

Хасанов Расуль, Хагль Корнелия, Вессель Лукас

СИНДРОМ КОРОТКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ: ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ТЕРАПИЯ

Клиника детской хирургии, университетская клиника Мангейма, Университет Гейдельберга, Германия;
Башкирский государственный медицинский университет, кафедра детской хирургии с курсом ИПО, Уфа, Россия

Khasanov Rasul, Hagl Cornelia, Wessel Lucas

SHORT BOWEL SYNDROM IN CHILDREN: ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY, THERAPY

Children's Surgery Center, University Hospital of Mannheim, Heidelberg University, Germany;
Pediatric surgery department in the Institute of Postgraduate Medical Education, Bashkir State Medical University, Russia

Резюме

Синдром короткой кишки (СКК) является следствием массивной резекции кишечника, а также эта патология может быть врожденной. Основным клиническим проявлением СКК является выраженная мальабсорбция. Как правило, СКК вызывают патологии новорожденных, требующие резекции кишечника, наиболее частой причиной является некротический энтероколит. Данное заболевание чаще развивается у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела. В ответ на СКК у пациента развивается кишечная адаптация, направленная на увеличение интестинальной абсорбции. Несмотря на это, пациенты вынуждены получать парентеральное питание. Лечение СКК направлено на достижение полного адекватного энтерального питания пациента. Однако выживаемость детей с СКК низкая, сильно варьирует и зависит от многих факторов. В настоящее время разрабатываются новые методы лечения СКК, многие исследования показывают многообещающие результаты. СКК остается сложным заболеванием, требующим индивидуального комплексного лечения каждого пациента.

Ключевые слова: кишечная адаптация, кишечный транзит, антиперистальтический сегмент, интерпозиция толстой кишки

Abstract

Short bowel syndrome (SBS) is a consequence of massive intestinal resection and can be of a hostile type. The main clinical manifestation of SBS is pronounced malabsorption. SBS is mainly developed due to surgical conditions of newborns demanding intestinal resection with the most frequent reason being necrotizing enterocolitis. This disease is predominantly met in premature children with low and extremely low body mass. Intestinal adaptation aimed at increase of intestinal absorption is developed in patients in response to SBS. In spite of that, the patients had to obtain parenteral feeding. SBS treatment is aimed at achievement of complete adequate enteral nutrition of patients. However, survival of patients with SBS is low, it varies greatly and depends on many factors. Currently, new methods of SPS therapy are developed and many studies show promising results. SBS remains a complex disorder requiring individual complex treatment of every patient.

Key words: Intestinal adaptation, intestinal transit, antiperistaltic segment, interposition of the large intestine

Этиология

Синдром короткой кишки (СКК) – одна из важных причин кишечной недостаточности [1]. Он проявляется мальабсорбцией, которая приводит

к массивной резекции кишечника [2, 3]; возможен врожденный СКК [4].

Причинами массивной резекции кишечника в детском возрасте, приводящими к развитию СКК,

наиболее часто являются некротический энтероколит (НЭК), атрезия кишечника, гастрошизис [5, 6], заворот кишки [7, 8], осложненная меконияльная кишечная непроходимость, болезнь Гиршпрунга с длинным аганглионарным сегментом, синдром Цюльцера–Уилсона [9–11]. В структуре причин СКК лидирующую позицию занимает НЭК [12], достигая уровня 30% [9]. Среди детей более старшего возраста наиболее распространенными причинами СКК являются заворот кишок и травмы [9]. Другие причины, такие как болезнь Крона, мезентеральный тромбоз, злокачественные новообразования и т. д., чаще встречаются у взрослых пациентов [9].

Эпидемиология

Эпидемиологические сведения о СКК очень разнообразны. Некоторые авторы называют частоту заболевания – 2 до 5 случаев на 1 млн человек [3, 5, 13]. По данным консорциума 16 крупных неонатальных центров в Соединенных Штатах Америки уровень заболеваемости СКК, вызванного хирургическими причинами, составил 0,7% (7/1000) среди 12316 новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Частота развития СКК среди этих исследовательских центров колебалась от 0,1 до 1,6%. Среди 5657 новорожденных с экстремально низкой массой тела СКК развился у 1,1% пациентов (11/1000) [9, 12]. Канадское исследование показало, что частота развития СКК у новорожденных составила 24,5 на 100 тыс. живорожденных, при этом СКК развивался почти в 10 раз чаще у детей, родившихся до 37-й недели беременности, по сравнению с доношенными новорожденными (353,7/100 тыс. живорожденных против 3,5/100 тыс. живорожденных) [9, 14]. По данным итальянских нутрициологов и неонатологов, частота развития кишечной недостаточности составила 0,1% среди всех живорожденных, участвовавших в данном исследовании, и 0,5% среди новорожденных, лечившихся в отделении интенсивной терапии новорожденных [9, 15].

Патофизиология

Мальабсорбция является основным клиническим проявлением СКК, оно возникает за счет уменьшения контакта питательных веществ со слизистой оболочкой кишечника и уменьшения времени прохождения содержимого по кишечнику [2]. В ответ на нарушение всасывания у данных пациентов развивается кишечная адаптация, направ-

ленная на компенсацию СКК, включающая функциональные и структурные изменения кишечника для увеличения его интестинальной всасывающей способности [16, 17]. Кишечная адаптация проявляется в гипертрофии гладких мышц, пролиферации энтероцитов, увеличении высоты ворсинок и глубины крипт. Интенсивные изменения происходят только в первые 4–24 месяца после развития СКК, далее они замедляются и останавливаются [2, 18]. Однако адаптация кишечника может быть недостаточной или неадекватной [16]. Следствием неадекватной адаптации кишечника может быть его чрезмерное расширение с нарушением моторики, которое приводит к застою кишечного содержимого, бактериальному росту и снижению абсорбции питательных веществ. Вероятно, бактериальная транслокация из этого расширенного неподвижного участка кишки может участвовать в развитии печеночной недостаточности и цирроза печени посредством активизации продукции оксида азота или цитокинов, таких как фактор некроза опухоли [2, 19].

Принципы терапии

Для поддержания нутритивного статуса пациентов с СКК используется парентеральное питание (ПП), которое жизненно необходимо для них – оно позволяет им расти и развиваться [3, 5]. Однако применение ПП сопровождается риском развития осложнений: печеночная недостаточность [5, 9, 20, 21], катетер-ассоциированный сепсис и катетер-индуцированной венозный тромбоз с потерей сосудистого доступа [2, 22].

Помимо консервативных методов существуют хирургические методы лечения СКК [2, 5]. Их можно разделить на две основные группы: операции, направленные на замедление кишечного транзита, и операции по удлинению кишечника [5]. К первой группе относятся создание антиперистальтических, или развернутых, сегментов тонкой кишки, интерпозиция участка толстой кишки между участками тонкой кишки, создание искусственных клапанов в тонкой кишке, создание петель или карманов из тонкой кишки [5]. Методики удлинения кишечника в настоящее время пользуются большей популярностью: продольное кишечное удлинение и сшивание (Longitudinal intestinal lengthening and tailoring – LILT) и серийная поперечная энтеропластика (serial transverse enteroplasty – STEP) [23]. Трансплантация кишечника показана при невоз-

возможности проведения ПП и неэффективности других методов лечения [8].

Выживаемость

Выживаемость у пациентов с СКК сильно варьирует и зависит от многих факторов. Несмотря на то что у новорожденных это состояние встречается редко, оно сопровождается высокой смертностью [12]. Выживаемость детей с СКК колеблется от 73 до 89%, что делает СКК одним из самых смертоносных состояний в младенчестве и детстве [8, 24, 25]. Согласно другим исследованиям, общий уровень смертности новорожденных с СКК составляет 37,5%, что в 3 раза больше, чем у младенцев, с такими же основными диагнозами, но без СКК [9, 14]. В отдаленном периоде выживаемость пациентов с остатком тонкой кишки менее 50 см не превышает 45% [5]. Энтеральное питание крайне важно для выживания таких пациентов в долгосрочной перспективе. Так, 5-летняя выживаемость у пациентов с СКК, которые полностью перешли на энтеральное питание в течение 2,5 лет составила 95%, тогда как выживаемость пациентов, которые находились только на ПП составила 52% [5, 6]. Другое исследование показало аналогичные результаты: уровень 5-летней выживаемости для больных СКК, находящихся на ПП, составил 63% [5, 21]. Еще одним важным фактором для оценки тяжести СКК является качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL). В 2012 г. F. Joanne, Olieman и др. опубликовали оценку качества жизни 31 ребенка, у которых в младенчестве развился СКК и которым проводили лечение в течение первого года жизни [7]. Они показали, что дети с младенческим СКК имеют более низкий HRQoL, чем их здоровые сверстники. Эта разница прослеживается и в детстве, после кишечной реабилитации [7].

Новые методы лечения

Исследования на животных моделях доказывают, что тонкий кишечник может удлиниться при растяжении механической тягой [26], а впоследствии вытянутый кишечник нормально функционирует [27]. Механически удлиненная кишка сохраняет свою длину в отдаленном периоде, при этом функции кишечника не страдают [28]. Также на моделях животных было показано, что подслизистые и мышечные ганглии в удлиненном участке кишки могут достигать нормальных значений [29]. В качестве возможного средства для растяжения кишечника была описана специальная эндолюминальная

удлиняющаяся капсула с полимерным покрытием. Авторы полагают, что данную капсулу при контроле развертывания находящейся в ней пружины можно эндоскопически разместить в кишечнике пациентов с СКК [30]. Биоразлагаемое пружинное устройство было описано и для применения при механическом удлинении сегментов кишечника. По мнению авторов, использование биоразлагаемого устройства избавит от необходимости его извлечения из кишечника после удлинения, что может облегчить применение данного метода при лечении СКК [31]. Однако изучение механического удлинения кишечника пока находится в стадии исследования на животных.

Фундаментально отличным хирургическим способом увеличения времени кишечного транзита является кишечная стимуляция электродом. Экспериментальные исследования на животных показали многообещающие результаты с некоторыми осложнениями. Единичные работы описывают клинические исследования на людях с использованием назодуоденальной питательной трубки, несущей стимулирующий электрод. Тем не менее следует учитывать, что это метод инвазивный и имплантируемых устройств и стимуляторов, пригодных для использования в организме человека, пока не существует [5, 32].

В настоящее время наряду с хирургическими методами изучаются и нехирургические подходы к лечению СКК. Активно исследуются биологически активные вещества – стимуляторы кишечной адаптации. Наиболее широко обсуждается использование эндотелиального фактора роста (EGF), гормона роста (GH) и глюкагоноподобного пептида 2 (GLP-2), которые обладают стимулирующим воздействием на эпителий кишечника и показывают хорошие результаты [5, 33]. Исследования на животных показали, что GLP-2 стимулирует структурную и функциональную адаптацию кишечника, приводя к увеличению абсорбции жидкости и макроэлементов у недоношенных поросят непосредственно после резекции кишечника [34]. Сочетанное применение GLP-2 и механического растяжения кишечника показало аддитивный эффект пептида на пролиферацию эпителиальных клеток, рост тканей, гистоморфологию и васкуляризацию [35]. Новым лекарственным средством в клинической практике для лечения СКК является Teduglutide (аналог GLP-2). Уже опубликованы результаты 3-х

клинических исследований III фазы [36–38]. Из результатов исследования следует, что Teduglutide является новым проверенным препаратом для лечения СКК. Прием данного лекарственного средства может снизить объем ПП и улучшить качество жизни у пациентов с СКК. Однако значительные экономические затраты, связанные с применением данного препарата, могут ограничить доступ к терапии Teduglutide [39]. Однако еще нужно подробно изучить оптимальные показания, сроки и дозы, а также отдаленные последствия совместного использования факторов роста и дать оценку безопасности их применения [40].

Исследования в тканевой инженерии открывают еще один принципиально иной подход к лечению пациентов с СКК. В тканевой инженерии используется матрица из различных материалов, которая заменяет внеклеточный матрикс тканей [5]. Этот матрикс заполняется клетками и имплантируется в васкуляризованное пространство реципиента [41]. В настоящее время в тканевой инженерии исследуются множество разных матриц: бесклеточная кожная матрица [42], подслизистая тонкого кишечника [43], коллагеновая губка [44], матрица на основе гиалуроновой [45] или полигликолевой кислоты [46] и другие.

Некоторые авторы пытаются совместить матрицы и стволовые клетки. Так как стволовые клетки способны дифференцироваться во все типы клеток кишечника, они весьма перспективны для использования в тканевой инженерии. Было показано, что клетки костного мозга и мезенхимальные стволовые клетки могут превращаться в клетки кишечника, циркулирующие кроветворные стволовые клетки также могут дифференцироваться в клетки желудочно-кишечного тракта [47]. Исследования на животных моделях показали обнадеживающие результаты. Обработанные специальным способом клетки кишечника, так называемые органоиды, были помещены в матрикс и уложены в сальник крыс. В результате из органоидов в матриксе получились кистозные образования, гистологически напоминающие тонкую кишку, где в кишечном эпителии были обнаружены зрелые крипты и ворсинки [48]. После того как данное кистозное образование было имплантировано в тонкую кишку животных после массивной резекции тонкой кишки, эти животные вернулись к своему предоперационному весу, у них повысился уровень витамина B₁₂ в кро-

ви [46]. Тканевая инженерия может быть важным методом лечения СКК в будущем. Тем не менее есть некоторые трудности, которые необходимо преодолеть. Одной из важных проблем является необходимость воссоздания нервной системы кишечника и получения перистальтики в образованной кишке. До сих пор не существует ни одного исследования, где были бы сконструированы или обнаружены компоненты кишечной нервной системы, способные успешно функционировать [48]. Необходимо дальнейшее проведение научных исследований в этом направлении, для того чтобы кишечник, полученный с помощью тканевой инженерии, можно было применять и у людей [5].

Заключение

СКК нечасто встречается среди общей популяции, но среди недоношенных новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении риск развития этого состояния значительно выше, что существенно повышает летальность у них. Постоянный прогресс медицины, новые методы лечения и интенсивной терапии увеличивают шансы живорождения недоношенных детей, это позволяет утверждать, что количество пациентов с высоким риском развития СКК будет увеличиваться и в будущем. Внедрение ПП в клиническую практику позволяет стабилизировать пациентов с СКК, увеличить продолжительность их жизни и дает дополнительное время для адаптации кишечника и лечения. Существующие хирургические методы лечения СКК направлены на создание анатомических конструкций для улучшения кишечной абсорбции. Несмотря на проводимое лечение, смертность у пациентов с СКК высока, широко варьирует и зависит от многих факторов, а качество жизни у пациентов с СКК заметно хуже, чем у здорового населения. Для выживаемости пациентов особенно важны сроки вынашивания ребенка, его вес при рождении и отсутствие определенных хирургической заболеваний. В настоящее время разрабатываются новые методы лечения СКК, причем многие из них весьма перспективны, а некоторые, например, тканевая инженерия, принципиально отличаются от применяющихся сейчас методик. До сих пор лечение детей с СКК остается сложной проблемой и требует применения индивидуальной терапевтической стратегии для каждого пациента [5].

Список литературы

1. *Sulkowski J.P., Minneci P.C.* Management of short bowel syndrome // *Pathophysiology*. 2014. Vol. 21. P. 111–118.
2. *Rege A.S., Sudan D.L.* Autologous Gastrointestinal Reconstruction: Review of the Optimal Nontransplant Surgical Options for Adults and Children With Short Bowel Syndrome // *Nutrition in clinical practice*. 2012.
3. *Goulet O., Sauvat F.* Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabolic Care*. 2006. Vol. 9. P. 304–313.
4. *van der Werf C.S., Sribudiani Y., Verheij J.B. et al.* Congenital short bowel syndrome as the presenting symptom in male patients with FLNA mutations // *Genetics In Medicine*. 2012.
5. *Weih 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.
6. *Nucci A., Burns R.C., Armah T. et al.* Interdisciplinary management of pediatric intestinal failure: A 10-year review of rehabilitation and transplantation // *J. Gastroint. Surgery*. 2008. Vol. 12. P. 429–435.
7. *Olieman J.F., Penning C., Poley M.J. et al.* Impact of infantile short bowel syndrome on long-term health-related quality of life: a cross-sectional study // *J. Pediatr. Surgery*. 2012. Vol. 47. P. 1309–1316.
8. *Duro D., Kamin D., Duggan C.* Overview of pediatric short bowel syndrome // *J. Pediatr. Gastroent. Nutrition*. 2008. Vol. 47, Suppl. 1. S33–36
9. *Wales P.W., Christison-Lagay E.R.* Short bowel syndrome: epidemiology and etiology // *Seminars in pediatric surgery*. 2010. Vol. 19. P. 3–9.
10. *Modi B.P., Langer M., Ching Y.A. et al.* Improved survival in a multidisciplinary short bowel syndrome program // *J. Pediatr. Surgery*. 2008. Vol. 43. P. 20–24.
11. *Spencer A.U., Neaga A., West B. et al.* Pediatric short bowel syndrome: redefining predictors of success // *Ann. Surgery*. 2005. Vol. 242. P. 403–409.
12. *Cole C.R., Hansen N.I., Higgins R.D. et al.* 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. Vol. 122. e573–582.
13. *Koffeman G.I., van Gemert W.G., George E.K. et al.* Classification, epidemiology and aetiology. Best practice & research // *Clin. Gastroent.* 2003. Vol. 17. P. 879–893.
14. *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.
15. *Salvia G., Guarino A., Terrin G. et al.* Neonatal Onset Intestinal Failure: An Italian Multicenter Study // *J. Pediatrics*. 2008. Vol. 153. P. 674–676.
16. *O'Brien D.P., Nelson L.A., Huang F.S. et al.* Intestinal adaptation: structure, function, and regulation // *Seminars in pediatric surgery*. 2001. Vol. 10. P. 56–64.
17. *Tappenden K.A.* Intestinal Adaptation Following Resection // *JPEN*. 2014.
18. *Barksdale E.M., Stanford A.* The surgical management of short bowel syndrome // *Cur. Gastroent. Reports*. 2002. Vol. 4. P. 229–237.
19. *Shiomi M., Wakabayashi Y., Sano T. et al.* Nitric oxide suppression reversibly attenuates mitochondrial dysfunction and cholestasis in endotoxemic rat liver // *Hepatology*. 1998. Vol. 27. P. 108–115.
20. *Reinshagen K., Adams R., Trunk M. et al.* The chronic liver disease in patients with short bowel syndrome: etiology and treatment // *Minerva pediatrica*. 2009. Vol. 61. P. 273–281.
21. *Fishbein T.M.* Intestinal transplantation // *New Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 998–1008.
22. *O'Keefe S.J., Burnes J.U., Thompson R.L.* Recurrent sepsis in home parenteral nutrition patients: an analysis of risk factors // *JPEN*. 1994. Vol. 18. P. 256–263.
23. *King B., Carlson G., Khalil B.A. et al.* Intestinal bowel lengthening in children with short bowel syndrome: systematic review of the Bianchi and STEP procedures // *World J. Surgery*. 2013. Vol. 37. P. 694–704.
24. *Goulet O., Baglin-Gobet S., Talbotec C. et al.* Outcome and long-term growth after extensive small bowel resection in the neonatal period: a survey of 87 children // *Eur. J. Pediatr. Surgery*. 2005. Vol. 15. S. 95–101.
25. *Goulet O., Ruemmele F., Lacaille F. et al.* Irreversible intestinal failure // *J. Pediatr. Gastroent. Nutrition*. 2004. Vol. 38. P. 250–269.
26. *Shekherdimian S., Scott A., Chan A. et al.* Intestinal lengthening in rats after massive small intestinal resection // *Surgery*. 2009. Vol. 146. P. 291–295.
27. *Stark R., Zupekan T., Bondada S. et al.* Restoration of mechanically lengthened jejunum into intestinal continuity in rats // *J. Pediatr. Surgery*. 2011. Vol. 46. P. 2321–2326.
28. *Koga H., Sun X., Yang H. et al.* Distraction-induced intestinal enterogenesis: preservation of intestinal function and lengthening after reimplantation into normal jejunum // *Ann. Surgery*. 2012. Vol. 255. P. 302–310.

29. Jabaji Z., Stark R., Dunn J.C. Regeneration of enteric ganglia in mechanically lengthened jejunum after restoration into intestinal continuity // *J. Pediatr. Surgery*. 2013. Vol. 48. P. 118–123.
30. Stark R., Panduranga M., Carman G. et al. Development of an endoluminal intestinal lengthening capsule // *J. Pediatr. Surgery*. 2012. Vol. 47. P. 136–141.
31. Sullins V.F., Wagner J.P., Suwarnasarn A.T. et al. A novel biodegradable device for intestinal lengthening // *J. Pediatr. Surgery*. 2014. Vol. 49. P. 109–113.
32. Yin J., Chen J.D. Mechanisms and potential applications of intestinal electrical stimulation // *Dig. Dis. Sciences*. 2010. Vol. 55. P. 1208–1220.
33. McMellen M. E., Wakeman D., Longshore S.W. et al. Growth factors: possible roles for clinical management of the short bowel syndrome // *Seminars in pediatric surgery*. 2010. Vol. 19. P. 35–43.
34. Vegge A., Thymann T., Lund P. et al. Glucagon-like peptide-2 induces rapid digestive adaptation following intestinal resection in preterm neonates // *Gastroint. Liv. Physiol.* 2013. Vol. 305. G277–285.
35. Sueyoshi R., Ralls M.W., Teitelbaum D.H. Glucagon-like peptide 2 increases efficacy of distraction enterogenesis // *J. Surg. Res.* 2013. Vol. 184. P. 365–373.
36. O'Keefe S.J., Jeppesen P.B., Gilroy R. et al. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure // *Clin. Gastroent. Hepatology*. 2013. Vol. 11. P. 815–823.
37. Jeppesen P.B., Pertkiewicz M., Messing B. et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure // *Gastroent.* 2012. Vol. 143. P. 1473–1481.
38. Jeppesen P.B., Gilroy R., Pertkiewicz M. et al. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome // *Gut*. 2011. Vol. 60. P. 902–914.
39. Wilhelm S.M., Lipari M., Kulik J.K. et al. Teduglutide // *Ann. Pharmacother.* 2014.
40. Tee C.T., Wallis K., Gabe S.M. Emerging treatment options for short bowel syndrome: potential role of teduglutide // *Clin. Exp. Gastroent.* 2011. Vol. 4. P. 189–196.
41. Grikscheit T.C. Tissue engineering of the gastrointestinal tract for surgical replacement: a nutrition tool of the future? // *Proc. Nutr. Society*. 2003. Vol. 62. P. 739–743.
42. Pahari M.P., Raman A., Bloomenthal A. et al. A novel approach for intestinal elongation using acellular dermal matrix: an experimental study in rats // *Transpl. Proc.* 2006. Vol. 38. P. 1849–1850.
43. Wang Z.Q., Watanabe Y., Toki A. Experimental assessment of small intestinal submucosa as a small bowel graft in a rat model // *J. Pediatr. Surgery*. 2003. Vol. 38. P. 1596–1601.
44. Nakase Y., Nakamura T., Kin S. et al. Endocrine cell and nerve regeneration in autologous in situ tissue-engineered small intestine // *J. Surg. Res.* 2007. Vol. 137. P. 61–68.
45. Collins M.N., Birkinshaw C. Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering: a review // *Carbohydrate polymers*. 2013. Vol. 92. P. 1262–1279.
46. Grikscheit T.C., Siddique A., Ochoa E.R. et al. Tissue-engineered small intestine improves recovery after massive small bowel resection // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 240. P. 748–754.
47. Markel T.A., Crisostomo P.R., Lahm T. et al. Stem cells as a potential future treatment of pediatric intestinal disorders // *J. Pediatr. Surgery*. 2008. Vol. 43. P. 1953–1963.
48. Dunn J.C. Is the tissue-engineered intestine clinically viable? // *Nat. Clin. Pract. Gastroent. Hepatology*. 2008. Vol. 5. P. 366–367.

Авторы

Контактное лицо: ХАСАНОВ Расуль Риантович	Научный сотрудник клиники детской хирургии Университетской клиники Мангейма, Университета Гейдельберга, Германия. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской хирургии с курсом ИПО Башкирского государственного медицинского университета. E-mail: khasanovrasul@gmail.com.
WESSEL Lucas M.	Professor Dr. med., Direktor der Kinderchirurgischen Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Deutschland.
HAGL Cornelia	PD, Dr. med., MME, Geschäftsbereiche Forschung und Lehre, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Deutschland.