

## ДИСКУССИЯ

© РАЗИН М.П., ЖЕЛЕЗНОВ Л.М., 2018

УДК 616.33-007.2-092

Разин М.П., Железнов Л.М.

## К ВОПРОСУ О ТЕРАТОГЕНЕЗЕ ГАСТРОШИЗИСА

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, 610998, г. Киров

*Гастрошизис – тяжёлый врождённый порок развития, который характеризуется наличием дефекта в передней брюшной стенке и внутриутробной эвентрацией кишечника. Происхождение порока в настоящее время исследовано не до конца. Большинство авторов считают причиной гастрошизиса нарушения формирования передней брюшной стенки, в отличие от омфалоцеле, которое единогласно считается мальротацией I периода вращения средней кишки. Авторами сопоставлены известные факты о гастрошизисе и новые литературные (в том числе экспериментальные) данные. Проведённый анализ позволяет заключить, что гастрошизис – это ассоциированный порок мальротации кишечника и развития передней брюшной стенки.*

Ключевые слова: *гастрошизис; мальротация; новорождённые.*

**Для цитирования:** Разин М.П., Железнов Л.М. К вопросу о тератогенезе гастрошизиса. *Детская хирургия.* 2018; 22(6): 321-322. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-6-321-322>

**Для корреспонденции:** Разин Максим Петрович, заведующий кафедрой детской хирургии Кировского государственного медицинского университета, 610998, г. Киров. E-mail: [mprazin@yandex.ru](mailto:mprazin@yandex.ru)

Razin M.P., Zheleznov L.M.

## TO THE QUESTION OF THE TERATOGENESIS OF GASTROSCHISIS

Kirov State Medical University, Kirov, 610998, Russian Federation

*Gastroschisis is a severe congenital malformation of the development, characterized by celosoma (defect in the anterior abdominal wall and intrauterine intestinal eversion). The origin of the malformation is currently not fully investigated. Most authors consider the cause of gastroschisis to be a violation of the formation of the anterior abdominal wall, in contrast to omphalocele, which is unanimously considered a malrotation of the first period of rotation of the midgut. The authors compare known facts about gastroschisis and new literary (including experimental) data. The analysis allows us to conclude gastroschisis to be an associated defect of intestinal malrotation and development of the anterior abdominal wall.*

Key words: *gastroschisis; malrotation; newborns.*

**For citation:** Razin M.P., Zheleznov L.M. To the question of the teratogenesis of gastroschisis. *Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery)* 2018; 22(6): 321-322. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-6-321-322>

**For correspondence:** Maksim P. Razin, MD, Ph.D., DSci., Professor, Acting Vice-Rector for Research and Innovation Head of the Department of Pediatric Surgery of the Kirov State Medical University, Kirov, 610998, Russian Federation. E-mail: [mprazin@yandex.ru](mailto:mprazin@yandex.ru)

**Information about authors:** Razin M.P., <http://orcid.org/0000-0003-3561-3256>; Zheleznov L.M., <http://orcid.org/0000-0001-8195-0996>.

*Conflict of interest:* The authors declare no conflict of interest.

*Acknowledgment:* The study had no sponsorship.

Received: 04 April 2018

Accepted: 04 June 2018

Гастрошизис – врождённый порок развития, встречающийся с частотой 1:5000 новорождённых, он характеризуется наличием дефекта брюшной стенки (в подавляющем большинстве случаев справа от пупка) и внутриутробной эвентрацией кишечника (не покрытого грыжевыми оболочками). Проблема гастрошизиса в настоящее время остаётся чрезвычайно актуальной для детской хирургии, что объясняется тяжестью порока и ассоциированной с ним летальностью [1, 2]. Вопросы диагностики и тактики лечения порока являются в основном решёнными, но единого мнения о происхождении порока нет. Большинство исследователей придерживается теории, декларирующей, что в основе формирования гастрошизиса у плода лежат нарушения в формировании передней брюшной стенки. В отличие от гастрошизиса, омфалоцеле однозначно считается мальротацией I периода вращения средней кишки, так как шейкой грыжевого мешка при этом пороке является пупочное кольцо, а физиологическая грыжа при нём находится внутри грыжевых (пуповинных) оболочек, что не противоречит физиологическим аспектам I периода физиологической внутриутробной ротации кишечника.

В настоящее время существует 5 гипотез развития гастрошизиса. Согласно первой, к гастрошизису приводят нарушения дифференцировки мезодермы при образовании передней брюшной стенки [3]. Согласно второй, причиной формирования этого порока является внутриутробный разрыв амниона вокруг пупочного кольца с последующей эвентрацией кишечника [4]. Эта концепция получила дальнейшее развитие: формирующаяся пуповина имеет 2 части: прочную левую сторону, к которой прилежат сосуды и уракус, и тонкую правую, покрывающую петли физиологической грыжи, которая может разорваться под воздействием ещё не известного токсина, в дальнейшем развивается нарушение ротации кишечника [5]. Третья гипотеза рассматривает аномальную инволюцию правой пупочной вены или омфаломезентериальной артерии как причину, ведущую к образованию мезенхимального дефекта в передней брюшной стенке справа [6]. Известно, что из двух парных пупочных вен инволюции подвергается правая. С омфаломезентериальными артериями (изначально тоже парными) дело обстоит иначе. Левая омфаломезентериальная артерия регрессирует, правая остаётся.

Проксимальная часть правой омфаломезентериальной артерии становится верхней мезентериальной артерией. Сторонники четвёртой гипотезы видят причину формирования порока в сосудистых нарушениях в бассейне артерии желточного мешка с последующим повреждением брюшной стенки [7]. Существует также мнение (пятая гипотеза), что к дефекту брюшной стенки может приводить аномальное сгибание тела плода [8].

Сразу оговоримся, что физиологический процесс внутриутробной ротации кишечника включает в себя процессы транслокации, собственно ротации и фиксации [9]. Громоздкость фразеологической идиомы «сочетание мальротации с мальмиграцией и мальфиксацией» оправдывает более лаконичное наименование подобных аномалий – мальротации кишечника.

Если проанализировать известные о гастрошизисе факты, картина становится несколько яснее.

1. Порок возникает на 5–8-й неделе эмбриогенеза (с этим положением не спорит никто из исследователей), то есть во время реализации I периода ротации, что косвенно связывает эти два процесса.

2. При гастрошизисе всегда выявляется аномальное развитие брыжейки и аномальная фиксация кишечника [10], что также объединяет его с различными формами мальротации кишечника.

3. При гастрошизисе (в отличие от омфалоцеле) может отмечаться сочетание патологии с атрезией кишки (чаще тонкой) [1], что могло бы быть истолковано потенциальными оппонентами как свидетельство «ангиогенности» порока: сосудистые нарушения могут вести к нарушению кровоснабжения передней брюшной стенки с формированием её дефекта и к кишечным атрезиям, но в таком случае вероятнее всего должны были бы формироваться атрезии кишечника на более длительном протяжении (типа «фиброзного тяжа»), а этого при гастрошизисе достоверно не выявляется.

4. Этот порок часто сочетается с внутриутробным заворотом средней кишки или тромбозом брыжеечных сосудов [10], что является признаками мальротационности.

5. Существуют экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что воздействие некоторых факторов (дефицит фолиевой кислоты, салицилатов, гипоксии) одинаково часто приводило и к развитию гастрошизиса, и к формированию омфалоцеле [11], что тоже говорит об их единой природе.

6. Не исключена вероятность образования гастрошизиса вследствие резорбции оболочек омфалоцеле небольших размеров, и К.У. Ашкрафт приводит такие клинические примеры, не сомневаясь в их вероятности, когда антенатально диагностировалось безусловное омфалоцеле, а после рождения – гастрошизис [10, 12, 13].

7. Специалисты единодушно считают омфалоцеле мальротацией I периода, но не стоит игнорировать и факт встречаемости эпигастрального омфалоцеле или такого редкого порока, как пентада Кантрелла, в формировании которых участвуют многие факторы, в том числе и мальротация кишечника [10].

При изменении формы зародыша с плоской на цилиндрическую и замыкании его передней стенки брюшная стенка формируется в процессе слияния 4 складок: двух боковых, грудной (формирует грудную и эпигастральную стенку) и каудальной (формирует брюшную стенку подчревной области). Пупочное кольцо формируется к 4-й неделе [9], а на 5-й бурный рост средней кишки приводит к формированию физиологической грыжи. Так начинается I этап физиологической ротации кишечника.

Воздействие различных тератогенных факторов [11] в этот период (5–6-я неделя) приводит, скорее всего, к более бурному росту средней кишки, в результате которого может сформироваться либо латеральный ventральный дефект, либо физиологическая грыжа слишком больших размеров.

Формированию первого результата (латерального ventрального дефекта) могут, безусловно, способствовать нарушения кровоснабжения передней брюшной стенки, но в таком случае вероятнее – правой пупочной вены, а не омфаломезентериальной артерии (так как частота встречаемости атрезии кишечника в виде «фиброзного тяжа» при гастрошизисе не преобладает над другими видами атрезий). Трудно определить причинно-следственную связь в формировании латерального ventрального дефекта между разрывом амниона и бурным ростом средней кишки.

Именно слишком большой размер физиологической грыжи (второй результат) становится препятствием для ротации и возвращения средней кишки в брюшную полость в конце I периода ротации. При омфалоцеле малых размеров решающим для «невозвращения» кишечника в брюшную полость становится длительный срок существования пупочной грыжи.

Сам процесс развития передней брюшной стенки не изолирован, более того – тесно ассоциирован с другими эмбриологическими преобразованиями. Процесс формирования грудного листка связан с образованием расщепления грудины, «эпигастрального омфалоцеле», пентады Кантрелла; каудального – с формированием аноректальных аномалий, клоаки, экстрофии мочевого пузыря; латеральных – с формированием таких пороков, как гастрошизис и омфалоцеле.

В итоге можно сделать выводы: подобно тому, как омфалоцеле является ассоциированным пороком мальротации кишечника и развития передней брюшной стенки, так и гастрошизис – это ассоциированный порок мальротации кишечника и развития передней брюшной стенки.

Полагаем, что разбор производящих факторов, участвующих в формировании такого порока как гастрошизис, позволяет нам и нашим проponentам относить его к одной из форм I периода ротации кишечника, а нашим возможным визави – считать процесс происхождения этого порока как минимум дискутабельным.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 3–5, 7, 8, 11–13 см. в REFERENCES)

- Исаков Ю.Ф., Разумовский А.Ю. *Детская хирургия. Учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 400–402.
- Разин М.П., Минаев С.В., Турабов И.А., Стрелков Н.С., Жидовинов А.А. *Детская хирургия: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 688 с.
- Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Ковальков К.А., Распутин А.А., Барадиева П.Ж., Ус Г.П., Кузнецова Н.Н. Врожденные дефекты брюшной стенки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016; 5: 74–81.
- Б.М. Пэттен. *Эмбриология человека*. М.: Медгиз, 1959. 800 с.
- Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. *Детская хирургия (перев. с англ.)*. СПб. 1999. 2 т. С. 234–236.

#### REFERENCES

- Isakov YU.F., Razumovskij A.YU. *Pediatric surgery. Detskaya hirurgiya. Uchebnik*. Moscow.: «GEHOTAR-Media», 2015: 400–402. (in Russ.)
- Razin M.P., Minaev S.V., Turabov I.A., Strelkov N.S., ZHidovinov A.A. *Detskaya hirurgiya: uchebnik*. Moscow.: GEHOTAR-Media, 2018. (in Russ.)
- Saleem Islam. *Gastroschisis. Fundamentals of Pediatric Surgery*: Springer, Cham, 2017: 569–574.
- Marcia L. Feldkamp, Lorenzo D. Botto, Janice L. B. Byrne, Sergey Krikov, John C. Carey, *Clinical presentation and survival in a population-based cohort of infants with gastroschisis in Utah, 1997–2011*. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2016; 170 (2): 306.
- Bargy F.Beaudoin S. *Comprehensive Developmental Mechanisms in Gastroschisis. Fetal Diagn Ther*. 2014; 36: 223–230.
- Kozlov YU.A., Novozhilov V.A., Koval'kov K.A., Rasputin A.A., Baradieva P.ZH., Us G.P., Kuznecova N.N. *Congenital abdominal wall defects. Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016; 5: 74–81. (in Russ.)
- Rachel V. O'Connell, Sarah K. Dotters-Katz, Jeffrey A. Kuller, Robert A. Strauss, *Gastroschisis. Obstetrical & Gynecological Survey*, 2016; 71 (9): 537.
- Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. *Development of gastroschisis: Review of hypotheses, a novel hypothesis, and implications for research*. *Am J Med Genet*, 2007; 143A: 639–652.
- Pehtten B.M. *Human Embryology. Embriologiya cheloveka*. Moscow.: Medgiz, 1959; 800. (in Russ.)
- Ashkraft K.U., Holder T.M. *Pediatric surgery. Detskaya hirurgiya*: Sankt-Petersburg, 1999; 2 vol: 234–236. (in Russ.)
- M.M. Werler, J.E. Sheehan, A.A. Mitchell. *Maternal Medication Use and Risks of Gastroschisis and Small Intestinal Atresia*. *Am J Epidemiol*, 2002; 155 (1): 26–31.
- E. Țarcă, B. Savu, S. G. Aprodu, D.G. Goția, S. Ionescu. *Gastroschisis With Liver Herniation: Facts And Challenges. J. of Pediatric Surgical Specialties*. 2014; 8(2): 18–24.
- Bargy F.Beaudoin S. *Comprehensive Developmental Mechanisms in Gastroschisis. Fetal Diagn Ther*, 2014; 36: 223–230.