

На правах рукописи

Петров Дионисий Александрович

**РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ДИСТРАКЦИОННЫЙ
ЭНТЕРОГЕНЕЗ В ЛЕЧЕНИИ УЛЬТРАКОРОТКИХ ВАРИАНТОВ
СИНДРОМА КОРОТКОЙ КИШКИ**

3.1.11 Детская хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Член-корреспондент РАН

доктор медицинских наук, профессор **Разумовский Александр Юрьевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Карасева Ольга Витальевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела сочетанной травмы, анестезиологии-реанимации

доктор медицинских наук, доцент **Хасанов Расуль Ринатович**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом института дополнительного профессионального образования

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в ___ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.10 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва ул. Островитянова, д.1;

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва ул. Островитянова, д.1 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук



Ануров Михаил Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Синдром короткой кишки (СКК) характеризуется резким уменьшением площади всасывательной поверхности тонкой кишки в результате обширных резекций (Pironi L. et al., 2016). Это приводит к нарушению абсорбции питательных веществ, необходимых для адекватной жизнедеятельности организма.

Распространенность синдрома короткой кишки по зарубежным данным достигает 30 случаев на 100 000 живорожденных (Wales P. et al., 2014). В России доля СКК составляет примерно 6,31 на 1 млн детей в возрасте от 0 до 17 лет, согласно данным общероссийского регистра пациентов с СКК (Розинов М.В. с соавт., 2017). В нетрансплантологической технологии лечения СКК одну из ключевых ролей играет организация парентерального питания (ПП) с целью восполнения объема необходимых питательных веществ (Duggan C. et al, 2017). Среди хирургических опций лечения СКК наибольшую значимость имеют аутологичные реконструкции кишечника (АРК). У них есть свои преимущества и недостатки, но все они так или иначе способствуют достижению энтеральной автономии, приводят к увеличению общей выживаемости и снижают риск жизнеугрожающих осложнений (Хасанов Р.Р. с соавт., 2015; Lauro A. et al., 2019).

Первостепенной целью лечения СКК является снижение зависимости от парентерального питания вплоть до достижения энтеральной автономии (ЭА), а также нивелирование ассоциированных осложнений, связанных с патогенезом заболевания или проводимым лечением. Несмотря на успехи последних десятилетий, достигнутые в лечении детей с СКК, это заболевание по-прежнему связано с высоким уровнем смертности, достигающей 30% (Nader E. et al., 2016).

Из множества факторов, влияющих на прогноз лечения СКК, наиболее важным является длина резидуальной тонкой кишки (Spencer A. et al., 2005; Demehri F. et al., 2015). Этот показатель напрямую связан с вероятностью редукции парентерального питания и достижения энтеральной автономии (Jones B. et al., 2013). Наименьшую вероятность достижения ЭА имеют пациенты с

ультракороткими вариантами СКК (ультра-СКК) – дети с длиной резидуальной тонкой кишки менее 10% от должествующей (Jones B. et al., 2013; Batra A. et al., 2017). Подавляющее число пациентов этой группы нуждается в длительном, иногда пожизненном парентеральном питании (Quiros-Tejeira R. et al., 2004; Diamanti A. et al., 2014). Несмотря на это, литературные данные говорят о положительном влиянии АРК при ультра-СКК в виде редукции ПП, снижения риска осложнений, связанных с патогенезом СКК и проводимым лечением, а также сокращения стоимости лечения (Wales P. et al., 2013; Infantino B. et al., 2013). Перечисленные работы содержат малочисленные выборки, однако анализ лечения даже небольшого числа пациентов из одного центра вносит ценный вклад в развитие технологии лечения СКК и усовершенствование протоколов маршрутизации пациентов (Аверьянова Ю.В. с соавт., 2015; Shah A., et al., 2019).

Разработка альтернативных способов увеличения площади всасывательной поверхности тонкой кишки несет в себе перспективы улучшения результатов лечения пациентов с ультра-СКК. Одним из таких методов является дистракционный энтерогенез – стимуляция роста тонкой кишки посредством механического растяжения (Koga H. et al., 2012).

Таким образом, исследование влияния АРК на результаты лечения пациентов с ультра-СКК, а также разработка и апробация нового перспективного метода увеличения всасывательной поверхности кишечника являются важными и своевременными задачами.

Степень разработанности темы

Среди небольшого числа пациентов с СКК, катamnестических наблюдений после аутологичных реконструкций кишечника при ультракоротких вариантах еще меньше, что усложняет формирование обобщенных выводов (Belza C. et al., 2020). Эту проблему отчасти решают обзоры литературы и результаты анализа данных международных регистров (King B. et al., 2013; Frongia G. et al., 2013), а также компьютерное моделирование исхода СКК (Choudhury R. et al., 2020).

Концепция дистракционного энтерогенеза зарекомендовала себя на разных экспериментальных моделях (Luntz J. Et al., 2006; Fisher J. et al., 2015;

Dubrovsky G. et al., 2018), однако до сих пор находится далеко от применения у пациентов. Дальнейшее изучение и тестирование дистракционного энтерогенеза в эксперименте позволит приблизить внедрение этого метода в клиническую практику.

В России тема лечения ультракоротких вариантов СКК изучена недостаточно, публикации по анализу влияния АРК на прогноз лечения таких пациентов отсутствуют, работ по изучению дистракционного энтерогенеза нет. Вышесказанное определяет цель настоящего исследования и его задачи.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения ультракоротких вариантов синдрома короткой кишки путем анализа влияния хирургических методов реконструкции кишечника и разработки альтернативного способа увеличения всасывательной поверхности кишечника.

Задачи исследования

1. Проанализировать влияние аутологичных реконструкций кишечника на результаты лечения пациентов с ультракороткими вариантами СКК: выживаемость, степень редукции парентерального питания, динамику нутритивного статуса и развития жизнеугрожающих осложнений;
2. Разработать опытную модель устройства для дистракционного энтерогенеза и провести экспериментальное исследование по механическому удлинению тонкой кишки на лабораторных животных;
3. Оценить эффективность и определить перспективы использования устройства для дистракционного энтерогенеза в клинической практике.

Научная новизна

Проанализированы результаты лечения пациентов с ультракороткими вариантами СКК, описаны методики операций по удлинению кишечника, их модификации с учетом экстремально малой длины резидуальной тонкой кишки, а также описан модифицированный способ контролируемой дилатации кишечника для последующего проведения аутологичных реконструкций кишечника. Впервые в России разработан и протестирован опытный прототип

биodeградируемого устройства для механического удлинения тонкой кишки. По итогам эксперимента на животных доказана концепция дистракционного энтерогенеза и возможность ее применения в клинической практике.

Теоретическая и практическая значимость работы

В клинической части исследования проанализировано влияние АРК на выживаемость пациентов с ультра-СКК, динамику их нутритивного статуса, зависимости от ПП, а также на распространенность жизнеугрожающих осложнений до и после реконструкции. Доказана положительная роль своевременно выполненных аутологичных реконструкций как неотъемлемой части нетрансплантологической технологии лечения СКК.

В экспериментальной части исследования разработан и проанализирован метод дистракционного энтерогенеза, позволяющего увеличить эффективную площадь всасывания в тонкой кишке.

Методология и методы исследования

Клиническая часть работы проводилась на базе ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, в дизайне когортного ретроспективно-проспективного исследования, одобренного локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол заседания № 173 от 19 марта 2018 года).

Экспериментальная часть работы была одобрена комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC; выписка № 1 из протокола № 19-7 от 12 апреля 2019 года) и выполнена на базе Центра доклинических трансляционных исследований Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. В качестве тест-моделей использовали 6 двухмесячных домашних свиней весом около 20 кг.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Аутологичные реконструкции кишечника у детей с ультракороткими вариантами СКК способствуют редукции парентерального питания, а также содействует снижению числа жизнеугрожающих осложнений;

2. Имплантация внутрипросветных устройств для дистракционного энтерогенеза приводит к увеличению длины тонкой кишки за счет пролиферации ее слоев без нарушения структуры кишечной стенки и целостности желудочно-кишечного тракта.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Фактический объем исследований и современный уровень статистической обработки свидетельствуют о достоверности результатов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на различных всероссийских и международных конгрессах и конференциях: конгресс Европейской ассоциации детских хирургов EUPSA 2019 (Белград, Сербия), Международный конгресс интестинальной реабилитации и трансплантации CIRTA 2019 (Париж, Франция) и 2021 (Окленд, Новая Зеландия), конгресс Международной федерации ассоциаций детских хирургов WOFAPS 2019 (Доха, Катар), конгресс Американской ассоциации детских хирургов APSA 2020, XXI и XXII конгрессы педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2019 и 2020 гг.).

Апробация диссертации состоялась 29 июня 2021 года на заседании кафедры детской хирургии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ (протокол № 8 от 29.06.2021).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты научно-исследовательской работы внедрены в клиническую практику отделения хирургии №2 ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, а также используются для обучения студентов, ординаторов и слушателей сертификационных курсов на кафедре детской хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствует паспорту научной специальности 3.1.11 – детская хирургия. Результаты соответствуют области

исследования специальности: пункты 1, 2, 3, 4 паспорта специальности детская хирургия (медицинские науки).

Личный вклад автора

Автор провел анализ литературных данных, посвященных этиологии, патогенезу, диагностике и лечению СКК, а также концепции механического удлинения кишечника. Автор разработал дизайн исследования, создал базу данных для систематизации, хранения и статистической обработки данных пациентов с ультра-СКК. Автор провел ретроспективный анализ медицинской документации и проспективное исследование согласно разработанному плану обследования и этапного наблюдения за пациентами. Автор выполнил анализ полученных результатов, сформировал выводы и практические рекомендации. Автор принимал непосредственное участие в лечении пациентов, а также в АРК в качестве ассистента. В экспериментальной части исследования автор руководил процессом разработки и апробации устройства для механического удлинения тонкой кишки, самостоятельно проводил хирургическую часть эксперимента, осуществлял систематизацию, обработку и анализ полученных данных, написание текста научных статей и настоящей рукописи.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликованы две статьи, одна из которых – в рецензируемом научном журнале, входящем в перечень ВАК, а другая – в журнале, входящем в базу данных SCOPUS, а также четыре публикации в сборниках тезисов, научных трудов и материалов отечественных и международных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста на русском языке и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа проиллюстрирована 19 таблицами и 49 рисунками. Список литературы состоит из 153 источников, из которых 10 отечественных и 143 зарубежных.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В клиническую часть исследования были включены 37 детей с ультракороткими вариантами синдрома короткой кишки, проходивших и продолжающих многоэтапное лечение в отделении хирургии №2 ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России с 2008 по 2021 гг. Критериями включения в исследование были: длина резидуальной тонкой кишки менее 30 см (ультра-СКК), возраст пациентов на момент включения в исследование от 1 месяца до 18 лет, а также согласие пациента или его законного представителя. В соответствии с целью исследования – показать влияние АРК на улучшение результатов лечения ультракоротких вариантов СКК, – все пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 23 пациента, которым на очередном этапе лечения выполняли АРК. В контрольную группу вошли 14 пациентов, проходивших многоэтапное лечение (в том числе хирургическое) без выполнения АРК. Основным техническим критерием выполнения АРК была достаточная дилатация резидуальной тонкой кишки, которая является частью механизма интестинальной адаптации и проявляется в разной степени в каждом конкретном случае. Все пациенты проходили лечение в соответствии со стратегией нетрансплантологической помощи детям с СКК, основой которой является длительное проведение парентерального питания в условиях стационара или на дому. Всех пациентов с ультра-СКК комплексно обследовали по разработанному плану, включавшему клинико-анамнестическое обследование, оценку нутритивного статуса и физического развития, оценку анатомо-функционального состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и пострезекционной анатомии с помощью рентгеноконтрастных методов визуализации, диагностику жизнеугрожающих осложнений СКК, а также степень зависимости от парентерального питания. В качестве жизнеугрожающих осложнений, характерных для СКК, выделяли катетер-ассоциированную инфекцию и/или тромбоз (КАИТ), синдром избыточного бактериального роста (СИБР) с транслокациями патогенной флоры в кровоток, заболевание печени,

ассоциированное с поражением кишечника (*англ.* intestinal failure associated liver disease, IFALD), D-лактат ацидоз (*англ.* D-lactic-acidosis, DLA). Динамику изменений этих показателей оценивали в среднесрочном периоде наблюдения (до 12 месяцев наблюдения или до проведения АРК) и в долгосрочном периоде наблюдения (12-24 месяца после включения в исследование или 12-24 месяца после выполнения АРК). По итогам работы оценивали общую выживаемость пациентов, динамику изменения нутритивного статуса и зависимости от парентерального питания, а также наличие жизнеугрожающих осложнений СКК.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics 26 и Excel. Проверку на нормальность количественных критериев проводили с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Для описания критериев с нормальным распределением использовали среднее и стандартное отклонение, а для их сравнения в двух группах применяли t-критерий Стьюдента. Для описания количественных критериев с распределением, отличным от нормального, использовали непараметрические методы (медиану и межквартильный размах), а для их сравнения в двух группах – критерий Манна-Уитни. Порядковые показатели также оценивали с помощью медианы и межквартильного размаха, а их сравнение проводили с помощью критерия Манна-Уитни и с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Качественные признаки описывали с помощью частоты встречаемости (n) и доли (%), а для их сравнения использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность или точный критерий Фишера, в зависимости от математического ожидания. Сравнение двух групп по качественным параметрам в динамике проводили с помощью критерия Макнемара для связанных выборок. Выживаемость и возможность редукции ПП в двух группах анализировали с помощью критерия Log Rank (Mantel Cox), оценивая как вероятность события, так и сроки его наступления. Результаты визуализировали с помощью кривых выживаемости Каплана-Мейера. Критический уровень значимости для проверки нулевой статистической гипотезы в каждом случае принимали равным 0,05.

Экспериментальная часть работы была посвящена доказательству и отработке концепции механического удлинения кишечника – дистракционного энтерогенеза. В качестве устройства для дистракционного энтерогенеза использовали пружины из биodeградируемого полимера поли-ε-капролактона. Длина пружины в сжатом виде составила 25 мм, в расслабленном – 75 мм. Тест-моделями были двухмесячные домашние свиньи весом около 20 кг. Механические параметры пружин подбирали как эмпирически, так и по итогам измерений физико-механических характеристик фрагментов кишечной стенки в лабораторных условиях. Эксперимент был разделен на два этапа: 3 животных с послеоперационным наблюдением в 6 суток и 3 животных с наблюдением в 10, 20 и 30 суток после операции соответственно. Всем животным через мини-лапаротомный разрез и энтеротомию имплантировали по 3 биodeградируемые пружины в просвет тощей кишки последовательно, без нарушения целостности ЖКТ. Пружины фиксировали с помощью зауживающих складок (плик), уменьшая диаметр просвета тощей кишки на 50%. Все животные получали стандартный послеоперационный уход с возобновлением энтерального питания специализированными смесями на 1-е сутки после операции и с последующим переходом на стандартный рацион (на втором этапе). После вывода животных из эксперимента оценивали степень удлинения опытных сегментов тонкой кишки, а также морфологические изменения кишечной стенки в результате дистракции на разных сроках после имплантации. При гистологическом анализе описывали сохранность структуры кишечной стенки, выраженность воспалительных процессов, активность пролиферации и неоангиогенеза, степень гипертрофии мышечного слоя и регулярность мышечных волокон. Для описания этих изменений использовали морфометрию, а также различные методы окраски (гематоксилин-эозин, по Романовскому, по Маллори) и иммуногистохимические реакции (SMα и CD24).

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая часть исследования

Этиология СКК в процентном распределении была неоднородной: в основной группе превалировали заворот/мальротация кишечника, а в контрольной – некротический энтероколит. Весомую долю в обеих группах заняли врожденные пороки развития ЖКТ (атрезия тонкой кишки, гастрошизис с некрозом и др.). Встречались и более редкие причины, такие как протяженная инвагинация или эвентрация тонкой кишки с некрозом, а также гастроинтестинальные нейромышечные заболевания с исходом в СКК. Большинство пациентов в обеих группах на момент включения в исследование имели тяжелые нарушения нутритивного статуса (НН 3-й и 2-й степени), что требовало длительной коррекции в системе домашнего ПП. Среди жизнеугрожающих осложнений в краткосрочный период наблюдения (до АРК в группе I и до 12 мес. наблюдения в группе II) наиболее часто регистрировали КАИТ и IFALD. При этом КАИТ статистически значимо встречался чаще в основной группе (точный критерий Фишера, $p=0,023$). СИБР и D-лактат-ацидоз встречались реже, со схожей частотой в обеих группах. Сравнительный анализ основной и контрольной групп по исходным признакам представлен в Таблице 1. По его результатам практически по всем критериям нет статистически значимых различий, что говорит об однородности двух групп и возможности оценки результатов предлагаемого метода хирургического лечения.

Таблица 1 – сравнение двух групп пациентов по исходным критериям

	Группа I (основная)	Группа II (контроль)	Критерий	р- значение
Количественные параметры				
Гестационный возраст (Me[Q1; Q3], недели)	38,0 [35,0; 38,0]	35,5 [32,75; 38,0]	Манна-Уитни	0,394
Возраст на момент включения в	6,0 [3,0; 20,0]	3,5 [2,0; 9,75]	Манна-Уитни	0,130

исследование (Me[Q1; Q3], месяцы)				
Количество инициальных операций (Me[Q1; Q3])	4,0 [3,0; 5,0]	2,5 [1,75; 4,25]	Манна- Уитни	0,101
Длина резидуальной тонкой кишки (Me[Q1; Q3], см)	25,0 [17,0; 30,0]	20,0 [17,25; 20,0]	Манна- Уитни	0,244
Этиология СКК				
Некротический энтероколит	n=3 (13,0%)	n=6 (42,9%)	Фишера	0,057
Заворот/мальротация тонкой и/или толстой кишки	n=9 (39,1%)	n=5 (35,7%)	χ^2	1,000
Врожденные пороки развития ЖКТ	n=8 (34,8%)	n=3 (21,4%)	Фишера	0,477
Редкие причины ультра-СКК	n=3 (13,0%)	n=0 (0%)	Фишера	0,275
Нутритивный статус на момент включения в исследования				
Степень НН (0-3)	2,0 [1,0; 3,0]	2,5 [1,0; 3,0]	Манна- Уитни	0,889
Вид осложнения СКК				
КАИТ	n=20 (87,0%)	n=7 (50,0%)	Фишера	0,023
IFALD	n=8 (34,8%)	n=8 (57,1%)	χ^2	0,322
СИБР	n=7 (30,4%)	n=4 (28,6%)	Фишера	1,000
DLA	n=4 (17,4%)	n=2 (14,3%)	Фишера	1,000

Хирургическую тактику в основной группе разрабатывали индивидуально для каждого пациента, исходя из клинического состояния, возраста, пострезекционной анатомии, состояния резидуальной тонкой кишки и имеющихся осложнений. Показаниями к выполнению АРК были отсутствие тенденции к повышению энтеральной толерантности, а также СИБР с

транслокациями кишечной микрофлоры в кровоток. Операцией выбора среди пациентов основной группы была последовательная поперечная энтеропластика (*англ.* serial transverse enteroplasty, STEP), показанная на Рисунке 1.

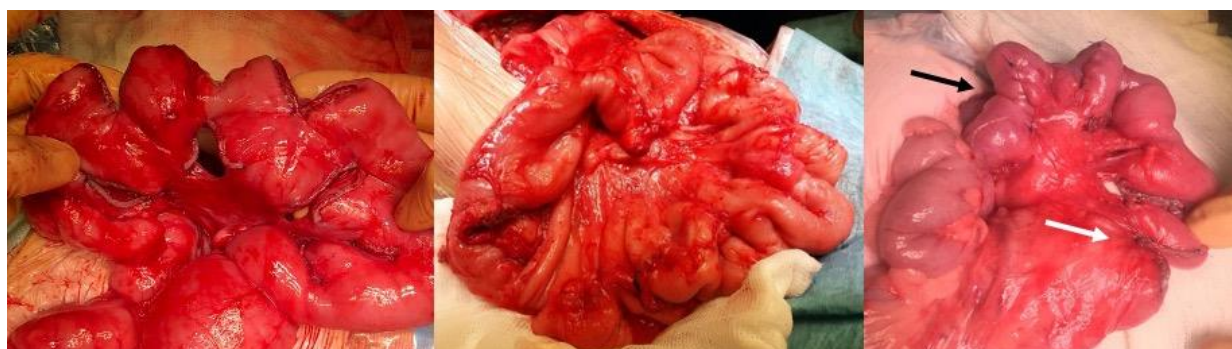


Рисунок 1. Последовательная поперечная энтеропластика (STEP): А (слева) – с помощью степлера; Б (посередине) – с помощью ручного шва (вид на момент re-STEP); В (справа) – комбинация ручного (черная стрелка) и механического шва (белая стрелка).

В общей сложности 23-м пациентам с ультра-СКК выполнили 27 аутологичных реконструкций кишечника (Таблица 2). У пяти пациентов первого года жизни применяли концепцию управляемой дилатации тонкой кишки как подготовку к последующему проведению АРК.

Таблица 2 – виды проведенных аутологичных реконструкций кишечника

Вид аутологичной реконструкции	Количество пациентов
STEP (<i>англ.</i> serial transverse enteroplasty)	n=13 (56,5%)
«высокий» STEP	n=3 (13%)
STEP + изоперистальтическая интерпозиция толстокишечного трансплантата	n=5 (21,7%)
LILT (<i>англ.</i> longitudinal intestinal lengthening and tailoring)	n=1 (4,3%)
SILT (<i>англ.</i> spiral intestinal lengthening and tailoring) + STEP	n=1 (4,3%)
re-STEP, STEP после LILT	n=4 (17,4%)

В группе сравнения ни одному пациенту не выполняли АРК в связи с отсутствием достаточной дилатации резидуальной тонкой кишки. Тем не менее, пять пациентов нуждались в хирургическом лечении: восстановление целостности ЖКТ, резекция измененных участков кишечника, гастростомия, а также сплено-ренальное шунтирование. В основной группе было одно осложнение в виде некроза гемисегмента кишки, реконструированной по методике LILT. Других хирургических осложнений в обеих группах не наблюдали.

Общая выживаемость в основной группе была на 10% выше, чем в контрольной. Однако при сравнительном анализе выживаемости с использованием критерия Log Rank не получили статистически значимого различия ($p=0,593$). Причиной летальных исходов в обеих группах чаще всего был сепсис, вызванный катетер-ассоциированной инфекцией кровотока.

У всех пациентов прослеживалась тенденция к улучшению нутритивного статуса, независимо от выполнения АРК (Рисунок 2).

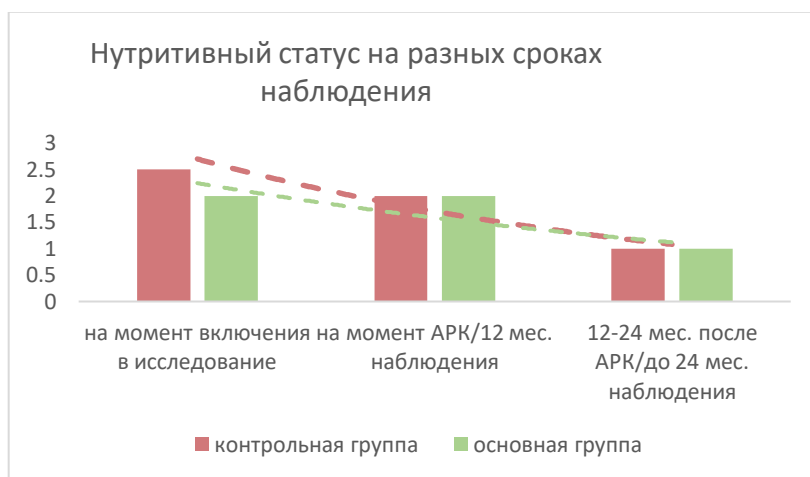


Рисунок 2.

Положительный тренд в динамике нутритивного статуса в обеих группах (степень НН, медианы).

Эта тенденция наиболее заметна между моментом включения в исследование и долгосрочным наблюдением в обеих группах, что подтверждается последовательным снижением значения p при использовании двухфакторного рангового анализа Фридмана. При попарном сравнении каждого из трех этапов оценки нутритивного статуса с помощью апостериорного анализа статистически значимое улучшение сохраняются только в основной группе ($p=0,006$).

Результат сравнительного анализа жизнеугрожающих осложнений СКК показал статистически значимое снижение частоты КАИТ до и после проведения АРК в основной группе ($p=0,012$). При анализе остальных видов осложнений статистически значимых изменений в обеих группах не выявили.

Наиболее выраженный эффект от проведения АРК проявляется в динамике зависимости от ПП. Редукция объема, каллоража и времени ПП была возможна у 10-ти из 17-ти выживших пациентов (58,8%), медианное время достижения редукции составило 14,0 (6,0 ; 18,5) месяцев. В контрольной группе редуцировать ПП удалось только у одного пациента через 18 месяцев полного парентерального питания. При сравнительном анализе с использованием критерия Log Rank время редукции ПП статистически значимо меньше в основной группе, чем в контрольной ($p=0,023$). На Рисунке 3 представлена функция выживания для достижения редукции ПП. Исходя из графика, доля пациентов основной группы, достигших редукции ПП, приближается к 60% на сроке 22 месяца после АРК, а затем остается практически неизменной.

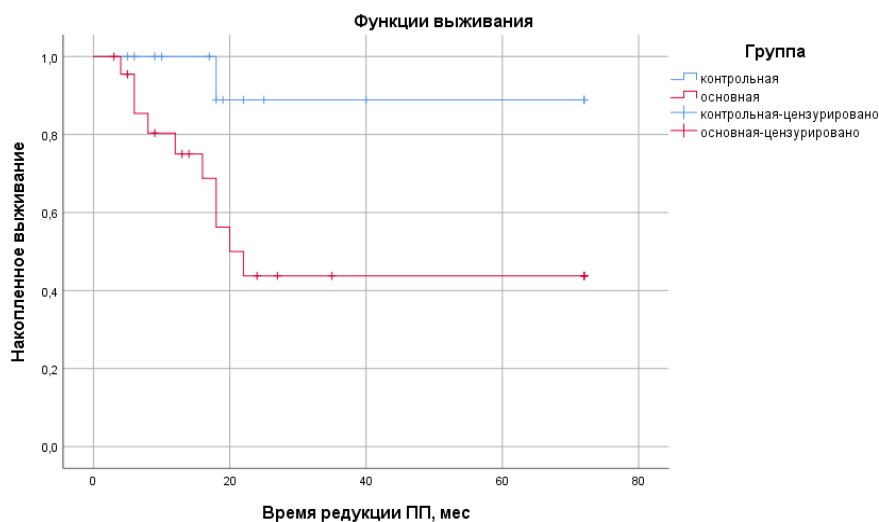


Рисунок 3. Различия по времени достижения редукции ПП между основной и контрольной группами (Каплан-Мейер).

Таким образом, сравнительная характеристика результатов лечения пациентов основной группы и группы сравнения говорит о более благоприятном исходе у детей, перенесших аутологичную реконструкцию кишечника.

Выполнение АРК имеет доказанное положительное влияние на улучшение нутритивного статуса, снижение частоты катетер-ассоциированных осложнений и редукцию парентерального питания.

Экспериментальная часть исследования

Для получения пружин использовали известный биосовместимый биodeградируемый полимер поли-ε-капролактон, который активно применяется в производстве различных медицинских имплантов, систем доставки лекарств и скаффолдов для тканевой инженерии (Рисунок 4).



Рисунок 4. Пружина из биodeградируемого полимера поли-ε-капролактона в расправленном и сжатом виде (помещенная в желатиновую капсулу).

Для полученных пружин определяли коэффициент жесткости и максимальную силу сжатия на универсальной испытательной машине INSTRON 4301. С учетом данных литературных источников и по итогам механических тестов ex-vivo, выбор жесткости пружин лежал в диапазоне от 8 до 27 Н/м, для определения эффективного и безопасного значения.

Схема и интраоперационная картина хирургической имплантации пружин для дистракционного энтерогенеза в просвет тощей кишки представлена на Рисунке 5.

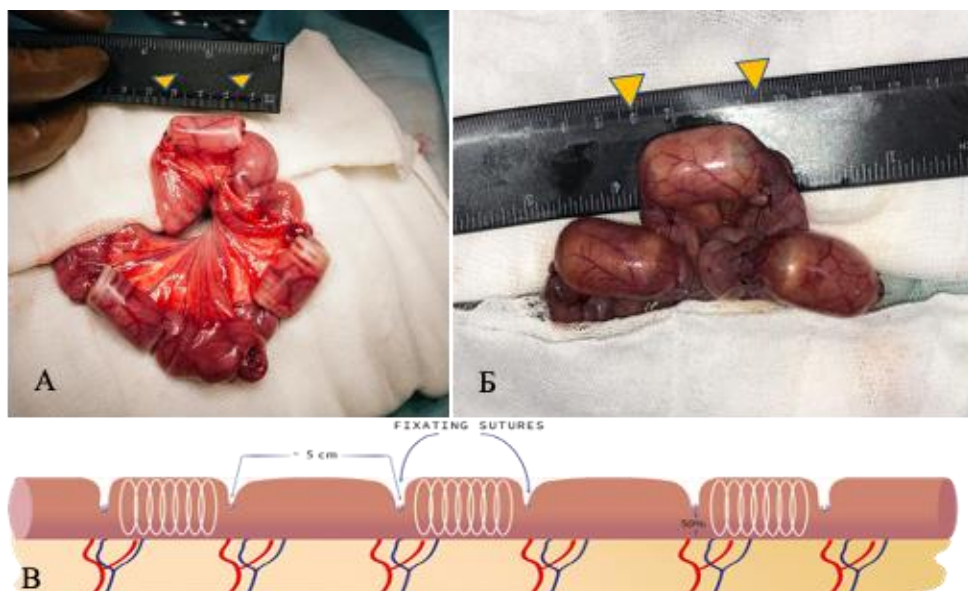


Рисунок 5. Пружины, последовательно имплантированные в просвет тощей кишки: А (слева) – под мануальным контролем сжатия, Б (справа) – помещенные в желатиновые капсулы (по краям каждой пружины – фиксирующие плики), В (внизу) – схема расположения пружин в просвете тощей кишки.

На первом этапе эксперимента две из трех свиней (1-я и 2-я особь) погибли на 2-е сутки после операции от перитонита. Третья свинья послеоперационный период перенесла без осложнений, энтеральную нагрузку усваивала практически полностью, отмечались умеренные моторно-эвакуаторные нарушения в виде единичных эпизодов рвоты и жидкого стула. На втором этапе эксперимента все животные в послеоперационном периоде оставались стабильны, сохраняли вес, энтеральную нагрузку усваивали полностью, признаков кишечной непроходимости не было.

Сегменты тонкой кишки с имплантированными пружинами удлинились с 25 до 60-70 мм, что примерно в 2,6-2,8 раз больше исходной длины. Увеличение длины сегментов отмечали уже на ранних сроках наблюдения (Рисунок 6 А). Примечательно, что выраженной разницы в длине сегментов на 10-е, 20-е и 30-е сутки после имплантации не было, однако снижалась степень натяжения тканей в области краевых витков пружин по мере продольного роста кишечной стенки (Рисунок 6 Б).

На втором этапе эксперимента у животных с длительным послеоперационным периодом (20 и 30 суток после имплантации) несколько пружин самопроизвольно эвакуировались с пассажем после 18-ти суток наблюдения. Тем не менее, при вскрытии выяснилось, что длина сегментов, в которых находились эвакуированные пружины, была в 2,5 раза больше исходной. Таким образом, у животных с эффективным действием всех трех пружин суммарное увеличение длины тонкой кишки достигало 13 см.

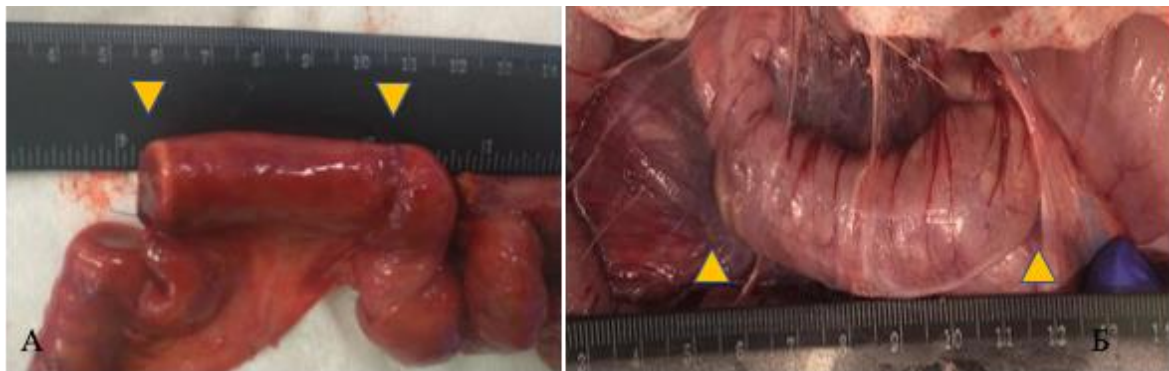


Рисунок 6. Удлинение сегментов тощей кишки в раннем и отсроченном периоде после имплантации: А – удлиненный в 2,0 раза сегмент тонкой кишки (6-е сутки после имплантации), Б – удлинение сегмента в 2,5 раза на 20-е сутки после имплантации (натяжение тканей отсутствует).

По результатам морфологического анализа опытных сегментов удалось показать, что на протяжении всего периода дистракции сохраняется общее строение всех слоев кишечной стенки. С ранних сроков дистракции наблюдается высокая активность неоангиогенеза и пролиферативных процессов в подслизистом слое и адвентиции (Рисунок 7).

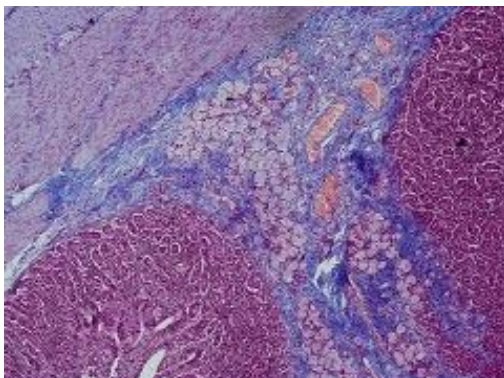


Рисунок 7. Пролиферативные изменения и неоангиогенез в подслизистой оболочке опытного сегмента тонкой кишки на 20-е сутки после операции (окраска по Маллори, ув. 40).

В слизистой оболочке повышается количество бокаловидных клеток, происходит увеличение ворсин (Рисунок 8).

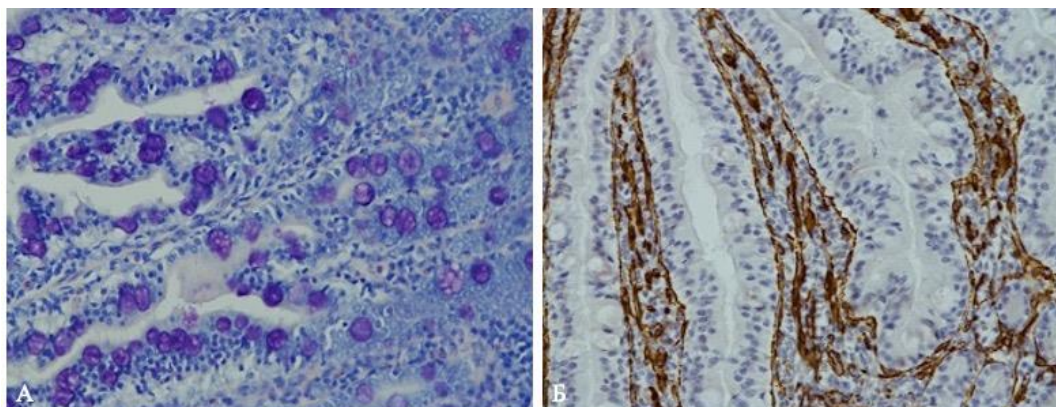


Рисунок 8. Гистологические изменения на 30-е сутки после операции: А – увеличение количества бокаловидных клеток в слизистой оболочке (окраска по Романовскому, ув. 200); Б – утолщение гладкомышечных компонентов ворсин (иммуногистохимическая реакция на гладкомышечный актин, ув.200).

Активность этих процессов сохраняется на идентичном уровне к 20-м суткам после имплантации и становится менее выраженной к 30-м суткам. На всех сроках дистракции наблюдается нарушение регулярности мышечных волокон. Компенсаторная гипертрофия мышечного слоя, возникающая в ответ на прилагаемое стрессовое усилие, появляется только к 20-м суткам после имплантации и далее сохраняется на схожем уровне.

Результаты эксперимента позволяют говорить об эффективности дистракционного энтерогенеза. Описанное устройство и методика имплантации максимально приближены к возможности использования в клинической практике, однако требуется проведение дальнейших экспериментов с моделированием СКК для более точного подбора механических свойств пружин.

ВЫВОДЫ

1. Выполнение аутологичных реконструкций кишечника в комплексном лечении детей с ультракороткими вариантами синдрома короткой кишки достоверно приводит к редукции парентерального питания до 50% в сроки до 22 месяцев после операции ($p=0,023$) и снижению частоты катетер-ассоциированных осложнений ($p=0,012$);
2. Персонализированный подход к выбору вида и кратности аутологичной реконструкции кишечника позволяет добиться оптимального удлинения реконструируемой кишки, повысить эффективную площадь всасывания и нормализовать моторику в условиях развития дилатации и избыточного бактериального роста;
3. Ключевым техническим критерием возможности выполнения аутологичной реконструкции при ультракоротких вариантах синдрома короткой кишки является наличие достаточной дилатации резидуальной тонкой кишки, достичь которую можно с помощью концепции контролируемой дилатации кишечника;
4. Дистракционный энтерогенез с использованием внутриспросветных пружин достоверно приводит к росту сегментов тонкой кишки до 2,5 раз от исходной длины за счет пролиферации всех слоев кишечной стенки;
5. Одномоментная имплантация нескольких пружин не увеличивает риск развития послеоперационных осложнений, позволяя добиться при этом большей суммарной длины резидуальной тонкой кишки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Коррекция нутритивной недостаточности, купирование инфекционного процесса и осложнений, характерных для синдрома короткой кишки, до проведения аутологичной реконструкции кишечника способствуют гладкому течению послеоперационного периода, минимизации хирургических осложнений и более быстрой редукции парентерального питания;
2. Изоперистальтическая интерпозиция участка толстой кишки в середину реконструируемой тонкой кишки снижает риск развития рецидивирующих D-лактат-ацидозов, а также является хорошей альтернативой в условиях недостаточной или фрагментарной дилатации резидуальной тонкой кишки при ультракоротких вариантах синдрома короткой кишки;
3. Концепцию контролируемой дилатации целесообразно применять одновременно с восстановлением целостности желудочно-кишечного тракта при наличии приводящей кишечной стомы;
4. Выбор метода аутологичной реконструкции кишечника стоит делать, исходя из характера и степени дилатации кишки, состояния брыжейки, клинических проявлений синдрома короткой кишки и опыта команды;
5. Выполнение «высоких» энтеропластик более безопасно в условиях интубации реконструируемой кишки через гастростому. Дополнительная нутритивная поддержка через гастростому позволяет быстрее достичь редукции парентерального питания;
6. Выбор механических параметров пружин при внедрении дистракционного энтерогенеза в клиническую практику следует делать интраоперационно из нескольких вариантов, в соответствии с индивидуальными особенностями тонкой кишки пациента.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аверьянова, Ю.В. Современная стратегия лечения детей с синдромом короткой кишки: 12-летний опыт / Ю.В. Аверьянова, А.Ю. Разумовский, С.П. Макаров, **Д.А. Петров**, Г.П. Брюсов, В.С. Кочкин, А.Э. Степанов // **Анестезиология и реаниматология**. – 2018. – Т. 63. – № 8. – С. 67–74.
2. **Петров Д.А.** Синхронное удлинение нескольких сегментов тонкой кишки с помощью биodeградируемых пружин в эксперименте / Д.А. Петров, Ю.В. Аверьянова, Е.С. Трофимчук, В.А. Цинзерлинг, Н.Г. Седуш, А.Е. Крупнин, Д.Е. Мельников, Н.Ю. Семенова, С.Н. Чвалун, А.Ю. Разумовский // **Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского**. – 2020. – Т. 8. – № 4. – С. 16–28.
3. **Petrov, D.** Non-transplant Strategy for the Management of Short Bowel Syndrome in Children / D. Petrov, J. Averianova, S. Makarov // **Transplantation**. – 2019. – V. 103 – № 7S2. – P. S97.
4. **Petrov, D.** The Impact of Autologous Intestinal Reconstructions in the Management of Ultrashort Bowel Syndrome / D. Petrov, J. Averianova, S. Makarov // **Transplantation**. – 2021. – V. 105. – № 7S. – P. S76.
5. **Petrov, D.** A Promising Technique for Mechanical Intestinal Lengthening Using Biodegradable Device / D. Petrov, A. Razumovsky, J. Averianova // **Transplantation**. – 2021. – V. 105. – № 7S. – P. S9.
6. **Petrov, D.** EAP 2019 Congress and Master Course: Preventive Treatment of Various Complications in the Management of Short Bowel Syndrome and Gastrointestinal Neuromuscular diseases / D. Petrov, I. Aver'ianova, S. Makarov, E. Zhelezoglo, A. Ermolaeva // **European Journal of Pediatrics**. – 2019, № 178. – P. 1682.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СКК – синдром короткой кишки

ПП – парентеральное питание

АРК – аутологичные реконструкции кишечника

ЭА – энтеральная автономия

ультра-СКК – ультракороткие варианты синдрома короткой кишки

IACUC – комиссия по контролю содержания и использования лабораторных животных

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

НН – нутритивная недостаточность

КАИТ – катетер-ассоциированная инфекция и/или тромбоз

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

IFALD – заболевание печени, ассоциированное с поражением кишечника

DLA – D-лактат-ацидоз

LILT – продольное удлинение и зауживание кишечника

STEP – последовательная поперечная энтеропластика

SILT – спиральное удлинение и зауживание кишечника

re-STEP – повторный STEP