

УДК 616.34-092.9-089.843

*С.С. Паляниця, Л.А. Панченко, О.В. Буслович, Т.І. Давидова, М.Ф. Соколов***ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КИШЕЧНИКУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Координаційний центр трансплантації органів, тканин та клітин, м. Київ

Резюме. Трансплантація кишечника є досить новим і найефективнішим способом лікування синдрому короткої кишки (СКК). Поліпшення ранньої виживаності трансплантата, внаслідок зниження темпів гострого відторгнення після трансплантації, при мінімалізації токсичності досягаються за рахунок значного прогресу в імуносупресії. Останнім часом все більш широко застосування отримують мультівісцеральні трансплантації.

У статті висвітлені механізми порушень, які виникають при трансплантації кишечника, можливі шляхи усунення побічних реакцій з метою довготривалого виживання трансплантата.

Ключові слова: кишечник, донор, трансплантат, мультівісцеральні трансплантації.

Кишкова недостатність, або синдром короткої кишки (СКК), – це нездатність забезпечувати адекватний харчовий та водно-електролітний баланс без допоміжної терапії. Цей стан виникає в результаті втрати частини функціонуючого кишечника, внаслідок чого рівень всмоктування поживних речовин, води та електролітів стає недостатнім. Причини, за котрих треба проводити резекцію кишки та призводять до кишкової недостатності дорослих, наступні: післяопераційні, опромінювання/рак, брижові захворювання судин, хвороба Крона тощо. У дітей, – це природжені захворювання розвитку ентероцитів та низка порушень моторики [3, 12, 18].

Кишкова недостатність виникає за втрати більше 50 % кишки. Без сумніву, за втрати більше 70 % кишки, або якщо залишилося менше 100 см тонкої кишки та залежить не тільки від довжини кишечника, а, насамперед, від його функціональної здатності. Тяжкий ступінь СКК пов'язаний зі значним порушенням обміну речовин, масивною діареєю зі втратою великого об'єму рідини і електролітів, втратою маси тіла більше 10 кг, розвитком остеопорозу, ендокринної недостатності, набрякового синдрому, тяжкої анемії, хронічної полівітамінної недостатності, що виявляється наростаючою слабкістю, парестезіями, сонливістю, дерматитами. Даній групі пацієнтів, як правило, потрібне додаткове ентеральне харчування, тривале парентеральне уведення рідини, електролітів, сумішей амінокислот, жирових емульсій [11].

Облік пацієнтів, які потребують парентерального харчування на дому, показує, що такі складають близько 1-2 випадків на 100 000 осіб на рік [18]. Для багатьох з них тільки трансплантація кишечника, як самостійна, так і в поєднанні з трансплантацією печінки або інших органів, може надати шанс на життя [8, 16]. За оцінками експертів, у Швейцарії та Фінляндії щорічно пересадки кишечника потребують 0,5-1,5 особи на 1 000 000 населення [12].

Спроба трансплантувати кишечник була ще на початку минулого сторіччя. У 1902 р. французький дослідник А. Каррель зробив невдалу спробу пересадити кишкову петлю тварини та відно-

вити кровопостачання. У 40-х роках минулого століття В. Деміхов пересадив тонку кишку від однієї собаки іншій, але тварини загинули через декілька годин. Причини цьому стали зрозумілі після досліджень Ліллекей та Лонгербіма, які показали, що в результаті трансплантації кишечника виникає розлад його кровопостачання, спостерігаються незворотні зміни в стінках органа, які призводять до виникнення «ендотоксичного шоку», виявляються значні зміни структури трансплантата у вигляді патологічної перебудови усіх стінок кишечника та, як наслідок, його відторгнення [10].

У літературі наведені спостереження перебігу післяопераційного періоду після трансплантації кишечника, яка проведена наприкінці 60-х років минулого століття Келлі, Ліллекей, Олів'є, Престон. Технічно всі операції були успішні, але максимальний термін життя пацієнтів був не більшим двох місяців. У хворих пересаджений кишечник спочатку інтенсивно працював, а потім відмирав. Причиною цього були не тільки імунологічні механізми відторгнення, а й інші маловивчені механізми функціонування трансплантованого кишечника [13].

Про це свідчать дослідження з автотрансплантацією кишечника, коли орган видаляли, потім трансплантували його ж донору, таким чином уникаючи впливу тканинної несумісності, але орган відторгався. При трансплантації кишечника виникає більш складна імунологічна ситуація ніж при пересадці інших органів, оскільки приблизно 80 % імунних клітин знаходяться в кишечнику, що робить цей орган химерним і імуногенним. Трансплантація кишечника супроводжується вираженою несумісністю тканинно-клітинних антигенів, високою концентрацією лейкоцитів, вираженою колонізацією мікроорганізмами і пониженою колонізаційною резистентністю кишкової стінки. Відомо, що тканинна несумісність призводить до відторгнення трансплантата [1, 9], але при пересадці тонкої кишки біологічний конфлікт проявляється двоєю, залежно від наявності вторинних імунних органів, у даному випадку лімфатичних вузлів на трансплантаті [6].

Лімфовузли широко розповсюджені в організмі, вони наявні і на стінці кишечника, у місцях сполучення декількох лімфатичних судин. По них надходять лімфоцити з периферії. У відповідь на проникання в орган антигену, утворюються вторинні фолікули, круглі скупчення лімфоїдних клітин. Лімфоїдна тканини, яка асоційована з кишечником (GALT – GUT-associated lymphoid), складається з ізольованих солітарних фолікулів (Пейєра бляшок), лімфоїдної тканини червоподібного відростка та лімфатичних вузлів у підслизовому шарі, продукує велику кількість специфічних тканинних антигенів і впливає на результат трансплантації. Якщо пересаджений малий сегмент і не містить лімфатичних вузлів, упродовж 10-15 діб після операції розвивається, зазвичай, реакція, яка призводить до повного відторгнення трансплантата. У разі ж пересадки досить довгого сегмента кишечника разом із лімфатичними вузлами, виникає прискорена реакція трансплантата проти хазяїна, у результаті якої реципієнт помирає через 5-9 діб після операції [17]. При персадці кишечника інколи спостерігається урівноваження двох процесів – реакції реципієнта проти трансплантата і реакції трансплантата проти реципієнта і, без усяких додаткових втручань з боку дослідників, спостерігається виживання трансплантата.

В індукції толерантності імунна система слизової оболонки кишечника виконує дві протилежні функції: з одного боку, вона забезпечує толерантність до антигенів, з другого – підтримує імунітет до чужорідних антигенів, включаючи два можливі механізми. Перший із них пов'язаний з продукуванням секреторних імуноглобулінів А і М на слизовій оболонці. Другий механізм – супресивний, задіюється для пригнічення гіперчутливих реакцій та забезпечує стан периферичної толерантності. При цьому зрілі лімфоцити локальної та периферичної лімфоїдної тканини втрачають здатність відповідати імунною відповіддю на специфічний антиген. Показано, що баланс між толерантністю (супресією) і сенсibiliзацією залежить від багатьох факторів, серед яких генетичні, імунологічні (зрілість імунної системи, імунологічний статус, наявність Т-регуляторних клітин із фенотипом CD4⁺, CD25⁺), які здатні продукувати регуляторні імуносупресивні цитокіни. Оскільки толеризовані Т-клітини декретують, у відповідь на уведення специфічного антигену, супресивні цитокіни, їх виділення в локальному мікрооточенні можуть призвести до супресії імунної відповіді не тільки на чужі, але й схожі антигени [4].

На відміну від аналогічно пересаджених органів (нирка, серце, печінка), трансплантат кишечника не поновлює своєї функції навіть після відновлення кровообігу. Функціональні зміни пересадженого кишечника можуть стати причиною смерті реципієнта. Суть цих змін полягає в тому, що змінюється ритм кишкової моторики, підвищується тонус м'язів, що прискорює прохो-

дження їжі через кишечник і перешкоджає процесам травлення та всмоктування. Товста кишка при цьому прискорено виводить погано перетравлену їжу [7, 14].

На початку третього тисячоліття прослідковується зростання кількості використання мультивісцеральних трансплантацій (композитний трансплантат, який включає панкреатодуоденальний комплекс і тонку кишку). При цих трансплантаціях пересаджують і формують новий шлунково-кишковий тракт. Також у комплекс пересаджуваних органів можуть бути включені печінка, нирки, товста кишка донора, залежно від клінічної ситуації.

Видалення рідних органів сприяє ранньому перетворенню артеріальної крові у венозну, яка досягається за рахунок масивного стиснення целякції і верхньої брижової артерій. Цьому сприяє поділ стравоходу та проксимальної частини шлунка або підходу між нижньою поверхнею хвоста підшлункової залози і лівої ниркової вени.

Незважаючи на те, що донори для мультивісцеральних трансплантацій виключно трупні, однорічна виживаність пацієнтів після цих трансплантацій краща, ніж за інших форм трансплантацій кишечника. Станом на середину 2005 року ізольовані кишкові трансплантації були виконані в 44 % випадків, трансплантації кишечника в поєднанні з печінковими – у 38 % і мультивісцеральні пересадки – у 18 % [18]. Діапазон одно- та п'ятирічної виживаності трансплантата кишечника становили від 65 % до 80 % та від 40 % до 50 % відповідно та залежить від віку реципієнта. При цьому виявлено в дорослих показники кращі [16].

Поява перспективних даних, які пропонують поліпшені результати щодо виживання і довгострокових наслідків, а також можливу імунологічну перевагу для мультивісцеральних трансплантацій, дозволяють обрати клінічній бригаді більше варіантів різних форм трансплантацій [5, 15].

Таким чином, пересадка кишечника, не тільки з технічної, але і з біологічної точки зору, є складним оперативним втручанням, яке пов'язане із порушенням фізіологічних процесів, особливостями будови та функціонування кишечника [2]. Завдяки новим досягненням у галузі хірургії та імунології, трансплантація кишечника стала не тільки можливим, а й ефективним методом лікування синдрому короткої кишки.

Література

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Дранник Г.Н. – Одесса: АстроПринт, 1999. – 552 с.
2. Опыт экспериментальной трансплантации тонкой кишки от живого донора / И.М. Тодоров, Л.С. Белянский, А.В. Резников [и др.] // Трансплантология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 183-185.
3. DiBaise J.K. Short bowel syndrome and small bowel transplantation / J.K. DiBaise // Curr Opin Gastroenterol. – 2014. – № 30 (2). – P. 128-33.
4. Jacewicz M. Neurologic complications of pancreas and small bowel transplantation / M. Jacewicz, C.R. Marino // Hand. Clin. Neurol. – 2014. – № 121. – P. 1277-93.
5. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal

- transplant registry / T. Ueno, M. Wada, K. Hoshino [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2013. – № 29 (10). – P. 1065-1070.
6. International grading scheme for acute cellular rejection in small-bowel transplantation: single-center experience / P. Ruiz, H. Takahashi, V. Delacruz [et al.] // *Transplant Proc.* – 2010. – № 42 (1). – P. 47-53.
 7. Intestinal transplantation: Laboratory experience and report of a clinical case / F. Alican, J. Hardi, M. Cayirii [et al.] // *Am. J. Surgery.* – 1971. – № 2. – P. 150-158.
 8. Isolated small bowel transplantation outcomes and the impact of immunosuppressants: Experience of a single transplant center / I.A. Hilmi, R.M. Planinsic, R. Nicolau-Raducu [et al.] // *World J Transplant.* – 2013 December. – № 24. – P. 127-133.
 9. Kaneku H. Donor-specific human leukocyte antigen antibodies in intestinal transplantation / H. Kaneku // *Curr. Opin. Organ Transplant.* – 2014. – № 19 (3) – P. 261-266.
 10. Lillehei R.C. Small bowel transplantation / R.C. Lillehei // *Transplantation Gastrointestinal Organs.* – 1966. – № 51 (5). – P. 936-948.
 11. Mercer D.F. Nutrition and Small Bowel Transplantation / D.F. Mercer, A.K. Iverson, K.A. Culwell // *Nutr. Clin. Pract.* – 2014. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948792>
 12. Minneci P. Intestinal transplantation: An overview / P. Minneci // *Pathophysiology.* – 2014. – № 21 (1). – P. 119-122.
 13. Olivier C.L. Interruption of lymphatic vessels and its consequences in total homotransplantations of the small intestine and right side of the colon in man / C.L. Olivier, R. Rettori // *Lymphology.* – 1972. – № 5. – P. 24.
 14. Orthotopic intestinal allografting after massive intestinal resection / J.G. Fortner, M.N. Shiu, A. Kunlin [et al.] // *Bull. Soc. Intern. Chir.* – 1972. – № 4 (31). – P. 264-271.
 15. Schwartz M.Z. Novel therapies for the management of short bowel syndrome in children / M.Z. Schwartz // *Pediatr Surg Int.* – 2013. – № 29(10). – P. 967-74.
 16. Stool calprotectin monitoring after small intestine transplantation / D.F. Mercer, L. Vargas, Y. Sun [et al.] // *Transplantation.* – 2011. – № 91(10). – P. 1166-1171.
 17. Sudan D. Small bowel transplantation current status and new developments in allograft monitoring / D. Sudan // *Current Opinion in A. Organ Transplantation.* – 2005. – № 10. – P. 124-127.
 18. Yildiz B.D. Where are we at with short bowel syndrome and small bowel transplant? / B.D. Yildiz // *World J Transplant.* – 2012. – № 2(6). – P. 95-103.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КИШЕЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.С. Паляниця, Л.А. Панченко, Е.В. Буслович, Т.И. Давыдова, Н.Ф. Соколов

Резюме. Трансплантация кишечника является довольно новым и наиболее эффективным способом лечения синдрома короткой кишки (СКК). Улучшение ранней выживаемости трансплантата вследствие снижения темпов острого отторжения после трансплантации при минимализации токсичности достигаются за счёт значительного прогресса в иммуносупрессии. Последнее время всё более широкое применение получают мультивисцеральные трансплантации.

В статье освещены механизмы нарушений, которые возникают при трансплантации кишечника, возможные пути устранения побочных реакций с целью длительного выживания трансплантата.

Ключевые слова: кишечник, донор, трансплантат, мультивисцеральные трансплантации.

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF INTESTINAL TRANSPLANTATION (REFERENCE REVIEW)

S.S. Palianytsia, L.A. Panchenko, E.V. Buslovyh, T.I. Davydova, N.F. Sokolov

Abstract. Transplantation of the intestine is quite new and most effective treatment for short bowel syndrome (SBS). Improving early graft survival due to the reduction in the rate of acute rejection after transplantation while minimizing toxicity, achieved at the expense of significant progress in immunosuppression. Recently, the multi-visceral transplantation has been applied more and more widely.

The article highlights the mechanisms of disorders that occur in bowel transplantation, possible ways to manage side effects with a view to long-term graft survival.

Key words: intestines, donor, transplant, multi-visceral transplantation.

Coordination Center of organs, tissues and cells transplantation (Kyiv)

Рецензент – проф. В.П. Польовий

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 209-211

Надійшла до редакції 18.07.2014 року