

# Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит у детей

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

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация*

Обзор посвящен серьезному осложнению болезни Гиршпрунга у детей – гиршпрунг-ассоциированному энтероколиту (ГАЭК) – воспалению кишечника, нередко приобретающему тяжелый характер течения, с возможным летальным исходом. На основании клинических рекомендаций последних лет, а также данных систематических обзоров и мета-анализа уточнены основные причины развития заболевания – изменения в микробиоме кишечника, нарушение барьерной функции слизистой кишки, изменение иммунного ответа и бактериальная транслокация. Установлены факторы риска развития – мужской пол, трисомия по 21-й хромосоме, семейные формы болезни Гиршпрунга, протяженная зона аганглиоза и др. Клинические признаки заболевания – диарея, лихорадка, вздутие живота. В диагностике необходимо опираться на клинические признаки, ультразвуковое и рентгенографическое исследование органов брюшной полости, посевы содержимого толстой кишки с определением чувствительности инфекционных агентов к антибиотикам. Лечение ГАЭК начинают сразу после появления симптомов; оно включает декомпрессию кишечника, антибактериальную и противомикробную терапию. Риск развития ГАЭК определяет необходимость своевременного хирургического лечения болезни Гиршпрунга. Возможное развитие ГАЭК и в послеоперационном периоде определяет необходимость осторожности педиатров при ведении пациентов этой группы.

*Ключевые слова:* болезнь Гиршпрунга, гиршпрунг-ассоциированный энтероколит

**Для цитирования:** Морозов Д.А., Пименова Е.С., Королёв Г.А. Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит у детей. Вопросы практической педиатрии. 2019; 14(2): 35–42. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-2-35-42

## Hirschsprung-associated enterocolitis in children

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

*I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation*

This review is devoted to a serious complication of Hirschsprung's disease in children – Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) – inflammation of the intestine, which often has severe manifestations and may lead to death. The main causes of HAEC include gut microbiome changes, impaired barrier function of the intestinal mucosa, altered immune response, and bacterial translocation. Risk factors are male gender, trisomy 21, family forms of Hirschsprung's disease, extended area of aganglionosis, etc. Clinical manifestations include diarrhea, fever, and abdominal distention. The diagnosis should be based on clinical signs, results of ultrasound and X-ray examination of the abdominal cavity, and stool culture with drug susceptibility testing. Treatment of HAEC is usually initiated immediately after the onset of symptoms; it includes intestinal decompression as well as antibacterial and antimicrobial therapy. The risk of HAEC determines the need for timely surgical treatment of Hirschsprung's disease. Pediatricians should pay particular attention to such patients due to this risk of HAEC development.

*Key words:* Hirschsprung's disease, Hirschsprung-associated enterocolitis, children

**For citation:** Morozov D.A., Pimenova E.S., Korolev G.A. Hirschsprung-associated enterocolitis in children. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2019; 14(2): 35–42. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2019-2-35-42

**В** 1886 г. на Международном конгрессе по детским болезням в Берлине датский педиатр Гарольд Гиршпрунг [Hirschprung H.] представил два клинических случая «запора у детей из-за дилатации и гипертрофии толстой кишки» [1]. Оба пациента страдали запорами с рождения; расширения прямой кишки у них выявлено не было; оба скончались от

внезапно появившегося вздутия живота, диареи и резкой потери массы тела. В дальнейшем появились многочисленные сообщения о похожих клинических случаях; этот симптомокомплекс назвали болезнью Гиршпрунга (БГ) [2].

Не исключено, что заболевание было известно аюрведической медицине еще в 1200 году до н.э., но истинное пато-

### Для корреспонденции:

Пименова Евгения Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: (495) 609-1400

E-mail: evgeniyapimenova@list.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7206-5987>

Статья поступила 30.07.2018 г., принята к печати 26.04.2019 г.

### For correspondence:

Evgeniya S. Pimenova, MD, PhD, associate professor of the department of pediatric surgery and urology-andrology of the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Phone: (495) 609-1400

E-mail: evgeniyapimenova@list.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7206-5987>

The article was received 30.07.2018, accepted for publication 26.04.2019

физиологическое понимание БГ пришло лишь с открытием нервных сплетений и их роли в иннервации кишки [3].

БГ – порок развития толстой кишки, характеризующийся отсутствием нервных ганглиев (аганглиоз) вследствие нарушения миграции нейробластов в эмбриональном периоде развития. Аганглиоз приводит к нарушению функций кишечника на участке поражения – расстройствам перистальтики, снижению позыва на дефекацию, нарушению проницаемости стенки кишки, перестройке местного кровотока, нарушению резорбции и изменению состава микроорганизмов [3, 4].

Заболевание встречается с частотой 1 на 5000 новорожденных; мальчики болеют в 4–5 раз чаще [5–7]. Спорадические случаи БГ составляют приблизительно 85%; в 3–10% уточнен семейный характер заболевания [3].

Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит (ГАЭК) – одно из опасных осложнений БГ, которое может привести к летальному исходу [8–10]. A.Gosain и A.S.Brinkman (2015) полагают, что двое пациентов, которых описал Гиршпрунг, умерли именно от ГАЭК [1].

Частота ГАЭК до операции составляет от 6 до 50%, после хирургического лечения – от 2 до 35% [5, 11, 12]. Существует также мнение, что частота ГАЭК не зависит от вида оперативного вмешательства и может встречаться в любом возрасте [13, 14]. Мета-анализ исследований последних лет показал, что у пациентов мужского пола при длинной аганглионарной зоне, а также при рецидивирующем ГАЭК после резекции пораженного сегмента кишки по методике Дюамеля [Duhamel T.] в отдаленном периоде чаще развиваются воспалительные заболевания кишечника [15].

Развитие ГАЭК зафиксировано у 10% пациентов с тотальной формой БГ (поражение всей толстой и части тонкой кишки), чаще – у девочек, и у 50% детей с синдромом Дауна [Down H.] – трисомией по хромосоме 21 [3, 16]. По данным Ю.И.Кучерова и соавт. (2015), причиной перфорации кишки в 3–5% случаев был ГАЭК [17]. H.Till et al. (2015) регистрировали ГАЭК примерно у 40% детей, даже при своевременном адекватном хирургическом лечении (полное удаление аганглионарной зоны кишки) [14].

A.M.Holschneider и H.Puri (2007) к факторам риска развития ГАЭК относят: позднюю диагностику БГ; мужской пол; семейные случаи болезни; синдром Дауна [18].

M.I.Miñor et al. (2018) обращают внимание на следующие факторы: длинная зона аганглиоза, наложение кишечной стомы перед радикальной операцией, лапаротомия на абдоминальном этапе радикальной операции [19].

Патогенез ГАЭК до конца не изучен [15, 20]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ГАЭК (2017) указаны следующие возможные причины развития заболевания: изменения в микробиоме кишечника, нарушение барьерной функции слизистой кишки, изменение иммунного ответа и бактериальная транслокация [21]. К факторам риска отнесены: синдром Дауна, длинный аганглионарный сегмент, ГАЭК в анамнезе, кишечная обструкция.

Важную роль в развитии ГАЭК играет функциональная обструкция толстой кишки, в том числе после операции, что ведет к скоплению каловых масс и, как следствие, нарушению барьерной функции слизистой оболочки [5].

Клинический опыт свидетельствует об определяющей роли в развитии ГАЭК сохранения «остаточной зоны аганглиоза» после резекции толстой кишки, повышенного тонуса сфинктера прямой кишки, послеоперационных нарушений дефекации. В Российской Федерации разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с БГ; они приняты симпозиумом в апреле 2018 г. (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова), их издание запланировано на ближайшее время [22].

### Генетические модели

В 90-х гг. XX века на коротком плече 10-й хромосомы был выделен ген *Ret* (REarranged during Transfection), кодирующий тирозинкиназу рецепторного типа, необходимый для развития пейеровых [Peyer J.C] бляшек (ПБ) – основного звена лимфатической системы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В экспериментальных работах у животных, лишенных этого гена, было выявлено тяжелое поражение энтеральной нервной системы (тотальный аганглиоз) в сочетании с агенезией почек, что послужило основанием для разработки экспериментальных моделей врожденного аганглиоза [2]. Животные погибали вскоре после рождения, вследствие чего изучение ГАЭК в эксперименте было ограничено [1].

Вторым наиболее распространенным генным дефектом у пациентов с БГ является мутация гена *ENDRB*, кодирующего эндотелиновые рецепторы типа B и его лиганда-3 (ET-3). Эти рецепторы регулируют пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток нервного гребня.

Мутации гена *ENDRB* проявляются аганглиозом дистального отдела кишечника, что позволяет использовать линии лабораторных животных, лишенных этого гена (далее – «*ENDRB*-/-») для изучения БГ [23].

### Генетические мутации

Роль генетических мутаций в развитии ГАЭК доказана. У многих пациентов с БГ имеет место мутация гена *NOD2* (nucleotide-binding oligomerization domain), кодирующего нуклеотидную олигомеризацию домена 2, который является внутриклеточным рецептором моноцитов (рецептор распознавания). В кишечнике белки *NOD2* участвуют в постнатальном развитии ПБ, и их дефицит приводит к разрастанию лимфоидной ткани [2]. В исследовании H.Nakamura et al. (2018) отмечено, что ни у одного из 19,2% пациентов с БГ, имевших мутации гена *NOD2*, не развился ГАЭК [11].

V.C.Lui et al. (2001) обнаружили у детей с ГАЭК снижение экспрессии гомеозисных генов *CDX1* (caudal-related homeobox gene) и *CDX2*, которые контролируют пролиферацию и дифференцировку клеток слизистой оболочки кишки [24].

Интегрин бета-2 (ITGB2, или CD18) – мембранный гликопротеин, продукт гена *ITGB2* – участвует в опосредованной клеточной передаче сигналов и необходим для экстравазации лейкоцитов в ткани. При исследовании материалов толстой кишки у 33 пациентов с БГ в 66% случаев имели место мутации гена *ITGB2*; у 13 из них в анамнезе были зафиксированы эпизоды ГАЭК [2].

Исследования, посвященные генетическим факторам в нарушениях функций компонентов иммунной защиты, немногочисленны; эта тема нуждается в дальнейшем развитии.

### Изменения кишечного микробиома

В настоящее время происходит активное изучение так называемой оси «мозг–кишечник–микробиота» – сложноорганизованной двунаправленной системы взаимосвязей между органами пищеварения и высшей нервной деятельности, предложенной академиком И.П.Павловым более века назад [25]. Исследователи предполагают, что центральная и энтеральная нервная системы взаимодействуют с микробиотой кишечника с помощью нейронных, эндокринных, иммунных и гуморальных связей [9].

Высказано также предположение, что аганглиоз кишечника опосредованно детерминирует формирование его аномального микробиома. В этиологии ГАЭК отводят лидирующую роль *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Rotavirus* [26]. Вместе с тем в настоящее время убедительных доказательств связи между определенным возбудителем и ГАЭК нет [27]. Это подтверждено и экспериментально: при сравнении микробиомов крыс линии с аганглиозом («ENDRB-/-») и контрольной группы у здоровых животных было зарегистрировано повышение числа *Cl. difficile*. В то же время у животных с аганглиозом ГАЭК не развивался [12].

В последние годы, с развитием техники секвенирования ДНК, произошло расширение диагностических возможностей в исследовании микробиома кишечника [2]. Так, обнаружен различный состав бактериальной флоры у детей с ГАЭК и БГ без энтероколита – снижение роста *Firmicutes spp.* и *Verrucomicrobia spp.*, увеличение *Bacteroidetes spp.* и протеобактерий у пациентов с ГАЭК, которые являются оппортунистическими патогенами для здоровых людей, составляя лишь 1–2% [5, 28].

Также при ГАЭК зафиксировано увеличение доли *Candida spp.* одновременно со снижением таковой *Malassezia* и *Saccharomyces spp.* [13]. В другом исследовании было установлено снижение роста *Lactobacterium* у крыс линии «ENDRB-/-» (по сравнению с контрольной группой) и повышение восприимчивости к энтероинвазивным штаммам *E. coli*. Этот факт можно объяснить снижением уровня секреторной фосфолипазы A2 (sPLA2) у крыс с аганглиозом [1].

В работе E.M.Pontarelli et al. (2013) было выявлено снижение роста *Lactobacillus* у пациентов с ГАЭК и БГ; рост *Bifidobacteriae* у респондентов с ГАЭК был ниже, чем в группе с БГ [12]. A.Gosain (2016) установил увеличение роста *Clostridium spp.* и *Bacteroidetes spp.* при БГ [2]. N.L.Ward et al. (2012), изучая микробиом крыс линии «ENDRB-/-», обнаружили снижение количества *Firmicutes spp.* и увеличение *Bacteroidetes spp.* В другом исследовании были обнаружены коагулаза-отрицательные стафилококки, которые крайне редко встречались в группе сравнения [29].

Анаэробные бактерии толстой кишки ферментируют углеводы с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [28]. КЦЖК – важные питательные вещества, необходимые для нормального функционирования энтероцитов, а их дефицит может привести к нарушению гомеостаза слизистой оболочки [30]. Важными представляются

данные о 4-кратном снижении уровня КЦЖК у пациентов с ГАЭК [5].

Таким образом, в настоящее время убедительных данных о наличии определенного возбудителя ГАЭК нет. Вероятно, инфекционный процесс у пациентов с БГ возникает лишь при определенных условиях.

### Слизистый барьер

Изучение роли кишечного эпителия при развитии ГАЭК представляется логичным [1]. Бокаловидные клетки кишечника вырабатывают слизь, основным компонентом которой является муцин – высокомолекулярный гликопротеин [2]. Слизь толстой кишки состоит из двух слоев: в первом из них обитают микроорганизмы и происходит формирование микроокружения кишки; второй – препятствует проникновению микроорганизмов вглубь стенки [5]. В настоящее время идентифицировано более 20 муцинов, подразделяемые на 2 класса: секреторные (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6) и трансмембранные (MUC1, MUC4, MUC13, MUC16, MUC17) [30].

F.R.Demhri et al. (2016) выявили, что у пациентов с БГ уровень MUC2 снижался, а у пациентов с ГАЭК это соединение отсутствовало [32]. В других работах не было найдено изменений в количестве MUC2, но зафиксировано снижение MUC4 у пациентов с БГ и мышей линии «ENDRB-/-». Кроме того, в биоптатах дистальных отделов кишки при БГ выявлено снижение количества бокаловидных клеток и уменьшение объема их секреторного содержимого. В эксперименте у мышей линии «ENDRB-/-» бокаловидные клетки в аганглионарном участке были крупнее и их было больше; в здоровом участке кишки клетки имели меньшие размеры и встречались реже [2].

По данным других исследователей, разница по данному параметру между пациентами с БГ и здоровыми респондентами (контрольная группа) отсутствовала, а состав выделенных муцинов (MUC1, -2, -3, -4, -5AC, -5B, -6, -7 и -8) совпадал в обеих группах. Вместе с тем у пациентов с БГ было выявлено снижение уровней предшественников муцина – [35S]-сульфата и [3H]-глюкозамина – как в аганглионарной зоне, так и в здоровых участках кишки [5].

Очевидно, что полученные результаты остаются противоречивыми и не дают оснований для понимания патогенеза ГАЭК. Однако научные факты изменений в качественном и количественном составе муцинов и их предшественников очень важны, поскольку именно дисфункция слизистой оболочки кишки может способствовать развитию энтероколита.

### Нарушения иммунитета слизистой оболочки

В слизистой оболочке кишечника сосредоточено большинство иммунных клеток. Системы врожденного и приобретенного иммунитета обеспечивают защиту от чужеродных патогенов, включая бактерии, грибы, вирусы и гельминты, а также поддерживают гомеостаз [5]. Слизистая оболочка содержит специализированные эпителиальные М-клетки, переносящие антигены из просвета кишечника в ПБ, которые считаются основным звеном иммунной системы кишки [2]. В ПБ антигены с помощью дендритных клеток «представляются» лимфоцитам, и запускается каскад реакций, в ходе которых Т-хелперы (Th-2 клетки) продуцируют интерлейкин-4 и -10, стимулирующие секрецию иммуногло-

булина класса А (IgA) В-лимфоцитами. IgA в димерной форме переносится на поверхность слизистой оболочки с помощью полимерного иммуноглобулинового рецептора (pIgR) [33]. В ходе переноса к IgA ковалентно присоединяется внеклеточный участок рецептора полимерных Ig (pIgR), который становится секреторным компонентом, частью молекулы секреторного IgA (sIgA). SIgA обеспечивает антиген-специфическую защиту стенки кишки [2].

Кишечный иммунный ответ включает и нервно-рефлекторную составляющую («воспалительный нейронный рефлекс»). Несомненно, патологические изменения в энтеральной нервной системе при БГ связаны с нарушениями кишечных иммунных механизмов [9, 32]. К примеру, именно клетки нервной глии стенки кишки (EGCs – Enteric Glial Cells from the Submucosa) составляют основную часть энтеральной нервной системы и регулируют функцию кишечного барьера через секрецию стабилизатора S-nitrosoglutathione, производного глутатиона [9].

A.Gosain (2016) выявил, что содержание IgA в резецированном участке кишки у пациентов с ГАЭК ниже, чем у страдающих БГ [2]. С.L.Jiao et al. (2016) зафиксировали отсутствие различий в Т- и В-лимфоцитах, выделяющих IgA, у детей с ГАЭК, а также установили увеличение уровней IgM и IgG без изменения такового для IgA [5]. Такие расхождения можно объяснить периодом заболевания: при остром течении энтероколита возрастает количество клеток, вырабатывающих IgA; при стихающем воспалении подобного явления не наблюдают [2].

Было установлено также, что у лабораторных животных без гена *Ret* отсутствуют ПБ, при гипоморфных аллелях этого гена (*Ret51/51*) выявлен аганглиоз толстой кишки, а количество этих структур снижено. Также обнаружено уменьшение размеров селезенки у крыс линии «ENDRB-/-» [1].

Z.Cheng et al. (2011) обнаружили у крыс линии «ENDRB-/-» 20-кратное снижение числа иммунных клеток селезенки: CD19 – зрелых В-лимфоцитов; CD4 и CD8 – Т-клеток [34]. Было отмечено относительное снижение В-лимфоцитов по сравнению с Т-лимфоцитами, а также отрицательная корреляция при подсчете лимфоцитов селезенки и стенки кишки при ГАЭК [2]. Также было установлено, что у крыс линии «ENDRB-/-» наблюдается уменьшение числа В-лимфоцитов в зародышевых центрах и маргинальной зоне селезенки [1].

В экспериментальных работах P.K.Frikman et al. (2015) изучали изменения ЖКТ при трансплантации костного мозга от крыс линии «ENDRB-/-» животным линии «Rag2-/-» (то есть реципиенты были лишены гена, отвечающего за развитие лимфоцитарного ростка) и сравнивали их с ЖКТ животных с моделированной кишечной обструкцией. Было выявлено, что непроходимость приводит к аналогичным изменениям лимфоцитов, как и при ГАЭК. Авторы отметили небольшой размер селезенки у животных-реципиентов, что подтверждает роль гена ENDRB в развитии лимфоцитарного звена [23].

A.Gosain et A.S.Brinkman (2015) обнаружили, что иммунная функция слизистой оболочки снижается не только в аганглионарном участке. В здоровой кишечной ткани наблюдается снижение числа В-лимфоцитов, отвечающих за выработку в ПБ иммуноглобулинов классов А, М и D [1]. При исследовании здорового проксимального отдела кишечника

было выявлено снижение выработки sPLA2 клетками Панета [Paneth J.], которые обеспечивают антибактериальную защиту тонкой кишки [14]. Этот факт подтверждает исследование, проведенное J.F.Pierre et al. (2014): клетки Панета у крыс линии «ENDRB-/-» выделяют меньше sPLA2, и активность этого фермента снижена [35]. D.Coyle et al. (2016) обнаружили экспрессию триптофангидроксилазы-2 (TPH2), участвующую в синтезе серотонина, во всех участках (аглионарный, переходный и здоровый) кишки [16]. Результаты этого исследования объясняют развитие ГАЭК после выполнения оперативного вмешательства [2].

Морфологическое исследование тканей при ГАЭК регистрирует «криптит», скопление нейтрофилов в либеркюновы [Lieberkühn J.N.] криптах, обязательную дилатацию последних и скопление в них слизи, что характерно только для двух заболеваний – ГАЭК и муковисцидоза [32].

Таким образом, несмотря на некоторые разногласия, выявлены патологические изменения на различных уровнях иммунных механизмов при развитии ГАЭК. Все исследователи солидарны в понимании значимости иммунитета как в развитии ГАЭК, так и в высокой частоте этого заболевания после успешно выполненных операций по поводу БГ.

### Патогенез

Механизмы и причины развития ГАЭК не установлены, несмотря на выявленные предрасполагающие факторы и факторы риска. Современный уровень доказательной базы свидетельствует о полиэтиологичности заболевания, сдвигах в функционировании слизистого барьера и иммунной системы у некоторых пациентов с БГ. Установлено влияние энтеральной нервной системы на все структуры защиты кишечника через «воспалительный рефлекс», доказано влияние аганглиоза кишечника на барьерную функцию стенки кишки. При ГАЭК наблюдают недоразвитие элементов лимфатической системы, вследствие чего возможно снижение числа В-лимфоцитов и секреции sIgA. Вероятно, уровень секреторной фосфолипазы А2 (sPLA2 – Secretory phospholipase A2), также обеспечивающей антибактериальную защиту, является диагностическим маркером состава микробиома при ГАЭК. Важным звеном защиты является слизистый секрет, который при БГ имеет ряд особенностей.

Изменения в микробиоме кишечника, нарушение барьерной функции слизистой кишки, изменение иммунного ответа и бактериальная транслокация способствуют развитию энтероколита, что нередко происходит на фоне частичной кишечной обструкции и застое кишечного содержимого. Логично предположить, что пусковым механизмом развития ГАЭК является функциональная обструкция толстой кишки, в том числе после операции. Определенным доказательством этого служат клинические ситуации, когда именно своевременная декомпрессия толстой кишки приводит к быстрому купированию симптомов ГАЭК.

### Диагностика

Клинические проявления ГАЭК аналогичны тем, которые первоначально были описаны Г.Гиршпрунгом: вздутие живота, лихорадка и диарея [21]. Подобная клиническая картина является самой частой причиной обращения к врачу [36].

Вместе с тем существуют и неспецифичные симптомы, на которые обращают внимание исследователи: рвота, кишечное кровотечение; у некоторых детей в кратчайшие сроки развивается шок [1]. Подобная симптоматика может стать причиной как поздней диагностики ГАЭК, так и установления ошибочных диагнозов – инфекционного или вирусного энтероколита [21].

В попытке систематизировать диагностическую схему при ГАЭК A.C.Pastor et al. (2009) предложили при диагностике ГАЭК опираться на 16 признаков, включающих данные анамнеза, осмотра, лабораторного, рентгенологического и гистологического исследований, но метод не получил широкого распространения, поскольку обладал низкой чувствительностью – около 40% [37].

P.K.Frykman et al. (2015) выделили из 16 признаков четыре критерия: диарея, снижение мезентериальной перфузии, лейкоцитарный сдвиг влево и расширение петель кишечника, которые оказались статистически более значимыми в диагностике ГАЭК; чувствительность этих критериев составила 83,7% [27].

Рентгенография органов брюшной полости помогает оценить состояние толстой кишки и связать БГ с ГАЭК. Не рекомендуется использование контраста (взвеси сульфата бария) в связи с риском перфорации стенки. Колоноскопия также может быть неоправданно опасной для пациента. Использование КТ чаще нецелесообразно из-за высокой радиационной нагрузки и низкой специфичности полученных данных [38]. В настоящее время диагностика БГ основана на клиническом выявлении классических симптомов заболевания. Необходимо помнить о риске возникновения ГАЭК у каждого ребенка с БГ [36].

Таким образом, в диагностике ГАЭК основываются на своеобразной триаде симптомов – вздутие живота, лихорадка и диарея – у ребенка с БГ вне зависимости от вида и срока хирургического лечения.

Дополнительные методы исследования при ГАЭК должны включать ультразвуковое исследование органов брюшной полости и мезентериального кровотока, рентгенографию органов брюшной полости (стандартная схема), бактериологический анализ кишечного содержимого.

Высокий риск развития ГАЭК при БГ определяет необходимость своевременного хирургического лечения даже при ее компенсированном или субкомпенсированном течении.

### Лечение и профилактика

В лечении ГАЭК принципиально важным является декомпрессия толстой кишки. Терапия, с учетом недостаточного понимания патогенеза болезни, относительно неспецифична [2]. Применение антибиотиков (пероральное, парентеральное) является основой лечения ГАЭК [12]. Метронидазол, ванкомицин назначают при выявленной анаэробной инфекции, вызванной *Cl. difficile*; добавляют также антибиотики широкого спектра действия или комбинации препаратов (ампициллин + гентамицин; пиперациллин + тазобактам). Азтреонам применяют при аллергической реакции пациентов на пенициллин и его производные [1].

Профилактика ГАЭК предполагает своевременное радикальное лечение БГ – резекцию аганглионарного участка

кишки. Необходимо отслеживать регулярность и частоту стула после операции, не допуская его задержки.

Любая функциональная обструкция при БГ может привести к застою кишечного содержимого, нарушению иммунной защиты кишки и бактериальной транслокации [32].

При послеоперационном гипертонусе внутреннего анального сфинктера (подтвержденном аноректальной манометрией) и, как следствие, задержке стула с целью снижения частоты рецидивов местно вводят токсин *A Cl. botulinum* или свечи с пролонгированными формами нитроглицерина [21, 32]. Эту методику называют «химической сфинктеротомией» и считают аналогом хирургического лечения ахалазии внутреннего анального сфинктера [38].

С целью профилактики ГАЭК В.В.Сытьков и др. (2017) предлагают использовать регулярные очистительные клизмы, чтобы способствовать уменьшению стаза каловых масс и снизить бактериальную нагрузку [39]. Вместе с тем нельзя забывать, что клизмы в остром периоде заболевания противопоказаны из-за высокого риска перфорации кишки [21].

В настоящее время ведутся споры об использовании пробиотиков, эффективность которых была доказана при лечении синдрома раздраженного кишечника, рака толстой кишки, цирроза печени и болезни Крона [Crohn B.B].

X.Wang et al. (2015) в своей работе утверждают, что пероральный прием пробиотиков снижает частоту развития ГАЭК и приводит к более легкому течению заболевания [33].

O.Heres (2002) предложил использовать *Saccharomyces boulardii* при энтероколите, вызванным присутствием *Cl. difficile*, так как этот пробиотик способен стимулировать секрецию IgA и продуцировать протеазу, инактивирующую эндотоксин *Cl. difficile* [40]. X.Wang et al. (2015) установили, что пробиотики снижают выделение провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа, интерферон-гамма, интерлейкин-6) и увеличивают таковое противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-4 и -10) [33]. Тем не менее в проспективном рандомизированном исследовании, проведенном M.El-Sawaf et al. (2017), было обнаружено, что пациенты, принимающие пробиотики, страдают ГАЭК так же часто, как и респонденты, принимавшие плацебо [41]. Мета-анализ 1274 статей, опубликованный H.Nakamura et al. (2017), показал, что введение пробиотиков не коррелирует с частотой развития ГАЭК и тяжестью заболевания [15].

### Заключение

ГАЭК – одно из осложнений болезни Гиршпрунга у детей. Высокая частота развития, тяжесть течения и возможность летального исхода делают ГАЭК самым значимым страданием в детской колопроктологии, а его недостаточная изученность определяет необходимость дальнейших исследований.

Очевидно, что ГАЭК – полиэтиологическое заболевание. Патологические изменения, развивающиеся в слизистом барьере, иммунной системе, микробиоте кишечника, считаются основными факторами риска развития энтероколита. Бактериальная транслокация при ГАЭК возможна при определенных нарушениях иммунной и барьерной функции стенки кишечника, при сохраняющейся функциональной обструкции толстой кишки. Нарушения барьерной функции кишечника отражают различные уровни структурной орга-

низации иммунной и нервной систем, а также могут быть генетически обусловлены.

Неоспоримо, пожалуй, лишь утверждение, что ГАЭК может развиваться у любого ребенка с БГ как до, так и после операции, что должно настораживать педиатров и других специалистов, в поле зрения которых оказался ребенок с аганглиозом кишечника.

В особом внимании нуждаются: мальчики; дети с трисомией по 21-й хромосоме; семейные случаи БГ; протяженная зона аганглиоза; пациенты, которым перед радикальным оперативным вмешательством была наложена кишечная стома.

Лечение ГАЭК неспецифично и предполагает снижение энтеральной нагрузки, декомпрессию толстой кишки, посиндромную терапию, применение антибактериальных препаратов (в первую очередь – метронидазол, ванкомицин, в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия) перорально и парентерально.

При выраженном вздутии живота, лихорадке, вялости, диарее, боли в животе энтеральное кормление исключают. Пациентам этой группы необходима декомпрессия желудка (зонд), возможен пероральный прием жидкости с постепенным введением энтерального кормления при улучшении состояния ребенка [21].

Тяжесть состояния при ГАЭК служит показанием к экстренной госпитализации.

#### Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

#### Financial support

No financial support has been provided for this work.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература

- Gosain A, Brinkman AS. Hirschsprung's Associated Enterocolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(3):364-9. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000210
- 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
- Geraldine H, Glaude B, Pascal de L, et al. Лечение болезни Гиршпрунга: хирургические размышления. *Российский вестник*. 2013;III(4):21-5.
- Детская хирургия: учебник. Под ред. Ю.Ф.Исакова, А.Ю.Разумовского. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014, 1040 с.
- Jiao CL, Chen XY, Feng JX. 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
- Детская хирургия: национальное руководство. Под ред. Ю.Ф.Исакова, А.Ф.Дронова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014, 1168 с.
- Peña A, Bischoff A. Surgical treatment of colorectal problems in children. Springer; 2015, 497 p.
- Frykman PK, Kim S, Wester T, Nordenskjöld A, Kawaguchi A, Hui TT, Teitelbaum DH, Granström AL, Rogatko A; HAEC Collaborative Research Group (HCRG). 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
- Austin KM. 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
- Gosain A, Barlow-Anacker AJ, Erickson CS, Pierre JF, Heneghan AF, Epstein ML, Kudsk KA. Impaired cellular immunity in the murine neural crest conditional deletion of endothelin receptor-associated B model of Hirschsprung's disease. *PLoS One*. 2015;10:e0128822. DOI: 10.1371/journal.pone.0128822
- 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
- Pontarelli EM, Ford HR, Gayer CP. Recent Developments in Hirschsprung's-Associated Enterocolitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013 Aug;15(8):340. DOI: 10.1007/s11894-013-0340-6
- Parahita IG, 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
- Till H, Castellani C, Moissl-Eichinger C, Gorkiewicz G, Singer G. 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
- Nakamura H, Lim T, Puri P. Probiotics for the prevention of Hirschsprung-associated enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2018;34(2):189-193. DOI: 10.1007/s00383-017-4188-y
- Coyle D, Murphy JM, Doyle B, O'Donnell AM, Gillick J, Puri P. 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
- Кучеров ЮИ, Жиркова ЮВ, Шишкина ТН, и др. Пороки развития кишечника у недоношенных, протекающие под маской некротического энтероколита. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(2):300-4. DOI: 10.15690/vsp.v14i2.130318
- Holschneider AM, Puri P. Hirschsprung's disease and allied disorders. Springer Science & Business Media; 2007, 333 p. это 18-й источник?
- Romo Muñoz MI, Martínez de Aragón A, Núñez Cerezo V, Udaondo C, Sellers M, Barrena S, De Ceano M, López Santamaría M, Martínez Martínez. Risk factors associated with the development of enterocolitis in Hirschsprung's disease. *Cir Pediatr*. 2018 Feb 1;31(1):34-38.
- Холостова ВВ. Болезнь Гиршпрунга у детей (диагностика, лечение, реабилитация). Дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.19. М., 2016, 413 с.
- Gosain A, Frykman PK, Cowles RA, Horton J, Levitt M, Rothstein DH, Langer JC, Goldstein AM; American Pediatric Surgical Association Hirschsprung Disease Interest Group. 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
- Морозов ДА, Пименова ЕС. Диагностика и лечение болезни Гиршпрунга у детей в Российской Федерации (подготовка проекта федеральных клинических рекомендаций). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2018;(1):6-12.
- Frykman PK, Cheng Z, Wang X, Dhall D. Enterocolitis causes profound lymphoid depletion in endothelin receptor B- and endothelin 3-null mouse models of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Eur J Immunol*. 2015 Mar;45(3):807-17. DOI: 10.1002/eji.201444737
- Павлов ИП. Лекции о работе главных пищеварительных желез. СПб.: Типография Министерства Путей Сообщения; 1897, 223 с.
- Yan Z, Poroyko V, Gu S, Zhang Z, Pan L, Wang J, Bao N, Hong L. Characterization of the intestinal microbiome of Hirschsprung's disease with and without enterocolitis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Mar 7;445(2):269-74. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.104

26. Frykman PK, Nordenskjöld A, Kawaguchi A, Hui TT, Granström AL, Cheng Z, Tang J, Underhill DM, Iliev I, Funari VA, Wester T; HAEC Collaborative Research Group (HCRG). 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
27. Neuvonen MI, Korpela K, Kyrklund K, Salonen A, de Vos W, Rintala RJ, Pakarinen MP. Intestinal microbiota in Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Nov;67(5):594-600. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001999
28. Ward NL, Pieretti A, Dowd SE, Cox SB, Goldstein AM. Intestinal aganglionosis is associated with early and sustained disruption of the colonic microbiome. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Sep;24(9):874-e400. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01937.x
29. Demehri FR, Frykman PK, Cheng Z, Ruan C, Wester T, Nordenskjöld A, Kawaguchi A, Hui TT, Granström AL, Funari V, Teitelbaum DH; HAEC Collaborative Research Group. Altered fecal short chain fatty acid composition in children with a history of Hirschsprung-associated enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2016;51(1):81-6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.012
30. Дорофеев АЭ, Василенко ИВ, Рассохина ОА. Изменения экспрессии MUC2, MUC3, MUC4, TFF3 в слизистой оболочке толстого кишечника у больных неспецифическим язвенным колитом. *Гастроэнтерология*. 2013;47(1):80-4.
31. Demehri FR, Halaweish IF, Coran AG, Teitelbaum DH. Hirschsprung-associated enterocolitis: pathogenesis, treatment and prevention. *Pediatr Surg Int*. 2013 Sep;29(9):873-81. DOI: 10.1007/s00383-013-3353-1
32. Wang X, Li Z, Xu Z, Wang Z, Feng J. 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
33. Cheng Z, Wang X, Dhall D, Zhao L, Bresee C, Doherty TM, Frykman PK. Splenic lymphopenia in the endothelin receptor B-null mouse: Implications for Hirschsprung associated enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2011 Feb;27(2):145-50. DOI: 10.1007/s00383-010-2787-y
34. Pierre JF, Barlow-Anacker AJ, Erickson CS, Heneghan AF, Levenson GE, Dowd SE, Epstein ML, Kudsk KA, Gosain A. Intestinal dysbiosis and bacterial enteroinvasion in a murine model of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 2014 Aug;49(8):1242-51. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.01.060
35. Lui VC, Li L, Sham MH, Tam PK. CDX-1 and CDX-2 are expressed in human colonic mucosa and are down-associated regulated in patients with Hirschsprung's disease associated enterocolitis. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1537:89-100. DOI: 10.1016/S0925-4439(01)00056-4
36. Sellers M, Udaondo C, Moreno B, et al. Enterocolitis asociada a enfermedad de Hirschsprung: estudio observacional sobre clínica y manejo en un servicio de urgencias hospitalarias. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88(6):329-334. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.07.002
37. Pastor AC, Osman F, Teitelbaum DH. Development of a standardized definition for Hirschsprung's-associated enterocolitis: a Delphi analysis. *J Pediatr Surg*. 2009 Jan;44(1):251-6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.10.052
38. Frykman PK, Short SS. Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention and therapy. *Semin Pediatr Surg*. 2012;21(4):328-35. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.007
39. Сьтъков ВВ, Поддубный ИВ, Боровик ТЭ, и др. Оптимизация кормления детей с аганглиозом толстой кишки на фоне пробиотической терапии. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017;VII(2):45-50.
40. Herek O. *Saccharomyces boulardii*: a possible addition to the standard treatment and prophylaxis of enterocolitis in Hirschsprung's disease? *Pediatr Surg Int*. 2002;18(5-6):567. DOI: 10.1007/s00383-002-0742-2
41. El-Sawaf M, Siddiqui S, Mahmoud M, Drongowski R, Teitelbaum DH. Probiotic prophylaxis after pullthrough for Hirschsprung disease to reduce incidence of enterocolitis: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Pediatr Surg*. 2013 Jan;48(1):111-7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.10.028

## References

1. Gosain A, Brinkman AS. Hirschsprung's Associated Enterocolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(3):364-9. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000210
2. 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
3. Geraldine H, Glaude B, Pascal de L, et al. Lechenie bolezni Girshprunga: hirurghicheskie razmyshleniya. *Rossijskij vestnik*. 2013;III(4):21-5.
4. Detskaya hirurgiya: uchebnik. Pod red. Yu.F.Isakova, A.Yu.Razumovskogo. M.: GEOTAR-Media; 2014, 1040 p.
5. Jiao CL, Chen XY, Feng JX. 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
6. Detskaya hirurgiya: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. Yu.F.Isakova, A.F.Dronova. M.: GEOTAR-Media; 2014, 1168 p.
7. Peña A, Bischoff A. Surgical treatment of colorectal problems in children. Springer; 2015, 497 p.
8. Frykman PK, Kim S, Wester T, Nordenskjöld A, Kawaguchi A, Hui TT, Teitelbaum DH, Granström AL, Rogatko A; HAEC Collaborative Research Group (HCRG). 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
9. Austin KM. 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
10. Gosain A, Barlow-Anacker AJ, Erickson CS, Pierre JF, Heneghan AF, Epstein ML, Kudsk KA. Impaired cellular immunity in the murine neural crest conditional deletion of endothelin receptor-associated B model of Hirschsprung's disease. *PLoS One*. 2015;10:e0128822. DOI: 10.1371/journal.pone.0128822
11. 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
12. Pontarelli EM, Ford HR, Gayer CP. Recent Developments in Hirschsprung's-Associated Enterocolitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013 Aug;15(8):340. DOI: 10.1007/s11894-013-0340-6
13. Parahita IG, 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
14. Till H, Castellani C, Moissl-Eichinger C, Gorkiewicz G, Singer G. 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
15. Nakamura H, Lim T, Puri P. Probiotics for the prevention of Hirschsprung-associated enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2018;34(2):189-193. DOI: 10.1007/s00383-017-4188-y
16. Coyle D, Murphy JM, Doyle B, O'Donnell AM, Gillick J, Puri P. 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
17. Kucherov YI, Zhirkova YV, Shishkina TN, Rekhviashvili MG. Malformations of intestine in premature infants under the mask of necrotizing enterocolitis. *Current Pediatrics*. 2015;14(2):300-304. (In Russian) DOI: 10.15690/vsp.V14i2.1303
18. Holschneider AM, Puri P. Hirschsprung's disease and allied disorders. Springer Science & Business Media; 2007, 333 p.
19. Romo Muñoz MI, Martínez de Aragón A, Núñez Cerezo V, Udaondo C, Sellers M, Barrena S, De Ceano M, López Santamaría M, Martínez Martínez. Risk factors associated with the development of enterocolitis in Hirschsprung's disease. *Cir Pediatr*. 2018 Feb 1;31(1):34-38.

20. Holostova VV. Bolezn' Girshprunga u detej (diagnostika, lechenie, reabilitaciya). Diss. ... dokt. med. nauk: 14.01.19. M., 2016, 413 p.
21. Gosain A, Frykman PK, Cowles RA, Horton J, Levitt M, Rothstein DH, Langer JC, Goldstein AM; American Pediatric Surgical Association Hirschsprung Disease Interest Group. 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
22. Morozov DA, Pimenova ES. Diagnostics and treatment of hirschsprung's disease in children from the Russian Federation (preparing the project of the federal clinical Recommendations) *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2018;8 (1): 6-12. (In Russian). DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-1-6-12
23. Frykman PK, Cheng Z, Wang X, Dhall D. Enterocolitis causes profound lymphoid depletion in endothelin receptor B- and endothelin 3-null mouse models of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Eur J Immunol.* 2015 Mar;45(3):807-17. DOI: 10.1002/eji.201444737
24. Pavlov IP. Lekcii o rabote glavnyh pishchevaritel'nyh zhelez. SPB.: Tipografiya Ministerstva Putej Soobshcheniya; 1897, 223 p.
25. Yan Z, Poroyko V, Gu S, Zhang Z, Pan L, Wang J, Bao N, Hong L. Characterization of the intestinal microbiome of Hirschsprung's disease with and without enterocolitis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Mar 7;445(2):269-74. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.104
26. Frykman PK, Nordenskjöld A, Kawaguchi A, Hui TT, Granström AL, Cheng Z, Tang J, Underhill DM, Iliev I, Funari VA, Wester T; HAEC Collaborative Research Group (HCRG). 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
27. Neuvonen MI, Korpela K, Kyrklund K, Salonen A, de Vos W, Rintala RJ, Pakarinen MP. Intestinal microbiota in Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Nov;67(5):594-600. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001999
28. Ward NL, Pieretti A, Dowd SE, Cox SB, Goldstein AM. Intestinal aganglionosis is associated with early and sustained disruption of the colonic microbiome. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Sep;24(9):874-e400. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01937.x
29. Demehri FR, Frykman PK, Cheng Z, Ruan C, Wester T, Nordenskjöld A, Kawaguchi A, Hui TT, Granström AL, Funari V, Teitelbaum DH; HAEC Collaborative Research Group. Altered fecal short chain fatty acid composition in children with a history of Hirschsprung-associated enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2016;51(1): 81-6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.012
30. Dorofeev AE, Vasilenko IV, Rassohina OA. Izmeneniya ekspressii MUC2, MUC3, MUC4, TFF3 v slizistoj obolochke tolstogo kishhechnika u bol'nyh nespecificheskim yazvennym kolitom. *Gastroenterologiya.* 2013;47(1):80-4.
31. Demehri FR, Halaweish IF, Coran AG, Teitelbaum DH. Hirschsprung-associated enterocolitis: pathogenesis, treatment and prevention. *Pediatr Surg Int.* 2013 Sep; 29(9):873-81. DOI: 10.1007/s00383-013-3353-1
32. Wang X, Li Z, Xu Z, Wang Z, Feng J. 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
33. Cheng Z, Wang X, Dhall D, Zhao L, Bresee C, Doherty TM, Frykman PK. Splenic lymphopenia in the endothelin receptor B-null mouse: Implications for Hirschsprung associated enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2011 Feb;27(2):145-50. DOI: 10.1007/s00383-010-2787-y
34. Pierre JF, Barlow-Anacker AJ, Erickson CS, Heneghan AF, Levenson GE, Dowd SE, Epstein ML, Kudsk KA, Gosain A. Intestinal dysbiosis and bacterial enteroinvasion in a murine model of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2014 Aug;49(8):1242-51. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.01.060
35. Lui VC, Li L, Sham MH, Tam PK. CDX-1 and CDX-2 are expressed in human colonic mucosa and are down-associated regulated in patients with Hirschsprung's disease associated enterocolitis. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1537:89-100. DOI: 10.1016/S0925-4439(01)00056-4
36. Sellers M, Udaondo C, Moreno B, et al. Enterocolitis asociada a enfermedad de Hirschsprung: estudio observacional sobre clínica y manejo en un servicio de urgencias hospitalarias. *An Pediatr (Barc).* 2018;88(6):329-334. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.07.002
37. Pastor AC, Osman F, Teitelbaum DH. Development of a standardized definition for Hirschsprung's-associated enterocolitis: a Delphi analysis. *J Pediatr Surg.* 2009 Jan;44(1):251-6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.10.052
38. Frykman PK, Short SS. Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention and therapy. *Semin Pediatr Surg.* 2012;21(4):328-35. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.007
39. Sytkov VV, Poddubny IV, Borovik TE, et al. Optimization of feeding in children with colon aganglionsis Receiving a probiotic therapy. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2017;VII(2):45-50.
40. Herek O. *Saccharomyces boulardii*: a possible addition to the standard treatment and prophylaxis of enterocolitis in Hirschsprung's disease? *Pediatr Surg Int.* 2002;18(5-6):567. DOI: 10.1007/s00383-002-0742-2
41. El-Sawaf M, Siddiqui S, Mahmoud M, Drongowski R, Teitelbaum DH. Probiotic prophylaxis after pullthrough for Hirschsprung disease to reduce incidence of enterocolitis: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Pediatr Surg.* 2013 Jan;48(1):111-7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.10.028

#### Информация о соавторах:

Морозов Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)  
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
Телефон: (495) 609-1400  
E-mail: damorozov@list.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1940-1395>

Королёв Григорий Алексеевич, студент Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)  
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
Телефон: (495) 609-1400  
E-mail: sinister557@gmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5730-3684>

#### Information about co-authors:

Dmitriy A. Morozov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of pediatric surgery and urology-andrology of the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation  
Phone: (495) 609-1400  
E-mail: damorozov@list.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1940-1395>

Grigoriy A. Korolev, student of the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation  
Phone: (495) 609-1400  
E-mail: sinister557@gmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5730-3684>