

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Институт педиатрии

Синдром короткой кишки и кишечной недостаточности



*Заведующая
педиатрическим
отделением, д.м.н.
Федулова Эльвира
Николаевна*

Дата разработки: ноябрь 2020, номер VV-MEDMAT-29407

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения

Материалы подготовлены при поддержке компании Такеда

СИНДРОМ КОРОТКОЙ КИШКИ



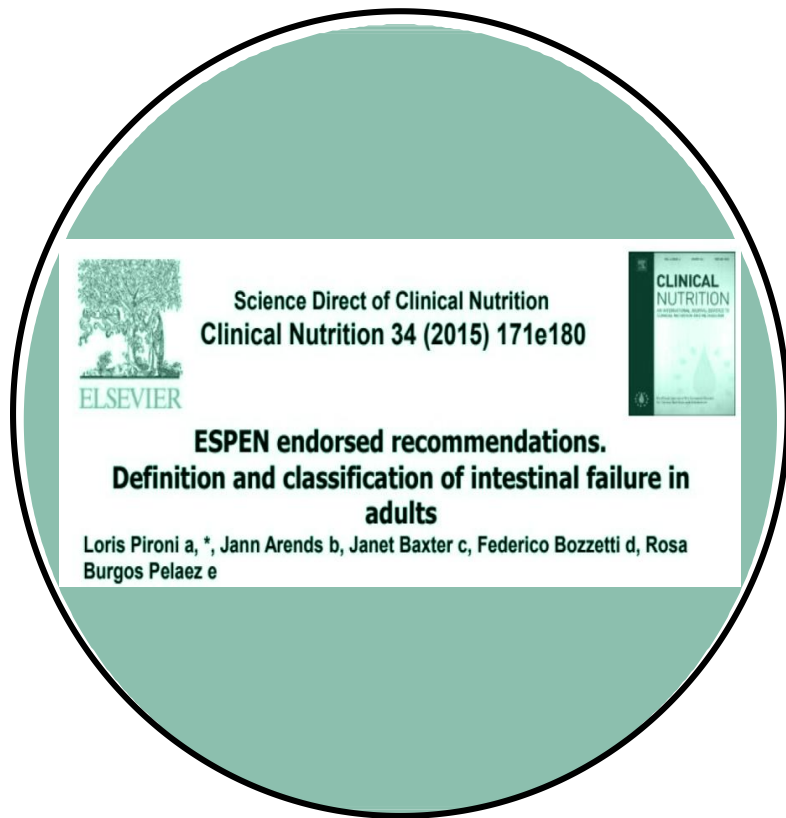
- **Синдром короткой кишки (СКК-КН) –** это крайне редкое^{1,2} хроническое изнурительное и потенциально опасное для жизни состояние^{3,4}, при котором утрата абсорбционной способности кишечника лишает людей возможности усваивать достаточное количество питательных веществ из потребляемой пищи, поэтому им требуется парентеральное питание/ внутривенная инфузионная терапия (ПП/ВВ, также известные как парентеральная поддержка)³⁻⁶
- **Код заболевания по МКБ-10:**
K92.1 – нарушение всасывания после хирургического вмешательства, не классифицированное в других рубриках

СИНДРОМ КОРОТКОЙ КИШКИ

- **Частота встречаемости СКК** в целом составляет от 2 до 5 случаев на 1 млн человек¹⁻³
- **Частота встречаемости СКК у детей** составляет^{4,5}
 - 24,5 на 100 000 живорожденных
 - 353,7 на 100 000 среди недоношенных
- **Летальность** непосредственно при СКК варьирует от 11 до 37,5%³⁻⁸
- Основная причина летальных исходов независимо от лечебной тактики — **инфекционные осложнения**¹

1. Goulet O., Sauvat F. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabolic Care. 2006. Vol. 9. P. 304–313. 2. Wei 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. Bd. 397. S. 1043–1051. 3. Koffman G. I., van Gemert W. G., George E. K. et al. Classification, epidemiology and aetiology. Best practice & research // Clin. Gastroenterol. 2003. Vol. 17. P. 879–893. 4. Wales P. W., Christison-Lagay E. R. Short bowel syndrome: epidemiology and etiology // Seminars in pediatric surgery. 2010. Vol. 19. P. 3–9. 5. Wales P. W., de Silva N., Kim J. et al. Neonatal short bowel syndrome: Population-based estimates of incidence and mortality rates // J. Pediatr. Surgery. 2004. Vol. 39. P. 690–695. 6. Bianchi A. Autologous gastrointestinal reconstruction for short bowel syndrome // Br. J. Hosp. Med. 20 7, Jan. Vol. 68, N 1. P. 24–27. 7. Biren P., Modi and all. First Report of the International Serial Transverse Enteroplasty. Data Registry: Indications, Efficacy, and Complications // J. Am. Coll. Surg. 2007. March. Vol. 204, N 3. P. 365–371. 8. Burrin D. G., Ng K., Stoll B., Sáenz de Pipaón M. Impact of new-generation lipid emulsions on cellular mechanisms of parenteral nutrition-associated liver disease // Adv. Nutr. 2014. Jan 1. Vol. 5, N 1. P. 82–91. 21.

КИШЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



Синдром кишечной недостаточности (КН) — снижение функции кишечника ниже минимума, необходимого для всасывания макронутриентов, воды и электролитов, опасного для жизни человека

КИШЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

● Исходя из причин возникновения КН классифицируется:

- Острая КН, как правило, служит проявлением инфекционного или лучевого энтерита, кишечного илеуса, кишечных фистул.
- Хроническая КН развивается вследствие хирургических вмешательств (резекции тонкой кишки с формированием анастомозов и стом), а также наблюдается при болезни Крона с поражением тонкой кишки, лучевом энтерите, грубых нарушений моторики.

● Исходя из потребностей лечения КН классифицируется:

- Легкая: необходимость подбора специальной диеты с повышенным содержанием нутриентов и/или перорального приема глюкозо-солевых растворов.
- Средней тяжести: необходимость назначения специального энтерального питания и перорального приема глюкозо-солевых растворов.
- Тяжелая: необходимость проведения парентерального питания и введения глюкозо-солевых растворов.

КЛАССИФИКАЦИЯ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ESPEN



Функциональная классификация

На основании выраженности и продолжительности имеющейся энтеральной недостаточности ее можно подразделить на три типа:

- I тип – острое, краткосрочное (дни, реже недели) и часто самостоятельно проходящее состояние;
- II тип – продленное острое состояние, часто у метаболически нестабильных пациентов, лечение которых требует комплексного мультидисциплинарного подхода и обязательной внутривенной поддержки в течение от 4 недель до нескольких месяцев.
- III тип – хроническое состояние у метаболически стабильных пациентов, требующее длительной внутривенной поддержки в течение многих месяцев или лет. Может быть обратимым или необратимым. Последнее состояние часто требует пожизненного поддерживающего парентерального питания

КЛАССИФИКАЦИЯ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ESPEN

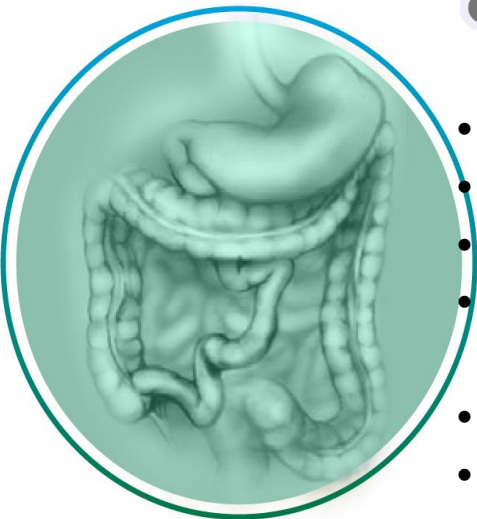


Патофизиологическая классификация

КН можно классифицировать на пять основных патофизиологических состояний, которые могут быть вызваны различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта или системными заболеваниями:

- 1.Короткий кишечник**
- 2.Тонкокишечный свищ**
- 3.Нарушения моторики кишечника**
- 4.Механическая непроходимость**
- 5.Обширное поражение слизистой оболочки тонкого кишечника**

ОСНОВНЫЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СИНДРОМА КОРОТКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ



- Основные причины СКК — обширные резекции в исходе заболеваний:
- Некротический энтероколит
- Врожденное укорочение тонкой кишки
- Гастрошизис с заворотом кишок
- Протяженные или множественные интестинальные атрезии
- Мальротация и заворот кишок
- Болезнь Гиршпрунга, тотальная форма
- Синдром Зульцера–Вильсона
- Мезентериальный тромбоз
- Протяженные тонко-тонкокишечные инвагинации
- Спаечная кишечная непроходимость
- Повреждение кишечника
- Опухоли кишечника

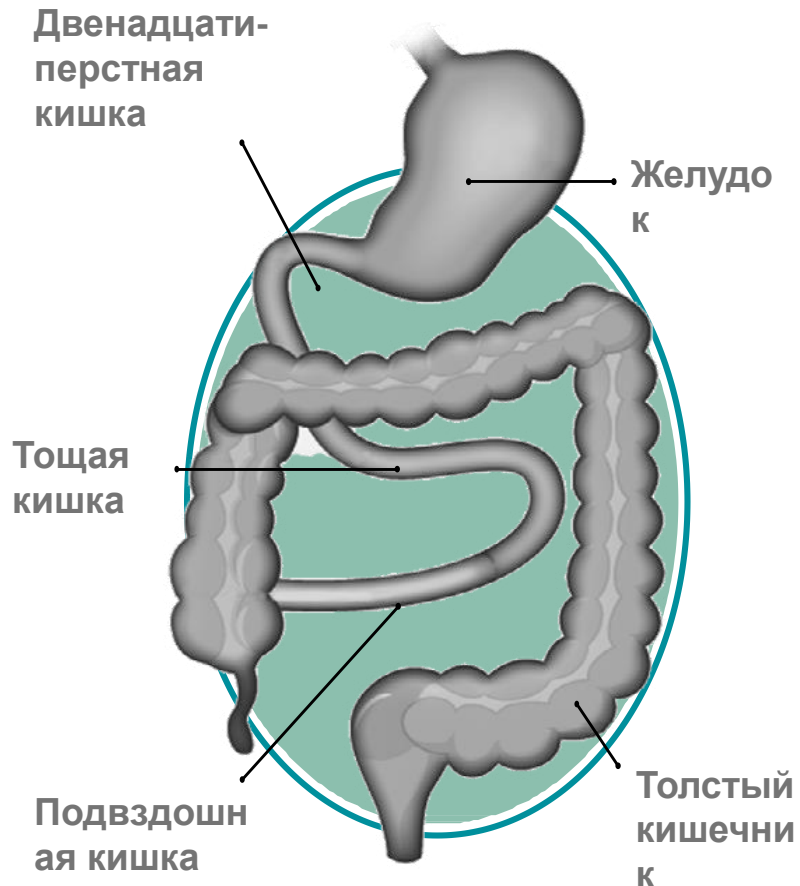
ОСНОВНЫЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СИНДРОМА КОРОТКОЙ КИШКИ У ВЗРОСЛЫХ

- **Основные причины СКК — обширные резекции**
в исходе таких заболеваний как:
 - Мезентериальный тромбоз
 - Спаечная кишечная непроходимость
 - Абдоминальные травмы и ранения
 - Множественные кишечные свищи
 - Болезнь Крона
 - Опухоли кишечника
 - Осложнения бариатрической хирургии
 - Врождённый семейный полипоз



1.O'KeefeSJ, BuchmanAL, FishbeinTM, etal. Shortbowelsyndromeandintestinalfailure: consensus, definitionsandoverview. ClinGastroenterolHepatol2006;4(1):6–10. 2.BuchmanAL, ScolapioJ, FryerJ. AGA technicalreviewonshortbowelsyndromeandintestinaltransplantation. Gastroenterology2003;124(4):1111–34. 3.PironiL, ArendsJ, BaxterJ, etal. ESPEN endorsedrecommendations. Definitionandclassificationofintestinalfailureinadults. ClinNutr2015;34(2):171–80.

ПРОЦЕСС ПИЩЕВАРЕНИЯ В НОРМЕ



Желудок — пищевые массы смешиваются с пищеварительными соками и становятся химусом³

Двенадцатиперстная кишка — химус расщепляется кишечными ферментами³

Жидкость и питательные вещества абсорбируются с градиентом от проксимальных к дистальным отделам: двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, затем подвздошная кишка⁴

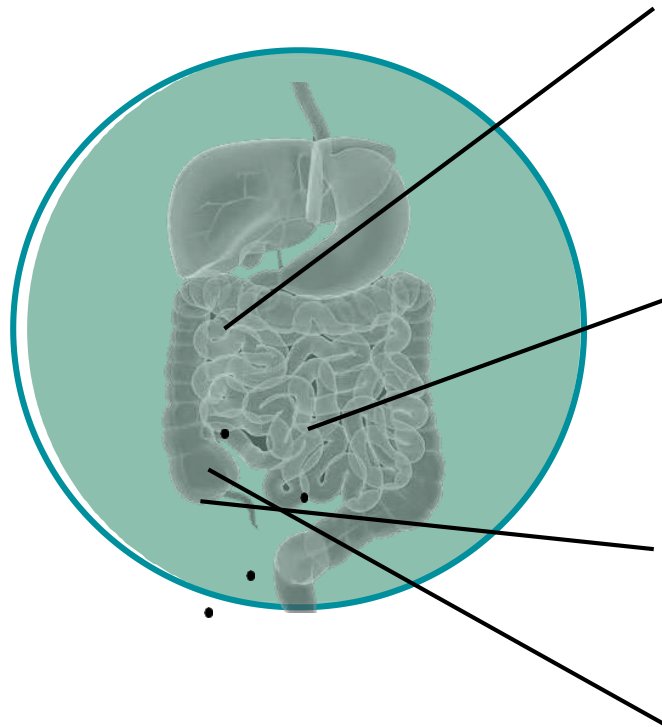
Подвздошная кишка — абсорбция солей желчных кислот для возврата в печень и полного всасывания жиров³

Толстая кишка — абсорбция оставшейся воды (отсутствуют ворсинки при небольшом количестве пищеварительных ферментов)³

1. Buchman AL. In Feldman, Sleisenger, Fordtran. Eds. Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed Philadelphia, PA. Saunders Elsevier;2010:1779–95.,2. Buchman AL. Gastroenterology 2006;130:S5-S15., 3.Marieb EN, Hoehn K. Human Anatomy and Physiology. 9th ed: Pearson Education Inc; 2013., 4.Tappenden KA. JPEN J Parenter Enter Nutr 2014;30(1 Suppl):14S–22S., 5.Helander HF, Fändriks L. Scand J Gastroenterol 2014;49:681–9.

ПРОЦЕСС ПИЩЕВАРЕНИЯ: АБСОРБЦИЯ В КИШЕЧНИКЕ В НОРМЕ

- Жидкость и питательные вещества абсорбируются в различных отделах желудочно-кишечного тракта^{1,2}



Проксимальные отделы тонкой кишки (двенадцатиперстная кишка):

- Жиры
- Углеводы
- Пептиды и аминокислоты
- Железо
- Фолаты
- Кальций
- Вода
- Электролиты

Средние отделы тонкой кишки (тощая кишка):

- Углеводы
- Пептиды и аминокислоты
- Кальций
- Вода
- Электролиты

Дистальные отделы тонкой кишки (подвздошная кишка):

- Соли жёлчных кислот
- Витамин B12
- Вода
- Электролиты

Толстая кишка:

- Вода
- Электролиты
- Триглицериды со средней длиной цепи
- Аминокислоты

1. Buchman AL. In Feldman, Sleisenger, Fordtran. Eds. Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed Philadelphia, PA. Saunders Elsevier;2010:1779–95., 2. Buchman AL. Gastroenterology 2006;130:S5-S15., 3. Marieb EN, Hoehn K. Human Anatomy and Physiology. 9th ed: Pearson Education Inc; 2013., 4. Tappenden KA. JPEN J Parenter Enter Nutr 2014;30(1 Suppl):14S–22S., 5. Helander HF, Fändriks L. Scand J Gastroenterol 2014.49:681–9.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА КОРОТКОЙ КИШКИ С КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

● Синдром короткой кишки (СКК) проявляется как:

- Мальабсорбция — нарушение всасывания питательных веществ (диарея, обезвоживание)
- Мальдигестия — нарушение переваривания, утилизации питательных веществ до тех, которые могут всасываться (стеаторея, вздутие живота)
- Мальнутриция — нарушение питания (прогрессирующее истощение, нарушение роста и развития)
- Расстройства гомеостаза (нарушение электролитного баланса, баланса кислот/оснований)
- В случае потери значительной длины кишки (более 50%) СКК может привести к летальному исходу

КИШЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Симптом ¹	Последствия ¹
Тяжелая белково-углеводная мальнотриция	Приводит к временному истощению, потере мышечной массы, периферическим отекам, сухости / шелушению кожи, появлению выраженных бороздок на поверхности ногтей, сглаженных или атрофичных сосочков языка
Дефицит незаменимых жирных кислот	Приводит к задержке роста, дерматиту и выпадению волос
Дефицит витамина А	Проявляется изъязвлениями роговицы и задержкой роста при нарушении сумеречного зрения и <u>ксерофтальмии</u>
Истощение запасов витамина D	Ассоциируется с нарушением роста и деформацией костей конечностей, парестезией и тетанией
Тяжелый дефицит витамина Е	Приводит к нарушению мышечной координации, отекам и угнетению глубоких сухожильных рефлексов, парестезии, атаксической походке и нарушениям зрения
Дефицит витамина К	Длительные кровотечения и легкое образование кровоподтеков, в частности: нарушения гемостаза с развитием <u>петехий</u> , <u>экхимозов</u> , <u>пурпур</u> , геморрагического диатеза
Низкий уровень витаминов группы В	Периферическая нейропатия, судороги, отеки, тахикардия, <u>офтальмоплегия</u> , угнетение глубоких сухожильных рефлексов, стоматит, <u>хейлоз</u> и глоссит, <u>одышка</u> , сонливость
Дефицит железа	Проявляется как бледность, ложкообразные ногти, глоссит, <u>одышка</u> и сонливость
Дефицит цинка	Появляется как ангулярный стоматит, плохое заживление ран, алопеция, чешуйчатая эритематозная сыпь на коже лица и промежности, анорексия и диарея

1. Cagir B. Short-Bowel Syndrome. Medscape 2014; article 193391. <http://emedicine.medscape.com/article/193391-overview>. Accessed March 2019. 2. Xerophthalmia. <http://www.merriam-webster.com/dictionary/xerophthalmia> 3. Petechiae. <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=4853>. 4. Ecchymoses. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/ecchymosis>. 5. Purpura. <https://medlineplus.gov/ency/article/003232.htm>. 6. Ophthalmoplegia. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/ophthalmoplegia>. 7. Cheilosis. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/cheilosis>. 8. Dyspnoea. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/dyspnoea>.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОГНОЗ¹

- Резидуальная длина тонкой кишки
- Уровень и объем резекции тонкой кишки
- Наличие или отсутствие илеоцекального клапана
- Морфофункциональная способность к адаптации (возраст, сопутствующие заболевания)
- Относительный риск ХКН
 - Остаточная длина тонкой кишки < 60 см — в 1,4 раза [95% CI 1,07 – 1,85]
 - Остаточная длина тонкой кишки < 30 см — в 1,7 раз [95% CI 1,39 – 2,12]
 - Резекция илеоцекального угла — в 1,3 раза [95% CI 1,1 – 1,76]

ИНТЕСТИНАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СКК-КН

- **В ответ на нарушение всасывания** у данных пациентов развивается кишечная адаптация, направленная на компенсацию СКК, включающая функциональные и структурные изменения кишечника для увеличения его интестинальной всасывающей способности¹
- **Структурная адаптация проявляется в:**
 - Увеличении высоты ворсинок, глубины крипт и площади всасывающей поверхности
 - Увеличении диаметра просвета и утолщение стенок (за счет гипертрофии гладких мышц и пролиферации энтероцитов)
- **Функциональная адаптация проявляется в:**
 - Увеличении скорости и объема всасывания вследствие:
 - Структурных изменений тонкой кишки
 - Замедлении опорожнения желудка и транзита кишечного содержимого
 - Увеличении скорости транспорта через клетки слизистой оболочки
 - Увеличении активности ферментов

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ СКК

- **Снижение адсорбционной поверхности кишечника** → нутритивная, микроэлементная недостаточность, дефицитные состояния
- **Нарушение рефлекторных взаимодействий между отделами кишки** → изменение моторики кишечника и регуляции процессов пищеварения
- **Синдром избыточного бактериального роста (СИБР), транслокация микрофлоры** → хронический воспалительный процесс → риск транслокации патогенной и условнопатогенной флоры в кровоток, развитие генерализованной инфекции
- **Попадание неабсорбированных веществ в толстую кишку** → нарушение ферментации углеводов → Д-лактат-ацидоз
- **Нарушение всасывания желчных солей** → нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот → развитие синдрома холестаза и желчекаменной болезни
- **Поступление в толстую кишку нерасщепленных ДЦЖК** → повышение всасывания оксалатов → повышение всасывания оксалатов → риск метаболической нефропатии и уролитиаза
- **Потеря клеток иммунной системы кишечника** → развитие вторичного иммунодефицитного состояния

СКК-КН АССОЦИИРОВАН СО МНОГИМИ СЕРЬЕЗНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ¹⁻⁵

● Осложнения СКК-КН можно разделить на:

АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

- Кишечная непроходимость или нарушением моторики
- Явления избыточного бактериального роста кишечника
- Энтероколит

НЕДОСТАТОК ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

- Нарушение роста
- Водно-электролитный дисбаланс

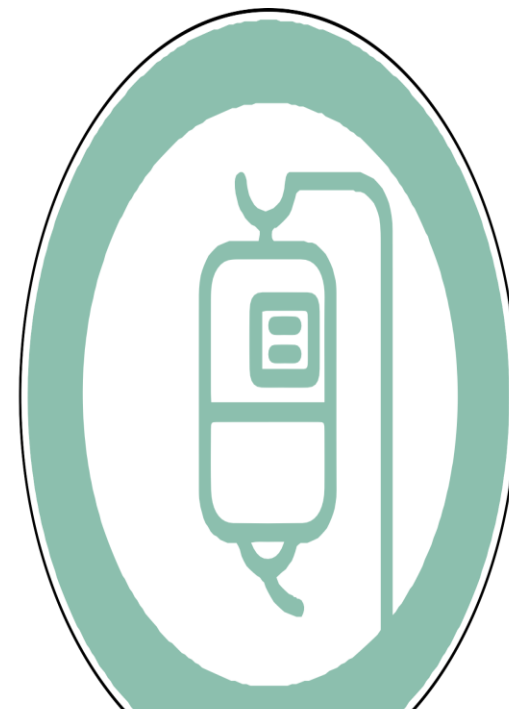
ДОЛГОСРОЧНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПП/ВВ

- Заболевания печени, желчевыводящих путей и почек
- Катетер-связанный сепсис
- Катетер-связанный тромбоз
- Снижение качества жизни, связанное со здоровьем (QoL)

Сепсис является наиболее распространенной причиной госпитализации среди детей с СКК-КН⁶⁻⁸

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С СКК-КН

- **СКК-КН у детей:**
 - Боли в животе
 - Метеоризм
 - Учащенный стул
 - Невозможность нормального питания
- **СКК-КН у детей приводит к значительному стрессу у родителей:**
 - Обеспокоенность по поводу болей в животе, частого стула(более 3-х раз в сутки), общего состояния ребенка, трудностей приучения к туалету
 - Регулярная сдача анализов
 - Существенные финансовые затраты
 - Навыки медсестры и почасовое расписание ПП/ВВ
- **Качество жизни пациентов и их родителей снижено**



**Пациенты
в зависимости
от степени
потребности
могут находиться
на ПП/ВВ до 12-
18 часов**

в сутки

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С СКК-КН

- Влияние состояния на качество жизни (QoL) при ПП/ВВ * аналогично таковому у пациентов с хроническими заболеваниями, которым требуется гемодиализ / перитонеальный диализ, трансплантация печени и химиотерапия^{1,2}
- Качество жизни снижается у пациентов с СКК при ППТ** по сравнению с пациентами с СКК, не получающими ППТ^{2,3}
- Люди, получающие ПП/ВВ, испытывают широкий круг психологических и социальных проблем, которые ухудшают QoL³
- Длительное ПП/ВВ может нарушить важные элементы QoL³

Проблемы, которые ухудшают качество жизни: ^{3,4}

- Депрессия
- Тревожность
- Сексуальные проблемы
- Утомляемость
- Нарушения сна
- Ограничение социальной активности
- Проблемы при поездках

В долгосрочной перспективе ПП может вызывать: ^{3,4}

- Нарушение трудоспособности или потерю работы
- Утомляемость и слабость
- Нарушения сна
- Чувство обременения окружающих
- Депрессия
- Снижение половой функции и активности
- Нарушение способности путешествовать, досуга и общественной жизни

* В данном случае типами ППТ были полное парентеральное питание и домашнее парентеральное питание * В данном случае типом ППТ было домашнее парентеральное питание 1. Amiot A, et al. Clin Nutr. 2013;32:368-74. 2. Hofstetter S, et al. Curr Med Res Opin. 2013;29:495-504. 3. Mullady DK, et al. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006;3:492-504. 4. Jeppesen PB. J Parenter Enteral Nutr. 2014;38:8S-13S. 5. Misiakos EP, et al. J Clin Gastroenterol. 2007;41:5-18. 6. Donohoe CL, et al. Surgeon. 2010;8:270-9. 7. Van Gossum A. et al. Clin Nutr. 2001;20:205-10. 8. Nightingale J, et al. Gut. 2006;55 Suppl 4:iv1-12. 9. Schalamon J, et al. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003;17:931-42.

КРАТКИЙ ОБЗОР ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ СВЯЗАННОГО СО ЗДОРОВЬЕМ (HRQOL)

- **Нарушения сна и выраженная утомляемость** (Carlsson E et al. 2001; Carvalho AL et al. 2012; Huisman-de Waal G et al. 2011; Persoon A et al. 2005; Winkler MF et al. 2014)
- **Безработица** (Ablett J et al. 2018; Hofstetter S et al. 2013)
- **Недостаток социальных связей и одиночество** (Ablett J et al. 2018; Carlsson E et al. 2003; Persoon A et al. 2005; Winkler MF et al. 2014)
- **Депрессия и тревога** (Persoon A et al. 2005; Winkler MF et al. 2014)
- **Финансовые ограничения** (Winkler MF et al. 2014)
- **Тошнота, головная боль, ощущение сердцебиения, боль и диарея** (Carlsson E et al. 2001; Carvalho AL et al. 2012; Stellato D et al. 2017)
- **Сексуальные расстройства** (Carlsson E et al. 2003; Persoon A et al. 2005)
- **Улучшение подвижности и степени свободы** (Carlsson E et al. 2001; Hofstetter S et al. 2013)
- **Отрицательное влияние на семьи пациентов** (Cadogan J et al. 2015; Winkler MF et al. 2014)

Снижение HRQoL проявляется во многих аспектах повседневной жизни

СКК-КН: СМЕРТНОСТЬ У ДЕТЕЙ

- В исследовании 80 детей, получавших ПП, выживаемость была связана со следующими факторами: ³
- Холестаз - с оценкой по конъюгированному билирубину $<2,5$ мг/ дл = 94,6% (n = 37) по сравнению с $\geq 2,5$ мг/дл = 51,2% (n = 41), p = 0,003
- Длина сохраненного кишечника $\geq 10\%$ от ожидаемой = 88,1% (n = 59) выживаемости по сравнению с $<10\%$ = 21% (n = 19), p = 0,001 [отсутствующие данные = 2]

Кумулятивная выживаемость у грудных детей, получающих ДПП²

Вероятность общей выживаемости

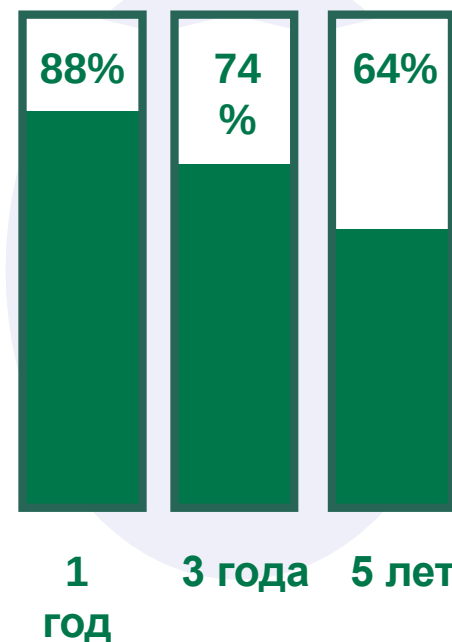


Общая 5-летняя выживаемость у 272 детей в возрасте до 12 месяцев с СКК, получавших ДПП в течение > 60 дней, составила 73%¹

СКК-КН: СМЕРТНОСТЬ У ВЗРОСЛЫХ

- Наибольшая выживаемость наблюдалась у пациентов со следующими состояниями ($p = 0,002$):¹
- Болезнь Крона 90% ($n = 86$)
- Хроническая кишечная псевдообструкция 89% ($n = 50$)
- У пациентов в возрасте <30 лет прогноз был лучше, чем у пациентов в возрасте > 30 лет
- Из 109 пациентов, которые умерли, большинство получали ДПП (95%), и более половины летальных исходов наблюдалось в течение первых 2 лет

Выживаемость у взрослых пациентов с СКК-КН, получающих ДПП¹
Вероятность общей выживаемости



Общая 5-летняя выживаемость у 472 взрослых с СКК, получающих домашнее парентеральное питание (ДПП), составила 64%¹

РЕЗЮМЕ

● СКК-КН:

- СКК-КН– это редкое, опасное для жизни, хроническое нарушение всасывания в кишечнике¹⁻³
- Которое ведет к уменьшению поступления питательных веществ и жидкости^{1,4}
- Степень клинических проявлений зависит как от исходного диагноза, так и степени резекции и способности к адаптации каждого пациента
- СКК-КН у детей приводит к нарушению роста и развития^{3,5-7}
- Проведение ПП/ВВ может быть трудоемким и ограничивающим образ жизни взрослых пациентов, их родственников, детей и их родителей⁸
- СКК-КН существенно влияет на качество жизни пациентов и их родных

СКК-КН =синдром короткой кишки с кишечной недостаточностью; ПП/ВВ=парентеральное питание/внутривенные вливания 1. Jeppesen PB. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(suppl 1):8S-13S. 2. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, et al. Clin Nutr. 2016;35(2):247-307. 3. Chandra R, Kesavan A. Clin J Gastroenterol. 2018;11(2):103-112. 4. Hofstetter S, Stern L, Willet J. Curr Med Res Opin. 2013;29(5):495-504. 5. Kaufman SS, Matsumoto CS. Minerva Pediatr 2015;67(4):321-340. 6. Amin S, Pappas C, Iyengar H, Maheshwari A. Clin Perinatol. 2013;40(1):53-68. 7. Pederiva F, Khalil B, Morabito A, Wood SJ. Eur J Pediatr Surg. 2018. doi:10.1055/s-0037-1621737. Published online January 30, 2018. 8. Kelly DG, Tappenden KA, Winkler MF. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(4):427-437. 9. Tee CT, Wallis K, Gabe SM. Clin Exp Gastroenterol. 2011;4:189-196.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СКК

- Из-за сложности СКК, ведение болезни требует междисциплинарного и многопрофильного подхода для лечения как основного заболевания ЖКТ, так и для обеспечения поддержки ДПП¹
- Руководящие принципы ESPEN рекомендуют подход с участием междисциплинарной команды (МДК)¹
- Основными компонентами этого междисциплинарного ведения включают диагностику и мониторинг, лекарственную терапию, контроль симптомов и осложнений, обеспечение питанием (включая диетические модификации и вмешательства) и вспомогательные психосоциальные и образовательные услуги^{2,3}
- МДК может включать гастроэнтеролога или клинического специалиста по ведению СКК, других врачей, медицинских сестер, специалистов по питанию, клинических диетологов, хирургов и фармацевтов¹⁻⁴

1. Pironi L, et al. Clin Nutr. 2016;35:247-307. 2. Brown CR, et al. Prog Transplant. 2004;14:290-6; quiz 7-8. 3. Matarese L, et al. Establishment of an intestinal rehabilitation program. In: Matarese L, Steiger E, Seidner D, eds. A Clinical Guide. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2005:367-84. 4. Delegge M, et al. Nutr Clin Pract. 2010;25:76-84. 5. Matarese LE, et al. J Parenter Enteral Nutr. 2014;38:60S-4S.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СКК

-  Междисциплинарная команда
-  Местное здравоохранение



ПРИНЦИПЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ЛЕЧЕНИЯ СКК-КН

- Цель ведения пациентов состоит в том, чтобы помочь им расти и развиваться¹⁻⁴

СОДЕЙСТВИЕ РОСТУ И РАЗВИТИЮ

- Обеспечение достаточного количества жидкости и питательных веществ для роста и развития

СОДЕЙСТВИЕ АДАПТАЦИИ КИШЕЧНИК

- Увеличение кишечной абсорбционной способности для нормализации питания

УМЕНЬШЕНИЕ ИЛИ ИСКЛЮЧЕНИЕ ПП/ВВ

- Переход от ПП/ВВ к энтеральному питанию

Адекватное поглощение жидкостей и питательных веществ необходимо для роста и развития детей⁵

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

- **Обеспечение питания**, поступления воды и электролитов, необходимых для поддержания здоровья
- **Использование перорального или энтерального** питания предпочтительнее, чем ПП/ВВ, в тех случаях, когда кишечник функционирует и может поглощать достаточное количество питательных веществ, воды и электролитов
- **Снижение частоты** осложнений, вызванных основным заболеванием, кишечной недостаточностью и/или ПП/ВВ
- **Достижение хорошего** качества жизни (QoL)



1. Misiakos EP, et al. J Clin Gastroenterol 2007;41:5–18., Matarese LE. Parenter Enteral Nutr 2013 Mar;37(2):161–70., Schwarz LK. Clin Transl Gastroenterol 2016;7:e142., Revestive Summary of Product Characteristics, Feb 2019., Jeppesen PB. J Parenter Enter Nutr 2014;38:8s–13s., Tappenden KA. J Parenter Enteral Nutr 2014;38(1 Suppl): 23S–31S., Nightingale J, Woodward JM. Gut 2006;55(Suppl 4):iv1–iv12.

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ЛЕЧЕНИЯ СКК

- **Задача лечения СКК-КН с точки зрения пациента** заключается в обеспечении возможности ведения максимально близкого к нормальному образа жизни¹
- **Современные способы лечения СКК-КН** сосредоточены на поддержании баланса жидкости, электролитов и питательных веществ²⁻⁴
- **Лечение СКК-КН сложное**, требующее индивидуализированного и комплексного подхода, в котором будут учитываться конкретные потребности пациента^{3,5,6}



1. Buchman AL. Gastroenterology. 2006;130:S5-S15. 2. O'Keefe SJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:6-10. 3. Buchman AL, et al. Gastroenterology. 2003;124:1111-34. 4. Nightingale J, et al. Gut. 2006;55 Suppl 4:iv1-12. 5. Hofstetter S, et al. Curr Med Res Opin. 2013;29:495-504. 6. Wall EA. J Acad Nutr Diet. 2013;113:1200-8.

ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА СИНДРОМ КОРОТКОЙ КИШКИ

- **Обеспечение постоянным** центральным венозным доступом
- **Организация нутритивной поддержки:** индивидуальный подбор схемы парентерального питания, налаживание энтерального питания
- **Проведение домашнего** парентерального и частичного энтерального питания
- **Реконструктивно-восстановительное** хирургическое лечение
- **При неэффективности** вышеобозначенных методов или появлении печеночной недостаточности решают вопрос о возможности, необходимости и сроках проведения транс плантации кишки



ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ СКК⁷

- **Хирургическое вмешательство** — подходы с трансплантацией или без нее (например, удлинение кишечника)
- **Нутритивная поддержка**, включающая диету, пероральную регидратацию (растворы сахаров и солей), энтеральное питание и ПП/ВВ
- **Симптоматическое фармакологическое лечение**, например, противодиарейные/ подавляющие моторику препараты, антисекреторные, антимикробные препараты
- **При СКК нередко требуется** длительное применение ПП/ВВ^{5,8} и хотя это позволяет «спасти жизнь» многим пациентам с СКК-КН, при этом возможно развитие серьезных осложнений и существенное влияние на качество жизни (КЖ)^{5,9,10,11}
- **Следовательно, при долгосрочном лечении** целью является уменьшение количества осложнений СКК-КН и осложнений, связанных с ПП/ВВ



1. Buchman AL. Gastroenterology. 2006;130:S5-S15.2. O'Keefe SJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:6-10.3. Buchman AL, et al. Gastroenterology. 2003;124:1111-34.4. Nightingale J, et al. Gut. 2006;55 Suppl 4:iv1-12. 5. Hofstetter S, et al. Curr Med Res Opin. 2013;29:495-504.6. Wall EA. J Acad Nutr Diet. 2013;113:1200-8. 7. Pironi L, et al. Clin Nutr. 2016;35:247-307. 8. Amiot A, et al. Clin Nutr. 2013;32:368-74. 9. Jeppesen PB, et al. Gut. 1999;44:844-52. 10. Smith CE. J Parenter Enteral Nutr. 1993;17:501-6. 11. Carlsson E, et al. Clin Nutr. 2003;22:445-52.

РЕЗЮМЕ

● Основными целями терапии является:

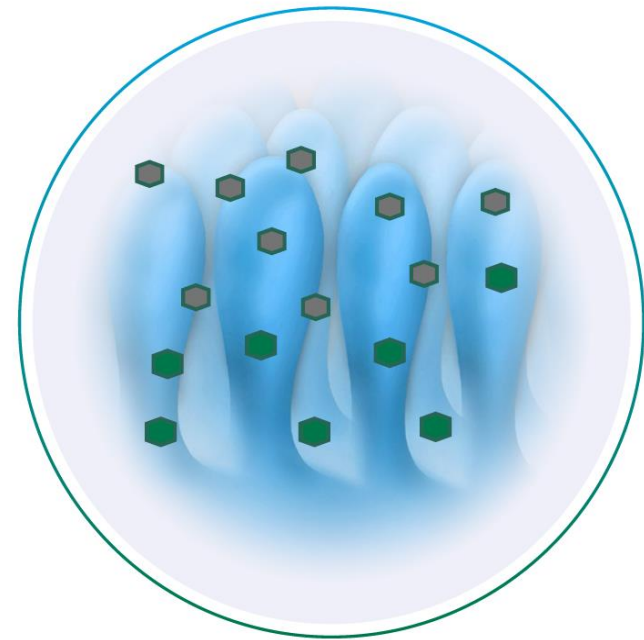
- Обеспечение достаточного количества жидкости и питательных веществ для роста и развития
- Увеличение кишечной абсорбционной способности для нормализации питания
- Переход от ПП/ВВ к энтеральному питанию
- В перечень нефармакологических вмешательств входят: хирургическое лечение, пероральная, энтеральная или парентеральная нутритивная поддержка с целью сохранения состояния здоровья и массы тела
- ПП/ВВ начинают сразу после операции и может потребоваться проведение его в течение длительного времени после резекции кишки
- Проведение ПП/ВВ сопровождается серьезными осложнениями и может влиять на качество жизни



ЧТО ТАКОЕ ГЛЮКАГОНОПОДОБНЫЙ ПЕПТИД 2 ТИПА

РОЛЬ ГПП-2

- **Естественный гормон ЖКТ глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-2)** имеет большое значение для поддержания нормальной структуры и функции тонкой кишки¹⁻⁵
- **ГПП-2 секретируется** в подвздошной и толстой кишке после приема пищи:¹⁻⁵
- **Способствует сохранению слизистой оболочки и ее целостности, увеличивая высоту ворсинок и глубину крипт**
- **Увеличивает** кровоток в кишечнике и в системе воротной вены для поглощения питательных веществ и поддержания метаболической функции
- **Облегчает** абсорбцию питательных веществ
- **Снижает** моторику, секрецию кислоты в желудке и интенсивность воспаления в кишечнике



Питательные
вещества

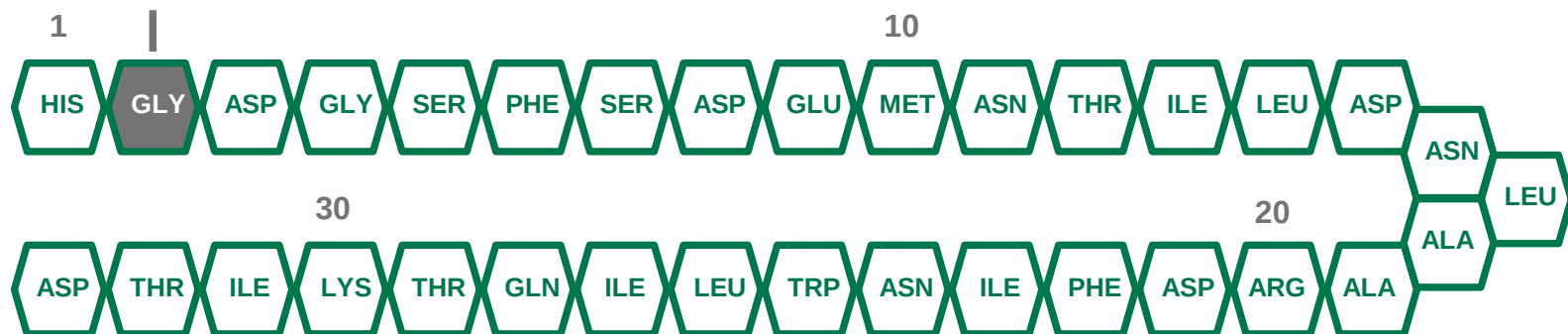


ГПП-2

ПРЕПАРАТЫ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-2 (АНАЛОГ ГПП-2)

- Первый препарат в классе – ТЕДУГЛУТИД
Одобен для терапии СКК у пациентов старше 1 года, со стабильным состоянием кишечной адаптации после хирургической операции:
 - В США (2012 г.)
 - В ЕС (2012 г.)
 - Ожидается регистрация в РФ
- Отличается от натурального ГПП-2 заменой одной аминокислоты – аланина на глицин во 2 положении, что делает препарат более устойчивым к инактивации ферментом ДПП-4 и увеличивает его T1/2

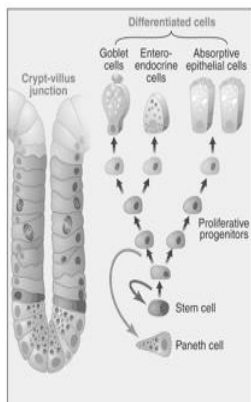
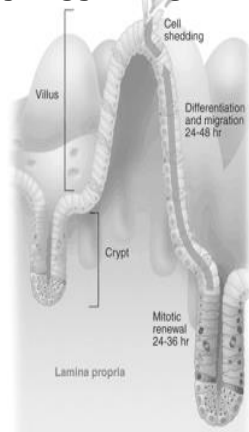
ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4



ЭФФЕКТЫ ГПП-2 И АНАЛОГОВ (ДОКЛИНИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ)

● Ростковые (структурная адаптация кишки)

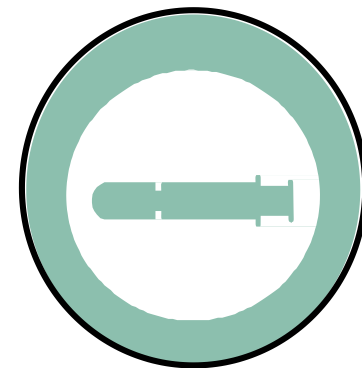
- Индукция пролиферации клеток крипт
- Повышение выживаемости клеток крипт
- Увеличение длины ворсинок и глубины крипт
- Подавление апоптоза энтероцитов
- Увеличение массы кишечника



● Функциональные (функциональная адаптация кишки)

- Увеличение кишечного и портального кровотока
- Подавление секреции HCl в желудке
- Замедление моторики кишечника
- Повышение всасывающей способности кишечника в т.ч. за счет увеличения образования хиломикронов и всасывания глюкозы посредством SGLT-1 и GLUT-2
- Улучшение барьерной функции кишечника
- Повышение экспрессии белков плотных контактов энтероцитов – клаудина-3 и 7
- Уменьшение воспаления
- Повышение продукции ВИП, уменьшение экспрессии ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6

ТЕДУГЛУТИД — ЭТО ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ОДОБРЕННЫЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С СКК-КН ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА^{1,2}



- **Тедуглутид показан** для лечения пациентов в возрасте от 1 года и старше с синдромом короткого кишечника (СКК)
- **Пациенты должны быть стабильны** после периода адаптации кишечника после операции²
- стабилизация ПП/ВВ ≥ 3 мес. до начала терапии Тедуглутидом
- хроническое применение ПП/ВВ потребуется как минимум до 30% от суточной потребности нутриентов
- **Перед началом терапии** необходимо провести оптимизацию проводимой ПП/ВВ²
- **Тедуглутид – это первый и единственный** препарат для лечения пациентов в возрасте от 1 года и старше с СКК-КН одобренный в Европейском Союзе¹

Согласно рекомендациям ESPEN Тедуглутид следует применять как препарат первой линии у взрослых пациентов с СКК-КН, которым показана терапия препаратами фактора роста.³

ТЕДУГЛУТИД У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Изучали в 2 клинических исследованиях:

12-недельное исследование: TED-C13-003¹

- Открытое многоцентровое клиническое исследование у 42 пациентов детского возраста от 1 до 17 лет с СКК продолжительностью ≥ 12 месяцев до скрининга, требующего ППТ ($\geq 30\%$ калорийности и/или потребности в жидкости/ электролитах)
- Три дозировки тедуглутида: 0,0125 мг/кг/сут (n=8), 0,025 мг/кг/сут (n=14) и 0,05 мг/кг/сут (n=15); 5 - когорту стандартной терапии

24-недельное исследование: TED-C14-006^{*2}

- Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование, проведенное у 59 пациентов детского возраста от 1 года до 17 лет с СКК, развившимся в результате обширной резекции кишечника, требовавшим поддержки ПП / ВВ ($\geq 30\%$ калорийности и/или потребности жидкости/ электролитах) в течение ≥ 3 мес до скрининга
- Две дозировки тедуглутида: 0,025 мг/кг/сут (n=24) и 0,05 мг/кг/сут (n=26); 9 пациентов были включены в когорту стандартной терапии

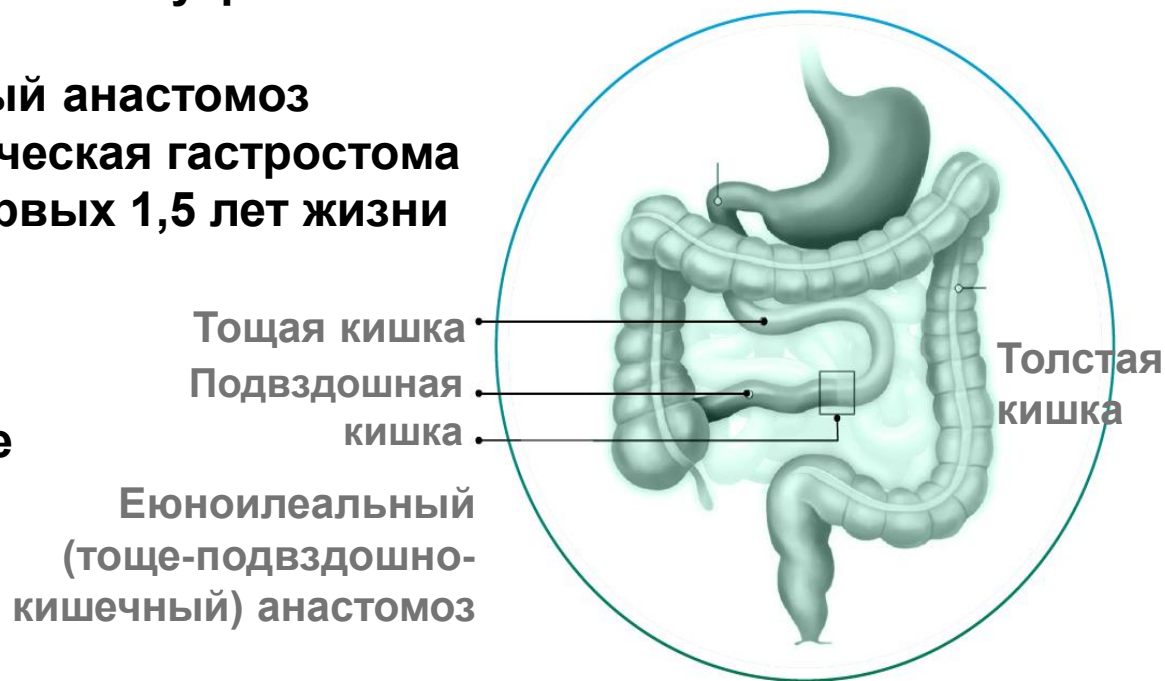
РЕЗЮМЕ

● Тедуглутид¹⁻⁵:

- Тедуглутид имитирует естественный ГПП-2 (и улучшает абсорбцию у пациентов с СКК)
- Тедуглутид изучали в 2 клинических исследованиях; 12-недельное открытое клиническое исследование у 42 детей и 24-недельное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование у 59 пациентов
- В 24-недельном клиническом исследовании:
 - 69% пациентов достигли 20% снижение объема ПП/ВВ от исходного уровня в сравнении с 11% пациентов в группе стандартной терапии
 - Большее снижение объема ПП/ВВ было достигнуто в группе Тедуглутида в сравнении с группой стандартной терапии
 - Тедуглутид обеспечил клинически значимое снижение числа дней ПП/ВВ в неделю к 24 неделе
 - Больше пациентов достигли энтеальной автономии при приеме препарата Тедуглутид в сравнении со стандартной терапией через 24 недели лечения
- Большинство НЯ были легкой или средней степени тяжести
- Тяжелые НЯ были зарегистрированы в 34,6% при приеме Тедуглутида 0,05 мг/кг/день и 0% для плацебо

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ОТВЕТ НА ТЕДУГЛУТИД У РЕБЕНКА С СКК-КН^{1,2*}

- **5 лет 10 месяцев, девочка Этиология/Оперативное вмешательство**
- СКК-КН из-за гастрошизиса и внутриматочного заворота кишечника
- У пациента тощекишечный анастомоз и чрескожная эндоскопическая гастростома
- 5 операций в течение первых 1,5 лет жизни
- **Тяжелые осложнения, связанные с СКК-КН и ПП/ВВ**
- Катетер-ассоциированные инфекции
- Кишечные инфекции
- Стеатоз печени
- Задержка роста
- Тромбоз

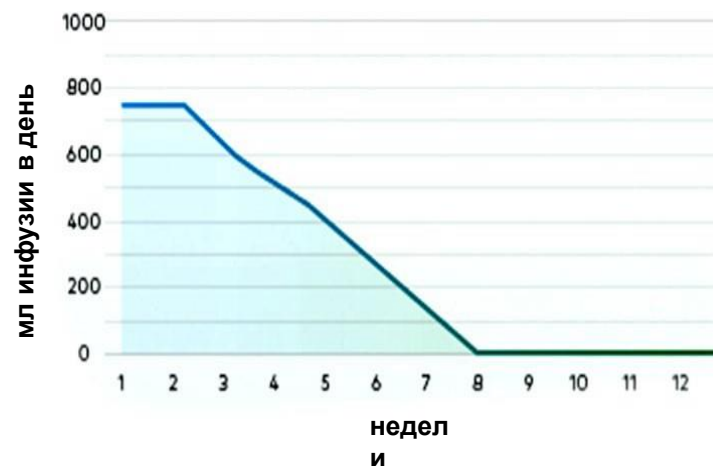


*Представленный случай заболевания является примером пациента, любезно доверен и показан с разрешения лечащих врачей. Из этих данных нельзя сделать никаких выводов относительно клинических исходов в целом. СКК-КН =синдром короткой кишки с кишечной недостаточностью; ПП/ВВ=парентеральное питание/внутривенные вливания 1. Tappenden KA. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(suppl 1):14S-22S. 2. Case study kindly provided with permission from D Steiniger, MD; S Trenkel, MD; and M Radke, MD. February 2018.

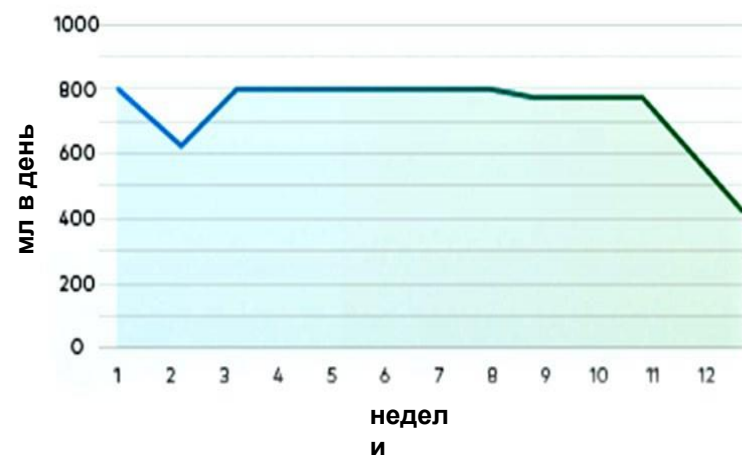
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ОТВЕТ НА ТЕДУГЛУТИД У РЕБЕНКА С СКК-КН^{1,2*}

- 5 лет 10 месяцев, девочка
- Этиология: Оперативное вмешательство
- После начала лечения препаратом Тедуглутид:
 - В возрасте 5 лет 6 месяцев ребенку начали терапию препаратом Тедуглутид
 - Через 3 месяца терапии быстро увеличился вес, пациентке удалось полностью отменить ПП/ВВ без каких либо осложнений
 - Терапия хорошо переносилась

Объем ПП/ВВ необходимый после начала терапии



Объем потребления жидкости после начала терапии



*Представленный случай заболевания является примером пациента, любезно доверен и показан с разрешения лечащих врачей. Из этих данных нельзя сделать никаких выводов относительно клинических исходов в целом. СКК-КН =синдром короткой кишки с кишечной недостаточностью; ПП/ВВ=парентеральное питание/внутривенные вливания 1. Tappenden KA. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(suppl 1):14S-22S. 2. Case study kindly provided with permission from D Steiniger, MD; S Trenkel, MD; and M Radke, MD. February 2018.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ОТВЕТ НА ТЕДУГЛУТИД У ВЗРОСЛОГО С СКК в РФ

● **Больная «Б» 37 лет**

● **Этиология/Оперативное вмешательство**

- СКК вследствие неоднократных резекций тонкой и ободочной кишки по поводу спаечной кишечной непроходимости.
- У пациентки тощекишечно-толстокишечный анастомоз
- Протяженность оставшихся отделов тонкой кишки составила 55-60 см

Тяжелые осложнения, связанные с СКК и ПП/ВВ

- Катетер-ассоциированные инфекции
- D-лактат ацидоз
- Остеопороз
- Кишечные инфекции (СИБР)
- Тромбоз



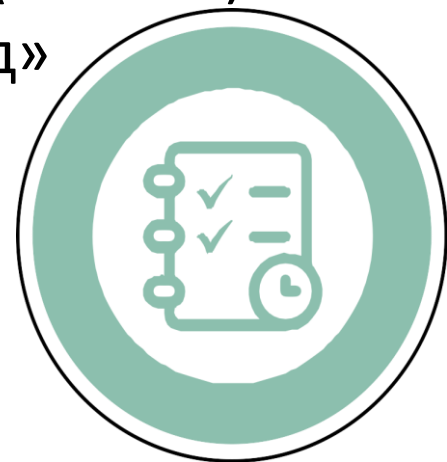
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ОТВЕТ НА ТЕДУГЛУТИД У ВЗРОСЛОГО С СКК в РФ



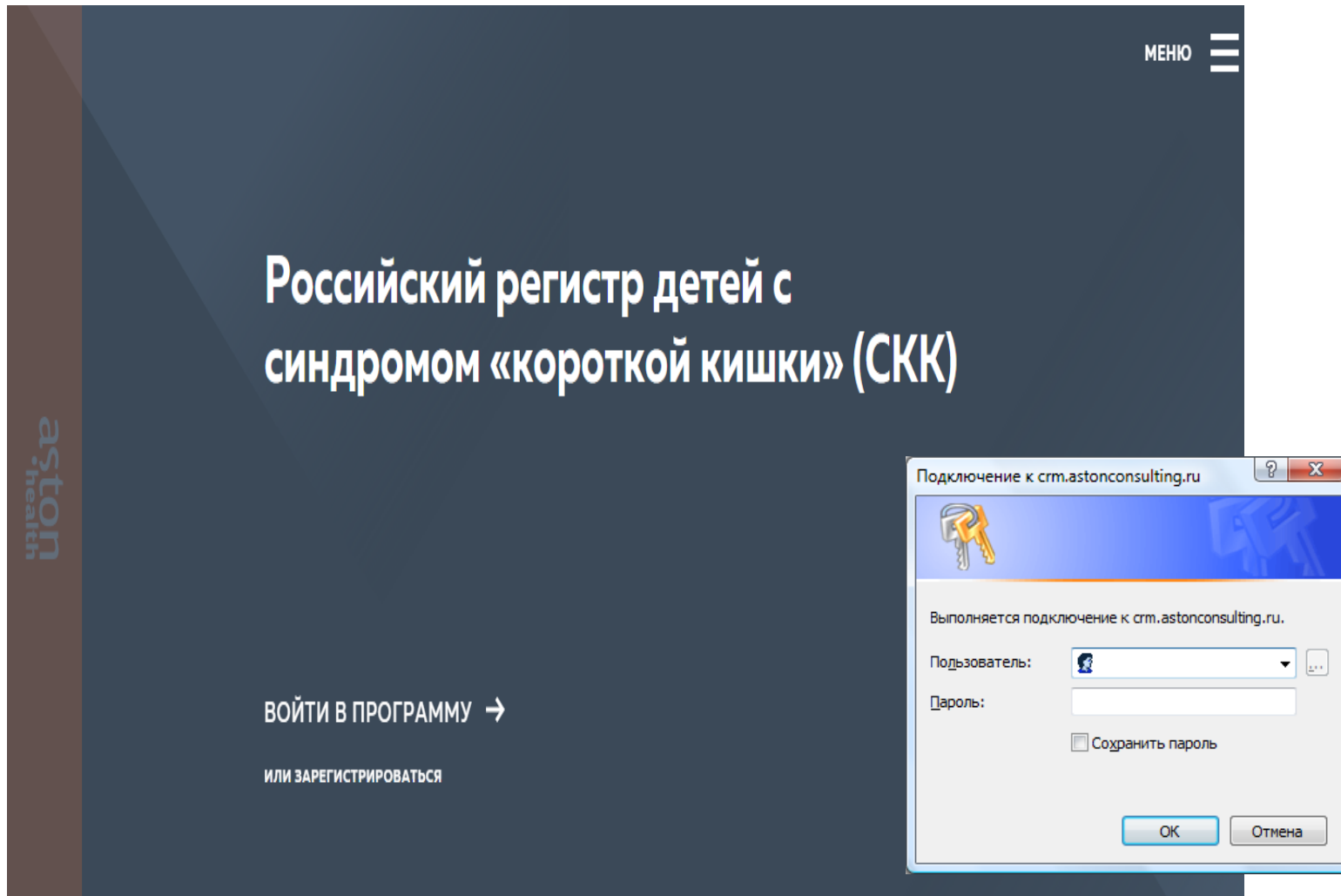
- **Этиология: Оперативное вмешательство**
- **После начала лечения препаратом Тедуглутид:**
 - Через 28 недель терапии отмечалось увеличение веса с 50 кг до 53 кг.
 - Пациентке удалось уменьшить объем ПП/ВВ в неделю с 9625 мл до 5000 мл./с 4900 мл до 2500 мл. соответственно.
 - Отмечалось снижение частоты дефекации с 4-5 раз в день до 1-2 раз в день.
 - Терапия хорошо переносилась

ТЕДУГЛУТИД У ДЕТЕЙ С СКК в РФ

- 1. Владимир Путин подписал закон о повышении ставки НДФЛ с 13 до 15% для граждан с высокими доходами. Изменения вступят в силу с 1 января 2021 года. Дополнительные средства будут целевым образом направлены **на лечение детей с тяжелыми, редкими заболеваниями**, на закупку дорогостоящих лекарств, техники и средств реабилитации, на проведение высокотехнологичных операций.
- 2. Программа раннего доступа тедуглутида (с 2018г)
- 3. Пациентская организация «Ветер Надежд»
<http://veternadezhd.ru/>



<http://sbs.clin-reg.ru/>



The image shows a screenshot of a web application interface. On the left, there is a vertical brown bar with the text "aston health" in white. The main background is dark blue. In the top right corner, there is a "МЕНЮ" (Menu) button with a hamburger icon. The center of the page features the title "Российский регистр детей с синдромом «короткой кишки» (СКК)" in white. Below the title, there are two buttons: "ВОЙТИ В ПРОГРАММУ →" (Log in to the program) and "ИЛИ ЗАРЕГИСТРИРОВАТЬСЯ" (Or register). Overlaid on the bottom right is a Windows-style dialog box titled "Подключение к crm.astonconsulting.ru". The dialog box has a blue header with a key icon. The main text says "Выполняется подключение к crm.astonconsulting.ru.". Below this, there are fields for "Пользователь:" (User) with a dropdown menu and a "Пароль:" (Password) text box. There is a checkbox labeled "Сохранить пароль" (Save password). At the bottom, there are "ОК" and "Отмена" (Cancel) buttons.

aston health

МЕНЮ

Российский регистр детей с синдромом «короткой кишки» (СКК)

ВОЙТИ В ПРОГРАММУ →

ИЛИ ЗАРЕГИСТРИРОВАТЬСЯ

Подключение к crm.astonconsulting.ru

Выполняется подключение к crm.astonconsulting.ru.

Пользователь:

Пароль:

☐ Сохранить пароль

ОК Отмена

Ключевые факты и цифры внесённые в регистр



пациента внесены в регистр



врачей работают регистре



регионов проживания
детей



ВИЗИТОВ с
антропометрическими,
лабораторными данными и
визуальными исследованиями



записей о питании



осложнений

Пациенты Регистра

Всего с начала работы регистра (2016 год) введен 224 пациента, из них на сентябрь 2020 года:
197 пациентов – живые, младше 18 лет;
22 пациента – умерли или выбили из под наблюдения;
5 пациентов – достигли возраста 18 лет

- регионы, в которых организованы точки ввода данных



**В регистре
содержатся
данные о
пациентах из
60 регионов
РФ**

Информация по регистру

· <http://sbs.clin-reg.ru/>

<https://shortgut.aston-health.com/>

Исаков Михаил – 8-903-518-57-67

Мазурова Олеся – 8-926-628-74-31

Спасибо за внимание!

**ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, институт педиатрии,
г. Нижний Новгород, ул. Семашко, 22
т. (831) 4-19-21-12**

