

Zespół krótkiego jelita: epidemiologia, patofizjologia i adaptacja

Fernando Navarro, MD,*
Wallace A. Gleason, MS,*
J. Marc Rhoads, MD,*
Ruben E. Quiros-Tejeira, MD,*

Autorzy Navarro, Gleason, Rhoads i Quiros-Tejeira deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

*University of Texas Medical School, Houston i Department of Pediatrics, Children's Memorial Hermann Hospital, Houston, Tex.

Cele: Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Wymienić główne przyczyny powstawania zespołu krótkiego jelita.
2. Opisać różnice we wchłanianiu w różnych odcinkach jelita cienkiego oraz znaczenie długości jelita dla możliwości odstawienia żywienia pozajelitowego.
3. Opisać przystosowywanie się jelita cienkiego po wycięciu jego części.
4. Omówić metody umożliwiające ocenę przystosowania jelita.

STRESZCZENIE

Zespół krótkiego jelita (short bowel syndrome, SBS) występuje dość często, niejednokrotnie przyczynia się do zgonu, jest też kosztownym problemem medycznym w krajach Ameryki Północnej. Wiodącą przyczyną SBS w Stanach Zjednoczonych jest martwicze zapalenie jelita cienkiego (necrotizing enterocolitis, NEC). Trzeba pamiętać, że długość jelita cienkiego wynosi u urodzonego przedwcześnie 28-tygodniowego noworodka około 150 cm, a u noworodka urodzonego o czasie około 250 cm. Dwadzieścia procent tej długości wystarcza zwykle, aby w trakcie żywienia pozajelitowego (parenteral nutrition, PN) nastąpiło przystosowanie się jelita. Podczas tego procesu dochodzi do znacznego zwiększenia stężeń krążących hormonów troficznych, takich jak cholecystokinina, naskórkowy i keratynocytowy czynniki wzrostu, hormon wzrostu, insulinopodobny czynnik wzrostu 1 oraz glukagonopodobny peptyd 2. Te hormony powodują przerost i rozrost kosmków jelitowych, nasilają też mechanizmy wchłaniania swoistego rąbka szczoteczki błony komórkowej, w tym transport glukozy i sodu (na drodze SGLT-1) oraz transport peptydów (na drodze Pep-T1). Obecnie najlepszym klinicznym wskaźnikiem przystosowania jelita jest obliczenie odsetka kalorii dostarczonych drogą jelitową w porównaniu z odsetkiem kalorii dostarczonych drogą pozajelitową u niemowlęcia chorego na SBS, a także oznaczenie stężenia cytruliny w surowicy, aminokwasu syntetyzowanego przez dojrzałe komórki jelita cienkiego wykorzystywanego w pomiarach czynnej masy jelita cienkiego.

Skróty:

CCK	– cholecystokinina
CIT	– cytrulina
EGF	– naskórkowy czynnik wzrostu
GLP	– peptyd glukagonopodobny
Hb-EGF	– naskórkowy czynnik wzrostu wiążący heparynę
ICV	– zastawka krętniczo-kątnicza
IGF	– insulinopodobny czynnik wzrostu
NEC	– martwicze zapalenie jelita cienkiego
NHE	– wymiennicz sodowo-wodorowy
PN	– żywienie pozajelitowe
PYY	– peptyd YY
SBL	– długość jelita cienkiego
SBS	– zespół krótkiego jelita
SCFA	– krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe

Przyczyny i epidemiologia

Mianem SBS określa się skrócenie jelita cienkiego powodujące jego niewydolność. Niewydolność jelita oznacza nieprawidłowe wchłanianie produktów odżywczych, wody lub elektrolitów prowadzące do niewłaściwego nawodnienia i odżywienia niewystarczającego, aby zapewnić odpowiedni stan zdrowia, wzrost i rozwój. Najczęstszą przyczyną SBS jest rozległe wycięcie jelita, choć opisywano również wrodzone skrócenie jelita.¹ Chorzy na SBS na ogół przez pewien czas wymagają niekonwencjonalnego żywienia zarówno pozajelitowego, jak i dojelitowego, podawania odżywek zawierających łatwo wchłaniające się podstawowe składniki.

TABELA 1. Choroby i wady wrodzone jelit przebiegające z zespołem krótkiego jelita u niemowląt

Martwicze zapalenie jelita cienkiego

Zarośnięcie jelita

- Czcze
- Krętego
- Wielopoziomowe (tzw. zniekształcenie typu choinki lub skórki jabłka)

Skręt środkowego odcinka jelita

- Nieprawidłowy obrót
- Zrosty

Wady ściany brzucha

- Wyrzewienie
- Przepuklina pierścienia pępkowego

Niedrożność smółkowa

Zaburzenia układu krzepnięcia

- Wrodzone
- W przebiegu posocznicy

Uraz (np. wypadek na basenie, urazy niezwiązane z wypadkiem)

Choroba Hirschsprunga zajmująca jelito cienkie

Wrodzony zespół krótkiego jelita

Zespół krótkiego jelita występuje dość często, niejednokrotnie powoduje zgon i jest kosztownym problemem medycznym w Ameryce Północnej. Niedawno w trwającym 3 lata badaniu Neonatology Research Network sponzorowanym przez National Institutes of Health, którym objęto około 12 000 niemowląt, wykazano, że wiodącą przyczyną SBS w Stanach Zjednoczonych jest NEC, zaś po operacji zespół krótkiego jelita rozwija się u 1,1% niemowląt z bardzo małą urodzeniową masą ciała.² U 8% objętych badaniem niemowląt, u których rozwinęło się NEC, doszło do SBS. Opisywano występowanie u nich zaburzeń wzrostu, a po trwającej 18 miesięcy obserwacji 33% nadal było odżywianych przez zgłębnik jelitowy. W przeprowadzonym w Kanadzie retrospektywnym badaniu kohortowym oszacowano, że częstość występowania SBS wynosi 24,5 na 100 000 żywych urodzeń, a towarzyszący SBS wskaźnik zgonów wynosi 38%, czyli jest nawet wyższy niż opisywany w Stanach Zjednoczonych.³ Wskaźniki umieralności i ponoszone koszty w Europie są porównywalne do obserwowanych w Ameryce Północnej. W austriackim Grazu całkowita umieralność niemowląt z powodu SBS wynosiła 15-25%, a roczny koszt leczenia każdego chorego wyniósł 100 000-150 000 dolarów.⁴

Głównymi przyczynami SBS są NEC u noworodków oraz wrodzone wady budowy lub rotacji jelita (tab. 1).

Rys historyczny

Konieczność leczenia żywieniowego tych będących w stanie krytycznym niemowląt przyczyniła się do wczesnego opisywania prymitywnych prób, które w porównaniu ze współczesnymi standardami mogą się wydawać śmieszne. Dożylne i dootrzewnowe wstrzyknięcia mleka i innych pokarmów poprzedziły wykorzystanie przez Elmana i wsp. w 1939 r.⁵ aminokwasów zawierających hydrolizowaną kazeinę oraz pierwsze doniesienie o wlewie hipertonicznej glukozy, podanym do dużej żyły, które opublikowali w 1968 r. Wilmore i Dudrick.⁶

W 1972 r. ukazało się często przytaczane przeglądowe doniesienie Wilmore'a przedstawiające epidemiologię i czynniki rokownicze na podstawie analizy 50 niemowląt z SBS w epoce PN.⁷ Kryteriami włączenia do badania były wiek poniżej 2 miesięcy w chwili operacji oraz długość pozostawionego odcinka jelita czczego i krętego wynosząca mniej niż 75 cm. Autor oceniał wyniki leczenia w zależności od długości jelita i pozostawienia zastawki krętniczko-kątniczej (ileocecal value, ICV). Nie przeżyło żadne niemowlę, u którego długość jelita cienkiego (small bowel length, SBL) nie sięgała 15 cm lub po wycięciu ICV pozostawiono mniej niż 40 cm jelita cienkiego. Jeśli po częściowym wycięciu jelita pozostało 38-75 cm jelita cienkiego, przeżyły wszystkie dzieci z wyjątkiem jednego. Innymi czynnikami pozwalającymi przewidzieć zgon były mała urodzeniowa masa ciała oraz współistnienie innych wad. W badanej grupie masa ciała 28 (56%) dzieci w chwili urodzenia wynosiła mniej niż 3 kg, ale tylko 5 mniej niż 2 kg i 3 spośród nich zmarło. U wszystkich niemowląt występowały wady układu pokarmowego, w tym najczęściej skręt i wielopoziomowe zarośnięcie jelita cienkiego, u żadnego nie stwierdzono natomiast NEC. W późniejszym doniesieniu stwierdzono znaczące przeżycie niemowląt, u których SBL wyniosła 15-38 cm, a także szansę na przystosowanie się ich jelita, niezależnie od zachowania ICV.⁸ Ponadto w tej samej grupie zachowanie ICV wyraźnie wpływało na przystosowanie jelita, jeśli SBL była mniejsza niż 15 cm.

Na zmianę epidemiologicznych cech SBS u małych dzieci wpłynął postęp w opiece nad dziećmi urodzonymi przedwcześnie i w ich żywieniu. W nowszych doniesieniach opisywane są niemowlęta o bardzo małej urodzeniowej masie ciała, a u coraz większego odsetka stwierdza się NEC (tab. 2). Na przykład National Institute of Child Health and Human Developmental Neonatal Research Network podaje, że wśród niemowląt urodzonych w latach 2003-2005 z masą urodzeniową poniżej 1500 g wskaźnik występowania SBS wyniósł 0,7%, a u 96% jego przyczyną było NEC.²

W ciągu ostatnich 50 lat doszło do znaczącego postępu w opracowywaniu preparatów i podawaniu PN, dzięki czemu praktycznie każdy większy ośrodek leczniczy w Stanach Zjednoczonych jest w stanie prowadzić PN w warunkach domowych u dużej grupy niemowląt. Ponadto nowe techniki chirurgiczne umożliwiają wydłużenie jelita. Coraz częściej przeszczepia się również jelito, a osiągnięcia w dziedzinie immunosupresji wydłużają czas przeżycia.

TABELA 2. Zmienne przyczyny powstawania zespołu krótkiego jelita i umieralność z tego powodu

Data publikacji	Liczba chorych z wadami jelita cienkiego (%)	Liczba chorych na martwicze zapalenie jelita (%)	Wskaźnik zgonów (%)	Pozycja piśmiennictwa
1972	50/50 (100)	0	16/50 (32)	Wilmore ⁷
1986	(71)	(29)	–	Ziegler ⁹
1998	19/34 (56)	15/34 (44)	4/34 (12)	Sondheimer ¹⁰
2001	17/30 (57)	13/30 (43)	9/30 (30)	Andorsky ¹¹
2004	62/78 (80)	16/78 (20)	21/78 (27)	Quiros-Tejeira ¹²
2008	11/19 (56)	8/19 (44)	2/19 (11)	Salvia ¹³
2008	4/89 (4)	85/89 (96)	(50)	Cole ²

Patofizjologia i przystosowanie jelita

W zależności od zakresu i umiejscowienia usuniętej części jelita u chorych na SBS powstają ubytki w swoistym dla danego obszaru jelita systemie transportu, zaburzające wchłanianie produktów odżywczych oraz równowagę wodno-elektrolitową w obrębie jelita. Dla celów praktyki klinicznej mianem przystosowania jelita przyjęło się określać zdolność do utrzymania prawidłowego wzrostu oraz zachowania równowagi płynowej i elektrolitowej bez konieczności stosowania żywienia pozajelitowego.⁸

Regionalne różnice we wchłanianiu

W warunkach fizjologicznych w dwunastnicy i bliższym odcinku jelita czczego wchłania się woda, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach oraz wapń, magnez, fosfor i żelazo. Ich stężenia należy śledzić po wycięciu górnego odcinka jelita. W tej części jelita pod wpływem działania żółci i soku trzustkowego dochodzi do micelnarnej rozpuszczania i trawienia treści pokarmowej. Brak tego odcinka może zaburzyć prawidłowe trawienie.

Przemieszczanie się (tj. wydzielanie) wody i elektrolitów z osocza do światła jelita następuje w górnej części jelita czczego. U chorych z przetoką wylonioną w tym odcinku jelita może się rozwinąć tzw. zespół jejunostomii, cechujący się niedoborami sodu, potasu i magnezu oraz odwodnieniem.

W jelicie krętym aktywnie wchłania się sód, czemu towarzyszy bierny napływ wody.^{14,15} W końcowym odcinku jelita krętego w mechanizmie czynnego transportu wchłaniają się sole żółciowe i witamina B₁₂. Wycięcie tego odcinka może doprowadzić do niedoboru witaminy B₁₂, wydalania stoliców tłuszczowych (z powodu utraty soli żółciowych) oraz biegunki (z powodu upośledzonego wchłaniania soli żółciowych, przyczyniającego się do zwiększenia wydzielania wody i elektrolitów w okrężnicy).¹⁶

W okrężnicy może następować wchłanianie wody i elektrolitów. W błonie śluzowej okrężnicy wchłaniają się również substancje odżywcze. Wchłanianie w tej części jelita krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (short-chain

fatty acid, SCFA) określa się mianem ratowania składników odżywczych przez okrężnicę. Te kwasy powstają w wyniku degradacji słabo wchłaniających się węglowodanów i białek przez enzymy bakteryjne, a wchłaniają się w mechanizmie polegającym na wymianie na dwuwęglany.¹⁷ Oszacowano, że ten proces dostarcza do 1000 kcal/24 h energii.¹⁸

Stopień upośledzenia wchłaniania w przebiegu SBS zależy od umiejscowienia i rozległości wyciętego odcinka jelita, a także od zachowania ICV. Ta zastawka reguluje przemieszczanie się płynów i substancji odżywczych z jelita krętego do okrężnicy, dlatego nazywa się ją również zakończeniem jelita krętego. Ten mechanizm jest szczególnie ważny po rozległej resekcji jelita cienkiego. Zastawka zapobiega również wstęcznemu odpływowi bakterii z okrężnicy do jelita krętego i ich nadmiernemu wzrostowi w jelicie cienkim.¹⁹

Długość jelita cienkiego

Najważniejszym czynnikiem wpływającym na konieczność zastosowania żywienia pozajelitowego jest długość pozostawionego odcinka jelita. U dzieci urodzonych o czasie długość jelita cienkiego wynosi 250-275 cm. Na podstawie badań pośmiertnych stwierdzono, że całkowita długość jelita cienkiego wynosi w 25 tygodniu ciąży około 100 cm,²⁰ a w 30 tygodniu ciąży około 200 cm.²¹ Opisująca prawidłową długość jelita cienkiego u dorosłego to nawet 850 cm. Ryzykiem wystąpienia SBS obciążeni są chorzy, u których pozostawiony odcinek jelita cienkiego liczy mniej niż 30% właściwej długości. Podczas badania oceniającego niemowlęta chore na SBS wykazano, że teoretyczna szansa na odstępienie od PN wynosi mniej niż 50%, jeśli pozostawione jelito jest krótsze niż 30 cm, 60% jeśli pozostało 60 cm, zaś 100%, gdy pozostało 100 cm.¹¹ Autorzy przeprowadzonego w jednym z ośrodków badania, obserwujący chorych przez 25 lat, wykazali przekraczające 80% przeżycie po odstąpieniu od PN wśród wszystkich dzieci, u których pozostawiono ponad 15 cm jelita. Spośród niemowląt, u których odcinek pozostawionego jelita był krótszy niż 15 cm, przeżyło 38%, w tym troje z czwor-

ga z zachowaną ICV.¹² Nie przeżyło ani jedno z dzieci, u których nie zachowano ICV, a pozostawiony fragment jelita był krótszy niż 15 cm. Nie wiadomo, czy te niezwykle wyniki można byłoby odnieść do wszystkich ośrodków trzeciego stopnia referencyjności.

Ważną rolę odgrywa też ciągłość jelita, ponieważ wpływa to nie tylko na przeżycie, ale również na proces przystosowania jelita.⁸ Kolejnym czynnikiem wspomagającym ten proces u dzieci jest wydłużenie jelita cienkiego związane z prawidłowym wzrostem, zwłaszcza w okresie od urodzenia do ukończenia 3-4 lat.²²

Przystosowanie jelita cienkiego

Po wycięciu części jelita początkowe zaburzenia wchłaniania, występujące w przebiegu SBS, zmniejszają się nieco dzięki zmianom przystosowawczym błony śluzowej pozostałego jelita, rozpoczynającym się już 48 h po operacji (ryc. 1). Obserwuje się zmiany zarówno strukturalne, jak i czynnościowe. Przystosowanie strukturalne polega na przeroście i rozroście zwiększających wysokość i średnicę kosmków jelitowych, a tym samym powierzchnię wchłaniania.²³ Co ciekawe, w trakcie rozrostu kosmków nie maleje apoptoza komórek nabłonka jelita cienkiego przemieszczających się ku górze kosmków, której można byłoby się spodziewać. W rzeczywistości w przebiegu SBS apoptoza wyraźnie się nasila. Może ją ograniczać działanie peptydów, takich jak naskórkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor, EGF).²⁴ Z czasem jelito cienkie wydłuża się i poszerza. Czynnościowa składowa przystosowania polega na zmianach w transporcie produktów odżywczych, aktywności enzymów oraz przemieszczaniu treści w jelicie. Proces przystosowania może trwać nawet 2 lata i wpływa na możliwość uniknięcia przez chorego niewydolności jelita oraz uzależnienia od PN.²⁵

Ponieważ przystosowanie jelita cienkiego w dużym stopniu zależy od obecności produktów odżywczych, należy wcześniej rozpocząć żywienie dojelitowe. Do rozrostu jelita dochodzi w wyniku nasilonego rozplemu komórek krypt, w którym pośredniczy kilka czynników wzrostu uwalnianych w świetle jelita w obecności żółci, pokarmu oraz soku trzustkowego.^{8,26-29} Produkty odżywcze dostarczają też substratów niezbędnych do rozplemu komórek nabłonka jelita cienkiego. Często wskazywanymi punktami uchwytu są glutamina, SCFA, kwasy nienasycone, ornityna oraz nukleotydy.³⁰⁻³² Glutamina jest głównym substratem dla komórek nabłonka jelita cienkiego, odgrywającą ważną rolę w syntezie kwasów nukleinowych. Ponadto glutamina jest pierwotnym czynnikiem wzrostu dla komórek jelitowych przekazującym sygnały przez kinazy proteinowe aktywowane mitogenem.³³

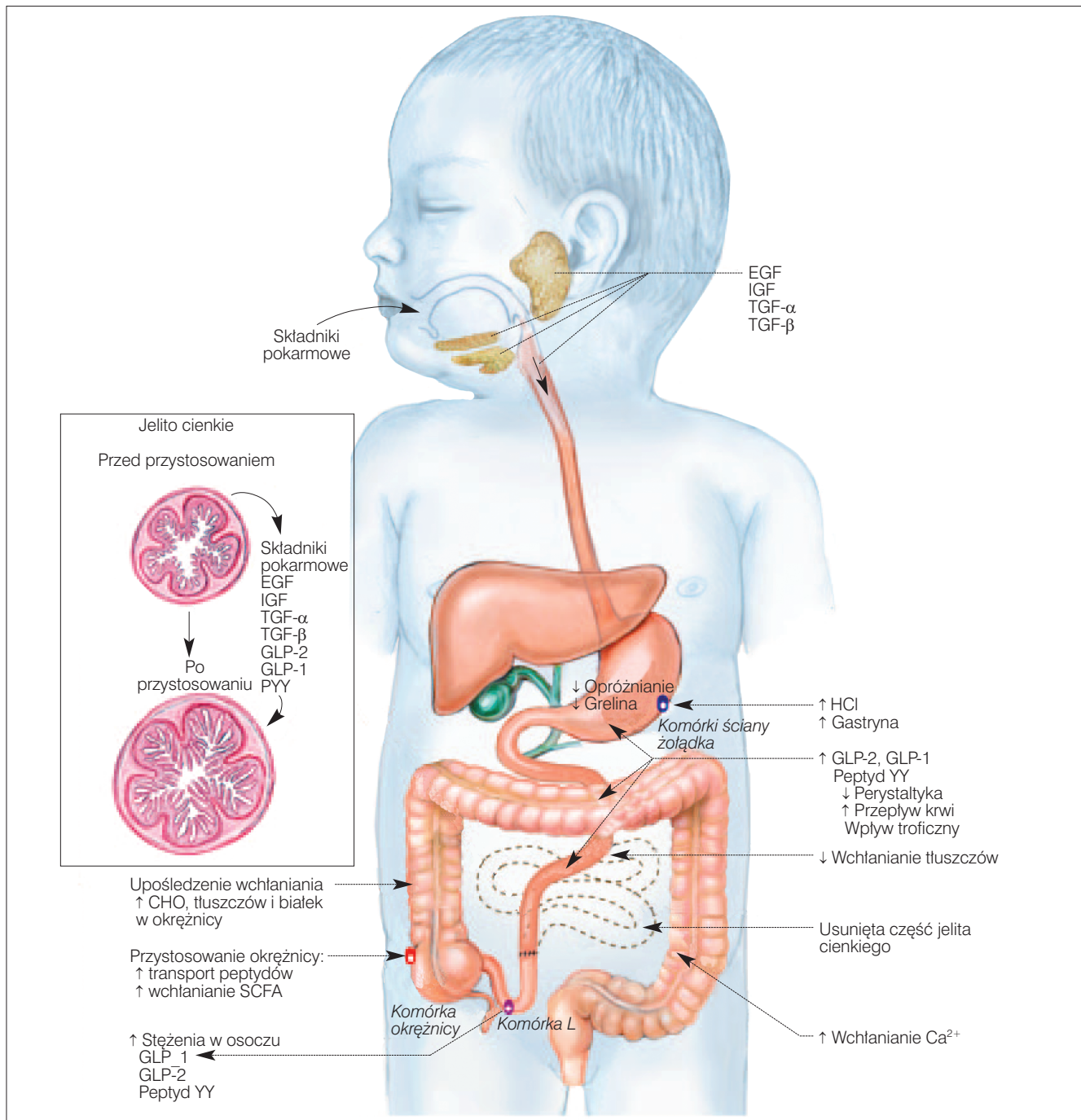
Podczas badań dotyczących SBS przeprowadzonych na modelach zwierzęcych udokumentowano występowanie zmian zarówno translacyjnych, jak i potranslacyjnych (w procesie adaptacji), zwiększających skuteczność wchłaniania produktów odżywczych (ryc. 2). Opisano na przykład nasilone wchłanianie przez system wspólnego

transportu sodu i glukozy (SGLT-1).³⁴ W badaniach na królikach wchłanianie tą drogą zwiększyło się dwukrotnie³⁵ dzięki pojawieniu się w jelicie krętym, po częściowym wycięciu jelita, dwóch nowych, zależnych od sodu nośników glukozy.³⁶ Innym przykładem nasilonego wchłaniania jest występowanie oligopeptydowego nośnika Pep-T1, który prawdopodobnie powstaje w okrężnicy jedynie po częściowym wycięciu jelita cienkiego, przywracając zaburzone wchłanianie aminokwasów.^{37,38} Między posiłkami, kiedy to ani aminokwasy, ani glukoza nie współuczestniczą w transporcie sodu, wchłanianie odbywa się drogą podwójnych wymiennicy sód/wodór i chlor/dwuwęglan. Po doświadczalnym wywołaniu SBS nasila się wchłanianie obojętnego elektrycznie sodu drogą wymiennicy sód/wodór 3 (NHE-3).³⁹ Ponadto po częściowym wycięciu jelita w jelicie krętym i okrężnicy szczura stwierdzono zwiększenie liczby mRNA kilku kanałów transportu wodnego (akwaporyn).⁴⁰

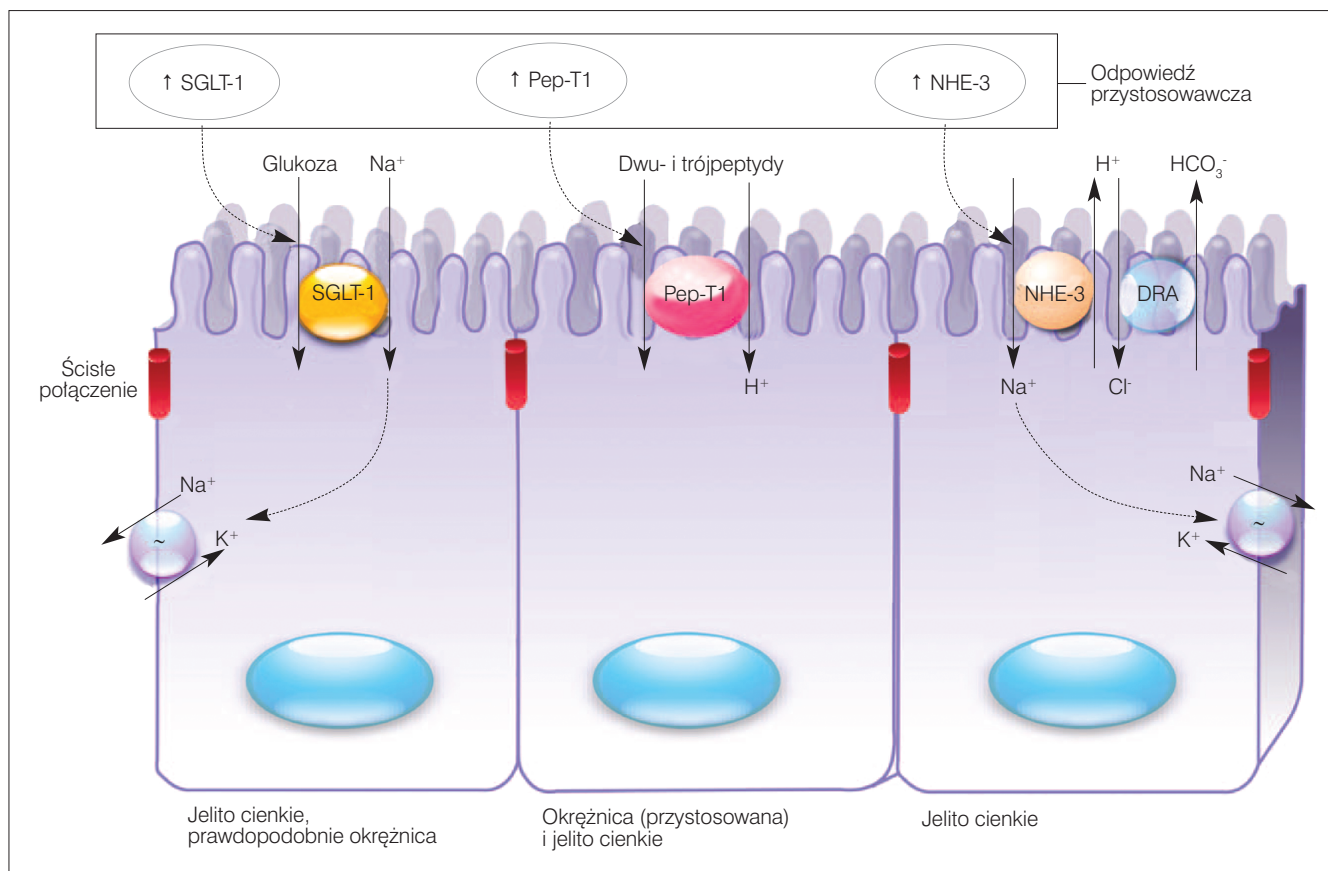
Istotna rola układowych i miejscowych czynników wzrostu

Podczas badań na zwierzętach stwierdzono, że w procesie adaptacyjnym w przebiegu SBS uczestniczą hormony jelitowe. Wśród hormonów pośredniczących w tym procesie wymienia się enteroglukagon, cholecystokininę (CCK), gastrynę, EGF, EGF wiążący heparynę (Hb-EGF), czynnik wzrostu keratynocytów, neurotensynę, leptynę, hormon wzrostu, insulinopodobne czynniki wzrostu (insulin-like growth factor, IGF) 1 i 2, peptyd YY (PYY) oraz insulinę.^{28,29,32,41} Zatem w złożonej odpowiedzi adaptacyjnej uczestniczy wiele komórek, w tym wewnątrzwydzielnicze komórki jelitowe (enteroglukagon), komórki L jelita krętego (glukagonopodobny peptyd 2, GLP-2), gruczoły podżuchwowe i gruczoły Brunnera (EGF), komórki mięśni gładkich jelita (Hb-EGF), komórki wątroby i jelita cienkiego (IGF), komórki G żołądka (gastryna), komórki wewnątrzwydzielnicze dwunastnicy (CCK), komórki neuronów jelita cienkiego (PYY i neurotensyna) oraz komórki β trzustki (insulina). Uwalnianie większości tych hormonów pobudzone jest przez produkty odżywcze znajdujące się w świetle jelita. Nie określono dokładnie roli tych hormonów w przebiegu SBS u ludzi, wydaje się jednak, że mogą wpływać na metabolizm poliamin. Duże ilości poliamin wytwarzane są z ornityny w tkankach podlegających gwałtownemu rozplemowi, takich jak przystosowujące się jelito, wpływając w ten sposób na regulację procesu przystosowania. Poliaminy są szybko uzyskiwane z diety wzbogaconej α -ketoglutaranem ornityny, prekursorem argininy i glutaminy, przyspieszającym przystosowanie jelita w modelu zwierzęcym.³⁴

Glukagonopodobny peptyd 2 jest hormonem przeciwydzielniczym, regulującym transport jelitowy. Obecnie uważa się go za najważniejszy wśród hormonów przewodu pokarmowego uczestniczących w przystosowaniu jelita.^{42,43} Jest on wydzielany przez komórki L końcowego odcinka jelita krętego i okrężnicy w odpowiedzi na poja-



RYCINA 1. Odpowiedź przystosowawcza przewodu pokarmowego na częściowe wycięcie jelita cienkiego. Hormony śliny i składniki pokarmowe dostarczają do światła jelita czynniki wzrostu, natomiast komórki jelitowe, zwłaszcza komórki L jelita krętego, wytwarzają czynniki wzrostu, takie jak enteroglukagon, rozszczepiany na czynne składniki GLP-2 i GLP-1. Te komórki wytwarzają też peptyd YY (PYY). Trzy hormony powodują zwiększenie przepływu krwi przez ścianę jelita, ograniczenie opróżniania żołądka i ruchu robaczkowego jelit oraz troficzny wpływ na błonę śluzową. Zmniejszone wydzielanie greliny w odpowiedzi na peptyd YY zmniejsza apetyt. Zaburzenia wchłaniania białek mogą zwiększać transport peptydów w okężnicy, a zaburzenia wchłaniania węglowodanów powodują zwiększenie stężenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) w okężnicy, co działa troficznie i przyczynia się do zwiększonego wychwytywania niewchłoniętych kalorii. Zwiększone wydzielanie soku żołądkowego bywa przejściowe, ale u zwierząt doświadczalnych wkrótce po częściowym wycięciu jelita powstawały owrzodzenia. W ramce po lewej stronie wymieniono wiele zasadniczych czynników wzrostu i pokazano występowanie zmian przystosowawczych na poziomie nabłonka, takich jak wydłużenie kosmków jelitowych i poszerzenie światła jelita. Zwiększone wchłanianie wapnia i szczawianów z okężnicy sprzyja powstawaniu kamicy moczowej. CHO – węglowodany, EGF – naskórkowy czynnik wzrostu, GLP – peptyd glukagonopodobny, IGF – insulinopodobny czynnik wzrostu, TGF – transformujący czynnik wzrostu. Rycinę wykonała Barbara Siede, Oschner Clinic Foundation, New Orleans, La.



RYCINA 2. Zmiany przystosowawcze w mechanizmach transportu przez komórki nabłonka. Polegają one na zwiększeniu transportu glukozy i sodu przez SGLT-1 w jelicie cienkim (prawdopodobnie też w jelicie grubym), zwiększeniu wchłaniania peptydów (dwu- i trójpeptydów) w okrężnicy i jelicie cienkim oraz zwiększeniu wchłaniania neutralnego chlorku sodu w jelicie cienkim zarówno przez sodowo-wodorowy (NHE-3) rąbek szczoteczkowy, jak i wymiennicze chlorkowo-dwuwęglanowe (DRA). Te zmiany przyczyniają się do zwiększonego zatrzymywania sodu, glukozy i peptydów. Rycina wykonana przez Barbarę Siede, Ochsner Clinic Foundation, New Orleans, La.

wienie się w nich treści jelitowej. GLP-2 zwiększa przepływ krwi w ścianie jelita i zapobiega zanikowi kosmków obserwowanemu u nowo narodzonych prosiąt żywionych pozajelitowo.⁴⁴ U chorych na SBS z zachowaną okrężnicą zwiększa się stężenie GLP-2.⁴⁵ Stężenia GLP-1 i 2 zwiększają się u chorych po częściowym wycięciu jelita, u których pozostawiono okrężnicę. W modelach zwierzęcych uzupełnianie GLP-2 po usunięciu okrężnicy pobudzało rozrost kosmków jelitowych. U chorych na SBS usunięcie jelita cienkiego i okrężnicy zaburza wytwarzanie GLP-2. Opisywano, że leczenie GLP-2 zwiększa stosunek długości kosmków jelitowych do głębokości krypt, dzięki czemu zwiększa się masa kosmków, wchłanianie białek i przyrost masy ciała. Przydatność GLP-2 w praktyce klinicznej jest obecnie przedmiotem badań.^{46,47}

Występuje również ujemna regulacja przystosowania. Posługując się modelem szczura, porównywano przystosowanie jelita po wycięciu 70% jego długości w warunkach współistnienia lub braku endotoksemii.⁴⁸ Stosowanie endotoksyny zmniejszało masę błony śluzowej, zawartość DNA oraz wysokość kosmków, zwłaszcza w jelicie krętym.

U chorych na SBS dochodzi czasem do zaburzenia ruchu robaczkowego z powodu nieprawidłowych stężeń hormonów jelitowych. Na przykład u chorych z przetoką wytworzoną na jelicie czczym lub po wycięciu jelita krętego stwierdzono szybsze opróżnianie żołądka i szybkie przemieszczanie się treści w jelicie cienkim. Peptyd YY oraz inne hormony, w tym GLP-1 i GLP-2, a także neurotensyna, są wytwarzane w końcowym odcinku jelita krętego i okrężnicy w obecności w świetle jelita takich produktów odżywczych, jak tłuszcze i węglowodany. Pod wpływem działania tych hormonów zwalnia się opróżnianie żołądka i pasaż jelitowy, natomiast zmniejszenie ich stężeń zaburza ów hamujący wpływ.^{39,40}

Poznanie wpływu i znaczenia produktów odżywczych oraz hormonów (np. hormonu wzrostu) u chorych na SBS przyczyniło się do opracowania nowych metod leczenia.^{43,50} Doniesienia przedstawiające wyniki badań przeprowadzonych zarówno na modelach zwierzęcych, jak i u ludzi wskazują, że podawanie hormonu wzrostu i glutaminy umożliwia znaczne zmniejszenie zapotrzebowania na PN.⁵¹ Inni autorzy nie stwierdzili korzystnego wpływu

egzogennej glutaminy na przystosowanie jelita.^{52,53} Nie opublikowano żadnego badania kontrolowanego placebo oceniającego przydatność glutaminy i hormonu wzrostu u niemowląt i dzieci chorych na SBS.

Potencjalne metody oceny przystosowania jelita

Ocenię czynności jelita cienkiego służy pomiar stopnia tolerancji jelitowej. Podczas badania niemowląt stwierdzono, że wskaźnik dojelitowej podaży pokarmu tolerowanej przez nie po 3 miesiącach od częściowego wycięcia jelita pozwala przewidzieć możliwość odstąpienia od PN.¹⁰ U niemowląt, u których odcinek pozostawionego jelita wynosi 25 cm i które tolerują podaż 75% kalorii do jelita, szansa na odstąpienie od PN wynosi 90%. Z drugiej strony tolerancja 25% lub mniej kalorii podawanych dojelitowo zmniejsza tę szansę do 50%.

Cytrulina (CIT) jest niebiałkowym aminokwasem wytwarzanym niemal wyłącznie przez komórki nabłonka jelitowego, w diecie występuje w minimalnych ilościach. Podczas badań wykazano, że stężenia CIT w osoczu chorych na SBS są zmniejszone. Stężenia te zmieniają się z czasem w miarę przystosowywania się jelita. Progresa stężenia CIT może służyć odróżnieniu chorych z przejściową niewydolnością jelita od chorych z trwałą niewydolnością.⁵⁴ U dzieci chorych na SBS wartości stężenia CIT w osoczu pozwalają oszacować liczbę podanych dojelitowo kalorii tolerowanych bez wywoływania biegunki.⁵⁵ Ponadto zarówno w tym badaniu, jak i w badaniach przeprowadzonych z udziałem dorosłych stwierdzono ścisłą zależność między długością pozostawionego jelita a stężeniem CIT w osoczu. Zaproponowano przyjęcie wartości CIT za wskaźnik masy komórek jelitowych i czynności krótkiego jelita, a także czynnik pozwalający przewidzieć możliwość odstąpienia od PN.⁵⁶ Kolejne pomiary wartości CIT mogą ułatwić ocenę postępu przystosowania jelita.

Artykuł ukazał się oryginalnie w NeoReviews, Vol. 10, No. 7, July 2009, p. e330: Short Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, and Adaptation, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

- Hasosah M, Lemberg DA, Skarsgard E, Schreiber R. Congenital short bowel syndrome: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol.* 2008;22:71–4
- Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, Ziegler TR, Stoll BJ. Very low birth weight preterm infants with surgical short bowel syndrome: incidence, morbidity and mortality, and growth outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics.* 2008;122:e573–e582
- Wales PW, de SN, Kim J, Lecce L, To T, Moore A. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg.* 2004;39:690–695
- Schalamon J, Mayr JM, Hollwarth ME. Mortality and economics in short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17:931–942
- Elman R, Weiner DO, Bradley E. Intravenous injections of amino-acids (hydrolyzed casein) in postoperative patients. *Ann Surg.* 1942;115:1160–1165
- Wilmore DW, Dudrick SJ. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. *JAMA.* 1968; 203: 860–864
- Wilmore DW. Factors correlating with a successful outcome following extensive intestinal resection in newborn infants. *J Pediatr.* 1972;80:88–95
- Dowling RH, Booth CC. Functional compensation after smallbowel resection in man. Demonstration by direct measurement. *Lancet.* 1966;2:146–147
- Ziegler MM. Short bowel syndrome in infancy: etiology and management. *Clin Perinatol.* 1986;13:163–173
- Sondheimer JM, Cadnapaphornchai M, Sontag M, Zerbe GO. Predicting the duration of dependence on parenteral nutrition after neonatal intestinal resection. *J Pediatr.* 1998;132:80–84
- Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr.* 2001;139:27–33
- Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Reyen L, et al. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience. *J Pediatr.* 2004;145:157–163
- Salvia G, Guarino A, Terrin G, et al. Neonatal onset intestinal failure: an Italian Multicenter Study. *J Pediatr.* 2008;153:674–676
- Fordtran JS, Rector FC Jr, Carter NW. The mechanisms of sodium absorption in the human small intestine. *J Clin Invest.* 1968;47:884–900
- Fordtran JS, Rector FC Jr, Ewton MF, Soter N, Kinney J. Permeability characteristics of the human small intestine. *J Clin Invest.* 1965; 44:1935–1944
- Andersson H. Effects of a fat-reduced diet on the faecal excretion of radioactivity following administration of 14C-choleic acid and on the duodenal concentration of bile salts in patients with ileal disease. *Nutr Metab.* 1976;20:254–263
- Vidyasagar S, Barmeyer C, Geibel J, Binder HJ, Rajendran VM. Role of short-chain fatty acids in colonic HCO₃ secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005;288:G1217–G1226
- Royall D, Wolever TM, Jeejeebhoy KN. Evidence for colonic conservation of malabsorbed carbohydrate in short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1992;87:751–756
- Vanderhoof JA, Langnas AN. Short-bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology.* 1997;113:1767–1778
- FitzSimmons J, Chinn A, Shepard TH. Normal length of the human fetal gastrointestinal tract. *Pediatr Pathol.* 1988; 8: 633–641
- Weaver LT, Austin S, Cole TJ. Small intestinal length: a factor essential for gut adaptation. *Gut.* 1991;32:1321–1323
- Siebert JR. Small-intestine length in infants and children. *Am J Dis Child.* 1980;134:593–595
- Doldi SB. Intestinal adaptation following jejuno-ileal bypass. *Clin Nutr (Edinburgh, Scotland).* 1991;10:138–145
- Bernal NP, Stehr W, Coyle R, Erwin CR, Warner BW. Epidermal growth factor receptor signaling regulates Bax and Bcl-w expression and apoptotic responses during intestinal adaptation in mice. *Gastroenterology.* 2006;130:412–423
- Kurkchubasche AG, Rowe MI, Smith SD. Adaptation in shortbowel syndrome: reassessing old limits. *J Pediatr Surg.* 1993;28:1069–1071
- Dowling RH, Booth CC. Structural and functional changes following small intestinal resection in the rat. *Clin Sci.* 1967;32:139–149
- Hanson WR, Osborne JW. Epithelial cell kinetics in the small intestine of the rat 60 days after resection of 70 per cent of the ileum and jejunum. *Gastroenterology.* 1971;60:1087–1097
- Liu CD, Rongione AJ, Shin MS, Ashley SW, McFadden DW. Epidermal growth factor improves intestinal adaptation during somatostatin administration in vivo. *J Surg Res.* 1996;63:163–168
- Drucker DJ, Erlich P, Asa SL, Brubaker PL. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:7911–7916
- Vanderhoof JA, Park JH, Herrington MK, Adrian TE. Effects of dietary menhaden oil on mucosal adaptation after small bowel resection in rats. *Gastroenterology.* 1994;106:94–99
- Alpers DH. How adaptable is the intestine in patients with short-bowel syndrome? *Am J Clin Nutr.* 2002;75:787–788

32. Platell CF, Coster J, McCauley RD, Hall JC. The management of patients with the short bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2002;8:13–20
33. Rhoads JM, Argenzio RA, Chen W, et al. Glutamine metabolism stimulates intestinal cell MAPKs by a cAMP-inhibitable, Rafindependent mechanism. *Gastroenterology.* 2000;118:90–100
34. Drozdowski L, Thomson AB. Intestinal mucosal adaptation. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4614–4627
35. Schulzke JD, Fromm M, von Hippel C, et al. Adaptation of epithelial ion transport in the short bowel syndrome. *Digestion.* 1990;46 (suppl 2):467–471
36. Freeman HJ, Ellis ST, Johnston GA, Kwan WC, Quamme GA. Sodium-dependent D-glucose transport after proximal small intestinal resection in rat. *Am J Physiol.* 1988;255:G292–G297
37. Shi B, Song D, Xue H, Li J, Li N, Li J. Abnormal expression of the peptide transporter PepT1 in the colon of massive bowel resection rat: a potential route for colonic mucosa damage by transport of fMLP. *Dig Dis Sci.* 2006;51:2087–2093
38. Ziegler TR, Fernandez-Estivariz C, Gu LH, et al. Distribution of the H⁺/peptide transporter PepT1 in human intestine: upregulated expression in the colonic mucosa of patients with shortbowel syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:922–930
39. Falcone RA Jr, Shin CE, Stern LE, et al. Differential expression of ileal Na⁺/H⁺ exchanger isoforms after enterectomy. *J Surg Res.* 1999;86:192–197
40. Tsujikawa T, Itoh A, Fukunaga T, Satoh J, Yasuoka T, Fujiyama Y. Alteration of aquaporin mRNA expression after small bowel resection in the rat residual ileum and colon. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:803–808
41. Sukhotnik I, Mogilner J, Shamir R, et al. Effect of subcutaneous insulin on intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int.* 2005;21:132–137
42. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology.* 2001;120: 806–815
43. Jeppesen PB. Clinical significance of GLP-2 in short-bowel syndrome. *J Nutr.* 2003;133:3721–3724
44. Burrin DG, Stoll B, Jiang R, et al. GLP-2 stimulates intestinal growth in premature TPN-fed pigs by suppressing proteolysis and apoptosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000;279:G1249–G1256
45. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, et al. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. *Gut.* 2000;47:370–376
46. Cynober L. Ornithine alpha-ketoglutarate as a potent precursor of arginine and nitric oxide: a new job for an old friend. *J Nutr.* 2004; 134(10 suppl):2858S–2862S
47. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut.* 2005;54:1224–1231
48. Sukhotnik I, Yakirevich E, Coran AG, et al. Lipopolysaccharide endotoxemia reduces cell proliferation and decreases enterocyte apoptosis during intestinal adaptation in a rat model of short-bowel syndrome. *Pediatr Surg Int.* 2002;18:615–619
49. Savage AP, Adrian TE, Carolan G, Chatterjee VK, Bloom SR. Effects of peptide YY (PYY) on mouth to caecum intestinal transit time and on the rate of gastric emptying in healthy volunteers. *Gut.* 1987; 28:166–170
50. Parekh NR, Steiger E. Criteria for the use of recombinant human growth hormone in short bowel syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2005; 20:503–508
51. Byrne TA, Wilmore DW, Iyer K, et al. Growth hormone, glutamine, and an optimal diet reduces parenteral nutrition in patients with short bowel syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Ann Surg.* 2005;242:655–661
52. Szkudlarek J, Jeppesen PB, Mortensen PB. Effect of high dose growth hormone with glutamine and no change in diet on intestinal absorption in short bowel patients: a randomised, double blind, crossover, placebo controlled study. *Gut.* 2000; 47: 199–205
53. Scolapio JS, McGreevy K, Tennyson GS, Burnett OL. Effect of glutamine in short-bowel syndrome. *Clin Nutr (Edinburgh, Scotland).* 2001;20:319–323
54. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology.* 2000;119:1496–1505
55. Rhoads JM, Plunkett E, Galanko J, et al. Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr.* 2005;146:542–547
56. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr (Edinburgh, Scotland).* 2008;27:328–339

Komentarz

Dr n. med. Małgorzata Łyszkowska,
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
w Warszawie

Praca Fernando Navarro i wsp. „Zespół krótkiego jelita: epidemiologia, patofizjologia i adaptacja” jest jedną z niewielu poglądowych prac opisujących problem resekcji jelita cienkiego, przyczyny doprowadzające do powstania zespołu krótkiego jelita oraz procesy zachodzące w jelicie, które mają doprowadzić do jego autonomii.

Zespół krótkiego jelita jest najważniejszą i najczęściej występującą przyczyną przewlekłej niewydolności jelit u dzieci. W opracowaniach europejskich zespół krótkiego jelita wymieniany jest na pierwszym miejscu jako przy-

czyna przewlekłego domowego żywienia pozajelitowego i wynosi ponad 45-47%.^{1,2} Autorzy wymieniają NEC jako najczęściej występującą przyczynę zespołu krótkiego jelita. Nasze polskie opracowanie z 2006 r., obejmujące 150 noworodków, u których wykonano resekcję jelit, wykazuje, że najczęściej występującą przyczyną są ich wady wrodzone – 47,3%, skręt krezki z następową martwicą jelit – 27,3%, NEC jako wyłączna przyczyna resekcji 6% oraz NEC połączony z innymi patologiami jelit – 19,3%.³ Fakt, że resekcje jelit u dzieci dotyczą naj-

częściej okresu noworodkowo-niemowlęcego powoduje, że właściwe, przewlekłe leczenie żywieniowe musi zapewnić ich prawidłowy rozwój fizyczny. Przedstawiona w artykule śmiertelność w zespole krótkiego jelita nie jest aż tak duża w materiale europejskim. W opracowaniu danych z 15 europejskich ośrodków pediatrycznych wynosi 6,6% i jest na drugim miejscu po zgonach w grupie dzieci z niewydolnością jelit w przebiegu chorób nowotworowych.²

Obserwowana w ciągu ostatnich lat przeżywalność chorych po resekcjach jelit wynika z coraz większej wiedzy na temat zapobiegania, leczenia powikłań przewlekłego żywienia pozajelitowego, procesów metabolicznych oraz wprowadzenia preparatów aminokwasowych dostosowanych do potrzeb najmłodszych dzieci. Przez kilka ostatnich dekad prowadzono prace umożliwiające modyfikację leczenia żywieniowego przez podaż glutaminy, możliwość indywidualnej zmiany podaży triglicerydów średniołańcuchowych, długołańcuchowych o odmiennym składzie kwasów tłuszczowych w zależności od pochodzenia: z oleju sojowego, oliwy z oliwek czy tłuszczu rybiego. Wiedza na temat odmiennych właściwości biologicznych tych związków chemicznych i rozwój żywienia immunomodulacyjnego umożliwiły poprawę wyników przewlekłego żywienia pozajelitowego koniecznego w rozległych resekcjach jelitowych.

Autorzy zwracają uwagę na długość pozostawionego jelita jako warunek odstąpienia od żywienia pozajelitowego. Ten czynnik jest bardzo istotny, ale w połączeniu z innymi elementami, takimi jak zachowanie zastawki krętniczo-kątniczej, prawidłowa perystaltyka jelita, brak nawracających stanów dysbakteriozy jelitowej, możliwość początkowego, choć troficznego, żywienia doustnego czy dojelitowego, nie zawsze determinuje trwałe zakończenie żywienia pozajelitowego.^{3,4} Ważną dodatkową szansą dla chorych z poszerzonym krótkim jelitem jest wykonywana w ostatnich latach seryjna poprzeczna enteroplastyka (STEP), która umożliwia nie tylko wydłużenie jelita, ale też poprawę jego czynności motorycznej. Należy też wspomnieć o przeszczepieniu jelita u chorych z nieodwracalną niewydolnością jelit, uzależnionych od żywienia pozajelitowego.^{4,5}

Autorzy opisują patofizjologię zaburzeń dokonujących się po rozległej resekcji jelita cienkiego. Utrata miejsc typowych dla wchłaniania poszczególnych składników odżywczych skutkuje ich szybkim niedoborem wraz

ze wszelkimi konsekwencjami klinicznymi, pod warunkiem niedostarczenia ich drogą pozajelitową. Autorzy określają proksymalny odcinek jelita czczego jako typowy dla wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Typowym miejscem dla ich (witaminy A, E, D, K) wchłaniania, wraz z tłuszczami, jest dystalny odcinek jelita krętego. Charakterystyczny jest niedobór tych witamin u chorych po resekcji jelita krętego, którzy nie są już żywieni pozajelitowo. Wymagają oni znacznie większej doustnej suplementacji tymi witaminami, aby wyrównać ich niedobory i utrzymać właściwe stężenie. W skrajnych przypadkach konieczny jest powrót do częściowego żywienia pozajelitowego, aby zapewnić dożylną podaż witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

Ważnym fragmentem pracy jest rozdział o przystosowaniu się pozostawionego odcinka jelita cienkiego pod wpływem działających enterohormonów. Należy podkreślić za autorami, że najważniejszym czynnikiem stymulującym ich wydzielanie jest pokarm podawany drogą przewodu pokarmowego, nawet w minimalnych dawkach niemających znaczenia odżywczego.

Opisywany korzystny wpływ podawania czynników wzrostu czy glutaminy zwierzętom doświadczalnym z SBS nie znalazł do tej pory potwierdzenia w leczeniu u ludzi. Liczne prace z różnych ośrodków (w tym z Polski) przedstawiały próby tego typu leczenia.⁶ Uzyskane wyniki nie doprowadziły jednak do wdrożenia czynników wzrostowych do rutynowego postępowania z chorymi po resekcji jelit.

Piśmiennictwo

1. Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P, et al. Long-term Outcome of Children Receiving Home Parenteral Nutrition: A 20-year Single-centre Experience in 302 Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(3):347-353.
2. Łyszkowska M, Moreno Villares JM, Colomb V, et al. Experience in Home Parenteral Nutrition in Children from 15 European centres. *Clinical Nutrition.* 2004;23:Ex3-Ex9.
3. Łyszkowska M: Zespół krótkiego jelita u noworodków i niemowląt. *Standardy Medyczne.* 2006;8(26):98-100.
4. Torres C, Sudan D, Vanderhoof J, Grant W, Botha J, Raynor S, Langnas A. Role of an Intestinal Rehabilitation Program in the Treatment of Advanced Intestinal Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(2):204-212.
5. Pironi L, Hebuterne X, Van Gossum A, et al. Candidates for Intestinal Transplantation: A Multicenter Survey in Europe. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1633-1679.
6. Socha J, Książyk J, Fogel WA, Kierkuś J, Łyszkowska M, Sasiak K. Is Growth Hormone a Feasible in the Treatment of Children after Small Bowel Resection. *Clin Nutr.* 1996;15(4):185-188.