

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

КОСТОМАРОВА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА

**РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ КОРОТКОЙ КИШКИ
И ДРУГИМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ КИШЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

14.01.08 – педиатрия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Чубарова А. И.**

Москва – 2019 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОЙ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СИНДРОМЕ КОРОТКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. Определение. Эпидемиология и летальность при синдроме хронической кишечной недостаточности и синдроме короткой кишки.	12
1.2 Особенности анатомии и физиология тонкой и толстой кишки в норме и патофизиологические изменения при резекциях кишечника...	15
1.3. Клинические проявления синдрома короткой кишки и хронической кишечной недостаточности и механизмы адаптации.....	20
1.4. Прогностические факторы исходов после резекций кишечника.....	22
1.5. Современные подходы к лечению пациентов с синдромом короткой кишки и синдромом хронической кишечной недостаточности.....	25
1.6. Хирургические методы лечения синдрома короткой кишки и трансплантация кишечника.....	30
1.7. Осложнения у больных с синдромом короткой кишки и хронической кишечной недостаточностью.	31
1.8. Экономические вопросы выхаживания детей с синдромом короткой кишки и хронической кишечной недостаточностью.....	40
1.9. Заключение.	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Дизайн исследования.....	42
2.2. Характеристика пациентов.....	45
2.3. Методы обследования, применяемые у пациентов.....	50
2.4. Методика лечения пациентов.....	54
2.5 Статистическая обработка данных.....	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	63

3.1. Динамика обращений и структура синдрома хронической кишечной недостаточности.	63
3.2. Прогностические факторы развития хронической кишечной недостаточности после резекций кишечника.....	65
3.3. Выживаемость детей с синдромом хронической кишечной недостаточности.	67
3.4. Реабилитационный потенциал и прогностические факторы адаптации у детей с синдромом короткой кишки и хронической кишечной недостаточностью.....	69
3.5. Длительность госпитализаций детей с хронической кишечной недостаточностью.	76
3.6. Частота и структура осложнений у детей с синдромом короткой кишки и хронической кишечной недостаточностью.....	77
3.6.1. Белково-энергетическая недостаточность и задержка физического развития.	77
3.6.2. Осложнения длительного центрального венозного доступа.....	83
3.6.3. Осложнения со стороны гепатобилиарной системы.....	90
3.6.4. Метаболические нарушения у детей с хронической кишечной недостаточностью	93
3.6.5. Энтериты и энтероколиты у детей с хронической кишечной недостаточностью	98
3.7. Оценка экономической эффективности от проведения длительного парентерального питания в домашних условиях.....	103
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	124
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	148

ВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Одной из актуальных проблем современной педиатрии является лечение и реабилитация детей с синдромом хронической кишечной недостаточности (ХКН), в том числе, с синдромом короткой кишки (СКК).

Согласно мировым данным частота синдрома короткой кишки достигает 24,5 на 100 000 живорожденных (Wales P. et.al., 2014, Tannuri U. et.al., 2016). Большинство (63,5%) пациентов представлено детьми раннего возраста (Розинов М.В. и соавт., 2017). Летальность при СКК колеблется от 8,5 до 37,5 % по данным разных исследователей (Capriati et.al., 2018, Belza C. et.al., 2019).

Прогноз для жизни у детей с ХКН и СКК может быть благоприятным при обеспечении правильной нутритивной поддержки, которая складывается из двух взаимодополняющих составляющих: энтерального питания (ЭП) и парентерального питания (ПП) (Fallon E. И. et.al., 2014, Buchman A., 2018). Продленное ПП является золотым стандартом в комплексной терапии у данной группы пациентов (Аверьянова и соавт., 2014, Pironi L., 2015, Chandra R. et.al., 2018). При этом более половины (41-78%) детей с СКК могут со временем достигать полной адаптации к ЭП и независимости от ПП (Fallon E. et.al., 2014, Demerhi F. et.al., 2015, Sparks E. et.al., 2016).

Длительное содержание больных с кишечной недостаточностью в условиях стационара лишь с целью проведения ПП является нецелесообразным, так как пролонгированное стационарное лечение повышает риск нозокомиальных инфекций, замедляет психомоторное развитие, ухудшает социализацию детей, а кроме того, является дорогостоящим (Gandullia P. et.al., 2011, Chandra R., 2018). Проведение длительного ПП в домашних условиях практикуется в странах Европы и США, признано безопасным и экономически оправданным (Tannuri U., 2016, Sundaram M., 2019).

Первый опыт домашнего ПП в Российской Федерации был получен на базе ДГКБ№13 им.Н.Ф.Филатова в 2004 году (Чубарова А.И. и соавт., 2004). В

дальнейшем количество детей, выписанных на ДПП, увеличивалось, появились отдельные публикации результатов катамнестического наблюдения пациентов с резекциями кишечника (Слабука Н.В., 2006, Коновалов А.К. и соавт., 2014). Вместе с тем, в ведении больных с СКК и ХКН остается еще много нерешенных вопросов: достижение гармоничного физического развития детей, минимизация осложнений основного заболевания и длительного венозного доступа, разработка единых протоколов обследования лечения, широкое внедрение системы домашнего ПП.

Степень разработанности темы

Методы лечения и реабилитации детей с синдромом хронической кишечной недостаточности, в том числе с синдромом короткой кишки, разработаны в странах Европы и США. При этом остается малоизученным ряд вопросов, в частности, лечение детей с редкими формами хронической кишечной недостаточности.

В России, несмотря на 15-летний опыт изучения данной проблемы, насчитывается небольшое количество публикаций, посвященных выживаемости, возможностям реабилитации, структуре осложнений у данной группы пациентов. В отечественной литературе еще не было публикаций, посвященных изучению эффективности и целесообразности организации системы домашнего парентерального питания. Вышесказанное и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является усовершенствование медицинской помощи детям с синдромом короткой кишки и другими формами хронической кишечной недостаточности путем разработки комплексной программы лечения и реабилитации, включающей применение длительного парентерального питания в домашних условиях.

Задачи исследования

Для реализации поставленной цели решались следующие задачи:

- 1) Определить выживаемость и отдаленный прогноз у детей с хронической кишечной недостаточностью и синдромом короткой кишки.
- 2) Оценить реабилитационный потенциал детей с хронической кишечной недостаточностью.
- 3) Выявить типичные осложнения основного заболевания у детей с синдромом короткой кишки и хронической кишечной недостаточностью.
- 4) Обосновать безопасность длительного парентерального питания, в том числе проводимого в домашних условиях.
- 5) Оценить эффективность и целесообразность организации медицинской помощи детям с кишечной недостаточностью в домашних условиях.

Научная новизна работы

В ходе исследования впервые в России проведена оценка выживаемости детей с хронической кишечной недостаточностью, которая за пятилетний период наблюдения составила 82-88%. Изучены возможности реабилитации детей с данной патологией, выявлено, что более половины детей может достигать полной адаптации к энтеральному питанию.

Выявлены характерные осложнения основного заболевания и длительного венозного доступа у детей с хронической кишечной недостаточностью, среди которых были катетер-ассоциированные инфекции и тромбозы, ассоциированная с хронической кишечной недостаточностью болезнь печени, метаболические нарушения, хронические энтериты, колиты.

Разработана и внедрена эффективная программа по реабилитации детей с хронической кишечной недостаточностью с применением системы домашнего парентерального питания.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате внедрения в практическую медицину полученных в ходе исследования данных снижена летальность детей с СКК и другими формами ХКН. Разработана методика лечения, в результате которой достигается улучшение нутритивного статуса и показателей физического развития детей с ХКН, уменьшение числа осложнений основного заболевания и длительного сосудистого доступа у детей, получающих ПП. Доказан значимый экономический эффект от внедрения системы ДПП за счет сохранения трудоспособности населения (родители пациентов), снижения частоты и длительности повторных госпитализаций.

Внедрение предложенной программы реабилитации позволяет улучшить качество жизни и социальную адаптацию пациентов с синдромом короткой кишки и хронической кишечной недостаточностью, обусловленной другими причинами.

Методология и методы исследования

В открытое проспективное исследование было включено 124 пациента. Критериями включения были: 1) резекции более $\frac{1}{2}$ любого из отделов тонкой кишки (ТК) или менее протяженная резекция в сочетании с врожденной короткостью ТК /резекцией толстой кишки (ТлК) или врожденные энтеропатии и миопатии, приводящие к невозможности усвоения ЭП, 2) возраст детей на момент резекции кишечника младше 1 года, 3) согласие родителей пациента на участие в научном исследовании.

Дети получали лечение в рамках разработанной в клинике программы реабилитации (ПР). В зависимости от наличия или отсутствия синдрома ХКН все пациенты были разделены на две группы: основную группу (дети с ХКН, n = 82) и группу сравнения (дети, перенесшие резекции кишечника, но не имеющие ХКН, n = 42).

Детям обеих групп включенным в исследование, проводился клинический осмотр, оценка нутритивного статуса, проводилось комплексное лабораторно-

инструментальное обследование. Дети с ХКН включались в программу домашнего ПП, за исключением случаев отказа родителей. Дети, выписанные на ДПП продолжали наблюдаться в клинике в амбулаторном режиме с регулярным контролем состояния в отделениях стационара дневного пребывания и консультативно-диагностического центра при ДГКБ №13 им.Н.Ф.Филатова с госпитализацией в круглосуточный стационар при ухудшении состояния.

У детей обеих групп оценивалась выживаемость, физическое развитие, частота и структура осложнений основного заболевания, частота и длительность повторных госпитализаций по поводу основного заболевания. У детей с хронической кишечной недостаточностью, кроме того, исследовался реабилитационный потенциал (возможность достижения полной адаптации к энтеральному питанию), частота осложнений длительного венозного доступа, проводилась оценка безопасности проведения ПП в домашних условиях и целесообразность организации такой помощи.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась в программах Excel, Statistica 10.0 и 12.0. Использовались методы параметрической статистики для величин, подчиненных закону нормального распределения и непараметрической статистики для величин, не подчиненных закону нормального распределения.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Проведение длительного парентерального питания детям с хронической кишечной недостаточностью вследствие обширной резекции кишечника или врожденного заболевания кишечника является жизненно необходимой методикой лечения.

2. Комплексная программа реабилитации с включением длительного парентерального питания через туннелированные венозные катетеры, лечебного энтерального питания, разработанной схемы профилактики осложнений, с проведением «школы для родителей» позволяет через несколько лет достичь

независимости от парентерального питания и перейти на полное энтеральное питание более чем у половины пациентов.

3. Проведение парентерального питания в домашних условиях безопасно для пациентов при соблюдении разработанной методики обучения родителей, соблюдения правил асептики и антисептики. При этом организация системы домашнего парентерального питания является экономически целесообразной.

Степень достоверности полученных результатов и апробация результатов исследования

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствует фактический объем исследований, современный уровень статистической обработки полученных данных. Обоснованность результатов исследования подтверждается их успешным практическим использованием, о чем свидетельствуют справки о внедрении и публикации результатов исследования в рецензируемых научных изданиях, в том числе в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованный ВАК.

Материалы диссертации доложены, обсуждены и получили одобрение на различных всероссийских и зарубежных конференциях и конгрессах, в том числе на: 37th Congress of European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (Lisbon, Portugal, 2015), XXI Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 2015), I Московском Городском Съезде педиатров «Трудный диагноз в педиатрии. Специализированная помощь в работе врача-педиатра» (Москва, 2015), XV Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2016), Young Investigator Forum European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (The Netherlands, 2017), Российском Симпозиуме детских хирургов с международным участием «Болезнь Гиршпрунга и нейроинтестинальная дисплазия у детей» (Москва, 2018).

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Результаты исследования внедрены в работу отделения хирургии новорожденных и недоношенных детей, экстренной и гнойной хирургии, отделений педиатрии и патологии новорожденных и недоношенных детей, стационара дневного пребывания и консультативно-диагностического центра ДГКБ №13 им.Н.Ф.Филатова, а также отделений хирургии и гастроэнтерологии РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова.

По материалам диссертации проводятся практические занятия со студентами, семинары с клиническими ординаторами и интернами кафедры госпитальной педиатрии имени академика Таболина В.А., читаются лекции для слушателей сертификационных курсов по гастроэнтерологии ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.08 – педиатрия. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта научной специальности педиатрия (медицинские науки).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в отборе пациентов основной и контрольной групп, сборе анамнеза, определении плана обследования и лечения пациентов, оценке нутритивного статуса детей. Кроме того, автором лично осуществлялось ведение детей в хирургическом и педиатрическом отделениях в период стационарного лечения и амбулаторное наблюдение в СДП и КДЦ в период проведения ДПП. Автором принималось большое участие в организации «школы для родителей» пациентов с СКК, проведении занятий, создании методического пособия для родителей. Автор самостоятельно проводил систематизацию, статистическую обработку и анализ полученных данных, сформулировал выводы и практические рекомендации. Лично автором подготовлены к публикации научные статьи по теме диссертации.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 методические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 152 страницах машинописного текста на русском языке, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, литературы и приложения. Список литературы содержит 237 источника, из них 48 отечественных авторов и 189 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 23 рисунками и 41 таблицей.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОЙ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СИНДРОМЕ КОРОТКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Определение. Эпидемиология и летальность при синдроме хронической кишечной недостаточности и синдроме короткой кишки

Термин «кишечная недостаточность» впервые был сформулирован в 1981 году Fleming C.R. и Remington M., которые понимали под ним «уменьшение длины кишечника, приводящее к снижению способности переваривания и всасывания молекул пищи» [188]. Далее это определение неоднократно видоизменялось, сохраняя при этом основную мысль о несоответствии возможностей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) потребностям организма. В настоящее время хроническую кишечную недостаточность (ХКН) определяют, как снижение функциональной активности кишечника до уровня, недостаточного для поддержания адекватного роста и развития организма при питании исключительно энтеральным путем, то есть без внутривенного питания [16, 188, 210].

В 2015 году рабочей группой Европейского Общества Энтерального и Парентерального Питания (ESPEN) были разделены два понятия: синдром кишечной недостаточности (Intestinal failure) - снижение функций кишечника ниже уровня, необходимого для абсорбции макронутриентов и/или воды и электролитов с необходимостью их внутривенного введения для поддержания роста и развития организма, и синдром нарушенного всасывания (Intestinal insufficiency/deficiency) – снижение абсорбционной функции кишечника, не приводящее к необходимости внутривенного введения питательных веществ/жидкостей [177, 188].

Наиболее частой причиной ХКН у детей является синдром короткой кишки [1, 16, 18, 28, 38, 50, 56, 188, 210, 216]. Среди других причин ХКН могут быть диффузные нейро- и миопатии кишечника, первичные энтеропатии (группа заболеваний, включающих врожденные нарушения структуры кишечного

эпителия, транспортных систем энтероцитов, аутоимунные поражения кишечника при первичных иммунодефицитах (ИРЕХ-синдром и другие)), синдром хронической псевдообструкции, а также другие причины, приводящие к невозможности энтерального питания (ЭП) в возрастном объеме и составе [16, 50, 120, 145, 147, 155, 188, 200, 210, 215, 216].

Термин «короткая кишка» был предложен Rickham P. в 1967 году. Автор понимал под ним укорочение тонкой кишки (ТК) до 75 см или 30% от ее нормальной длины у новорожденных [195]. Согласно современному определению, синдром короткой кишки (СКК) – симптомокомплекс, обусловленный уменьшением всасывающей поверхности тонкой кишки в результате обширных резекций или врожденной короткости, проявляющийся мальабсорбцией, мальдигестией и мальнутрицией, расстройствами гомеостаза, что приводит к зависимости от парентерального питания (ПП) [16, 214].

Датским сообществом по изучению ХКН (Dutch Committee on Intestinal Failure) были сформулированы критерии СКК: резекция более 70% тонкой кишки или остаточная длина тонкой кишки менее 50 см у недоношенных новорожденных, менее 75 см у доношенных новорожденных и менее 100 см у детей старше 1 года, или потребность в ПП более 42 дней после резекции кишечника [176, 178, 210]. Velza C. и ряд других авторов в своих работах формулируют аналогичные критерии, однако остаточную длину кишки оценивают не в абсолютном значении, а в процентах относительно ожидаемой длины ТК в данном возрасте [56, 92, 209].

Продолжительность периода ПП, свыше которой констатируется зависимость от ПП и наличие ХКН разными авторами определяется по-разному и составляет от 42 до 90 дней [50, 71, 113, 131, 160, 209, 210, 228]. Ключевым моментом для установления диагноза СКК является не длина оставшейся ТК, а наличие кишечной недостаточности, то есть зависимость от внутривенного питания [141, 177, 212]. O'Keefe S. также указывает на то, что СКК может формироваться не только в результате потери длины ТК, но и в случае снижения

ее функций до уровня, не позволяющего поддерживать баланс жидкости, электролитов и нутриентов за счет исключительно ЭП [177].

Достоверных данных о частоте ХКН в нашей стране нет ввиду относительной новизны термина, отсутствия специальных программ нутритивного скрининга, недостаточной осведомленности и настороженности врачей-педиатров в регионах, а также отсутствия единого регистра детей с хронической кишечной недостаточностью [215].

Частота СКК составляет по литературным данным от 3 до 24,5 случаев на 100 000 новорожденных в год [86, 216, 210, 227]. Среди детей, прошедших через отделения реанимации новорожденных, встречаемость пострезекционного СКК значительно выше и достигает 22,1 на 1000 детей [52, 202, 227, 228]. По данным российских авторов распространенность СКК составляет 6,31 наблюдений на 1000000 детей в возрасте до 18 лет [32].

Основными причинами СКК у новорожденных являются врожденные пороки развития (ВПР) кишечника (высокая атрезия ТК, гастрошизис), а также острая странгуляционная кишечная непроходимость (заворот и некроз средней кишки, мезентериальный тромбоз с ишемическим некрозом ТК) [28, 38, 109, 210]. Для некоторых ВПР (множественная или высокая атрезия ТК («синдром пагоды или яблочной кожуры»), осложненные формы гастрошизиса) характерно врожденное укорочение тонкой кишки [19]. До 50% случаев СКК является следствием хирургических стадий некротизирующего энтероколита (НЭК) новорожденных [7]. Небольшую группу составляют дети с врожденным укорочением ТК без сопутствующих ВПР кишечника [38, 73, 116, 182, 223]. Тотальный аганглиоз кишечника (синдром Зульцера-Вильсона) также приводит к формированию ХКН [38, 120, 163, 200, 209, 226]. Отдельную группу составляют дети с врожденными миопатиями, в том числе мегацистис-микроколон-гипоперистальтическим синдромом (ММИНС) [147, 155, 205]. В более старшем возрасте причинами резекций кишечника могут стать тромбозы мезентериальных сосудов, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) с

поражением ТК, резекция кишки в связи с травматическим повреждением или опухолью [1, 15, 16, 109, 109, 178].

Длительное время смертность детей с ХКН и СКК оставалась очень высокой, составляя от 35 до 50% [52, 55, 151, 176, 202, 213, 219, 215, 227, 249]. В связи с совершенствованием хирургической помощи, появлением эффективных антибактериальных препаратов и более безопасных препаратов ПП летальность детей с ХКН и СКК снижается. Тем не менее еще в прошлом десятилетии смертность при данной нозологии достигала 26-28% [208, 210]. В исследованиях последних лет летальность при СКК составляет 8,5-15,2% [56, 5, 87, 113, 151, 167, 216].

Данные об уровне смертности детей с СКК в отечественной литературе очень скудны [1, 2, 41, 42, 43].

1.2. Особенности анатомии и физиологии тонкой и толстой кишки в норме и патологические изменения при резекциях кишечника

К моменту рождения у плода сформированы все отделы кишечника. Длина ТК новорожденного составляет 248 ± 40 см, однако имеются значительные индивидуальные вариации длины ТК [22, 71, 212, 222]. У новорожденных относительная длина ТК больше, чем у детей старшего возраста [22, 44]. Интенсивное развитие ТК продолжается до 3 лет, после чего рост ее замедляется.

В исследовании Struijs M. и соавт. и была выявлена сильная положительная корреляция между антропометрическими показателями и длиной тонкой и толстой кишки (ТлК) у новорожденных, было предложено использовать рост на момент операции для расчета ожидаемой длины ТК и ТлК пациента [212]. При этом важно отметить, что длина ТК, измеренная интраоперационно значительно отличается от данных, полученных при измерении аутопсийного материала (табл.1.1).

Таблица 1.1. Длина различных отделов кишечника у новорожденных детей, $M \pm m$, см.

Гестационный возраст	Длина тонкой кишки по данным аутопсии	Расчетная длина in vivo	Длина толстой кишки
19-27 недель	115 \pm 21	69 \pm 12,6	23 \pm 4
27-35 недель	172 \pm 29	103 \pm 17	41 \pm 8
Более 35 недель	248 \pm 40	148 \pm 24	49 \pm 6

Struijs M. и соавторы предлагают следующую формулу для расчета должествующей длины кишечника: ТК: $l (In) = 6,741 - 80,409/\text{рост}$ (см),

ТлК: $l (In) = 0,111 * \text{рост} + 1,521$ (см) [212].

Spenser A. и соавторы на основании своего исследования рекомендуют рассчитывать предполагаемую длину ТК в процентах от должной по формуле: $l = \text{ГВ} - 10$, где l – 10% должной длины тонкой кишки, ГВ – гестационный возраст, 10 – коэффициент [209].

Строение каждого из отделов кишечника имеет свои особенности в соответствии с функциональной задачей, поэтому и патофизиологические изменения, происходящие в организме после резекций кишечника, зависят от объема и уровня резекции [1, 37].

Двенадцатиперстная кишка (ДПК), расположенная забрюшинно, практически никогда не вовлекается в патологический процесс, приводящий к необходимости резекции. Основными функциями ДПК является ощелачивание желудочного химуса и подготовка его к действию пищеварительных ферментов поджелудочной железы, а также выработка регуляторных гормонов, регулирующих моторику кишечника [22, 44].

Тошная кишка (ТоК) составляет 2/5, а подвздошная кишка (ПдК) – 3/5 длины ТК. Основной физиологической функцией ТоК и ПдК является пристеночное пищеварение и адсорбция пищевых веществ, при этом существует проксимально-дистальный градиент всасывания: основная часть питательных веществ всасывается на протяжении проксимальной трети ТК, отмечается также проксимально-дистальный градиент ферментативной активности в ТК [22, 29,

215]. Основные процессы гидролитического расщепления и всасывания нутриентов происходят в тощей кишке [3, 22, 29].

Кровоснабжение кишечника осуществляется через три ветви брюшной аорты: чревный ствол, верхнюю и нижнюю брыжеечные артерии. Пороки развития или перекрыты брыжейки ТК приводят к катастрофическим последствиям с поражением больших участков данного отдела кишки [22, 29].

При резекции ТоК происходит нарушение всасывания нутриентов: белков, жиров, углеводов. Объем резекции коррелирует со степенью нарушения нутритивного статуса [34, 41], однако с течением времени происходит изменение проксимально-дистальных градиентов всасывания, так как ПоК способна принять на себя часть функций тощей кишки и обеспечить всасывание пищевых веществ [1, 214]. Пассивная секреция в ТоК способствует достижению изотонического равновесия между кишечным содержимым и плазмой крови (механизм гомеостазирования). [15, 41, 215]. При резекциях ТоК данный механизм объясняет усиление диареи при приеме внутрь изотонических жидкостей у некоторых детей. После резекций ТоК может повышаться секреция и кислотность желудочного сока, что связано со снижением продукции регуляторных пептидов ТоК (секретин, холецистокинин, нейротензин) [30, 71, 214, 215, 218].

В ПдК продолжается всасывание нутриентов, а в дистальной ее части осуществляется абсорбция дивалентных катионов, жирных и желчных кислот, витамина В12, железа. В ПдК реабсорбируется 80-89% солей и воды и до 95% желчных кислот (энтерогепатическая циркуляция) [22, 28, 29, 71, 168, 214]

Резекции ПдК приводят к нарушению всасывания жирных кислот, желчных кислот, витамина В12, бивалентных катионов [1, 29, 37, 71, 214]. При резекции ПдК также отмечается значительное сокращение времени пассажа кишечного содержимого, так как моторика ТоК в 3 раза активнее, чем моторика ПдК [29]. Кроме того, отсутствует рефлекс «ileal-break», который опосредован пептидом YY и глюкагоно-подобным пептидом-1 [71, 214]. При выведении еюностомы (подвздошная кишка отключена) у пациента наблюдаются

значительные потери жидкости и электролитов, иногда превышающие пищевую нагрузку, ввиду гиперосмолярности содержимого ТлК и ускоренной ее перистальтики [1].

Поступление неабсорбированных желчных кислот в ТлК стимулирует секрецию воды и электролитов, что приводит к нарастанию диареи и оказывает токсическое влияние на микрофлору ТлК [1, 37, 71]. Неабсорбированные жирные кислоты, связываются с кальцием, образуют нерастворимые мыла, возникает дефицит кальция для связывания пищевых оксалатов, которые в этом случае выводятся из организма с мочой, повышая риск оксалатной кристаллурии и уролитиаза [30, 124]. По этой причине наличие в энтеральном питании детей с СКК продуктов, богатых оксалатами, увеличивает риск нефролитиаза.

Для детей с СКК характерно развитие метаболического ацидоза на фоне дисбаланса жидкости. Кроме того, избыточная пищевая нагрузка нерасщепляемыми углеводами может усиливать процессы бактериальной ферментации в оставшихся отделах толстой кишки и привести к такому грозному осложнению, как D-лактат-ацидоз. D-лактат производится только в результате деятельности бактерий и косвенно отражает выраженность синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) [36, 58, 100, 237]. Диагностика этого состояния затруднена из-за того, что при стандартном исследовании кислотно-основного состояния определяется лишь L-лактат, образующийся в клетках человеческого организма. Поэтому D-лактат в рутинной практике можно определить только по несоответствию выраженности сдвига рН в кислую сторону и незначительного увеличения лактата. Профилактируют данное состояние, ограничивая продукты с пищевыми волокнами и неперевариваемые углеводы у детей с обширной резекцией тонкой кишки и прямым энтероколоанастомозом [1, 16, 34, 41].

Потеря большого числа иммунокомпетентных клеток в составе пейеровых бляшек ПдК приводит к развитию вторичного иммунодефицитного состояния и повышает риск развития кишечных инфекций [1,71, 214].

Стенка ТК содержит большое количество лимфатических сосудов. Часть лимфы, минуя лимфатические узлы, может впадать непосредственно в грудной лимфатический проток и частично в воротную вену. Это объясняет возможность быстрого распространения токсинов и патогенных микроорганизмов при развитии некротизирующего энтероколита новорожденных (НЭК) [22, 44, 29].

Длина ТлК у новорожденных колеблется от 40 до 80 см [19, 22, 212]. В ТлК осуществляется всасывание воды, некоторых микроэлементов, ферментация части углеводов кишечной флорой с выработкой короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и формирование каловых масс [3, 29, 214]. В обычных условиях 90% общего количества калорий организм получает за счет всасывания нутриентов в ТК, а остальные 10% формируются путем ферментации кишечной микрофлорой неабсорбированных углеводов в ТлК [7, 63]. После резекции ТК в ТлК повышается всасывание воды и электролитов, а вырабатываемые ее микрофлорой КЦЖК становятся значимым источником энергии, поэтому сохранность ТлК имеет значение для прогноза у детей с СКК [29, 63, 71, 215].

Резекция или «отключение» ТлК приводит к водно-электролитным и метаболическим нарушениям, недостаточному образованию витамина К, возникновению энергетических потерь за счет отсутствия ферментации углеводов микрофлорой ТлК [37, 214]. После резекции ТлК снижается секреция регуляторного пептида YY и вырабатываемых в ТлК глюкогоно-подобного пептида-1 и нейротензина [29]. Одним из частых осложнений после резекций толстой кишки является снижение абсорбции катионов Na^+ и K^+ в толстой кишке и развитие метаболического алкалоза на фоне повышенных потерь солей [5, 16, 94]. Некоторые авторы предлагают объединять совокупность органических, функциональных и обменных нарушений, возникающих после удаления ТлК, в понятие «постколэктомический синдром» [12].

1.3. Клинические проявления синдрома короткой кишки и хронической кишечной недостаточности и механизмы адаптации

Основными клиническими проявлениями СКК и ХКН являются синдром мальабсорбции с развитием белково-энергетической недостаточности (БЭН) и прогрессирующая задержка темпов физического развития (ФР), нарушение водно-электролитного баланса (ВЭБ) и кислотно-щелочного состояния (КЩС), поливитаминовая и микроэлементная недостаточность [71, 210].

Белково-энергетическая (нутритивная) недостаточность – недостаточное питание ребенка, которое характеризуется остановкой или замедлением прибавки в массе тела, прогрессирующим снижением подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), нарушением пропорций тела, задержкой психического и нервно-психического развития ребенка (табл.1.2) [4, 15, 18, 35].

Таблица 1.2. Критерии недостаточности питания у детей (Joosten, Hulst, 2008; ВОЗ, 2008).

Острая БЭН (потеря массы тела)	Хроническая БЭН (задержка роста)
Масса/возраст < -2 z	Рост/возраст < -2 z
Масса/рост < 5 центиля	Рост/возраст < 90% от медианы
ИМТ < -2 z	Рост/возраст < 5 центиля

БЭН является основным и наиболее серьезным клиническим проявлением ХКН. Выраженность нутритивной недостаточности и задержки ФР ребенка зависит от сохраненной длины кишки, наличия или отсутствия отделов ТК, правильности лечения пациента на предшествующих этапах.

Общими патофизиологическими механизмами развития синдрома мальабсорбции при СКК являются: 1) потеря локусов всасывания, 2) ускорение пассажа кишечного содержимого, 3) повышение осмолярности химуса и осмотическая диарея, 4) гиперсекреция желудка (у детей старшего возраста), 5) нарушения реабсорбции желчных кислот, 6) хронический энтерит/энтероколит за счет СИБР. Диарея при СКК носит смешанный характер: осмотический, гиперсекреторный и гиперкинетический [37, 71, 214].

Вследствие нарушенной моторики оставшихся отделов кишечника может возникать секвестрация содержимого в просвете пищеварительного канала с развитием эндогенной дегидратации и метаболических нарушений, всасыванием продуктов брожения и токсических веществ [37].

Процессы интестинальной адаптации начинаются в первые 24 часа после резекции какого-либо из отделов кишечника и продолжаются до 2 лет после резекции у взрослых, а у детей дольше в связи с потенциалом роста кишечника [28, 177, 215, 232].

Keller J. описывает фазы кишечной адаптации после резекции: адаптация оставшихся отделов кишечника к повышенному всасыванию воды и стабилизация ВЭБ и КЩС, гистологическая перестройка оставшихся отделов кишечника, сопровождающаяся увеличением всасывания пищевых веществ, нормализация нутритивного статуса пациента [126]. Процессы адаптации ТК направлены на увеличение абсорбирующей кишечной поверхности (рост кишки в длину, увеличение ее диаметра, морфологическая перестройка с увеличением высоты ворсин, углубление крипт), а также замедление перистальтики и компенсаторное увеличение выработки пищеварительных ферментов и белков-транспортеров на мембранах энтероцитов; описана роль гормона роста и эпидермальных факторов роста в процессе интестинальной адаптации [7, 19, 22, 29, 71, 171, 215, 232].

После резекции происходит гиперплазия слизистой оставшейся ТК с истинным увеличением числа энтероцитов на 1 см длины кишки, увеличением высоты ворсинок и глубины крипт [28, 215]. Увеличение всасывающей поверхности ТК по данным Tannuri U. может достигать 700% [215]. Увеличивается и длина ТК, так в исследовании Rossi L. увеличение длины ТК у детей с СКК при рентгенологическом контроле через 2,5 года после резекции достигало 450% [197]. В ходе адаптации происходит изменение дифференцировки энтероцитов с приспособлением оставшихся отделов ТК к выполнению функций утраченных [215].

1.4. Прогностические факторы исходов резекций кишечника

Длительное время прогноз у детей с резекцией ТК был неблагоприятным. В 1955 г Potts W. сообщал, что резекция более 15 см ТК у новорожденных несовместима с жизнью [189]. Первые сообщения о новорожденных, выживших после обширной резекции ТК, появились в 1957 г [187]. Значимую роль сыграло сообщение Wilmore D. о возможности успешного сочетания оперативного лечения и полного ПП у детей с ВПР кишечника [236]. В последнее время в связи с совершенствованием хирургической помощи и появлением методик длительного внутривенного питания выживаемость больных с СКК существенно повысилась. По данным разных авторов, выживаемость детей с СКК составляет от 72,7 до 85% [65, 101, 108, 113, 141, 161, 209, 216, 226]. Отдаленный прогноз при СКК изучен мало и в исследованиях ранних авторов приводятся разные цифры. В целом 5-летняя выживаемость составляет 54 – 89% [113, 141, 151].

Большинство пациентов СКК (до 63,5%) представлено детьми раннего возраста, имеющими хороший реабилитационный потенциал [32]. Известно, что ТК имеет высокий функциональный резерв и потеря даже 50% ее длины может не привести к фатальным последствиям [215]. O’Keefe S. и другими авторами описано, что пациенты с резекциями ТК могут достигать полной интестинальной адаптации и независимости от ПП [51, 56, 65, 81, 87, 101, 131, 133, 161, 167, 177, 206, 207, 210, 214, 215]. По данным Goulet O. 65% детей с длиной оставшейся кишки от 40 до 80 см со временем достигли полной ИА и независимости от ПП [109]. По данным большого проспективного исследования Squires R. и соавторов, включавшего больных из 13 различных медицинских клиник, 31% пациентов достигали адаптации и независимости от ПП к 12 месяцам после резекции, а к 36 месяцам эта цифра достигала 44%, к 60 месяцам – 47% [210]. По данным других моноцентровых исследований, частота достижения независимости от ПП у детей с СКК составляла 41-87% [56, 65, 81, 87, 101, 131, 133, 151, 161, 204, 206, 207].

Разными авторами получены схожие цифры по продолжительности частичного ПП у пациентов с СКК - от 1 года до 3 лет [7, 65, 133, 197, 206].

В исследовании Modi В. средняя длительность периода ПП составила 403 дня (1,1 год), а в исследовании Belza С. средняя длительность ПП составляла 401 день [56, 161].

С самого начала изучения проблемы СКК особый интерес вызывало изучение прогностических факторов кишечной адаптации и отмены ПП. Данному вопросу посвящено множество работ [39, 51, 62, 63, 67, 87, 90, 101, 110, 131, 141, 177, 151, 177, 207, 215]. Описаны следующие прогностические факторы: 1) длина сохраненной тонкой кишки, 2) сохранность толстой кишки и ИЦУ 3) причинное (приведшее к резекции) заболевание, 4) возраст пациента, 5) наличие таких осложнений, как синдром холестаза и эпизоды сепсиса [62, 90, 110, 151, 177, 215].

По мнению большинства исследователей, наиболее важным фактором, определяющим тяжесть мальабсорбции и прогноз при СКК, является длина сохраненной тонкой кишки [28, 56, 87, 90, 101, 176, 177, 151, 190, 207, 214]. В ранних работах, посвященных СКК, длина оставшейся ТК использовалась как прогностический критерий выживаемости пациентов [189, 195, 236]. В настоящее время в связи с развитием технологий длительного ПП, длина сохраненной ТК не является определяющей для выживаемости, но влияет на сроки отмены ПП. При этом, некоторые исследователи считают, что измерение абсолютной длины оставшейся ТК имеет меньшую прогностическую значимость, чем оценка ее в процентном отношении к должествующей на данный возраст [61, 87, 90, 209]. По данным Belza С. и соавторов, увеличение длины сохраненной ТК на 1% увеличивает вероятность достижения независимости от ПП на 3% [56]. По мнению Spenser А. и Raphael В., длина оставшейся тонкой кишки менее 10% от должествующей на возраст пациента является неблагоприятным прогностическим признаком для отмены ПП [192, 209].

Многие авторы делают акцент на важности наличия ТлК для достижения интестинальной адаптации [51, 56, 87, 151, 177, 190, 209]. Belza С. приводит данные о том, что увеличение длины сохранной ТлК на 1% от возрастной нормы

увеличивает шанс достижения независимости от ПП на 1% [56]. С важной прогностической ролью сохранения ТЛК согласны не все исследователи, так Diamond I. и Хасанов Р.Р. не выявили влияния остаточной длины ТЛК на вероятность отмены ПП [39, 90].

Наличие илеоцекального угла (ИЦУ) рассматривается как важный прогностический фактор достижения кишечной адаптации [7, 37, 56, 61, 37, 177, 209, 216]. Приводится мнение, что резекция 40-50% ТК при сохранении ИЦУ сопровождается менее тяжелыми последствиями, чем резекция менее 30% ТК в сочетании с резекцией ИЦУ [29]. Встречаются мнения, что при сохранении ИЦУ ребенок может быть независим от ПП при длине ТК 25-30 см, а при его отсутствии необходимо не менее 50 см ТК [19, 154]. Не все ученые согласны с этим мнением, часть исследователей считает, что наличие ИЦУ не определяет длительность ПП, но уменьшает выраженность СИБР в ТК [41].

Ряд авторов сходятся во мнении, что важным для прогноза является причина резекции кишечника [56, 63, 141, 177]. По наблюдениям Belza С., Khan F. и Sparks E. среди детей, достигших независимости от ПП, чаще встречались пациенты, перенесшие резекцию кишечника в исходе НЭК, а Lao O. и Gonzalez H. утверждают, что лучше прогноз у детей, перенесших операции по поводу острого некроза ТК [56, 107, 131, 141, 207]. Botha J. и Casey L. не отмечают зависимости длительности периода ПП от исходного диагноза [62, 67].

Функциональное состояние оставшихся отделов кишечника играет большую роль для достижения независимости от ПП: хронический энтерит/энтероколит удлиняет период зависимости от внутривенного питания [37, 216].

Возраст резекции кишечника имеет большое значение. По мнению O'Keefe S. и Belza С. адаптация после удаления части кишечника выше у младенцев, чем у более старших детей ввиду активного роста ТК [56, 177].

Повторные эпизоды инфекций увеличивают период зависимости от ПП [7, 56, 90]. Также наличие таких осложнений, как холестаза и ассоциированная с ХКН болезнь печени, влияют на прогноз. Уровень конъюгированного билирубина является наиболее значимым индикатором выживаемости [209]. Engstrand L. и

соавторы описывают связь между наличием СИБР и более длительной зависимостью от ПП у детей с СКК [99].

Некоторыми авторами предлагается в качестве прогностического фактора использовать долю ЭП в общей калорийности питания в течение 6-12 недель после резекции кишки [7, 28, 206].

Изучается прогностическая значимость определения уровня цитруллина у детей с СКК [28, 51, 149, 214]. Цитруллин - это аминокислота, синтезируемая в энтероцитах и отражающая их количество. Считается, что при уровне цитруллина менее 5 мкмоль/л, прогноз отмены ПП неблагоприятный [177, 214.]. По данным Amiot A. уровень цитруллина более 20 ммоль/л является хорошим прогностическим маркером достижения независимости от ПП [51].

В отечественной литературе нам не встретилось специальных исследований, посвященных оценке выживаемости детей с ХКН и прогностических факторов у детей с СКК.

1.5. Современные подходы к лечению пациентов с синдромом короткой кишки и синдромом хронической кишечной недостаточности

Необходимость комплексного подхода к лечению детей с ХКН и СКК была понятна еще с 1969 года, когда Wilmore D. сообщил об успешном сочетании оперативного лечения и длительного выхаживания с полным ПП у детей с ВПР кишечника [236]. С 2007 года стали появляться публикации, посвященные созданию комплексных программ реабилитации (ПР) для детей с ХКН и СКК [50, 88, 131, 160, 161, 176, 180, 204, 211, 215, 220].

Современной парадигмой ведения больных с ХКН и СКК является наблюдение пациента командой специалистов в рамках программ реабилитации (ПР) на базе специализированных центров, занимающихся ХКН [175, 176, 180, 211, 215, 219, 220]. Многими авторами отмечено, что наблюдение детей в рамках комплексных ПР значительно снижает частоту осложнений основного заболевания и длительного ПП [117, 131, 152, 172, 180, 211, 220, 215, 216].

Все ПР включают в себя сочетание комплексной нутритивной поддержки (индивидуально рассчитанное ЭП и ПП), медикаментозную терапию, контроль и коррекцию осложнений, и, при необходимости, хирургическое лечение [153, 180, 211, 220, 215, 216].

Маршрутизацию пациентов и координацию процесса работы по ПР осуществляет гастроэнтеролог/терапевт. Команда специалистов, работающая с пациентом, включает гастроэнтеролога, нутрициолога, фармаколога, хирурга, сосудистого хирурга, гематолога, нефролога, невролога, специалистов параклинических служб, социальных работников [153, 215]. Координированный подход к лечению пациентов с ХКН и СКК является экономически обоснованным, позволяя экономить расходы на лечение пациентов [117, 215].

При ХКН и СКК исключительно ЭП не может обеспечить потребностей растущего организма ребенка. Основой и золотым стандартом в лечении пациентов с ХКН и СКК является продленное ПП [1, 15, 16, 63, 71, 81, 101, 143, 177, 188, 206, 210, 216, 217]. Трансплантация ТК приводит к худшим результатам в отношении выживаемости, чем длительное ПП [16, 105].

Общими принципами лечения детей с СКК и ХКН являются:

- 1) купирование гемодинамических и метаболических нарушений, возникающих в остром периоде после резекции участка кишечника,
- 2) организация комплексной нутритивной поддержки для обеспечения адекватного физического развития пациента,
- 3) профилактика и коррекция осложнений основного заболевания и длительного сосудистого доступа,
- 4) достижение интестинальной адаптации и отмены парентерального питания по возможности терапевтическим путем,
- 5) реконструктивное хирургическое лечение при невозможности достижения независимости от ПП,
- 6) решение вопроса о проведении трансплантации тонкой кишки при неэффективности других методов лечения и прогрессировании осложнений [1, 15, 16, 215].

Нутритивная поддержка (НП) при ХКН складывается из двух одинаково важных составляющих: максимально переносимого лечебного ЭП и полного или частичного ПП. Она имеет своей целью достижение адекватного физического развития ребенка, несмотря на потерю абсорбционной поверхности кишечника [1, 15, 16, 71, 214, 215]. С учетом особенностей функций тех или иных отделов кишечника, происходящих патофизиологических изменений и фаз кишечной адаптации, НП различается на разных этапах ведения пациента. В остром периоде после резекции кишечника или констатации ХКН по какой-либо другой причине необходима нормализация баланса жидкости, купирование эксикоза и электролитного дисбаланса, купирование диарейного синдрома. В этот период рекомендуется проводить полное ПП [1, 16, 71] Ингредиенты ПП рекомендуется вводить постепенно, начиная с минимальных доз, постоянно контролируя состояние пациента, показатели КЩС, уровень глюкозы, белка, электролитов во избежание refeeding- синдрома [13, 14, 15, 16, 18, 21, 24, 26, 31, 48, 134, 188, 215]. В отдаленном периоде после резекции кишечника возможен переход на частичное ПП (ЧПП).

Рекомендуется как можно более раннее начало трофического ЭП: после стабилизации гемодинамики, купирования дыхательных нарушений и послеоперационного пареза кишечника [1, 15, 19, 26, 27, 28, 34, 215]. Длительное отсутствие ЭП у детей с СКК и ХКН приводит к атрофии слизистой ТК, нарушению строения щеточной каймы энтероцитов, провоцирует холестаза [215]. Раннее начало ЭП ускоряет процессы адаптации, снижает длительность ПП и частоту холестаза [7, 15, 71, 174, 192].

Грамотный подбор оптимального состава и количества ЭП является одной из основных задач при лечении пациентов с ХКН: правильно подобранное лечебное ЭП имеет существенное положительное влияние на кишечную адаптацию, профилактику осложнений и отчасти определяет прогноз заболевания [7, 28, 206].

Переносимость ЭП определяется объемом патологических потерь с кишечным содержимым (со стулом или по стоме), наличием маркеров

воспаления, изменений в копрограмма [1, 15, 41, 80]. Допустимыми считаются потери со стулом, не превышающие 30-40 мл/кг/сут [16, 50, 71, 154].

Применение грудного молока предпочтительно у детей с СКК в связи с тем, что оно содержит иммунонутриенты, длинноцепочечные жирные кислоты (ДЦЖК), иммуноглобулины и факторы роста, стимулирующие адаптацию ТК [34, 41, 42, 43, 71, 79, 176]. Имеются данные о том, что использование грудного молока сокращает продолжительность ПП и снижает риск развитие IFALD [7, 137, 174, 215]. При отсутствии грудного молока в раннем послеоперационном периоде целесообразно применять высоко гидролизованные смеси [34, 41, 42, 43, 71, 154].

Трофическое энтеральное питание часто начинают с зондового введения, однако по данным некоторых авторов, важную роль играет именно ранее оральное кормление ребенка, так как это исключает проблемы с жеванием и глотанием и способствует снижению риска проблем при введении прикормов [71, 95].

Согласно протоколам ESPEN и ESPGHAN, выделяют два вида парентерального питания: 1) полное ПП – одновременное использование аминокислот, жиров и углеводов, доля ЭП при этом составляет не более 10% суточной потребности, частичное ПП – дополнительное введение отдельных компонентов ПП к недостаточному ЭП [15, 177, 188].

Расчет ПП выполняется согласно общим рекомендациям по проведению ПП с учетом физиологической потребности в жидкости и нутриентах на фактическую массу тела [6, 15, 16, 18, 21, 26, 31, 41, 42, 44, 71, 192]. Для купирования поливитаминовой и микроэлементной недостаточности рекомендовано добавление к растворам ПП комплексных препаратов водо- и жирорастворимых витаминов, что не исключает также необходимость их пероральной дотации [1, 15, 16, 71, 214, 215].

Длительное содержание пациентов с ХКН в стационаре является нерациональным с экономической и социальной точки зрения, кроме того

повышается риск госпитальных инфекций и нарушается процесс социализации пациентов [1, 15, 16, 105, 202, 214, 215].

Домашнее парентеральное питание (ДПП) является неотъемлемой частью реабилитационных программ для детей с СКК и ХКН, оно признано оптимальным подходом для лечения данной группы пациентов, так как позволяет снизить затраты на лечение, частоту госпитальных инфекций, улучшить психоэмоциональное состояние больных и ускорить процесс реабилитации [1, 16, 42, 105, 214]. В европейских странах и США осуществляется выписка больных, нуждающихся в длительном ПП для проведения ПП на дому под контролем специализированных служб помощи.

Такое лечение позволяет снизить затраты на лечения пациентов и улучшить их социальную адаптацию [64, 202].

Большое внимание уделяется обучению пациентов, созданию школ для пациентов/родителей пациентов, социальной помощи и психологической коррекции [56, 61, 214, 215, 221]. Перед выпиской домой родители или иные лица, обеспечивающие уход за ребенком, проходят обучение (групповое или индивидуальное) технологии проведения ПП, основой которой являются современные методы соблюдения асептики и антисептики. Взрослые пациенты обучаются самостоятельному проведению процедур. Созданы службы специализированного ухода на дому – Home care services.

Специфической медикаментозной терапии для пациентов с ХКН и СКК нет. Системная антибактериальная терапия проводится в послеоперационном периоде до купирования воспалительных реакций и далее лишь при развитии инфекционных осложнений. Рутинная антибактериальная и противогрибковая профилактика не рекомендуется, несмотря на наличие центрального венозного доступа [1, 16, 188, 215]. Некоторым пациентам необходимо назначение регулярных, иногда длительных курсов деконтаминации кишечника противомикробными препаратами для купирования СИБР. Для этой цели рекомендуется применение метронидазола, рифаксимины, амикацина [1, 37, 71, 188, 214, 215].

Резекция большого объема ТК приводит к повышению желудочной секреции ввиду отсутствия тормозящего влияния интестинальных гормонов, поэтому встречается рекомендация назначения антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) или блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов [71, 188, 215]. Назначение таких лекарственных препаратов, как прокинетики, спазмолитики и антациды определяется выраженностью диспептических явлений [15].

В последние годы появляются сообщения об эффективности применения факторов роста слизистой оболочки и гормонов-регуляторов (в частности, GLP-2 [37, 66, 123, 150, 188, 203, 215, 231]. Однако применение GLP-2 в настоящее время изучается, есть опасения о возможности неопластического роста при применении стимулирующих рост эпителия гормонов [215].

1.6. Хирургические методы лечения синдрома короткой кишки и трансплантация кишечника

Хирургические методики лечения СКК направлены на уменьшение осложнений СКК и зависимости от ПП [1, 2, 15, 40, 59, 194, 215, 234]. Основной целью хирургического вмешательства является замедление пассажа по кишечнику и увеличение контакта химуса со слизистой оболочкой ТК [40, 194, 233]. В настоящее время применяются 3 вида удлиняющей энтеропластики: метод продольного кишечного удлинения (Longitudinal Intestinal Lengthening and Tailoring (LILT)), серийная поперечная энтеропластика (Serial Transverse Enteroplasty (STEP)) и метод спирального кишечного удлинения (Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring (SILT)) [49, 82, 83, 103, 132, 158, 213, 215, 234]. По мнению ряда авторов, данные методики позволяют снизить зависимость от ПП или достичь независимости от ПП [2, 183, 184, 194, 213]. Согласно опубликованным данным, операция LILT позволяет достичь удлинения кишечника в среднем на 48 %, операция STEP – в среднем на 63%; операция LILT позволяет отменить ПП у 71,5% пациентов, а STEP-процедура - у 51,8% [103, 121, 130, 148, 158, 181, 194]. Длительного наблюдения по исходам методики SILT

нет ввиду ее новизны. Разрабатываются также методики управляемой обструкции кишки для дилатации ТК у детей с ультракоротким вариантом СКК с целью проведения последующей удлиняющей энтероластики [130, 165].

Проведение удлиняющей энтероластики рекомендуется в случаях неэффективности консервативного лечения, а также при развитии угрожающих осложнений, таких как рецидивирующие ацидозы на фоне расширения оставшихся отделов ТК, прогрессирующее поражение печени [37, 40, 215].

Трансплантация кишечника не рассматривается как рутинный метод лечения детей с СКК ввиду сложности и риска данной операции и рекомендуется только в случае невозможности других лечебных подходов [1, 16, 177]. Зависимость от ПП не прекращается сразу же после трансплантации, а сохраняется еще длительное время [1, 16]. Выживаемость после трансплантации ТК по данным разных авторов составляет: в течение года после операции - 77-82% [62, 141, 211], 5 летняя – 54-72 [62, 141, 176, 186], 15 – летняя – менее 50% [176, 186]. По сравнению с приведенными выше цифрами выживаемости детей на длительном ПП (80-90%) прогноз после трансплантации кишечника представляется менее оптимистичным. Мировой опыт трансплантации ТК от живого донора невелик, в мире проведено не более 1200 таких операций. В России первая трансплантация тонкой кишки от живого донора была выполнена в 2006 году [11].

1.7. Осложнения у больных с синдромом короткой кишки и хронической кишечной недостаточностью

Осложнения у детей с ХКН и СКК делятся на осложнения основного заболевания и осложнения длительного центрального венозного доступа и ПП.

К первым относят катетер-ассоциированные инфекции, тромботические осложнения и механические повреждения устройств сосудистого доступа. По литературным данным механические катетер-ассоциированные осложнения встречаются у 5-19% пациентов, имеющих длительный центральный венозный доступ, инфекционные у 5-26%, тромботические – у 26% [8]. Катетер-

ассоциированные инфекции (КАИ) делятся на системные (катетер-ассоциированный сепсис) и местные (местное воспаление в области входа центрального венозного катетера (ЦВК)). Катетер-ассоциированный сепсис является основной причиной неблагоприятных исходов у пациентов с СКК [75, 76, 113, 162, 215].

По зарубежным данным в настоящее время частота катетер-ассоциированного сепсиса у детей с СКК составляет от 1,79 до 3,4 эпизодов на 1000 катетеро-дней [70, 81, 106].

Данные о летальности, связанной с КА осложнениями разнятся и составляют от 3 до 25% [8, 9, 159]. Имеется связь между летальностью и высевом определенных возбудителей при системных КАИ: летальный исход при высеве *Staphiloccoccus spp.* встречается в 2-10% случаев, а при высеве *Ps.aerogenosa* и *Candida spp.* может достигать 50 и 38% соответственно [70].

Дети с СКК имеют сравнительно большую частоту системных инфекций, чем пациенты с длительно функционирующим сосудистым доступом по другим причинам [113, 129]. Это объясняется не только высокой частотой инфицирования ЦВК, но и транслокацией патогенных микроорганизмов через кишечную стенку. Согласно исследованию, проведенному Rowe M., частота КА сепсиса среди больных с СКК составляет 7,8 наблюдений на 1000 катетеро-дней против 1,3 наблюдений на 1000 катетеро-дней у пациентов с другой основной патологией [198]. Встречаемость системных КАИ коррелирует с длительностью использования ЦВК: риск КАИ возрастает в среднем на 6% с каждым новым катетеро-днем, хотя зависимость носит нелинейный характер [106].

Основополагающим механизмом предотвращения КА-инфекций является соблюдение стандартов по уходу за центральными и периферическими венозными катетерами, использование современных устройств для длительного венозного доступа [8, 9, 63, 192]. Описано снижение частоты КАИ при использовании единых подходов и правил работы с ЦВК [9,10, 75, 76, 81, 93, 122, 162, 225].

В последнее время появились защищенные устройства центрального венозного доступа, позволяющие снизить вероятность развития системных КАИ: периферически имплантируемые центральные катетеры (PICC), туннелированные катетеры для длительного венозного доступа типа Broviac, где место входа катетера в кожу и в вену удалены друг от друга, подкожные порты, позволяющие полностью изолировать устройство от внешней среды в периоды, когда оно не используется [1, 15, 16]. В качестве профилактики КАИ предлагается также использование импрегнированных антибиотиком катетеров [10, 129, 229], санация ЦВК различными антисептиками и противомикробными препаратами (70% этанол, раствор соляной кислоты, препараты тауролидина) [9, 164, 186].

Melville С. было доказано, что частота КАИ меньше у детей, уход за которыми осуществлялся матерями в домашних условиях, чем при стационарном лечении [157]. Dibb М. также указывает на снижение частоты КАИ при проведении ПП в домашних условиях [93].

На втором места по частоте, но не по серьезности стоят тромботические осложнения: тромбофлебиты, тромбозы и тромбоемболии, в том числе тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА), синдром верхней полой вены, синдром нижней полой вены. Частота катетер-ассоциированного тромбоза (КАТ) по данным зарубежных источников составляет 2,6-3,37 случаев на 1000 катетеро-дней [81, 105]. Предполагается наличие связи между КАТ и инфицированием катетера, однако рассматриваются и другие причины: повышенная концентрация глюкозы, липидов, врожденные тромбофилии [28]. В случае повторных КАТ рекомендуется обследование ребенка на наличие наследственной тромбофилии [161].

Подходы к профилактике КАТ разнятся. По данным австралийских исследователей применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и антагонистов витамина К позволяет снизить риск КАТ без повышения риска кровотечений [28, 105, 225]. Те же рекомендации встречаются и у российских гематологов [33].

Ассоциированная с кишечной недостаточностью болезнь печени (IFALD - Intestinal Failure Associated Liver Disease) является одним из наиболее серьезных осложнений основного заболевания у детей с ХКН и главным показанием к трансплантации комплекса «кишка-печень» [61, 79, 174, 185, 191, 192, 235]. Norsa L. определяет IFALD как дисфункцию печени, возникающую вследствие кишечной недостаточности, которая может прогрессировать до печеночной недостаточности или, напротив, регрессировать по мере достижения кишечной адаптации [174]. Ряд авторов приводит данные о развитии IFALD в 20-33% случаев [16, 61, 142, 167, 185]. При этом, прогрессирование до цирроза печени и печеночной недостаточности наблюдается в 4% случаев, а летальность от IFALD составляет 1% [185].

Критерии постановки диагноза IFALD точно не установлены. По Courtney С. критериями является повышение уровня прямого билирубина свыше 2 мг/дл (34,2 мкмоль/л) на фоне не менее чем 14-дневного введения ПП при отсутствии других заболеваний печени [79, 192]. Другими исследователями предлагается в качестве критериев использовать повышение трансаминаз и ГГТП более 1,5 норм и гипербилирубинемию свыше 2 мг/дл (34,2 мкмоль/л) у пациентов, получающих длительное ПП, а уровень билирубина более 100 мкмоль/л в сочетании со снижением протромбинового индекса рассматривать как прогрессирование печеночной недостаточности [55, 185].

Патогенез IFALD изучается, доказано влияние таких факторов, как длительное отсутствие ЭП, повреждение гепатоцитов и клеток желчных канальцев провоспалительными цитокинами и активация Toll-подобных рецепторов липополисахаридом (ЛПС) грамм-отрицательных бактерий, нарушения моторики на фоне отсутствия ЭП [79]. Отрицательное влияние энтеральной паузы реализуется через следующие механизмы: снижение выработки энтеральных гормонов (холецистокинина, мотилина, гастрин и других) с нарушением регуляции желчевыделения, перерастяжением желчного пузыря и формированием сладж-синдрома. Стаз кишечного содержимого и развитие СИБР поддерживают воспалительный процесс и выработку

провоспалительных цитокинов [79]. Атрофия слизистой, возникающая на фоне длительного отсутствия ЭП, увеличивает риск бактериальной транслокации [79, 174, 230].

Формирование желчекаменной болезни при ХКН и СКК является следствием нескольких причин: длительного отсутствия ЭП, нарушения сократительной активности желчного пузыря, нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот, снижение сывороточного фактора роста фибробластов-19 (FGF-19), в норме регулирующего синтез желчных солей по механизму отрицательной обратной связи [16, 27, 39, 166, 188, 214, 215, 224].

Среди факторов риска развития холестаза и IFALD описаны: длительность ПП [61, 185, 196], остаточная длина ТК менее 10% от должной [209], колэктомия/наличие высокой еюностомы [97], отсутствие ИЦУ, как барьера для транслокации толстокишечной флоры, повторные эпизоды СИБР [135], недоношенность [72, 139, 196, 230], повторные оперативные вмешательства [185].

Бактериальный сепсис, в том числе на фоне КАИ, является независимым фактором риска развития IFALD [84, 89, 192]. Diamond I. и соавторы показали, что каждый эпизод сепсиса увеличивает риск развития холестаза в 3,2 раза [89]. Патологические механизмы включают активацию провоспалительных цитокинов (фактор-некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкины 6 и 1 β , которые нарушают работу транспортных белков желчных канальцев, а активация Toll-like рецепторов 4 типа на клетках Купфера запускает апоптоз и фиброз гепатоцитов [98, 119].

Причина ХКН также описана как значимый фактор для риска развития IFALD: некоторые исследователи сходятся во мнении, что частота IFALD значимо выше у детей, перенесших резекции кишечника по поводу НЭК [97, 192] и у детей, с первичными энтеропатиями («некупируемые диареи младенцев») [77, 167].

С самого начала изучения проблемы IFALD зарубежными и российскими учеными исследовалось влияние состава ПП и различных его ингредиентов на

вероятность развития и прогрессирования поражения печени [3, 14, 17, 74, 78, 84, 98, 108, 115, 139, 146, 156]. Было доказано, что фитостеролы соевого масла могут оказывать провоспалительный эффект через образование провоспалительных цитокинов, тогда как обогащение жировых эмульсий омега-3 и омега-6 полиненасыщенными жирными кислотами оказывает противовоспалительный эффект через активацию синтеза простагландина E, лейкотриена B5, тромбксана A3 [17, 79, 91, 98, 114, 139, 140, 192]. Избыток углеводов в ПП или превышение скорости введения глюкозы приводит к гиперинсулинизму, нарушению окисления жирных кислот и формированию стеатогепатита [79, 192].

Клинические проявления IFALD варьируют. Считается, что для взрослых пациентов с IFALD более характерно развитие стеатоза печени и стеатогепатита, тогда как для детей раннего возраста более характерен синдром холестаза [215].

Beath S. и соавторы предлагают выделять 3 стадии IFALD у детей:

1) начальная стадия: повышение Аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и/или ГГТП более чем в 1,5 раза при уровне общего билирубина менее 50 мкмоль/л в течение 6 и более недель;

2) установленная IFALD: повышение АЛТ, АСТ и/или ГГТП более чем в 1,5 раза и повышение уровня общего билирубина до 50-100 мкмоль/л с уровнем конъюгированного билирубина 50% и более);

3) поздняя стадия: клиничико-инструментальная картина печеночной недостаточности при уровне общего билирубина более 100 мкмоль/л [55].

До недавнего времени биопсия печени была золотым стандартом для оценки степени поражения печени при IFALD, однако в последние годы появились неинвазивные методы оценки функции печени и прогрессирования фиброза: дыхательный тест с (13)-С-метеонином, эластография печени, АСТ-тромбоцитарное отношение [54, 79, 96, 199].

Современной профилактикой поражений печени при ХКН являются: 1) раннее начало ЭП, 2) сбалансирование по составу ПП без избытка жиров: 25% «липидных» калорий, 75% «углеводных» калорий, 25% «белковых» калорий, 3)

использование жировых эмульсий четвертого поколения (с добавлением полиненасыщенных жирных кислот, 4) обогащение витамином Е, холином, 5) коррекция уровня аминокислот с обогащением таурином у детей 1 года жизни, 6) коррекция уровня глюкозы соответственно скорости утилизации глюкозы, 7) циклическое (менее 24 часов) ПП, 8) использование инфузионных систем без поливинилхлорида, 9) мониторинг и раннее лечение инфекционных осложнений, в том числе КАИ и СИБР, 10) дотация урсодезоксихолевой кислоты [28, 84, 91, 139, 140, 168, 173, 174, 192, 214, 215, 230].

Для лечения IFALD у детей рекомендуется снижение дотации жиров парентерально (под контролем параметров физического развития), назначение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 20 мг/кг/сут [28, 53, 85, 174, 192].

Несмотря на серьезность проблемы IFALD многими авторами подчеркивается обратимость холестаза и цитолиза у детей, получающих длительное ПП [110, 175]. В исследовании Bishay M. и Hill S. было показано, что до 59% случаев холестаза у детей с ХКН обратимы при своевременном лечении [61].

PN-related metabolic bone disease (MBD) – ассоциированное с ПП нарушение метаболизма костной ткани, по мнению Neelis, встречается у 50% детей с ХКН [124, 170, 188]. Частота MBD у недоношенных детей с СКК значительно выше, чем у доношенных [15]. В патогенезе PN-MBD играет роль нарушение всасывания дивалентных катионов и жирорастворимых витаминов [15, 16, 124, 170, 188, 214]. Персистирующее воспаление оставшихся отделов кишечника на фоне СИБР или нерационального ПП, рецидивы метаболического ацидоза, применение стероидов также способствуют нарушению минерализации костной ткани [124].

Клинико-лабораторными и инструментальными проявлениями MBD являются снижение уровня общего и ионизированного кальция, фосфора, витамина D₃, повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), вторичный гиперпаратиреоз, снижение минеральной плотности костей вплоть до тяжелого остеопороза с патологическими переломами и нарушениями роста [16, 28, 44,

188]. Повышение уровня ЩФ свыше 800 МЕ/л предлагается расценивать как маркер MBD [15]. Более точным, однако, является определение уровня ЩФ совместно с уровнем фосфора: повышение ЩФ более 900 Ед/л в совокупности со снижением фосфора менее 1,8 ммоль/л имеет 100% чувствительность и 70% специфичность для диагностики MBD [15]. Рекомендуется также оценивать суточную экскрецию кальция и фосфора с мочой [15, 215].

Для профилактики и своевременной коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена рекомендуется регулярное исследование уровней кальция и фосфора в сыворотке крови и моче, уровня ЩФ, паратиреоидного гормона (ПТГ), холекальциферола; при подозрении на наличие MBD показано выполнение рентгенографии трубчатых костей, денситометрии [15, 16, 124, 170]. Рекомендуется увеличение дозы витамина D3 у детей с СКК до 2000 МЕ/сут и более при подтвержденном дефиците D3, а также дотация препаратов фосфора [1, 15, 16].

Осложнения со стороны мочевой системы у детей с резекциями кишечника обусловлены резкими колебаниями ВЭБ в послеоперационном периоде и при обострениях основного заболевания. К ним относятся: острое почечное повреждение на фоне гиповолемии (чаще в раннем послеоперационном периоде), кристаллурия, нефролитиаз, почечная колика, обструктивная уропатия [124, 214, 215]. До 25% взрослых пациентов с СКК имеют мочекаменную болезнь (МКБ). По данным Johnson E. частота нефрокальциноза у детей с СКК составляет 25-50% [124]. В генезе кристаллурии играют роль связывание ионов кальция с неабсорбированными жирными кислотами, дефицит витамина D3 с повышением экскреции кальция с мочой, рецидивы метаболического ацидоза с изменением кислотности мочи, дефицит магния, калия, аргинина [28, 29, 124].

Для профилактики и лечения ассоциированного с ХКН нефрокальциноза рекомендуется поддержание оптимального баланса жидкости (с повышением водной нагрузки), снижение оксалатов и жиров в ЭП, дотация кальция, магния, витамина С [16, 124, 188]. Есть наблюдения о положительном влиянии пробиотиков, так как пробиотические микроорганизмы способны утилизировать

часть оксалатов в кишечнике [124]. Рассматривается назначение холестирамина с целью связывания желчных кислот для профилактики оксалатной кристаллурии [16, 124, 188].

Синдром избыточного бактериального роста определяется как высеивание более 10⁵ КОЕ/мл бактерий в содержимом тонкой кишки [215]. В патогенезе СИБР играет роль расширение петель ТК, снижение интестинальной моторики, отсутствие ИЦУ, и нарушение всасывания нутриентов [79, 124, 214, 215]. Избыточный бактериальный рост в ТК приводит к воспалению слизистой оболочки оставшихся отделов тонкой кишки, нарушению кишечного барьера и повышению проницаемости слизистой ТК для чужеродных агентов, в том числе бактериальной транслокации [174]. Engstrand L. в своем исследовании показала связь между наличием СИБР и ухудшением исходов у детей с СКК, а также более длительной зависимостью от ПП [99]. В тяжелых случаях персистирующий СИБР приводит к прогрессированию нутритивной недостаточности и задержке ФР ребенка [193, 215].

Клинические проявления СИБР включают: диспептические явления (вздутие живота, жидкий стул), симптомы интоксикации, рецидивирующий метаболический ацидоз с повышенной анионной разницей [36, 215, 237]. СИБР с преобладанием лактобактерий ассоциирован с развитием D-лактат-ацидоза и фиброза печени [36, 135, 193]. D-лактат-ацидоз характеризуется увеличением анионной разницы, упорным течением и труден для коррекции [1, 5, 15, 16, 36, 100, 136]. Описана роль пробиотиков в развитии D-лактат-ацидоза [192, 201]. Для диагностики СИБР используются бактериологические исследование секрета тонкой кишки, а также неинвазивные методы: водородный дыхательный тест, оценка копрограммы, бактериологические исследования отделяемого из стом, зондов и со стулом [92, 99, 102, 135, 215]. Основным методом лечения СИБР является регулярная деконтаминация кишечника противомикробными препаратами. Рекомендуется назначение метронидазола курсом 2-4 недели, а при рецидивах до 4-8 недель, снижение пищевой нагрузки углеводами [7, 71, 174, 215]. Применение пробиотиков для лечения СИБР дискуссионно [193, 201].

1.8. Экономические вопросы выхаживания детей с синдромом короткой кишки и хронической кишечной недостаточностью

Длительное ПП является дорогостоящей технологией, поэтому вопрос целесообразности и экономической эффективности ПП в стационарных и домашних условиях интересовал многих авторов. По данным Shalomon J. и соавторов годовая стоимость лечения одного пациента с СКК составляет 100 000-150 000 долларов в год [202]. Cade A. приводит более высокие цифры стоимости – 150 000-250 000 долларов США в год на одного пациента [64]. Приведенная цифра включает в себя затраты на пребывание в стационаре, диагностические и лечебные мероприятия, ЭП и ПП, амбулаторный прием и затраты, связанные с помощью на дому, в том числе, стоимость ДПП и визиты медицинских работников [202]. При этом расходы в период первичной госпитализации являются наибольшими и напрямую коррелируют с длительностью пребывания в стационаре.

Важное исследование было проведено Spenser A. и соавторами в 2008 году, согласно их данным стоимость лечения одного пациента за первый год составляла от 248 398 до 505 250 долларов США. До 82% от указанной суммы составляли затраты на первичное стационарное лечение пациента, включавшее хирургические вмешательства, длительное пребывание в отделении реанимации и потребность в интенсивных процедурах, повторные госпитализации; в последующие годы стоимость стационарного лечения снижалась [208]. Стоимость лечения пациента с СКК на дому составляла от 81 160 до 202 980 долларов США в год [208]. Melville C. сообщает о снижении затрат на лечение КАИ при проведении ПП на дому [157].

1.9. Заключение

За последние 30-40 лет длительное ПП из новой технологии превратилось в общепринятую методику лечения и реабилитации пациентов с ХКН и СКК. Разные аспекты, связанные с выхаживанием и реабилитацией детей с ХКН и

СКК активно изучаются в настоящее время. Тем не менее, как видно из представленного материала, в лечении пациентов с ХКН и СКК остается много неизученного. Необходима оценка отдаленного прогноза выживаемости и реабилитационного потенциала детей с резекциями кишечника и более редкими причинами ХКН, требуют разработки вопросы оптимального продукта для ЭП и идеального препарата для ПП, не оказывающего отрицательного влияния на другие органы и системы, дискуссионными остаются вопросы назначения кишечных антисептиков и пробиотиков для профилактики и лечения СИБР. Особый интерес представляет изучение выживаемости, возможностей реабилитации и развития детей, перенесших резекции кишечника в возрасте до 1 года жизни.

В РФ выхаживание детей с СКК началось с 2004 года, однако до недавнего времени это были лишь единичные клинические наблюдения [20, 23, 25, 34, 41, 42, 46]. В большинстве регионов России осуществление длительного ПП было возможно только в стационарных условиях. Первый опыт проведения ДПП появился в г.Москве в 2004 году на базе ДГКБ№13 им.Н.Ф.Филатова [23, 25, 34, 41, 46]. В последние годы началась организация единых ПП для детей с ХКН и СКК, был создан единый регистр пациентов с СКК, разработаны федеральные рекомендации по ведению детей с СКК, стало увеличиваться число больных, выписанных на ДПП. Вместе с тем, в отечественной литературе нам не встретилось исследований, посвященных оценке выживаемости и реабилитации детей с СКК и ХКН. Не изучалась проблема экономической эффективности выхаживания таких пациентов.

Таким образом, изучение клинической картины, особенностей течения заболевания и прогнозов у детей с СКК и ХКН является важной и своевременной задачей. Необходима разработка единых протоколов лечения пациентов с различными формами ХКН с включением методики ДПП, необходима разработка способов контроля, профилактики и лечения осложнений у данной группы пациентов. Вышесказанное послужило основанием для формулировки цели и задач настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Научная работа выполнена в ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, на кафедре госпитальной педиатрии имени академика В.А.Таболина (научный руководитель – д.м.н. проф., Чубарова А.И.), на базе университетской клиники педиатрии и неонатологии – ДГКБ№13 им.Н.Ф.Филатова Департамента Здравоохранения (ДЗМ) г. Москвы в период с 2014 по 2018 гг.

Работа выполнялась на базе отделений: педиатрического (заведующая – Жихарева Н.С.), отделения хирургии новорожденных и недоношенных детей (заведующий – к.м.н. Шумихин В.С.), патологии новорожденных (заведующий – Кыштымов М.В.), патологии новорожденных и недоношенных детей (заведующая – Монахова О.А.), стационара дневного пребывания (СДП) (заведующий – д.м.н., профессор Коварский С.Л.) и консультативно-диагностического центра (КДЦ) (заведующий – д.м.н., профессор Байдин С.А.) ДГКБ№13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ г. Москвы (главный врач – д.м.н., профессор Чубарова А.И.).

В работу было включено 124 пациента, перенесших протяженные резекции ТК (более $\frac{1}{2}$ от какого-либо из отделов ТК или сочетанная резекция ТК и ТлК) или имеющих другие, редкие причины ХКН (врожденные энтеро- и миопатии). Среди включенных в исследование детей были дети, с начала заболевания наблюдавшиеся в ДГКБ№13 им.Н.Ф.Филатова, и дети, переведенные из других стационаров для дальнейшего лечения в нашу клинику.

Исследование носило характер открытого проспективного. У 14 детей, начавших лечение в клинике до 2014 года, ретроспективно оценена часть данных с последующим проспективным наблюдением.

Критериями включения в исследование были: 1) резекции более $\frac{1}{2}$ любого из отделов ТК или менее протяженная резекция в сочетании с врожденной короткостью ТК/резекцией ТлК или наличие врожденной энтеропатии и миопатии, приводящей к невозможности усвоения ЭП, 2) возраст детей на

момент резекции кишечника младше 1 года, 3) согласие родителей пациента на участие в ПР и научном исследовании.

Критериями исключения из исследования были: 1) выявленные на момент включения в исследование сопутствующие заболевания, влияющие на нутритивный статус пациента (врожденные пороки сердца (ВПС), наследственные болезни обмена веществ (НБО), муковисцидоз, онкологические заболевания, 2) возраст старше 1 года на момент резекции кишечника, 3) летальный исход в раннем послеоперационном периоде (до 7 суток), 4) отказ родителей от наблюдения в рамках ПР и от участия в исследовании.

Дети, соответствующие критериям включения, наблюдались нами ежедневно совместно с лечащим врачом-хирургом, начиная с раннего послеоперационного периода. Всем детям осуществлялась комплексная нутритивная поддержка, включающая лечебное ЭП и индивидуальное ПП. Проводилась оценка возможности отмены ПП. При невозможности перейти на полное ЭП консилиумом, состоящим из врача-хирурга, гастроэнтеролога и педиатра, констатировалось наличие ХКН.

Критериями постановки диагноза ХКН были:

1) Остаточная длина тонкой кишки менее 20 см или невозможность отмены ПП в течении 90 и более дней после окончания хирургического лечения у детей с остаточной длиной ТК более 20 см. Под невозможностью отмены ПП понимали: а) отсутствие прибавки массы тела и роста или снижение массы тела на фоне адекватного возрастным потребностям ЭП, б) увеличение патологических потерь с кишечным содержимым при увеличении ЭП и отмене ПП, в) метаболические нарушения, возникающие при отмене ПП или электролитных растворов.

2) Наследственно обусловленные нарушения всасывания (редкие врожденные диареи), приводящие к невозможности ЭП в возрастном объеме и составе;

3) первичные нарушения моторики кишечника (висцеральные миопатии и нейроинтестинальные дисплазии), сопровождающиеся хронической кишечной непроходимостью и невозможностью ЭП,

4) прогрессирующая задержка физического развития у детей с резекциями кишечника в анамнезе, не получающих ПП по каким-либо причинам.

В зависимости от наличия или отсутствия ХКН все пациенты были разделены на две группы: основную группу (дети с ХКН, n=82) и группу сравнения (n = 42).

Всем детям обеих групп, включенным в исследование, проводился клинический осмотр, оценка нутритивного статуса, проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование. Дети с ХКН по стабилизации состояния включались в программу ДПП, за исключением случаев отказа родителей. Дети, выписанные на ДПП продолжали наблюдаться в клинике в амбулаторном режиме с регулярным контролем состояния в отделениях стационара дневного пребывания и консультативно-диагностического центра при ДГКБ №13 им.Н.Ф.Филатова с госпитализацией в круглосуточный стационар при ухудшении состояния.

У детей обеих групп оценивалась выживаемость, физическое развитие, частота и структура осложнений основного заболевания, частота и длительность повторных госпитализаций по поводу основного заболевания. У детей с хронической кишечной недостаточностью, кроме того, исследовался реабилитационный потенциал (возможность достижения полной адаптации к энтеральному питанию), частота осложнений длительного венозного доступа, проводилась оценка безопасности проведения ПП в домашних условиях и целесообразность организации такой помощи.

Среди 82 детей основной группы за исследуемый период времени регулярно наблюдались 76 детей (93%), 6 детей (7%) выбыли из наблюдения (смена региона проживания или отказ родителей наблюдаться в рамках ПР) (рис.2.1). У детей, выбывших из исследования, мы могли оценить только исход

(жив/умер) при помощи телефонограммы родителям или специалистам по месту жительства.



Рисунок 2.1. Наблюдение пациентов основной группы (n=82).

2.2. Характеристика пациентов

Большинство из обследованных составляли дети, перенесшие резекции кишечника – 117 (94,4%) детей, 4 (3,2%) детей имели первичные энтеропатии (1-кишечная эпителиальная дисплазия, 1 – мальабсорбция глюкозы-галактозы, 1 – IPHX-синдром, 1 – неуточненная энтеропатия на фоне микроделеционного синдрома) и 3 (2,4%) детей - висцеральную миопатию (генетически подтвержденный - MMHS).

Среди обследованных детей встречались доношенные и недоношенные дети. Средний гестационный возраст обследованных детей составлял $36,5 \pm 2,64$ недель, при этом доношенные (n=60) и недоношенные (n=64) были распределены поровну. Распределение детей по полу было неравномерным: мальчики – n 55 (44%), девочки – n 69 (56%). Пренатально диагноз кишечной непроходимости/ВПР кишечника был заподозрен лишь у 42 (34%) детей.

Резекции кишечника у оперированных детей проводились по разным причинам, наиболее часто – по поводу ВПР кишечника (атрезии ТК, гастрошизис, врожденная короткость ТК) – 51 человек (41%). На втором месте

были резекции по поводу острой странгуляционной кишечной непроходимости и некроза ТК (заворот средней кишки, синдром Ледда, мезентериальный тромбоз) – 30 детей (24%); 22 ребенка (18%) имели распространенный аганглиоз с поражением тонкой кишки (в том числе 10 человек с тотальным аганглиозом кишечника). По поводу НЭК были оперированы 14 детей (11%). Трое детей с ММИНС перенесли операции по выведению илеостомы для облегчения пассажа по кишечнику. Дети с первичными энтеропатиями не были оперированы (рис. 2.2).



Рисунок 2.2 Причины синдрома короткой кишки и хронической кишечной недостаточности у обследованных детей, n (%), (n=124).

Из 124 обследованных детей 120 перенесли оперативные вмешательства. Общее число всех операций составило 348 у 120 детей, в среднем более 2 операций у каждого пациента, максимально - 13 операций у пациента. Одну операцию перенесли 19 (15%) детей, две и более – 105 (85%) детей, среднее число операций составило 2,8 (min.1; max.13, наиболее часто -2 операции).

Изолированные резекции ТК перенесли 60 (48,5%) детей, сочетанные операции с резекцией ТК и ТЛК перенесли 64 (51,5%) ребенка. Длина оставшейся ТК у детей с резекциями кишечника различалась (рис.2.3).

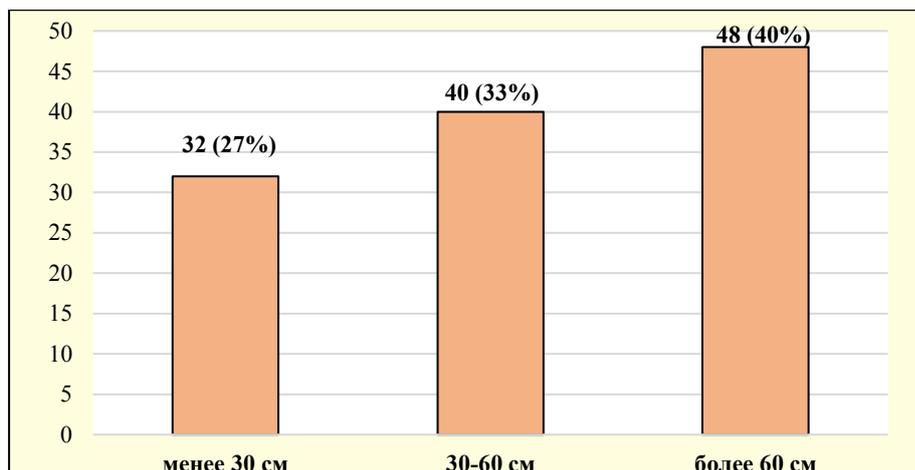


Рисунок 2.3. Распределение детей по длине сохраненной тонкой кишки (n=120), см.

Первичные оперативные вмешательства проводились в возрасте от 0 до 351 суток жизни (наиболее часто - 1 сутки жизни, среднее - 16 суток жизни). Среди них преобладали резекции ТК и ТлК с наложением энтеро-энтероанастомоза, в равном числе случаев проводились операции по выведению стомы и сочетание резекции ТК с выведением тонкокишечной стомы (табл. 2.1). С момента исходного оперативного вмешательства в нашей клинике наблюдался 41 ребенок (33%), 83 ребенка (67%) были переведены из других медицинских учреждений, где были оперированы.

Таблица 2.1 Структура первичных оперативных вмешательств у детей.

Оперативное вмешательство	Количество детей, перенесших вмешательство, n
Резекция тонкой кишки	55
Выведение тонко-кишечной стомы	27
Сочетание резекции тонкой кишки и выведения тонкокишечной стомы	26
Адгезиолизис/пластика передней брюшной стенки	12
Всего	120

Повторные оперативные вмешательства представляли собой закрытие кишечной стомы (наиболее часто) и/или адгезиолизис по поводу спаечной

кишечной непроходимости, повторные резекции кишечника и операции элонгации кишечника.

Семерым детям за время наблюдения выполнялись операции по удлинению кишечника по методикам Бьянчи (LILT) (n=1), STEP (n = 4) и SILT (n=2). Одному ребенку была проведена трансплантация тонкой кишки от родственного донора.

В ходе оперативных вмешательств, проводимых в ДГКБ№13 им.Н.Ф.Филатова, хирургом всегда вносилась в протокол операции длина сохраненных отделов кишечника, которая измерялась интраоперационно по противобрыжеечному краю. Информация о длине сохраненных отделов кишечника у детей, оперированных в других стационарах, бралась из медицинской документации. Средняя длина оставшейся ТК и ТЛК в исходе всех вмешательств представлена в табл. 2.2. ИЦУ был сохранен у 63 детей (53%).

Таблица 2.2. Остаточная длина сохраненной тонкой и толстой кишки у оперированных детей, см (n=120), $M \pm m$ (min; max).

Отдел кишечника	Среднее значение
Тонкая кишка	$53,8 \pm 2,9$ (4,0; 100,0)
Толстая кишка	$39,8 \pm 2,2$ (0,0; 60,0)

В зависимости от наличия/отсутствия ХКН дети были разделены на две группы: основную (дети с ХКН, n = 82 (66%)) и группу сравнения (дети без ХКН, n = 42 (34%)).

В основную группу (n=82), куда были включены 75 детей с СКК, 4 ребенка с врожденными энтеропатиями, 3 детей с ММИНС, преобладали девочки – 49 (60%), мальчиков было 33 (40%). Средний гестационный возраст детей основной группы составил $36,6 \pm 0,3$ недель (от 26,5 до 41 недели). Масса тела при рождении составила $2818 \pm 84,6$ г (от 890 г до 4480 г). Среди причин ХКН в основной группе преобладал СКК в результате ВПР кишечника (n = 29 чел. (35,5%)). Сопутствующая патология была выявлена у 23 (28%) детей (табл. 2.3).

Таблица 2.3. Сопутствующие заболевания детей основной группы (n=82), n (%).

Нозология	Количество детей
Врожденная тромбофилия (мутация в генах факторов V, II, VII, MTFR)	6 (7,4%)
Бронхолегочная дисплазия	3 (3,7%)
Пищевая аллергия	3 (3,7%)
Аномалия развития ЖКТ (атрезия ануса)	2 (2,4%)
Нарушение экскреции желчных кислот	2 (2,4%)
Хромосомные aberrации (кольцевая 3я хромосома, микроделеция 1й хромосомы)	2 (2,4%)
Артрогриппоз	1 (1,2%)
Гемолитическая болезнь новорожденных	1 (1,2%)
Перинатальное поражение ЦНС, ДЦП	1 (1,2%)
Расстройство аутистического спектра	1 (1,2%)
Синдром Жильбера	1 (1,2%)
Дети без сопутствующих заболеваний	59 (72%)

В группу сравнения (n=42), куда были включены дети с пострезекционным синдромом мальабсорбции, распределение по полу было равным: мальчики 22 (52%), девочки 20 (48%). Средний гестационный возраст составил $35,8 \pm 0,6$ недель (от 25,5 до 40,5 нед.), а средний вес при рождении – $2646 \pm 139,5$ г (от 790 г до 4090 г). Среди причин резекций кишечника также преобладали операции по поводу ВПР - n=10 (24%); пациенты с энтеро- и миопатией не встречались. Сопутствующая патология была выявлена у 12 (28,6%) детей (таб. 2.4).

Таблица 2.4. Сопутствующие заболевания детей группы сравнения (n=42), n (%).

Нозология	Количество детей
Перинатальное поражение ЦНС, ДЦП	4 (9,5%)
Аномалии других органов (голопроэнцефалия, обратное расположение органов)	2 (4,7%)
Аномалия развития ЖКТ (гигантская киста желудка)	1 (2,4%)
Бронхиальная астма	1 (2,4%)
Врожденная тромбофилия (мутация в генах факторов VII, MTFR)	1 (2,4%)
Гемолитическая болезнь новорожденных	1 (2,4%)
Пищевая аллергия	1 (2,4%)
Расстройство аутистического спектра	1 (2,4%)
Дети без сопутствующих заболеваний	30 (71,4%)

Основная группа и группа сравнения достоверно не различались по гестационному возрасту детей ($36,6 \pm 0,34$ и $35,8 \pm 0,64$; $p > 0,05$), половому составу (мальчики/девочки – 40%:60% и 51%:49%; разница долей недостоверна), массе тела при рождении ($2818 \pm 84,60$ и $2646 \pm 139,5$; $p > 0,05$), доле детей с сопутствующей патологией (28% и 29%; $p > 0,05$). Доли детей с разными причинами резекций кишечника были сравнимы в обеих группах (табл.2.5). Вышесказанное позволяет нам сравнить выделенные группы и получить статистически значимые данные.

Таблица 2.5. Причины СКК и ХКН у оперированных детей основной группы (n = 82) и детей группы сравнения (n = 42), n (%).

Причина резекции	Основная группа	Группа сравнения	Хи-квадрат Пирсона
Острая странгуляция	19 (23%)	10 (24%)	$>0,05$
Протяженный аганглиоз кишечника	17 (21%)	5 (12%)	$>0,05$
ВПР кишечника (атрезия, гастрошизис, врожденная короткость)	29 (35,5%)	23 (54,5%)	$>0,05$
НЭК	10 (12%)	4 (9,5%)	$>0,05$
Первичные энтеро-/миопатии	7 (8,5%)	-	

2.3. Методы обследования, применяемые у пациентов

Всем детям, включенным в исследование, проводился клинический осмотр при поступлении и ежедневно в течение всего срока стационарного лечения, а также в декретированные сроки при контрольных обследованиях. При осмотре оценивали общее состояние ребенка, нутритивный статус, проводились методы перкуссии, пальпации, аускультации.

Нутритивный статус детей оценивался на основании массо-ростовых показателей, индекса массы тела (ИМТ), степени отклонения z-индексов роста, массы и ИМТ, непрямой калориметрии (измерение толщины подкожной жировой складки), а также степени отклонения биохимических показателей крови

(концентрации общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, холестерина, триглицеридов, липидных фракций, глюкозы в сыворотке крови).

Для оценки массо-ростовых показателей применялись стандартные центильные таблицы, а также разработанные Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) программы Anthro и Anthro plus, позволяющие оценивать, сравнивать и сохранять данные веса, роста, индекса массы тела пациента на всех этапах лечения. При уменьшении z-индекса роста на возраст более -2σ , согласно критериям Waterlow J. и Joosten H., констатировалась хроническая БЭН, при снижении z-индекса массы тела на возраст констатировали острую БЭН [4, 35].

Полный комплекс проводимых клинико-лабораторных и инструментальных обследований включал: 1) антропометрию: измерение роста, массы тела, окружностей головы, груди, средней трети плеча, измерение толщины подкожной жировой складки (над бицепсом, трицепсом, лопаткой и остью подвздошной кости), 2) исследование общего анализа крови, 3) исследование КЩС крови, 4) исследование развернутого биохимического анализа крови: показатели белкового обмена (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин), липидный спектр крови, глюкоза, печеночные трансаминазы, маркеры холестаза (общий и прямой билирубин, ЩФ, ГГТП, воспалительные маркеры (С-реактивный белок, прокальцитонин), 5) исследование гемостаза (развернутая коагулограмма с определением D-димера, по показаниям тромбодинамика, тромбоэластограмма), 6) исследование на оппортунистические инфекции (иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) (по показаниям), 7) исследование концентрации витамина D3 в сыворотке крови (по показаниям), 8) исследование общего анализа мочи, 9) исследование биохимического анализа мочи, 10) исследование копрограммы с анализом на скрытую кровь, 11) бактериологические исследования (посев крови, кала (всем детям), других биологических сред (по показаниям), 12) ультразвуковое исследование брюшной полости и мочевой системы, 13) ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов (УЗДГ) и Эхо-кардиография, 14) Фиброэзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия с биопсией (по показаниям), 15) рентгенологические исследования: обзорная

рентгенография грудной клетки и брюшной полости, исследование пассажа контрастного вещества по ЖКТ с отсроченными снимками, ирригография или контрастирование отключенных петель кишечника через стому (с целью оценки анатомии оставшихся отделов кишечника); рентгенограмма длинных трубчатых костей (для оценки степени остеопороза) и кистей рук для определения костного возраста.

Сроки проведения лабораторных и инструментальных обследований различались в период стационарного лечения ребенка и наблюдения в амбулаторном режиме при ДПП (табл.2.6 и 2.7).

План обследования мог быть расширен, исходя из клинической ситуации и сопутствующей патологии у ребенка.

Таблица 2.6. Частота проведения лабораторно-инструментальных обследований у детей обеих групп на стационарном этапе лечения.

	При поступлении	Еже-дневно	1 раз в неделю	1 раз в 2 недели	При ухудшении
Антропометрия	+		+		
Общий анализ крови	+		+		+
КЩС	+	+			+
Биохимический анализ крови	+			+	+
Уровень витамина Д3	+				
Коагулограмма	+			+	
Трободинамика					+
Тромбоэластограмма					+
Общий анализ мочи	+		+		
Биохимический анализ мочи	+				
Копрограмма	+		+		+
Микробиологическое исследование крови	+				+
Микробиологическое исследование кала	+				
УЗИ органов брюшной полости и мочевой системы	+				+
УЗДГ сосудов	+				+
ЭХО-КГ	+				
Рентгенография грудной клетки	+				+
Рентгенография брюшной полости	+				+
Эндоскопия ЖКТ				по показаниям	
Рентгеноскопические исследование ЖКТ с контрастом				по показаниям	

Таблица 2.7 Частота проведения лабораторно-инструментальных обследований у наблюдаемых детей у детей обеих групп на амбулаторном этапе лечения.

	1 раз в 2 недели	1 раз в месяц	1 раз в 3 месяца	1 раз в 6 месяцев	При ухудшении
Антропометрия		+			
Общий анализ крови	+				+
КЩС					+
Биохимический анализ крови		+(у детей на ПП)	+(у детей, завершивших ПП)		+
Концентрация витамина ДЗ		+			
Коагулограмма		+			+
Общий анализ мочи		+			
Биохимический анализ мочи	+				
Копрограмма	+				+
Маркеры вирусных гепатитов и ВИЧ				+	
Микробиологическое исследование крови					+
Микробиологическое исследование кала			+		
УЗИ органов брюшной полости			+		+
УЗИ органов мочевой системы				+	+
УЗДГ сосудов			+		+
ЭХО-КГ		+			
Рентгенография грудной клетки					+
Рентгенография брюшной полости					+
Эндоскопия ЖКТ					по показаниям
Рентгеноскопические исследование ЖКТ с контрастом					по показаниям
Рентгенография трубчатых костей и кистей рук с определением костного возраста					по показаниям

У части детей в позднем послеоперационном периоде исследовался уровень цитруллина с целью изучения прогностической значимости данного маркера адаптации кишечника.

2.4. Методика лечения пациентов

Дети с ХКН были включены в единую программу реабилитации, включавшую мультидисциплинарное наблюдение и лечение в клинике.

Дети, не сформировавшие зависимость от ПП (группа сравнения), также наблюдались нами в рамках программы реабилитации с тем же объемом и сроками контрольных обследований, что и основная группа.

Реабилитационная программа для пациентов с ХКН включала определенные организационные и лечебные мероприятия (табл.2.8).

Таблица 2.8 Реабилитационная программа для пациентов с хронической кишечной недостаточностью.

Этапы программы	Описание
Организация наблюдения ребенка командой специалистов	Команда специалистов включала детского/неонатального хирурга, реаниматолога/врача интенсивной терапии, неонатолога, педиатра, сосудистого хирурга/микрохирурга, гастроэнтеролога/нутрициолога, гематолога/гемостазиолога, нефролога), которые наблюдали пациента как в период стационарного лечения, так и при плановых обследованиях в период ДПП. Координация работы специалистов и наблюдения ребенка осуществлялась нами лично.
Обеспечение пациента постоянным венозным доступом	<p>В послеоперационном периоде всем детям инфузия проводилась через стандартные ЦВК. После стабилизации состояния детям с ХКН устанавливались долгосрочные защищенные ЦВК (PICC- катетеры, туннелированные катетеры Broviac/Hickmann при необходимости ежедневной инфузии или имплантируемые порт-системы при необходимости интермиттирующей инфузии.</p> <p>Установка туннелированных центральных катетеров (тЦВК) проводилась под рентгенологическим контролем в условиях ангиографического кабинета. Правильность положения катетера контролировалась при помощи УЗИ и рентгенконтрастного исследования.</p> <p>Уход за катетерами осуществлялся в соответствии с клиническими рекомендациями по профилактике катетер-ассоциированных инфекций и уходу за центральным венозным катетером с использованием ANTT (aseptic non-tuch technic) - технологии [1, 9, 10].</p>

<p>Подбор максимально переносимого ЭП и расчет необходимого ПП</p>	<p>Лечебное ЭП начиналось с трофического в раннем послеоперационном периоде после восстановления пассажа по кишечнику и стабилизации витальных функций. Для трофического ЭП использовалось грудное молоко (при наличии) или высоко гидролизные низколактозные смеси, обогащенные СЦТ. При наличии тяжелых форм пищевой аллергии применялись аминокислотные смеси. Дотация ЭП осуществлялась перорально (зондовое введение применялось только при невозможности питания через рот) с равномерным распределением пищевой нагрузки в течение суток (обязательные ночные кормления).</p> <p>Детям с ВПР тонкой кишки и высокими отдельными еюностами наряду с пероральным кормлением осуществлялось трофическое кормление в отводящую стому гидролизной смесью в половинном разведении. Целью кормления в отводящую стому было предотвращение атрофии слизистой отключенных петель ТК и восстановления пассажа по отключенной кишке для профилактики послеоперационной динамической кишечной непроходимости.</p> <p>При подборе лечебного ЭП учитывались ранее полученный на кафедре госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина опыт лечебного питания детей с резекциями кишечника: 1) исключение цельного белка при наличии текущего энтерита/колита, особенно у детей, перенесших НЭК [34], 2) использование низкоосмолярных, безлактозных смесей, отказ от смесей, предназначенных для детей с функциональными нарушениями ЖКТ (антирефлюксные, соевые смеси, смеси с добавлением галакто- и фруктоолигосахаридов, особенно у детей с сочетанной резекцией ТлК) [41, 43], 3) использование смесей, обогащенных СЦТ у детей с синдромом холестаза [41, 44], 4) учет биодоступности жиров и углеводов (не более 60-80% в зависимости от длины оставшейся ТК) [34, 41], 5) использование солевых растворов для питья у детей с СКК [1, 16].</p> <p>Введение прикормов осуществлялось в возрастные сроки согласно следующим принципам: 1) введение легкоусвояемых продуктов прикорма, не содержащих грубой клетчатки и моносахаров, 2) введение кукурузного или рисового крахмала в виде добавки в смесь, далее введение инстантных безмолочных безглютеновых каш на лечебной смеси; 3) использование овощных прикормов с негрубой клетчаткой (картофель, батат, морковь, тыква), 4) введение</p>
---	---

	<p>мяса не ранее 8-9 месяцев, 5) введение фруктов в последнюю очередь ввиду возможного раздражающего действия органических кислот, 6) обогащение рациона растительными маслами и подсаливание пищи (особенно у детей с потерями электролитов после резекции ТлК), 7) исключение продуктов, содержащих экстрактивные вещества (бульоны, соки), облигатных аллергенов.</p> <p>При расчете калорийности питания учитывались все фактически потребляемые ребенком продукты и жидкости. Проводился обязательный контроль усвоения ЭП на основании прибавки в весе, объема и характера патологических потерь со стулом, данных копрологического исследования (отсутствие признаков воспаления, креатореи, стеатореи, амилореи, скрытой крови в стуле).</p> <p>Для регистрации потерь у всех пациентов ежедневно родителями или медицинским персоналом велся дневник питания и выделений (см.приложение); условной нормой считались потери до 20 мл/кг/сут по стоме или до 60 мл/кг/сут при подсчете общего объема стула и мочи [80].</p> <p>Расчет ПП осуществлялся индивидуально, согласно возрастным нормам потребности в макронутриентах и энергии с учетом патологических потерь со стулом. ПП рассчитывалось по «остаточному принципу»: внутривенно вводилось недостающее до возрастной потребности количество белков, жиров и углеводов (см.приложение). С целью профилактики дефицитных состояний добавлялись препараты водо- и жирорастворимых витаминов, микроэлементов.</p> <p>Для ПП в стационаре использовали как отдельную (флаконную) методику, так и многокомпонентные контейнеры (препараты «два-в-одном» и «три-в-одном»). Использование комбинированных препаратов ПП рекомендовано с 2-х летнего возраста. Тем не менее, при получении информированного согласия законных представителей, мы использовали комбинированные препараты ПП с возраста 2,5 месяцев с целью снижения числа манипуляций при сборе инфузии, а также дотации фосфора (входит в состав комбинированных препаратов и не представлен в РФ в виде отдельного препарата для внутривенного введения).</p>
<p>Оценка возможности проведения ПП в домашних условиях.</p>	<p>Дети с ХКН включались в программу ДПП, за исключением случаев отказа родителей. Подготовка к выписке на ДПП включала организацию обеспечения пациента необходимыми лекарственными препаратами и расходными материалами и обучение в «школе для родителей». Организованная на базе ДГКБ№13 им.Н.Ф. Филатова</p>

<p>Обучение матери или иного законного представителя в «школе для родителей»</p>	<p>«школа для родителей» представляет из себя программу теоретических и практических занятий по асептике и антисептике, правилам работы с туннелированным катетером, проведению процедуры сбора и подключения/отключения инфузии ПП. Издано методическое пособие для родителей. После обучения родители (или иные законные представители ребенка) сдавали практический экзамен комиссии, состоящей из врачей клиники, определяющей готовность к выписке ребенка на ДПП.</p>
<p>Наблюдение и лечение пациентов в режиме ДПП с контролем состояния детей в декретированные сроки</p>	<p>Контроль состояния детей проводился в декретированные сроки: через 2 недели, затем через 1 месяц после выписки, далее 1 раз в 3 месяца на первом году жизни, 1 раз в 6 месяцев после 1 года. Плановые осмотры и обследования проводились в СДП и КДЦ ДГКБ№13им.Н.Ф.Филатова. При ухудшении состояния или развитии осложнений детей госпитализировали в круглосуточный стационар. Всем детям при контрольных осмотрах проводили оценку нутритивного статуса и ФР и полный комплекс диагностических мероприятий (табл. 2.7) и перерасчет ЭП и ПП. При достижении адекватного физического развития и удовлетворительном усвоении ЭП детей переводили на интермиттирующий режим ПП (от 1 до 4 дней без инфузии в неделю). При достаточной прибавке антропометрических показателей и отсутствии осложнений в дальнейшем производили отмену ПП, регистрировали полную адаптацию к ЭП.</p>
<p>Мониторинг, профилактика и лечение осложнений у детей, получающих длительное парентеральное питание.</p>	<p>Среди осложнений у детей, наблюдавшихся в ПР, регистрировались следующие:</p> <ul style="list-style-type: none"> - катетер-ассоциированные инфекции и тромбозы, механические повреждения катетера; - осложнения со стороны гепатобилиарной системы: печеночно-клеточная недостаточность, IFALD, изолированный синдром холестаза, желчекаменная болезнь (ЖКБ); - метаболические нарушения (рецидивирующий метаболический ацидоз, в том числе D-лактат-ацидоз, метаболический алкалоз, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, кристаллурия и нефрокальциноз); - хирургические осложнения (обтурационная и спаечная кишечная непроходимость, динамическая кишечная непроходимость); - хроническое воспаление оставшихся отделов кишечника, в том числе хронический энтерит/энтероколит на фоне СИБР.

Течение системного инфекционного процесса расценивалось нами как КАИ в случае сочетания трех факторов: 1) признаки системной воспалительной реакции (ССВР) (интоксикация, лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СРБ и ПКТ), 2) отсутствие каких-либо определяемых клинически и инструментально локализованных очагов инфекции, 3) наличие положительного результата анализа крови на стерильность или ПЦР из ЦВК. К локализованным КАИ относили местные воспалительные реакции в области стояния катетера без клиничко-лабораторных признаков ССВР.

КАТ регистрировались при нарушении работы катетера в сочетании с ультразвуковым (УЗ) подтверждением тромботических наложений на катетере или в стенке сосуда, где расположен катетер, в сочетании с изменениями в системе гемостаза (повышение D-димера, снижение МНО, гиперкоагуляция по данным тромбодинамики и тромбоэластограммы).

Случаи отрыва, разрыва, удаления катетера ребенком относились к механическим осложнениям.

Профилактикой катетер-ассоциированных осложнений было строгое соблюдение медицинским персоналом и родителями правил работы с катетерами по методике АНТТ, а также регулярный УЗ - контроль положения катетера и проходимости сосудов. Лечение КАИ проводилось согласно общим протоколам лечения генерализованных инфекций с применением антибактериальной, противогрибковой, иммунокорректирующей терапии.

Детям с КАТ проводилось углубленное обследование системы гемостаза с определением D-димера, естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов S и C), проведением тромбодинамики и/или тромбоэластограммы, исследование генетических полиморфизмов системы гемостаза, обязательной консультацией гемостазиолога. Для лечения КАТ проводилась гепаринотерапия, как нефракционированным гепарином (начальная доза 28 ед/кг/час в непрерывном режиме), так и низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в дозе от 100 до 200 ед/кг/сут в 1 – 4 приема исходя из локализации и характеристик тромба (флотирующий/не флотирующий). Детям с генетически подтвержденной

тромбофилией или рецидивами КАТ назначалась терапия НМГ в постоянном режиме. При локализованном тромбозе на конце ЦВК применялся раствор для закрытия катетеров с урокиназой.

Четкие критерии IFALD в нашей стране не разработаны. У наших пациентов к IFALD мы относили стойкое увеличение концентрации печеночных трансаминаз (в 5-6 раз выше нормы) в сыворотке крови в сочетании с синдромом холестаза при исключении других возможных причин цитолиза, в том числе вирусных гепатитов, поражений печени на фоне оппортунистических инфекций, сопутствующих заболеваний печени.

Синдром холестаза диагностировали на основании общепринятых критериев: периодическая ахолия стула, повышение биохимических маркеров - ЩФ, ГГТП, билирубина, холестерина), признаки сладж-синдрома или конкрементов в полости желчного пузыря и/или желчевыводящих протоков при УЗИ).

Критериями печеночно-клеточной недостаточности мы считали снижение белково-синтерической функции печени по данным биохимического анализа крови (снижение концентрации альбумина, холинэстеразы) и коагулограммы (снижение показателей фибриногена и протромбинового индекса).

Для профилактики и лечения детей с гепатобилиарными осложнениями назначали гепатопротекторную терапию урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе 15-30 мг/кг/сут, а также терапию адеметионином по показаниям после получения информированного согласия родителей.

Среди возможных метаболических нарушений у детей с ХКН нами регистрировались: нарушения КЩС (рецидивирующий метаболический ацидоз, в том числе D-лактат-ацидоз и метаболический алкалоз), нарушения фосфорно-кальциевого обмена (снижение концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови, повышение уровня паратгормона, снижение уровня витамина D3 ниже 20 нг/мл), остеопения (размягчение костей черепа, костные деформации – развернутая апертура грудной клетки, Гаррисонова борозда, реберные четки,

браслетки т.д., рентгенологические признаки снижения минеральной плотности костей, переломы длинных трубчатых костей), а также кристаллурия (повышение экскреции оксалатов, уратов, фосфатов по данным биохимического анализа мочи, клинические признаки мочекишечного инфаркта – концентрированная моча с микролитами) и нефролитиаз (выявление микролитов и конкрементов на УЗИ мочевого системы).

Коррекция нарушения КЩС осуществлялась по общим правилам интенсивной терапии с применением корригирующих растворов (натрия хлорид 0,9% и 10%, натрия бикарбонат 5%, калия хлорид 4%, трисоль, ацесоль, раствор Рингера). При нарушениях фосфорно-кальциевого обмена корректировали дотацию препаратов кальция (перорально и парентерально) и фосфора (перорально, парентерально – только в составе комбинированных препаратов ПП в связи с отсутствием препаратов фосфора для внутривенного введения в РФ), увеличивали дотацию витамина Д3 до 3500 Ед/сут, а также применялись активные метаболиты витамина Д3 (альфакальцидол, перикальцитол), в некоторых случаях применяли инъекционные формы витамина Д3 с содержанием холекальциферола 200-300000 МЕ/мл.

При развитии нефрокальциноза и МКБ дети были консультированы нефрологом, им корректировали водный баланс, назначали препараты, корректирующие кислотность мочи (блемарен, бикарбонат натрия 4% перорально).

К хирургическим осложнениям у детей с СКК и ХКН относили обтурационную/спаечную кишечную непроходимость (рвота застойным тонкокишечным содержимым, вздутие живота, задержка стула или скудный стул, явления интоксикации и эксикоза, расширение петель кишечника по данным УЗИ и рентгенографии, «чаши» Клойбера и уровни жидкости на обзорной рентгенограмме брюшной полости, замедление пассажа контрастного вещества по кишечнику) и динамическую кишечную непроходимость (появление уровней жидкости, замедление пассажа контрастного вещества по кишечнику при отсутствии признаков органической обструкции).

В случае спаечной или обтурационной кишечной непроходимости выполняли повторные оперативные вмешательства. При сочетании расширения петель тонкой кишки с повторными эпизодами динамической кишечной непроходимости и рецидивами метаболического ацидоза решали вопрос о проведении удлиняющей энтероластики.

Критериями хронических энтеритов/энтероколитов мы считали: симптомы интоксикации, диспептические явления (тошнота, рвота, метеоризм, обильный жидкий стул), нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника, патологические примеси в стуле (кровь, слизь), воспалительные изменения в копрограмме (обнаружение лейкоцитов и эритроцитов, скрытой крови) и эрозивно-язвенное поражение ЖКТ (эндоскопически подтвержденные эрозии или язвы кишечника).

Лечение обострений хронического энтерита/энтероколита проводилось по единому алгоритму: снижение энтеральной нагрузки (в ряде случаев полная энтеральная пауза на 24-48 часов), увеличение дотации ПП, обязательное назначение деконтаминации кишечника (метронидазол, рифаксимин, нифуроксазид), назначение антибактериальной терапии по показаниям (в случае выраженной интоксикации и повышения воспалительных маркеров).

Курсы деконтаминации кишечника при лечении обострений могли быть длительными (до 8 недель). Краткие курсы деконтаминации кишечника проводили для профилактики СИБР в среднем один раз в 2-3 месяца детям из группы риска СИБР (дети с резекцией ТлК, удалением ИЦУ). Противогрибковую терапию назначали при выявлении в копрограмме или посевах кала грибковых микроорганизмов. Для лечения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ применяли противовоспалительные препараты из группы аминосалицилатов.

2.5. Статистическая обработка данных.

Статистическая обработка полученных данных проводилась нами в программах Excel, Statistica 10.0 и 12.0. Использовали методы параметрической статистики для величин, подчиненных закону нормального распределения (среднее арифметическое, среднее квадратическое отклонение, ошибка среднего, медиана), и непараметрической статистики для величин, не подчиненных закону нормального распределения (мода, медиана, квартили). Для сравнения количественных показателей в основной группе и группе сравнения использовали критерии Стьюдента и Манна-Уитни, для определения различий бинарных признаков пользовались χ^2 -квдратом Пирсона, точным критерием Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При расчете относительного риска развития того или иного исхода мы пользовались 95% доверительным интервалом. При анализе связи между количественными признаками использовали корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена). Сила связи считалась слабой при $r < 0,4$, средней при $r 0,6-0,8$ и сильной при $r > 0,8$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Динамика обращений и структура синдрома хронической кишечной недостаточности

В последние годы в связи с улучшением качества пренатальной диагностики и хирургической помощи новорожденным отмечается увеличение доли выживающих детей с СКК и ХКН. Нами была проанализирована динамика числа пациентов с ХКН, лечившихся в ДГКБ№13 им.Н.Ф.Филатова, за последние 5 лет. Выявлено, что число новых случаев ХКН прогрессивно увеличивается от 2 в 2012 году до 17 в 2018 году (рис.3.1).

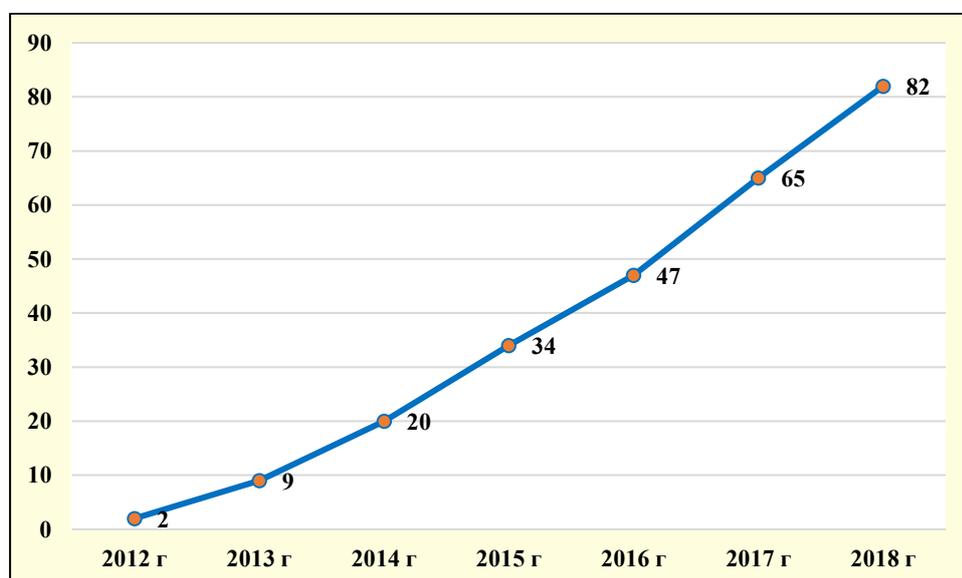


Рисунок 3.1. Количество детей с синдромом ХКН, пролеченных в ДГКБ №13 им.Н.Ф.Филатова.

В настоящее исследование были включены 124 ребенка, соответствующие критериям включения. Среди них 120 детей (97%) перенесли протяженные резекции тонкой или тонкой и толстой кишки (117 детей с пострезекционным СКК и 3 детей с первичными миопатиями) и 4 (3%) детей имели ХКН в результате первичной энтеропатии.

Ведущее место в структуре ХКН у детей основной группы занимал пострезекционный СКК: дети с СКК в исходе различных причин составили 71% детей основной группы; более подробно причины ХКН представлены на рис.3.2.

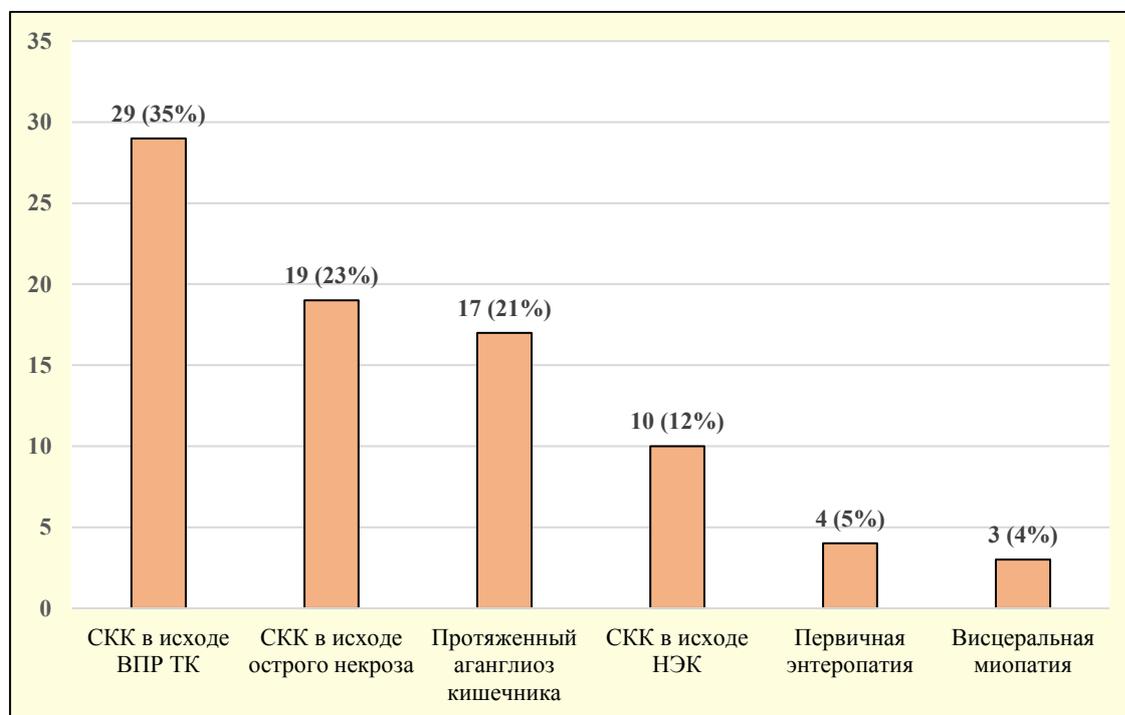


Рисунок 3.2. Причины ХКН у детей основной группы, n (%).

Группа сравнения была представлена детьми, перенесшими протяженные резекции кишечника, но не сформировавшими ХКН, то есть зависимости от ПП более 3 месяцев. Дети группы сравнения также наблюдались в рамках ПР с диагнозом «пострезекционный синдром мальабсорбции» (ПМА).

Таким образом, в последние годы увеличивается число детей с синдромом хронической кишечной недостаточности. Причиной ее в большинстве случаев (71%) случаев являлся пострезекционный синдром короткой кишки.

3.2. Прогностические факторы развития хронической кишечной недостаточности после резекций кишечника

Изучая влияние различных факторов на вероятность формирования ЖКН в отдаленном послеоперационном периоде у детей с резекциями кишечника, мы оценивали различия между оперированными детьми основной группы (n = 78) и детьми группы сравнения (n = 42) по длине сохраненной ТК, наличию сочетанной резекции ТлК, сохранности ИЦУ.

Антропометрические показатели оперированных детей основной группы (n = 78) и группы сравнения (n = 42) при рождении достоверно не отличались (табл.3.1). Выявлены статистически значимые различия в длине оставшейся ТК и ТлК (табл. 3.2). Число детей с сохраненным ИЦУ было 31 (40%) в основной группе и 27 (64%) в группе сравнения. Различия долей были достоверны (p<0,05).

Таблица 3.1 Антропометрические показатели оперированных детей основной группы (n=78) и группы сравнения (n=42), при рождении, M±m (min; max).

	Основная группа	Группа сравнения	T-критерий Стьюдента
Масса при рождении, г	2822,4 ± 84,7 (890,0; 4480,0)	2616,5 ± 118,0 (600,0; 4090,0)	>0,05
Рост при рождении, см	48,7 ± 0,55 (31,0;58,0)	47,0 ± 0,8 (30,0; 56,0)	>0,05
Индекс Тура при рождении	58,0 ± 1,2 (28,7; 80,8)	54,0 ± 1,8 (18,8; 76,4)	>0,05
ППТ, м ²	0,20±0,01 (0,08; 0,37)	0,19±0,01 (0,073; 0,25)	>0,05

Таблица 3.2 Сохраненные отделы кишечника у оперированных детей основной группы (n=78) и группы сравнения (n=42), M±m (min; max).

	Основная группа	Группа сравнения	T-критерий Стьюдента
Длина сохраненной ТК, см	49,5 ± 3,94 (4,0; 100,0)	71,1± 4,23 (17,0; 125,0)	<0,05
Длина сохраненной ТлК, см	36,3 ± 2,75 (0,0; 60,0)	47,5± 3,0 (0,0; 60,0)	<0,05
Длина сохраненной ТК/ППТ, см/м ²	249,1 ± 18,9 (16,1; 649,0)	419,8 ± 39,4 (90,2;1711,6)	<0,05

Длительность наблюдения детей в обеих группах достоверно не различалась, но длительность ПП была значимо выше у детей основной группы (табл. 3.3).

Таблица 3.3 Длительность наблюдения и парентерального питания у детей обеих групп, $M \pm m$, дни.

	Основная группа	Группа сравнения	U-критерий Манна-Уитни
Наблюдение	919,61 \pm 111,1	612,2 \pm 88,6	>0,05
Парентеральное питание	820,0 \pm 96,0	168,0 \pm 19,8	<0,05

При изучении относительного риска того или иного исхода после резекции кишечника выявлено, что остаточная длина тонкой кишки менее 60 см увеличивает риск формирования ХКН в 1,4 раза [95% CI 1,07-1,85], а менее 30 см – в 1,7 раз [95% CI 1,39 – 2,12]. Сочетанные резекции и потеря илеоцекального угла увеличивают риск формирования синдрома ХКН в 1.33 раза [95% CI 1,0 – 1,75] и 1,3 раза [95% CI 1,1 – 1,76] соответственно.

Таким, образом, длина оставшейся тонкой и толстой кишки статистически значимо меньше в группе детей с хронической кишечной недостаточностью. На вероятность формирования синдрома ХКН после резекции кишечника влияет объем резекции тонкой кишки, сочетание с резекцией толстой кишки и потеря илеоцекального угла.

3.3. Выживаемость детей с синдромом хронической кишечной недостаточности

В группе детей с ХКН выжили 70 детей (85,4%), умерли 12 детей (14,6%). В группе сравнения летальных исходов не отмечалось.

Наибольшее число летальных исходов произошло на 1 году жизни – 8 случаев (67%), лишь 4 (33%) детей погибли в возрасте старше 1 года жизни. Медиана летальных исходов составила 245 (min.94; max.1444) дней.

Среди причин летальных исходов основное место занимали инфекционные осложнения – 7/12 (58%), тромботические осложнения, в том числе ТЭЛА были причиной смерти в 3/12 (25%) случаев, у 2 детей (17%) причина смерти не была установлена.

В целях изучения отдаленного прогноза у детей с ХКН нами была проанализирована выживаемость детей основной группы в течение 5 лет, которая составила: к 1 году – 88%, к 2 годам – 84%, к 3 годам – 84%, 4-х и 5-летняя выживаемость составила 82,5% и 82,1% (табл.3.4; рис.3.3).

Таблица 3.4. Динамика выживаемости детей с синдромом хронической кишечной недостаточности в течении 5 лет.

Возраст, достигнутый на момент окончания исследования	Выживших детей, n (%)
1 год (n=82)	72 (88%)
2 года (n=64)	54(84%)
3 года (n=51)	43 (84%)
4 года (n=40)	33 (82,5%)
5 лет (n=28)	23 (82%)

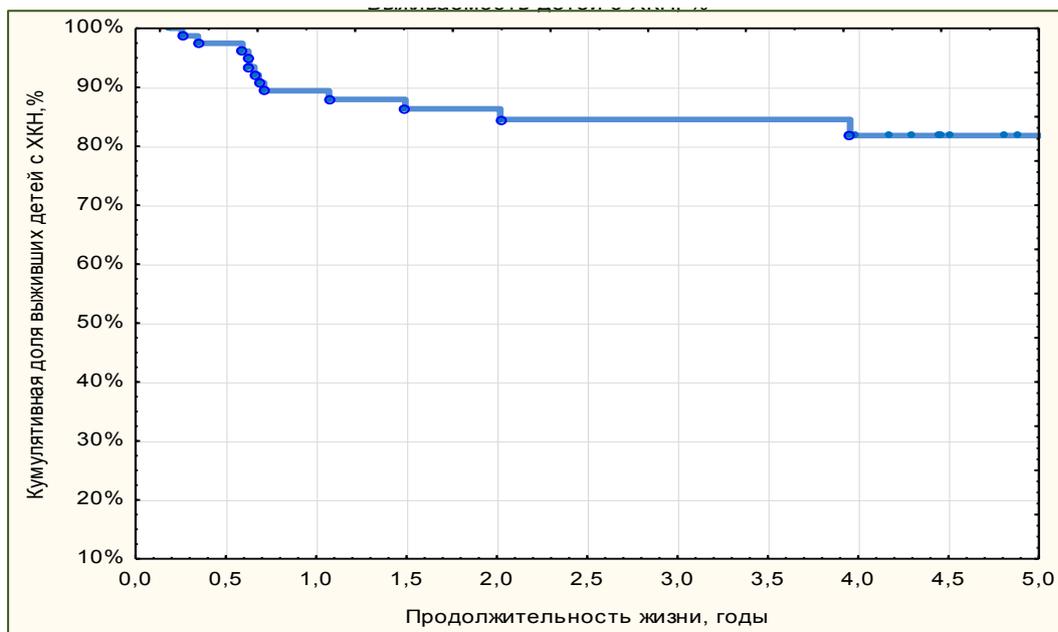


Рисунок 3.3. Кривая выживаемости детей с синдромом хронической кишечной недостаточности (n = 82).

Отдельно нами была изучена летальность у детей с ХКН, получавших лечение в рамках разработанной ПР (n = 76), исключая детей, прекративших наблюдение и выбывших из ПР (n = 6). Среди регулярно наблюдавшихся детей (n=76) были живы 68 детей (89,5%), умерли - 8 детей (10,5%). Летальность среди детей, наблюдавшихся в рамках комплексной ПР ниже, чем общая летальность в основной группе.

Таким образом, выживаемость детей с хронической кишечной недостаточностью составляет к 1 году – 88%, к 2 годам – 84%, к 3 годам – 84%, к 4 и 5 годам - 82,5% и 82% соответственно. Наблюдение и лечение детей в рамках разработанной ПР увеличивает выживаемость пациентов: летальность среди детей, наблюдавшихся в рамках разработанной программы реабилитации достоверно ниже, чем общая летальность в группе (p <0,05).

3.4. Реабилитационный потенциал и прогностические факторы адаптации у детей с хронической кишечной недостаточностью

На момент окончания данного исследования среди регулярно наблюдавшихся детей основной группы 29 (38,2%) больных завершили ПП, а 39 детей (51,3%) продолжали получать ПП. При этом, из детей, продолжающих получать ПП, 30 человек (77%) получают ежедневное ПП, а 9 детей (23%) находятся в программе отмены ПП (интермиттирующий режим инфузий ПП).

Для оценки реабилитационного потенциала детей с синдромом хронической кишечной недостаточности мы подсчитали среди выживших детей доли тех, кто более не нуждался в ПП к возрасту 1, 2, 3, 4 и 5 лет жизни. Выявлено, что доля пациентов, достигших независимости от ПП к 1 году жизни составляла 10%, к 2 годам этот показатель увеличился до 30%, к 3 годам – до 40%, к 4 и 5 годам – до 58% и 70% соответственно (табл.3.5, рис.3.4).

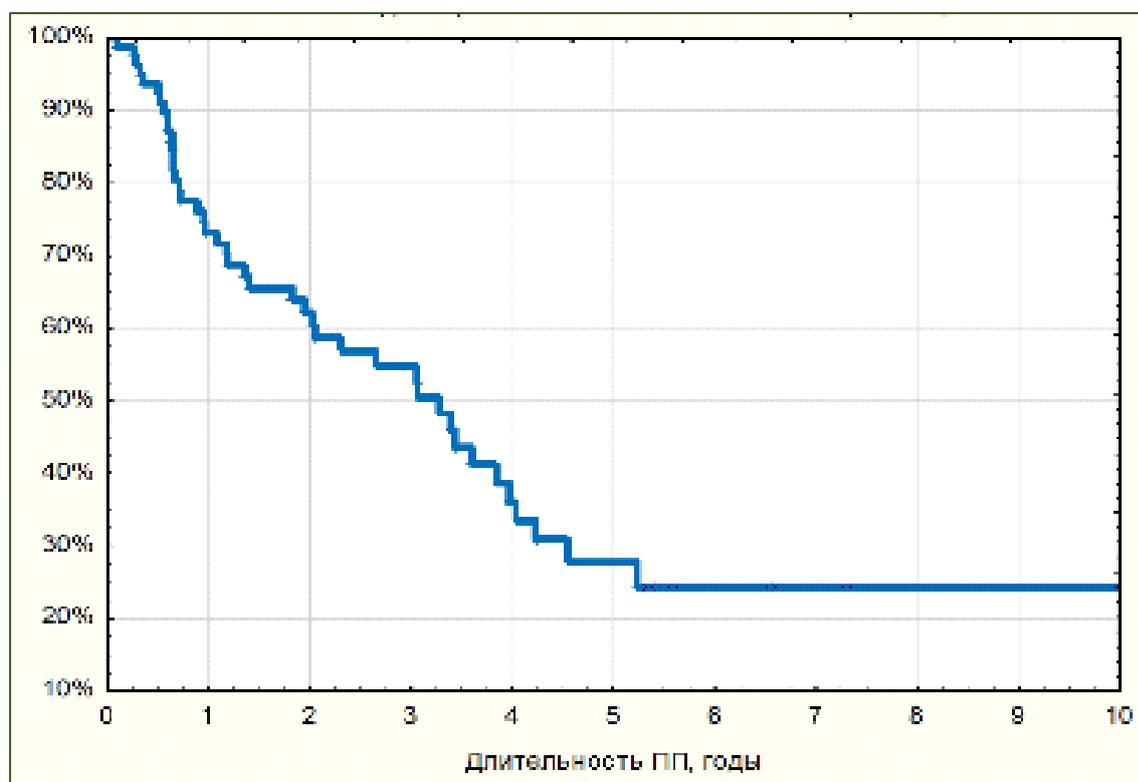


Рисунок 3.4. Динамика зависимости от ПП с течением времени.

Таблица 3.5. Потребность в ПП в зависимости от возраста детей, n (%)

Возраст детей	1 год (n=72)	2 года (n=54)	3 года (n=43)	4 года (n=33)	5 лет (n=23)
Завершили ПП	7 (10%)	16 (30%)	17 (40%)	19 (58%)	16(70%)
Продолжают ПП	65(90%)	38 (70%)	26 (60%)	14 (42%)	7 (30%)

Общая длительность ПП у детей основной группы составила 829 (min.17; max 5492) дня (2,27 лет). Средний возраст детей отмены ПП (то есть достижения полной адаптации к ЭП) составил 790,6 (min.182; max 1916) дней, что соответствует 25,9 месяцам или 2,15 годам.

Для изучения факторов успешной адаптации к ЭП нами был выбран декретированный возраст – 3 года жизни. Дети, выжившие и достигшие возраста 3 лет (n=43) были разделены на 2 подгруппы: А) дети, завершившие ПП (n=17) и В) дети, продолжающие ПП (n=26).

Подгруппы А и В были сопоставимы по гендерному составу (мальчики: девочки – 50:41% и 31:69% соответственно), среднему гестационному возрасту при рождении (36,5 и 34,5 недель соответственно), массе тела (2725,5 и 2951,4 г соответственно), длине тела (47,5 и 50,9 см) и индексу Тура при рождении (56,5 и 57,3) ($p > 0,1$).

В подгруппах проводилась сравнительная оценка таких факторов, как длина оставшейся ТК и ТлК, наличие ИЦУ, причина резекции кишечника, частота повторных операций и осложнений (сепсис и холестаза).

Выявлено, что остаточная длина ТК значимо не различалась в обеих группах, тогда как наличие ИЦУ и длина сохраненной ТлК были достоверно больше в группе детей, завершивших ПП к возрасту 3 лет (табл.3.6).

Таблица 3.6. Длина оставшихся отделов кишечника у детей, завершивших (n=17) и продолжающих ПП (n = 26) к возрасту 3 лет, $M \pm m$, см.

Параметр	Подгруппа А	Подгруппа В	Т-критерий Стьюдента
Общая длина ТК, см	51,0 \pm 7,5	60,7 \pm 10,0	> 0,1
Длина ТоК, см	30,9 \pm 4,8	36,7 \pm 5,7	> 0,1
Длина ПдК,	24,0 \pm 5,3	24,1 \pm 5,3	> 0,1
Длина ТлТ, см	49,3 \pm 3,8	25,8 \pm 6,0	<0,01

Илеоцекальный угол был сохранен у 10 (59%) детей подгруппы А и 7 (26,9%) подгруппы В; разница долей достоверна.

Кроме того, была отмечена связь причины ХКН с вероятностью достижения адаптации к возрасту 3 лет: в группе завершивших ПП было значимо больше больных с ВПР ТК детей с протяженным аганглиозом было больше в группе продолжающих ПП (табл.3.7).

Таблица 3.7. Количество детей с разными причинами ХКН, завершивших (n=17) и продолжающих ПП (n = 26) к возрасту 3 лет, n (%)

Параметр	Подгруппа А	Подгруппа В	Точный критерий Фишера
Острая странгуляция	5 (29,4)	7 (27,0)	> 0,1
Протяженный аганглиоз	1 (9,0)	11 (42,3)	0,009
ВПР кишечника	7 (41,0)	3 (11,5)	0,025
НЭК	3 (17,6)	3 (11,5)	0,05
Энтеро-/миопатия	1 (9,0)	2 (7,7)	> 0,1

При построении кривых Каплана-Майера для длительности ПП у детей с разными причинами ХКН видно, что доля детей с протяженным аганглиозом и врожденными энтеро- и миопатиями убывает гораздо медленнее, чем у детей с СКК в результате острого некроза ТК, ВПР ТК и НЭК (рис.3.5).

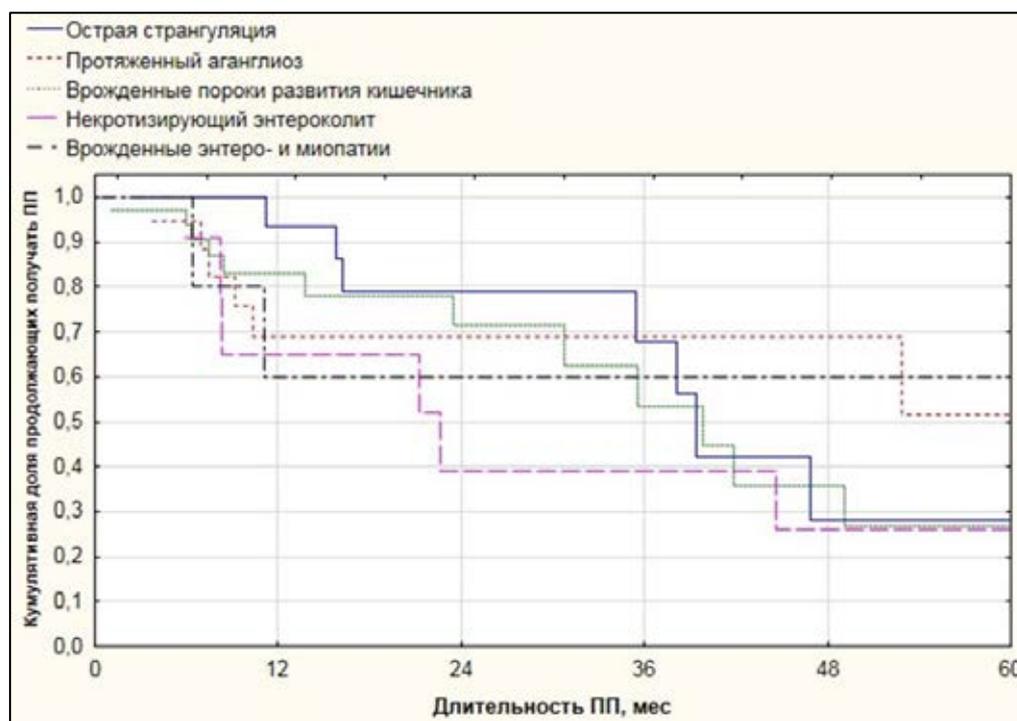


Рисунок 3.5. Динамика зависимости от ПП с течением времени у детей с разными причинами ХКН.

Среди осложнений значимым фактором, снижающим вероятность достижения адаптации к возрасту 3 лет, оказалась спаечная кишечная непроходимость с повторными оперативными вмешательствами: доля детей, перенесших повторные экстренные оперативные вмешательства, была значимо выше в группе продолжающих ПП (табл.3.8).

Таблица 3.8. Осложнения СКК у детей, завершивших (n=17) и продолжающих ПП (n=26) к возрасту 3 лет, n (%).

Вид осложнения	Подгруппа А	Подгруппа В	Точный критерий Фишера
Спаечная КН с повторным оперативным вмешательством	2 (11,7)	12 (46,2)	<0,05
Сепсис	4 (23,5)	7 (26,9)	> 0,1
Синдром холестаза	2 (11,7)	3 (11,5)	> 0,1

У 40 детей с СКК была исследована концентрация цитруллина в сыворотке крови для оценки его прогностической значимости. Данный показатель мы

определяли у детей в возрасте от 2 месяцев до 1,5 лет. Для этого исследовалась сыворотка крови методом тандемной масс-спектрометрии. Кровь брали натощак, вне инфузии ПП. Обязательным условием было проведение анализа по окончании раннего послеоперационного периода. Было взято 47 образцов сухих пятен крови у 40 детей (29 детей основной группы и 11 детей группы контроля). Концентрация цитруллина различалась у детей с ХКН и детей из группы сравнения, однако различия не были статистически значимыми (табл. 3.9).

Таблица 3.9 Концентрация цитруллинов на сыворотке крови у части пациентов основной группы (n=29) и группы сравнения (n=11), мкМ/л, М (min; max).

	Основная группа	Группа сравнения	U-критерий Манна-Уитни
Уровень цитруллина	13,5 \pm 1,8 (2,9; 41,1)	20,6 \pm 2,5 (6,3; 37,2)	>0,05

Выявлена слабая отрицательная корреляционная связь между концентрацией цитруллина сыворотки и длительностью ПП у детей основной группы, статистически недостоверная ($r = -0,16$, $p > 0,05$).

Таким образом, дети с синдромом ХКН имеют возможности реабилитации: доля больных, нуждающихся в ПП уменьшается, составляя к 1 году жизни 90%, к 2 годам – 70%, к 3 годам 60%, к и 5 годам – 42% и 30% соответственно. Средний возраст достижения полной адаптации к энтеральному питанию составил 2,15 лет. На вероятность отмены парентерального питания к возрасту 3 лет влияет причина ХКН: среди детей, завершивших парентеральное питание преобладают дети, оперированные по поводу ВПР кишечника, а среди детей, остающихся зависимыми от внутривенного питания, больше детей с протяженными формами аганглиоза кишечника. Определение концентрации цитруллина в сыворотке может быть перспективным методом оценки функциональной активности пула энтероцитов, но объем результатов нашего исследования не позволил сделать окончательный вывод.

Клиническое наблюдение. Девочка Е., от матери 21 года с неотягощенным анамнезом, от 2 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания; на 32 неделе выявлена кишечная непроходимость, многоводие. Роды II, на 34 неделе, масса при рождении 2700 г, длина 45 см, ОГ 35 см, ОГр 34 см, по Апгар 6/7 баллов, состояние тяжелое за счет синдрома дыхательных расстройств (4 балла по шкале Сильвермана), неврологической симптоматики (синдром угнетения), морфофункциональной незрелости. На 1 сутки жизни проведена операция – лапаротомия, резекция участка атрезированной тощей кишки, илеостомия. Интраоперационная картина – атрезия подвздошной кишки на уровне 35 см от ИЦУ. В возрасте 1 месяца жизни выполнена повторная операция - наложение илео-илеоанастомоза. В послеоперационном периоде сохранялись явления кишечной непроходимости, перенесла КАИ бактериально-грибковой этиологии. Для дальнейшего лечения была переведена в ДГКБ№13 им.Н.Ф.Филатова. При поступлении тяжесть состояния девочки была обусловлена течением генерализованной инфекции, низкой кишечной непроходимостью. Проводилась антибактериальная, противогрибковая, иммунокорректирующая терапия. По стабилизации состояния в возрасте 2 месяцев жизни проведено оперативное вмешательство: наложение илео-илеоанастомоза. Послеоперационный период осложнен перфорацией ТК, повторно оперирована: релапаротомия, санация брюшной полости, выведение еюно- и илеостомы. С 4 п/о суток начато трофическое ЭП расщепленной смесью, с 13 послеоперационных суток начато трофическое кормление в отводящую стому расщепленной смесью в половинном разведении для восстановления перистальтики отключенных петель ПдК и профилактики нарушений пассажа после закрытия стомы (рис. 3.6 а). В позднем послеоперационном периоде перенесла катетер-ассоциированный сепсис (высев из крови *Kl.pneumoniae*), неоднократные обострения бронхолегочной дисплазии. В возрасте 4 месяца выполнена операция наложения еюно-илеоанастомоза (рис.3.6.в). На момент операции длина Пдк кишки была 7см, ТоК около 20 см, ИЦУ и ТлК были сохранены.

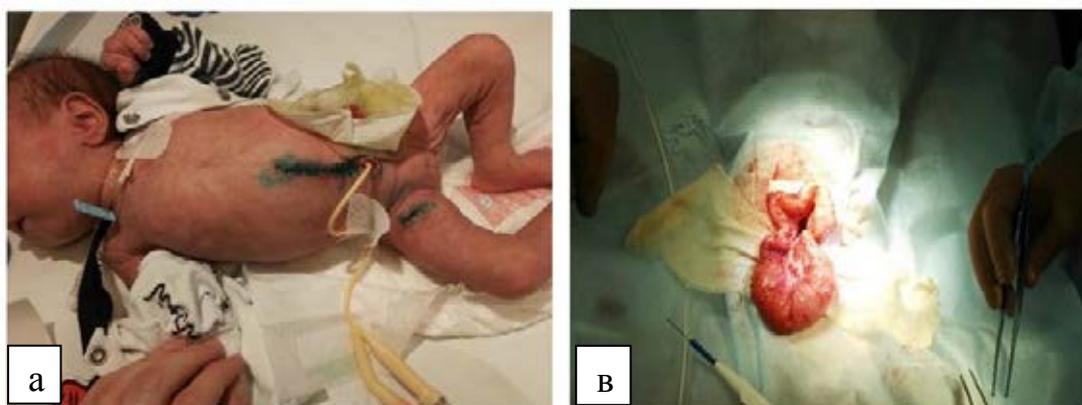


Рисунок 3.6. Девочка Е.: а - кормление в отводящую стому (через катетер Фолея); в - интраоперационная картина на момент закрытия еюностомы.

В послеоперационном периоде ЭП расширилось медленно, начата дотация гиперкалорийной смеси Инфатрини, введен кукурузный крахмал в виде добавки в смесь для повышения калорийности, однако, на фоне дальнейших попыток расширения ЭП и введения прикорма происходили срывы кишечной адаптации в виде нарастания патологических потерь со стулом, потери в весе, лабораторных проявлений воспалительного синдрома. У ребенка была констатирована ХКН. В возрасте 7 месяцев ребенку был установлен тЦВК Бровиак, мать девочки была обучена методике проведения ПП. В возрасте 9 месяцев, с весом 5200 г ребенок был выписан на ДПП. На рис.3.7 представлена фотография девочки Е. на момент поступления в нашу клинику и в возрасте 6 месяцев в момент подготовки к ДПП.

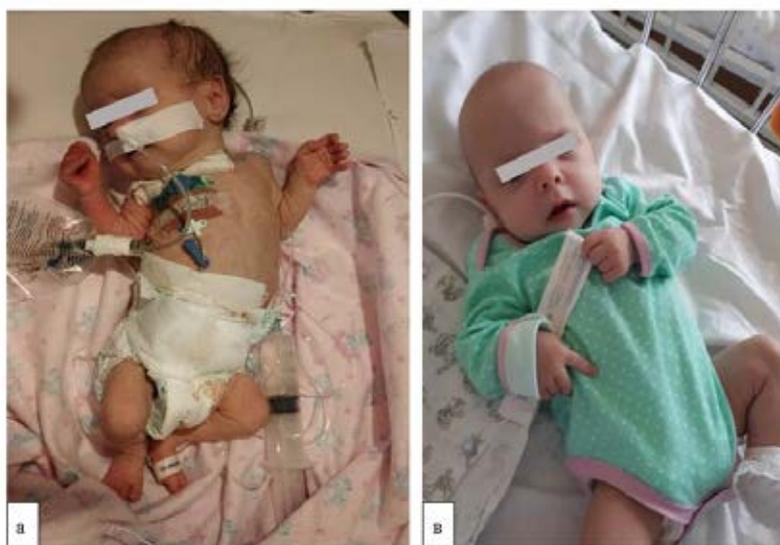


Рисунок 3.7. Фотография ребенка Е: а - в день поступления в ДГКБ №13 им.Н.Ф.Филатова (2 месяца); в - в возрасте 6 мес после завершения хирургического лечения.

В настоящее время возраст ребенка 1,5 года, начата программа отмены ПП (переход на интермиттирующий режим инфузий). Физическое развитие ребенка остается ниже среднего, но вес соответствует росту, в динамике отмечается снижение степени SDS-отклонений и нормализация соотношения массы тела на рост) (табл.3.10). Прогноз для отмены ПП у девочки Е. благоприятный.

Таблица 3.10. Антропометрические показатели ребенка Е. в динамике.

Возраст измерения	Рост, см (Z-отклонение роста на возраст)	Вес, г (Z-отклонение веса на возраст)	ИМТ (Z-отклонение ИМТ)
при рождении	45 (-2,7)	2700 (-1,7)	13,33 (-0,1)
при поступлении	45 (-6,4)	2280 (-5,8)	11,26 (-4,1)
6 месяцев	54 (-6,4)	3800 (-5,85)	13,03 (-3,6)
12 месяцев	69 (-3,5)	7230 (-3,0)	16,11 (-1,1)
18 месяцев	74 (-1,9)	9800 (-3,0)	17,30 (-0,3)

3.5. Длительность госпитализаций детей с хронической кишечной недостаточностью

Длительность наблюдения пациентов, включенных в исследование, составила от 1 до 5 лет, медиана – 820 дней (min.194; max.1080 дней), то есть 2,27 лет. За время наблюдения дети получали стационарное и амбулаторное лечение.

Наиболее длительной была первичная госпитализация, включавшая хирургическое лечение, интенсивную терапию, послеоперационный период, установку долгосрочного ЦВК и подбор оптимального сочетания ЭП и частичного ПП. Длительность первичной госпитализации у детей обеих групп (n=124) составила $142,93 \pm 8,62$ дней (min.11; max. 311дней).

При сравнении длительности первичной госпитализации у детей с ХКН и без нее выявлено, что этот показатель значимо выше у детей основной группы ($p < 0,05$). При этом, различия средней длительности повторных госпитализаций в год в обеих группах различались не достоверно $p > 0,05$ (табл. 3.11).

Таблица 3.11. Длительность госпитализаций у детей основной группы (n=82) и группы сравнения (n=42), $M \pm m$ (min; max).

	Основная группа	Группа сравнения	U-критерий Манна-Уитни
Первичная госпитализация, койко-дни	$157,02 \pm 9,6$ (32; 311)	$111,05 \pm 15,9$ (13; 249)	$<0,05$
Повторные госпитализации по поводу основного заболевания, койко-дни в год	$24,0 \pm 3,9$ (0; 142)	$12,5 \pm 4,1$ (0; 59)	$>0,05$

Таким образом, длительность первичной госпитализации у детей с хронической кишечной недостаточностью существенно выше, чем у детей группы сравнения, а различия в длительности повторных госпитализаций не достоверны, что свидетельствует об эффективности амбулаторно оказываемой этим детям помощи.

3.6. Частота и структура осложнений у детей с хронической кишечной недостаточностью

3.6.1. Белково-энергетическая недостаточность и задержка физического развития

Оценка параметров ФР у детей основной и контрольной групп, регулярно наблюдавшихся по ПР, проводилась при поступлении в клинику и далее в декретированные сроки (в 6, 9, 12, 18 и 24 месяца). Из анализа были исключены дети, выбывшие из ПР.

У детей с низким ФР (z-индекс роста на возраст менее 2σ), согласно классификации Joosten H. [4, 35], мы констатировали хроническую БЭН, у детей с изолированным дефицитом массы тела (z-индекс массы тела на возраст менее 2σ) – острую БЭН. Отдельно регистрировалось число детей с дефицитом массы тела на рост (z-индекс ИМТ менее 2σ).

Мы проанализировали доли детей с отклонениями в параметрах ФР (рост на возраст, масса тела на возраст, масса тела на рост) на момент начала наблюдения в программе реабилитации и в возрасте 1 года жизни.

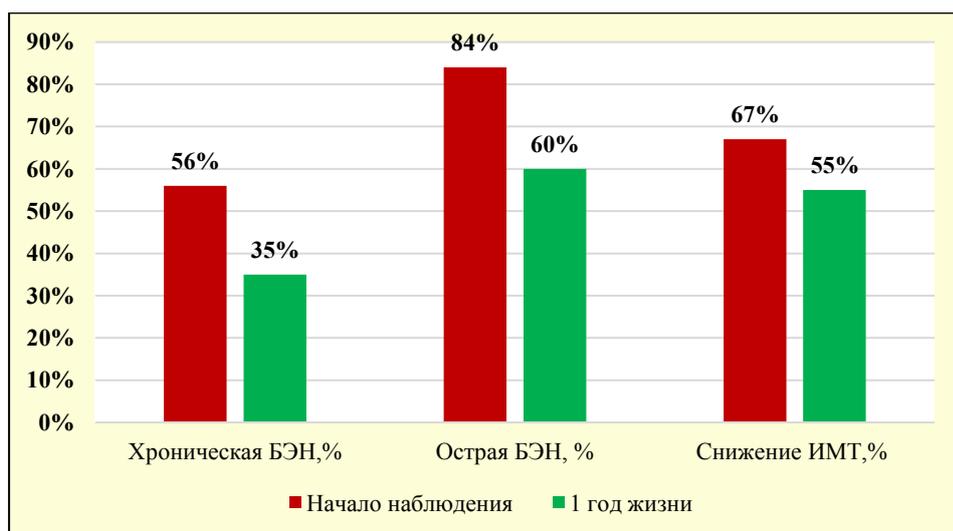


Рисунок 3.8. Уменьшение доли детей с острой и хронической БЭН в динамике.

Выявлено, что доля детей основной группы с хронической БЭН (задержка роста) уменьшилась с 56% вначале наблюдения до 35% к 1 году жизни ($p < 0,05$), доля детей с острой БЭН (потеря массы тела) снизилась с 84% до 60% ($p < 0,05$). Доля детей с низким ИМТ (z-индекс ИМТ менее 2σ) уменьшилась с 67% до 55%, но различия статистически не значимы (рис. 3.8).

Средние показатели физического развития детей с ХКН, наблюдавшихся в ПР, приблизились к норме к 1 году жизни: Z-отклонение рост/возраст и масса тела/возраст достоверно снижались к 1 году жизни ($p < 0,05$); степень отклонения z-индекса ИМТ также уменьшалась, однако различия не были статистически значимы ($p > 0,05$) (табл.3.12, рис. 3.9).

Таблица 3.12. Динамика отклонения параметров физического развития у детей с ХКН ($n=82$), $M \pm m$.

Z-индекс	Начало наблюдения	1 год	Критерий Уилкоксона
рост/возраст	$-2,83 \pm 0,28$	$-1,28 \pm 0,23$	$< 0,05$
вес/возраст	$-3,46 \pm 0,24$	$-2,37 \pm 0,28$	$< 0,05$
ИМТ	$-2,60 \pm 0,25$	$-2,22 \pm 0,30$	$> 0,05$

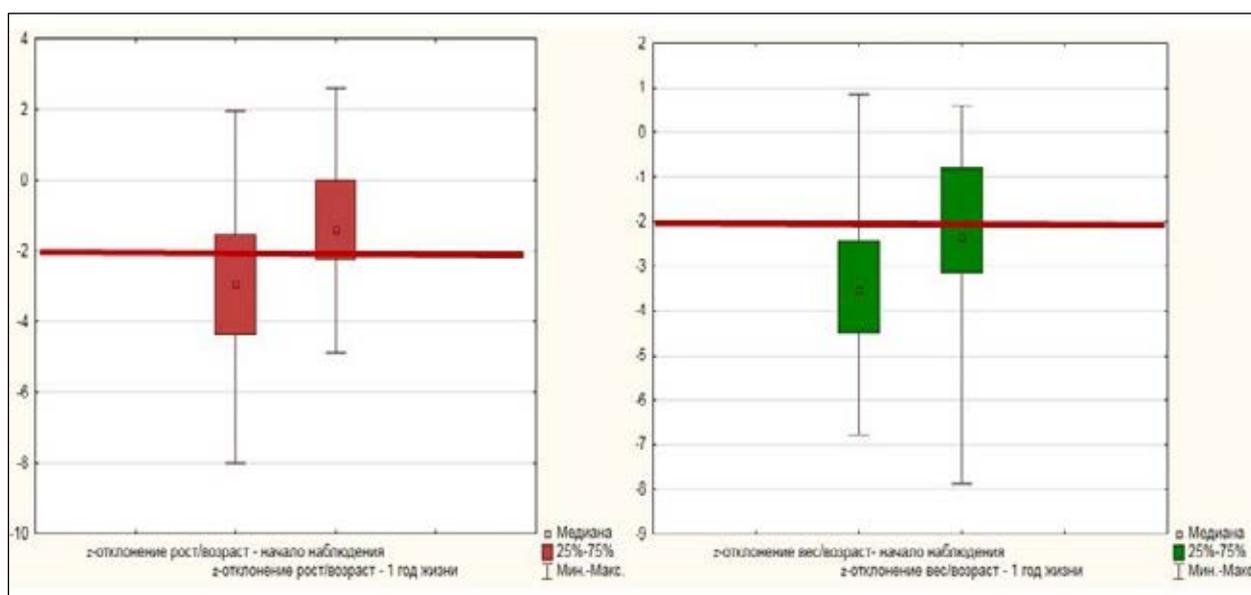


Рисунок 3.9. Улучшение показателей физического развития у детей с ХКН, наблюдавшихся в программе реабилитации.

При сопоставлении параметров физического развития у детей основной группы и группы сравнения выявлено, что рост детей и степень отклонения z-индекса роста на возраст значимо не отличались ($>0,05$). Выявленное нами среднее значение Z-индекса роста, равное $-1,28$ свидетельствует о том, что ФР детей с ХКН приближается к норме.

Масса тела детей основной группы, а также z-индекс массы тела и z-индекс ИМТ в основной группе были статистически значимо ниже, чем у детей группы сравнения, что свидетельствует о сохраняющейся проблеме дисгармоничности ФР у детей с ХКН (табл.3.13).

Таблица 3.13. Показатели физического развития у детей основной группы (n=82) и группы сравнения в возрасте 1 года жизни (n=42), $M \pm m$ (min; max).

Параметр	Основная группа	Группа сравнения	U-критерий Манна-Уитни
Рост, см	$71,3 \pm 0,54$ (62; 82)	$73,0 \pm 1,39$ (60; 86)	$>0,05$
Масса тела, г	$7715,2 \pm 184,6$ (4150; 10700)	$8483,3 \pm 141,4$ (4560; 11400)	$<0,05$
ИМТ	$15,0 \pm 0,24$ (10,7; 19,9)	$15,7 \pm 0,47$ (10,2; 18,8)	$>0,05$
Z-индекс роста	$-1,28 \pm 0,23$ (-4,9; 2,6)	$-0,9 \pm 0,41$ (-5,2; 1,07)	$>0,05$
Z -индекс веса	$-2,37 \pm 0,28$ (-7,8; 0,6)	$-1,6 \pm 0,44$ (-6,17; 0,9)	$<0,05$
Z -индекс ИМТ	$-2,22 \pm 0,30$ (-7,9; 1,7)	$-1,14 \pm 0,38$ (-4,1; 0,81)	$<0,05$

Таким образом, физическое развитие детей с ХКН, наблюдавшихся в рамках разработанной программы реабилитации, в динамике улучшалось: доля детей с задержкой роста статистически значимо снижалась с 56% в начале наблюдения до 35% к 1 году жизни, а детей с дефицитом массы тела на возраст – с 84% до 60%. К 1 году жизни дети с синдромом ХКН имели среднее физическое развитие, при этом сохранялся дефицит массы тела на рост.

Клиническое наблюдение. Девочка Е., от I беременности, протекавшей на фоне гестоза, анемии; на 30-31 неделе внутриутробного развития выявлено расширение петель кишечника плода. Роды I срочные, вес при рождении 2200 г, длина 47 см, по Апгар 7/7, состояние тяжелое за счет синдрома угнетения, задержки внутриутробного развития (ЗВУР). С 1 суток жизни отмечались срыгивания, вздутие живота, находилась на полном ПП, проводилась антибактериальная терапия. К 1 месяцу жизни состояние стабилизировалось, однако при попытках начать ЭП в трофическом объеме появлялось вздутие живота, обильное застойное отделяемое по желудочному зонду. Была заподозрена болезнь Гиршпрунга, в возрасте 38 суток жизни ребенок был переведен в ДГКБ№13 им.Н.Ф.Филатова. При обследовании по ирригографии гаустрация толстой кишки сглажена, достоверно зоны сужения не определяются (рис.3.10).



Рисунок 3.10. Результаты рентгенконтрастного исследования ребенка Е.: отсутствие гаустрации толстой кишки, сужение диаметра кишки без четкой переходной зоны.

В связи с сохранением кишечной непроходимости (отсутствие самостоятельного стула, застойное отделяемое по желудочному зонду) в возрасте 45 суток жизни была выполнена операция – выведение илеостомы, биопсия толстой и тонкой кишки. Гистологическое исследование подтвердило отсутствие ганглиев в толстой и подвздошной кишке. В послеоперационном периоде сохранялись признаки частичной кишечной непроходимости (рвота, застойное отделяемое по желудочному зонду, при рентгенконтрастном исследовании отсутствие пассажа по кишечнику), что потребовало повторного оперативного вмешательства. В возрасте 1 месяца 23 суток жизни выполнено выведение петлевой еуностомы в средней трети тощей кишки, повторная биопсия стенки тонкой кишки. Гистологическое исследование подтвердило субтотальный аганглиоз кишечника: во всех биоптатах межмышечные ганглии единичные, ганглионарные клетки не определяются (рис.3.11 а и в).

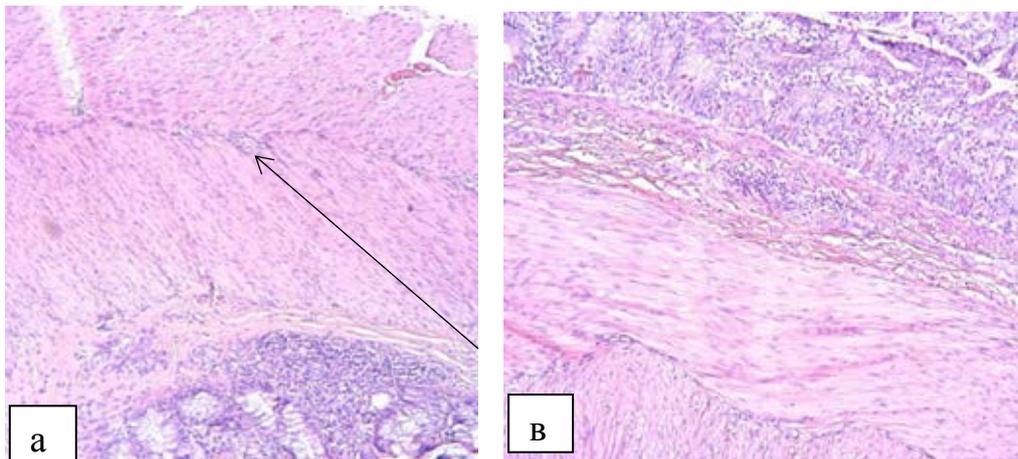


Рисунок 3.11. Гистологическая картина у ребенка Е.: а – толстая кишка (стрелкой указан единственный ганглий), в – тонкая кишка на уровне еюностомы – ганглии отсутствуют.

Ребенку был установлен диагноз субтотального аганглиоза кишечника, констатирована ХКН, начат подбор ПП. В возрасте 3,5 месяцев было выполнено наложение еюно-еюноанастомоза с сохранением илеостомы, а также установка тЦВК для длительного ПП.

Несмотря на наличие гистологически подтвержденного аганглиоза на уровне ТоК, ребенку не была произведена тотальная резекция ПдК во избежание потери адсорбционной поверхности ТК, так как пассаж по илеостоме был адекватным.

Состояние ребенка длительно оставалось тяжелым за счет течения неоднократных КАИ, течения ЦМВ-ассоциированного гепатита. В возрасте 7 месяцев девочка в стабильном состоянии была выписана домой для проведения ДПП. В возрасте 8 месяцев у ребенка развился КАТ, что потребовало замены туннелированного катетера, позднее у ребенка была диагностирована врожденная тромбофилия (дефицит антитромбина III), была начата постоянная терапия НМГ.

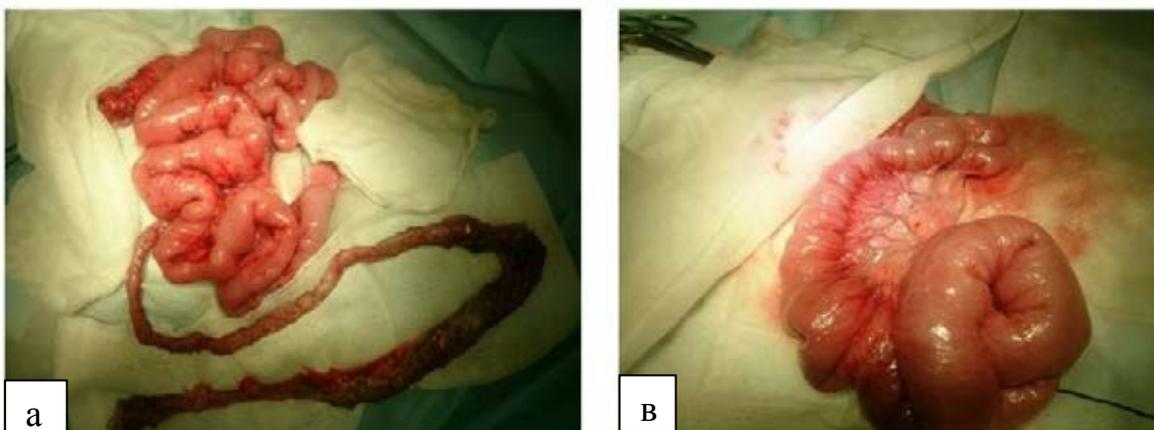


Рисунок 3.12. Интраоперационная картина ребенка Е.: а – суженная аганглионарная толстая кишка, в - неизменная тощая кишка и расширенная подвздошная кишка.

В возрасте 1 года ребенку был выполнен заключительный этап хирургического лечения – тотальная колэктомия, наложение илеоанального анастомоза (рис.3.12).

В настоящее время возраст ребенка 4 года. Ребенок находится на ДПП 3-х компонентным раствором для ПП, объем ЭП в настоящее время не превышает 40% от суточной нормы. Физическое развитие ребенка низкое (Z-отклонение роста -2,95, Z-отклонение массы -2,10), но вес соответствует росту (ИМТ 15,34, SDS ИМТ = 0,31). В динамике отмечается положительная динамика массо-ростовых показателей в виде уменьшения степени Z-отклонения по всем параметрам ФР (табл. 3.14). Нервно-психическое и речевое развитие ребенка соответствует возрасту.

Таблица 3.14. Антропометрические показатели ребенка Е. в динамике.

Возраст измерения	Рост, см (Z-отклонение роста на возраст)	Вес, г (Z-отклонение веса на возраст)	ИМТ (Z-отклонение ИМТ)
при рождении	47 (-1,5)	2200 (-2,8)	9,96 (-2,8)
при поступлении	47 (-4,0)	1940 (-6,1)	8,78 (-5,9)
6 месяцев	55 (-6,5)	3770 (-7,46)	12,46 (-3,7)
12 месяцев	63,5 (-4,60)	6140 (-4,2)	15,23 (-1,4)
18 месяцев	71 (-4,0)	8315 (-2,8)	16,49 (-4,0)
24 месяцев	76 (-3,86)	9700 (-2,3)	16,79 (-0,4)
36 месяцев	87 (-2,77)	11500 (-2,18)	15,19 (-0,6)
48 месяцев	91 (-2,95)	12700 (-2,1)	15,34 (0,31)

Прогноз для жизни благоприятный, для отмены ПП в настоящее время неблагоприятный.

У ребенка есть здоровый сибс (младшая сестра), которая также имеет отклонения в параметрах ФР (в возрасте 1 года рост 74 см, вес 8 кг, Z-отклонение роста -1,69, Z-отклонение массы -1,91, ИМТ14,61, Z-отклонение ИМТ = -0,32). Мать девочек имеет рост 162 см. Вероятно, кроме основного заболевания, у ребенка Е. есть конституциональные особенности физического развития.

3.6.2. Осложнения длительного центрального венозного доступа

На момент начала наблюдения генерализованная инфекция имела место у 39% детей, что подтверждалось наличием симптомов интоксикации, повышением уровня воспалительных маркеров (СРБ, ПКТ), положительными гемокультурами (33% наблюдений). Предположительными входными воротами был ЦВК (катетер-ассоциированная инфекция) и кишечник (транслокация микрофлоры на фоне хронического энтерита/энтероколита, СИБР).

У детей, наблюдавшихся в ПР мы регистрировали все катетер-ассоциированные осложнения, среди которых встречались катетер-ассоциированные инфекции, катетер-ассоциированные тромбозы, механическое повреждение катетера.

Уход за любыми типами ЦВК осуществлялся в соответствии с клиническими рекомендациями по профилактике катетер-ассоциированных инфекций и уходу за центральным венозным катетером с использованием АНТТ – технологии. Тем не менее, нами были выявлены значимые различия частоты катетер-ассоциированных инфекций и объединенных механических и тромботических осложнений при применении стандартных и защищенных ЦВК (табл. 3.15).

Таблица 3.15. Частота катетер-ассоциированных инфекций при использовании различных типов ЦВК, $M \pm m$, случаи на 1000 койко-дней.

	Стандартный ЦВК	Защищенный ЦВК	U-критерий Манна-Уитни
Все катетер-ассоциированные инфекции	16,22±2,94	6,06±1,3	< 0,05
Катетер-ассоциированный сепсис	11,67±2,12	2,58±0,87	< 0,05
Локальная инфекция в локусе катетера	4,56±1,84	3,48±1,04	> 0,05
Механические осложнения и тромбозы катетера	6,6±2,21	1,7±0,55	= 0,05

У наблюдаемых нами пациентов в структуре возбудителей, высеваемых из крови или из удаленных ЦВК, преобладали бактериальные моноинфекции – 17 эпизодов (33,3%); на втором месте оказались грибковые моноинфекции – 11 эпизодов (21,6%), на третьем - бактериальные ассоциации из нескольких видов микроорганизмов - 9 (17,6%), далее в порядке убывания по частоте располагались бактериально-грибковые микст-инфекции – 3 (5,9%) и ассоциации из нескольких видов грибов – 1 (1,9%); в 5 случаях (19,7%) яркая клиника септического процесса не сопровождалась высевом из крови какого-либо возбудителя (табл. 3.16).

Таблица 3.16. Количество эпизодов катетер-ассоциированных инфекций различной этиологии у детей основной группы (n=82), n (%)

Этиология возбудителя	Количество эпизодов
Бактериальные моно-инфекции	15 (33,3%)
Грибковые моноинфекции	10 (21,6%)
Бактериальные микст-инфекции	8 (17,6%)
Грибковые микст-инфекции	1 (2%)
Бактериально-грибковая микст инфекция	3 (6%)
Возбудитель не выявлен	9 (19,5%)

В случае бактериальной моноинфекции у наших пациентов преобладающими были грамположительные кокки – *Staphylococcus* (*S.epidermidis*, *S.aureus*), *Streptococcus* (*S.parasanguinius* и *S.acidominimus*) – 66,7% (суммарно), на втором месте - грамотрицательные палочки - *Klebsiella spp.* (26%) и *Acinetobacter spp.* (6,6%). При бактериальных микст-инфекциях чаще всего встречались сочетания грамположительной кокковой флоры и грамотрицательных представителей семейства энтеробактерий: *S.aureus* + *Kl.pneumoniae*, *S.haemoliticus* + *E.coli*, *St.haemoliticus* + *St.warneri*+ *E.faecium* + *Kl.pneumoniae*, *Micrococcus.luteus* + *Acinetob.calcoaceticus*, реже встречались сочетания нескольких видов грамположительных кокков (*S.haemoliticus*+*S.epidermidis*) (рис.3.13).

По числу высеваемых микроорганизмов преобладали ассоциации из двух видов микробов, однако, в качестве единичных случаев встречались высевы трех и четырех различных возбудителей.

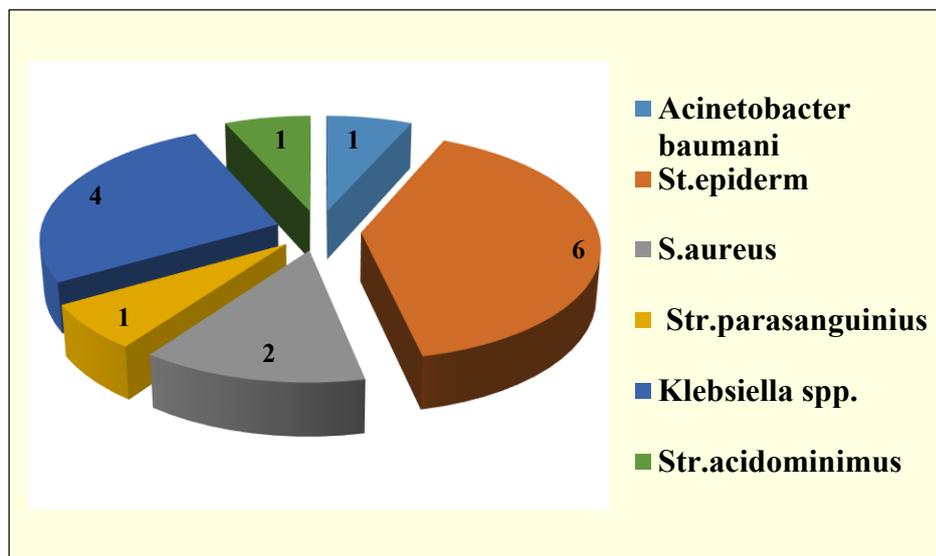


Рисунок 3.13. Количество эпизодов высевок бактериальной флоры при системных катетер-ассоциированных инфекциях, n.

Среди возбудителей грибковых инфекций преобладали представители дрожжеподобных грибов Candida (C. crusei, C. albicans, C. parapsilosis, C. guilliermondii), реже встречались другие микроорганизмы (Malazzesia furfur) и грибковые микст-инфекции (рис.3.14).

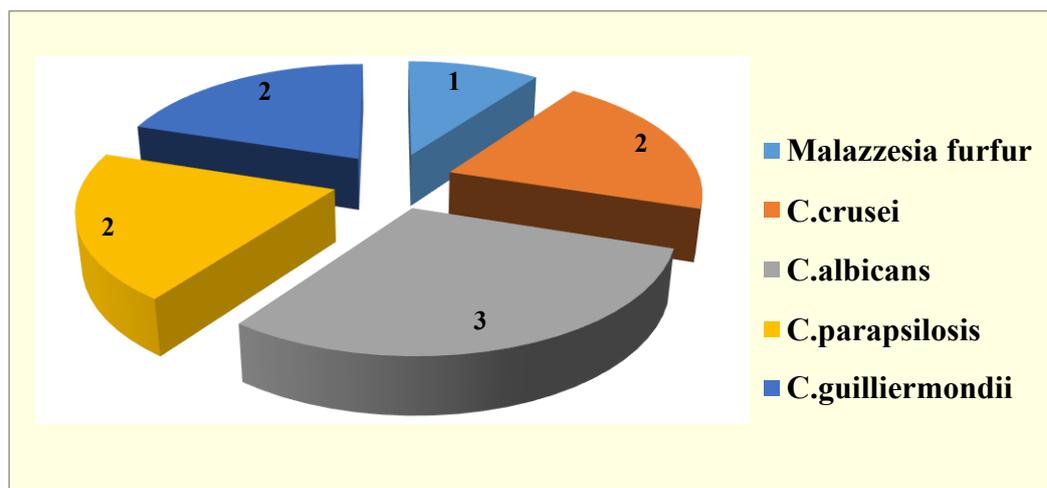


Рисунок 3.14. Количество эпизодов высевок грибковой флоры при системных катетер-ассоциированных инфекциях, n.

Для проведения ПП в домашних условиях использовались только защищенные устройства центрального венозного доступа (табл.3.17). Средняя длительность использования защищенных устройств для длительного венозного доступа у наблюдавшихся детей составила от 4 до 2441 дней, в среднем, одно устройство использовалось $639,7 \pm 66$ дней.

Таблица 3.17. Количество и длительность использования устройств центрального венозного доступа.

Вид центрального катетера	Использованные устройства, шт	Использованные устройства, шт/реб	Длительность использования, катетеро-дней
РСС-катетер	7	0,09	82,14
Туннелированный катетер Broviac/Hickman	106	1,39	385,42
Порт-система	12	0,16	168,67

Для достоверной оценки частоты различных осложнений у детей с ХКН при применении защищенных устройств сосудистого доступа была изучена частота различных типов осложнений на 1000 катетеро-дней (табл.3.18).

Таблица 3.18 Частота осложнений у детей с хронической кишечной недостаточностью на 1000 катетеро-дней, $M \pm m$.

Вид осложнения	Случаев/1000 катетеро-дней
Все катетер-ассоциированные инфекции	$3,23 \pm 0,81$
Катетер-ассоциированный сепсис	$1,78 \pm 0,5$
Локальная инфекция в локусе катетера	$1,44 \pm 0,45$
Катетер-ассоциированный тромбоз	$1,6 \pm 0,52$
Механическое повреждение катетера	$1,93 \pm 0,3$

У детей с ХКН за период с установки долгосрочного защищенного катетера было зарегистрировано всего 187 случаев катетер-ассоциированных осложнений. Наибольшее число осложнений составляли катетер-

ассоциированные инфекции – 84/187 (45%), среди которых катетер-ассоциированный сепсис – 46/187 (25%) и локальные (местные) инфекции в месте входа ЦВК – 38/187 (20%). На втором месте были механические повреждения катетера – 66/187 (35%), на последнем месте - катетер-ассоциированные тромбозы – 37/187 (20%) (рис.3.15).

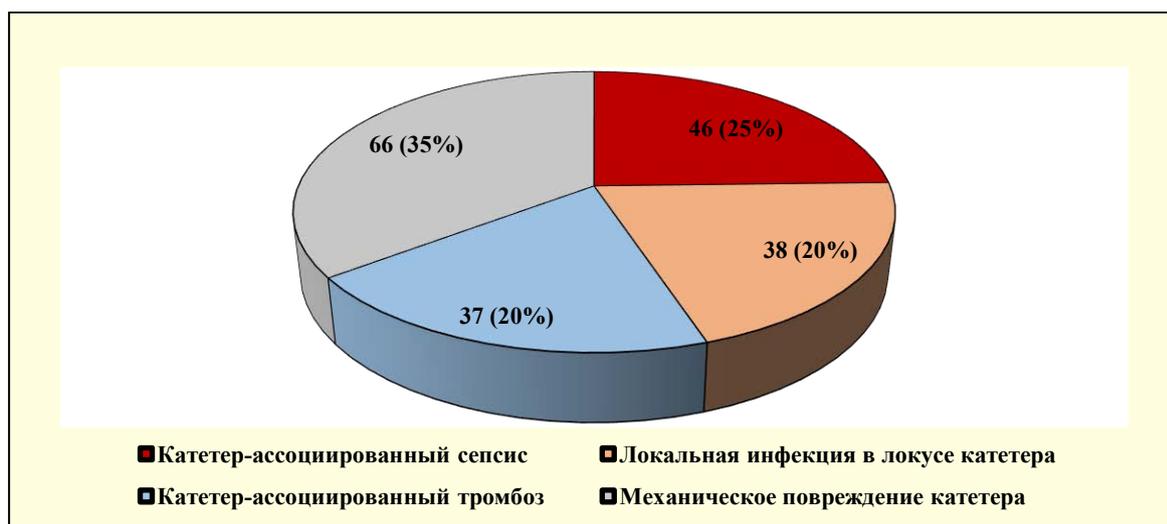


Рисунок 3.15. Структура осложнений центрального венозного доступа у детей с ХКН (n=82).

Выявлена прямая достоверная корреляция средней силы ($r_s=0.49$; $p=0.02$) между длительностью стояния туннелированных ЦВК и частотой системных КАИ.

Лечение системной инфекции проводилось по общим правилам лечения генерализованного инфекционного процесса с применением антибактериальных и противогрибковых препаратов с учетом степени тяжести состояния, выявленного возбудителя, его чувствительности к антибактериальным и противогрибковым препаратам.

Все дети с КАТ были консультированы гематологом и обследованы на врожденные тромбофилии. Среди 29 пациентов, перенесших КАТ, у 11 детей (37,9%) была диагностирована тромбофилия (среди мутаций были выявлены полиморфизмы в гене фактора Лейдена, протромбина, метилентетрагидрофолат-редуктазы, тканевого ингибитора плазминогена). Детям с КАТ мы назначали

длительную анти тромботическую терапию (НМГ) в дозе от 100 до 200 ед/кг/сут в 1 – 4 введения. Эффект профилактического назначения антикоагулянтов детям с ХКН, носителям устройств длительного венозного доступа не изучался.

Для оценки безопасности проведения ПП в домашних условиях нами была изучена частота катетер-ассоциированных инфекций в период лечения ребенка в стационаре и в период ДПП (табл.3.19).

Данный показатель был выбран нами как критерий безопасности проведения инфузий в домашних условиях, так как наибольшее беспокойство при проведении ПП немедицинским персоналом вызывает именно возможность инфицирования катетера.

Таблица 3.19 Катетер-ассоциированные осложнения в период стационарного лечения и домашнего ПП, случаев на 1000 катетеро-дней, $M \pm m$.

Вид осложнения	Лечение в стационаре	Домашнее ПП	U-критерий Манна-Уитни
Все катетер-ассоциированные инфекции	15,9 ± 3,0	5,3 ± 1,21	<0,05
Катетер-ассоциированный сепсис	10,2 ± 2,3	2,8 ± 0,9	<0,05
Тромбозы и механические повреждения катетера	5,6 ± 1,8	1,9 ± 0,8	<0,05

Общее число инфекционных осложнений и катетер-ассоциированного сепсиса в частности, в период проведения домашнего ПП были статистически значимо ниже, чем в период лечения в стационаре (<0,05)). Объединенная частота тромботических эпизодов и механических повреждений катетера также достоверно различалась: частота данного вида осложнений статистически значимо ниже была в период домашнего ПП (рис.3.16).

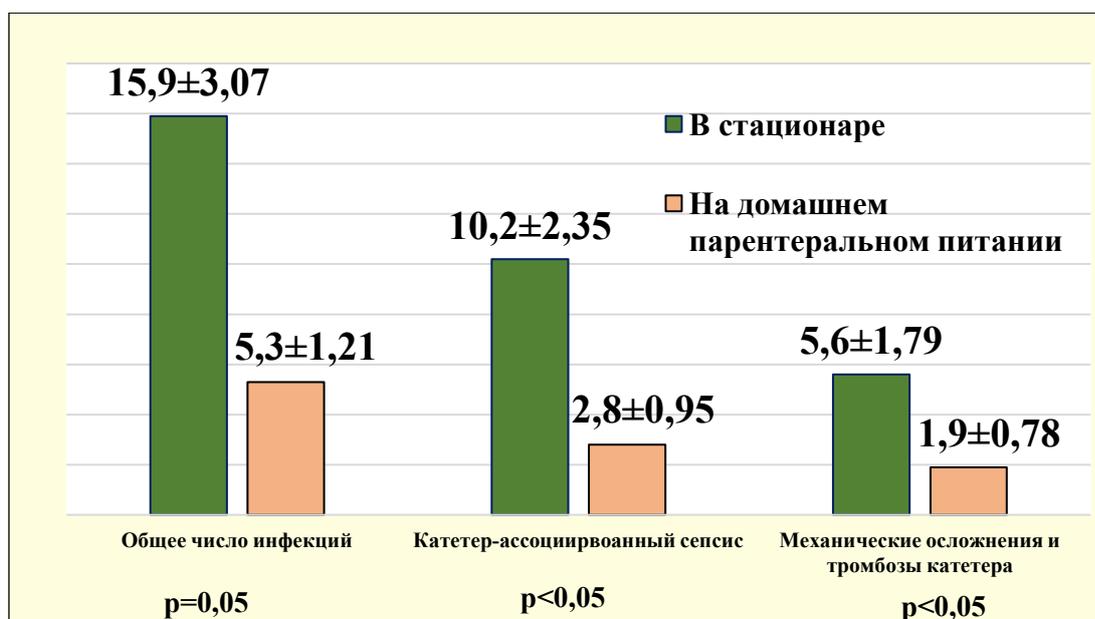


Рисунок 3.16. Снижение частоты осложнений ЦВД в период стационарного лечения и домашнего ПП.

Таким образом, частота катетер-ассоциированных инфекционных осложнений у детей, получающих длительное ПП через защищенный венозный доступ препаратами "три-в-одном" при условиях ухода за ребенком обученным лицом и контроля осложнений, составляет не более $3,23 \pm 0,81$ случаев на 1000 катетеро-дней, число катетер-ассоциированных тромбозов – $1,6 \pm 0,52$, а механических осложнений – $1,93 \pm 0,3$.

Применение защищенных устройств длительного сосудистого доступа позволяет статистически значимо снизить частоту катетерных осложнений. Частота катетер-ассоциированного сепсиса при домашнем парентеральном питании была статистически значимо ниже, чем в период проведения парентерального питания в стационаре.

3.6.3. Осложнения со стороны гепатобилиарной системы

Гепатобилиарные осложнения изучались у детей основной группы и группы сравнения. Синдром цитолиза и/или холестаза, наблюдался у абсолютного большинства пациентов обеих групп. Мы оценивали доли детей, имевших более 1 эпизода цитолиза с повышением трансаминаз более 5 (в среднем до 7.5 раз выше верхней границы возрастной нормы) или холестаза с повышением прямого билирубина за период наблюдения. Однако, до отнесения данных проявлений к IFALD мы исключали иные состояния, которые могли независимым образом обуславливать появление синдромов цитолиза и холестаза.

Всем детям со стойким синдромом цитолиза проводилось обследование на наличие вирусных гепатитов, оппортунистических инфекций (вирус простого герпеса (ВПГ) 1,2, 6 типа, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), вирус Эбштейна-Барр (методом ИФА и ПЦР). Под стойким цитолизом мы понимали длительное (более 2 недель) сохранение повышенной концентрации АЛТ и АСТ в сыворотке крови. При прогрессирующем увеличении данных биохимических показателей проводилось обследование для исключения генетически обусловленных заболеваний печени. Эпизоды с повышением концентрации печеночных ферментов малой (менее двух недель) длительности или до уровня менее 5 норм не рассматривались как повод для постановки IFALD.

Активная ЦМВ инфекция (критерием которой был положительный ПЦР и/или ИФА) была выявлена у 10 детей из 82 детей основной группы (14,5%), а вирус Эбштейна-Барр – у 2 (2,5%) детей основной группы. В группе сравнения активная ЦМВ-инфекция была обнаружена у 5 из 42 (12%) детей.

К имеющим проявления IFALD могли быть с достаточной степенью уверенности отнесены 21 ребенок основной группы (26%) и 10 детей группы сравнения (24%). Разница долей была недостоверной ($p > 0,05$). Наличие стойких признаков синдрома цитолиза у детей из группы сравнения, то есть детей, перенесших резекцию кишечника, но не имевших признаков зависимости от ПП в исходе 3 месяцев после операции, свидетельствует о ведущей роли нарушенных функций кишечника в формировании IFALD, а не ПП как такового.

У троих детей основной группы (4%) ввиду стойкого цитолиза и холестаза, который мы не могли с уверенностью отнести к проявлениям IFALD, продолжался дифференциально-диагностический поиск, в результате которого были выявлены генетически обусловленные заболевания (2 ребенка с нарушением экскреции желчных кислот, 1 ребенок – гетерозигота по синдрому Жильбера).

Клинико-инструментальными показателями синдрома холестаза были периодическая ахолия стула, темный цвет мочи, выявление сладжа желчи или конкрементов в желчном пузыре. Лабораторными проявлениями синдрома холестаза были повышение уровня общего и прямого билирубина, ЩФ, ГГТП (табл.3.20).

Таблица 3.20. Лабораторные маркеры холестаза у детей с ХКН (n=82).

Параметр	Среднее значение, M+m (min; max)	Референтные значения
Общий билирубин, мкмоль/л	78,6 ± 19,53 (13-206)	1,7 – 20,7
Прямой билирубин, мкмоль/л	41,8 ± 11,0 (5.4-118)	0,0 – 3,4
ГГТ, МЕ/мл	261,9 ± 67,3 (83-558)	1,0 – 177,0

При подсчете частоты синдрома холестаза учитывалось число детей, имевших более 1 эпизода холестаза вне течения системной бактериальной/грибковой инфекции. Встречаемость данного состояния у детей основной группы составляла 45/82 (55%), превышая у таковую у детей группы сравнения - 7/42 (17%) (p<0,05). Тенденция к более высокой частоте выявления синдрома холестаза у детей с ХКН по сравнению с детьми без ХКН может быть объяснена более длительным отсутствием ЭП и наличием инфекционно-воспалительных осложнений у детей основной группы.

ЖКБ была диагностирована у 9/82 (11%) детей основной группы и 3/42 (7%) детей группы сравнения.

Печеночно-клеточную недостаточность, критерием которой были гипербилирубинемия, снижение белково-синтетической функции печени, мы

наблюдали у детей 3/82 (4%) основной группы, двое из которых имели сопутствующее заболевание печени (нарушение экскреции желчных кислот). Таким образом, только один ребенок имел печеночно-клеточную недостаточность на фоне предполагаемого IFALD.

Среди детей группы сравнения детей с печеночной недостаточностью не было.

Для профилактики и лечения гепатобилиарных осложнений мы назначали гепатопротекторную терапию УДХК в дозе 15-30 мг/кг/сут, а также терапию адеметеонином 5-20 мг/кг/сут. Эффективность данной терапии в нашем исследовании не оценивалась.

Таким, образом, среди детей с хронической кишечной недостаточностью число больных, имеющих эпизоды цитолиза и холестаза, характерные для IFALD, достигает 26%; такие же эпизоды имеют место и среди детей с пострезекционным синдромом мальабсорбции, не получающих длительного парентерального питания.

Формирование печеночно-клеточной недостаточности за период наблюдения отмечено у 4% детей с хронической кишечной недостаточностью, в основном, у пациентов, имевших другое серьезное заболевание печени.

Доля детей, имевших изолированный синдром холестаза и ЖКБ была выше среди детей с хронической кишечной недостаточностью, чем в группе сравнения.

3.6.4. Метаболические нарушения у детей с хронической кишечной недостаточностью

При включении детей в ПР мы оценивали кислотно-щелочное состояние. Разнонаправленные метаболические нарушения встречались у 56% пациентов на момент включения в ПР, при этом чаще встречался метаболический ацидоз (70% всех случаев нарушений КЩС), реже метаболический алкалоз (10%), сочетанные нарушения регистрировались в 20% случаев. Электролитные нарушения в виде гипокалиемии, гипонатриемии, гипохлоремии встречались чаще у детей с сочетанными резекциями ТК и ТлК (39% наблюдений).

В динамике мы оценивали КЩС и уровень электролитов у всех детей, наблюдавшихся в ПР. Рецидивирующие нарушения КЩС наблюдались у большинства больных с ХКН - 51/82 (62%). В группе сравнения частота нарушений КЩС была достоверно ниже – 18/42 (43%) ($p < 0,05$). У детей с ХКН чаще встречался метаболический ацидоз - у 38/82 (46%) детей (табл.3.21).

Таблица 3.21. Количество детей с нарушениями КЩС в основной группе (n=82) и в группе сравнения (n=42), n (%).

Тип нарушения	Основная группа	Группа сравнения	Хи-квадрат Пирсона
Дети с рецидивами метаболического ацидоза	38 (46%)	15 (36%)	<0,01
Дети с рецидивами метаболического алкалоза	13 (16%)	3 (7%)	<0,01
Всего детей с нарушениями КЩС	51 (62%)	18 (43%)	<0,01

Клинические проявления метаболического ацидоза включали нарушения общего состояния (вялость, сонливость или, напротив, беспокойство, монотонный крик), неврологическую симптоматику (синдром угнетения, нарушения координации, шаткая походка), выраженную жажду. У некоторых детей мы наблюдали D-лактат-ацидоз, критерием которого мы считали упорное снижение pH и BE крови в сочетании с повышенным газообразованием,

выявляемым как клинически, так и по данным УЗИ-исследования и рентгенографии (расширением петель кишечника без утолщения стенок кишки или признаков кишечной непроходимости), не сопровождавшиеся признаками воспалительного синдрома или гипоксии.

Коррекция метаболического ацидоза проводилась согласно общим правилам интенсивной терапии с использованием плазмозамещающих и корригирующих инфузионных растворов (бикарбонат натрия 5%, трисоль, раствор Рингера и другие).

Рецидивы метаболического алкалоза наблюдались у 13/82 (16%) детей основной группы и всегда были обусловлены нарушениями электролитного баланса (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия). Достоверно чаще метаболический алкалоз наблюдался у детей с сочетанной резекцией толстой кишки, что можно объяснить большей потерей солей у данной группы пациентов (табл. 3.21).

Таблица 3.21. Количество детей с нарушениями КЩС в основной группе с сохраненной (n=60) и удаленной (n=22) толстой кишкой, n (%).

Тип нарушения	ТлК сохранена	ТлК удалена	Хи-квадрат Пирсона
Дети с рецидивами метаболического ацидоза	30 (50%)	8 (36,5%)	= 0,13
Дети с рецидивами метаболического алкалоза	3 (5%)	10 (45,5%)	<0,01
Дети без нарушений КЩС	27 (45%)	4 (18%)	-

Клинические проявления метаболического алкалоза неяркие, у детей отмечались такие субъективные признаки, такие как раздражительность, негативное поведение ребенка. Коррекция метаболического алкалоза проводилась путем введения электролитных растворов для купирования дефицита солей (натрия хлорид 0,9% и 10%, калия хлорид 4%, комбинированные электролитные растворы и другие).

Нами была выявлена связь между причиной ХКН и частотой развития различных нарушений КЩС. Так, метаболический ацидоз чаще встречался у детей с ВПР тонкой кишки (42% наблюдений), а частота метаболического алкалоза была существенно выше у детей с протяженными формами аганглиоза кишечника (табл.3.22)

Таблица 3.22. Частота метаболических нарушений у наблюдавшихся детей основной группы с разными причинами ХКН, n (%).

Тип нарушения	ВПР ТК (n=29)	Острый некроз ТК (n=19)	НЭК (n=10)	Протяженный аганглиоз (n=17)	Энтеро- и миопатии (n=7)
Метаболический ацидоз	12 (41%*)	7 (36%)	1 (10%)	2 (12%)	0 (0%)
Метаболический алкалоз	2 (7%)	0 (0%)	1 (10%)	12 (70,5 %**)	1 (14%)

* статистически значимо выше, чем у детей с острым некрозом ТК и НЭК (p<0,05).

** статистически значимо выше, чем у детей с остальными причинами ХКН (p<0,05).

Мы контролировали состояние фосфорно-кальциевого обмена у детей обеих групп в динамике. Выборочно у детей основной группы (n=19) исследовалась концентрация холекальциферола сыворотки, изменения выявлены у 14/19 (73%) больных. Частота нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей основной и контрольной групп статистически достоверно различалась (табл. 3.23).

Таблица 3.23. Встречаемость нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей основной группы (n=82) и группы сравнения(n=42), n (%).

Вид нарушения	Основная группа	Группа сравнения	Хи-квадрат Пирсона
все нарушениям фосфорно-кальциевого обмена	28 (34%)	5 (12%)	<0,05
в том числе гиповитаминозом D	14 (73%)	0	-
в том числе переломы на фоне остеопении	5 (6%)	0	-

Несмотря на высокую частоту нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей на момент начала наблюдения (до 67% детей основной группы имели гипокальциемию или гипофасфатемию при поступлении), состояние фосфорно-кальциевого обмена существенно улучшалось в динамике у детей, наблюдавшихся в ПР (табл.3.24).

Таблица 3.24. Показатели фосфорно-кальциевого обмена у детей с ХКН в начале наблюдения и в возрасте 1 года, $M \pm m$ (референтные значения).

Показатель	Начало наблюдения	1 год
Кальций общий, ммоль/л	$2,1 \pm 0,05$ (2,25 – 2,75)	$2,38 \pm 0,07$ (2,25 – 2,75)
Фосфор, ммоль/л	$1,2 \pm 0,14$ (1,3 – 2,3)	$1,7 \pm 0,10$ (1,3 – 2,3)
Холекальциферол (вит. D3), нг/мл	$24,8 \pm 5,5$ (30-50)	

Для профилактики гипокальциемии и дефицита витамина D3 мы увеличивали дотацию препаратов кальция (максимально до 2 ммоль/кг/сут), доза перорального холекальцерала (2000-3500 МЕ/сут), в некоторых случаях применялись инъекционные формы витамина D3 с содержанием холекальциферола 200 000 - 300 000 МЕ/мл. С целью купирования гипофасфатемии детей с данным нарушением при возможности переводили на ПП комбинированными трехкомпонентными растворами, содержащими в своем составе фосфаты.

Среди возможных нарушений со стороны мочевой системы у обследованных детей нами фиксировались такие осложнения, как транзиторное острое почечное повреждение (критериями которого были повышение уровня мочевины и/или креатинина, снижение кровотока в корковом слое почечной паренхимы и ее гиперэхогенность по данным УЗИ) и кристаллурия/нефрокальциноз. Признаки острого почечного повреждения имели место у 22%

детей основной группы в начале заболевания (или остром периоде после резекции кишечника), купировались после нормализации ВЭБ и КЩС.

В дальнейшем у ряда детей основной группы и группы сравнения отмечались кристаллурия и нефролитиаз. Число детей с кристаллурией и нефролитиазом в основной группе составило 15 (18%) и 7 (17%) в группе сравнения.

При развитии нефрокальциноза и МКБ дети консультировались нефрологом, корректировался водный баланс, назначались препараты, нормализующие кислотность мочи (блемарен, бикарбонат натрия 4% перорально).

Таким образом, среди метаболических осложнений у детей с хронической кишечной недостаточностью ведущее место занимают нарушения кислотно-щелочного равновесия: метаболический ацидоз (46%), метаболический алкалоз (16%). Сочетанные резекции толстой кишки увеличивают вероятность развития метаболического алкалоза. До 34% детей с хронической кишечной недостаточностью имеют нарушения фосфорно-кальциевого обмена, а 18% - обменные нарушения в виде кристаллурии и нефрокальциноза.

3.6.5. Энтериты и энтероколиты у детей с хронической кишечной недостаточностью

У абсолютного большинства пациентов обеих групп неоднократно отмечались эпизоды ухудшения состояния, сопровождавшиеся разнообразной клинической симптоматикой с доминированием следующих симптомов: интоксикация, диспепсия (тошнота, рвота, снижение аппетита), нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника (метеоризм, обильный жидкий стул или задержка стула при наличии жидкого содержимого в полости), патологические примеси в стуле (кровь, слизь). Данную симптоматику в сочетании с наличием воспалительных изменений в копрограмме (обнаружение лейкоцитов и эритроцитов, скрытой крови), обнаружением воспалительных маркеров в сыворотке крови (повышение уровня ПКТ и СРБ, сдвиг лейкоцитарной формулы до юных форм нейтрофилов) мы трактовали как проявления энтерита или энтероколита (в зависимости от наличия сохранных отделов кишки). Четкого различия клинических проявлений симптомокомплекса энтерита и симптомокомплекса колита при существенной потере длины любого из отделов мы обнаружить не смогли.

По показаниям детям проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (11 детей), фиброколоноскопия (6) с прицельной биопсией. По данным гистологического исследования у 7 детей был выявлен хронический энтерит, у 4 детей с тотальной колэктомией и низведением ПдК по биопсии, взятой при ФКС, был выявлен хронический атрофический энтерит.

У 6 детей основной группы при эндоскопическом исследовании были выявлены эрозивно-язвенные поражения слизистой, однако степень поражения и лабораторные показатели не укладывались в критерии диагностики воспалительных заболеваний кишечника.

Факторами риска энтерита и энтероколита были: избыточная пищевая нагрузка (превышение максимально переносимого объема ЭП или неадекватный выбор продукта для ЭП, а также нарушения диетических рекомендаций), СИБР, сохраняющаяся частичная кишечная непроходимость.

У части детей на фоне хронического энтерита/энтероколита и СИБР происходила транслокация бактериальной флоры с развитием генерализованной бактериальной инфекции. У 12 детей с ХКН мы наблюдали 14 эпизодов генерализованной инфекции с совпадением высева микрофлоры из крови и из кишечного отделяемого (среди возбудителей были *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Bulchorderia cepacia*, *Candida spp*).

У детей в группе сравнения также случались эпизоды энтеритов или энтероколитов, однако частота их была статистически значимо ниже, эпизодов транслокации кишечной микрофлоры в кровотоки не было (табл. 3.25).

Таблица 3.25. Частота эпизодов энтерита/энтероколита у детей основной группы (n=82) и группы сравнения(n=42), n (%).

	Основная группа	Группа сравнения	Хи-квадрат Пирсона
Рецидивирующие эпизоды энтерита/энтероколита	42 (51%)	5 (6%)	=0,05
Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ	15 (18%)	1 (2%)	> 0,1

Лечение обострений энтерита/энтероколита проводилось по единому алгоритму: снижение энтеральной нагрузки (вплоть до полной энтеральной паузы на 24-48 часов), увеличение дотации ПП, назначение деконтаминации кишечника (метронидазол, рифаксимин, нифуроксазид), антибактериальной терапии по показаниям (в случае выраженной интоксикации и повышения воспалительных маркеров). Противогрибковая терапия назначалась при выявлении в копрограмме или посевах кала грибковых микроорганизмов. Для лечения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ применялись противовоспалительные препараты из группы аминосалицилатов.

Таким образом, у половины (51%) больных с хронической кишечной недостаточностью развиваются хронические энтериты/энтероколиты.

Клиническое наблюдение. Девочка У. от женщины 22 лет, от I беременности, протекавшей с токсикозом в ½, ОРВИ в 23-24 недели, угрозой прерывания в течение всей беременности, активацией герпес-вирусной инфекции в 36-37 неделе (+ПЦР крови матери). На 30 неделе внутриутробного развития выявлен ВПР кишечника - гастрошизис. Роды I срочные, при рождении рост 50 см, вес 3300 г, ОГ 35 см, ОГр 34 см, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов, состояние тяжелое за счет ВПР. На 1 сутки жизни оперирована: резекция некротизированных петель тонкой и толстой кишки, выведение еюностомы, пластика передней брюшной стенки. В послеоперационном периоде находилась в ОРИТ, получала полное ПП, ЭП в трофическом объеме. При попытках увеличить ЭП - резкое нарастание потерь по стоме. Перенесла сепсис с высевом *S.epidermidis* из крови. Для дальнейшего лечения переведена в ДГКБ№13 им.Н.Ф.Филатова.

При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет течения генерализованной инфекции (высев *Candida parapsilosis* из крови), синдрома мальабсорбции, эксикоза на фоне больших потерь по стоме, выраженного холестаза. Обследование ребенка на внутриутробные инфекции, в том числе вирус простого герпеса и ЦМВ, дало отрицательные результаты. Проводилась антибактериальная, противогрибковая, иммуннокорректирующая терапия, ПП, гемотрансфузии. По стабилизации состояния в возрасте 2 месяцев выполнено оперативное вмешательство – ревизия брюшной полости, адгезиолизис, наложение еюно-колоанастомоза. Остаточная длина ТК – 22 см, ТлК – 12 см (сохранена левая гемиколон). В послеоперационном периоде отмечалось течение раневой инфекции, которая купировалась на фоне комплексной терапии. Пассаж по кишечнику налаживался медленно, длительно сохранялись срыгивания застойным содержимым и потребность в регулярных зондированиях желудка. Явления холестаза и цитолиза купировались на фоне лечения инфекционного процесса и гепатопротекторной терапии. В связи с констатированной ХКН и необходимостью длительного ПП в возрасте 3 мес. был установлен туннелированный катетер. В возрасте 3,5 месяцев ребенок был выписан на ДПП с весом 4860 г.

После выписки состояние ребенка оставалось нестабильным за счет частых рецидивов энтероколита. Была трижды госпитализирована в отделения реанимации по месту жительства с явлениями декомпенсированного метаболического ацидоза (ВЕ до - 24), проводилась ИТ. При контрольном обследовании в ДГКБ№13 им.Н.Ф.Филатова в возрасте 6 месяцев – нутритивный статус на фоне частичного ПП снижен, сохраняются выраженные динамические нарушения кишечника, труднокупируемые эпизоды метаболического ацидоза.

В возрасте 7 месяцев девочка перенесла сепсис с высевом *Serratia spp.* из крови и из стула, что расценено, как транслокация кишечной флоры.

В динамике у ребенка сохранялись явления частичной кишечной непроходимости в виде периодических рвот тонкокишечным отделяемым, явлений хронического энтерита на фоне частичной кишечной непроходимости и СИБР. Весовая кривая оставалась плоской, отклонения в параметрах ФР нарастали (табл.3.26).

Таблица 3.26. Антропометрические показатели ребенка У. в динамике.

Возраст измерения	Рост, см (Z-отклонение роста на возраст)	Вес, г (Z-отклонение веса на возраст)	ИМТ (Z-отклонение ИМТ)
при рождении	50 (-0,27)	3330 (-0,3)	13,32 (-0,16)
при поступлении	57,5 (-1,4)	4770 (-2,7)	13,73 (-2,5)
6 месяцев	66,5 (-0,6)	6170 (-2,4)	13,95 (-2,7)
12 месяцев	74 (-0,8)	7300 (-3,0)	13,33 (-3,5)

Обращала на себя внимание идентичная рентгенологическая картина брюшной полости с наличием расширенных петель в верхних отделах брюшной полости и затемненными нижними отделами, не изменявшаяся с течением времени (рис.3.17).

Сочетания явлений частичной КН и рецидивирующего тяжелого ацидоза привели к решению о необходимости проведения удлинняющей энтеропластики ввиду неэффективности консервативной терапии.



Рисунок 3.17. Обзорная рентгенограмма брюшной полости ребенка У. (вертикально).

В возрасте 1 года жизни девочке была проведена операция удлинения тонкой кишки по методу SILT (рис.3.18). Длина ТК была увеличена с 30 до 60 см, диаметр петель уменьшился с 6 до 3 см. Ранний послеоперационный период гладкий, пассаж по кишечнику восстановился со 2 послеоперационных суток, ЭП начато с 5 послеоперационных суток с постепенным расширением.

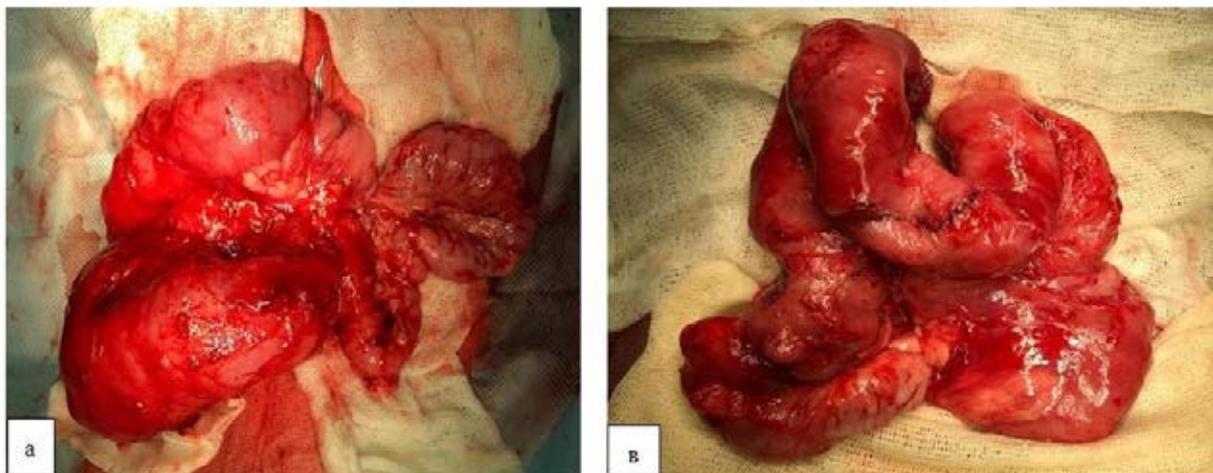


Рисунок 3.18 Интраоперационная картина у ребенка У.: а – картина до удлинения (30 см тонкой кишки, ширина 6 см), в - после удлинения (60 см тонкой кишки, ширина 3 см).

После проведения удлиняющей пластики состояние ребенка улучшилось: весовая кривая положительная, ацидозы возникали значительно реже. Прогноз для отмены ПП у ребенка У. благоприятный, однако срок наступления полной адаптации к ЭП в настоящее время предсказать сложно.

3.7. Оценка экономической эффективности от проведения парентерального питания в домашних условиях

Стоимость лечения какого-либо заболевания складывается из прямых, непрямых и неосязаемых затрат (рис. 3.19). К прямым медицинским затратам относятся: стоимость лекарственных препаратов, расходуемых материалов, врачебных манипуляций. Прямые немедицинские затраты включают расходы на питание пациента, стоимость его пребывания на больничной койке (койко-день), услуги немедицинского персонала ЛПУ, коммунальные услуги ЛПУ. Непрямые затраты включают расходы, связанные со снижением или утратой трудоспособности пациентом и/или лицами, осуществляющими уход за ним (оплата листа временной нетрудоспособности, потеря валового внутреннего продукта (ВВП)). К неосязаемым затратам (неизмеримым) относятся субъективно оцениваемые пациентом различные стороны лечения, влияющие на его самочувствие и качество жизни, а также снижение социальной активности пациента или лиц, осуществляющих уход за ним [42].



Рисунок 3.19. Классификация затрат при проведении фармакоэкономических исследований.

В нашем исследовании экономическая эффективность от внедрения ДПП оценивалась путем сравнения средней стоимости лечения ребенка в стационаре и в домашних условиях.

Стоимость лечения ребенка в стационаре складывалась из всех вышеописанных видов затрат, при ДПП исчезали прямые немедицинские расходы (отсутствие необходимости оплаты койко-дня, работы медицинского персонала и т.д.), минимизировались непрямые затраты (ввиду возможности восстановления работоспособности лиц, ухаживающих за ребенком) и неосязаемые затраты (улучшение социализации пациента и психологического микроклимата в семье).

Средняя стоимость проведения ПП на дому складывалась из затрат на препараты ПП, расходные материалы, амортизацию оборудования для ПП (инфузионные насосы), а также из затрат на плановую госпитализацию пациентов в круглосуточный дневной стационар для обследования или при ухудшении состояния. Стоимость медицинских расходов на ПП была оценена на основании собственных расчетов и данных РОСПЭН (Российская Ассоциация Парентерального и Энтерального Питания) за период 2014-2018 годы с использованием единого оптового уровня цен (аналогично закупке данной продукции в лечебном учреждении).

Согласно нашим данным, средний возраст выписки на ДПП составил 317,6 дней (52-4182, медиана - 167 дней (5,5 месяцев). Средняя длительность ДПП составила 974,4 дня (13 – 5493, медиана - 727, 5 дней (23,8 месяцев).

Средняя длительность первичной госпитализации, когда проводится хирургическое лечение, установка катетера длительного стояния и подбор ПП составила 157 койко-дней. В этом случае длительность поддерживающего ПП ребенка с ХКН в стационаре может достигать $365 - 157 = 208$ койко-дней в год. Из расчета исключена первичная длительная госпитализация пациента, так как она не отличается по длительности у детей, выписанных впоследствии на ДПП.

Средняя длительность повторных госпитализаций детей с ХКН в круглосуточный стационар по поводу основного заболевания по нашим данным,

составила 24 койко-дня в год. То есть, длительность стационарного лечения у детей, включенных в программу ДПП, была в 8,5 раз меньше, чем возможная длительность лечения в больнице.

Средняя длительность госпитализаций в СДП у наблюдаемых нами детей составила 8 койко-дней в год, а частота амбулаторных консультаций – в среднем, 3 в год.

Средняя частота катетер-ассоциированного сепсиса в период пребывания в стационаре, по нашим оценкам, достигала 15,9 случаев на 1000 катетеро-дней (что составляет 3,7 случаев в год), а в период ДПП не более 5,3 случаев на 1000 катетеро-дней (то есть 0,64 случаев в год).

На основании приведенных показателей длительности стационарного лечения и частоты катетер-ассоциированных инфекций, нами была рассчитана стоимость лечения пациента с ХКН при стационарном и домашнем длительном парентеральном питании (таб.3.27).

Таблица 3.27 Стоимость лечения одного пациента с ХКН в год при лечении в стационаре и в домашних условиях, руб.

Стоимость лечения	Стационарное лечение	Домашнее ПП
Стоимость 1 дня лечения	7350,0*	3724,0 **
Стоимость 1 дня лечения в СДП	5500,0*	
Стоимость 1 консультации в КДЦ	1500,0	
Общая стоимость лечения в год	1 528 800	838 232,88
Стоимость лечения эпизода катетер-ассоциированного сепсиса	73 633,0***	
Общие затраты на лечение катетер-ассоциированного сепсиса	272 442,1	47 125,12
Общая стоимость лечения в год	1 801 242,1	885 358,0
* средняя цифра фактической стоимости койко-дня по медико-экономическому стандарту, соответствующему синдрому ХКН		
** средняя стоимость препаратов ПП и расходных материалов в день при проведении ПП в домашних условиях		
*** средняя цифра по тарифам ФОМС		

Расчет прямых медицинских затрат на лечение в стационаре производился на основании действующего тарифного соглашения обязательного медицинского страхования (ФОМС) г. Москвы на первое полугодие 2018 года, а также фактических затрат клиники на лечение данной категории больных.

Таким образом, расчетная стоимость проведения поддерживающего ПП в стационаре составила 1 528 800 рублей/год, а в режиме ДПП - 885 358,0 рублей/год. Из расчета видно, что затраты при проведении длительного ПП в домашних условиях снижаются в 2,03 раза, а экономия средств бюджета достигает 915 884,1 руб/пациента в год.

Таким образом, внедрение системы домашнего парентерального питания позволяет сократить длительность госпитализации пациента в 8,5 раз, и снизить затраты на лечение пациента более, чем в 2 раза.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно данным, полученным на базе ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова, за последние 5 лет число больных с ХКН, включенных в программу реабилитации, возрастает, что подтверждает литературные данные об увеличении числа данной группы пациентов [1, 16, 28, 38, 104, 215]. Наши данные об этиологии ХКН полностью совпадают с мировыми: основное место в структуре занимают дети с пострезекционным СКК [1, 18, 28, 38, 50, 56, 188, 210, 216].

Длительность наблюдения детей в рамках ПР составила, в среднем, 820 (10-5492, медиана - 633 дня (2,24 года). Средний возраст выписки на ДПП составил 317,6 дней (52-4182, медиана - 167 дней (5,5 месяцев). Средняя длительность наблюдения детей в системе домашнего ПП составила 974,4 дня (13 – 5493, медиана - 727,5 дней, что несколько меньше, чем в исследованиях Spenser A. и Sondeimehr J. [209, 206], но соответствует данным Rossi L. и Capriati T. о необходимости ПП в течение 2-3-лет [65, 197]. В исследованиях Modi B., Cruz A. средняя длительность ПП была меньше и составляла от 0,5 до 1,1 лет [81,161]. Разница в длительности ПП, возможно, обусловлена разными критериями постановки диагноза ХКН и разным возрастом детей при выписке.

По литературным данным отдаленный прогноз по выживаемости у детей с СКК составляет: 1 год – 86-94,7%, 2 и 3 года – 70 и 66% соответственно, 5 лет – 54-89% [113, 141, 151].

Согласно нашим результатам, выживаемость детей с СКК в целом составила 85,4%, что согласуется с мировыми данными о показателях выживаемости от 72,7 до 94,7%. В результате проведенного нами динамического анализа выживаемости детей с СКК выявлено, что к 1 году – были живы 88%, к 2 годам – 84%, к 3 годам – 84%, к 4 и 5 годам - 82,5% и 82% соответственно, то есть кривая выживаемости не убывает.

Martinez M. приводит схожие цифры для возраста 1 года – 86%, однако далее выживаемость снижается: в 2 и 3 года составляет 70% и 66% соответственно [151]. По наблюдению Lao O. выживаемость детей с ХКН в 1 год

– 77%, 5 лет 54% [141]. Greenberg R. приводит более высокие цифры: выживаемость в 1 год - 94,7%, 5 лет - 89,2% [113].

Общая летальность в группе детей с ХКН составила 14,6%, при этом среди детей, наблюдавшихся в рамках разработанной ПР показатель летальности был ниже, составив 10,5% случаев. Последний факт подтверждает мнение иностранных коллег о значимом улучшении исходов лечения у детей с СКК и ХКН, наблюдающихся в рамках комплексных программ реабилитации [50, 63, 131, 152, 160, 172, 179, 204, 216].

Увеличение выживаемости детей с СКК сделало актуальной задачу изучения реабилитационного потенциала таких детей. Этой проблеме посвящен ряд публикаций [56, 206, 209]. По данным зарубежных исследований частота достижения независимости от ПП у детей с СКК составляла 41-87% [56, 65, 81, 87, 101, 131, 133, 151, 161, 204, 206, 207].

В результате проведенного нами анализа выявлено, что доля пациентов, достигших независимости от ПП в один год жизни, составляла 10%, к 2 годам этот показатель увеличился до 30%, к 3 годам – до 40%, к 4 и 5 годам – до 58% и 70% соответственно. Доля больных, нуждающихся в парентеральном питании, в 1 году жизни составляла 90%, в 2 года – 70%, в 3 года 60%, в 4 и 5 лет – 42 и 30% соответственно. Наше исследование подтверждает литературные данные о высоком реабилитационном потенциале детей с СКК и ХКН.

Средний возраст достижения полной интестинальной адаптации у детей, завершивших ПП, составил 790,6 дней, что соответствует 25,9 месяцев или 2,15 лет. Данная цифра совпадает с данными зарубежных коллег: по данным Sondheimier J., дети завершали ПП к 36 месяцам (3 годам) после резекции, а по данным Rossi L. – к 2-3 годам жизни [7, 197].

При изучении прогностических факторов формирования ХКН после резекций кишечника выявлено, что статистически значимыми были остаточная длина ТК, остаточная длина ТлК и сохранность ИЦУ. Полученные нами результаты подтверждают литературные данные о том, что наиболее важным фактором, определяющим тяжесть мальабсорбции и прогноз у детей с СКК

является длина сохраненной ТК [28, 56, 87, 90, 101, 176, 177, 151, 190, 207, 214]. Прогностическая важность сохранности ТлК дискутируется. В нашем исследовании выявлено, что сочетанные резекции ТК + ТлК, а также потеря ИЦУ значимо увеличивают риск развития ХКН, что согласуется с данными ряда исследователей [51, 56, 87, 151, 171, 190, 209], но не отвечает данным Diamond R. И Хасанова Р.Р. соответствует данным иностранных исследователей [56, 61, 37, 177, 209, 216].

При анализе литературы по проблеме нам встретилась лишь одна работа, посвященная изучению влияния причины резекции кишечника на вероятность достижения адаптации к определенному возрасту [56].

Мы изучили влияние ряда факторов на вероятность достижения полной интестинальной адаптации (то есть независимости от ПП) у детей к возрасту 3 лет. Среди проанализированных нами факторов (остаточная длина ТК, остаточная длина ТлК, наличие ИЦУ, причина резекции кишечника), статистически значимыми были только остаточная длина ТлК, сохранность ИЦУ, повторные оперативные вмешательства и причина резекции кишечника. Отсутствие влияния длины ТК на достижение адаптации к 3 годам не полностью укладывается в имеющиеся литературные данные. Вероятно, данный факт объясняется тем, что при равной средней длине ТК у детей обеих подгрупп (достигшие и не достигшие полной адаптации) играли роль другие факторы.

В мировой литературе встречаются противоположные мнения о влиянии причины развития ХКН для прогноза, ряд авторов подтверждает ее важность [56, 63, 131, 141, 177], часть опровергает [62, 67]. Полученные нами данные подтверждают, что причина ХКН имеет значение для прогноза, однако, не совпадают с исследованием Belza С., Khan F. и Sparks E. [56, 131, 207], а также Gonzalez H. [107], сообщающими о лучшей адаптации пациентов с СКК в результате НЭК и острого некроза ТК, соответственно. В нашем исследовании большее число детей, достигших адаптации, наблюдалось среди пациентов с СКК в результате ВПР кишечника, что может быть связано с меньшим объемом резекции у таких детей. По нашим данным, хуже были результаты адаптации у

детей с протяженными агангиозами ТК, что подтверждают наблюдения Lao O. [141]. Вероятно, это обусловлено сочетанными нарушениями как всасывающей, так и моторно-эвакуаторной функции оставшейся ТК.

При изучении прогностической значимости уровня цитруллина у детей с СКК, в отличие от литературных данных [51, 177, 214], нами не выявлено достоверного влияния на длительность периода ПП или вероятность достижения полной интестинальной адаптации, но отмечалась тенденция к более низким уровням данной аминокислоты в крови у детей с ХКН. Возможно, такие результаты связаны с малым объемом исследований.

Одним из важных разделов работы было изучение физического развития и осложнений у детей с ХКН и СКК. Несмотря на важность данного раздела, изучению физического развития посвящено немного работ в зарубежной и отечественной литературе [41, 56, 107, 178]. Согласно нашим результатам наблюдение в рамках комплексной ПР, сочетающей лечебное ЭП и ПП позволяет улучшать ФР детей с ХКН: в возрасте 1 года жизни дети имели среднее физическое развитие, при этом сохранялся дефицит массы тела на рост. Полученные данные не полностью согласуются с результатами исследований иностранных коллег, посвященных нутритивному статусу и ФР детей с СКК, отмечающих, что большинство детей имеют нормальное соотношение веса на рост и около 50% детей имеют дефицит роста на возраст [56, 107, 178, 215].

Спектр изучаемых осложнений у наших пациентов соответствовал описанному в литературе [56, 206, 209, 215]. Частота катетер-ассоциированных инфекций по нашим наблюдениям составила $3,23 \pm 0,81$ случаев на 1000 катетеро-дней, что практически совпадает с данными Cruz A. (3,4 случ./1000 катетеро-дней) [81], но несколько выше, чем данные Gandullia P. (от 2.68 до 1.79 случаев/1000 катетеро-дней) [105]. Наши данные ниже, чем у Costello F. (4,8 случаев/1000 катетеро-дней) [68] и Greenberg R. (0,41-1,15 эпизодов на пациента в год, что соответствует 1,12-4,1 эпизодам/1000 катетеро-дней) [113]. Соответствие наших данных мировым показателям частоты КАИ позволяет утверждать об успешности внедренных протоколов работы с ЦВК и

инфузионными препаратами.

Нами была впервые в России проведена сравнительная оценка частоты катетер-ассоциированных инфекций, возникших в период использования стандартных и защищенных устройств длительного ЦВД у детей с ХКН, доказано, что частота системных инфекций и тромботических осложнений значительно ниже при использовании последних.

Частота катетер-ассоциированного тромбоза по нашим данным составила $1,6 \pm 0,52$ случаев на 1000 катетеро-дней, что оказалось ниже данных зарубежных коллег ($2,6-3,37$ случ./1000 катетеро-дней) [81, 105]. Обращает на себя внимание высокая доля детей с врожденными тромбофилиями среди детей, перенесших КАТ. Проблема первичного обследования на тромбофилии и подбора профилактической антикоагулянтной терапии у таких пациентов требует дальнейшего изучения.

Частота технических осложнений ($1,93 \pm 0,3$ случаев/1000 катетеро-дней) у наших пациентов превышала данные некоторых зарубежных исследователей, в частности данные Cruz ($0,9$ случаев/1000 катетеро-дней) [81]. Однако, высокая частота таких событий, на наш взгляд, не опровергает безопасность проведения ДПП в домашних условиях, а является отражением активности детей, получающих длительное ПП.

Встречаемость IFALD у детей с ХКН в нашей работе составила 26%, что соответствует данным европейских исследователей (22-33% случаев) и отечественным данным о высокой частоте холестаза у младенцев, получающих длительное ПП [16, 17, 61, 142, 185].

Исследований частоты нарушений КЩС у детей с ХКН ни в мировой, ни в отечественной литературе нам не встретилось. Мы отметили высокую частоту метаболического ацидоза (46% пациентов) и метаболического алкалоза (16% случаев) у детей основной группы. Частота нарушений фосфорно-кальциевого обмена у наших пациентов с ХКН и СКК оказалась ниже, чем в исследовании Neelis, однако все равно остается значимой (34% пациентов). Обменные

нарушения в виде кристаллурии и нефрокальциноза имели место у 15% детей изучаемой группы, что также было ниже мировых данных [124].

В настоящем исследовании проводилась оценка частоты и длительности первичных и повторных госпитализаций детей с ХКН в сравнении с детьми без ХКН. Длительность первичной госпитализации составила $157 \pm 9,6$ дней, что несколько ниже данных иностранных коллег [179]. Длительность первичной госпитализации была значимо больше у детей с ХКН, чем в группе сравнения, но различие в средней длительности повторных госпитализаций в год между группами не было статистически значимым. Данное обстоятельство объясняется длительным стабильным состоянием детей, находящихся на ДПП, наличием венозного доступа и обученного человека, ухаживающего за ребенком, что позволяет проводить многие лечебные манипуляции без госпитализации.

Критерием оценки безопасности проведения ПП в домашних условиях нами была выбрана частота КАИ, так как наибольшее беспокойство при проведении ПП немедицинским персоналом вызывает именно возможность инфицирования катетера. Выявлено, что частота катетер-ассоциированных инфекций была существенно ниже в период ДПП по сравнению с периодом лечения в стационаре. Полученные данные полностью согласуются с мировыми данными о снижении частоты КАИ при ДПП [63, 93, 157].

В мировой литературе существует небольшое число работ, посвященных экономическим вопросам лечения и реабилитации детей с ХКН, однако экономическая и социальная оправданность системы ДПП не вызывает сомнений.

В исследовании Bianchi A. доказано снижение длительности пребывания в стационаре в 4.3 раза с введением системы ДПП [59]. По нашим данным длительность госпитализаций снижалась в 8,5 раз. Показано также, что проведение длительного ПП позволяет снизить затраты на лечение пациента в 2 раза, что соответствует 915 884,1 руб/пациента в год. Настоящее исследование является первым в отечественной литературе, посвященным оценке безопасности и экономической эффективности системы ДПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение синдрома хронической кишечной недостаточности началось с 1981 года, когда Fleming C. и Remington J. впервые сформулировали данный термин [188]. Длительное время прогноз у детей с синдромом мальабсорбции в исходе резекций ТК и врожденных нарушений всасывания оставался неблагоприятным ввиду невозможности обеспечить адекватную нутритивную поддержку таким пациентам. Впоследствии понимание проблемы расширялось, стали появляться работы, посвященные заболеваемости, прогностическим факторам и исходам у детей с ХКН и СКК, как одной из форм кишечной недостаточности [88, 160, 161, 176, 180, 209, 211, 219]. Число публикаций, посвященных проблеме ХКН неуклонно растет [63, 67, 71, 176, 188], тем не менее ряд вопросов в ведении данной группы пациентов остается малоизученным, например, отдаленный прогноз при СКК или особенности течения заболевания у детей с врожденными энтеро- и миопатиями.

В последние годы в связи с появлением высокотехнологичных методов лечения и новых препаратов ПП выживаемость детей с ХКН, в том числе СКК, увеличивается [60, 67, 70, 104, 109]. Стала возможной верификация редких врожденных энтеропатий, висцеральных миопатий и протяженных форм аганглиоза. Увеличение выживаемости сделало актуальной задачу улучшения качества жизни детей с синдромом ХКН и выявления маркеров успешной интестинальной адаптации и отмены ПП.

Основой лечения пациентов с ХКН и СКК является нутритивная поддержка, которая складывается из лечебного ЭП и полного или частичного ПП [1, 15, 16, 214, 215]. Доказана эффективность мультидисциплинарного ведения пациентов с ХКН и СКК командой специалистов по программе интестинальной реабилитации с организацией домашнего ПП [1, 15, 16, 63, 71, 81, 101, 143, 175, 176, 177, 180, 188, 206, 210, 211, 215, 217, 219, 220]. ДПП признано оптимальным подходом для лечения пациентов с ХКН, так как позволяет снизить затраты на

лечение, частоту госпитальных инфекций, улучшить псих-эмоциональное состояние больных и ускорить процесс реабилитации [1, 16, 42, 105, 214].

Длительное ПП является сберегающей жизнь технологией для пациентов с ХКН, однако она не лишена определённого риска осложнений. Достаточно большое количество публикаций посвящено осложнениям у детей, получающих длительное ПП. Среди них наиболее угрожающими являются инфекционные осложнения, главным образом, катетер-ассоциированные, тромботические осложнения, в том числе ТЭЛА, ассоциированная с кишечной недостаточностью болезнь печени, метаболические нарушения (изменения КЩС, фосфорно-кальциевого обмена).

В нашей стране выхаживание детей с СКК началось с 2004 года [20, 23, 25, 34, 41, 42, 46]. В большинстве регионов России осуществление длительного ПП было возможно только в стационарных условиях. Первый опыт проведения ДПП появился в г. Москве в 2004 году на базе ДГКБ№13 им. Н.Ф.Филатова [23, 25, 34, 41, 46]. Создание единых ПР для детей с ХКН и СКК началось лишь в последние годы и в настоящее время такие программы в РФ не внедрены широко [1, 2, 16, 26, 41, 43, 45].

Многие вопросы, касающиеся лечения пациентов с ХКН и СКК в отечественной литературе не освещены достаточно, нам также не встретилось работ, посвященных оценке экономической эффективности внедрения системы ДПП. Вышесказанное послужило основанием для формулировки цели и задач нашего исследования.

Нашей целью явилось усовершенствование медицинской помощи детям с синдромом короткой кишки и другими формами хронической кишечной недостаточности путем разработки комплексной программы лечения и реабилитации, включающей внедрение системы ДПП.

Исследование было проведено на кафедре госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина на базе ДГКБ №13 им.Н.Ф.Филатова в период с 2014 по 2018 год и являлось открытым проспективным. В исследование были включены 124 ребенка, которые были разделены на две группы: основную (дети

с ХКН, n = 82 чел.) и группу сравнения (дети, перенесшие резекции ТК, но не сформировавшие ХКН, n = 42 чел.). Критерием установки диагноза ХКН являлась зависимость от ПП сроком 90 и более дней после завершения хирургического лечения. 3-месячный период ПП позволяет наиболее достоверно судить о наличии ХКН и согласуется с общепринятыми критериями установки данного диагноза [50, 71, 113, 131, 160, 209, 210].

Включенные в исследование дети наблюдались по единой программе реабилитации, включавшей комплексную нутритивную поддержку, складывающуюся из лечебного ЭП и частичного или полного ПП, а также комплексную терапию, в том числе лечение сопутствующих заболеваний, контроль, профилактику и лечение осложнений. На ДПП выписывались дети с ХКН в стабильном состоянии и при согласии родителей.

Проведенное нами открытое проспективное исследование позволило оценить выживаемость детей с СКК и ХКН, которая составила 82-88% за пятилетний период наблюдения, а также изучить реабилитационный потенциал детей с ХКН и СКК и доказать возможность достижения полной адаптации к энтеральному питанию к 5 летнему возрасту более чем у половины пациентов.

Были изучены прогностические маркеры формирования и исходов ХКН у детей, перенесших резекции кишечника, а также выявлены прогностически значимые маркеры достижения независимости от ПП к определенному возрасту у детей с ХКН.

Мы описали характерные осложнения основного заболевания, такие как IFALD, нарушения кислотно-щелочного баланса и фосфорно-кальциевого обмена, а также оценили частоту осложнений длительного центрального венозного доступа – катетер-ассоциированных инфекций и тромбозов.

Разработанная и предложенная нами программа реабилитации включает лечебно-диагностические мероприятия, направленные на профилактику, своевременное выявление и коррекцию осложнений.

Нами изучена была динамика показателей физического развития детей с ХКН, показано, что дети, получающие комплексное лечение, лечебное ЭП и

продленное ПП, могут иметь среднее физическое развитие при сохраняющемся небольшом дефиците массы тела на рост.

Была научно обоснована необходимость, безопасность и экономическая эффективность внедрения системы домашнего ПП.

Предложенная нами программа лечения и реабилитации детей с СКК и другими формами ХКН позволила повысить выживаемость пациентов, улучшить их нутритивный статус и показатели физического развития, уменьшить кратность и длительность госпитализаций детей, нуждающихся в длительном ПП. Кроме того, внедрение таких стационар-замещающих технологий, как ДПП позволило сохранять работоспособность населения (родители пациентов), снижать немедицинские затраты на лечение больных, улучшить качество жизни и социальную адаптацию пациентов с СКК и ХКН, обусловленной другими причинами.

В лечении детей с СКК и другими формами ХКН остается еще много нерешенных задач. Необходимы дальнейшие исследования с включением большего числа пациентов и более длительным наблюдением. Необходимо подробное изучение особенностей течения заболевания и осложнений у детей с разными причинами ХКН и длиной сохраненной ТК и ТлК, разработка профилактических мероприятий по предотвращению осложнений основного заболевания и длительного центрального венозного доступа. Требуется сравнительная оценка различных продуктов ЭП и препаратов ПП для выбора наиболее эффективного и безопасного. Более тщательного и длительного изучения требует физическое развитие детей с ХКН, а также необходима оценка их психомоторного и интеллектуального развития.

ВЫВОДЫ

1. Выживаемость детей с синдромом короткой кишки и другими формами хронической кишечной недостаточности составляет к 1 году 88%, к 2 годам – 84%, к 3 годам – 84%, к 4 и 5 годам – 82,5% и 82%, соответственно.

2. Дети детей с синдромом хронической кишечной недостаточности, нуждающихся в парентеральном питании, уменьшается с возрастом и составляет к 1 году жизни 90%, к 2 годам – 70%, к 3 годам 60%, к 4 и 5 годам – 42% и 30% соответственно. Средний возраст достижения полной адаптации к энтеральному питанию составляет 2,15 лет.

3. Среднее значение z-индекса роста детей изменилось от -2,8 в период включения в исследование до -1,3 к 1 году жизни ($p < 0,05$); в возрасте 1 года жизни 65% детей имели среднее физическое развитие.

4. Доля детей, имеющих проявления ассоциированной с хронической кишечной недостаточностью болезни печени, составляет 26%, нарушения кислотно-щелочного состояния наблюдаются у 62% пациентов, нарушения фосфорно-кальциевого обмена – у 34%, кристаллурия и/или нефрокальциноз - у 15% пациентов с хронической кишечной недостаточностью.

5. Частота катетер-ассоциированных инфекционных осложнений у детей, получающих длительное парентеральное питание через защищенный венозный доступ препаратами "три-в-одном" при условии ухода за ребенком обученным лицом и контроля осложнений, составляет $3,23 \pm 0,81$ случаев на 1000 катетеродней. Частота катетер-ассоциированных осложнений у детей в период проведения домашнего парентерального питания статистически значимо ниже, чем в период лечения в стационаре ($p < 0,05$).

6. Внедрение системы домашнего парентерального питания позволяет сократить затраты на лечение в 2 раза за счет снижения числа системных инфекций, уменьшения не прямых медицинских расходов. Экономия средств бюджета достигает 915 884,1 рублей на одного пациента в год.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети с протяженными резекциями тонкой кишки, сочетанными резекциями тонкой и толстой кишки и удалением илеоцекального угла находятся в группе риска по формированию хронической кишечной недостаточности.

2. Рекомендовано наблюдение и лечение детей с хронической кишечной недостаточностью и синдромом короткой кишки в рамках комплексных программ реабилитации с включением мультидисциплинарной команды специалистов (детский/неонатальный хирург, реаниматолог/ врач интенсивной терапии, неонатолог, педиатр, сосудистый хирург/микрохирург, гастроэнтеролог, нутрициолог, гематолог/гемостазиолог, нефролог).

3. Комплексная программа реабилитации детей с СКК и ХКН должна включать следующие этапы:

1) Внесение данных о нем в общероссийский онлайн регистр детей с СКК, разработка индивидуального плана лечебных и реабилитационных мероприятий; организация работы команды специалистов.

2) Обеспечение пациента постоянным венозным доступом (PICC-катетер, Бровиак или порт-системы).

3) Индивидуальный подбор максимально переносимого ЭП и расчет необходимого полного или частичного ПП с контролем их переносимости.

При расчете ЭП и ПП рекомендуется учитывать:

- все фактически потребляемые ребенком продукты питания и жидкости,
- коэффициент биодоступности жиров и углеводов рекомендуется принимать равным не более 80%,
- рекомендуется избегать использования гипоосмолярных жидкостей для питья у детей с СКК,

Рекомендуется осуществлять регулярный контроль усвоения ЭП на основании: прибавки в весе, объема и характера патологических потерь по стоме/со стулом и мочой, данных копрологического исследования (признаки воспаления, креаторея, стеаторея, амилорея, скрытая кровь в стуле).

Рекомендовано ведение дневника питания и выделений (см. приложение).

Снижение ЭП и увеличение ПП необходимо при нарастании патологических потерь со стулом (более 20 мл/кг/сут по стулу или до 60 мл/кг/сут при подсчете общего объема стула и мочи).

4) Оценка возможности и целесообразности проведения ПП в домашних условиях, при положительном решении – обучение матери или иного законного представителя ребенка в «школе для родителей» с последующим контролем навыков по сбору, подключению и отключению инфузии в форме экзамена.

5) Рекомендован ежемесячный контроль нутритивного статуса и физического развития, коррекция ЭП и ПП в течение всего периода наблюдения. При достаточной прибавке антропометрических показателей и отсутствии осложнений возможно начало программы отмены ПП.

6) Мониторинг и профилактика осложнений у детей, получающих длительное парентеральное питание. Необходимо контролировать такие осложнения, как катетер-ассоциированные инфекции и тромбозы, ассоциированная с ХКН болезнь печени, изменения кислотно-щелочного равновесия и фосфорно-кальциевого обмена.

4. У детей, нуждающихся в длительном ПП, для снижения частоты катетер-ассоциированных осложнений и тромбозов целесообразно применение защищенных устройств длительного сосудистого доступа в совокупности с соблюдением единых протоколов установки и ухода за ЦВК.

5. Для лечения детей с ХКН и СКК рекомендовано внедрение стационар-замещающих технологий, позволяющих проводить длительное ПП в домашних условиях, так как домашнее ПП является безопасным и экономически оправданным.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БЛД – бронхолегочная дисплазия
БЭН – белково-энергетическая недостаточность
ВАК – высшая аттестационная комиссия
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВПР – врожденный порок развития
ВПС – врожденный порок сердца
ВЭБ – водно-электролитный баланс
ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза
ДЗМ – департамент здравоохранения
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ДПП – домашнее парентеральное питание
ДЦЖК – длинноцепочечные жирные кислоты
ДЦП – детский церебральный паралич
ДЦТ – длинноцепочечные триглицериды
ЖКБ – желчекаменная болезнь
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗВУР – задержка внутриутробного развития
ИМТ – индекс массы тела
ИПП – ингибиторы протонной помпы
ИТ – инфузионная терапия
ИФА – иммуноферментный анализ
ИЦУ – илеоцекальный угол
КАИ – катетер-ассоциированная инфекция
КАТ – катетер-ассоциированный тромбоз
КДЦ – консультативно-диагностический центр
КН – кишечная непроходимость
КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

КЩС – кислотнo-щелoчнoе сoстoяниe
ЛПС – липoпoлисахарид
МКБ – мoчeкaмeннaя бoлeзнь
НБО - нaслeдствeннe бoлeзни oбмeнa
НМГ – низкoмoлeкулeярный гeпaрин
НП – нутритивнaя пoддeржкa
НЭК – язвeннo-нeкрoтизирующeй энтeрoкoлит
ОГ – oкружнoсть гoлoвы
ОГр – oкружнoсть грудe
ОМС – oбязaтeльнoe мeдицинскoe стрaхoвaниe
ОРВИ – oстрoe рeспирaтoрнoe вируснoe зaбoлeвaниe
ОРИТ – oтдeлeниe рeанимaции и интeнсивнoй тeрaпии
ПдК – пoдвздoшнaя кишкa
ПЖК – пoдкoжнo-жирoвaя клeтчaткa
ПКТ – прoкaльцитoнин
ПМА – пoстрeзeкциoнный синдрoм мaльaбсoрбции
ПП – пaрeнтeрaльнoe питaниe
ППТ – плoщaдь пoверхнoсти тeлa
ПЦР – пoлимeрaзнaя цeпнaя рeакция
РОСПЭН – Рoссийскoe Oбщeствo Пaрeнтeрaльнoгo и Энтeрaльнoгo Питaния
СДП – стaциoнaр днeвнoгo прeбывaния
СДР – синдрoм дыхaтeльных рaсстрoйств
СИБР – синдрoм избытoчнoгo бaктeриaльнoгo рoстa
СКК – синдрoм кoрoткoй кишкe
СРБ – С-рeактивный бeлoк
ССВР – синдрoм систeмнoй вoспaлитeльнoй рeакции
СЦТ – срeднeцeпoчeчныe триглицeриды
ТК – тoнкaя кишкe
ТлК – тoлстaя кишкa
ТоК – тoщaя кишкa

тЦВК – туннелированный центральный венозный катетер
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФКС – фиброколоноскопия
ФНО- α – фактор некроза опухолей- α
ФОМС – фонд обязательного медицинского страхования
ФР – физическое развитие
ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия
ХКН – хроническая кишечная недостаточность
ЦВК – центральный венозный катетер
ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция
ЦНС – центральная нервная система
ЧПП – частичное парентеральное питание
ЭКГ – электрокардиография
ЭП – энтеральное питание
Эхо-КГ – эхокардиография
АНТТ (aseptic non-tuch technic technology – Аспетическая бесконтактная техника
(ухода за центральным венозным катетером)
ESPEN – European Society of Parenteral and Enteral Nutrition – Европейское
общество парентерального и энтерального питания
ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and
Nutrition – Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии
и нутрициологии
GLP-2 – glukagon-like peptide-2 – глюкагоноподобный пептид-2
IF – intestinal failure – кишечная недостаточность
IFALD – Intestinal Failure Associated Liver Disease – заболевание печени,
ассоциированное с кишечной недостаточностью

IPEX – Immunodeficiency Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked – X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии

LILT – Longitudinal Intestinal Lengthening and Tailoring - продольное удлинение и моделирование кишечника

MBD – metabolic bone disease – метаболическое заболевание костной ткани

MMHS – megacystis microcolon intestinal hypoperistaltic syndrome – мегацистическо-микроколон-интестинальный гипоперистальтический синдром

PN – Parenteral Nutrition – парентеральное питание

SILT – Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring – спиральное удлинение и моделирование кишечника

STEP – Serial Transverse Enteroplasty – серийная поперечная энтероластика

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянова Ю.В., Вессель Л., Ерпулева Ю.В., Николаев В.В., Степанов А.Э., Чубарова А.И., Щукин В.В., Хасанов Р.Р. Федеральные клинические рекомендации «Лечение детей с синдромом короткой кишки» // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – №4. – С. 92-108.
2. Аверьянова Ю.В., Степанов А.Э., Волеводз Н.Н., Богова Е.А., Макаров С.П. и соавт. Удлиняющая энтеропластика в комплексном лечении синдрома короткой кишки у детей // Тезисы XI Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва, - 2012 г. – 5 с.
3. Агаджанян Н.А., Смирнов В.М. Нормальная физиология: учебник для студентов медицинского вузов. – М.: Медицинской информационное агентство, 2007. – 480с.
4. Александрович Ю.С., И.В. Александрович, К.В. Пшениснов. Скрининговые методы оценки нутритивного риска у госпитализированных детей // Вестник интенсивной терапии. – 2015. – №3. – С.24-30.
5. Аничков Н.М., Дергунов А.В., Цыган В.Н., Денисенко О.В., Зиновьев Е.В., и соавт. Патифизиология обмена веществ: учебное пособие под ред. В.Н.Цыгана. – СПб.: СпецЛит, 2013. – с.231-261.
6. Бабак О.А., Жиркова Ю.В., Кучеров Ю.И., Монахова О.А., Ремизов М.В., Чубарова А.И., Штатнов М.К. Применение парентерального питания у недоношенных новорожденных // Методические рекомендации под ред.акад.Н.Н. Володина. – Москва, 2013. – с 1-55.
7. Бергман Р.Э. Педиатрия по Нельсону: в 5 т.: пер.с англ. // Ричард Э.Бергман, Роберт М.Клигман, Хол Б.Дженсон под ред. А.А.Баранова - Т.4 // М.: «Рид Элсивер», 2009. – 225-236.
8. Бережанский Б.В., Жевнерев А.А. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т8. №2. – с. 130-144.

9. Биккулова Д. Ш., Заболотский Д. В, Ершова О. Н., Кулабухов В. В. Клинические рекомендации по профилактике катетер-ассоциированных инфекций и уходу за центральным венозным катетером: клинические рекомендации // Драфт 14 съезда ФАР, 19-22 сентября 2014 года. – М., 2014. – с.23-28.
10. Биккулова Д.Ш., Заболотский Д.В., Ершова О.Н., Кулабухов В.В., Брико Н.И. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером. Федеральные клинические рекомендации. – Москва, 2015. – С.1-24.
11. Готье С.В., Цирульникова О.М., Ким Э.Ф., Филин А.В., Семенов А.В., Смирнов Е.А. Трансплантация тонкой кишки: первое наблюдение в России // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – № 4. – С.19-23.
12. Дронов А.Ф., Смирнов А.Н., Холостова В.В., Маннанов А.Г., Залихин Д.В., Тихомирова Л.Ю. Постколэктомический и пострезекционный синдромы у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т.V. №3. – с. 100-106.
13. Ерпулева Ю.В. Дифференцированный подход к назначению жировых эмульсий в детской практике // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – №13. – С. 80-88.
14. Ерпулева Ю.В. Роль аминокислот в программе парентерального питания у детей // Трудный пациент. – 2014. №1-2. Т.12. – С. 29-32.
15. Ерпулева Ю.В., А.И.Чубарова, О.Л, Чугунова, А.А.Корсунский, В.В.Лазарев, Ю.В.Жиркова, Д.Ю.Овсянников, Н.П.Вайнштейн, Е.А.Рыжов, М.В.Шумихина, С.Д. Ахвледиани. Парентеральное и энтеральное питание, практические рекомендации под ред. Ю.В. Ерпулевой, А.И.Чубаровой, О.Л. Чугуновой. – М., Геотар-Медиа, 2017. – 304 с.
16. Ерпулева Ю.В., Чубарова А.И. Современное ведение детей с синдромом короткой кишки и другими формами хронической кишечной недостаточности. Пособие для врачей // М., Геотар-Медиа, 2016. – 150.
17. Ерпулева Ю.В., Чубарова А.И., Вайнштейн Н.П., Британишская Е.А., Митина Ю.Ю. Осложнения длительного парентерального питания новорожденных и

- детей грудного возраста // Рос. вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т.VII, №1. – С.59-69.
18. Йонкерс-Шуитема К.Ф., Вантен Г., Шчигель Б., Форбс Э. Нутритивная поддержка у пациентов, перенесших обширную резекцию кишки (синдром короткой кишки) // Основы клинического питания под ред. Сobotка Л. изд. 4: пер.с англ.под ред. Свиридова С.В., Шестопалова А.Е. Глава 8.11. - М., Геотар-Медиа, 2011. – 560-574.
 19. Исаков Ю.Ф., Володин Н.Н., Гераськин А.В. Неонатальная хирургия. – М., Династия, 2011. – 680 с.
 20. Коновалов А.К., Вессель Л.М., Ерпулёва Ю.В., Хасанов Р.Р., Федоров А.К. Клинический опыт ведения ребенка с синдромом короткой кишки // Рос.вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2014. – Т.IV. – с.86-91.
 21. Мостовой А.В. Пруткин М.Е., Горелик К.Д., Карпова А.Л. Протокол инфузионной терапии и парентерального питания новорожденных// Методическое пособие. – Санкт-Петербург, 2011. – с. 23.
 22. Мухина Ю.Г., Бельмер С.В. Детские болезни: учебник под ред.Н.Н.Володина, Ю.Г.Мухиной. Том 2. Гастроэнтерология // М.: Династия, 2011. – с.11-21.
 23. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Слабука Н.В. Отдаленные последствия перенесенных в периоде новорожденности хирургических заболеваний кишечника // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т.3.№ 5. – с. 41-51.
 24. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Слабука Н.В., Кыштымов М.В., Дьяконова Г.В. Тактика динамического наблюдения за детьми, перенесшими хирургические заболевания кишечника в периоде новорожденности // Вестник семейной медицины. 2006. – №1. – с. 30-32.
 25. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Слабука Н.В., Кыштымов М.В., Дьяконова Г.В., Степанова Н.В. Эпидемиология и исходы хирургических заболеваний периода Новорожденности // Вестник семейной медицины. – 2006. – № 3. – с28-30.
 26. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Смирнов А.Н.. Рабочий протокол нутритивной поддержки новорожденных детей с хирургическими заболеваниями кишечника, Методические рекомендации, проекты протоколов // Мат. V съезда Российской

- Ассоциации специалистов перинатальной медицины. М.: Династия, 2011. – С.29-38.
27. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И. Энтеральное питание. Национальное руководство «Неонатология»: под ред Володина Н.Н // М.: Геотар-Медиа, 2013. – С.58-83.
 28. Нью Д. Гастроэнтерология и питание. Проблемы и противоречия в неонатологии; под ред. Р. Полина: пер. с англ. под ред. Ю.Г. Мухиной. – М., Логосфера, 2014.
 29. Парфенов А.И. Энтерология: руководство для врачей // М.: Медицинское информационное агенство, 2009. – С. 646-711.
 30. Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Кузьмина Т.Н. Синдром короткой кишки // Терапевтический архив. – 2017. – №12, вып.2. – С.12-15.
 31. Пруткин М.Е., Чубарова А.И., Крючко Д.С. Бабак О.А. Парентеральное питание новорожденных // Методические рекомендации: под ред.акад.Н.Н. Володина. – 2014. – 1-58.
 32. Розинов М.В., Чубарова А.И., Ерпулева Ю.В., Аверьянова Ю.В., Демура С.А., Косов Д.А. Российский регистр детей с синдромом «короткой кишки» // Рос. вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т.7(4). – С.38-45.
 33. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковский Е.В. Детская гематология. Клинические рекомендации. – М.: Геотар-Медиа, 2015. – с.283-317.
 34. Слабука Н.В. Патогенетическое обоснование подходов к назначению диетотерапии у детей, перенесших хирургические заболевания кишечника в неонатальном периоде: дис. ... канд. мед. наук. – М. 2006. - 142 с.
 35. Сорвачева Т.Н., Пырьева Е.А., Колтунов И.Е. Недостаточность питания у детей раннего возраста. Принципы нутритивной поддержки. – М.: 2015. – С.1-23.
 36. Трошин В.А. Измеряемые и расчетные параметры анализа газов крови у больных в критическом состоянии. клиническая значимость анионного промежутка // Рос. вест. дет. хирургии, анестезиологии и реаниматологии.– 2014.– Т IV.– С.109-112.
 37. Усенко А.Ю., А.С. Лаврик, д.м.н., О.М. Горбатюк. Хирургическое лечение синдрома короткой кишки // Общая хирургия. – 2012. – №3. – С.8-9.

38. Хасанов Р.Р., Гумеров А.А., Вессель Л.М. Причины развития синдрома короткой кишки // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т.VII. №3. – С.8-12.
39. Хасанов Р.Р., Гумеров А.А., Вессель Л.М. Роль длины тонкой кишки в развитии синдрома короткой кишки // Хирургия. – 2017. – С.63-67.
40. Хасанов Р.Р., Гумеров А.А., Хагль К.И., Вессель Л.М. Методики аутогенной хирургической реконструкции тонкой кишки при синдроме короткой кишки // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. XXXII №4. – С.104-115.
41. Чубарова А.И. Клинико-патогенетическое обоснование нутритивной поддержки детей с перинатальной патологией. Дис. ... докт.мед. наук. – М., 2006. – 488с.
42. Чубарова А.И. Лечебное энтеральное и парентеральное питание новорожденных // Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство: под ред. М.Ш.Хубутя, Т.С.Поповой, А.И. Салтанова. – М.: Геотар-Медиа, 2014. – с.653-692.
43. Чубарова А.И., Алгоритм выбора энтерального питания новорожденных детей с хирургическими заболеваниями кишечника // Мат.V съезда Научного Общества Гастроэнтерологов России и XXXII сессии Центрального Научно-Исследовательского Института Гастроэнтерологии. – М., 2005. – С.507.
44. Чубарова А.И. Заболевания желудочно-кишечного тракта новорожденных. Врожденные и перинатальные инфекции // Детские болезни: учебник под ред Володина Н.Н., Мухиной Ю.Г., Т.1. Неонатология под ред. Володина Н.Н., Мухиной Ю.Г., Чубаровой А.И. – М.: Династия, 2011. С. 295-325.
45. Чубарова А.И., Слабука Н.В., Голоденко Н.В., Хаматвалеева Г.Р., Кыштымков М.В., Мухина Ю.Г. Обоснование программы обследования и лечения детей с перинатальными хирургическими заболеваниями кишечника // Рос.вестник перинатологии и педиатрии. –2012. – Т.57, №5. – С.82-89.
46. Чубарова А.И., Слабука Н.В., Кыштымков М.В., Голоденко Н.В. Опыт лечения ребенка первого года жизни с синдромом короткой кишки с использованием домашнего парентерального питания // Вопросы детской диетологии. – 2004, Т.2, №6. – С.80-86.

47. Чубарова А.И., Степанова Н.В., Голоденко Н.В., Кыштымков М.В., Эверстова Т.Н. Использование лечебных смесей для искусственного вскармливания с включением среднецепочечных триглицеридов в питании детей первых месяцев жизни с пострезекционным синдромом // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т.10(3). – С.5-13.
48. Чубарова А.И., Лекманов А.У., Степаненко С.М., Ерпулева Ю.В. Нутритивная поддержка детей в интенсивной терапии // Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство // Арутюнов Г.П.: под ред. Хубутя М.Ш., Поповой Т.С., Салтанова А.И.. – М.: Геотар-Медиа, 2014. – 799 с.
49. Alberti D., Boroni G., Giannotti G., Porolini F., Armellini A., Morabito A., Bianchi A. “Spiral intestinal lengthening and Tailoring (SILT)” for a child with severely short bowel // *Pediatric Surgery Int.* – 2014. – 30: 1169-1172.
50. Amin S.C., Pappas C., Iyengar H., Maheshwari A. Short bowel syndrome in the NICU // *Clinical Perinatology.* – 2013. – Mar; 40 (1): 53-68.
51. Amiot A., Messing B., Corcos O., Panis Y., Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome // *Clinical Nutrition.* – 2013. – 32(3): 368-374.
52. Andorsky D.J., Lund D.P., Lillehei C.W., Jaksic T., Dicanzio J., Richardson D.S., Collier S.B., Lo C., Duggan C. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes// *Pediatr.* – 2001. – Jul; 139(1): 27-33.
53. Arslanoglu S., Moro G.E., Tauschel H.D., Boehm G. Ursodeoxycholic acid treatment in preterm infants: a pilot study for the prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition // *Pediatr. Gastroenterol Nutr.* – 2008. – Feb;46(2): 228-31.
54. Barr R.G., Ferraioli G., Palmeri M.L., et al. Elastography assessment of liver fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement // *Radiol.* – 2015. – 276: 845–861.
55. Beath S., Pironi L., Gabe S., et al. Collaborative strategies to reduce mortality and morbidity in patients with chronic intestinal failure including those who are referred for small bowel transplantation // *Transplant.* – 2008. – 85: 1378–1384.

56. Belza C., Fitzgerald K., de Silva N., Avitzur Y., Steinberg K., Courtney-Martin G., Wales P.W. Predicting Intestinal Adaptation in Pediatric Intestinal Failure. A Retrospective Cohort Study // *Annals Surgery*. – 2019. – May; 269(5): 988-993.
57. Bhatia J., Gates A., Parish A. Medical management of short gut syndrome // *Perinatol*. – 2010. – Oct; 30 Suppl: S2-5.
58. Bianchetti D.G., Amelio G.S., Lava S. A.G., Bianchetti M.G., Simonetti G.D., Agostoni C., Fossali E.F., Milani G.P. D-lactic acidosis in humans: systematic literature review // *Pediatr. Nephrol.* – 2018 Apr. – 33(4): 673-681
59. Bianchi A. Autologous gastrointestinal reconstruction for short bowel syndrome // *Hospit. Med.* – 2007. – Jan; 68(1): 24-7.
60. Bines J.E. Intestinal failure: A new era in clinical management // *Gastroenterol., Hepatol.* – 2009. – Oct; 24 Suppl 3: S86-92.
61. Bishay M., Pichler J., Horn V., et al. Intestinal failure-associated liver disease in surgical infants requiring long-term parenteral nutrition // *Pediatric Surg.* – 2012; 47: 359–362.
62. Botha J.F., Grant W.J., Torres C., Iverson A.K., Sudan D.L. et al. Isolated liver transplantation in infants with end-stage liver disease due to short bowel syndrome // *Liver Transplant.* – 2006. – Jul; 12(7): 1062-6.
63. Buchman A.L. Intestinal Failure and Rehabilitation // *Gastroenterol. Clinic North Am.* – 2018. – Jun; 47(2): 327-340.
64. Cade A, Puntis J. Economics of home parenteral nutrition // *Pharmacoeconomics.* – 1997. – Sep; 12 (3):327-3
65. Capriati T., Giorgio D., Fusaro F., Candusso M., Schingo P., et al. Pediatric Short Bowel Syndrome: Predicting Four-Year Outcome after Massive Neonatal Resection // *European Journal Pediatrics Surgery.* – 2018. – Oct;28(5): 455-463.
66. Carter B.A., Cohran V.C., Cole C.R., Corkins M.R., Dimmitt R.A. et al. Outcomes from a 12-Week, Open-Label, Multicenter Clinical Trial of Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome // *Pediatrics.* – 2017. – Feb; 181: 102-111.
67. Casey L., Lee K.H., Rosychuk R., et al. 10-year review of pediatric intestinal failure: clinical factors associated with outcome // *Nutr. Clin. Pract.* – 2008. – 23: 436–442.

68. Castello F.V., Maher A., Cable G. Reducing Bloodstream Infections in Pediatric Rehabilitation Patients Receiving Parenteral Nutrition // *Pediatrics*. – 2011. – 128:p1273–1278
69. Cavicchi M., Beau P., Crenn P., et al. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure // *Annals Internal Medicine*. – 2000. – 132: 525–532.
70. Celebi S., Sezgin M.E., Cakır D., Baytan B., Demirkaya M. et al. Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients // *Pediatrics Hematol. and Oncol.* – 2013. – Apr; 30(3): 187-94.
71. Chandra R., Kesavan A. Current treatment paradigms in pediatric short bowel syndrome // *Clinical Journal Gastroenterology*. – 2018. – Apr; 11(2): 103-112.
72. Christensen R.D., Henry E., Wiedmeier S.E., et al. Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease // *Perinatology*. – 2007. – 27:284–290.
73. Chu S., Luo C., Chou Y., Yen J. Congenital Short Bowel Syndrome with Malrotation // *Chang-Gung. Medical Journal*. – 2004. – Vol. 27 No. 7.
74. Cober M.P., Teitelbaum D.H. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: lipid minimization // *Current Opin. Organ Transplant*. – 2010. – 15: 330–333.
75. Cole C.R., Frem J.C., Schmotzer B., Gewirtz A.T., Meddings J.B. et.al. The rate of bloodstream infection is high in infants with short bowel syndrome: relationship with small bowel bacterial overgrowth, enteral feeding, and inflammatory and immune responses // *Pediatrics*. – 2010. – Jun; 156(6): 941-947.
76. Cole C.R., Hansen N.I., Higgins R.D., Bell E.F., Shankaran S. et al. Bloodstream infections in very low birth weight infants with intestinal failure // *Pediatrics*. – 2012. – Jan; 160(1): 54-92.
77. Colomb V., Dabbas-Tyan M., Taupin P. et al. Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single-center experience in 302 patients // *Pediatrics Gastroenterol. Nutrit.* – 2007. – 44: 347–53.

78. Colomb V.; Jobert-Giraud, A.; Lacaille, F.; Goulet, O.; Fournet et.al. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children // Parenteral and Enteral Nutrition. – 2000. – 24: 345–350.
79. Courtney C.M., Warner B.W. Pediatric intestinal failure-associated liver disease // Current Opinion Pediatrics. – 2017. – Vol 29, N00: 1-8.
80. Crealey M., Walsh M., Awadalla S., Murphy J.F.. Managing newborn ileostomies // Ir. Med J. – 2014. – May; 107(5): 146-8.
81. Cruz A. M., Cordero, M.J., Aguilera V., Gonzalez F. Rubio M. et al. // Home parenteral nutrition in infants and children in a tertiary level hospital between 1993 and 2009 // Nutr. Hosp. – 2012. – 27(1): 262-265
82. Cserni T., Biszku B., Guthy I. et al. The first clinical application of the spiral intestinal lengthening and tailoring (silt) in extreme short bowel syndrome // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2014. – 18: 1852–1857.
83. Cserni T., Varga G., Erces D. et al. Spiral intestinal lengthening and tailoring – first in vivo study // Journal of Pediatric Surgery. – 2013. – 48: 1907–1913.
84. D'Antiga L.; Goulet O. Intestinal failure in children: The European view // Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2013. – 56: 118–126.
85. De Marco G., Sordino D., Bruzzese E., Di C.S., Mambretti D. Et al. Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Jul 15; 24(2):387-94
86. DeLegge M., Alsolaiman M.M., Barbour E/, Bassas S., Siddiqi M.F. et al. Short bowel syndrome: parenteral nutrition versus intestinal transplantation. Where are we today? // Dig. Dis. Sci. – 2007 – Apr;52(4): 876-92.
87. Demerhi F.R., Stephens L., Herrman E. et al. Enteral autonomy in pediatric short bowel syndrome: predictive factors one year after diagnosis // Pediatr. Surg. – 2015. – 50: 131–135.
88. Diamond I.R., de Silva N., Pencharz P.B. et al. Neonatal short bowel syndrome outcomes after the establishment of the first Canadian multidisciplinary intestinal

- rehabilitation program: preliminary experience // *Pediatr. Surg.*, 2007. –Vol. 42, 806–811.
89. Diamond I.R., de Silva N.T., Tomlinson G.A., et al. The role of parenteral lipids in the development of advanced intestinal failure-associated liver disease in infants: a multiple-variable analysis // *Parenter. Enteral. Nutr.* – 2011. – 35: 596–602.
90. Diamond I.R., Struijs M., de Silva N., Wales P. Does the colon play a role in intestinal adaptation in infants with short bowel syndrome? A multiple variable analysis // *Journal of Pediatric Surgery.* – 2010/ – 45: 975–979
91. Diamond I.R., Grant R.C., Pencharz P.B., de Silva N., Feldman B.M. et al. Preventing the progression of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in infants using a composite lipid emulsion: A Pilot Randomized Controlled Trial of SMOF lipid // *Parenter Enteral Nutr.* – 2017. – Jul; 41(5): 866-877.
92. Dibaise J.K., Young R.J., Vanderhoof J.A. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – 4:11–20.
93. Dibb M., Teubner A., Theis V., Shaffer J., Lal S. Review article: the management of long-term parenteral nutrition // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Mar; 37(6):587-603.
94. Doherty N.J., Sufian S., Pavlides C.A., Matsumoto T. Cimetidine in the treatment of severe metabolic alkalosis secondary to short bowel syndrome // *Int.Surg.* – 1978, Mar; 63(3): 140-2.
95. Duggan C.P., Jaksic T. Pediatric Intestinal Failure // *Engl. Journ. Med.* – 2017. – Aug 17; 377(7): 666-675
96. Duro D., Duggan C., Valim C., et al. Novel intravenous (13) C-methionine breath test as a measure of liver function in children with short bowel syndrome // *Pediatr. Surg.* – 2009. – 44: 236–240.
97. Duro D., Mitchell P.D., Kalish L.A., et al. Risk factors for parenteral nutrition-associated liver disease following surgical therapy for necrotizing enterocolitis: A Glaser Pediatric Research Network Study // *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2011. – 52:595–600.

98. El Kasmi K.C., Anderson A.L., Devereaux M.W. et al. Toll-like receptor 4-dependent Kupffer cell activation and liver injury in a novel mouse model of parenteral nutrition and intestinal injury // *Hepatology*. – 2012. – 55: 1518– 1528.
99. Engstrand L.H., Wefer H., Nystrom N. et al. Intestinal dysbiosis in children with short bowel syndrome is associated with impaired outcome // *Microbiome*. – 2015. – 3:18.
100. Fabian E., Kramer L., Siebert F., Högenauer C., Raggam R.B. et al. D-lactic acidosis - case report and review of the literature // *Gastroenterol*. – 2017. – Jan;55(1): 75-82.
101. Fallon E.M., Mitchell P.D., Nehra D. et al. Neonates with short bowel syndrome: an optimistic future for parenteral nutrition independence // *JAMA Surg*. – 2014. – 149: 663–670.
102. Feng Y., Ralls M.W., Xiao W. et al. Loss of enteral nutrition in a mouse model results in intestinal epithelial barrier dysfunction // *Ann N Y Acad Sci*. – 2012. – 1258: 71–77
103. Frongia G., Kessler M., Weih S. et al. Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome – a systematic review of the literature // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2013. – 48: 1794–1805.
104. Fullerton B.S., Sparks E.A., Hall A.M., et al. Enteral autonomy, cirrhosis, and long-term transplant-free survival in pediatric intestinal failure patients // *J Pediatr. Surg*. – 2016. – 51: 96–100.
105. Gandullia P., Lugani F., Costabello L., Arrigo S., Calvi A., Castellano E., Vignola S., Pistorio A., Barabino A.V. Long-term home parenteral nutrition in children with chronic intestinal failure: A 15-year experience at a single Italian centre // *Dig.Liver Dis*. – 2011. – Jan; 43(1): 28-33.
106. Goes-Silva E., Abreu T.F, Frota A.C.C. Use of Peripherally Inserted Central Catheters to Prevent Catheter-Associated Bloodstream Infection in Children // *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. – 2009. – Oct; 30(10): 1024-6.
107. Gonzalez H.F., Perez N.B., Malpeli A. et al. Nutrition and immunological status in long-term follow up of children with short bowel syndrome // *Parenter. Enteral. Nutr*. –2005. – 29: 186–191.
108. Goulet O., Antebi H., Wolf C., et al. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-

- blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition // *Parenter Enteral Nutr.* – 2010. – 34:485–95.
109. Goulet O., Baglin-Gobet S., Talbotec C., et al. Outcome and long-term growth after extensive small bowel resection in the neonatal period: a survey of 87 children // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2005. – 15: 95–101.
 110. Goulet O., Colomb-Jung V., Joly F. Role of the colon in short bowel syndrome and intestinal transplantation // *Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2009. – 48: 66–S71.
 111. Goulet O., Ruemmele F., Lacaille F., et al. Irreversible intestinal failure // *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2004. – 38, 250–269.
 112. Grant D., Abu-Elmagd K., Reye J. Report of the Intestine Transplant Registry. A new era // *Ann.Surg.* – 2005. – 241 (4): 607-613.
 113. Greenberg R.G., Moran C., Ulshen M., Smith B., Benjamin D.K., Cohen-Wolkowicz, M. Outcomes of Catheter-associated Infections in Pediatric Patients with Short Bowel Syndrome // *J.Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – April.
 114. Gura K.M., Duggan C.P. and Colliner S.B. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management // *Pediatrics.* – 2006; 197: 201.
 115. Gura K.M., Lee S., Valim C., et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease // *Pediatrics.* – 2008. – 121: 678–86.
 116. Hasosah M., Lemberg D., Skarsgard E., Schreiber R. Congenital short bowel syndrome: A case report and review of the literature // *Can. J. Gastroenterol.* – 2008. – 22 (1): 71-74.
 117. Hassell O.E., Games A.D., Shaffer B, Harkins L.E. Nutrition support team management of enterally fed patients in a community hospital is cost-beneficial // *J. Am. Diet. Assoc.* – 1994; 94(9): 993-998.
 118. Heiji H.A., Meijers-Jesselstijn H., Olieman J.F., Rings E.H., Sleeboom C., Taminiou // *National Protocol Short Bowel Syndrome. National Committee Short Bowel Syndrome.* – 2005.

119. Hermans D., Talbotec C., Lacaille F., Goulet O., Ricour, C., Colomb, V. Early central catheter infections may contribute to hepatic fibrosis in children receiving long-term parenteral nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2007. – 44: 459–463.
120. Hukkinen M. Koivusalo A., Merras-SalmioL., Rintala R.J., Pakarinen M.P. Postoperative outcome and survival in relation to small intestinal involvement of total colonic aganglionosis // *Journ.of Pediatric Surgery.* – 2015. – Nov;50(11): 1859-64.
121. Javid P.J., Sanchez S. E., Horslen S. P. et al. Intestinal lengthening and nutritional outcomes in children with short bowel syndrome // *American Journal of Surgery.* – 2013. – 205: 576–580.
122. Jeffries H.E., Mason W., Brewer M., Oakes K.L, Muñoz E.I. et al. Prevention of central venous catheter-associated bloodstream infections in pediatric intensive care units: a performance improvement collaborative // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2009. – Jul;30(7): 645-51.
123. Jeppesen P.B.. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome // *Therap. Adv. Gastroenterol.* –2012. –May; 5(3): 159-71
124. Johnson E., Vu L., Matarese L.E. Bacteria, Bones, and Stones: Managing Complications of Short Bowel Syndrome // *Nutr Clin Pract.* – 2018. – Aug; 33(4): 454-466.
125. Kaufman S.S., Atkinson J.B., Bianchi A., Goulet O.J., Grant D., Langnas A.N., et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation // *Pediatr.Transplant.* – 2001. – 5(2): 80-7.
126. Keller J., Panter H., Layer P. Management of the short bowel syndrome after extensive small bowel resection // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004 Oct;18(5): 977-92.
127. Kelly D.A. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? // *Gastroenterology.* – 2006. – 130: S70–7.
128. Kelly D.A. Preventing parenteral nutrition liver disease // *Early Hum Dev.* – 2010. – Nov; 86(11): 683-7
129. Kevin M., Christopher H., Megan E., Elan D., Cohen, John J., Charles R. Long-Term Central Venous Access in Pediatric Patients at High Risk: Conventional versus

- Antibiotic–Impregnated Catheters // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2014. – V.25, Issue 3: 411-418.
130. Khalil B.A., Ba'ath M.E., Aziz A., Forsythe L., Gozzini S., Murphy F., Carlson G., Bianchi A., Morabito A. Intestinal rehabilitation and bowel reconstructive surgery: improved outcomes in children with shortbowel syndrome // *J.Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2012. – Apr;54(4): 505-9.
131. Khan F.A., Squires R.H., Litman H.J., et al. Predictors of enteral autonomy in children with intestinal failure: a multicenter cohort study // *J. Pediatr.* – 2015. – 167:29–34.
132. King B., Carlson G., Khalil B. A. et al. Intestinal bowel lengthening in children with short bowel syndrome: systematic review of the Bianchi and STEP procedures // *World Journal of Surgery*. – 2013. – 37: 694–704.
133. Köglmeier J., Day C., Puntis J.W. Clinical outcome in patients from a single region who were dependent on parenteral nutrition for 28 days or more // *Arch Dis Child*. – 2008. – Apr; 93(4): 300-2.
134. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR) // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005; 41 Suppl 2: S1–87.
135. Korpela K., Mutanen A., Salonen A., et al. Intestinal microbiota signatures associated with histological liver steatosis in pediatric-onset intestinal failure // *J Parenteral Enteral Nutrition* 2017; 41:238–248.
136. Kowlgi N.G., Chhabra L. Review Article D-Lactic Acidosis: An Underrecognized Complication of Short Bowel Syndrome // *Corporation Gastroenterology Research and Practice*. – 2015. – Vol. 2015: 1-8.
137. Kulkarni S., Mercado V., Rios M., Arboleda R., Gomara R. et al. Breast milk is better than formula milk in preventing parenteral nutrition-associated liver disease in infants receiving prolonged parenteral nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2013. – 57: 383–388.

138. Kumpf V. Pharmacological management of diarrhea in patients with short bowel syndrome // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2014. – 38, suppl 1: 38-44.
139. Lacaille F., Gupte G., Colomb V., D'Antiga L., Hartman C., Hojsak I., Kolacek S., Puntis J., Shamir R.; ESPGHAN Working Group of Intestinal Failure and Intestinal Transplantation. Intestinal failure-associated liver disease: a position paper of the ESPGHAN Working Group of Intestinal Failure and Intestinal Transplantation // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2015. – Feb; 60(2): 272-83.
140. Lam G., Strogach I.G., Baron N., Thompson J.F. Normal Growth and Essential Fatty Acid Status in Children With Intestinal Failure on Lipid Limitation // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2016. – Feb; 62(2): 335-40.
141. Lao O.B., Patrick J. Healey, James D., Simon H. et al. Outcomes in Children After Intestinal Transplant // *J. Pediatrics.* – 2010. – ;125: 550.
142. Lauriti G., Zani A., Aufieri R., et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2014. – 38: 70–85.
143. Le H.D., Fallon E.M., de Meijer V.E., Malkan A.D., Puder M., Gura K. M. Innovative parenteral and enteral nutrition therapy for intestinal failure // *Semin Pediatr Surg.* – 2010. – Feb; 19(1): 27-34.
144. Lee W.S., Sokol R.J. Intestinal microbiota, lipids, and the pathogenesis of intestinal failure-associated liver disease // *J. Pediatr.* – 2015. – 167 :519–526.
145. Lentze M. Congenital diseases of the gastrointestinal tract. *Georgian Medical News.* – 2014. – №5 (230): 46-51.
146. Llop J.M., Virgili N., Moreno-Villares J.M., et al. Phytosterolemia in parenteral nutrition patients: implications for liver disease development // *Nutrition.* – 2008. – 24: 1145–52.
147. López-Muñoz E., Hernández-Zarco A., Polanco-Ortiz A., Villa-Morales J., Mateos-Sánchez L. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS): report of a case with prolonged survival and literature review // *Journal of Pediatric Urology.* – 2013, 9: p.12-18.

148. Lourenço L., Campos M., Monteiro J., Trindade E., Dias J.A., Guerra A., Guerra P., Correia-Pinto J., Estevão-Costa J. // *Eur. J. Pediatr.* – 2012. – Aug; 171(8): 1265-8.
149. Luo M., Fernández-Estívariz C., Manatunga A.K., Bazargan N., Gu L.H. et al. Are plasma citrulline and glutamine biomarkers of intestinal absorptive function in patients with short bowel syndrome? // *Parenter. Enteral. Nutr.* – 2007. – Jan-Feb; 31(1): 1-7.
150. Mardini H.E., de Villiers W.J. Teduglutide in intestinal adaptation and repair: light at the end of the tunnel // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* – 2008. – Jun;17(6): 945-51.
151. Martínez M., Fabeiro M., Dalieri M., Barcellandi P., Prozzi M. et al. Outcome and survival of pediatric Short Bowel Syndrome (SBS) // *Nutr Hosp.* – 2011. – Jan-Feb; 26(1): 239-42.
152. Martinez Rivera A., Wales P.W. Intestinal transplantation in children: current status. // *Pediatr Surg Int.* – 2016. – 32(6): 529-40
153. Matarese L.E., Jeppesen P.B., O’Keefe S.J. Short bowel syndrome in adults: the need for an interdisciplinary approach and coordinated care // *Parenter. Enteral. Nutr.* – 2014. – 38 (suppl 1): 60-64.
154. Mayer O., Kerner J.A. Management of short bowel syndrome in postoperative very low birth weight infants // *Semin. Fetal.Neonatal. Med.* – 2017. – Feb;22(1): 49-56.
155. Mehran Hiradfar. M., Shojaeian R., Dehghanian P., Hajian S. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome // *J Pediatr Surg.* – 2015. – Dec;50(12): 2048-50
156. Meisel J.A., Le H.D., de Meijer V.E. et al. Comparison of 5 intravenous lipid emulsions and their effects on hepatic steatosis in a murine model // *Pediatr. Surg.* – 2011: 66–73
157. Melville C.A., Bisset W.M., Long S., Milla P.J. Counting the cost: hospital versus home central venous catheter survival // *Hosp. Infect.* – 1997. – Mar; 35(3): 197-205.
158. Mercer D. F., Hobson B. D., Gerhardt B. K. et al. Serial transverse enteroplasty allows children with short bowel to wean from parenteral nutrition. *The Journal of Pediatrics.* – 2014. – 164: 93–98.
159. Mermel L.A., Farr B.M., Sherertz R.. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2001. – 22(4) 1222-242.
160. Merritt R.J., Cohran V., Raphael B.P., Sentongo T., Volpert D., et al. Intestinal Rehabilitation Programs in the Management of Pediatric Intestinal Failure

- and Short Bowel Syndrome // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2017. – Nov; 65(5): 588-596.
161. Modi B.P., Langer M., Ching Y.A. et al. Improved survival in a multidisciplinary short bowel syndrome program // *Pediatr. Surg.* – 2008. – 43, 20–24.
 162. Mohammed A., Grant F.K., Zhao V.M., Shane A.L., Ziegler T.R., Cole C.R. Characterization of posthospital bloodstream infections in children requiring home parenteral nutrition // *Parenter. Enteral. Nutr.* – 2011. – Sep;35(5): 581-7.
 163. Moore S.W. Total colonic aganglionosis and Hirschsprung's disease: a review // *Pediatr. Surg. Int.* – 2015. – Jan; 31(1): 1-9.
 164. Mouw E., Chessman K., Leshner A., Tagge E. Use of an ethanol lock w prevent cathctm-related infections in children with short bowel syndtome // *J. Pediatr Surg.* 2008. – 43(6): 1025-1029.
 165. Murphy F., Khalil B.A., Gozzini.S, King B., Bianchi A., Morabito A. Controlled tissue expansion in the initial management of the short bowel state // *World.J.Surg.* – 2011. – May; 35(5): 1142-5.
 166. Mutanen A., Lohi J., Heikkila P. et al. Loss of ileum decreases serum fibroblast growth factor 19 in relation to liver inflammation and fibrosis in pediatric onset intestinal failure // *Hepato.* – 2015. – 62: 1391–1397.
 167. Nader E., Lambe C., Talbotec C., Pigneur B., Lacaille F. et al. Outcome of home parenteral nutrition in 251 children over a 14-y period: report of a single center // *Am J. Clin. Nutr.* – 2016. – May; 103(5): 1327-36
 168. Nandivada P., Carlson S.J., Chang M.I. et al. Treatment of parenteral nutritionassociated liver disease: the role of lipid emulsions // *Adv. Nutr.* 2013; 4:711-717.
 169. Nayyar N., Mazariegos G., Ranganathan S. et al. Pediatric small bowel transplantation // *Seminars in Pediatric Surgery.* – 2010. – 19: 68–77.
 170. Neelis E., Rijnen N., Sluimer J., Olieman J., Rizopoulos D., Wijnen R., Rings E., de Koning B., Hulst J. Bone health of children with intestinal failure measured by dual energy X-ray absorptiometry and digital X-ray radiogrammetry // *Clin.Nutr.* – 2018. – Apr; 37(2): 687-694.

171. Neelis E.G., Olieman J.F., Hulst J.M., de Koning B.A., Wijnen R.M., Rings E.H. Promoting intestinal adaptation by nutrition and medication // *Best.Pract.Res.Clin Gastroenterol.* – 2016. – Apr; 30(2): 249-61.
172. Nehme A. Nutritional support of the hospitalized patient: the team concept // *J. AMA* – 1980. – 243 (10):1906-1908.
173. Nehra D., Fallon E.M., Puder M. The prevention and treatment of intestinal failure-associated liver disease in neonates and children // *Surg. Clin. N. Am.* – 2011. – 91: 543–563
174. Norsa L., Emanuele N., Angelo D.G., Florence L., Lorenzo D'Antiga. Prevention and Treatment of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Children // *Nutrients.* – 2018. – 10, 664.
175. Norsa. L., Artru. S., Lambe C., Talbotec C., Pigneur B., Ruemmele F. et al. Long term outcomes of intestinal rehabilitation in children with neonatal very short bowel syndrome: Parenteral nutrition or intestinal transplantation // *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* – 2018. – V1: 1-5.
176. Nucci A., Burns R.C., Armah T. et al. Interdisciplinary management of pediatric intestinal failure: a 10-year review of rehabilitation and transplantation // *J. Gastrointest.* – 2008. – Surg 12, 429–435.
177. O'Keefe S.J., Buchman A.L., Fishbein T.M. et al. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview // *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* – 2006. 4:6–10.
178. Olieman J.F., Penning C., Spoel M., Ijsselstijn H., van den Hoonaard T.L. et al. Long-term impact of infantile short bowel syndrome on nutrition status and growth. // *Br. J of Nutrition.* – 2012, V.107: 1489-1497.
179. Olieman J.F., Poley M.J., Gischler S.J., Penning C., Escher J.C. et al. Interdisciplinary management of infantile short bowel syndrome: resource consumption, growth, and nutrition // *J. Pediatr Surg.* – 2010. – Mar;45(3): 490-8.
180. Oliveira C., de Silva N.T., Stanojevic S. et al. Change of outcomes in pediatric intestinal failure: use of time-series analysis to assess the evolution of an intestinal rehabilitation program // *J.Am.Coll.Surg.* – 2016. – 222: 1180–1188.

181. Oliveira C., de Silva N., Wales P.W. Five - year outcomes after serial transverse enteroplasty in children with short bowel syndrome // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2012. – 47: 931–937.
182. Ordonez P., Sondheimer J.M., Fidanza S., Wilkening G., Hoffenberg E.J. Long-term outcome of a patient with congenital short bowel syndrome // *J.Pediatr.Gastroenterol. Nutr.* – 2006. – 42: 576-80.
183. Pakarinen M.P. Autologous intestinal reconstruction surgery as part of comprehensive management of intestinal failure // *Pediatric surgery international*. –2015. – 31: 453–464.
184. Pakarinen M. P., Kurvinen A., Koivusa lo A. I. et al. Long-term controlled outcomes after autologous intestinal reconstruction surgery in treatment of severe short bowel syndrome // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2013. – 48: 339–344.
185. Pichler J., Horn V., Macdonald S., Hill S. Intestinal failure-associated liver disease in hospitalised children // *Arch. Dis. Child*. – 2012. – 97:211–214.
186. Pieroni K.P., Nesper C., Ng M., Garcia M., Hurwitz M., Berquist WE, Kerner J.A. Evaluation of ethanol lock therapy in pediatric patients on long-term parenteral nutrition // *Nutr.Clin.Pract.* – 2013. – Apr; 28(2): 226-31.
187. Pilling G.P., Cresson S.L. Massive resection of the small intestine in the neonatal period: report of two successful cases and review of the literature // *Pediatrics*. – 1957. – May; 19(5):940-8.
188. Pironi L. et al. ESPEN endorsed recommendation. Definition and classification of intestinal failure in adults // *Clinical Nutrition*. – 2015. – 34: 171-180
189. Potts W.J. Intestinal failure // *Pediatric surgery. Cg 28* // – *J.Am.Med.Assoc.* –1955 . – Feb 19; 157(8): 627-30.
190. Quiros-Tejeira R. E., Ament M.E., Reyen L., et al. Longterm parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience // *Pediatr.* – 2004. – 145, 157.
191. Rager R., Finegold M.J.. Cholestasis in immature newborn infants: is parenteral alimentation responsible? // *Pediatr.*, 1975; 86: 264–269.

192. Raphael B.P., M.D. and Christopher Duggan, M.D., M.P.H. Prevention and Treatment of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Children // *Semin.Liver.Dis.* – 2012. – November. – 32(4): 341–347.
193. Reddy V.S., Patole S.K., Rao S. Role of probiotics in Short bowel syndrome infants and children – a systematic review // *Journ.Nutrients.* – 2013. – 5: 679-699.
194. Rege A. S., Sudan D. L. Autologous gastrointestinal reconstruction: review of the optimal nontransplant surgical options for adults and children with short bowel syndrome // *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.* – 2012. – 56.
195. Rickham P.P. Massive small intestinal resection in newborn infants. Hunterian // Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 13th April 1967. // *Ann.R.Coll.Surg.Engl.* – 1967. – Dec; 41(6): 480–492.
196. Robinson D.T., Ehrenkranz R.A. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants // *J. Pediatr.* – 2008, – 152:59–62.
197. Rossi L., Kadamba P., Hugosson C. , De Vol E.B., Habib Z., Al-Nassar S. Pediatric short bowel syndrome: adaptation after massive small bowel resection // *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2007. – Aug; 45(2): 213-21.
198. Rowe M.I., O'Neill J.A., Grosfeld J.L., Fonkalsrud A., Coran A.G. Short-bowel syndrome // *In Essentials of Pediatric Surgery.* – 1995. – Mosby Year book.: 536-541.
199. Rumbo C., Martinez M.I., Cabanne A., et al. Utility of aminotransferase/platelet ratio index to predict liver fibrosis in intestinal failure-associated liver disease in pediatric patients // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2016: 1-7.
200. Ruttenstock E., Puri P. A meta-analysis of clinical outcome in patients with total intestinal aganglionosis // *Pediatr.Surg. Int.* – 2009. – 25: 833–839.
201. Satish S. C., Siegfried Y., Eula P. Yun Y.. Probiotics can Cause D-Lactic Acidosis and Brain Fog: Reply to Quigley et al. // *Clinical and Translational Gastroenterology.* – 2018: 9:207
202. Schalamon J., Mayr J.M, Höllwarth M.E. Mortality and economics in short bowel syndrome // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2003. – Dec;17(6): 931-42.

203. Schwartz L.K., O’Keefe S.J, Fujioka K., et al. Long-term teduglutide for the treatment of patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome // *Clin. Transl. Gastroenterol.* – 2016. – 7: 142.
204. Sigalet D., Boctor D., Brindle M., Lam V., Robertson M. Elements of successful intestinal rehabilitation // *J. Pediatr. Surg.* – 2011. – 46: 150–6.
205. Soh H., Fukuzawa M., Kubota A., Kawahara H., Ueno T., Taguchi T. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: A report of a nationwide survey in Japan // *Pediatr. Surg.* – 2015. – Dec; 50(12): 2048-50
206. Sondheimer J.M/, Cadnapaphornchai M., Sontag M., Zerbe G.O. Predicting the duration of dependence on parenteral nutrition after neonatal intestinal resection // *Pediatr.* – 1998. – Jan; 132(1): 80-4.
207. Sparks E.A., Khan F.A., Fisher J.G., et al. Necrotizing enterocolitis is associated with earlier achievement of enteral autonomy in children with short bowel syndrome // *J. Pediatr.Surg.* – 2016. – 51: 92–95
208. Spencer AU, Kovacevich D, McKinney-Barnett M, Hair D, Canham J, Maksym C, Teitelbaum DH. Pediatric short-bowel syndrome: the cost of comprehensive care // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Dec; 88(6): 1552-9.
209. Spencer A.U., Neaga A., West B., Safran J., Brown P., Btaiche I., Kuzma-O'Reilly B., Teitelbaum D.H. Pediatric short bowel syndrome: redefining predictors of success // *Ann. Surg.*, – 2005. – Sep;242(3): 403-9.
210. Squires R.H., Duggan C, Teitelbaum DH, et al. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the pediatric intestinal failure consortium // *J.Pediatr.* –2012. – 161: 723–728.
211. Stanger J.D., Oliveira C., Blackmore C., Avitzur Y., Wales P.W. The impact of multi-disciplinary intestinal rehabilitation programs on the outcome of pediatric patients with intestinal failure: A systematic review and meta-analysis // *J. Pediatr. Surg.* – 2013. – 48(5): 983-92.
212. Strujis M., Diamond I.R., de Silva N. et al. Establishing norms for intestinal length in children // *Pediatr. Surg.* – 2009. – 44: 933–938.

213. Sudan D., Thompson J., Botha J., Grant W., Antonson D. et al. Comparison of intestinal lengthening procedures for patients with short bowel syndrome // *Ann Surg.* – 2007. – Oct;246(4): 593-601.
214. Sukhotnik I. Short Bowel Syndrome // *Gastrointestinal Disorders*, M. Battik, Grimaldi N., eds. Nova Science Publ. // 2012.
215. Sundaram M., Kim J. Short Bowel Syndrome // Ch.79. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. Eighth Edition. Jeo. Ch.Y. // Elsevier; 8 edition. – 2018: 920-938.
216. Tannuri U., Barros F., Tannuri A.C. Treatment of short bowel syndrome in children. Value of the Intestinal Rehabilitation // *Program.Rev.Assoc. Med. Bras.* – 2016. Sep; 62(6): 575-583.
217. Tannuri U. Short bowel syndrome in children-treatment with home parenteral nutrition // *Rev.Assoc. Med.Bras.* – 2004. – 50(3): 330-7.
218. Tappenden K.A. Pathophysiology of short bowel syndrome: considerations of rescued and residual anatomy // *J. Parenter.Enteral.Nutr.* – 2014. – 38 (1 suppl 1): 14-22.
219. Torres C., Sudan D., Vanderhoof J., et al. Role of an intestinal rehabilitation program in the treatment of advanced intestinal failure // *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2007. – 45: 204–212.
220. Torres C., Vanderhoof J.A. Chronic complications of short bowel syndrome // *Curr.Paediatr.* – 2006; 16(5): 291-297.
221. Totonelli G., Tambucci R., Boscarelli A., Hermans D., Dall'Oglio L. et al. Pediatric Intestinal Rehabilitation and Transplantation Registry: Initial Report from a European Collaborative Registry // *Eur. J. Pediatr.Surg.* – 2018. – Feb; 28(1): 75-80.
222. Touloukian R.J., Walker Smith G.J. Normal intestinal length in preterm infants // *J. Pediatr. Surg.* – 1983. – 18: 720-723.
223. Van der Werf C.S., Sribudiani Y., Verheij J.B. et al. Congenital short bowel syndrome as the presenting symptom in male patients with FLNA mutations // *Genetics in medicine.* – 2012, V3.: 15-17.
224. van Erpecum K.J., Schaap F.G. Intestinal failure to produce FGF19: a culprit in intestinal failure-associated liver disease? // *J. Hepatol.* – 2015. – 62:1231–1233.

225. Vegting I.L., Tabbers M.M., Benninga M.A., Wilde J.C., Serlie M.J. et al. Prophylactic anticoagulation decreases catheter-related thrombosis and occlusion in children with home parenteral nutrition // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2012. – Jul; 36(4): 456-62.
226. Wales P.W., Christison L.E. Short bowel syndrome: epidemiology and etiology // *Seminars in Pediatric Surgery.* – 2010. – 19: 3–9.
227. Wales P.W., de Silva N., Kim J., et al. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates // *J. Pediatr Surg.* – 2004. – 39: 690–695.
228. Wales P.W., de Silva N., Kim J.H. et al. Neonatal short bowel syndrome: a cohort study // *J. Pediatr. Surg.* – 2005. – 40:755-62.
229. Wales P.W., Kosar C., Carricato M., Silva N., Lang K., Avitzur Y. Ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients with intestinal failure: preliminary experience // *J. Pediatr Surg.* – 2011. – 46(5): 951-6.
230. Wales P.W., Allen N., Worthington P., George D., Compher. C. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; Teitelbaum.D. ASPEN. clinical guidelines: Support of pediatric patients with intestinal failure at risk of parenteral nutrition-associated liver disease // *J. Parenter. Enter. Nutr.* – 2014. – 38, 538–557.
231. Wallis K., Walters J.R., Gabe S. Short bowel syndrome: the role of GLP-2 on improving outcome // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2009. – Sep; 12(5): 526-32.
232. Warner B.W. The pathogenesis of resection-associated intestinal adaptation // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. 2:429–438.
233. Weih S., Kessler M., Fonouni H. et al. Current practice and future perspectives in the treatment of short bowel syndrome in children (a systematic review // *Langenbeck's archives of surgery; Deutsche Gesellschaft für Chirurgie.* – 2012. – 397: 1043–1051.
234. Wester T., Borg H., Naji H., Stenström P., Westbacke G., Lilja H.E. Serial transverse enteroplasty to facilitate enteral autonomy in selected children with short bowel syndrome // *Br.J.Surg.* – 2014. – 101(10): 1329-33.

235. Willis T.C., Carter B.A., Rogers S.P. et al. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral-nutrition-associated cholestasis // *J.Parenter. Enteral. Nutr.* – 2010. – 34:32–37.
236. Wilmore D.W., Dudrick S.J. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein // *JAMA.* –1968. – 203(10): 860-864.
237. Zhang D.L., Jiang Z.W., Jiang J., Cao B., Li J.S. D-lactic acidosis secondary to short bowel syndrome // *Postgrad.Med. J.* – 2003. – Feb;79(928): 110-2.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Пример дневника пациента с СКК и ХКН (табл.1.)

Таблица 1. Образец дневника пациента с синдромом короткой кишки или синдромом хронической кишечной недостаточности.

Параметр	Дата	Дата
ВЕС (измеряется ежедневно в фиксированное время суток)	Например: 3500 г	
Рост (измеряется 1 раз в 1 месяц)	Например: 58 см	
Состав, объем и кратность энтеральной нагрузки (с указанием времени кормления, количества и состава пищи).	Например: 6:00 смесь 30 мл 9:00 каша 20 г 12:00 овощи 15 г 15:00 смесь 30мл и т.д. ВСЕГО: 240 мл/сутки	
Рвота и срыгивания (было/не было, объем, характер)	Например: обильные срыгивания в 14:00 и 19:00: смесь с примесью желчи	
Объем выделений за сутки (стул + моча вместе или отдельно при возможности; высчитывается путем взвешивания всех подгузников)	Например: стул + моча 680 мл/сутки	
Кратность и характер стула (если возможно оценить)	Например: стул 3 раза (2 обильно, 2 раз скудно), стул жидкой кашицей, 1 раз с прожилками крови	
Температура, особенности прошедших суток	Например: утро: 36,8 С, беспокоен ближе к вечеру	
Смена иглы, перевязка ЦВК	1 мая – смена повязки на Бровиак	

Алгоритм расчета частичного парентерального питания

Расчет частичного ПП производится индивидуально, в зависимости от возраста и фактической массы тела ребенка с учетом объема, состава и энтерального питания по следующему алгоритму:

- 1) расчет фактически потребляемого ребенком питания со всеми продуктами ЭП, включая прикормы, с учетом коэффициента биодоступности жиров и углеводов (не более 80%);
- 2) Расчет необходимого объема жидкости с учетом:
 - физиологической потребности: 140-160 мл/кг/сут для новорожденного и 100-120 мл/кг/сут для ребенка второго полугодия жизни и 80-100 мл/кг/сут для детей старше 1 года жизни,
 - патологических потерь с кишечным отделяемым (свыше 20-30 мл/кг/сут потерь по стоме и свыше 60 мл/кг/сут при подсчете общего количества выделений (стул и моча) у ребенка без стом),
 - объема получаемого ЭП, при этом трофическое ЭП (до 25 мл/кг при расчете необходимой жидкости не учитывается);
- 3) расчет дефицита белка и необходимого объема раствора аминокислот,
- 4) расчет дефицита жиров и необходимого объема жировой эмульсии,
- 5) расчет необходимого объема электролитов с учетом потерь с секретами ЖКТ,
- 6) расчет необходимой дозы углеводов с учетом дефицита в ЭП, скорости утилизации глюкозы и необходимой калорийности ПП,
- 7) подбор нужной концентрации раствора глюкозы и его объема,
- 8) разработка инфузионной программы (расчет скорости инфузии ПП, времени перерыва от инфузии).

При расчете физиологической потребности в жидкости и нутриентах у новорождённых целесообразно ориентироваться на рекомендации Российской Ассоциации Специалистов Перинатальной Медицины (РАСПМ) (табл. 2 и 3) [6, 21, 31]. При этом безбелковая калорийность ПП должна быть не менее 90 ккал/кг/сут.

Таблица 2. Потребность в жидкости и основных нутриентах при проведении парентерального питания в зависимости от массы тела ребенка при рождении.

Масса тела при рождении, г		< 750	750-1250	1250-1500	1500-2000	> 2000
Жидкость, мл/кг	От	80-100	80-100	80-100	80-100	60-80
	До	150-160	150-160	150-160	150-160	140-160
Белки, г/кг/сут	Стартовая доза	2.5-3.0	2.0 3.0	2.0-3.0	2.0-3.0	1.0-1.5
	Оптимальная доза	4	4	3-3,5	3	2
	Максимум (ЭП+ПП)	4.5		4.0	3.5	2.5
Жиры, г/кг/сут	Стартовая доза (г/кг/сут)	2 - 3	1 - 3	1-3,0	1,5	1,0
	Минимально	0.5 -1.0				
	Максимально на полном ПП	3,0 - 4,0				
	Максимально на частичном ПП (ЭП+ПП)	4.5-6.0	3,0 - 4,0	3	3	3
Углеводы, мг/кг/мин	От	4 - 7.0				
	До	4-7,0	4-7.0	5-7.0	6.0-7.0	6.0-8.0
	Максимально (ПП) г/кг/сут	12	12	12	12	12

Таблица 3. Потребность в основных электролитах при проведении парентерального питания у детей.

Ион	Сроки начала введения	Физ. потребность суточная	ЭНМТ
K ⁺	2-3 с/ж	от 2 до 3-4 ммоль/кг	2-3 ммоль/кг
Ca ⁺⁺	конец 1-х суток жизни	0,25-0,5-1 ммоль/кг	0,5-1 ммоль/кг или 2-4 мл/кг
Na ⁺	с момента установления диуреза	2-3 ммоль/кг	с 4-х суток жизни (3-4 ммоль/ кг)

При расчете ПП с использованием комбинированных трехкомпонентных растворов применяется тот же алгоритм с некоторыми изменениями:

- 1) расчет фактически потребляемого ребенком питания со всеми продуктами ЭП с учетом коэффициента мальабсорбции (см. выше),
- 2) расчет необходимого объема жидкости (см. выше);
- 3) расчет необходимого количества трехкомпонентной смеси по дефициту белков и жиров,
- 4) необходимого объема электролитов с учетом патологических потерь (при необходимости введения нескольких электролитов целесообразно использовать комбинированные растворы электролитов (плазмозамещающие и корригирующие), а также комбинированные глюкозо-солевые растворы (Стерофундин изотонический, Йоностерил, Стерофундин Г5, Нормофундин Г5).
- 5) расчет необходимой дозы углеводов с учетом дефицита в ЭП, необходимой калорийности ПП, расчет процентности раствора глюкоза, с учетом и «оставшегося» на глюкозу объема жидкости,
- 6) расписание инфузионной программы (скорости инфузии ПП, времени перерыва от инфузии) (рис. 1).

	J	K	L	M	N	O	P	Q
10.03.2019								
Вес		4,500			б	ж	у	ккал
Потребность		100 мл/кг/сут						
Пат.потери		44 мл/кг/сут						
Смесь 100 мл		Альфаре			1,70	3,50	7,00	70,00
Объем сме		35	8	280	4,76	9,80	19,60	196,00
М/а ----> -%		30	1		4,76	6,86	13,72	137,20
На 1 кг					1,06	1,52	3,05	30,49
Инфатрини					2,6	5,4	10,3	100,0
Объем сме		0	5	0	0,00	0,00	0,00	0,00
М/а ----> -%		30	0,7		0,00	0,00	0,00	0,00
На 1 кг					0,00	0,00	0,00	0,00
<i>потребность</i>					2,5	4,5	13,0	90,0
Крахмал		0	2	0	0,0	0,5	93,0	374,0
в сутки					0	0	0	0
М/а ----> -%		0			0	0	0	0
на 1 кг					0	0	0	0
Регидрон+смекта				0				
СМОФКабивен								
центральн		100			5	3,8	12,5	90
		170			8,5	6,46	21,25	153
			%					
Глюкоза		100	20				20	80
		140					28	112
Глюкоза		100	40				40	160
		0					0	0
NaCl		0.9%		0				
KCl		4%		0				
Са глю		10%		0				
АБ+другое				110				
ЭП				280,000	1,1	1,5	3,0	30,5
ПП				310,000	1,9	1,4	10,9	58,9
ЭП+ПП				700,000	2,9	3,0	14,0	89,4

Рисунок 1. Пример таблицы для расчета частичного парентерального питания.