

А.А. Переяслов

Огляд теорій патогенезу гастрошизису

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Paediatric surgery.Ukraine.2020.4(69):86-89; DOI 10.15574/PS.2020.69.86

For citation: Pereyaslov AA. (2020). Review of the theories of gastroschisis pathogenesis. Paediatric Surgery.Ukraine. 86-89; DOI 10.15574/PS.2020.69.86

Гастрошизис та омфалоцеле є найчастішими вродженими вадами передньої черевної стінки, що вимагають хірургічної корекції. Незважаючи на тривалу історію вивчення гастрошизису, до сьогодні узгодженої теорії виникнення цієї вади немає.

У сучасній літературі розглядається кілька теорій патогенезу гастрошизису: порушення диференціації ембріональної мезенхіми, як наслідок тератогенного впливу на ранніх стадіях ембріонального розвитку; розрив амніотичної мембрани в основі пупкового канатика; судинні порушення у процесі ембріонального розвитку; порушення закриття жовткового мішка. Кожна із існуючих теорій має своїх прихильників та опонентів.

Загальноприйнятої теорії патогенезу гастрошизису немає. Найбільш імовірним є розрив фізіологічної грижі, уздовж пупкового канатика у його найслабшому місці, з наступним ростом середньої кишки за межами черевної порожнини з компресією судин, переважно венозних і лімфатичних. Вузкий корінь брижі та незначний розмір дефекту можуть сприяти виникненню різноманітних ускладнень, які суттєво впливають на прогноз. Необхідні подальші дослідження для остаточного формулювання патогенезу гастрошизису.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гастрошизис, патогенез, судинні порушення, ембріональні порушення

Review of the theories of gastroschisis pathogenesis

Pereyaslov A.A.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Gastroschisis and omphalocele are the most common congenital malformations of the abdominal wall that required surgical correction. Despite of the long history of the gastroschisis' study, there is no generally accepted theory of the pathogenesis of this malformation. There are numerous theories of the pathogenesis of gastroschisis discussed in the modern literature: disorders of differentiation of embryonic mesenchyme as the result of teratogenic influence on the early stages of the embryonic development; rupture of amniotic membrane at the base of the umbilical cord; vascular disorders during of the embryonic development; disorders of the yolk-sac escape. Each of existing theories has its supporters and opponents.

It is no generally accepted theory of the pathogenesis of gastroschisis. Most likely is the rupture of physiological hernia along the umbilical cord in its pars flaccid, with the subsequent elongation of the midgut out of the abdominal cavity with the vascular compression, especially of venous and lymphatic vessels. Narrow mesenteric root and narrow-sized defect may contribute to various complications that jeopardize the ultimate prognosis. Further studies are needed to finalize the pathogenesis of gastroschisis.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: gastroschisis, pathogenesis, vascular disorders, embryonic disorders.

Обзор теорий патогенеза гастрошизиса

Переяслов А.А.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Гастрошизис и омфалоцеле являются наиболее частыми врожденными пороками передней брюшной стенки, требующими хирургической коррекции. Несмотря на многолетнюю историю изучения гастрошизиса, до сегодня согласованной теории возникновения этого порока не существует.

В современной литературе рассматривается несколько теорий патогенеза гастрошизиса: нарушения дифференциации эмбриональной мезенхимы вследствие тератогенного влияния на ранних стадиях эмбрионального развития; разрыв амниотической мембраны в основании пупочного канатика; сосудистые нарушения в процессе эмбрионального развития; нарушения закрытия желточного мешка. Каждая из существующих теорий имеет своих сторонников и противников.

Общепринятой теории патогенеза гастрошизиса нет. Наиболее вероятным может быть разрыв физиологической грыжи, вдоль пупочного канатика в его наиболее слабом месте, с последующим ростом средней кишки за пределами брюшной полости с компрессией сосудов, преимущественно венозных и лимфатических. Узкий корень брыжейки и незначительный размер дефекта могут способствовать возникновению разнообразных осложнений, которые имеют существенное влияние на конечный прогноз. Необходимы дальнейшие исследования для окончательного формулирования патогенеза гастрошизиса.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: гастрошизис, патогенез, сосудистые нарушения, эмбриональные нарушения.

Гастрошизис та омфалоцеле є найчастішими вродженими вадами передньої черевної стінки, які вимагають хірургічної корекції. Незважаючи на тривалу історію вивчення гастрошизису, до сьогодні узгодженої теорії виникнення цієї вади немає. До 1953 року термін «гастрошизис» використовували для всіх вад черевної стінки за винятком фізіологічної грижі пупкового канатика [11]. І навіть ще у середині 90-х років минулого століття деякі дитячі хірурги та ембріологи вважали, що гастрошизис є наслідком розриву невеликого омфалоцеле [8,11,21], а інші – що гастрошизис та омфалоцеле це дві різні патології [14,26]. Підґрунтям до таких розбіжностей є, з одного боку, схожість, а з іншого – різниця у клінічних проявах цих вад. Необхідно зазначити, що традиційно гастрошизис розглядався як порушення (тобто аномалія, що виникає після нормального розвитку), а не як вада (тобто аномалія, що виникає під час раннього ембріонального розвитку). Більше того, неможливість пренатальної візуалізації плода призводила до серйозних непорозумінь щодо часу виникнення гастрошизису [14]. Добре відомо, що у дітей із гастрошизисом зрідка виявляються такі ж вади, як і при омфалоцеле, що на думку деяких авторів є свідченням пізнього виникнення гастрошизису, коли вже відбулось формування основних структур плода [8]. Натомість, J.L. Byrne і M.L. Feldkamp (2008) повідомили про раннє виявлення комплексної вади, яка поєднувалась із гастрошизисом [3], проте це не узгоджується з іншими клінічними спостереженнями та, вірогідно, не виключає звичайного співпадіння.

У сучасній літературі розглядається кілька теорій патогенезу гастрошизису:

1. Порушення диференціації ембріональної мезенхіми внаслідок тератогенного впливу на ранніх стадіях ембріонального розвитку.
2. Розрив амніотичної мембрани в основі пупкового канатика.
3. Судинні порушення у процесі ембріонального розвитку, у тому числі надмірний апоптоз регресу правої пупкової вени та порушення омфаломезентеріальної (жовточної) артерії, що спричинює некроз основи пупка.
4. Порушення процесів закриття жовточного мішка.

Раннє порушення формування черевної стінки

У першій теорії вад розвитку черевної стінки припускали, що зміщення амніона або його зрощення із ембрионом викликає «тератогенний тиск» [10]. У 1953 році T.C. Moore і G.E. Stokes висунули припущення, що гастрошизис – це вада черевної стінки, яка не залежить від пуповини, а ймовірним чинником виникнення гастрошизису є затримка/порушення міграції м'язової пластинки [16]. Згодом, T.C. Moore описав два різних

види цієї вади: «пренатальний» гастрошизис, з наявністю вкритих петель кишок у результаті тривалої евісцерації, і «перинатальний» – унаслідок пологів [15]. У 1963 році B. Duhamel висунув свою теорію виникнення гастрошизису та омфалоцеле [5]. На його думку, «чудовиська», як вроджені помилки розвитку, необхідно відрізнити від «мальформацій», які є порушенням процесів розвитку та росту. Екзомфалоз (омфалоцеле або серединна целосомія) необхідно розглядати як «чудовисько», оскільки при цьому відсутня латеральна складка у плода, тоді як гастрошизис, для якого він застосовує термін «пара-омфалоцеле», виникає внаслідок порушення мезенхімальної диференціації у межах латеральної складки з наступною резорбцією ектобластного шару, що залишає неприкритий дефект передньої черевної стінки [5]. T.W. Sadler підтримав точку зору B. Duhamel щодо порушення процесів з'єднання, неодноразово підтверджуючи, що гастрошизис є наслідком порушення на ранніх етапах закриття передньої поверхні тіла, яке зумовлене неспроможністю правої латеральної складки «рухатись далі вентрально, щоб з'єднатись з її протилежною частиною посередині» [18,19]. Водночас, прагнучи знайти нерозривність між порушеннями закриття черевної стінки, T.W. Sadler об'єднав гастрошизис із екстопією серця та екстрофією сечового міхура [18], нехтуючи тим, що ці дві вади частіше асоціюються із омфалоцеле, а не з гастрошизисом. Більше того, не можна ігнорувати й епідеміологічні відмінності між супутніми вадами при гастрошизисі та омфалоцеле, у першу чергу відносно наявності серцевих вад [26]. M. Rittler зі співавторами (2013) знецінив цю гіпотезу наступним висловом: «... проте здається малоімовірним, що порушення ембріональної складчастості ... можуть мати інші наслідки, окрім незначного отвору в черевній стінці – it seems, however, unlikely that a failure of embryonic folding [...] would have no further consequences than a rather small hole in the abdominal wall» [17].

Патологія пупкового кільця

A. Shaw (1975) припустив, що гастрошизис виникає внаслідок внутрішньоутробного розриву амніотичної мембрани, яка оточує грижу пупкового канатика, протягом 5–10 тижнів гестації або на більш пізніх стадіях ембріонального розвитку, коли не закрилось нормально сформоване пупкове кільце [21]. Припущення, що пуповина не залучена у процес виникнення гастрошизису, ґрунтується на випадкових спостереженнях наявності тонкого шкірного містка між нею та дефектом передньої черевної стінки. Крім того, гіпотеза A. Shaw не знаходить свого підтвердження ні за даними ембріональних досліджень, ні за результатами клінічних спостережень [6]. Окрім того, не знаходить пояснення факт розриву, практично завжди, з правої сторони. A. Shaw також підкрес-

Огляди

лив, що глибокі компоненти черевної стінки, зокрема прями м'язи живота, у всіх дітей з гастрошизисом мають нормальну будову з обох боків від центрального дефекту, а також зазначив вторинну епітелізацію основи пуповини, що узгоджується з формуванням шкіри при консервативному лікуванні омфалоцеле зі збереженим амніотичним мішком [1,21]. Згодом, D. Kluth і W. Lambrecht (1996) підтвердили, що дефекти черевної стінки є наслідком порушення формування пупкового кільця [11]. На їхню думку, гастрошизис є кінцевим результатом розриву малого омфалоцеле, а не окремою патологією. У 2013 році M. Rittler зі співавторами, ґрунтуючись на результатах морфологічного дослідження п'яти мертвороджених дітей із гастрошизисом, описали дефект по краях пупкового канатика із нормально розвиненими м'язами навколо нього та підтримали відокремленість пупкового канатика від пупкового кільця, що залишає шлях до виходу органів черевної порожнини назовні [17]. Ця відокремленість може бути викликана недостатньою кількістю клітин у пупковій ділянці, судинними порушеннями або патологічним стоншенням амніотичного мішка, що робить його схильним до розриву [17]. Одночасно F. Bary і S. Beaudoin (2014) представили ембріональне та клінічне дослідження, в якому показали, що внутрішньоутробна фізіологічна грижа зазвичай знаходиться справа від щільної пуповини, що значно відрізняється від «розпластаной» пуповини навіть у випадках малого омфалоцеле [1]. Дефект передньої черевної стінки, що спостерігається при гастрошизисі, не включає не тільки пупкове кільце, як наголошують деякі дослідники [17], але й пуповину, основа якої формує зворотній V-подібний дефект [2]. Таким чином, можна припустити, що гастрошизис є результатом розриву фізіологічної внутрішньоутробної грижі, який відбувається близько 8-го тижня гестації [1].

Судинні порушення

У 1980 році P.A. de Vries підсумовуючи клінічні особливості гастрошизису, припустив, що гастрошизис – це патологічне випинання через патологічний дефект, яке відбувається перед природним утворенням фізіологічної грижі під час ембріонального розвитку [25]. Припускаючи, що омфалоцеле є наслідком персистуючого попередника алантоїдного стебла (*persistent body stalk*), тобто неповного закриття стінки тулуба, P.A. de Vries стверджує, що надмірна або дуже рання інволюція правої пупкової вени, яка в нормі відбувається на 6-му тижні ембріонального розвитку, може ослабити соматоплевру з наступним її розривом уздовж з'єднання попередника алантоїдного стебла, що зумовлює виникнення гастрошизису [25].

Така теорія патогенезу гастрошизису має два суттєвих обмеження. По-перше, вона зв'язана з дуже ранніми термінами першого триместру вагітності, коли виник-

нення ізольованої мальформації є малоюмовірним [2], а по-друге, пупкова вена, у переважній більшості, не здійснює кровопостачання черевної стінки [19]. Більше того, артеріальне кровопостачання черевної стінки здійснюється судинними аркадами, які походять від дорзальної аорти, не залежать і не мають відношення до пупкових або жовточних судин [4]. Ще одним суттєвим обмеженням цієї теорії є те, що жовточні артерії є комплексом судин, чий численні та різноманітні гілки з'єднуються для утворення черевного стовбура, верхньої та нижньої брижових артерій, і достатньо важко припустити, що лише одна права судина чутлива до ранньої інволюції [6]. Крім того, випадки лівобічного гастрошизису з інтактною лівою пупковою веною також суперечать цій теорії [24].

ґрунтуючись на дослідженнях J.H. Louw і C.N. Barnard (1955) щодо патогенезу атрезії середньої кишки [13], Н.Е. Ноуме зі співавторами (1981) припустили, що, оскільки атрезія середньої кишки часто поєднується із гастрошизисом, то подібні механізми порушення артеріального кровопостачання можуть лежати й в основі виникнення гастрошизису [9]. Автори вважали, що після повернення середньої кишки у черевну порожнину плода, порушення кровообігу в правій омфаломезентеріальній артерії викликає розвиток ішемічних змін в основі пупкового канатика та тканин, які його оточують, а це зумовлює вихід петель кишок через новосформований отвір [9]. Ця теорія мала як прихильників [7,20], так і опонентів, які на основі експериментальних результатів та ембріональних спостережень довели, що ця артерія кровопостачає кишки, а не черевну стінку [6,17,23].

Порушення процесів закриття жовточного мішка

Уперше про значення жовточного мішка у виникненні гастрошизису повідомили M.L. Feldkamp зі співавторами у 2007 році. Вони описали ранній взаємозв'язок між жовточним мішком та попередником алантоїдного стебла і припустили, що аномалії латеральної складки ембріона можуть перешкоджати нормальному з'єднанню жовточної протоки у середині пупкового канатика, і, як наслідок, кишки фіксуються до жовточної протоки і продовжують свій розвиток в амніотичному мішку [6]. Інші дослідники не погоджуються з гіпотезою відносно порушення процесів формування складок, а вважають, що чинником розвитку кишок за межами черевної порожнини є неспроможність жовточного мішка стати частиною попередника алантоїдного стебла з формуванням додаткового отвору в амніотичній порожнині, через який відбувається ріст середньої кишки, яка частково зрослена із жовточною протокою [22]. Ця гіпотеза викликає кілька питань щодо її вірогідності. По-перше, дуже раннє виникнення цих змін (упродовж четвертого тижня гестації) не узгоджується з ізольова-

ним характером вади [2]. По-друге, неможливість злиття жовточних вен із правою пупковою веною з утворенням системи ворітної вени [2]. По-третє, за цією теорією неможна пояснити евісцерацію гонад і сечового міхура, які інколи можуть пролабувати разом із кишками. І останнє, якщо жовточна протока не входить до попередника алантоїдного стебла, вона повинна залишатись в середині екстра-ембріонального целома та ніколи не досягати амніотичної порожнини [17]. У випадках гастрошизису наявність так званого рудимента жовточної протоки узгоджується з цією теорією, проте його фіброзні структури та локалізація переважно відповідає зростам [12,17]. Більше того, у 2010 році Т.В. Sadler, незважаючи на те, що він був співавтором роботи із М.Л. Feldkamp у 2007 році, зауважив, що ні в одній дитині із гастрошизисом не було в амніотичній порожнині рудимента жовточної протоки, який би мав бути там згідно цієї теорії, а в усіх дітей з гастрошизисом мав би бути дивертикул Меккеля, а це не так [18].

Висновки

Загальноприйнятої теорії патогенезу гастрошизису немає. Найбільш імовірним є розрив фізіологічної грижі уздовж пупкового канатика у його найслабшому місці, з наступним ростом середньої кишки за межами черевної порожнини з компресією судин, переважно венозних і лімфатичних. Вузкий корінь брижі та незначний розмір дефекту можуть сприяти виникненню різноманітних ускладнень, які суттєво впливають на прогноз. Необхідні подальші дослідження для остаточного формулювання патогенезу гастрошизису.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Bargy F, Beaudoin S. (2014). Comprehensive developmental mechanisms in gastroschisis. *Fetal Diagn Ther.* 36(3): 223–230. doi: 10.1159/000360080.
- Beaudoin S. (2018). Insights into the etiology and embryology of gastroschisis. *Semin Pediatr Surg.* 27(5): 283–288. doi: 10.1053/j.semped-surg.2018.08.005.
- Byrne JL, Feldkamp ML. (2008). Seven-week embryo with gastroschisis, multiple anomalies, and physiologic hernia suggests early onset of gastroschisis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 82(4): 236–238. doi: 10.1002/bdra.20446.
- Christison-Lagay ER, Kelleher CM, Langer JC. (2011). Neonatal abdominal wall defects. *Semin Fetal Neonatal Med.* 16(3): 164–172. doi: 10.1016/j.siny.2011.02.003.
- Duhamel B. (1963). Embryology of exomphalos and allied malformations. *Arch Dis Child.* 38(198): 142–147. doi: 10.1136/adc.38.198.142.
- Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. (2007). Development of gastroschisis: review of hypotheses, a novel hypothesis, and implications for research. *Am J Med Genet Part A.* 143A(7): 639–652. doi: 10.1002/ajmg.a.31578.
- Frolov P, Alali J, Klein MD. (2010). Clinical risk factors for gastroschisis and omphalocele in humans: a review of the literature. *Pediatr Surg Int.* 26(12): 1135–1148. doi: 10.1007/s00383-010-2701-7.
- Glick PL, Harrison MR, Adzick NS et al. (1985). The missing link in the pathogenesis of gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 20(4): 406–409. doi: 10.1016/s0022-3468(85)80229-3.
- Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. (1981). The vascular pathogenesis of gastroschisis: intra uterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr.* 98(2): 228–231. doi: 10.1016/s0022-3476(81)80640-3.
- Johns FS. (1946). Congenital defect of the abdominal wall in the newborn (gastroschisis). *Ann Surg.* 123(5): 886–899.
- Kluth D, Lambrecht W. (1996). The pathogenesis of omphalocele and gastroschisis: an unsolved problem. *Pediatr Surg Int.* 11(2-3): 62–66. doi: 10.1007/BF00183727.
- Komuro H, Hoshino N, Urita Y et al. (2010). Pathogenic implications of remnant vitelline structures in gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 45(10): 2025–2029. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.04.017.
- Louw JH, Barnard CN. (1955). Congenital intestinal atresia; observations on its origin. *Lancet.* 269(6899): 1065–1067. doi: 10.1016/s0140-6736(55)92852-x.
- Moore TC. (1977). Gastroschisis and omphalocele: clinical differences. *Surgery.* 82(5): 561–568.
- Moore TC. (1963). Gastroschisis with antenatal evisceration of intestines and urinary bladder. *Ann Surg.* 158(2): 263–269. doi: 10.1097/0000658-196308000-00017.
- Moore TC, Stokes GE. (1953). Gastroschisis: report of two cases treated by a modification of the gross operation for omphalocele. *Surgery.* 33(1): 112–120.
- Rittler M, Vauthay L, Mazzitelli N. (2013). Gastroschisis is a defect of the umbilical ring: evidence from morphological evaluation of stillborn fetuses. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 97(4): 198–209. doi: 10.1002/bdra.23130.
- Sadler TW. (2010). The embryologic origin of ventral body wall defects. *Semin Pediatr Surg.* 19 (3): 209–214. doi: 10.1053/j.semped-surg.2010.03.006.
- Sadler TW, Feldkamp ML. (2008). The embryology of body wall closure: relevance to gastroschisis and other ventral body wall defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 148C(3): 180–185. doi: 10.1002/ajmg.c.30176.
- Sadler TW, Rasmussen SA. (2010). Examining the evidence for vascular pathogenesis of selected birth defects. *Am J Med Genet A.* 152A(10): 2426–2436. doi: 10.1002/ajmg.a.33636.
- Shaw A. (1975). The myth of gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 10(2): 235–244. doi: 10.1016/0022-3468(75)90285-7.
- Stevenson RE, Rogers RC, Chandler JC et al. (2009). Escape of the yolk sac: a hypothesis to explain the embryogenesis of gastroschisis. *Clin Genet.* 75(4): 326–333. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01142.x.
- Tibboel D, Raine P, McNee M et al. (1986). Developmental aspects of gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 21(10): 865–869. doi: 10.1016/s0022-3468(86)80009-4.
- Toth PP, Kimura K. (1993). Left-sided gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 28(12): 1543–1544. doi: 10.1016/0022-3468(93)90091-x.
- deVries PA. (1980). The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Surg.* 15(3): 245–251. doi: 10.1016/s0022-3468(80)80130-8.
- Yang P, Beaty TH, Khoury MJ et al. (1992). Genetic-epidemiologic study of omphalocele and gastroschisis: evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet.* 44(5): 668–675. doi: 10.1002/ajmg.1320440528.

Відомості про автора:

Переяслов Андрій Анатолійович – д.мед.н., проф. каф. дитячої хірургії Львівського НМУ імені Данила Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка 31. <http://orcid.org/0000-0002-1225-0299>.

Стаття надійшла до редакції 12.08.2020 р., прийнята до друку 05.12.2020 р.