. При определенных физиологических или патологических условиях активные димеры высвобождаются из комплекса, активируют нижестоящие сигнальные пути и регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток [30].

Совершенно очевидно, что медленный транзит каловых масс по кишечнику, сопутствующий дисбактериоз и нарушение проницаемости кишечной стенки вследствие воспалительной реакции должны приводить к выраженной антигенемии, активации различных звеньев иммунного ответа с последующей дисфункцией и дисрегуляцией иммунных механизмов. В такой ситуации вполне закономерны и аутоиммунные реакции. До сих пор этому аспекту уделяется недостаточно внимания. В то же время хорошо известно, что при воспалительных заболеваниях кишечника достаточно часто обнаруживаются антинейтрофильные антитела, причем обычно они ассоциируются с более тяжелым течением заболевания и более тяжелыми органическими повреждениями [10].

Запоры функционального происхождения у детей раннего возраста часто связаны с незрелостью регуляторной функции ЖКТ в связи со слабой миелинизацией нервных стволов и недостаточностью медиаторов в межнейронных и нервно-мышечных синапсах [9].

ФЗ у детей старшего возраста и подростков связаны с нарушениями регуляторной функции ЖКТ. Причинами запоров может стать снижение физической активности, низкое потребление пищевых волокон и воды. В подростковом возрасте причиной запора может быть депрессия. У детей с запорами часто диагностируют синдром вегетативной дисфункции и психологические проблемы. Часто у детей с запорами преобладает тонус парасимпатического отдела нервной системы, выявляют эмоционально лабильный, истерический, лабильно-истерический типы акцентуации характера [2, 14, 20].

Согласно материалам Консенсуса по диагностике и лечению функциональных заболеваний ЖКТ (так называемым Римским критериям IV) от 2016 г. диагноз «Функциональные запоры» у детей от 0 до 4 лет устанавливается при наличии не менее 2 из нижеперечисленных симптомов, проявляющихся в течение 1 мес:

- 2 или менее дефекаций в неделю;
- факты принятия определенных поз или чрезмерная задержка стула в анамнезе;
- дефекации, сопровождающиеся болью и натуживанием в анамнезе;
- большой диаметр каловых масс в анамнезе;
- наличие крупных каловых пробок в прямой кишке в анамнезе. Для детей 4–18 лет диагностические критерии ФЗ должны включать 2 или более из следующих симптомов хотя бы раз в неделю как минимум в течение 1 мес при недостаточных критериях диагностики синдрома раздраженного кишечника:
- 2 или меньше дефекаций в туалете в неделю;
- по крайней мере 1 эпизод недержания кала в неделю;
- наличие в анамнезе чрезмерного волевого удержания стула;
- дефекации, сопровождающиеся болью и натуживанием в анамнезе;
- наличие крупных каловых пробок в прямой кишке в анамнезе;
- большой диаметр каловых масс в анамнезе [22].

Немаловажное значение в профилактике ФЗ – это выявление факторов риска, причины и их устранение. При их сохранении – терапия и профилактика запоров будет недостаточно эффективной. В целом, при хроническом ФЗ – исход и прогноз благоприятный [17].

### Заключение

Функциональные запоры у детей, как одна из распространенных проблем, значительно снижающих качество жизни детского населения, требует углубленного изучения патогенетических механизмов и персонифицированного подхода к терапии.

Этиологический фактор запоров варьирует в зависимости от возраста пациента, так у младенцев причиной запора может быть изменение вида вскармливания – переход от естественного к смешанному и искусственному, у детей раннего возраста – гастроинтестинальная форма пищевой аллергии и незрелость регуляторной функции ЖКТ, у детей дошкольного возраста – алиментарный фактор и приучение к горшку, у детей школьного возраста и подростков – чаще всего синдром вегетативной дисфункции и депрессия.

Иммунные механизмы функциональных запоров запускаются под влиянием

антигенемии, вследствие хронической каловой интоксикации, которая угнетает клеточный иммунитет, подавляет пролиферацию микробиоты и способствует развитию дисбактериоза кишечника, тем самым образуя порочный круг.

Дискоординация нейроиммунных взаимодействий между кишечной ассоциированной лимфатической тканью, микробиотой и моторикой, обеспечивающей транзит кишечного содержимого являются основополагающими звеньями патогенеза функциональных запоров.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Акилов Х.А., Саидов Ф.Х., & М. В. Залялиева (2017). Оценка иммунологического статуса детей с различной патологией толстой кишки, протекающей с колостазом. //Вестник экстренной медицины, (3), 66-70.
2. Гасилина Т.В., Бельмер С.В. Вопросы медикаментозной терапии запоров функционального происхождения у детей. Медицинский совет. 2015; 4: 54–58. / Gasilina T.V., Bel'mer S.V. Voprosy medikamentoznoj terapii zaporov funktsional'nogo proiskhozhdeniya u detej. Meditsinskij sovet. – 2015. – № 4. – S. 54–58. [in Russian]
3. Григорьев К.И. ЗАПОРЫ У ДЕТЕЙ // Медицинская сестра. 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zapory-u-detey-3> (дата обращения: 24.08.2021).
4. Денисов М.Ю., Алехно А.А., Шведкина Е.Ю. Натальные факторы в генезе функциональных заболеваний пищеварительного тракта у младенцев и меры по их профилактике. //Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина 2012; 10: 4: 102–111.
5. Дичева Д.Т., Андреева Д.Н. Синдром раздраженного кишечника: новые аспекты патофизиологии и терапии. Доктор.ру. 2011;X. [D.T. Dicheva, D.N. Andreeva, Irritable bowel syndrome: new aspects of pathophysiology and therapy. Doctor.ru. 2011;X.] (In Russ)
6. Дубровская М. И. Современное состояние проблемы функциональных расстройств пищеварительного тракта у детей раннего возраста //Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № . 4. – С. 26–31
7. Ильенкова Н.А., & В. В. Чикуннов (2013). Функциональные запоры у детей и подростков. //Вестник Клинической больницы №51, V (5 (2)), 100-107.
8. Катковская А.А., Горчаков В.Н., Гаскина Т.К. Лимфотропные технологии коррекции в экспериментальной гастроэнтерологии //Бюллетень Сибирского отделения РАМН, 2009. — № 3. — С. 20-28.
9. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Алгоритм обследования и лечения детей раннего возраста с запорами. Русский медицинский журнал. – 2016. – Т. 24. – № 6. – С. 358–360. / Komarova O.N., Khavkin A.I. Algoritm obsledovaniya i lecheniya detejrannego vozrasta s zaporami. Russkij meditsinskij zhurnal. 2016; 24: 6: 358–360. [in Russian]
10. Москалец О.В., & Щербина В.И. (2016). Особенности иммунного ответа при хронических запорах у детей. //Кубанский научный медицинский вестник, (2), 119-121.
11. Николаева Светлана Викторовна, & Горелов Александр Васильевич (2019). Лечение и профилактика функциональных запоров у детей. //Трудный пациент, 17 (1-2), 37-41. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10006
12. Приворотский, В. Ф., & Луппова, Н. Е. (2010). Хронические функциональные запоры у детей: от понимания проблемы к адекватному лечению. //Вопросы современной педиатрии, 9 (6), 69-77.
13. Ривкин В. Л. Хронические запоры // МС. 2013. №10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskie-zapory> (дата обращения: 24.08.2021).
14. Серебрякова Е.Н. (2020). Запоры у детей: роль пробиотиков в профилактике и лечении. //Трудный пациент, 18 (1-2), 53-56. doi: 10.24411/2074-1995-2020-10010
15. Ситникова Елена Павловна (2013). Функциональные запоры у детей грудного и раннего возраста. //Российский вестник перинатологии и педиатрии, 58 (6), 102-106.
16. Урсова, Н. И. (2010). Функциональные запоры у детей раннего возраста: рациональная тактика ведения. //Практическая медицина, (45), 55-60.
17. Файзуллина Р.А., & Бельмер С.В. (2019). Хронические запоры в практике педиатра: что знаем? Что нового?. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, (11 (171)), 16-26.

18. Федорова, О. В., Федулова, Э. Н., Тутина, О. А., & Коркоташвили, Л. В. (2011). Запоры у детей: обоснование коррекции эндогенной интоксикации. //Медицинский альманах, (4), 195-199.
19. Цимбалова, Е. Г. (2011). Хронические запоры у детей. //Вопросы современной педиатрии, 10 (2), 173-179.
20. Щербakov П.Л., Медведев Б.А. Профилактика и лечение запоров у детей. Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 42. – С. 14–18. / Shcherbakov P.L., Medvedev B.A. Profilaktika i lechenie zaporov u detej. Effektivnaya farmakoterapiya. 2015; 42: 14–18. [in Russian]
21. Beaudry-Bellefeuille I., Booth D., Lane S. J. Defecationspecific behavior in children with functional defecation issues: A systematic review. //The Permanente Journal. – 2017, Vol. 21, pp.17–47
22. Benninga MA, Nurko S, Faure C et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. //Gastroenterology. 2016; 150: 1443–55.
23. Kwiatkowska M, Krogulska A. The significance of the gut microbiome in children with functional constipation. //Adv Clin Exp Med. 2021 Apr;30(4):471-480. doi: 10.17219/acem/131215. PMID: 33908196.
24. Lewis M. L. et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. //The Journal of pediatrics. – 2016, Vol. 177, pp.39–43. e3.
25. Robin S. G. et al. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV criteria. //The Journal of pediatrics. – 2018, Vol. 195, pp.134–139.
26. Shea-Donohue T, Urban JF Jr. Neuroimmune Modulation of Gut Function. //Handb Exp Pharmacol. 2017;239:247-267. doi: 10.1007/164\_2016\_109. PMID: 28035531.
27. Vandenplas Y. et al. Functional gastrointestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. //Acta Paediatrica. – 2016, Vol. 105, no.3, pp.244–252.
28. Vandenplas Yvan, Levy Elvira, Lemmens Roel, Devreker Thierry Функциональный запор у детей // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnyy-zapor-u-detey> (дата обращения: 24.08.2021).
29. Verburg-van Kemenade BM, Cohen N, Chadzinska M (2017) Neuroendocrine-immune interaction: evolutionarily conserved mechanisms that maintain allostasis in an ever-changing environment. //Dev Comp Immunol 66:2–23
30. Zhang YC, Chen BX, Xie XY, Zhou Y, Qian Q, Jiang CQ. Role of Tenascin-X in regulating TGF-β/Smad signaling pathway in pathogenesis of slow transit constipation. //World J Gastroenterol. 2020 Feb 21;26(7):717-724. doi: 10.3748/wjg.v26.i7.717. PMID: 32116419; PMCID: PMC7039833.

**Поступила 09.08.2021**