<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2018-3-4-103-107>

ЭНТЕРОКОЛИТ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ГИРШПРУНГА

Морозов Д.А., Пименова Е.С., Королев Г.А.

ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. В работе представлены данные ретроспективного анализа медицинских карт девяти детей с болезнью Гиршпрунга и энтероколитом, находящихся на стационарном лечении в детской больнице г. Москвы с 2014 по 2018 гг. Выявлено, что большинство детей имели признаки энтероколита в различные сроки после операции (от 6 месяцев до 2,5 лет). Все дети поступали в клинику в среднетяжелом или тяжелом состоянии. В подавляющем большинстве случаев требовалось проведение антибактериальной, инфузионной терапии, постановки газоотводной трубки для декомпрессии кишечника. Ни в одном случае при выписке не был поставлен диагноз гиршпрунг-ассоциированный энтероколит (ГАЭК), хотя в 67% случаев энтероколит был неспецифичным. Средняя продолжительность пребывания детей в стационаре составила в среднем 7 дней. В работе также представлена краткая обзорная информация о механизмах возникновения и частоте ГАЭК у детей до и после операции. Публикация предназначена для практикующих врачей с целью ознакомления с серьезным осложнением болезни Гиршпрунга у детей - ГАЭК.

Ключевые слова: Болезнь Гиршпрунга, гиршпрунг-ассоциированный энтероколит.

Введение. Болезнь Гиршпрунга (БГ) - врожденный порок развития (отсутствие нервных ганглиев в стенке кишки), который развивается в связи с нарушением миграции нервных клеток в антенатальном периоде. Аганглиоз ведет к расстройствам перистальтики, кишечной непроходимости [1, 2]. ГАЭК - одно из наиболее грозных осложнений БГ, которое может привести к летальному исходу [3, 4, 5]. Частота ГАЭК до оперативного лечения по данным зарубежной литературы составляет от 6 до 50% [6, 7], после операции - от 2 до 35% [8]. Сообщения о частоте ГАЭК в России единичны (от 6,6% до 81,2%, чаще у пациентов с тотальными формами) [9]. Доказано, что частота ГАЭК не зависит от вида оперативного вмешательства и может встречаться в любом возрасте [10, 11]. ГАЭК в половине случаев наблюдается у пациентов с трисомией по 21 хромосоме [12], приводит к перфорации кишки приблизительно в 3-5% случаев [13].

Патогенез ГАЭК до конца не изучен [9, 11]. В настоящее время признано влияние нескольких факторов: изменение в микробиоме кишечника, нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишки, изменение иммунного ответа и бактериальная транслокация [14]. Ранее в этиологии ГАЭК отводили важную роль *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Rotavirus* [15]. Однако на сегодняшний день нет убедительных доказательств связи между определенным возбудителем и ГАЭК [16].

Аганглиоз оказывает влияние на барьерную функцию стенки кишки. При ГАЭК наблюдается недоразвитие элементов лимфатической системы, снижение функции М-клеток Пейеровых бляшек, ответственных за местный иммунный ответ, вследствие чего происходит снижение числа В-лимфоцитов и секреции секреторного иммуноглобулина А (sIgA), который обеспечивает ан-

тигенспецифическую защиту стенки кишки. Также отмечено снижение функции обеспечивающих антимикробную защиту тонкой кишки клеток Панета, в частности снижение ими выработки секреторной фосфолипазы A2 [17]. Установлено, что уровень муцина кишечной слизи, вырабатываемой бокаловидными клетками у пациентов с ГАЭК значительно снижен [18, 19] (рис. 1).

Рис. 1. Факторы, способствующие развитию ГАЭК (объяснение в тексте)

Список сокращений: ПБ - Пейеровы бляшки; Th-2 - Т-хелперы; IL-4 и IL-10 - интерлейкин-4 и интерлейкин-10; Б-кл - Бокаловидные клетки; М-кл - М-клетки; IgA - иммуноглобулин А; sIgA - секреторный иммуноглобулин А.

Основная часть. **Цель.** Ретроспективный анализ пациентов с подтвержденным диагнозом БГ и признаками энтероколита до или после оперативного лечения.

Методы. Выполнен ретроспективный анализ историй болезни девяти пациентов с БГ и клиническими признаками энтероколита, находящихся на стационарном лечении на клинической базе Сеченовского Университета (ректор - академик РАН П.В. Глыбочко) ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского (главный врач – д.м.н., проф. А.А. Корсунский) за период с 2014 по 2018 год. Восемь из девяти детей получали терапию в инфекционных отделениях, один – в хирургическом. Оценивали возраст пациентов на момент поступления, форму БГ, возраст на момент операции, вид и сроки оперативного лечения, сопутствующую патологию, клинические признаки дисфункции желудочно-кишечного тракта, тяжесть состояния при поступлении, спектр проведенного обследования, лечение, диагноз при поступлении и окончательный диагноз при выписке, время пребывания в стационаре.

Результаты. Возраст пациентов на момент поступления составил от 1 месяца до 4,5 лет (среднее 17 мес., Ме -11, Мо – 4). У одного ребенка диагноз БГ был выявлен в ходе обследования и в последующем выполнена операция. У 8 детей на момент поступления диагноз БГ был подтвержден (ректальная форма - 1 (12,5%), ректосигмоидная - 3 (37,5%), субтотальная - 1(12,5%), тотальная - 3 (37,5%) и ранее выполнена операция низведения (с применением лапароскопии -

4/50%), лапаротомии - 4/50%)). Радикальное оперативное вмешательство проводилось в различных клиниках Москвы.

Манифестация энтероколита после оперативного лечения наблюдалась в срок от 6 суток до 2,5 лет. Сопутствующая патология отмечена у 4 пациентов: синдром Дауна - 1 (11,1%), инфекция мочевыделительной системы, пиелозктазия справа - (11,1%), анемия смешанного генеза, неврологические реакции - (11,1%), мегауретер справа - (11,1%).

Основными жалобами при поступлении были - повышение температуры тела до суб- и фебрильных цифр – 6 (66%), частый жидкий стул – 4 (44%), задержка стула и вздутие живота – 3 (44%), рвота – 5 (55%), вялость, слабость – 7 (77%), кровь в стуле – 1 (11%).

Состояние при поступлении было тяжелым у 5(55,6%), средней степени тяжести – у 4 (44,4%). Тяжесть состояния была обусловлена, в основном, токсикозом, эксикозом, кишечной дисфункцией.

Диагноз при поступлении обозначался как «Острая кишечная инфекция/Острый гастрит/Острый (инфекционный) гастроэнтерит/Гастроэнтероколит» в 8 случаях (88,8%), у одного ребенка, поступившего в хирургическое отделение, был поставлен диагноз «Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит» (11,2%).

При обследовании латекс-тест на кампилобактер, кал на дизентерийную и тифо-паратифозную группу, кал на Шигеллы, латекс-тест на *Salmonella* sp, кал на энтеробиоз, кал на яйца гельминтов, кал на простейшие были отрицательными у всех пациентов. Результаты исследования кала на токсины *Clostridium difficile* были положительными у 3 детей (33,3%), латекс-теста на ротавирус - у 3 детей (33,3%)

Проанализированы показатели лейкоцитов крови при поступлении и при выписке. Результаты представлены на рис. 2.

График - 1

Рис. 2. Показатели лейкоцитов крови девяти пациентов с БГ и энтероколитом:

- синим цветом - при поступлении в стационар,
- зеленым цветом - при выписке из стационара.

На консультацию в инфекционное отделение во всех случаях был приглашен детский хирург. У одного неоперированного ребенка была заподозрена БГ, что подтвердилось при последующем

обследовании в хирургическом отделении. ГАЭК был заподозрен в 6 случаях (66,7%). При выписке диагноз ГАЭК был поставлен у 2 пациентов (22,2%). Лечение всех детей включало в себя диету (безмолочная, гидролизат, ОВД4, ОВД15), оральную регидратацию – у 5 (55%), очистительную клизму 2 (22%), постановку газоотводной трубки у 6 (66,7%), антибактериальную и антимикробную терапию у 8 (88,9%) (цефтриаксон/метронидазол, ванкомицин в возрастных дозировках). Инфузионная терапия потребовалась в 8 случаях (88,9%). У всех детей отмечена положительная динамика. Время пребывания в стационаре составило от 2 до 14 дней (среднее - 7,9, Ме - 8, Мо - 6).

Выводы:

1. За два года в детской больнице им. Г.Н. Сперанского пролечено 9 детей с БГ и признаками энтероколита. В подавляющем большинстве случаев энтероколит развивался после хирургической коррекции БГ (88,9%).
2. Энтероколит чаще развивался у детей с ректосигмоидной (37,5%) и тотальной формой (37,5%) БГ в сроки от 6 месяцев до 2,5 лет после операции.
3. Ротавирусная кишечная инфекция, клостридиальная кишечная флора у детей с БГ подтверждена у трети пациентов, в остальных случаях энтероколит носил неспецифический характер.
4. Все пациенты с БГ и энтероколитом госпитализированы в среднетяжелом и тяжелом состоянии, в подавляющем большинстве случаев требовалось проведение антибактериальной и инфузионной терапии, постановка газоотводной трубки или клизмы.
5. При выписке диагноз «Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит» был обозначен лишь в двух случаях (22,2%).
6. В случае признаков энтероколита у ребенка с БГ необходимо в первую очередь исключать ГАЭК, как наиболее грозное, жизнеугрожающее осложнение БГ как до, так и после операции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Geraldine H., Glaude B., Pascal de L. et al. Лечение болезни Гиршпрунга: хирургические размышления // Российский вестник. 2013. Т. III, No 4. С. 21-25.
2. Детская хирургия: учебник / Под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ю. Разумовского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1040 с. [Detskaya hirurgiya: uchebnik. Pod red YU.F. Isakova, A.YU. Razumovskogo. M.: GEHOTAR-Media. 2014; 1040 s (In Russ).]
3. Frykman P.K., Kim S., Wester T. et al. Critical evaluation of the Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) score: A multicenter study of 116 children with Hirschsprung disease. J Pediatr Surg. 2018;53(4):708-717. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.07.009
4. Austin K.M. The pathogenesis of Hirschsprung's disease-associated enterocolitis. Semin Pediatr Surg. 2012 Nov;21(4):319-27. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.006
5. Gosain A., Barlow-Anacker A.J., Erickson C.S. et al. Impaired cellular immunity in the murine neural crest conditional deletion of endothelin receptor-B model of Hirschsprung's disease. PLoS One. 2015;10:e0128822. doi: 10.1371/journal.pone.0128822
6. Jiao C.L., Chen X.Y., Feng J.X. Novel Insights into the Pathogenesis of Hirschsprung's-associated Enterocolitis. Chin Med J (Engl). 2016;129(12):1491-7. doi: 10.4103/0366-6999.183433.
7. Nakamura H., Lim T., Puri P. Inflammatory bowel disease in patients with Hirschsprung's disease: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Surg Int. 2018;34(2):149-154. doi: 10.1007/s00383-017-4182-4
8. Pontarelli E.M., Ford H.R., Gayer C.P. Recent Developments in Hirschsprung's-Associated Enterocolitis. Curr Gastroenterol Rep. 2013 Aug;15(8):340. doi: 10.1007/s11894-013-0340-6
9. Холостова В.В. Болезнь Гиршпрунга у детей (диагностика, лечение, реабилитация): дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.19. М., 2016. 413 с. [Holostova V V. Bolezn Girshprunga u detej (diagnostika, lechenie, reabilitaciya): diss d-ra med nauk: 14.01.19. M.:2016:413 (In Russ).]

-
10. Parahita I.G., Makhmudi A., Gunadi. Comparison of Hirschsprung-associated enterocolitis following Soave and Duhamel procedures. *J Pediatr Surg.* 2018;53(7):1351-1354. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.07.010.
 11. Till H., Castellani C., Moissl-Eichinger C. et al. Disruptions of the intestinal microbiome in necrotizing enterocolitis, short bowel syndrome, and Hirschsprung's associated enterocolitis. *Front Microbiol.* 2015;6:1154. doi: 10.3389/fmicb.2015.01154
 12. Coyle D., Murphy J.M., Doyle B. et al. Altered tryptophan hydroxylase 2 expression in enteric serotonergic nerves in Hirschsprung's-associated enterocolitis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(19):4662-72. doi: 10.3748/wjg.v22.i19.4662.
 13. Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Шишкина Т.Н. и др. Пороки развития кишечника у недоношенных, протекающие под маской некротического энтероколита // Вопросы современной педиатрии. 2015. 14 (2). С. 300–304. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1303. [Kuchеров YU I, ZHirkova YU V, SHishkina T N i dr. Poroki razvitiya kishechnika u nedonoshennyh, protekayushchie pod maskoj nekroticheskogo ehnterokolita. Vo-prosy sovremennoj pediatrii. 2015;14(2):300-304 (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i2.1303.
 14. Gosain A., Frykman P.K., Cowles R.A. et al. Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2017;33(5):517-521. doi: 10.1007/s00383-017-4065-8
 15. Yan Z., Poroyko V., Gu S. et al. Characterization of the intestinal microbiome of Hirschsprung's disease with and without enterocolitis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;445(2):269-74. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.01.104.
 16. Frykman P.K., Nordenskjöld A., Kawaguchi A. et al. Characterization of Bacterial and Fungal Microbiome in Children with Hirschsprung Disease with and without a History of Enterocolitis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124172. doi: 10.1371/journal.pone.0124172
 17. Wang X., Li Z., Xu Z. et al. Probiotics prevent Hirschsprung's disease-associated enterocolitis: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(1):105-10. doi: 10.1007/s00384-014-2054-0.
 18. Demehri F.R., Halaweish I.F., Coran A.G. et al. Hirschsprung-associated enterocolitis: pathogenesis, treatment and prevention. *Pediatr Surg Int.* 2013 Sep;29(9):873-81. doi: 10.1007/s00383-013-3353-1
 19. Gosain A. Established and emerging concepts in Hirschsprung's-associated enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2016 Apr;32(4):313-20. doi: 10.1007/s00383-016-3862-9

INTESTINAL INFECTION IN CHILDREN WITH HIRSCHSPRUNG DISEASE

Morozov D.A., Pimenova E.S., Korolev G.A.

First Moscow state medical university named after I.M. Sechenov, Moscow, Russian Federation

Annotation. The paper presents the results of retrospective analysis of medical cards of nine children with the Hirschsprung disease and enterocolitis, who treated at the children's hospital in Moscow from 2014 to 2018. Most of the children had enterocolitis in different times after surgery (from 6 months to 2,5 years). Almost all children underwent antibacterial, intravenous therapy, intestinal irrigation. Nonspecific enterocolitis detected in 67% cases, but Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) did not registered in the cards. The average hospital stay was 7 days. The paper also provides a brief overview of the mechanisms of pathogenesis and frequency of HAEC in children before and after surgery. The publication introduces to the pediatricians with the serious complication of Hirschsprung's disease - HAEC.

Key words: Hirschsprung disease, Hirschsprung-associated enterocolitis.