

Первая успешная трансплантация тонкой кишки в Институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

М.Ш. Хубутия, П.А. Ярцев, В.А. Гуляев, А.В. Гришин, С.А. Тарасов, Н.Н. Шептак, М.Н. Драйер, В.Д. Левитский, И.В. Александрова, В.В. Киселев, В.А. Лелюк, Е.Б. Рябов, Г.А. Бердников, А.А. Рык, А.В. Водясов, О.Н. Ржевская, Н.В. Боровкова, В.Х. Тимербаев, Е.А. Короткова, Е.Ю. Трофимова, Н.В. Шаврина, И.Е. Селина, О.Х. Калоева, А.М. Годков, Г.В. Булава, Е.В. Клычникова, Н.В. Евдокимова, Е.Б. Лазарева, И.Е. Галанкина, Г.П. Титова
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы»
Контакты: Александр Владимирович Гришин, grishin.alexandrva@yandex.ru

Статья посвящена описанию первого наблюдения успешной трансплантации тонкой кишки (ТТК) в Институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Содержит краткий обзор литературы по основным проблемам ТТК, описание истории болезни донора, особенностей проведения наркоза, операции и течения послеоперационного периода, включая тактику иммуносупрессии, диагностики и лечения развившихся осложнений. Подробно описаны результаты морфологического контроля за развитием реакции отторжения, приведены данные УЗИ-наблюдения за изменениями трансплантированной кишки по ходу ее адаптации к новым условиям, тактика парентерального и энтерального питания.

Ключевые слова: тонкая кишка, трансплантация, операция, послеоперационный период, иммуносупрессия, осложнения, энтеральное и парентеральное питание.

The first successful small bowel transplantation in the Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine

M.Sh. Khubutia, P.A. Yartsev, V.A. Gulyaev, A.V. Grishin, S.A. Tarasov, N.N. Sheptak, M.N. Drayer, V.D. Levitsky, I.V. Aleksandrova, V.V. Kiselev, V.A. Leliuk, E.B. Riabov, G.A. Berdnikov, A.A. Ryk, A.V. Vodiasov, O.N. Rzhetskaya, N.V. Borovkova, V.Kh. Timerbaev, E.A. Korotkova, E.Yu. Trofimova, N.V. Shavrina, I.E. Selina, O.Kh. Kaloyeva, A.M. Godkov, G.V. Bulava, E.V. Klychnikova, N.V. Evdokimova, E.B. Lazareva, I.E. Galankina, G.P. Titova
Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department

The paper describes the first case of successful small bowel transplantation in the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. It contains a brief review of literature on essential aspects of small bowel transplantation, presents the donor's case history, specific features of anesthesia, surgical procedure, and postoperative course, including the immunosuppression scheme, diagnosis and treatment of evolved complications. The paper provides in-detail results of morphological control over rejection development, presents the data of ultrasonographic observation of the changes in the transplanted intestine in the course of its adaptation to new requirements, covers the tactics of parenteral and enteral nutrition.

Keywords: small bowel, transplantation, surgical procedure, postoperative period, immunosuppression, complications, enteral and parenteral nutrition.

Как и в случае трансплантации других органов, история ТТК начинается с *Carrel* и описания его способа выполнения сосудистого анастомоза [1]. Первая пересадка кишечника у человека была произведена *Deterling* в Бостоне в 1964 г. (неопубликованные данные). В 1967 г. *Lillihei* и его коллеги опубликовали официальные данные о впервые проведенной пересадке тонкой кишки у пациента [2, 3]. До 1970 г. во всем мире были выполнены 8 ТТК; максимальное время выживания трансплантата было до 79 сут, все пациенты умерли от технических осложнений, сепсиса или отторжения [4]. В общей сложности за период 1985–1990 гг. проведены 15 изолированных ТТК; выживаемость варьировала от 10 сут до 49 мес [5]. В последующие годы отмечен значительный прогресс не только в количестве трансплантаций, но и в результатах благодаря совершенствованию хирургической техники, сохранению органов, иммуносупрессии и отработке послеоперационного ведения реципиента. За последние 15 лет в США проведено более 200 трансплантаций кишечника. В настоящее время в крупных специализированных центрах трансплантологии 1-годовая выживаемость пациентов превышает 90% [7, 11], а 5-летняя приближается к 70% [7, 8, 10, 11]. Тем не менее, выполнение подобных операций ограничено в связи с высокими рисками развития хирургических и инфекционных осложнений, острого отторжения, реакций «трансплантат против хозяина» и посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний [12–14, 16, 18].

ТТК показана пациентам с кишечной недостаточностью, причиной которой служит синдром короткой кишки (СКК) после ее субтотальной резекции. Наиболее частыми причинами развития СКК у взрослых являются болезнь Крона, мезентериальный тромбоз, травма, десмоидные опухоли, заворот кишок, тонкокишечная непроходимость, массивные резекции при опухоли кишки, радиационный энтерит и др. [19–22].

Кишечная недостаточность, в патогенезе которой преобладают процессы мальабсорбции и энергетической задолженности клеток, характеризуется неспособностью желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обеспечивать организм необходимым уровнем питательных веществ, жидкости, электролитов, микроэлементов, что со временем приводит к выраженным водно-электролитным, метаболическим нарушениям, дефициту липидов, белков, витаминов и других питательных веществ. В подобной ситуации стандартом лечения

больных с кишечной недостаточностью является парентеральное питание [5, 6, 21–26].

Однако постоянное использование парентерального питания связано с потенциально опасными для жизни осложнениями: часто повторяющимися тромбозами центральных вен, катетерным сепсисом, прогрессирующей жировой дистрофией печени, гепатитом и печеночной недостаточностью, обезвоживанием, электролитными расстройствами, метаболическими нарушениями, реализующимися в холелитиаз и нефролитиаз, и дефицитом венозного доступа для парентерального питания [5, 6, 21, 24, 25]. Возникающие осложнения и постоянная «привязанность» к инфузионно-трансфузионной терапии значительно снижают качество и продолжительность жизни больных. Таким образом, парентеральное питание не решает полностью проблемы пациентов с СКК и кишечной недостаточностью, но позволяет продлить им жизнь и выиграть время для радикального решения ситуации. Единственным радикальным методом лечения больных с СКК и кишечной недостаточностью в настоящее время служит ТТК.

Операция изолированной ТТК не является технически сложным вмешательством по сравнению с трансплантацией других органов. Она предусматривает наложение двух сосудистых и двух кишечных анастомозов и выведение проксимального конца трансплантата на кожу с формированием энтеростомы для декомпрессии, питания и эндоскопического контроля за реакцией отторжения. Артериальный сосудистый анастомоз формируют между верхней брыжеечной артерией трансплантата и аортой в инфраренальном отделе («конец-в-бок»). Венозный сосудистый анастомоз может быть выполнен в двух вариантах: с вшиванием верхней брыжеечной вены трансплантата в нижнюю полую вену реципиента (гетеротопический вариант трансплантации) или с вшиванием верхней брыжеечной вены в воротную или селезеночную вену реципиента (ортотопический вариант). Верхний межкишечный анастомоз формируют между терминальным отрезком оставшейся части тонкой кишки реципиента и трансплантатом в 40–60 см от его проксимального конца (энтеростомы). Нижний межкишечный анастомоз формируют между дистальным концом трансплантата и толстой кишкой реципиента [6, 21, 27–31].

Основная проблема заключается в ведении пациента после трансплантации ввиду широкого диапазона осложнений, связанных с разви-

тием отторжения и инфекции [5, 6, 21]. С одной стороны, тонкая кишка является иммунокомпетентным органом с мощной развитой лимфоидной тканью, что способствует развитию реакции отторжения и требует более агрессивной иммуносупрессии. С другой стороны, присутствие собственной микрофлоры в просвете кишки на фоне иммуносупрессивной терапии может привести к транслокации кишечных микроорганизмов и к инфекционным осложнениям, вероятность развития которых тем выше, чем более агрессивную и продолжительную иммуносупрессию используют [6, 13, 32–37]. Это противоречие создает высокий риск отторжения, развития инфекции и потери трансплантата как в ранние, так и в поздние сроки, препятствуя широкому применению ТТК [5, 14, 16, 18, 21, 31].

В Российской Федерации опыт ТТК минимален. Первая в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского успешная гетеротопическая ТТК выполнена 24.02.2013.

Больной Г., мужчина 48 лет, поступил в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского 12.10.2012. За 3 мес до госпитализации по поводу мезентериального тромбоза ему произведена субтотальная резекция тонкой кишки. До операции масса тела была 86 кг, на момент поступления – 70 кг, индекс массы тела – 21,6 кг/м² (рост – 180 см). При поступлении были жалобы на слабость, прогрессирующую потерю массы тела, тошноту, жидкий стул до 4–6 раз в сутки. В ходе предоперационного обследования и подготовки методом ПЦР* диагностировано носительство цитомегаловирусной инфекции, в связи с чем проведена противовирусная терапия цимевеном. Кроме того, выявлены неокклюзионные тромбозы внутренней яремной вены, окклюзия задней большеберцовой артерии, эндартериит, стенозы общих сонных артерий с сужением внутреннего просвета менее чем на 50%. Проводили энтеральное и парентеральное питание, однако больной продолжал терять массу тела и к моменту операции весил 61 кг.

Данные лабораторных исследований перед операцией демонстрировали удовлетворительный уровень достигнутой компенсации. Перед операцией не было признаков недостаточности иммунной системы и наличия воспалительного процесса.

24.02.2013 была выполнена гетеротопическая ТТК. Донор совпадал по группе крови и резус-фактору и подходил по антропометрическим параметрам, однако не имелось совпадения по *HLA*.

* Тест, основанный на использовании нуклеиновых кислот.

Анестезиологическое обеспечение операции предусматривало контроль периферической и центральной температуры, согревание больного и инфузионных растворов. Интраоперационный мониторинг включал обязательный Гарвардский стандарт, дополненный инвазивной регистрацией артериального давления и контролем сердечного выброса. Для проведения высокообъемной интраоперационной инфузионной терапии были катетеризованы две периферические вены и центральная вена 3-просветным катетером.

Введение в анестезию включало коиндукцию внутривенным введением мидазолама, фентанила, пропофола, эсмерона, поддержание анестезии севофлюраном до 1 МАК и фентанилом. Стабилизацию гемодинамики поддерживали инфузионной терапией со скоростью 10–15 мл/кг/ч и постоянной инфузией допамина в дозе 2–4 мкг/кг/мин. В структуре инфузионной терапии преобладали сбалансированные кристаллоиды и коллоиды стерофундин и тетраспан (примерно 60%), а препараты крови (эритромаасса, свежезамороженная плазма, альбумин, тромбоцитарная плазма) составили 40%. Скорость мочеотделения поддерживали на уровне 1 мл/кг/ч. Для профилактики артериальной гипотензии в период реперфузии трансплантата снижали глубину анестезии, повышали скорость инфузии и увеличивали дозу допамина до 6–8 мкг/кг/мин. Вазоконстрикторы не использовали из-за опасности спазма сосудов и ишемии трансплантата. Ежечасно контролировали гемоглобин, глюкозу, электролиты и кислотно-основное состояние.

Операционным доступом служила верхне-средне-нижнесрединная лапаротомия. При ревизии у реципиента оставались 35 см тонкой кишки, анастомозированной «бок-в-бок» с правой поперечной ободочной кишки. В инфраренальном отделе были выделены аорта и нижняя полая вена. Затем вшиты сосудистые вставки из донорской артерии и вены, с которыми анастомозированы верхняя брыжеечная артерия и вена трансплантата длиной 250 см (рис. 1, 2, 3). Пуск кровотока: трансплантат равномерно заполнился кровью, появилась перистальтика. Разобщен ранее наложенный еюнотрансверзоанастомоз, наложен еюно-еюноанастомоз между собственной кишкой и трансплантатом на расстоянии 40 см от его проксимального конца, который в виде энтеростомы выведен на кожу в левом подреберье. Сформирован илеотрансверзоанастомоз. Через энтеростому просвет трансплантированной кишки интубирован 2-просветным силиконовым зон-

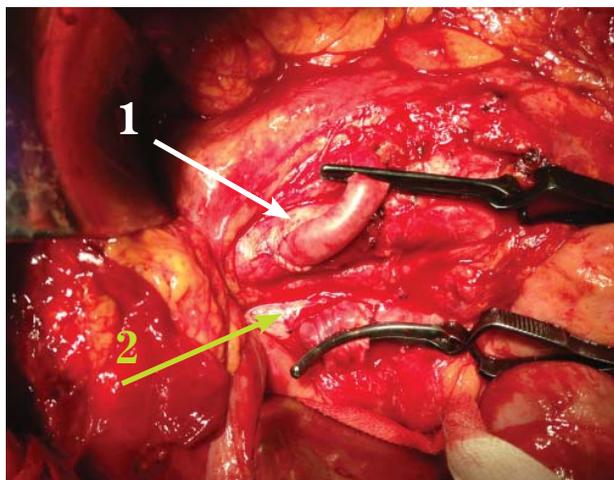


Рис. 1. Сосудистые вставки из донорской артерии (1) и вены (2)

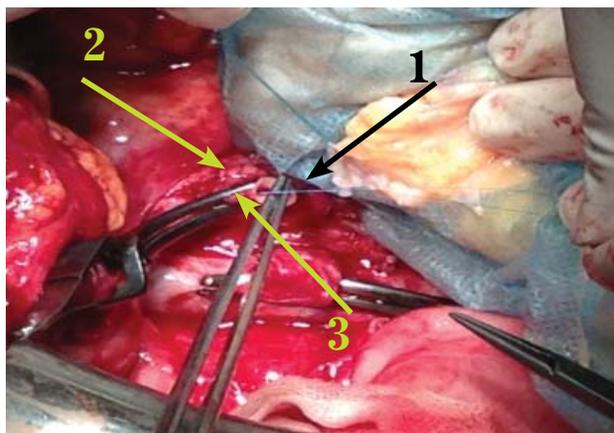


Рис. 2. Этап начала формирования артериального анастомоза между верхней брыжеечной артерией трансплантата (1) и сосудистой артериальной вставкой (2). Наложен 1-й направляющий шов на передний угол будущего анастомоза (3)

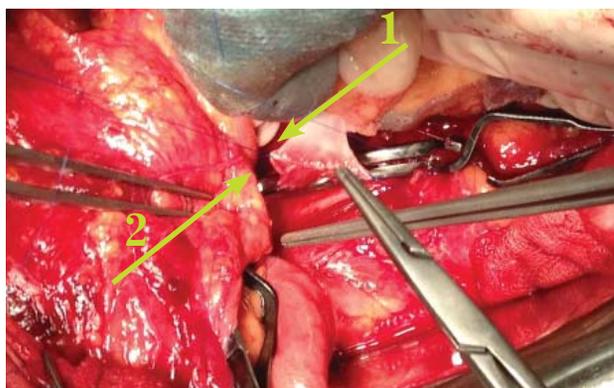


Рис. 3. Завершающий этап формирования венозного анастомоза между верхней брыжеечной веной трансплантата (1) и сосудистой венозной вставкой (2)

дом № 25 для декомпрессии и питания. Брюшная полость ушита декомпрессивным способом – швы по Донатти только на кожу. Длительность операции составила 10 ч. Время холодной ишемии было 3,5 ч, время тепловой ишемии – 40 мин. Схема операции представлена на рис. 4.

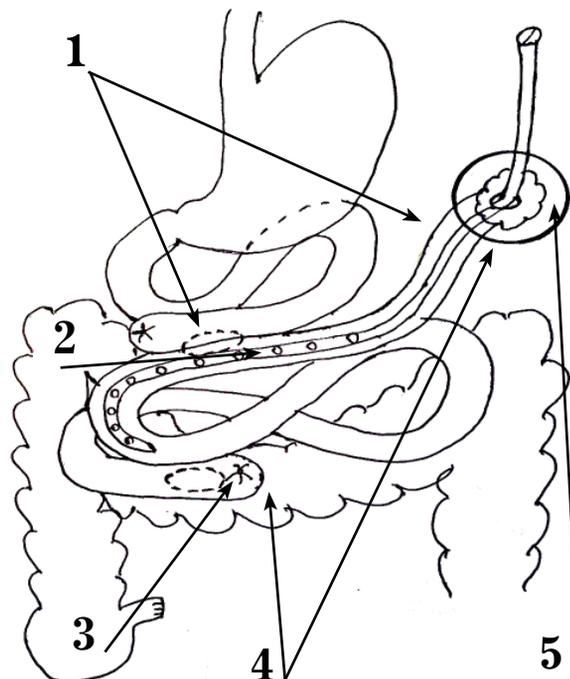


Рис. 4. Схема операции трансплантации тонкой кишки у больного Г.: 1 – оставшаяся часть собственной тонкой кишки реципиента длиной 35 см; 2 – межкишечный еюно-еюноанастомоз между остатком собственной кишки донора и трансплантатом; 3 – илеотрансверзоанастомоз «бок-в-бок» между терминальной петлей трансплантата и поперечной ободочной кишкой реципиента; 4 – трансплантат тонкой кишки длиной 250 см; 5 – проксимальный конец трансплантата, выведенный в виде энтеростомы на брюшную стенку. Через энтеростому введен 2-просветный интестинальный зонд для декомпрессии и питания

Иммуносупрессию проводили по стандартной 4-компонентной схеме, она включала введение поликлональных антител (АТГАМ) в дозе 15–20 мг/кг/сут, Солу-медрола, ингибитора кальциневрина Такролимуса (Програф) и ингибитора пролиферативного сигнала Сиролимуса (Сертикан) под контролем уровня лейкоцитов, лимфоцитов, концентрации препаратов и параметров иммунограммы. Введение АТГАМ было начато внутривенно сразу после интубации, при этом 2/3 дозы вводили до пуска кровотока, а 1/3 дозы – после пуска кровотока. Далее введение АТГАМ продолжали в течение 1–4-х сут.

Введение Солу-медрола было начато внутривенно за 10 мин до пуска кровотока (500 мг в/в болюсно), далее в течение 1-х сут – 250 мг капельно, на 2-е и 3-и сут – по 125 мг. Введение Такролимуса было начато внутривенно через инфузомат сразу после операции с поддержанием концентрации препарата в цельной крови 20–25 нг/мл, в последующие сроки – в пределах 25–18 нг/мл. Сертикан был присоединен на 7-е сут под контролем концентрации в диапазоне 4–7 нг/мл. В связи с гистологическими признаками реакции острого отторжения на 8-е и 14-е сут проводили пульс-терапию метилпреднизолоном в суммарной дозе до 2,5 г.

Осуществляли постоянное наблюдение за показателями лабораторных методов исследования, бактериологический и вирусологический контроль.

Иммунологические параметры, маркеры воспаления и сепсиса исследовали каждые 1–3 сут на протяжении 2 мес после операции. Повышение концентрации прокальцитонина (ПКТ) до 2,74 нг/мл и С-реактивного белка (СРБ) до 35,4 мг/мл в 1-е сут после операции отражало адекватную реакцию на хирургическую агрессию. В последующем уровень СРБ колебался в пределах 1,5–35 мг/мл, а содержание ПКТ не выходило за пределы порогового, за исключением эпизода септической атаки на 6-й нед после операции, когда концентрация СРБ и ПКТ резко повысилась – до 171 мг/мл и 11,6 нг/мл соответственно. Снижение в первые 5 сут доли *T* (*CD3⁺*)-лимфоцитов до 15–22% было обусловлено операционным стрессом, реактивным панкреатитом и избыточной иммуносупрессией. Повышение доли *B* (*CD19⁺*)-лимфоцитов до 64–78% в эти же сроки настораживало в отношении вероятности развития криза отторжения, обусловленного антителами. На 10-е, 20-е и 26-е сут после операции донор-специфические антитела определялись, а в последующем вплоть до выписки при 3-кратном исследовании их наличия не отмечено. При достижении оптимальных концентраций иммуносупрессивных препаратов содержание *B*-лимфоцитов снизилось до оптимального уровня и в последующем изменялось в диапазоне 9–20%.

Исследование микробного фона выявило дисбиотические нарушения микрофлоры ЖКТ: дефицит бифидо- и лактобактерий, присутствие дрожжеподобных грибов рода *Candida* и условно-патогенных микроорганизмов – *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* и *S. aureus*. Сходные микроорганизмы присутствовали и в зеве. Отме-

чено однократное появление в крови *S. aureus* и *Enterococcus spp.* на 6-й нед заболевания. Коррекция микрофлоры ЖКТ с помощью 2% раствора свекловичного пектина и пробиотиков привела к элиминации условно-патогенной флоры, однако полностью избавиться от наличия *Candida* в просвете кишки не удалось.

Регулярно осуществляли УЗ-, рентгенологический и эндоскопический контроль с биопсией.

За период госпитализации было проведено 61 УЗИ, ежедневный динамический УЗ-контроль выполняли в течение первых 5 нед, далее до окончания госпитализации 3 раза в неделю. Со 2-й нед после операции и до выписки определяли окклюзионный тромбоз левой плечевой вены, посттромбофлебитический синдром левой подключичной вены, окклюзию левой внутренней яремной вены с незначительной положительной динамикой. С 3-й нед после катетеризации правой внутренней яремной вены пристеночно лоцировались тромботические наложения.

При исследовании брюшной полости в первые 2 нед после операции отмечено нарастание содержания свободной жидкости во всех отделах брюшной полости с дальнейшим постепенным снижением ее количества в течение 2 нед. Через 5 нед после операции свободная жидкость в брюшной полости появилась вновь, в последующем ее количество снижалось, и при выписке она не определялась. В течение 2 мес после операции у пациента выявлены увеличение правой доли печени до 18–19 см, значительное повышение ее эхогенности. С 10-й нед размеры печени нормализовались, эхогенность осталась повышенной. С 3-х сут после операции отмечали увеличение размеров поджелудочной железы, подкапсульные гиперэхогенные очаги некроза до 0,6 см по передней поверхности головки и тела железы, признаки реактивного холецистита, оментобурсита в виде жидкостного скопления размерами 5,0–8,0х3 см, отека парапанкреатической, парадуоденальной клетчатки в виде жидкостных зон шириной 0,6–1,0 см. Эхо-признаки мелкоочагового панкреонекроза и отека забрюшинной клетчатки сохранялись на протяжении 6 нед, оментобурсита – до 2 нед.

С 5-й нед выявлено увеличение размеров селезенки от 12,3 до 13,5х6,8 см и лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки до 0,9–1,0 см. Эти изменения в дальнейшем сохранялись до выписки.

На 3-и сут после операции отмечены признаки левостороннего гидроторакса, снижение воздуш-

ности легочной ткани в нижних отделах с обеих сторон, а с 3-й нед – присоединение правостороннего гидроторакса, сохраняющееся на протяжении 9 нед. При исследовании почек со 2-й по 4-ю нед после операции определялись признаки токсических изменений в виде увеличения размеров почек в длину до 12,6–13 см, в ширину – до 6,5 см, утолщения паренхиматозного слоя – до 2,3 см и снижения ее эхогенности. Индексы резистентности (ИР) на сегментарных почечных артериях колебались от 0,69 до 0,73. При исследовании толстой кишки на протяжении 1-й нед отмечали отек ее стенки во всех отделах в виде снижения эхогенности и утолщения до 0,4 см. Со 2-й нед утолщение стенки возросло до 0,7–1,0 см, с 3-й нед наблюдалось обратное развитие отека: стенка – 0,5–0,6 см, слоистость сохранена, слизистая утолщена, повышенной эхогенности, в просвете небольшое количество гетерогенного содержимого. Признаки колита сохранялись на протяжении 1,5 нед. Толщина стенки трансплантата тонкой кишки на следующие сутки после операции составляла 0,4–0,5 см, отмечали снижение эхогенности стенки, выраженное снижение перистальтики. В 1-ю нед толщина стенки кишки не превышала 0,3–0,4 см, слои дифференцировались, содержимое гетерогенное, перистальтика прослеживалась. На 8–9-е сут отмечено расширение диаметра петель тонкой кишки до 3,0 см, более выраженное слева в мезогастрии, там же лоцировался фрагмент тонкой кишки с утолщенной до 0,5 см стенкой и неэффективной перистальтикой. С 10-х по 13-е сут в той же области фрагмент тонкой кишки был расширен до 3,5 см, стенка утолщена до 0,5 см, слои четко не дифференцировались, перистальтика была резко ослаблена. Через 1,5 мес после ТТК слева в мезо- и гипогастрии лоцировался фрагмент кишки на протяжении 10 см с утолщенной стенкой до 0,4 см, слои четко не дифференцировались, отмечались выраженное снижение кровотока в стенке и отсутствие перистальтики. В остальных отделах толщина стенки не превышала 0,2–0,3 см, слои дифференцировались, перистальтика прослеживалась. Описанные в период с 8-х по 14-е сут изменения совпадали по времени со сроками развития реакции острого отторжения, тогда как изменения фрагмента кишки через 1,5 мес после трансплантации четкого морфологического и иммунологического подтверждения реакции отторжения не имели. Оценить кровоток в стенке тонкой кишки возможно было только на протяжении первых 2,5 нед, пока сохранялись отек, утолще-

ние стенки кишки и ослабление перистальтики. ИР артерий кишки колебались без четкой закономерности от 0,6 до 0,78, систолическая пиковая скорость – от 19 до 56 см/с, конечная диастолическая скорость – от 5,5 до 26 см/с.

За период госпитализации были проведены 33 рентгенологических исследования, в том числе 25 исследований грудной клетки, 5 – брюшной полости и 3 – пассажа по ЖКТ. Симптомы двухсторонней пневмонии с последующим ее разрешением выявлены на 37-е и 77-е сут после операции. При исследовании брюшной полости оценивали функциональное состояние ЖКТ (41-е, 43-и, 83-и и 102-е сут после операции). Функциональные изменения ЖКТ на 41-е–43-и сут после операции были представлены умеренным вздутием желудка, скоплением газа в единичных петлях тонкой кишки с короткими нечеткими горизонтальными уровнями жидкости в просвете, равномерным расширением кишечных петель до 3,5–4,5 см в диаметре и растяжением складок слизистой оболочки без их утолщения. Определялось небольшое количество газа в правых отделах толстой кишки. На 83-и и 102-е сут после операции функциональные изменения ЖКТ отсутствовали. При оценке состояния пассажа по ЖКТ рентгенологическое исследование показало выраженные нарушения моторно-эвакуаторной функции трансплантированной тонкой кишки на 6-й нед после операции и нормализацию моторно-эвакуаторной функции к 11–12-й нед.

Морфологическому исследованию подлежали биоптаты слизистой оболочки тонкой кишки трансплантата через 3, 7, 14, 21, 28 и 60 сут после операции на расстоянии 10, 20 и 30 см от края энтеростомы. Для сравнения также исследовали биоптаты слизистой оболочки оставшейся части тонкой кишки реципиента. Кусочки ткани фиксировали в жидкости Карнуа, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином и проводили ШИК-реакцию. На 3-и сут после операции во всех исследуемых отделах кишки отмечали укорочение и уплощение кишечных ворсин с истончением поверхностного эпителия на верхушках ворсин с отсутствием бокаловидных клеток и слабо различимой щеточной каемкой. Только на боковых поверхностях кишечных ворсин сохранялся всасывающий каемчатый эпителий с несколько истонченной щеточной каемкой. Строма кишечных ворсин была отечна, с признаками неравномерного кровенаполнения субэпителиальных капилляров и расширением просвета лимфатических сосудов. В криптальных отделах

слизистой оболочки отмечалась повышенная клеточность стромы по сравнению с кишкой реципиента, преимущественно за счет мононуклеарной инфильтрации при отсутствии признаков периваскулярной и перигландулярной ориентации, разрушения базальных мембран и эпителия крипт (рис. 5, 6). Выявленные морфологические изменения в слизистой оболочке тонкой кишки

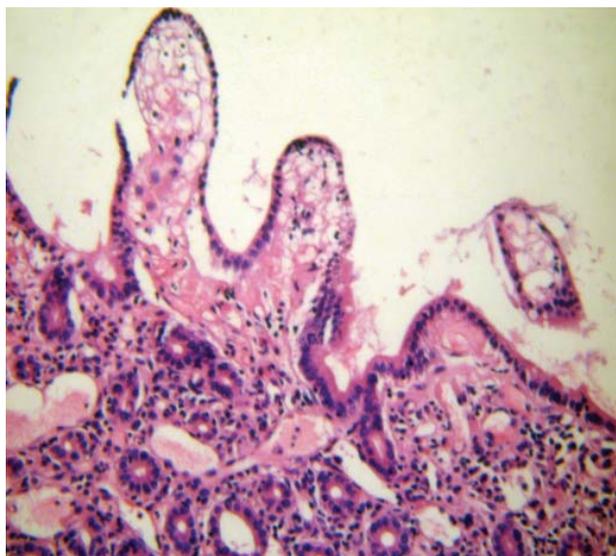


Рис. 5. Укорочение кишечных ворсин тонкой кишки, уплощение эпителия на верхушках, диффузная мононуклеарная инфильтрация и отек стромы, дилатация просвета лимфатических сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 250

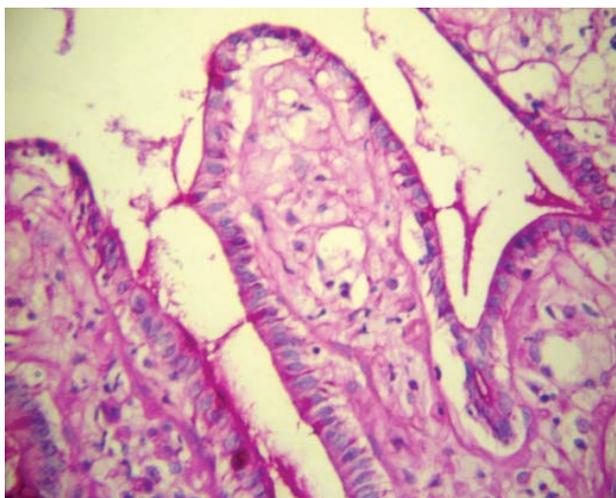


Рис. 6. Истончение и размытость контуров щеточной каемки эпителиоцитов кишечных ворсин с гипоплазией бокаловидных клеток. ШИК-реакция. Увеличение x 400

трансплантата соответствовали постгипоксическим изменениям трансплантата и слабой степени острого клеточного отторжения и свидетельствовали о нарушении всасывательной функции трансплантата.

На 7–10-е сут после трансплантации на большем протяжении отмечалось восстановление строения кишечных ворсин: они приобретали удлиненную форму, были выстланы всасывающим эпителием с регулярно расположенными бокаловидными клетками с четко различимой щеточной каемкой на поверхностях ворсины, что подтверждало восстановление функции всасывания и пристеночного пищеварения (рис. 7). Сохранялись признаки повышенной мононуклеарной клеточности стромы с распространением инфильтрации на собственную мышечную пластинку с ориентацией клеток вдоль базальных мембран желез при отсутствии повреждения эпителия крипт (рис. 8). На протяжении всех последующих сроков исследования (21, 28 и 60 сут) нарушений в строении кишечных ворсин, всасывающего эпителия, кровеносных и лимфатических сосудов не было отмечено, но сохранялась повышенная мононуклеарная клеточность стромы слизистой оболочки без вовлечения в воспалительный процесс собственной мышечной пластинки и желез (рис. 9).

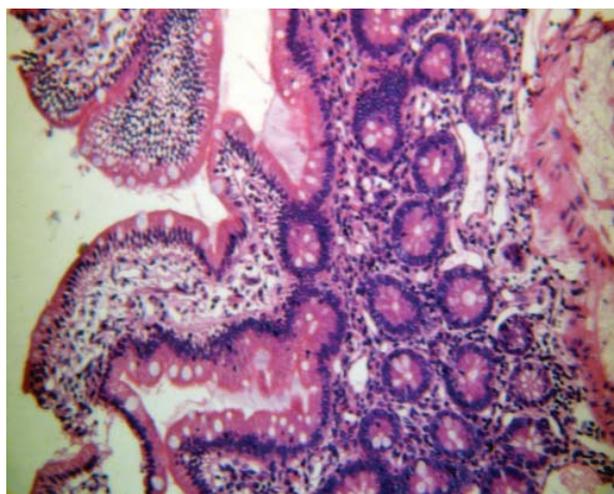


Рис. 7. Восстановление гистоструктуры кишечных ворсин и всасывающего эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 250

Таким образом, начиная с 3-х сут после трансплантации в биоптатах слизистой оболочки аллотрансплантата имелись признаки слабой степени острого клеточного отторжения с сохранением в

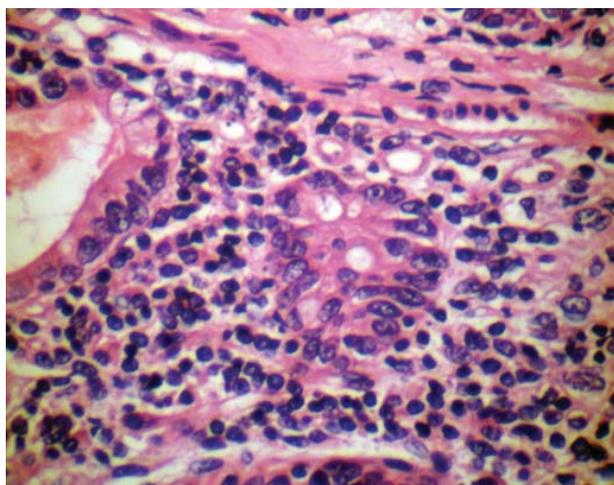


Рис. 8. Диффузная мононуклеарная инфильтрация стромы криптальных отделов слизистой оболочки тонкой кишки с ориентацией клеток вдоль базальной мембраны желез без повреждения эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 400

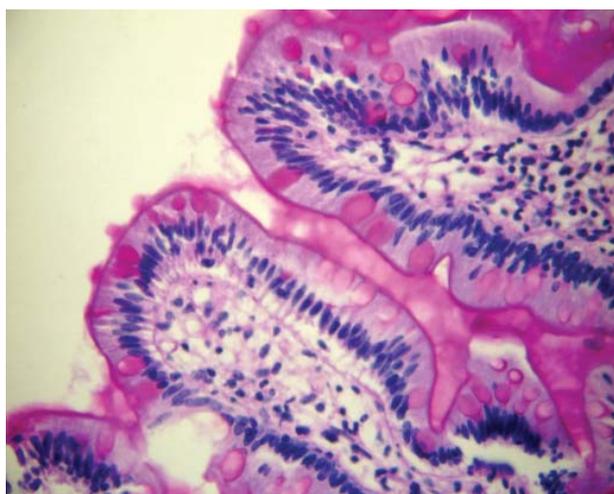


Рис. 9. Широкий слой гликокаликса щеточной каемки всасывающего эпителия кишечных ворсин с регулярно расположенными бокаловидными клетками. ШИК-реакция. Увеличение x 400

последующие сроки, но без признаков распространения на собственную мышечную пластинку. Если на 3-и сут после трансплантации в строении кишечных ворсин и всасывающего эпителия прослеживались морфологические признаки постгипоксических изменений со снижением функции пристеночного пищеварения, то в последующем наблюдалось восстановление гистологических структур, ответственных за всасывательную функцию слизистой оболочки трансплантата тонкой кишки.

В течение всего послеоперационного периода проводили антибактериальную, противогрибковую, противовирусную, антиагрегантную, антисекреторную противоязвенную терапию, иммунокорректирующее и пробиотическое лечение. Антибактериальную терапию осуществляли с учетом чувствительности микроорганизмов, полученных при посевах сред больного (кровь, моча, содержимое из просвета донорской части кишки, смыв из зева и бронхов, отделяемое из раны, дренажных трубок брюшной полости), она включала парентеральный, пероральный и ингаляционный пути введения. Антифунгальная терапия была начата с 1-х послеоперационных суток, ее проводили до момента выписки пациента из стационара. Учитывая высокий риск развития СМV-инфекции, с 1-х послеоперационных суток осуществляли противовирусную терапию Ганцикловиром в дозе 500 мг/сут парентерально в течение всего срока госпитализации. К моменту выписки из стационара пациент был переведен на пероральный прием Валганцикловира в дозе 900 мг/сут.

В послеоперационном периоде использовали комплексное парентеральное и энтеральное питание. Для его планирования учитывали отклонение фактической массы тела от идеальной, метаболический статус (по уравнению Харриса–Бенедикта). Мониторинг эффективности парентерального питания включал ежедневную оценку гликемического, липидного и белкового профиля, электролитного состава плазмы крови, печеночных проб, холестерина и абсолютного количества лимфоцитов. В первые 10 сут ежедневно проводили контроль азотистого баланса, далее не реже 2 раз в неделю. Контроль массы тела и водного баланса выполняли ежедневно на протяжении всего срока госпитализации. Суточные энерготраты в 1-е послеоперационные сутки составили 2253,2 Ккал (35 Ккал/кг/сут), к 10-м сут – 2463,4 Ккал (40 Ккал/кг/сут), к 21-м сут – 2928,9 Ккал (45 Ккал/кг/сут), к 40-м сут – 2617,1 Ккал (42 Ккал/кг/сут). Потребность в белках к 10-м сут была равна 1,4 г/кг/сут, к 21-м сут – 1,6 г/кг/сут, к 40-м сут – 1,3 г/кг/сут. Индекс массы тела в раннем послеоперационном периоде составлял 18,9 кг/м².

Парентеральное питание было начато с 1-х сут после трансплантации. Использовали растворы глюкозы и аминокислот, жировые эмульсии последнего поколения в виде многокомпонентных систем «все в одном» с дополнительным введением парентеральных форм глю-

тамина и поливитаминов в суточной дозе. Для обеспечения постоянного сосудистого доступа был установлен туннельный двухходовой катетер с манжетой. Особое внимание уделяли правилам асептики, профилактики инфекционных осложнений и тромбозов при работе с катетером. Все манипуляции выполняли в асептических условиях с обработкой коннекторов катетера и инфузионных систем. После окончания инфузии и промывки катетера вводили раствор, состоящий из антикоагулянта и противомикробной субстанции, в количестве, достаточном для заполнения просвета катетера. Проведение адекватного парентерального питания позволило к 18–21-м сут достичь нормальных показателей белкового обмена и положительного азотистого баланса.

Энтеральное питание было начато в 1-е сут с капельного введения мономерно-солевого раствора, а со 2-х сут – энтеральной формы глутамина (500 мл/сут). Питание осуществляли через зонд, заведенный через энтеростому в трансплантированную кишку, в объеме 800 мл/сут. С 5-х сут начато введение полуэлементарной специализированной смеси, при этом диспепсических расстройств не отмечали. Постепенно доза смеси была увеличена со 100 до 500–800 мл/сут. Противоязвенную терапию использовали с 1-х сут после операции в виде парентерального введения ингибиторов протонного насоса, а в дальнейшем пациент был переведен на пероральный прием этих препаратов. Для профилактики бактериальной транслокации из просвета кишечника и восстановления его микробиоценоза применяли бактериофаги, обладающие способностью специфически лизировать такие микроорганизмы, как стафилококки, стрептококки, патогенные кишечные, синегнойные бактерии, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, пребиотики (пектин) и пробиотики (бифидобактерии).

По мере адаптации трансплантата и восстановления его всасывательной способности с 22-х сут начато пероральное питание с помощью сбалансированных питательных смесей методом сипинга (глочками). С 28-х сут было включено дополнительное специализированное диетическое питание (высокобелковое, низкожировое, низкоуглеводное, гипоаллергенное) с использованием легкоусвояемых продуктов, малыми порциями, 6–8 раз в сутки. Более раннее начало перорального питания было невозможно в связи с двумя эпизодами дисфункции трансплантата

на фоне реакции острого клеточного отторжения. Энтеральное питание положительно влияло на восстановление пристеночного пищеварения и всасывания в донорской части кишки, что подтверждалось данными гистологического исследования.

На момент выписки больной продолжал получать комбинированное питание – энтеральное (специализированные смеси), диетическое пероральное и поддерживающее парентеральное (2–3 раза в неделю). Показатели белкового обмена были в пределах нормы, индекс массы тела составлял 23,1 кг/м². Отмечалась выраженная положительная динамика восстановления функций ЖКТ.

Из осложнений наблюдались хилезный асцит и реактивный панкреатит в течение 1–2 нед после трансплантации, позднее – двухсторонняя нижнедолевая пневмония, окклюзионный тромбоз левой плечевой и внутренней яремной вен слева, эпизоды острой почечной недостаточности, явления энцефалопатии, сепсис.

Хилезный асцит и потери по дренажам брюшной полости свыше 3 л жидкости – частое явление у пациентов в ранние сроки после трансплантации кишечника. Это обусловлено хирургической техникой подготовки донорской части кишки, когда пересекаются лимфатические сосуды брыжейки трансплантата. Восполнение и коррекцию потерь жидкости проводили с учетом кислотно-основного статуса и электролитного состава крови пациента, которые регистрировали каждые 4 ч. По данным лабораторного исследования, потери белка с асцитической жидкостью достигали 11,3 г/л. Коррекцию проводили путем трансфузии 20% альбумина в дозе 0,5–0,7 г/кг. Это позволило поддерживать стабильный уровень сывороточного белка (альбумин) в пределах 28–30 г/л.

По поводу реактивного панкреатита с 3-х сут послеоперационного периода и далее в течение 2 нед проводили консервативную терапию с использованием октреотида в суточной дозе 900 мкг для подавления внешней секреции поджелудочной железы и гордокса в дозе 1 000 000 КИЕ в сутки в течение 3–8 сут для связывания циркулирующих ферментов и активных компонентов калликреин-кининовой системы. В ходе лечения признаки мелкоочагового панкреонекроза постепенно регрессировали в течение 6 нед.

Необходимо отметить выраженные нарушения в системе гемостаза, проявившиеся в 1-е сут резким снижением количества тромбоцитов – до

22,0x10⁹/л. В клиническом анализе крови наблюдались увеличение показателя ширины распределения эритроцитов (*RDW*) до 16,2% (степень анизоцитоза), появление обломков эритроцитов (шистоцитов) и микроцитов (*MCV*-79,2 фл). В биохимическом анализе имело место повышение содержания общего билирубина – 49,69 мкмоль/л за счет его свободной фракции (содержание свободного билирубина – 31,14 мкмоль/л), активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – до 592,01 Ед/л и уровня железа – до 28,13 мкмоль/л. В гемостазиограмме: активированное частичное тромбопластиновое время, активность протромбина по Квику, уровень фибриногена по Клауссу – в пределах нормы. Однако необходимо отметить, что в послеоперационном периоде наблюдались повышение содержания Д-димера (с 2,3 до 6,36 мг/л, норма – до 0,5 мг/л) и сниженные показатели антитромбина III и протеина С, что свидетельствовало об активации процесса тромбообразования. Развившиеся у пациента тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия рассматривались нами как первичные диагностические критерии тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры. Для коррекции показателей гемостаза осуществляли трансфузию свежезамороженной плазмы в дозе 0,6–0,8 мг/кг, с 3-х сут после операции вводили низкомолекулярный гепарин, в дальнейшем дополнительно назначены ингибиторы агрегации тромбоцитов. На фоне проводимой терапии агрегация тромбоцитов снизилась до 26%, их количество повысилось до 150x10⁹/л и на момент выписки составило 211x10⁹/л. Биохимические показатели (билирубин, ЛДГ) нормализовались. Уровень Д-димера снизился до 0,93 мг/л, показатели антитромбина III и протеина С соответствовали нормальным значениям. По данным УЗДГ, отмечены реканализация кровотока и уменьшение объема тромбоцитарных масс.

Острая почечная недостаточность развилась в раннем послеоперационном периоде. Отмечены гиперазотемия (содержание креатинина – 223,8 мкмоль/л), гиперкалиемия (6,1 ммоль/л), гипергидратация легочной ткани и снижение темпа почасового диуреза до 10–30 мл/ч. Проведены три процедуры продленной вено-венозной гемодиализации (ПВВДФ) с использованием режима преддилюции. Медиана длительности одного сеанса ПВВДФ была 12 ч, достигнутая доза фильтрации – 50,0±3,2 мл/кг·ч. Применение ПВВДФ привело к быстрому снижению концентрации креатинина (72,7 мкмоль/л), ста-

билизации уровня сывороточного калия в крови (3,7 ммоль/л), восстановлению темпа почасового диуреза (125 мл/ч) и регрессии гипергидратации легочной ткани.

Энцефалопатия смешанного генеза наблюдалась в первые 3 сут после операции. Она была обусловлена высокой концентрацией иммуносупрессантов (содержание Такролимуса > 30 нг/мл) и наличием в анамнезе контузии головного мозга. После коррекции дозы иммуносупрессантов и парентерального введения аммиакснижающих препаратов и адеметионина явления энцефалопатии регрессировали. В дальнейшем эпизодов энцефалопатии не отмечено.

На 6-й нед после трансплантации больной пережил сепсис. Эпизод бактериемии сопровождался резким повышением уровня СРБ и ПКТ до 171 мг/мл и 11,6 нг/мл соответственно на 42-е сут после операции. Это свидетельствовало в пользу развития септического процесса или массивной бактериемии грамотрицательными микроорганизмами и потребовало проведения ЛПС-сорбции. После процедуры отмечено улучшение самочувствия пациента, концентрация СРБ и ПКТ в течение 3 сут снизились до 5,69 мг/мл и 0,98 нг/мл соответственно.

Наблюдали два эпизода реакции отторжения трансплантата. На 6-е сут при плановом эндоскопическом исследовании через энтеростому выявлены две острые язвы слизистой донорского трансплантата тонкой кишки. При гистологическом исследовании на 8-е и 14-е сут отмечали признаки реакции острого отторжения средней степени в виде мононуклеарной инфильтрации, а в крови имело место наличие донор-специфических антител ко II классу *HLA*, в связи с чем в эти периоды проводили пульс-терапию метилпреднизолоном. По данным иммунологического исследования, признаки развития реакции острого отторжения – критическое снижение иммунологического индекса – ИРИ (соотношения Т-лимфоцитов *CD4/CD8*) до 0,98 – отмечены на 5-е и до 1,14 – на 16-е сут после трансплантации. На основании ранее накопленного нами опыта иммуномониторинга после трансплантации печени величина ИРИ 1,0 и ниже отражает развитие криза острого отторжения. Проведение пульс-терапии метилпреднизолоном сопровождалось повышением ИРИ до 1,83–2,39. Рост ИРИ на фоне иммуносупрессивной терапии более 2,5 чаще всего отражает развитие инфекционных осложнений. Такие изменения величины ИРИ были отмечены в первые 3 сут и при развитии пневмонии.

Учитывая то, что при ТТК было выполнено декомпрессивное ушивание передней брюшной стенки (только кожа), 15.03.13 под наркозом была осуществлена пластика передней брюшной стенки местными тканями. 18.03.13 в связи с образовавшейся гематомой передней брюшной стенки в области послеоперационного рубца под наркозом произведены ее удаление и дренирование межмышечного пространства. В ходе консервативного лечения осложнения купированы, больной выписан в удовлетворительном состоянии на 86-е сут после операции. Продолжительность госпи-

тализации составила 213 сут. С 01.07.2013 (5-й мес после трансплантации) пациент наблюдается по месту жительства, его состояние удовлетворительное. Больной питается естественным путем, его масса тела стабильна.

Представленное наблюдение демонстрирует возможность успешного выполнения ТТК при развитии СКК и кишечной недостаточности в отечественных центрах, имеющих опыт трансплантации других органов и послеоперационного ведения таких больных.

Литература

1. Carrel, A. The transplantation of organs. A preliminary communication / A. Carrel // J. Am. Med. Assoc. - 1905. - Vol. 45. - P. 1645.
2. Lillehei, R. The physiological response of the small bowel of the dog to ischemia including pro-longed in vitro preservation of the bowel with successful replacement and survival / R. Lillehei, B. Goott, F. Miller // Ann. Surg. - 1959. - Vol. 150, N 4. - P. 543-559.
3. Transplantation of stomach, intestine, and pancreas: experimental and clinical observation / R.C. Lillehei, Y. Idezuki, J.A. Feemster [et al.] // Surgery. - 1967. - Vol. 62. - P. 721-741.
4. Pritchard, T.J. Small bowel transplantation / T.J. Pritchard, R.L. Kirkman // World J. Surg. - 1985. - Vol. 9. - P. 860-867.
5. Fishbein, T.M. Intestinal Transplantation / T.M. Fishbein // N. Engl. J. Med. - 2009. - Vol. 361, N 10. - P. 998-1008.
6. Stuart, F.P. Organ Transplantation / F.P. Stuart, M.M. Abecassis, D.B. Kaufman. - 2nd ed. - New York: Landes Bioscience, 2003. - 618 p.
7. Howard, L. Current use and clinical outcome of home parenteral and enteral nutrition therapies in the United States / L. Howard, M. Ament, C.R. Fleming [et al.] // Gastroenterology. - 1995. - Vol. 109, N 2. - P. 355-365.
8. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome / B. Messing, P. Crenn, P. Beau // Gastroenterology. - 1999. - Vol. 117, N 5. - P. 1043-1050.
9. Survival of home parenteral nutrition-treated patients: 20 years of experience at the Mayo Clinic / J.S. Scolapio, C.R. Fleming, D.G. Kelly // Mayo Clin. Proc. - 1999. - Vol. 74, N 3. - P. 217-222.
10. Howard, L. Current status of home parenteral nutrition in the United States / L. Howard, M. Malone // Transplant. Proc. - 1996. - Vol. 28, N 5. - P. 2691-2695.
11. Abdominal Multivisceral Transplantation / S. Todo, A. Tzakis, K. Abu-Elmagd [et al.] // Transplantation. - 1995. - Vol. 59, N 2. - P. 234-240.
12. Bacterial translocation is enhanced in pig intestinal transplantation when the colon is included in the graft / M. Spada, M. Alessiani, M. Fabbi [et al.] // Transplant. Proc. - 1996. - Vol. 28, N 5. - P. 2658-2659.
13. Mycophenolate mofetil as primary and rescue therapy in intestinal transplantation / A. Tzakis, D. Weppler, M. Khan [et al.] // Transplant Proc. - 1998. - Vol. 30, N 6. - P. 2677-2679.
14. 51Cr-EDTA: a marker of early intestinal rejection in the rat / D. Grant, D. Lamont, R. Zhong [et al.] // J. Surg. Res. - 1989. - Vol. 46, N 5. - P. 507-514.
15. Diagnosis of intestinal transplant rejection using ^{99m}technetium-DTPA / A.M. D'Alessandro, M. Kalayoglu, R. Hammes [et al.] // Transplantation. - 1994. - Vol. 58, N 1. - P. 112-113.
16. Infectious complications after small bowel transplantation in adults: and update / S. Kusne, H. Furukawa, K. Abu-Elmagd [et al.] // Transplant. Proc. - 1996. - Vol. 28, N 5. - P. 2761-2762.
17. Farmer, R.G. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease / R.G. Farmer, G. Whelan, V.W. Fazio // Gastroenterology. - 1985. - Vol. 88, N 6. - P. 1818-1825.
18. Successful treatment for homozygous protein C deficiency by hepatic transplantation / J.F. Ca-sella, J.H. Lewis, F.A. Bontemps [et al.] // Lancet. - 1988. - Vol. 1, N 8553. - P. 435-438.
19. Intestinal and multiple organ transplantation / J. Reyes, R. Selby, K. Abu-Elmagd [et al.] // Textbook of Critical Care. - 4th ed. - Orlando: WB Saunders Company, 2000. - P. 1986-1997.
20. Winter HS. Intestinal polyps // Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / eds. W.A. Walker, P.R. Durie, J.R. Hamilton [et al.]. - 2nd ed. - BC Decker, 1996. - P. 891-906.
21. A case of beriberi accompanying short bowel / K. Hiroi, Y. Goto, J. Ishikawa [et al.] // Acta Paediat. Jpn. - 1995. - Vol. 37, N 1. - P. 84-87.
22. Hove, H. Colonic lactate metabolism and D-lactic acidosis / H. Hove, P.B. Mortensen // Dig. Dis. Sci. - 1995. - Vol. 40, N 2. - P. 320-330.
23. Malposition of a implantable venous access catheter in the azygos vein: report of a case / S. Ikeda, Y. Sera, H. Yamamoto // Surg. Today. - 1995. - Vol. 25, N 7. - P. 649-650.
24. Jenkins, R.C. Growth hormone therapy for protein catabolism / R.C. Jenkins, R.J. Ross // QJM. - 1996. - Vol. 89, N 11. - P. 813-819.
25. Small bowel and liver/small bowel transplantation in children / J. Reyes, A.G. Tzakis, S. Todo // Semin. Pediatr. Surg. - 1993. - Vol. 2, N 4. - P. 289-300.
26. Current status of intestine transplantation in children / J. Reyes,

- J. Bueno, S. Kocochis [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1998. – Vol. 33, N 2. – P. 243–254.
27. The many faces of multivisceral transplantation / T.E. Starzl, S. Todo, A. Tzakis [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1991. – Vol. 172, N 5. – P. 335–344.
28. Technical aspects of intestine transplantation / H. Furukawa, K. Abu-Elmagd, J. Reyes [et al.] // *Surgical Technology International* / eds. M.H. Braverman, R.L. Tawes. – Vol. 3. – San Francisco: University Medical Press, 1994. – P. 165–170.
29. Clinical intestine transplantation: new perspectives and immunologic considerations / K.M. Abu-Elmagd, J. Reyes, S. Todo [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 1998. – Vol. 186, N 5. – P. 512–527.
30. Current status of intestinal transplantation in children / J. Reyes, J. Bueno, S. Kocochis [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1998. – Vol. 33, N 2. – P. 243–254.
31. Infectious complications after small bowel transplantation in adults / S. Kusne, R. Manez, H. Bonet [et al.] // *Transplant. Proc.* – 1994. – Vol. 26, N 3. – P. 1682–1683.
32. Three years clinical experience with intestinal transplantation / K. Abu-Elmagd, S. Todo, A. Tzakis [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 1994. – Vol. 179, N 4. – P. 385–400.
33. Wells, C.L. Colonization and translocation of intestinal bacterial flora / C.L. Wells // *Transplant. Proc.* – 1996. – Vol. 28, N 5. – P. 2653–2656.
34. Infectious complications after small bowel transplantation in adults: an update / S. Kusne, H. Furukawa, K. Abu-Elmagd [et al.] // *Transplant. Proc.* – 1996. – Vol. 28, N 5. – P. 2761–2762.
35. Berg, R.D. Promotion of the translocation of enteric bacteria from the gastrointestinal tract of mice by oral treatment with penicillin, clindamicyn or metronidazole / R.D. Berg // *Infect. Immun.* – 1981. – Vol. 33, N 3. – P. 854–861.