ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СЫТЬКОВ
Валентин Вячеславович

ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С АГАНГЛИОЗОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

14.01.19 – детская хирургия
14.01.08 –педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор Поддубный И.В.
доктор медицинских наук, профессор Боровик Т.Э.

Москва – 2018 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Список используемых сокращений	4
	Введение	5
Глава 1	**Современные представления о возможности профилактики осложнений хирургического лечения аганглиоза толстой кишки у детей (обзор литературы)**	13
	1.1. Эволюция методов хирургической коррекции аганглиоза толстой кишки у детей	13
	1.2. Послеоперационные осложнения и их профилактика. Клостридиальная инфекция при аганглиозе толстой кишки	18
	1.3. Состав кишечной микробиоты у здоровых детей и при болезни Гиршпрунга	23
	1.4. Роль пробиотиков в профилактике, лечении диареи и энтероколита у детей с аганглиозом толстой кишки	27
	1.5 Роль антимикробных препаратов в лечении инфекционных осложнений	31
	1.6 Периоперационная антибактериальная профилактика инфекций области хирургического вмешательства	33
	1.7. Влияние нутритивной недостаточности на развитие послеоперационных осложнений	37
Глава 2	**Материалы и методы исследования**	41
Глава 3	**Характеристика пациентов и хирургических вмешательств при аганглиозе толстой кишки**	51
	3.1. Клиническая характеристика больных	51
	3.2. Распределение больных по формам и характеру проводимой оперативной коррекции аганглиоза толстой кишки	56
	3.3. Описание метода лапароскопически-ассистированного низведения толстой кишки в модификации клиники	62
	3.4. Эффективность лапароскопически-ассистированного низведения кишки при оперативных вмешательствах у детей	66
Глава 4	**Комплексный подход к назначению антибактериальных и пробиотических препаратов в периоперационном периоде у детей с аганглиозом толстой кишки**	70

	4.1. Обоснование необходимости применения и выбора антимикробных препаратов для профилактики инфекционных осложнений	70
	4.2. Периоперационная антибактериальная профилактика	73
	4.3 Пробиотические препараты в профилактике осложнений в раннем послеоперационном периоде	78
	4.4. Динамика содержания секреторного иммуноглобулина А на фоне коррекции пробиотиком на основее *S. boulardii*	86
Глава 5	**Комплексная оценка нутритивного статуса и характера питания детей с аганглиозом толстой кишки при поступлении в хирургический стационар**	89
	5.1. Анализ антропометрических и биохимических показателей	89
	5.2. Оценка фактического питания у пациентов со сниженным нутритивным статусом	93
Глава 6	**Оптимизация диетотерапии и оценка ее эффективности у детей с аганглиозом толстой кишки в ранний послеоперационный период**	96
	6.1. Разработка новых подходов к организации питания больных с аганглиозом толстой кишки	96
	6.2. Оценка эффективности проводимого лечебного питания	103
Глава 7	**Заключение**	115
	Выводы	127
	Практические рекомендации	128
	Список литературы	130

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БГ	- болезнь Гиршпрунга
ОРИТ	- отделение реанимации и интенсивной терапии
ПАП	- периоперационная антибактериальная профилактика
АБП	- антибактериальная профилактика
МНН	- международное непатентованное название
ЦС	- цефалоспорины
ЛАН	- лапароскопически-ассистированное низведение
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ПМК	- псевдомембранозный колит
СКК	- синдром короткой кишки
ГАЭК	- гиршпрунг-ассоциированный энтероколит
ААД	- антибиотико-ассоциированная диарея
ИОХВ	- инфекция области хирургического вмешательства
УПБ	- условно-патогенные бактерии
C. difficile	- Clostridium difficile
S. aureus	- Staphylococcus aureus
K. pneumoniae	- Klebsiella pneumoniae
E. coli	- Escherichia coli
S. boulardii	- Saccharomyces boulardii
LGG	- Lactobacillus GG
LR	- Lactobacillus reuteri
Z- score	- отклонение значений индивидуального показателя от среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения
РНП	- рекомендуемая норма потребления
ОАК	- общеклинический анализ крови
СРБ	С-реактивный белок

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Болезнь Гиршпрунга (БГ) – врожденный порок развития пищеварительного тракта, характеризующийся нарушением иннервации части толстой кишки или её тотальным поражением (аганглиоз).

Зарубежные коллеги характеризуют частоту встречаемости порока 1:4,417; 1:5000 живых новорожденных, у мальчиков в четыре раза чаще, чем у девочек [124, 134]. Заболеваемость аганглиозом толстой кишки в России до настоящего времени не уточнена. Отечественными коллегами представлены цифры по отдельным регионам. Так, в Москве ежегодно оперируется 150 детей с болезнью Гиршпрунга [41].

Основным методом лечения данной патологии является резекция аганглионарного участка толстой кишки с последующим формированием резервуарного колоанального анастомоза. Для этого широко используются хирургические вмешательства по Дюамелю-Баирову, Соаве-Лёнюшкину, Ребейну, Свенсону-Исакову, а также лапароскопическая операция Джорджсона [24, 34, 41, 75].

В настоящее время лапароскопическая операция считается наиболее перспективным способом хирургического лечения аганглиоза толстой кишки у детей [109, 172].

Частота осложнений после оперативной коррекции аганглиоза толстой кишки составляет от 22,7 до 38,5% [41, 71]. Наиболее грозным осложнением БГ является энтероколит. По данным Nakamura H. et al. (2018) гиршпрунг-ассоциированный энтероколит встречается у 6-50% пациентов в предоперационном периоде и у 2-35% в послеоперационном периоде [117].

При тотальной форме аганглиоза толстой кишки частота развития энтероколита возрастает до 55,4% и при неадекватной терапии может приводить к летальным исходам [160].

Степень разработанности темы

При изучении научной литературы, посвященной лечению аганглиоза толстой кишки у детей, выявлена недостаточная освещенность проблемы, касающейся периоперационного ведения данной категории больных, также до конца не обоснованы преимущества лапароскопического метода операции.

Традиционно в послеоперационном периоде проводят инфузионную терапию, антибактериальное лечение, восстановление микробиоты кишечника, которая существенно изменяется при болезни Гиршпрунга и гиршпрунг-ассоциированном энтероколите у детей [41, 79, 117, 162]. Однако, дискутабельными остаются вопросы выбора антимикробных и пробиотических препаратов, их дозировок, путей введения и тайминга.

В послеоперационном периоде у детей с БГ имеет место катаболическая направленность метаболизма, при которой страдает питательный статус и существенно увеличивается потребность в макро-, микронутриентах и энергии. Для её адекватного обеспечения важно разработать принципы нутритивной поддержки, выбрать смеси для энтерального питания и оптимальные сроки их назначения [19, 114].

Указанные вопросы определяют актуальность темы настоящей работы, направленной на оптимизацию существующих методов антибактериальной профилактики и терапии, пробиотической коррекции, нутритивной поддержки в периоперационном периоде при аганглиозе толстой кишки у детей.

Цель исследования: разработать и внедрить оптимальные схемы комплексной терапии и профилактики у пациентов с аганглиозом толстой кишки в периоперационном периоде.

Задачи исследования:

1. Установить частоту и структуру осложнений у детей с болезнью Гиршпрунга после ранее перенесенных реконструктивно-пластических операций на толстой кишке.

2. Определить эффективность лапароскопически-ассистированного низведения толстой кишки в модификации клиники у первично и повторно оперированных детей с болезнью Гиршпрунга.
3. Определить зависимость частоты антибиотико-ассоциированной диареи и энтероколита от выявления токсигенных штаммов *Clostridium difficile* в раннем послеоперационном периоде.
4. Разработать алгоритм антибактериальной, пробиотической профилактики и терапии в периоперационном периоде у детей с аганглиозом толстой кишки, оценить их клиническую эффективность.
5. Провести комплексную оценку нутритивного статуса и фактического питания больных различного возраста с аганглиозом толстой кишки до и после хирургического вмешательства.
6. Обосновать и разработать алгоритм коррекции нарушений пищевого статуса больных с использованием нутритивной поддержки в периоперационном периоде и оценить его эффективность.

Научная новизна

Высокая клиническая эффективность и преимущества лапароскопически-ассистированного низведения толстой кишки в модификации клиники по сравнению с традиционными хирургическими вмешательствами как у первично, так и повторно оперированных пациентов с аганглиозом толстой кишки определяются существенным улучшением техники оперативной коррекции, уменьшением времени операции и объема кровопотери в 2 раза, возможностью более раннего начала энтерального питания и сокращением койко-дней.

Своевременное проведение периоперационной антибактериальной профилактики осложнений в области хирургического вмешательства в соответствии со стратегией контроля антимикробной терапии у больных с аганглиозом толстой кишки способствует уменьшению числа инфекционных осложнений более, чем в 6 раз.

Для профилактики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у детей с аганглиозом толстой кишки при выявлении токсигенных штаммов *C.difficile*, разработана оригинальная методика применения антибиотиков в сочетании с пробиотическим препаратом на основе *Saccharomyces boulardii*.

Установлено положительное влияние пробиотического препарата на микробиом кишечника у детей с аганглиозом толстой кишки, получавших антибактериальные препараты: выявлено повышение содержания бифидобактерий, лактобацилл и значительное уменьшение количества представителей условно-патогенной микробиоты. При этом не отмечено ни одного случая развития энтероколита, антибиотико-ассоциированная диарея встречалась в 22,6% случаев. При отсутствии пробиотической коррекции клостридиальный энтероколит развился у 20% больных, а диарея – у 45% пациентов.

Впервые установлено, что 54,3% больных с аганглиозом толстой кишки при поступлении в стационар имели недостаточность питания различной степени выраженности: острую – в 38,4% и хроническую - в 15,9% случаев.

Впервые у пациентов с аганглиозом толстой кишки, в предоперационном периоде установлен выраженный дефицит макро- и микронутриентов. Потребление жиров составило 64% от рекомендуемой нормы потребления (РНП), углеводов – 68,5%, белка – 85%, витаминов: B_1 - 71%, B_2 - 62%, С (аскорбиновой кислоты) - 66%, D - 37%, микроэлементов: железа - 68,5 %, калия - 79%, кальция - 55%. Энергетическая ценность рационов составляла 75,3% от РНП. Назначение специализированных безлактозных высококалорийных высокобелковых смесей для энтерального питания позволяет поддержать нутритивный статус детей в раннем послеоперационном периоде.

Теоретическая и практическая значимость

Показана необходимость мониторинга антропометрических и биохимических показателей для оценки нутритивного статуса детей с

аганглиозом толстой кишки в пред- и раннем послеоперационном периодах на всех этапах лечения, начиная с амбулаторного.

При положительном качественном анализе кала на токсигенные клостридии в предоперационном периоде необходимо использовать ванкомицин и пробиотический препарат на основе *S. boulardii.*

Для оценки барьерной функции тонкой кишки у детей с аганглиозом толстой кишки в раннем послеоперационном периоде на фоне парентерального питания целесообразно определять концентрацию альфа-1-антитрипсина в кале.

Коррекция недостаточности питания у детей с аганглиозом толстой кишки должна проводиться с использованием специализированных безлактозных высококалорийных высокобелковых смесей, которые целесообразно назначать со 2-х суток послеоперационного периода.

Разработанные алгоритмы антибактериальной, пробиотической профилактики и лечения послеоперационных осложнений и нутритивной поддержки в пред- и послеоперационных периодах могут быть рекомендованы для использования в клинических условиях.

Методология и методы исследования

При выполнении работы был проведен анализ современных отечественных и зарубежных данных, касающихся вопросов лечения и ведения детей с БГ. Особое внимание уделялось применению антимикробных и пробиотических препаратов при клостридиальной инфекции, периоперационной антибактериальной профилактике, вопросам диагностики нутритивной недостаточности и использованию специализированных лечебных смесей для коррекции пищевого статуса у детей с аганглиозом толстой кишки.

Анализ результатов проводился по материалам проспективно собираемой базы данных и архивной медицинской документации. Объектом исследования были 120 пациентов с аганглиозом толстой кишки оперированных в отделении неотложной и плановой хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ и отделении абдоминальной и плановой хирургии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ, в период с 1 октября 2014 по 1 сентября 2017 включительно. Отобранные

для сравнения группы пациентов с диагнозом «аганглиоз толстой кишки» были максимально схожие по полу, возрасту, индексу массы тела и клиническим формам заболевания.

Из наблюдаемых пациентов - 88 (73%) детям выполнено лапароскопически–ассистированное низведение толстой кишки в модификации клиники, 32 (27%) больным – традиционные хирургические вмешательства «открытым» методом. В процессе исследования проведен анализ собственных клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Для статистической обработки полученных результатов применяли методы прикладной статистики, адекватные поставленным задачам. С целью обработки материала использовался пакет лицензионной программы Statistica 6 компании StatSoft (USA). Большая часть данных не соответствовала нормальному распределению, в связи с чем, использовались непараметрические статистические методы. После проверки количественных показателей на нормальность распределения использовали «t-критерий» Стьюдента. Различия между группами считали статистически значимыми при значении $p<0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

Лапароскопически-ассистированное низведение толстой кишки в модификации клиники по объему и радикальности сопоставима с традиционными методами хирургического лечения болезни Гиршпрунга у детей и имеет преимущества по интраоперационным показателям и течению раннего послеоперационного периода.

Выявление токсигенных штаммов *C.difficile* и санация кишечника путем адекватной антимикробной профилактики является необходимым условием рационального введения пациентов с болезнью Гиршпрунга.

Использование пробиотического препарата на основе штаммов *S.boulardii* позволяет уменьшить частоту антибиотико-ассоциированной диареи в 2 раза и предотвратить развитие энтероколита в раннем послеоперационном периоде у детей с аганглиозом толстой кишки.

Нутритивная поддержка специализированными безлактозными высококалорийными высокобелковыми смесями в периоперационном периоде необходима всем детям с аганглиозом толстой кишки, не зависимо от исходных соматометрических показателей.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается использованием достаточного количества наблюдений, современных методик исследования и методов статистической обработки полученных результатов.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Основные результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения неотложной и плановой хирургии и лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей» Минздрава России, отделения плановой и абдоминальной хирургии ГБУЗ «Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения города Москвы».

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации при чтении лекций и проведении семинарских занятий со студентами, ординаторами, аспирантами.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XV Конгрессе детских инфекционистов России (Москва,2016), XVIII Съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва,2017),VIII Международной научно-практической конференции Science Health (Москва,2017), Национальном хирургическом конгрессе (Москва,2017), XX Съезде Общества эндоскопических хирургов

России (Москва,2017), III Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург,2017), 18th Congress of the European Paediatric Surgeons' Association (Limassol,2017), на X международной конференция Российской Школы Колоректальных хирургов (Москва, 2017), на XIX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2018), 51st Annual Congress of ESPGHAN (Geneva, 2018).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Личный вклад автора

Автором лично проведена основная работа на всех этапах выполнения диссертации: анализ источников литературы, планирование, определение цели и задач исследования, непосредственное участие в проведении хирургических операций, наблюдение за пациентами в до- и послеоперационном периодах, в оценке нутритивного статуса и фактического питания, участие в проведении лабораторных исследований, подготовке материала и статистической обработке результатов, анализе и интерпретации полученных данных и публикации результатов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах текста, иллюстрирована 43 рисунками, 34 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Библиографический указатель содержит 173 источника, из которых 45 отечественных и 128 зарубежных.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АГАНГЛИОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ (обзор литературы)

1.1. Эволюция методов хирургической коррекции аганглиоза толстой кишки у детей

Болезнь Гиршпрунга (БГ) – врожденная патология кишечника, при которой в эмбриональном периоде, происходит нарушение миграции нервных клеток в дистальном направлении, характеризующееся денервацией стенки кишки [47, 49, 143, 164].

Частота заболевания в России до настоящего времени не уточнена. По данным Росстата частота впервые выявленных всех врожденных пороков развития у детей до 14 лет в 2015 году составила 277,9 тысяч (1154,8 на 100 тысяч детей) [20]. БГ не входит в перечень 21 нозологии (врожденных пороков развития) обязательного учета в Российской Федерации, поэтому уточнить истинную частоту заболевания в настоящее время не представляется возможным. Отечественными коллегами представлены цифры по отдельным регионам. Так, в Москве ежегодно оперируется 150 детей с болезнью Гиршпрунга [41].

Зарубежные исследователи характеризуют частоту встречаемости порока как 1:5000 живых новорожденных, у мальчиков в четыре раза чаще, чем у девочек [124, 134]. По данным Европейской ассоциации регистров врожденных пороков развития (2011-2015 гг.) частота БГ составляет 404 на 10000 живых новорожденных [72].

В настоящее время, как за рубежом, так и в нашей стране возможна дородовая диагностика данной патологии с последующим проведением оперативного вмешательства и организацией оптимального выхаживания в неонатальном периоде. [46].

Первичными проявлениями аганглиоза толстой кишки могут быть: нарушение отхождения мекония в первые двое суток жизни ребенка, вздутие

живота и рвота. Поздним симптомом являются длительные упорные запоры, не поддающиеся консервативной терапии [23, 24, 41].

Выделяют 3 формы болезни Гиршпрунга: ректосигмоидный аганглиоз, аганглиоз с длинным сегментом и тотальный аганглиоз [92, 128].

Единственным патогенетически обоснованным на сегодняшний день методом лечения БГ является хирургический, в связи с чем, были разработаны различные способы реконструктивно-пластических операций [24, 34, 41, 75].

Суть оперативной коррекции порока сводится к резекции аганглионарной зоны кишки и наложению межкишечного анастамоза [172]. Объем резекции во многом зависит от протяженности аганглионарного участка кишки, особенностей течения заболевания, времени верификации диагноза и возраста ребенка [60, 64, 102, 116, 119]. Число операций у пациентов может варьировать от однократного лапароскопического вмешательства до многократных операций лапаротомным доступом [137, 145, 154]. Возраст первого хирургического вмешательства колеблется от первых дней жизни ребенка до совершеннолетия [59, 92, 93].

Уже более 50 лет коррекция данного порока развития толстой кишки проводится путём радикальной хирургической операции [24].

Широкое распространение получили хирургические методики Свенсона - Хиатта, Дюамеля, Соаве и их модификации [2, 13, 28, 30, 58].

Оригинальная операция по методике Свенсона состоит во внутритазовой мобилизации «дефектной» части сигмовидной и прямой кишки (до 2 см выше зубчатой линии), эвагинации и внебрюшинной резекции с выполнением анастомоза «конец в конец». Реже используют другие виды операций, в том числе ретроректальное низведение Дюамеля, эндоректальное низведение Соаве в различных модификациях [50, 149].

В России активно используется классическая методика двухэтапной резекции аганглионарной зоны толстой кишки по Соаве – Лёнюшкину [4, 11, 23].

Все описанные типы операций, можно осуществить как через открытый, так и лапароскопический доступ, т.е. без разреза передней брюшной стенки. Предпочтение отдают одномоментным операциям без выведения стом [78, 103, 109].

Однако, в ряде случаев, по объективным причинам (поздно поставленный диагноз, тяжелое состояние ребенка), нельзя обойтись без наложения anus preaeternaturalis (илео- или колостомы). Локализация и тип стомы активно обсуждается среди хирургов. Вместе с тем, её наложение неизбежно приводит к повторным операциям, неоднократным госпитализациям, развитию нутритивной недостаточности [51, 61, 64].

Появление психологических проблем связанных с выведением стомы у ребенка отрицательно влияет на качество жизни больных и семьи в целом [61, 85, 166].

При высоком профессионализме хирурга, адекватном послеоперационном уходе за больным, обучении родителей и применении современных средств ухода за стомой возможно минимизировать риски развития стомальных осложнений [61].

Хирургическая коррекция аганглиоза толстой кишки через лапаротомный доступ имеет свои недостатки, такие как длительное время операции, большая кровопотеря, травматичность, более высокий риск развития осложнений и летальности [2, 99, 105, 172].

На сегодняшний день лапароскопические операции признаны оптимальным методом хирургического лечения БГ, который имеет свои преимущества: мини-инвазивность, меньшая интраоперационная кровопотеря, низкое микробное обсеменение и снижение риска развития спаечной болезни. [2, 31, 75, 81, 83].

В России первые сообщения и публикации, касающиеся опыта выполнения лапароскопических мини-инвазивных методик лечения детей с аганглиозом толстой кишки операций при БГ у детей, появились в 2005 г [30].

С этого времени они начали активно внедряться в работу ведущих детских хирургических клиник страны [31, 34, 41].

Значимым достижением оперативного лечения является радикальная операция - эндоректальное низведения кишки без лапаротомии, которая даёт хорошие результаты при ректосигмоидной форме заболевания [2].

До настоящего времени продолжается дискуссия о преимуществе существующих хирургических методик и различных доступов. Так, по результатам мета-анализа S. Zhang et al., 2015, сравнение подгрупп пациентов с аганглиозом толстой кишки, прооперированных с использованием различных хирургических техник показало, что при лапароскопической операции по Соаве кровопотеря значительно меньше, так же в наблюдаемых случаях возобновление перистальтики кишки происходило раньше, сокращалось время госпитализации, снижалось количество осложнений, однако отмечено более продолжительное время операции, чем при лапаротомии [172].

Хирургическое лечение по методу Дюамеля (ретроректальное трансанальное низведение толстой кишки с внебрюшинной резекцией пораженного участка кишки) не выявило существенных различий во временном аспекте возобновления моторики ЖКТ (появления стула и отхождения газов) и количеством послеоперационных осложнений при сравнении лапароскопической и лапаротомной техник. Исследование показало, что лапароскопия - перспективный метод лечения БГ [41].

По данным сравнительной оценки результатов применения различных хирургических методик В.В. Холостовой (2014) также подтверждена высокая эффективность малоинвазивных вмешательств в виде сокращения сроков лечения, отказа от 2-х этапного хирургического лечения, более быстрого восстановления всех функций желудочно-кишечного тракта и физической активности ребёнка [41].

J. Guerra et al. (2016) провели ретроспективный анализ результатов лапароскопического и лапаротомного трансанального низведения кишки у 36 пациентов детского возраста с аганглиозом толстой кишки, оперированных в

период с 1995 по 2014 гг. Авторы не получили значимых различий в продолжительности госпитализации и частоте развития осложнений в ранний послеоперационный период. Однако при лапароскопии длительность хирургического вмешательства была больше [81].

В исследовании Xia X. et al. (2016) сравнивались результаты операций с использованием «однопортового» доступа и традиционной лапараскопической техники у пациентов с БГ. В среднем, у группы больных при однопортовом доступе продолжительность операции была меньше, чем в группе традиционного лапароскопического доступа. Иные показатели значимо не отличались между группами [168].

Тотальный и субтотальный аганглиоз встречается у 3-12% всех детей с БГ и имеет менее благоприятный прогноз, чем при коротких формах заболевания и требует более сложного пред- и послеоперационного ведения [115, 158]. Лечение данных форм заболевания в ряде случаев включает раннюю декомпрессию кишки путём выведения стомы [128, 158].

Martin et al. (2016) стремились сохранить пациентам всасывающую способность оставшейся аганглионарной части кишки, накладывая анастомоз «бок в бок» между терминальным отделом подвздошной и нисходящим отделом ободочной или сигмовидной кишки. Эта процедура была в дальнейшем модифицирована другими авторами. Тем не менее, увеличение длины анастомоза между функционально работающим участком тонкой кишки и аганглионарной зоной толстой кишки не показало значимых улучшений функционального результата. Ряд ученых описал технику наложения «заплаты» из восходящего отдела толстой кишки [54, 110].

В тех случаях, когда оставшаяся длина ганглионарного участка кишки составляет менее 20-40 см, высока вероятность развития синдрома кишечной недостаточности и осложнений, связанных с длительным парентеральным питанием [133, 158].

В зарубежной научной литературе имеются сообщения об альтернативном методе лечения болезни Гиршпрунга - трансплантации кишки [140, 158].

Необходимость сохранения всасывающей кишечной поверхности привела к появлению новых хирургических модификаций, при которых оставляют часть аганглионарной зоны кишки (процедура Циглера, серийная сужающая энтеропластика или трансплантация кишечника). Несмотря на это, часть пациентов все же зависимы от парентерального питания в случаях развития синдрома короткой кишки [133, 140, 158].

Таким образом, эволюция хирургических методов лечения врожденных пороков толстой кишки на сегодняшний день продолжается, хирурги стремятся найти наиболее адекватный и безопасный метод лечения, при котором высокая эффективность и хороший функциональный и косметический результат сочетались бы с низким числом осложнений в послеоперационном периоде. Большинство колопроктологов сходятся во мнении, что именно лапароскопический доступ можно считать оптимальным и патогенетически обоснованным для лечения аганглиоза толстой кишки [31, 41, 75, 78, 81].

1.2. Послеоперационные осложнения и их профилактика. Клостридиальная инфекция при аганглиозе толстой кишки

По данным специализированных стационаров и отдельных клиник, общая частота осложнений после реконструктивно-паластических операций по поводу аганглиоза толстой кишки у детей составляет от 20 до 38,5% [41, 152].

Ekenze S.O. et al. в 2011 г. сообщили, что после хирургического вмешательства в 48,8% случаев наблюдалось хотя бы одно послеоперационное осложнение. Спустя 7-64 месяцев после оперативной коррекции порока у 75,6% пациентов отмечался благоприятный исход, у 14,6% были стойкие запоры, а у 7,3% недержание кала. Отмечен один летальный исход от сепсиса [69].

Частота повторных вмешательств варьирует от 5-15% до 26-29% от общего количества операций, что свидетельствует о неадекватном выборе первичной тактики лечения [41, 86].

Летальные исходы чаще связаны с сепсисом, вызванным бактериальной транслокацией из просвета кишки, инфицированием центрального венозного катетера, а так же развитием печёночной недостаточности у больных длительно находящихся на парентеральном питании [155, 158].

После проведения хирургического лечения аганглиоза толстой кишки благоприятный исход наступает у значительного числа пациентов, однако некоторые долгосрочные наблюдения показывают и обратное. В послеоперационном периоде возможно развитие как ранних, так и поздних осложнений. Так, у детей могут отмечаться запоры, недержание кала, энтероколит и диарея, которые существенно влияют на качество жизни пациентов [99].

Khazdouz M. et al. (2015) ретроспективно изучали клинические исходы и функциональное состояние ЖКТ после оперативного лечения БГ у 161 пациента из Ирана. Установлено, что смертность составила 15,5%, у большинства больных были обнаружены как ранние, так и поздние послеоперационные осложнения. Последние включали запор (30,8%), недержание кала (19,8%), диарею (11%), энтероколит (8%). Важно отметить, что синдром Дауна и другие гиршпрунг–ассоциированные аномалии были обнаружены в 3,7% и 24,3% случаев соответственно. Исследователи пришли к выводу, что запор и недержание кала были самыми распространёнными послеоперационными осложнениями. Частота энтероколита была ниже, чем приводят другие авторы, а показатели смертности были напротив значительно выше, по сравнению с развитыми странами [99].

Sun X. et al. (2015) в Тайване провели исследование у 286 пациентов с БГ по изучению осложнений, возникших после радикального оперативного лечения - эндоректального низведения по Соаве. Раневая инфекция, кишечная непроходимость, стриктура анастамоза были отмечены по 1 случаю каждая,

запор – в 2-х случаях. Стриктура в зоне анастомоза была устранена продолжительной дилатацией ануса. Перианальная экскориация обнаружена в 22% случаев, недержание кала встречалось в 15,7% случаев, энтероколит имел место в 3,8% случаев и у одного ребенка привел к летальному исходу. Частота возникновения перианальной экскориации и энтероколита была выше у детей, перенесших субтотальную или тотальную колэктомию, чем у детей с частичной резекцией толстой кишки (51,9% против 18,9%; 18,5% по сравнению с 2,3%).

Авторы отметили, что ближайшие послеоперационные осложнения в основном включали перианальную экскориацию, а отдаленные – энтероколит и недержание кала. Ранняя диагностика, проведение очистительных клизм, избегание радикальных операций в раннем возрасте и дилатация ануса могут уменьшить частоту развития энтероколита и энкопреза [150].

Энтероколит, ассоциированный с аганглиозом толстой кишки, был впервые описан в конце 19 века Г. Гиршпрунгом, который включил его в состав признаков врождённого мегаколона [90]. Это воспалительное состояние кишки, клинически характеризующееся лихорадкой, вздутием живота, диареей, а также сепсисом [73, 120].

Энтероколит – основное осложнение и причина летальности при БГ у детей [125]. Несмотря на полиэтиологичность заболевания, патогенетические механизмы, лежащие в основе энтероколита, мало изучены [73]. У детей с БГ, осложнившемся энтероколитом, отмечалась его поздняя диагностика [151, 159].

По данным Nakamura H. et al. (2018) гиршпрунг-ассоциированный энтероколит встречается у 6-50% пациентов в предоперационном периоде и у 2-35% в послеоперационном периоде [117].

Несмотря на то, что любой пациент с БГ имеет риск развития энтероколита, существуют и предрасполагающие факторы, увеличивающие этот риск. К ним относятся: семейный анамнез, трисомия по 21 хромосоме, протяжённость аганглионарного сегмента и наличие предыдущих эпизодов энтероколита [104, 108, 148, 156, 173]. Установлено, что один эпизод

энтероколита может увеличить риск последующего его развития независимо от проводимой терапии [156].

С целью профилактики энтероколита ряд специалистов предлагает проводить плановые очистительные клизмы, которые способствуют уменьшению стаза каловых масс, снижают бактериальную нагрузку и вздутие толстой кишки [159].

У части детей после операции длительно сохраняются метеоризм, персистирующий энтероколит и диарея [41].

Дети с БГ имеют высокий риск развития антибиотикоассоциированной диареи и псевдомембранозного колита - опасных форм патологии, обусловленных спорообразующей анаэробной бактерией *C. difficile*. Несмотря на то, что клинические проявления ААД и ПМК весьма вариабельны, чаще всего у больных отмечают длительную диарею, интоксикацию, боли в животе и изменения лабораторных показателей - повышенный лейкоцитоз на фоне антибиотикотерапии [149, 159].

В послеоперационном периоде в зависимости от начала клинических проявлений различают ранний колит, развивающийся в первую неделю после операции и характеризующийся жидким стулом, вздутием живота, лихорадкой, интоксикацией, и поздний колит, который развивается (сохраняется) спустя 1 мес. от момента операции. Различие между этими формами энтероколита определяется преимущественно тяжестью течения [16, 41].

При этом у больных с ранним энтероколитом крайне важно своевременно провести дифференциальный диагноз с хирургическими осложнениями лечения БГ – несостоятельностью анастомоза и перитонитом. При исключении хирургических причин для улучшения состояния больных рекомендуется проводить интенсивную инфузионную терапию, коррекцию антибактериального лечения и комплексное восстановление микробиоты кишечника, которая существенно изменяется при гиршпрунг-ассоциированном энтероколите у детей [23].

Исследователи обращают внимание, что ГАЭК может возникнуть независимо от применяемого метода хирургического лечения БГ. Это обусловлено ростом в стационарах числа различных форм инфекций, связанных с *C. difficile* [40, 91].

Обширные реконструктивно-пластические операции при БГ у детей в значительной степени способствуют развитию *C. difficile*-инфекции. Кроме того, более 90% таких больных получают антибиотики широкого спектра действия с профилактической или лечебной целью. Однако, у 10% хирургических больных *C. difficile*-инфекция развивается без применения антибиотиков [21].

Исследователи утверждают, что ГАЭК как осложнение хирургического лечения БГ является формой *C. difficile*-ассоциированной болезни - патологии толстой кишки, которая развивается при нарушениях кишечного микробиома с избыточной колонизацией *C. difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки [21].

Основными факторами вирулентности *C. difficile* являются токсины А и В, вызывающие повреждение кишечной стенки и её воспаление, вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов [112, 153, 160].

Диагностически значимым маркёром тяжелой формы *C. difficile*-ассоциированной болезни (псевдомембранозного колита) служит выявление при эндоскопическом исследовании плотно спаянных с подлежащей слизистой оболочкой желто-зеленых и/или кремовых наложений (псевдомембран) [112].

Критическим фактором для развития *C. difficile*-инфекции, в том числе пседомембранозного колита, после хирургического лечения болезни Гиршпрунга является существенное уменьшение количественного и качественного состава кишечного микробиома, обусловленное удалением значительных объемов толстой кишки, а также снижение колонизационной резистентности оставшихся отделов кишки, как следствие нарушений микробиоты [73, 169]. Особенностью микробной экологии толстой кишки

является доминирование в ней анаэробных бактерий, находящихся в соотношении с аэробами 1000:1 при плотности популяции порядка 10^{12} – 10^{13} микробных клеток на 1 г кала [35, 163, 169].

Несмотря на столь высокий популяционный уровень, кишечный микробиом легко нарушается под влиянием антибиотикотерапии и/или объема хирургического вмешательства. При этом дисбаланс кишечной микробиоты у больных БГ характеризуется нарушением её состава и метаболизма, потерей барьерных свойств, выраженной пролиферацией патогенных штаммов *C.difficile, Klebsiella oxytoca, Candida albicans* [69, 163].

В последствии баланс восстанавливается исключительно медленно. Причем *C. difficile*-инфекция в 60–85% наблюдений может быть спровоцирована применением практически любых антибиотиков, чаще цефалоспоринов III поколения, ампициллина, амоксициллина/ клавулановой кислоты, фторхинолонов. Установлено, что ни доза, ни кратность, ни даже способ введения препарата не влияют на возможность развития клостридиальной инфекции [169].

1.3. Состав кишечной микробиоты у здоровых детей и при болезни Гиршпрунга

Применение современных молекулярно-генетических технологий позволило установить, что микробиота кишечника человека является эволюционно сложившейся совокупностью микроорганизмов, существующей как сбалансированная микроэкологическая система, в которой симбионтная микробиота находится в динамическом равновесии, формирует микробные ассоциации, занимающие в ней определенную экологическую нишу, и, как особый орган, относится к важнейшим факторам, влияющим на здоровье человека [3, 6, 35, 42].

В настоящее время идентифицировано более 5000 видов микроорганизмов, из них более 90% не культивируются в лабораторных условиях [35, 42]. Суммарная масса бактерий, ассоциированных с желудочно-кишечным трактом здорового человека, достигает 2,5-3 кг. При этом кишечник

является первым органом иммунной системы организма, сталкивающимся с антигенами, содержит до 80% всех иммуноглобулинов и 106 лимфоцитов в 1 г лимфоидной ткани [35, 42].

Состав и количество кишечной микробиоты зависит от отдела пищеварительного тракта. Микробиота толстой кишки является самой многочисленной и включает 17 семейств, 45 родов и более чем 1000 видов бактерий. Она представлена преимущественно анаэробными бактериями - общее их количество достигает больших значений – 10^{13} – 10^{14}, что составляет почти 90% всех микроорганизмов в толстой кишке [35, 42]. Последние обеспечивают колониальную резистентность биотопа, выделяют бактериоцины, препятствуют колонизации патогенной и подавляют размножение условно-патогенной флоры. По локализации различают пристеночную (мукозную) и внутрипросветную микробиоту. Пристеночной микробиоты в 6 раз больше, чем внутрипросветной. Аэробные бактерии составляют сопутствующую (факультативную) микробиоту толстой кишки, а стафилококки, клостридии, протей, грибы рода *Candida* - остаточную (транзиторную). На факультативную микрофлору приходится 9,5%, на транзиторную - 0,5% микроорганизмов [35].

По своей роли в поддержании гомеостаза микробиота кишечника не уступает любому жизненно важному органу, поэтому нарушения ее состава могут приводить к значительным отклонениям в состоянии здоровья человека [35, 42, 139].

Микробиота кишечника человека обладает различными локальными и системными функциями. Установлено, что компоненты микробиоты (липополисахариды, пептидогликаны, суперантигены, бактериальные ДНК) способны стимулировать иммунную защиту и ограничивать развитие воспалительных реакций. Взаимодействуя с рецепторами антигенпрезентирующих клеток, микробиота обеспечивает баланс цитокинов на слизистых оболочках [35, 127, 139].

Становление и развитие микробиоты кишечника начинается во внутриутробном периоде. Сразу после рождения происходит активная колонизация бактериями ЖКТ новорожденного [122].

Больные со структурно-функциональными нарушениями толстой кишки и незрелостью иммунной системы подвержены более высокому риску формирования энтероколита, что требует своевременной коррекции, возможной в современных условиях с использованием пробиотиков [70, 107, 162].

Исследование микробиоты кишечника у детей, страдающих БГ, необходимо для адекватного проведения предоперационной подготовки и их правильного послеоперационного ведения. У больных с субкомпенсированной формой аганглиоза толстой кишки было установлено существенное повышение уровня патогенной микробиоты и уменьшение общего количества кишечной палочки, определялось значительное число микроорганизмов, коагулирующих плазму, стафилококков и грибов рода *Candida* [12].

У больных с декомпенсированной формой БГ было выявлено максимальное снижение общего количества кишечной палочки и существенное увеличение лактозонегагивных энтеробактерий. На гемолизирующую кишечную палочку приходилось в 60 раз больше объёма микробиоты толстой кишки, а кокковых форм в общей сумме микробов было в 2,6 раза больше, чем у детей группы сравнения. Объёмное содержание условно-патогенных энтеробактерий при этой форме заболевания также было значительно повышенным [12].

По данным Frykman P.K. et al. (2015) *C. difficile* может являться возбудителем энтероколита, однако не во всех случаях [74].

Ряд исследователей полагают, что изменения в бактериальной структуре состава микробиоты (De Filippo C. et al., 2010) и появление некоторых патогенных микроорганизмов, таких как *C. difficile, Candida sp., Rotavirus* могут увеличить риск развития энтероколита [67].

Роль *Clostridium difficile* в этиологии диареи у детей с БГ изучалась в различных исследованиях. Микробиота кишечника здорового человека проявляет защитные свойства, а нормальная кислотность желудка разрушает споры патогенных *C. difficile*. Приём антибиотиков подавляет рост нормальной микробиоты, но не токсигенных штаммов *C. difficile* [132].

В многочисленных экспериментах на животных было показано, что нормальная кишечная микробиота способна эффективно подавлять рост *C. difficile*. Это явление называется колонизационной резистентностью. Общепризнанным фактором риска развития *C. difficile* – ассоциированных заболеваний является применение антибиотиков [21, 25, 107, 132].

По статистическим данным, начиная с 2000 года, в США и Канаде были зарегистрированы крупные внутрибольничные вспышки *C. difficile*-инфекции с ростом заболеваемости от 5 до 20 раз по сравнению с фоновым уровнем [136].

В то же время, было отмечено повышение летальности от *C. difficile*-инфекции до 22% (по сравнению с многолетней статистической - 4,7 %) [15].

Крайне тяжёлые и даже летальные случаи *Clostridium difficile*–инфекции отмечаются у детей с болезнью Гиршпрунга [48, 123].

У детей с гиршпрунг-ассоциированным энтероколитом микробиота толстой кишки существенно отличается от ее состава у пациентов с БГ. Большинство видов микроорганизмов при аганглиозе толстой кишки составляли *Bacteroidetes* 46% и *Proteobacteria* 21%. Напротив, у детей с ГАЭК группы *Proteobacteria* занимали наибольшую часть микробиоты (55%), а *Firmicutes* (18%), аналогичные данные были получены в условиях эксперимента [147, 163]. Отмечено разнообразие видов грибов в микробиоме. В частности, уровень *Candida sp.* был увеличен, а содержание *Malassezia* - снижено [74].

Shen D.H. et al. (2009) отметили значительное снижение содержания *Lactobacillus sp. и Bifidobacteria sp.* у детей с энтероколитом. Исследователи предполагают, что повышение уровня этих штаммов-комменсалов может привести к восстановлению бактериального равновесия и, тем самым предотвращать развитие энтероколита [141].

Таким образом, при аганглиозе толстой кишки отмечается нарушение пассажа содержимого по желудочно-кишечному тракту и выраженные изменения микробиоты, что способствует активации условно-патогенных микроорганизмов, в т.ч. *C. difficile*, которая в ряде случаев является причиной развития энтероколита.

1.4. Роль пробиотиков в профилактике, лечении диареи и энтероколита у детей с аганглиозом толстой кишки

Показано, что пробиотическая терапия с использованием *S. boulardii* эффективна при энтероколите, связанном с *C. difficile* благодаря способности стимулировать секрецию IgA и продуцировать протеазу, инактивирующую ее эндотоксины [88].

Wang X. et al. (2015) использовали пероральные пробиотики, которые содержали *Bifidobacteria, Lactobacilli и Enteroccocus* для профилактики энтероколита. Было отмечено, что под влиянием этих пробиотиков значительно уменьшалось содержание в крови провоспалительных цитокинов TNF-α, IFN-γ, IL6, существенно повышались уровни противовоспалительного IL10, уменьшалась частота формирования энтероколита, а при его возникновении он протекал в легкой форме. Эти данные свидетельствуют о целесообразности курсового лечения пробиотическими препаратами (до и после операции), с целью профилактики ГАЭК после хирургического лечения БГ [162].

Ряд авторов считают, что для профилактики энтероколита, ассоциированного с БГ, могут быть эффективны различные пробиотические препараты [79, 88, 142, 156, 162].

Энтероколит может привести к расстройству микроциркуляции с последующей перфорацией и развитием перитонита [52]. Рассматривается множество этиологических факторов гиршпрунг-ассоциированного энтероколита, однако основные биологические механизмы его развития мало изучены [73].

При неэффективности медикаментозной терапии энтероколита может потребоваться хирургическое лечение [52].

Помимо непосредственного цитотоксического действия токсинов на слизистую кишки большое значение имеет нарушение метаболизма некоторых естественных субстратов, что связано с уменьшением количества нормальной микробиоты [25, 160].

Антитела к токсинам способны предотвращать гибель энтероцитов и тем самым предупредить развитие энтероколита [87].

Kociolek L.K. et al. (2015) провели исследование с целью выявления факторов риска развития рецидивирующей *C. difficile*-инфекции у детей. Установлено, что наличие трахеостомической трубки, а также онкологические заболевания являются факторами риска [100].

Важным профилактическим фактором, препятствующим развитию *C. difficile*-инфекции является адекватное использование антибиотиков и поддержание колонизационной резистентности кишечника [15].

При лихорадке, кишечной непроходимости, диарее и других послеоперационных осложнений требуются специальные мероприятия. В случае выраженной диареи на первый план выходят проблемы, связанные с дегидратацией организма и нарушениями водно-электролитного баланса [41].

При развитии псевдомембранозного колита после хирургической коррекции БГ следует незамедлительно начинать лечение, которое включает: этиотропную терапию, направленную на санацию *C. difficile* в кишечнике; сорбционную терапию, направленную на удаление микробных тел и их токсинов; восстановление микробной экосистемы кишечника; устранение дегидратации и коррекцию нарушений водно-электролитного баланса. Этиотропная терапия при псевдомембранозном колите преследует две основные цели: купирование воспалительного процесса в кишечнике и его санацию от спор *C. difficile.* Несмотря на то, что антибиотики чаще всего служат причиной развития *C. difficile*-инфекции, именно антибактериальная терапия является неотъемлемой частью стандартной базисной терапии

энтероколита. Ее проведение ограничивает колонизацию кишечника *C. difficile* и купирует воспалительные изменения в нем [21, 23].

Ванкомицин является предпочтительным пероральным антибиотиком для лечения больных тяжелыми формами ПМК. Он служит препаратом выбора и при лечении стафилококкового энтероколита [21].

Для подавления возбудителя и прекращения продукции токсинов достаточно 10-дневного курса лечения. При этом обязательно рекомендуется включать в комплекс терапии препараты, способствующие восстановлению нормальной микробиоты кишечника. Второй этап терапии - использование энтеросорбентов, препаратов цитопротекторного действия и пробиотиков [21, 41].

Энтеросорбцию продолжают в течение 7-10 дней и прекращают после нормализации стула. Необходимо избегать применения препаратов (опиатов), подавляющих перистальтику кишечника из-за повышенной вероятности развития токсического мегаколона [41].

Использовать препараты, восстанавливающие нормальную микробиоту кишечника целесообразно только после проведения адекватной деконтаминации. При этом производится не избирательное устранение патогенной микробиоты, а ее полное подавление с последующим восстановлением внутренней экосистемы [21].

Лечебный эффект пробиотиков объясняется тем, что микроорганизмы, входящие в их состав, замещают функции собственной нормальной кишечной микробиоты.

Клиническое улучшение обычно наступает через несколько дней после начала антибактериальной терапии. Такое лечение предупреждает появление хронической *C. difficile* или другой инфекции, которая может вызвать у части больных нарушения работы ЖКТ — запор, воспалительные нарушения. Изменение состава кишечного микробиома при применении пробиотиков способно разорвать порочный метаболический круг и предупреждать

антибиотико-ассоциированную диарею, вызванной *C. difficile* в 2,9% случаев по сравнению с 7,25% — при применении плацебо [91, 147].

Положительные результаты получены в отношении штаммов *Lactobacillus rhamnosus GG u Lactobacillus sakei NR28* при пероральном приеме в течение 3 недель, а также при употреблении многокомпонентных пробиотиков (*Streptococcus thermophillus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium breve*) в течение 8 недель [22, 29, 73, 169].

В последние годы все большее внимание уделяют изучению эффективности различных пробиотических препаратов, в состав которых входят представители основной микробиоты кишечника человека. Учитывая различия в составе указанных препаратов и строгие требования, которые предъявляются к ним, возможно рекомендовать к использованию у детей лишь те штаммы, которые доказали свою безопасность и клиническую эффективность. Эффективными и безопасными пробиотическими штаммами на сегодняшний день считают: *Lactobacillus rhamnosus GG; Bifidobacterium lactis Bb12* (возможно сочетание с *Str. thermophilus*); *Saccharomyces boulardii; Lactobacillus reuteri* [22, 157].

Выраженное прямое антимикробное и антитоксическое действие было доказано у *S. boulardii, L. reuteri u L. rhamnosus GG (LGG*). Так, у *S. boulardii* в прямых исследованиях in vitro оно обнаружено по отношению к широкому спектру патогенов: *C. difficile, Candida albicans, Klebsiella spp, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Shigella dysenteriae, Staphylococcus aureus* и др. [141, 157].

Один из механизмов ингибирующего действия *L. reuteri* на патогены связан с продукцией антимикробного вещества реутерина, который ингибирует рост многих условно-патогенных и патогенных бактерий, а также плесневых, дрожжевых грибов и простейших. Антитоксический эффект доказан у *L. acidophilus* (по отношению к rotavirus), у *Lactobacillus GG* (к *rotavirus*, *C. difficile, E. coli*), у *Lactococcus lactis* (к *C. difficile*) [22].

Прямое антимикробное и антитоксическое действие пробиотиков позволяет с успехом применять их в лечении инфекционных диарей, а также для профилактики нозокомиальных и хронических инфекций [22].

В соответствии с рекомендациями экспертов ESPGHAN 2014 г. [22], в настоящее время для лечения острой диареи могут быть рекомендованы также пробиотики: *LGG* и *S. boulardii.*

При выборе пробиотического препарата большое значение имеют сохранность жизнеспособных штаммов и их оптимальная доза. Единой дозы для разных пробиотиков не существует, она устанавливается для каждого препарата по данным клинических исследований. Ранее было показано, что минимально достаточной дозой, способной осуществлять значимое действие, может считаться доза не менее 10^7 КОЕ в сутки [22].

Кроме того, выбор штамма должен проводиться в соответствии с возрастом ребёнка. Например, назначение *B. bifidum, B. lactis BB12* целесообразно детям раннего возраста, а *B. longum, B. adolescentis* – детям старшего возраста и взрослым [157].

Таким образом, вопросы оптимизации периоперационной антибактериальной терапии и восстановления кишечного микробиома после реконструктивных операций при аганглиозе толстой кишки у детей являются актуальными направлениями клинических исследований, которые необходимы для разработки новых схем лечения и профилактики послеоперационных осложнений с использованием современных пробиотических препаратов, что позволит повысить эффективность хирургических вмешательств и качество жизни пациентов.

1.5. Роль антимикробных препаратов в лечении инфекционных осложнений

Изучение микробных геномов является потенциально мощным инструментом для оценки микробиоты кишки и может дать представление о этиопатогенезе энтероколита. Langer J.C., 2011 предполагает, что исследование

бактериального состава кала у пациентов с энтероколитом может оказать помощь в выборе адекватной антибиотикотерапии [103].

Для предупреждения осложнений от септицемии важно не только своевременно диагностировать энтероколит, но и начать соответствующую антимикробную терапию [21, 171].

Антибиотики являются основой лечения гиршпрунг-ассоциированного энтероколита. Клиническое подозрение на энтероколит должно побудить к раннему назначению антибиотикотерапии с целью предотвращения усиления клинических проявлений болезни [62].

C. difficile проявляют различную чувствительность к антибиотикам in vitro, однако, стабильная чувствительность наблюдается к ванкомицину и метронидазолу. Обязательным условием назначения этиотропной терапии у больных ПМК является введение антимикробных препаратов per os, поскольку парентеральное применение не обеспечивает их достаточной концентрации в кишечнике [21].

Однако до настоящего времени отсутствуют чёткие схемы лечения энтероколита. Так, Sheth J. et al. (2009) больным с энтероколитом предлагают сразу назначать ампициллин, гентамицин и метронидазол под контролем гемодинамики [142].

Langer J.C. (2011) в качестве профилактики энтероколита настаивает на эмпирическом назначении метронидазола для борьбы с анаэробными микроорганизмами [103]. Rintala R.J. и Lindahl H. (2001) предлагают использовать метронидазол и норфлоксацин в качестве эмпирической антибактериальной терапии [130].

Пациентам с тяжёлым энтероколитом и установленным наличием *C.difficile* – рекомендуется пероральное или ректальное введение ванкомицина [21, 171]. Значительные кандидозные поражения ЖКТ следует лечить противогрибковыми препаратами, такими как флуконазол [146].

Пациентам без энтероколита в качестве его профилактики назначают метронидазол для борьбы с анаэробными микроорганизмами, в том числе *C.difficile*, которая может вызывать энтероколит.

1.6. Периоперационная антибактериальная профилактика инфекций области хирургического вмешательства.

Проблема периоперационной антибактериальной профилактики в детской хирургии является чрезвычайно актуальной [45, 55, 126, 129]. Так, инфекция области хирургического вмешательства в послеоперационном периоде - одно из наиболее распространённых осложнений при хирургической коррекции врождённых аномалий толстой кишки [14, 33, 45, 126, 129].

В многочисленных исследованиях подчёркивается, что ИОХВ удлиняет пребывание пациента в стационаре и неизбежно приводит к увеличению затрат на лечение пациента [5, 126].

Для профилактики инфекционных осложнений рекомендовано назначение антибиотиков незадолго до кожного разреза. Вместе с тем, неадекватное использование периоперационной антибиотикопрофилактики, с точки зрения выбора препарата и продолжительности его приёма, может привести к появлению резистентных форм микроорганизмов. Более того, неадекватный тайминг профилактики может уменьшить её эффективность [45, 66, 126, 129].

Антибиотикопрофилактика при хирургической патологии толстой кишки у детей на наш взгляд получила недостаточное освещение в научной литературе, а имеющиеся данные подвергаются критике из-за неправильного подбора дозы, продолжительного использования препарата, необоснованного назначения цефалоспоринов третьего поколения [126, 129].

Так, Degli Atti M.C. et al. (2017) придерживаются мнения о необходимости проведения мероприятий по повышению качества рекомендаций по хирургической антибиотикопрофилактики у детей [66].

Пути оптимизации периоперационной антибактериальной профилактики и восстановления микробиома после реконструктивных операций при БГ у детей являются актуальными аспектами клинических исследований.

Изменение тактики профилактического применения антибиотиков связано с улучшением хирургических методов операций. Режимы применения антибиотиков основаны на отказе от их длительного введения в пред- и послеоперационном периодах и переходе к коротким курсам назначения препаратов (однократно интраоперационно, повторно - в течение 1-3 дней) [40].

Для адекватного проведения антибактериальной профилактики и терапии используются различные схемы и комбинации препаратов (селективная деконтаминация). При угрозе развития сепсиса применяются антибиотики резерва [40].

А.В. Бирюков в 1994 г проводил деконтаминацию микробиоты ЖКТ, используя разработанные индивидуальные антибактериальные схемы для предотвращения послеоперационных инфекционных осложнений при реконструктивных операциях на кишке у детей. Метод показал высокую эффективность: процент послеоперационных инфекционных осложнений после колопластики у детей составил 4,7%, тогда как при традиционной антибиотикотерапии - 30%. Таким образом, использование данного подхода позволило улучшить течение ближайшего послеоперационного периода по сравнению с парентеральным способом антибиотикопрофилактики: сократить сроки госпитализации в 1,5-2 раза, уменьшить длительность антибактериальной терапии в послеоперационном периоде в среднем на 4-6 дней, значимо улучшить состояние больных (в ранние сроки нормализовать температуру тела и купировать воспалительные явления в формуле крови), а также быстрее восстановить пассаж по желудочно-кишечному тракту [5].

По мнению других авторов, в предоперационном периоде предпочтительным способом профилактического введения антибиотиков является быстрая внутривенная инфузия, обеспечивающая в короткие сроки создание необходимых концентраций препарата в крови и тканях. Однако

внутривенное капельное назначение препаратов, связано с опасностью развития общих или/и местных побочных реакций. Внутримышечно вводят препараты, которые не вызывают болевых ощущений, например, аминогликозиды. Необходимо отметить, что при таком способе введения антибиотика пик его концентрации в крови достигается медленнее. Перорально антибиотики для профилактики инфекционных осложнений в хирургии назначают редко в связи с их медленным и неполным всасыванием, а также с отрицательным влиянием на их биодоступность различных патологических факторов – воспалительные изменения стенки кишки, pH-среды, резекция части кишки. Местно в хирургической практике с профилактической целью применяют антибактериальные препараты в виде специальных лекарственных форм, которые импрегнируют антисептиками (пластины, покрытия на раны, шовный материал, сосудистые катетеры) [40, 146].

Р.М. Давлятов в 2009 г. изучал эффективность применения эндолимфатической антибиотикотерапии у детей с БГ. Наблюдения показали, что применение регионарной эндолимфатической антибиотикотерапии позволяет значительно оптимизировать результаты лечения. Так, в более ранние сроки отмечено улучшение общего состояния пациентов: снижение температуры тела, улучшение аппетита, а также значительное уменьшение (в 2-3 раза) послеоперационных гнойно-септических осложнений [13].

Короткие курсы антибиотикопрофилактики снижают опасность селекции и распространения резистентных штаммов возбудителей и развития госпитальных инфекций, оказывают меньшее подавляющее действие на нормальную кишечную микробиоту, уменьшают частоту возникновения местных и общих побочных реакций. Кроме того, необходимо отметить экономическую пользу от коротких курсов антибиотикопрофилактики, по сравнению с длительными [40].

Учитывая тот факт, что антибиотики широко используются в ОРИТ, Schulman J. et al. (2015) изучили их применение у новорождённых при пребывании в реанимационном отделении. Так, исследователи пришли к

выводу, что применение антибиотиков в ОРИТ в ряде случаев было необоснованно, что указывает на проблему назначения противомикробных средств [135].

Этот же вопрос обсуждали R.F. Soll et al. (2015), предлагая сократить применение антибиотиков за счет улучшения диагностических и клинических подходов [146].

Применение антигрибковых препаратов, например, флуконазола для профилактики кандидоза, должно быть также тщательно обосновано [62].

А.Е. Стрюковский с соавт. (2013) проанализировали послеоперационный период у детей, перенёсших хирургическое вмешательство на толстой кишке. По данным авторов, бактериологическое обследование, проведённое в послеоперационном периоде, выявило дисбиоз кишечника у всех пациентов. Коррекция микробиоты толстой кишки проводилась по методике селективной деконтаминации. Так, в качестве антибактериальных препаратов использовались силимицин, фузидин, также применялись противогрибковые препараты. Антимикробная коррекция состава кишечной микробиоты сочеталась с применением ферментных препаратов и энтеросорбции. Проведение лечения начиналось между этапами хирургического вмешательства и продолжалось в послеоперационном периоде в стационарных и амбулаторных условиях под контролем состава микробиоты. По результатам исследования, данная схема терапии позволила сократить продолжительность сроков коррекции дисбиоза кишечника в 2,5 раза по сравнению с группой контроля [36].

В исследовании Ю.Г. Дегтярева (2012) проводился поиск путей улучшения результатов лечения детей с врождённой патологией толстой кишки на основе изучения гнойных послеоперационных осложнений. К факторам риска их развития были отнесены: длительное предоперационное пребывание больного в стационаре, продолжительность оперативного вмешательства, характер обсеменения операционной раны в процессе операции, локализация проводимого хирургического вмешательства, длина разреза, факт пребывания в

отделении реанимации и интенсивной терапии. Спектр патогенных организмов отличался от общебольничной микробиоты и зависел от профиля применяемых антибиотиков. Так, с целью профилактики осложнений использовалась обоснованная профилактическая антибиотикотерапия, которая заключалась во введении во время операции цефалоспоринов 2–3 поколения в сочетание с метронидазолом в возрастных дозировках. Исследователи придерживаются мнения, что профилактическая антибиотикотерапия позволяет создать максимальную концентрацию препарата в момент возможного инфицирования операционного поля [14].

Данные P.K. Frykman et al. (2012) указывают на то, что многие хирурги недостаточно хорошо ориентированы в вопросах периоперационной терапии и со значительным опозданием её назначают [73].

1.7. Влияние нутритивной недостаточности на развитие послеоперационных осложнений

В настоящее время во всем мире активно обсуждается проблема недостаточности питания у детей, госпитализированных в стационары [53, 68, 97, 114, 118].

Нутритивная недостаточность – дисбаланс между потребностью в пищевых веществах и их реальным потреблением, характеризующийся задержкой прибавки массы тела и роста ребенка [113]. ESPEN определяет недостаточность питания не только по массо-ростовым показателям, но и по изменению состава тела: уменьшению жировой массы, общей клеточной массы тела и нарушению функций организма [106].

Критериями острого и хронического недоедания, согласно рекомендациям ВОЗ, считаются Z-scores показателей масса тела/возраст, длина тела (рост)/возраст и ИМТ/возраст ниже двух стандартных отклонений [165, 167].

Определение роста и массы тела ребенка является одним из самых простых и эффективных способов оценки состояния питания. Однако, в период

госпитализации детям с патологией толстой кишки не проводится динамическое антропометрическое обследование, в связи с чем они не получают должного диетологического сопровождения и нутритивной поддержки, что способствует развитию питательной недостаточности или усугубляет уже имеющиеся её проявления [18, 19, 43, 96].

По результатам эпидемиологических исследований, частота встречаемости острой нутритивной недостаточности у госпитализированных детей различных нозологических групп за последние 30 лет существенно не изменилась, и составляет от 6,1 до 14% в странах Европы, США и Новой Зеландии [53, 97, 114], и от 13,4 до 54% - в странах Африки, Азии и Южной Америки [56, 65, 95, 98, 131, 170].

А.Ю. Вашура (2016) исследовал нутритивный статус детей с новообразованиями задней черепной ямки после окончания активной фазы лечения, находящихся на 2-м и 3-м этапах реабилитации. Установлено, что нормальный нутритивный статус имели только 42% детей, у 25% отмечался дефицит соматического пула белка, у 21% – избыточная величина жировой массы, у 31% - нанизм. Анализ показал, что данные нарушения были обусловлены объемом и длительностью основной терапии, сниженным аппетитом ребенка, дефицитом соматотропного гормона, а также отсутствием у родителей рекомендаций по питанию [16].

По данным анализа И.А. Дюсекеева с соавт. (2011) у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом, находившихся на стандартной диете из натуральных продуктов (без специальной нутритивной поддержки) в ранний послеоперационный период отмечалось снижение нутритивного статуса, дефицит рациона питания по макро- и микронутриентам [17].

Подобные тенденции получены в работах Х.О. Ганиевой (1999) при оценке традиционной послеоперационной диеты у детей с хирургическими заболеваниями кишечника и Л.А. Гандаевой (2016) у детей с хронической сердечной недостаточности на фоне кардиомиопатий и врожденных пороков сердца [8, 9].

По данным Pawellek I. (2008) при поступлении в клиники Германии нутритивная недостаточность уже присутствовала у 24,1% детей. Такой высокий процент мог быть связан с большим удельным весом госпитализированных детей с хронической и тяжелой патологией, тогда как дети с легкой и острой формами заболевания получали лечение в амбулаторных условиях [121].

Нутритивная недостаточность в предоперационном периоде часто остается незамеченной и, соответственно, не обеспечивается лечебными диетологическими программами, главным образом, из-за отсутствия у детских хирургов достаточных знаний о её негативных последствиях для здоровья ребенка.

Убедительно доказано неблагоприятное влияние нутритивной недостаточности на течение и исход заболевания в виде снижения иммунитета, длительного заживления ран, повышения риска внутрибольничных инфекций и летальных исходов, увеличения продолжительности госпитализации и затрат на лечение [51, 96].

Опыт зарубежных и отечественных учёных показывает, что устранение недостаточности питания значительно оптимизирует результаты лечения, снижает частоту и тяжесть послеоперационных осложнений (с 46 до 17%) и летальность (с 11,7 до 6%), значительно сокращает сроки пребывания в стационаре (на 25%), а также в 2 раза уменьшает стоимость лечебно-диагностических мероприятий, на 15-30% - расход дорогостоящих препаратов [44].

При поступлении в стационар каждому ребёнку необходимо проводить оценку риска развития недостаточности питания с целью раннего назначения нутритивной поддержки. Для этих целей за рубежом разработаны и широко используются в педиатрии и детской хирургии различные специальные шкалы (STRONGkids, STAMP) [1, 94, 97, 138]. Однако в России данные шкалы не получили должного распространения в виду отсутствия валидизации большинства из них [1].

Понимание педиатрами и детскими хирургами, необходимости проведения оценки нутритивного статуса у детей, госпитализированных на плановую колопроктологическую операцию, и знание алгоритмов его коррекции имеет большое значение для выработки стратегии лечения во время пребывания в стационаре.

Таким образом, на сегодняшний день актуальным является решение вопроса оптимизации периоперационного ведения детей с аганглиозом толстой кишки у детей. Необходима разработка чётких схем и тайминга приёма лекарственных средств, научное обоснование проведения пробиотической коррекции, а также разработка диетологических подходов к коррекции недостаточности питания, что позволит сократить число послеоперационных осложнений и обеспечить максимальную эффективность хирургических вмешательств с сохранением высокого качества жизни пациентов в дальнейшем.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена в период с октября 2014 г. по сентябрь 2017 г. в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ (директор – академик РАН, профессор А.А. Баранов).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ «Совершенствование технологий функционального и лечебного питания здоровых и больных детей на базе отечественной индустрии детского питания» (гос. рег. № 01201351621), подраздел «Оценка распространенности недостаточности питания у детей с хронической соматической, хирургической и уроандрологической патологией в условиях стационара и разработка путей ее диетологической коррекции».

В исследование включено 120 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет 8 мес. с верифицированным диагнозом аганглиоз толстой кишки, которым были проведены реконструктивно-пластические операции.

Больные проходили обследование и лечение в отделении неотложной и плановой хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ (заведующая - к.м.н. Е.Ю. Дьяконова) и отделении плановой и абдоминальной хирургии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ (заведующий - к.м.н. М.Ю. Козлов).

Оценка нутритивного статуса и диетологическая коррекция проводились в отделении питания здорового и больного ребенка ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ (заведующая – д.м.н., профессор Боровик Т.Э.).

Для решения поставленных задач в работе использовались клинические, лабораторные, инструментальные и диетологические методы обследования.

Инструментальные диагностические и лабораторные исследования проведены в отделе ультразвуковой диагностики (заведующий - к.м.н. Г.В. Ревуненков), рентгенологическом отделение с ангиографическим кабинетом (заведующая - к.м.н. М.Л. Травина), в лаборатории микробиологии (заведующая к.м.н. А.В. Лазарева), централизованной клинико-диагностической лаборатории (заведующая д.м.н. Е.Л. Семикина), лаборатории

экспериментальной иммунологии и вирусологии (заведующий д.м.н. Н.А. Маянский).

Клинические методы.

Клиническое обследование пациентов с аганглиозом толстой кишки выполняли в соответствии с медико-экономическими стандартами (МЭС 172.350) и общепринятыми клиническими протоколами, что включало в себя сбор анамнеза заболевания, жалоб и оценку клинических проявлений болезни, характер сопутствующей патологии и предыдущее лечение.

Пациентам с аганглиозом толстой кишки выполняли: общеклинический анализ крови, отражающий признаки микробно-воспалительного процесса (лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево). Клинический анализ крови выполняли с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex XT 2000i (Sysmex Corporation, Япония).

Для верификации диагноза выполнялось инструментальное обследование.

Рентгеноконтрастное исследование (ирригография с ирригоскопией*)* проводилось на рентгенографических установках Legacy Advantx GE Medical Systems (США) и ItalRay CLinodigit (Италия), во время исследования в rectum больного вводили стандартный раствор бариевой взвеси (100 г сульфата бария на 100 мл воды). Предварительно за 3-4 дня выполнялись серии сифонных клизм с 1% раствором NaCl.

Больного укладывали на стол с приподнятым ножным концом. Бариевую взвесь малыми порциями вводили в кишку под контролем экрана до того момента, пока не заполнялся дистальный отдел толстой кишки и не визуализировалась зона сужения. Объем вводимой бариевой взвеси зависел от возраста пациента. Ребенку: до 1 года вводили 30-80 мл, 1-3 лет – 80-200 мл, 4-7 лет - до 300 мл, детям школьного возраста – 300-600 мл. Рентгеновские снимки выполняли в двух проекциях, как в момент заполнения, так и после опорожнения кишки (рис. 1).



Рисунок 1. Ирригография ребёнка с аганглиозом толстой кишки, видна протяженная зона аганглиоза

Для аганглиоза толстой кишки было характерно наличие суженного дистального участка и супрастенотического расширения в вышележащем отделе с воронкообразной переходной зоной (рис. 2).



S- сигмовидная кишка, R – прямая кишка, а – зона перехода

Рисунок 2. Ирригограмма ребенка с ректосигмоидной формой болезни Гиршпрунга

Биопсия толстой кишки.

Для окончательной морфологической верификации диагноза аганглиоза толстой кишки проводился забор гистологического материала (ректальная биопсия слизистой оболочки, полнослойная биопсия по Свенсону) у 120 пациентов для исследования полученных тканей в патологоанатомической лаборатории.

Полнослойный забор материала для гистологического исследования выполнялся в два этапа. На первом этапе мы брали материал со стороны слизистой оболочки прямой кишки на высоте 2, 3 и 5 см. На втором этапе для определения протяженности аганглиоза и зоны резекции полнослойная биопсия выполнялась лапароскопическим методом со стороны серозной оболочки толстой кишки.

После взятие биопсии слизистой оболочки толстой кишки проводилось гистохимическое исследование полученного материала, результат считался положительным при обнаружении ацетилхолин - позитивных нервных волокон. В ряде случаев (54 человека), при наличии характерной клинической картины болезни Гиршпрунга, но отрицательного результата гистологии для уточнения диагноза использовался иммуногистохимический маркер – кальретинин. Кальретинин – это Са-содержащий белок, который в норме выделяют ганглионарные клетки подслизистого и межмышечного слоя, но при болезни Гиршпрунга данный белок отсутствует в аганглионарном участке толстой кишки.

Оценка нутритивного статуса и рационов

В первые 24 часа после госпитализации и выполнения очистительных/сифонных клизм проводили измерение массы тела и роста (длины у детей до 2 летнего возраста) на стандартизованных поверенных измерительных инструментах. У детей первых 2 лет жизни проводили измерение длины тела с помощью горизонтального ростомера. Рост ребенка старше 2 лет измерялся в положении стоя с помощью вертикального ростомера. Массу тела детей до 2 лет определяли на специальных детских электронных

весах с максимально допустимой нагрузкой до 15 кг и точностью измерения до 10 г. Измерение массы тела детей старше 2 лет проводили стоя, на специальных медицинских весах с точностью измерения до 50 г.

Оценку антропометрических показателей (рост, вес) проводили по стандартам ВОЗ с использованием программ «WHO Anthro» (версия 3.2.2.) для детей младше 5 лет и «WHO AnthroPlus 2009» (версия 1.0.4) для больных от 5 до 18 лет и расчетом Z-scores масса тела/возраст (WAZ), длина тела (рост)/возраст (HAZ), ИМТ/возраст (BAZ) [26, 165, 167].

Диагностические значения Z-scores, согласно стандартам ВОЗ, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Диагностические значения Z-scores антропометрических индексов

Z-scores		Диагностическое значение
Масса тела/ возраст (WAZ)	<-2 SD	дефицит массы тела
	>+2 SD	избыточная масса тела или ожирение
Длина тела (рост)/ возраст (HAZ)	<-2 SD	Низкорослость
	>+2 SD	Высокорослость
Индекс массы тела/ возраст (BAZ)	<-2 SD	недостаточность питания
	Дети старше 5 лет	
	+1+2 SD	избыточная масса тела
	>+2 SD	Ожирение
	Дети до 5 лет	
	>+2 SD и <+3 SD	избыточная масса тела
	>+3 SD	Ожирение

Недостаточность питания у детей устанавливали, используя классификацию ВОЗ и ASPEN [113, 165, 167]. Критерии оценки острой недостаточности питания представлены в табл. 2.

Таблица 2

Классификация острой недостаточности питания

Острая форма недостаточности питания по z-score ИМТ/возраст (BAZ)	
Легкая	От -1 до – 1,9
Умеренная	От – 2 до – 2,9
Тяжелая	> - 3

Хроническая недостаточность питания диагностировалась при Z-score рост/возраст ниже -2 SD.

Фактическое потребление пищи оценивалось на основании анализа 24-часового мониторирования питания анкетно-опросным методом на основе данных разработанных нами дневников питания, которые заполняли родители. Расчет количества потребляемых макро-, микронутриентов и энергии проводили с помощью отечественной компьютерной программы «1С Медицина. Диетическое питание» (ООО «Агентство Капитан», рег. номер ДС-20713668 от 10.04.2017). Полученные данные сопоставляли с принятыми в Российской Федерации «Нормами физиологических потребностей в основных пищевых веществах, энергии и микронутриентах для различных групп населения Российской Федерации», МР 2.3.1.2432-08, от 18.12.2008 г [27].

Лабораторные методы

Концентрацию С-реактивного белка и преальбумина измеряли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Unicel DxC 800 (Beckman Coulter, США). Альбумин и общий белок также измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе Unicel DxC 800 (Beckman Coulter, США).

Уровень фекального sIgA определяли до и на 10-е сутки после приёма пробиотического препарата, биологический материал собирался в стерильные контейнеры. Для определения уровня sIgA готовили копрофильтраты на

физрастворе с концентрацией 30-50 мг фекалий/мл физраствора, размешивали на вихревом смесителе в течение 1 часа, центрифугировали при 3000 об/мин. В супернатантах определяли уровень sIgA с помощью набора ELISA Kit.

Для идентификации токсинов А и В *C. difficile* использовали иммунохроматографический тест систему DUO TOXIN A+B CHECK 1 (VedaLab, Франция).

Микробиологические методы

Исследование микробиоты кишечника у 31 пациента выполнялось до и после назначения пробиотического препарата.

Фекалии в количестве не менее 2 г специальной ложечкой брали в стерильный контейнер и не позднее 2 часов после забора материала доставляли в микробиологическую лабораторию.

Микробиологический посев материала фекалий производился из серии стандартных десятикратных разведений в физиологическом растворе капельным путем и методом распределения по поверхности питательной среды.

Полученные образцы сеяли на питательные среды: желточно-солевой агар (Biorad, США), агар Uri-select (Biorad, США), M.R.S. агар (OXOID, США), Бифидум-среда и среду Сабуро (ФГУН «ГИЦПМиБ» г. Оболенск) г. Оболенск). Посевы инкубировали в термостате при температуре 37°С 24 - 48 ч. Видовую идентификацию полученных микроорганизмов проводили на масс-спектрометре MALDI-TOF-MS Biotyper MicroFlex (Bruker, Германия) и в баканализаторе VITEK 2 Compact (BioMerieux, Франция). Для оценки результатов микрокопирования лактобацилл и бифидобактерий проводится окраска методом простого окрашивания с использованием метиленового синего и окрашивания по Граму.

Тип микробиологических нарушений и видовой и количественный состав резидентной микрофлоры толстой кишки устанавливали на основании критериев изложенных в федеральных клинических рекомендаций («Определение дисбиотических изменений желудочно-кишечного тракта по

маркёрам содержимого кишечника», ноябрь, 2016) и в Приказе МЗ РФ 231 от 9 июля 2003 г. [32, 39].

Критерии включения в исследование:

- дети в возрасте от 1 месяца до 18 лет
- аганглиоз толстой кишки с характерной клинической картиной заболевания и подтвержденным диагнозом с помощью ирригографии и биопсии.

Критерии не включения:

- наличие тяжелой соматической патологии;
- наличие инфекционной патологии;
- прием пробиотиков в анамнезе.

Методы статистической обработки

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программ Statistica 6. Обработка включала создание автоматизированного архива и статистический анализ [37].

Количественные показатели при нормальном распределении оценивались с помощью средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (SD). Различия оценивали с помощью критерия Стьюдента при нормальном распределении, в других случаях распределение данных представляли в виде медианы (Me) и перцентилей (25, 75) или (min-max). Для качественных показателей использовались непараметрические методы, например критерий Манна-Уитни.

Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с помощью критерия X^2 Пирсона с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера для несвязанных между собой переменных и критерий МакНемара. Критический уровень значимости при оценке статистических гипотез принимался равным $p<0,05$.

План исследования представлен на рис. 3.

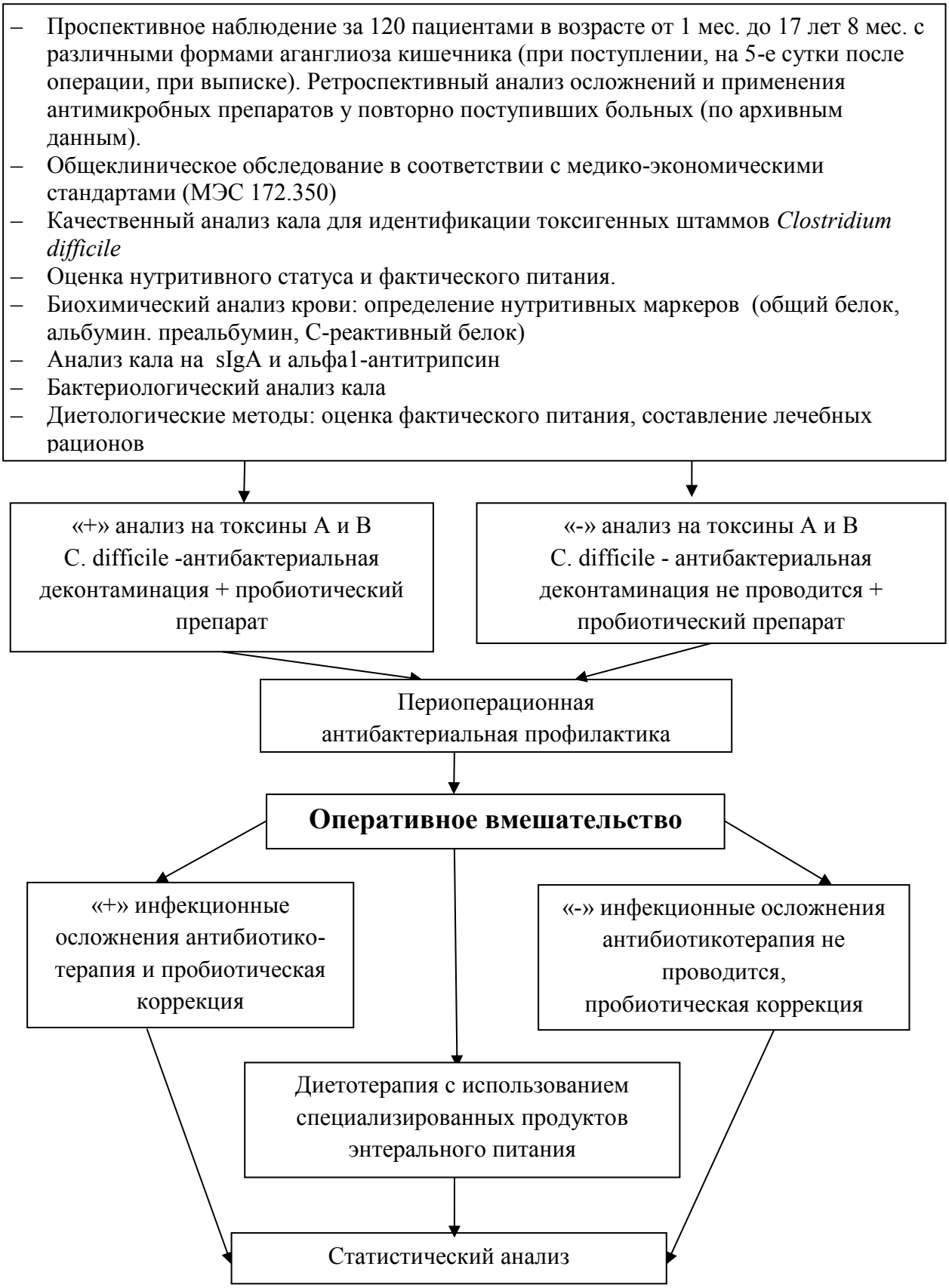


Рисунок 3. Дизайн исследования

Объем и методы, использованные для проведения исследований, представлены в таб. 3.

Таблица 3

Объем проведенных исследований

№	Методы исследования	Число	
		обследованных пациентов	Проведенных исследований
1.	Клинико-физиологические исследования (клинические наблюдения, антропометрия)	120	240
2.	Оценка Z-scores (Anthro, WHO, 2009) -масса тела/рост; - масса тела/возраст; - длина тела (рост)/возраст; - ИМТ/возраст	120	240
3.	Определение концентрации белков сыворотки крови: - общий белок; - альбумин; - преальбумин; - С-реактивный белок	120	360
4.	Секреторный иммуноглобулин А в копрофильтратах	31	62
5.	Исследование микробиоты кишечника	31	62
6.	Определение альфа1-антитрипсина в кале	62	124
7.	Оценка особенностей рационов ребенка на основе анализа дневников питания	120	240
8.	Расчеты фактического питания с подсчетом: - белков; - жиров; - углеводов; - энергетической ценности; - витаминов; - минеральных веществ (с помощью компьютерной программы «1С Детское питание»)	120	240
9.	Разработка и коррекция лечебных рационов	120	140
10.	Консультация специалиста-нутрициолога	120	360

Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ АГАНГЛИОЗЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ.

3.1. Клиническая характеристика больных

Под наблюдением находилось 120 больных в возрасте от 1 месяца до 17 лет 8 мес. с установленным диагнозом аганглиоз толстой кишки. Среди обследованных пациентов доминировали мальчики 75 (62,5%), девочек было 45 (37,5%).

Анализируя процентные соотношения пациентов в возрастном аспекте, можно сделать вывод о том, что верификация диагноза чаще происходила у детей до наступления школьного возраста. Большинство детей 102 (85 %) были в возрасте до 7 лет: от 1 до 12 месяцев – 29 (24%), от 1 года до 3-х лет - 42 (35%), 3-6 лет - 31 (26%). Пациенты школьного возраста составили 15% (табл. 4).

Таблица 4

Возраст и гендерный состав пациентов с аганглиозом толстой кишки

Возраст	Число обследованных и прооперированных детей (n=120)									
	1-12 мес.		1-3 года		3-6 лет		7-10 лет		11-17 лет	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Мальчики	19	16	28	23	18	15	9	8	1	1
Девочки	10	8	14	12	13	11	7	5	1	1
Всего	29	24	42	35	31	26	16	13	2	2

Согласно классификации Ю.Ф. Исакова, выделялись следующие формы аганглиоза толстой кишки: острая, подострая и хроническая.

Острая и подострая форма заболевания диагностированы у 26% (31/120) больного.

Хроническую форму аганглиоза толстой кишки имело большинство 74% (89/120) пациентов. Основной симптом при данной форме заболевания – хронический запор, который отмечался у всех больных, второй по распространенности симптом – метеоризм наблюдался у 93% (83/89) пациентов (рис. 4).



Рисунок 4. Внешний вид больного Д. с аганглиозом толстой кишки в возрасте 1 года 10 мес.

Дебют заболевания у большинства - 75% (67/89) детей приходился на период новорожденности и характеризовался отсутствием самостоятельного стула в течение 48 часов и более. Появление запора у 24% (21/89) ребенка с хронической формой аганглиоза толстой кишки совпало с переводом на искусственное вскармливание или введением продуктов прикорма.

При длительном копростазе были диагностированы так называемые поздние симптомы: анемия у 51% (45/89) пациентов, хроническая недостаточность питания различной степени выраженности - 16% (19/89) больных, деформация грудной клетки у – 10% (9/89) детей. Длительный запор способствовал образованию фекалитов у 54% (48/89) пациентов, что указывало на субкомпенсацию или декомпенсацию заболевания.

Важно отметить, что тяжесть клинической симптоматики болезни Гиршпрунга напрямую не была связана с протяженностью зоны аганглиоза кишечника.

Для всех пациентов независимо от формы заболевания при пальцевом ректальном исследовании до операции было характерно наличие повышенного тонуса внутреннего сфинктера заднего прохода и отсутствие фекалий в ампуле прямой кишки у большинства больных – 93% (112/120)

Более половины детей 64,2% (77/120) поступили для первичного оперативного лечения, 35,8% (43/120) пациентов уже подвергались хирургическим вмешательствам по поводу аганглиоза толстой кишки от 1 до 6 раз (табл. 5).

Таблица 5

Число перенесенных операций к моменту поступления в стационар

Число оперативных вмешательств (на одного ребенка)	Число пациентов (n=120)	
	n	%
0	77	64,2
1	23	19,2
2	11	9,2
3	5	4
4	2	1,7
5	-	-
6	2	1,7
Всего	120	100

На рис. 5 представлено распределение пациентов с аганглиозом толстой кишки в зависимости числа повторно или первично перенесенных операций.

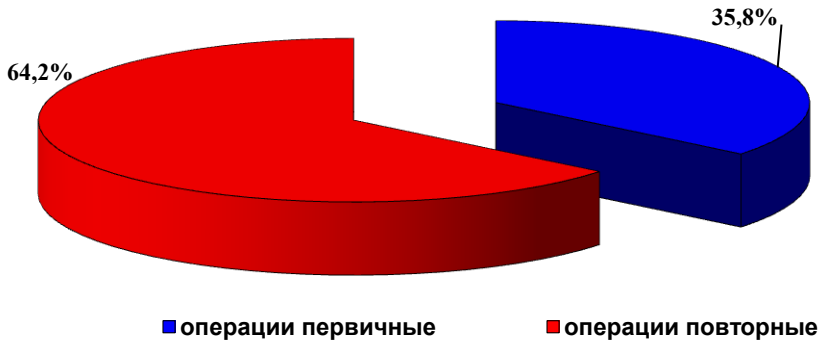


Рисунок 5. Распределение больных (в %) с аганглиозом толстой кишки в зависимости от повторно или первично перенесенных операций.

Проведенный анализ анамнестических данных, показал, что 43 (35,8%) пациента, которые поступили для повторных хирургических вмешательств, имели различные осложнения, связанные с технической погрешностью во время операций и/или неадекватной периоперационной подготовкой.

Ведущими патогенетическими причинами развития осложнений являлись: воспалительный процесс в области хирургического вмешательства, энтероколит; ишемия стенки кишки в виду редукции кровотока; стеноз в зоне колоректального анастамоза (табл. 6).

Таблица 6.

Осложнения в анамнезе у пациентов с аганглиозом толстой кишки, поступивших на повторные операции (n=43)*

Формы осложнений	Число детей с осложнениями	
	n	%
Резидуальная зона	24	55,8
Адгезивный процесс брюшной полости	8	18,6
Энтероколит	7	16,3
Несостоятельность анастомоза/ перфорация/перитонит	7	16,3
Стомальные осложнения и дисфункция стомы	6	14,0
Инфекция области хирургического вмешательства	5	11,6
Стеноз зоны анастомоза и прямой кишки	4	9,3
Каломазание и недержание	4	9,3
Гематома межфутлярного пространства	1	2,3
Абсцесс межфутлярного пространства	1	2,3

*- у одного ребенка могло быть несколько осложнений.

Наиболее частым осложнением у детей после реконструктивно-пластических операций на толстой кишке был рецидивирующий запор, который сопровождался вздутием живота, тошнотой и имел место у 84% (36/43) детей. Основными причинами развития данного патологического состояния явились: наличие резидуальной зоны аганглиоза у 55,8% (24/43) детей, адгезивный процесс органов брюшной полости у 18,6% (8/43) пациентов и стеноз области коло-ректального анастамоза у 9,3% (4/43) больных (рис. 6 и 7).

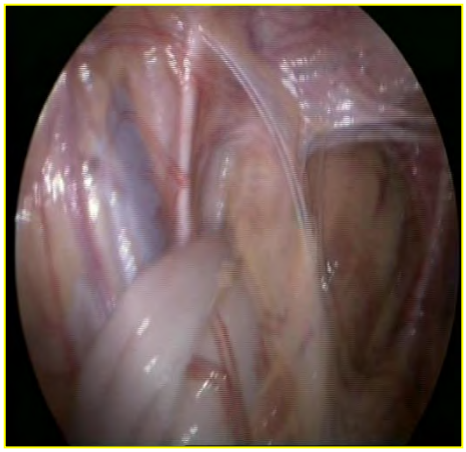


Рисунок 6. Практически полное рубцевание анального канала на протяжении 3 см.



Рисунок 7. Рентгенограмма пациента со стенозом области коло-ректального анастомоза

На втором месте по числу осложнений был энтероколит, который развился у 16,3% (7/43) детей и характеризовался выраженной диареей с примесью крови, болевым синдромом, снижением аппетита.

Осложнения в виде перфорация стенки толстой кишки и несостоятельности анастамоза, приведшие к развитию перитонита и/или абдоминального сепсиса суммарно имели место у 16,2% (7/43) детей, инфекция области хирургического вмешательства встречалась у 11,6% (5/43) больных, прочие осложнения отмечались значительно реже (рис. 8).

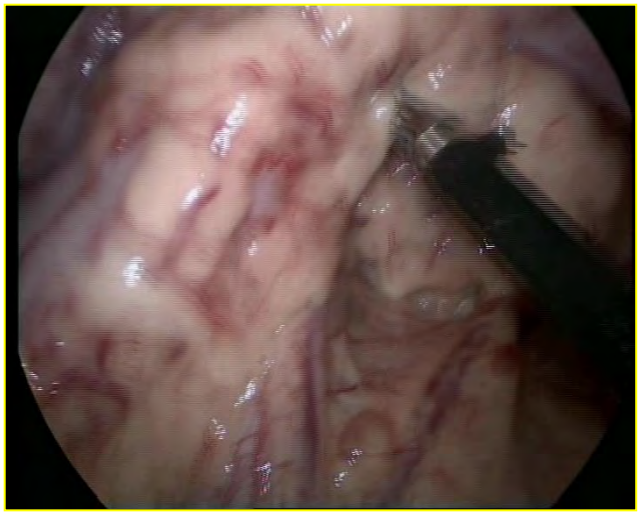


Рисунок 8. Послеоперационное осложнение - межфутлярный абсцесс у пациента с аганглиозом толстой кишки

3.2. Распределение больных по формам и характеру проводимой оперативной коррекции аганглиоза толстой кишки

Единственно возможным патогенетическим лечением аганглиоза толстой кишки у детей является оперативная коррекция порока – резекция аганглионарного участка кишки и наложение межкишечного анастамоза [28, 41, 48, 172].

Консервативное лечение (ежедневные очистительные и сифонные клизмы, ферментные препараты, пробиотики, лечебная физкультура и физиотерапия) является симптоматическим и его можно рассматривать только как этап подготовки ребёнка к радикальной операции.

В исследовании использовалась современная классификация аганглиоза толстой кишки по Montedonico-Puri-Holshneider, различающая аганглиоз с коротким сегментом, с длинным сегментом и тотальный аганглиоз [92].

Распределение оперированных нами пациентов в зависимости от формы заболевания представлены в табл. 7.

Таблица 7.

Распределение детей с аганглиозом толстой кишки по нозологическим формам (по Montedonico-Puri-Holshneider)

Форма аганглиоза	Число детей (n=120)	
	n	%
с коротким сегментом	94	78,3
с длинным сегментом	16	13,4
тотальная форма	10	8,3
Всего	120	100

Как видно из таблицы, что большинство - 78,3% (94/120) обследованных пациентов с болезнью Гиршпрунга составили дети с ректосигмоидной формой аганглиоза.

Из первично подвергшихся хирургическому лечению детей – 4 (из 77) ребёнка были прооперированы по экстренным показаниям в связи с развитием острой кишечной непроходимости.

Важно отметить, что дети, имевшие послеоперационные осложнения, ранее перенесли реконструктивно-пластические операции «открытым» доступом.

Из-за неэффективности перенесенных операций и развития осложнений в послеоперационном периоде - 3 (из 43) детей оперировались по экстренным показаниям.

В настоящем исследовании среди пациентов, поступивших на повторную операцию, было 62,8% (27/43) детей – носителей илео- или колостом. Распределение детей с аганглиозом толстой кишки по уровню выведения искусственного кишечного свища представлены в табл. 8.

Таблица 8.

Уровень расположения стомы на момент госпитализации в клинику

Уровень расположения стомы	Число детей (n=27)	
	n	%
Илеостома	17	63
Цекостома	-	-
Асцендостома	-	-
Трансверзостома	6	22
Дисцендостома	1	4
Сигмостома	3	11
Всего	27	100

Такие осложнения в анамнезе, как кровотечение, стеноз, ретракция, эвентрация или инвагинация кишки, несостоятельность кожно-кишечного шва и дисфункция стомы (отсутствие кишечного отделяемого) отмечалась у 29,6% (8/27) пациентов. Во время хирургического вмешательства в ряде случаев (4 ребёнка) отмечались технические проблемы, связанные с локализацией стомы (рис.9, 10, 11).

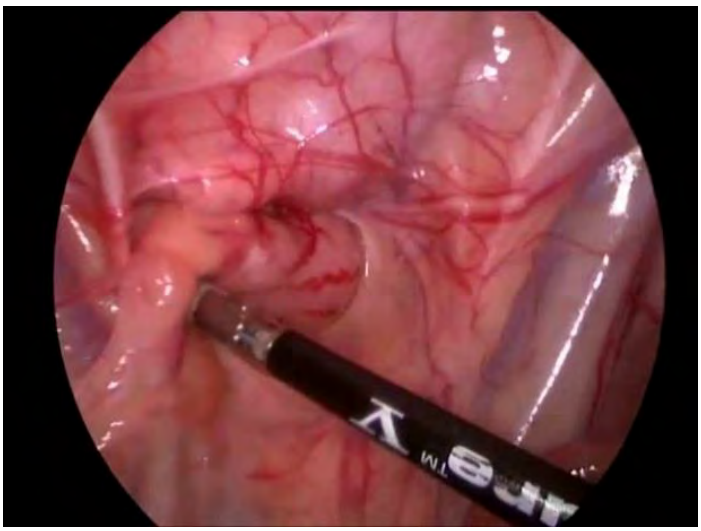


Рисунок 9. Концевая стома в области переходной зоны

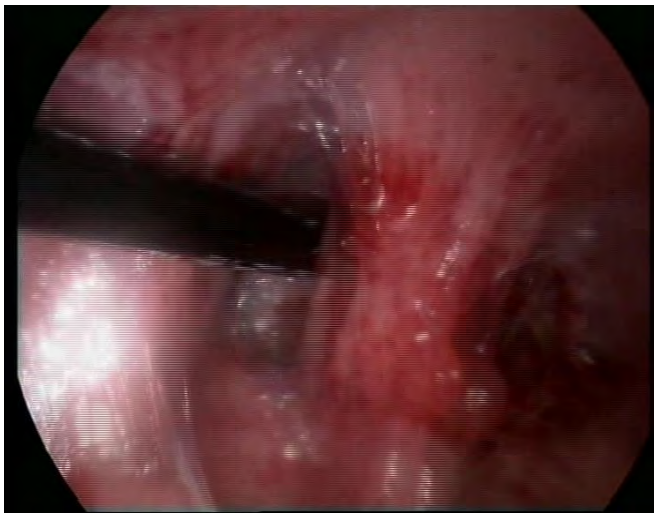


Рисунок 10. Концевая стома в области переходной зоны и тотальный спаечный процесс.

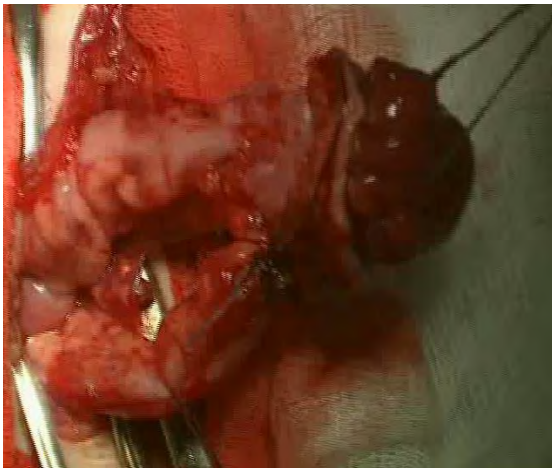


Рисунок 11. Вид резецированного участка стомы перед реконструктивно-пластической операцией.

В зависимости от применяемой методики оперативного вмешательства пациенты были распределены на две группы:

- первую группу составили 73% (88/120) детей, которым выполнялись лапароскопически-ассистированные операции;
- во вторую группу вошло 27% (32/120) пациентов, которым операция выполнялась открытым доступом через лапаротомный или трансанальный разрез, что достаточно травматично и сопровождалось выраженным стрессовым влиянием на организм ребёнка.

Группы детей, оперированных как лапароскопическим в нашей модификации, так и «открытым» методами, были сопоставимы по возрасту, полу и клиническим формам заболевания (табл. 9).

Таблица 9

Возрастная, гендерная и клиническая характеристика сравниваемых групп

Характеристика	Лапароскопически-ассистированное низведение (n=88), I группа	Традиционные операции (n=32), II группа	p
Возраст	38,04 [18; 42,5]	37 [10; 42,7]	0,357*
Пол			
мальчики	56	19	0,182**
Протяженность аганглионарного участка кишки			
Длинный сегмент	18	8	0,081***
Короткий сегмент	70	24	

* Критерий Манна-Уитни; ** Критерий Хи-квадрат *** Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса

Пациенты – носители коло- и энтеростом были оперированы как традиционным, так и лапароскопическим методами (табл. 10).

Таблица 10

Распределение пациентов в зависимости от наличия искусственного кишечного свища (стомы)

Показатели	Хирургический доступ			
	Лапароскопически-ассистированное низведение		Традиционная методика	
	n	%	n	%
Число больных	88	100	32	100
Искусственный кишечный свищ	16	18	11	34
Отсутствие кишечного свища	72	82	21	66

У подавляющего числа 73% (88/120) детей, поступивших к нам, было выполнено лапароскопически-ассистированное низведение здоровой кишки в модификации клиники (рис. 12).



Рисунок 12. Виды оперативных вмешательств (%), выполненных у пациентов с аганглиозом толстой кишки (n=120)

В настоящем исследовании использовались методики хирургических вмешательств, выполненные у больных с аганглиозом толстой кишки, как традиционные операции открытым доступом, так и лапароскопически-ассистированные операции (табл. 11).

Таблица 11.

Методики оперативных вмешательств, выполненные у пациентов с аганглиозом толстой кишки

Клинический диагноз	Методика	Число пациентов (n=120)	
		n	%
Аганглиоз толстой кишки	Соаве-Лёнюшкина	25	21
	Свенсона	5	4
	Трансанальная резекция Ортега	2	2
	Лапароскопически-ассистированная операция	88	73
Всего		120	100

В клинической практике, как для первичных, так и для повторных оперативных вмешательств на толстой кишке, мы использовали собственную модификацию лапароскопически-ассистированного низведения толстой кишки.

Для пациентов с патологией толстой кишки нами использовались различные варианты оперативной коррекции врожденного порока толстой кишки, принятых в современной хирургической практике (рис 13, 14, 15 и табл. 11).

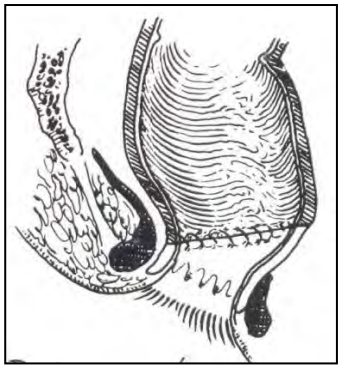
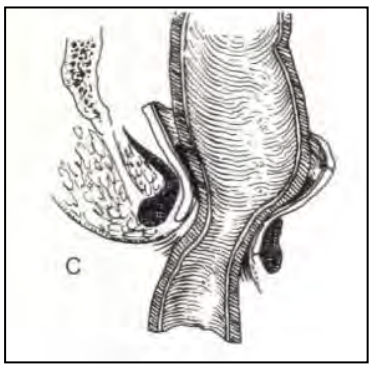
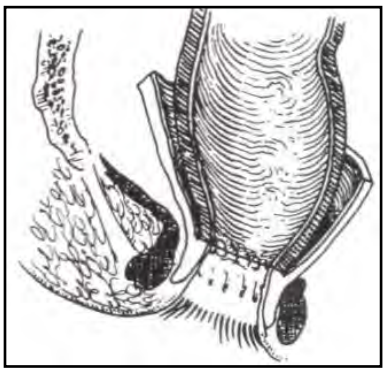


Рисунок 13. Методика Свенсона-Исакова





а **б**

Рисунок 14-15. Методика Лёнюшкина а - 1 этап; б - 2 этап (цитировано по Boley S.,1964 [54])

3.3. Описание метода лапароскопически-ассистированного низведения толстой кишки в модификации клиники

Особенность данного метода состоит в том, что оперативная коррекция врожденного порока толстой кишки выполняется одновременно двумя бригадами хирургов, один оператор и его ассистент работают со стороны брюшной полости, другой – со стороны промежности, что значительно сокращает продолжительность хирургического вмешательства во временном аспекте.

На рисунках 16 - 20 представлены этапы оперативного лечения аганглиоза толстой кишки в модификации клиники.

Этап 1.

После установки трех троакаров в брюшную полость под визуальным контролем оптической камеры проводится максимальная мобилизация толстой кишки в дистальном направлении с использованием лапароскопической техники (рис. 16).

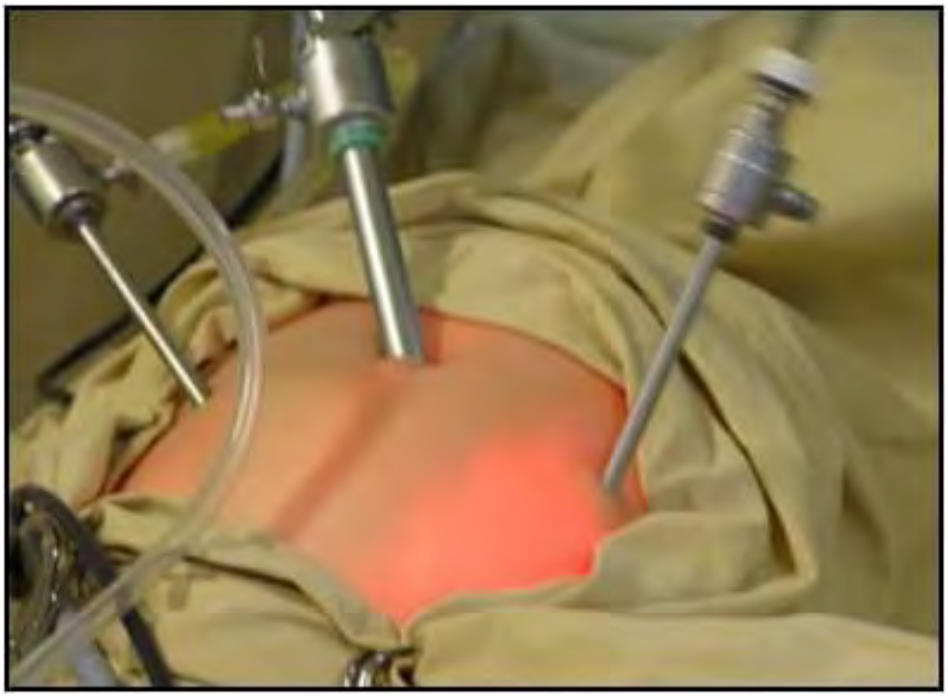


Рисунок 16. Установка троакаров в брюшную полость

Используется 5- или 3-мм оптика и зажимы-грасперы с биполярной коагуляцией. Выполняется оценка протяженности аганглионарной зоны и состояние вышележащих отделов.

Этап 2

Проводится ревизия и определение зоны резекции аганглионарного участка кишки (рис. 17).



Рисунок 17. Определение зоны резекции

Этап 3

Лапароскопическая мобилизация кишки осуществляется путем коагуляции и диссекции сосудов по брыжеечному краю кишки. Данный этап завершается при вскрытии переходной складки брюшины, при этом расстояние не превышает 2 см над зубчатой линией (рис. 18).

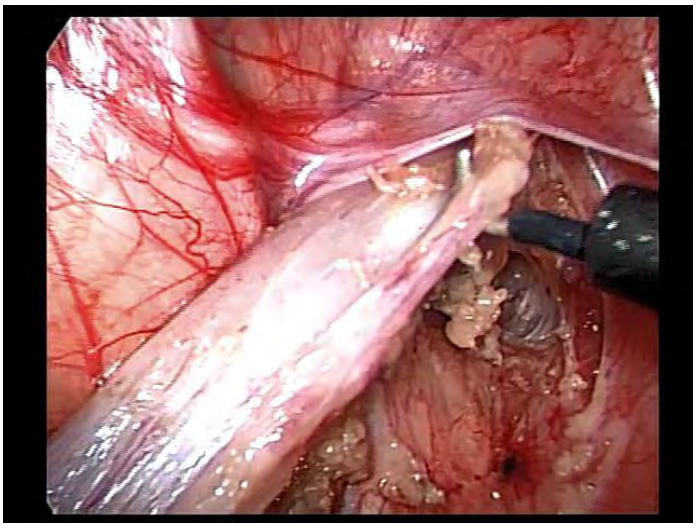


Рисунок 18. Мобилизация брыжеечного края кишки

Этап 4

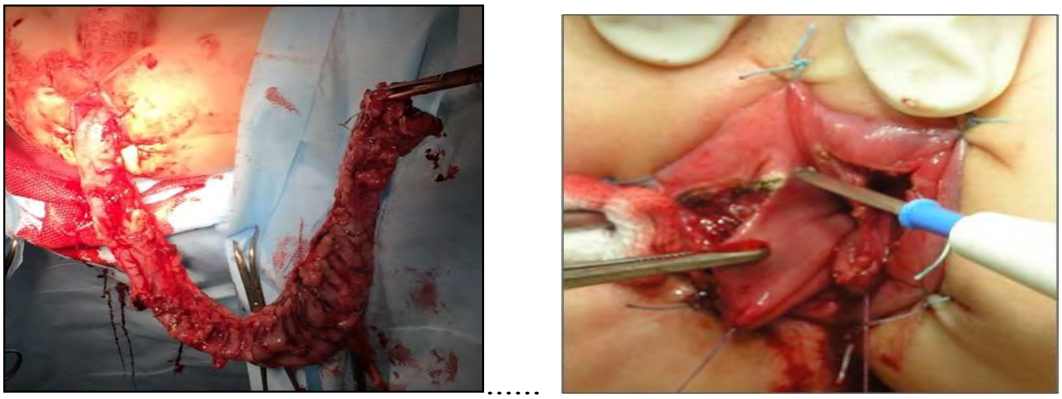
Мануальный промежностный этап - свободную кишку интраректально низводят на промежность через серозно-мышечной цилиндр длиной 3-4 см под контролем эндоскопа для избежания натяжения сосудов брыжейки (рис. 19).



Рисунок 19. Низведение толстой кишки на промежность

Этап 5

Хирург, работающий со стороны промежности, одномоментно резецирует суженый аганглионарный и максимально расширенный участки толстой кишки и формирует колоанальный анастомоз (рис. 20).



а б



в

Рисунок 20. Резекция аганглионарного участка толстой кишки (а, б) и наложение колоанального анастомоза (в)

При субтотальной форме аганглиоза БГ особенность операции состоит в том, что после мобилизации толстой и дистального отдела подвздошной кишки низведение осуществляется с разворотом на 180^0 в правом латеральном канале.

При тотальных формах болезни Гиршпрунга удаляется вся толстая кишка и одномоментно накладывается илео-ректальный анастомоз.

3.4. Эффективность лапароскопически-ассистированного низведения кишки при оперативных вмешательствах у детей с болезнью Гиршпрунга

Хирургические вмешательства у 88 (73%) больных, включая 43 ребенка, оперированных ранее, выполнены одноэтапно, с использованием лапароскопического доступа для оценки состояния толстой кишки, визуализации остаточных зон аганглиоза, а также определения границ резекции патологически измененной кишки.

Несмотря на выраженный спаечный процесс в брюшной полости (у 18,6% пациентов), лапароскопический метод позволил у всех больных провести мобилизацию и низведение петель толстой и подвздошной кишки (при тотальном аганглиозе толстой кишки) без конверсии в открытую операцию. Важно отметить, что во временном аспекте продолжительность операций эндоскопическим (71,2±6,1 мин.) и открытым (102,2±8,3 мин.) способами существенно различались, что свидетельствовало о преимуществе эндоскопического доступа. Средний объем интраоперационной кровопотери при лапароскопически-ассистированном низведении толстой кишки был в 2,5 раза меньше и составил 54,3±17,2 мл, в сравнении с «открытыми» методами (126,3±17,8 мл).

Интраоперационных осложнений и летальных исходов в ранний послеоперационный период среди детей обеих групп не отмечалось.

Анализ течения раннего послеоперационного периода у больных с аганглиозом толстой кишки, оперированных лапароскопическим 73% (88/120) и открытым доступом 27% (32/120) показал, что дети I группы переводились нами на энтеральное питание раньше, чем пациенты II группы (p=0.002), так же

отмечено снижение продолжительности койко-дней (p=0.046) после лапароскопически-ассистированного низведения кишки в модификации клиники (табл. 12).

Таблица 12

Сравнительная характеристика показателей интра- и раннего послеоперационного периодов после лапароскопически-ассистированного низведения и традиционных операций у детей с аганглиозом толстой кишки (n=120)

Показатели течения раннего послеоперационного периода	Лапароскопически-ассистированное низведение (n=88) M±sd, I группа	Традиционные операции (n=32) M±sd, II группа	p
Продолжительность операции, мин.	71,2±6,1	102,2±8,3	**0,002**
Интраоперационная кровопотеря, мл	54,3±1,7	126,3±17,8	**0,004**
Нахождение в ОРИТ, сут.	1,2 ± 0.2	2,3± 0.6	0.085
Восстановление моторики желудочно-кишечного тракта, сут.	1.4 ± 0.3	3.1 ± 1,3	0.205
Начало энтерального кормления, сут.	1.3 ± 0,4	3,6 ± 0,6	**0.002**
Длительность применения наркотических препаратов для обезболивания, сут.	2.0 ±0.7	3,9 ± 0,6	**0.041**
Длительность госпитализации, сут.	13,8 ± 3.3	26,2 ± 5.2	**0.046**

Примечание: анализ взаимосвязи признаков производился с помощью t-критерия Стьюдента

Приводим собственное клиническое наблюдение неоднократно оперированного ребенка с аганглиозом толстой кишки, демонстрирующие преимущества эндоскопической методики.

Клинической пример 1

Мальчик Ш., 2 года 3 мес. (ИБ 8646-17с). Из анамнеза известно, что у ребенка с рождения отмечалось отсутствие самостоятельного стула. В ходе обследования, проведенного по месту жительства, установлен диагноз: болезнь Гиршпрунга, ректосигмоидная форма, в связи с чем ребенок перенес 4 оперативных вмешательства. В возрасте 4 мес. выполнено первое оперативное вмешательство - брюшно-промежностная проктопластика по Соаве. В послеоперационном периоде у мальчика развилась кишечная непроходимость, проведена релапаротомия, адгезиолизис.

В возрасте 1 года 3 мес., в связи с сохраняющимися запорами, ребенок обследован по месту жительства, где был выявлен стеноз в области анастомоза протяженностью 4 см. По поводу чего была проведена повторная операция - брюшно-промежностная проктопластика по Дюамелю с последующим аппаратным рассечением шпоры в толстокишечном анастомозе.

Несмотря на проведенное хирургическое лечение, на момент поступления в нашу клинику самостоятельный стул у ребенка отсутствовал, отмечалось вздутие живота, периодически возникала рвота. По результатам проведенной ирригографии выявлен стеноз зоны анастомоза, затек контрастного вещества по передней полуокружности анастомоза (рис. 21).



Рисунок 21. Ирригография мальчика Ш., стрелкой указан выполненный контрастом слепо заканчивающийся «карман».

При исследовании per rectum: анастомоз располагался на высоте 1,5 см, с трудом проходим кончиком пальца, в анальном канале имеется несколько карманообразных дефектов.

Проведено оперативное лечение: лапароскопически-ассистированная субтотальная колэктомия, низведение восходящего отдела ободочной кишки с

формированием колоанального анастомоза. В ходе операции был выявлен спаечный процесс, наиболее выраженный в малом тазу, где петли тонкой и толстой кишки образовывали единый плотный конгломерат. При выделении петли тонкой кишки, спаянной с заглушенным «карманом» по передней стенке низведенной кишки, произошло вскрытие межпетлевого абсцесса (рис. 22).

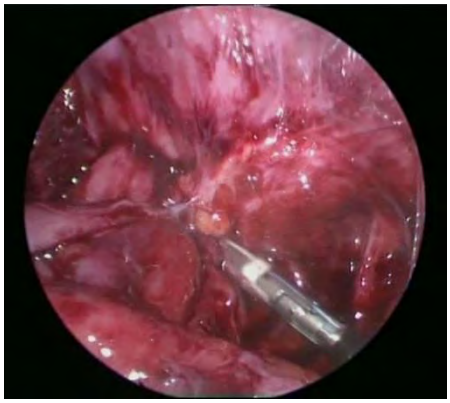


Рисунок 22. Интраоперационная фотография – выраженный спаечный процесс, вскрытие межпетлевого абсцесса.

В ходе дальнейшей ревизии после адгезиолизиса выявлен значительно измененный, деформированный дистальный участок ранее низведенной толстой кишки, несущий на себе несколько карманообразных дефектов. Вышележащие отделы толстой кишки с выраженными явлениями склероза, отчетливая гаустрация сохранена лишь в восходящем отделе. После резекции измененной части кишки протяженностью 35 см наложен колоанальный анастомоз.

Общее время операции составило 180 мин. В течение двух суток ребенок находился в ОРИТ, проводилась продленная эпидуральная блокада. Пассаж кишечного содержимого восстановлен на 2-е послеоперационные сутки, после чего было назначено энтеральное питание. Выписан домой на 16-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии. При дальнейшем наблюдении стул у ребенка ежедневный, самостоятельный, вздутие живота не беспокоит.

Таким образом, установлено, что лапароскопически-ассистированное низведение толстой кишки в модификации клиники при болезни Гиршпрунга у детей имеет значимые преимущества в интра - и раннем послеоперационном периоде, так как позволяет достоверно идентифицировать подлежащий удалению участок кишки, выполнить его мобилизацию с последующим низведением и может широко применяться у больных, ранее перенесших многократные операции на органах брюшной полости.

Глава 4. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ С АГАНГЛИОЗОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

4.1. Обоснование необходимости применения и выбора антимикробных препаратов для профилактики инфекционных осложнений.

Для предотвращения и минимизации послеоперационных инфекционных осложнений антибактериальная профилактика и терапия у больных с аганглиозом толстой кишки проводилась по следующим показаниям:

- идентификация токсигенных штаммов *C. difficile* в дооперационный период;
- инициация гнойно-воспалительного процесса в организме в послеоперационном периоде;
- возникновение клинических признаков гиршпрунг-ассоциированного энтероколита с целью предотвращения прогрессирования заболевания.

При госпитализации в хирургический стационар все пациенты с аганглиозом толстой кишки были обследованы на наличие токсигенных штаммов *C. dificile*.

В предоперационном периоде положительный результат качественного экспресс-анализа кала на токсины *C .difficile* получен у 23% (28/120) пациентов. На рисунке 23 представлено процентное распределение обнаруженных токсинов А и В *C. difficile*

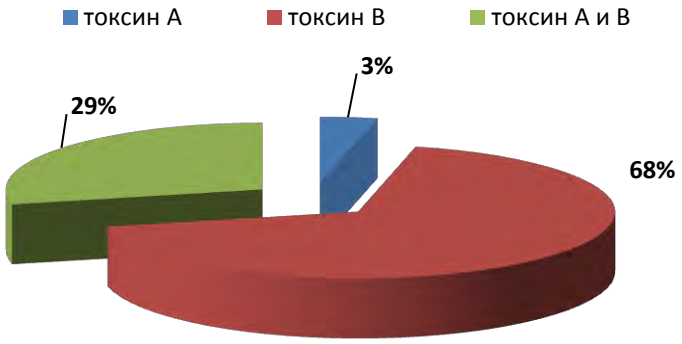


Рисунок 23. Число детей (%)с аганглиозом толстой кишки с выявленными различными типами токсинов *C. difficile* (n=28)

Анализ полученных данных свидетельствовал о том, что у 19 (68%) больных был выявлен токсин B, у 8 (29%) пациентов идентифицированы одновременно оба токсин, а токсин A - у 1 (3%) ребёнка.

Распределение по возрастным группам пациентов с аганглиозом толстой кишки с выявленными токсинами *C. difficile* представлено на рис. 24

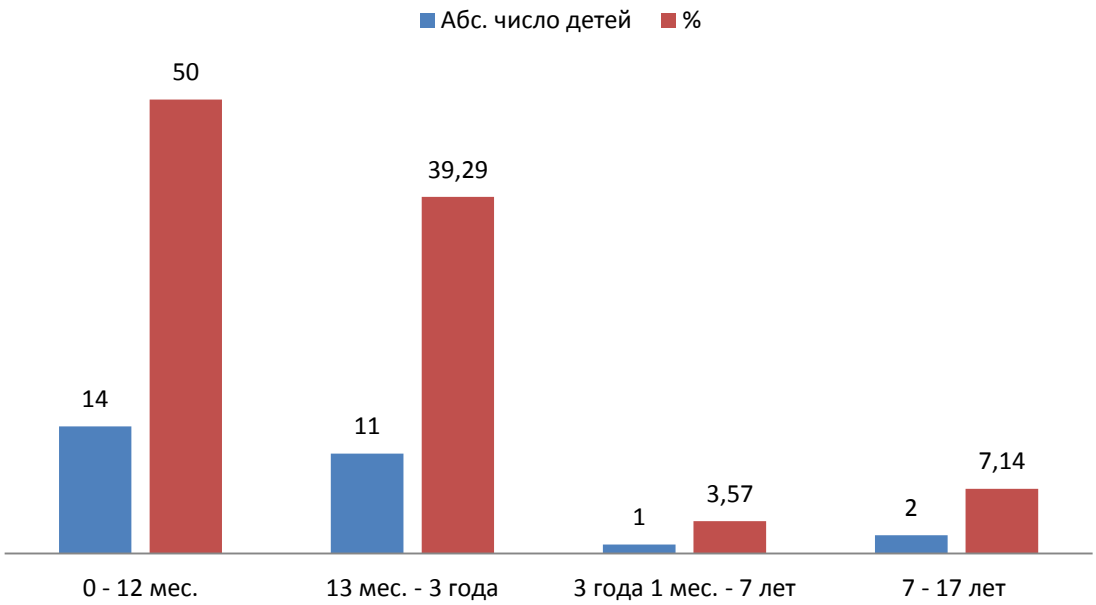


Рисунок 24. Распределение больных с аганглиозом толстой кишки с выявленными токсинами *C. difficile* в зависимости от их возраста (n=28)

Данные рисунка 24 указывают на то, что большинство 25 (89,29%) больных с выявленными токсинами *C. difficile* были в возрасте до 3 лет. При этом 14 (50%) больных были в возрасте до 12 месяцев, 11 (39,3%) детей - от 13 мес. до 3 лет, 1 (3,57%) пациент в возрасте 6,5 лет и 2 (7,14%) ребенка старше 10 лет.

Для эрадикации токсигенных штаммов *C. difficile* применяли различные схемы антибактериальной терапии в зависимости от возраста пациента, анамнеза заболевания (предыдущие оперативные вмешательства, сопутствующая патология, полученные ранее антибактериальные препараты) и длительности медикаментозной терапии. Согласно литературным данным, внутривенное применение ванкомицина не имеет явных преимуществ по сравнению с приемом per os.

Антимикробные препараты были подобраны с учетом чувствительности к ним микроорганизмов и имеющимся на сегодняшний день рекомендациям – программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи (2015; 2017) (табл. 13) [33, 45, 66, 82].

Таблица 13

Антибактериальные препараты, использованные в предоперационном периоде для санации кишечника у больных с аганглиозом толстой кишки (n=28)

Антибактериальный препарат (МНН)	Число детей	Суточная доза	Путь введения препарата	Продолжительность курса	Эффективность	
					n	%
Ванкомицин	20	40 мг/кг/сут. в 4 приема	per os	7 дней	20	100
Метронидазол	8	250 мг х 3 раза/день	per os	7 дней	7	87,5

После курса антибактериальной терапии у всех 20 детей, получавших ванкомицин и у 87,5% (7/8) больных - метронидазол, был достигнут положительный результат в виде эрадикации токсигенных штаммов клостридий.

У 1 (12,5%) ребенка в возрасте 3 лет 3 месяцев была отмечена аллергическая реакция на метронидазол в виде высыпаний на коже, а также тошноты, ощущения металлического привкуса во рту, в связи с чем, препарат был отменен и назначен ванкомицин, переносимость которого была признана удовлетворительной.

Статистически значимых различий в эффективности антибактериальной терапии в виде эрадикации *C. difficile* между группами пациентов, получавших метронидазол и ванкомицин, не было (точный критерий Фишера 0.286; $p>0,05$).

Полученный положительный клинический результат и хорошая переносимость позволяет нам рекомендовать пероральный прием ванкомицина из расчета 40 мг/кг/сутки в течение 7 дней для санации пищеварительного тракта в предоперационном периоде при выявлении в фекалиях токсинов А или В *C. difficile,* разделив суточную дозу на 4 приема.

4.2. Периоперационная антибактериальная профилактика

Нами проведен анализ эффективности проводимой периоперационной антибактериальной профилактики у 120 детей с аганглиозом толстой кишки.

Ретроспективный и проспективный анализ эффективности ПАП выполнен на основании оценки клинических и лабораторных показателей.

Для обоснования и разработки оптимальных схем периоперационной антибактериальной профилактики проведен тщательный анализ историй болезней 43 пациентов с аганглиозом толстой кишки, ранее перенесших хирургические вмешательства и, поступивших для повторных операций.

Представляло большой интерес проанализировать проводимую периоперационную подготовку и частоту послеоперационных осложнений.

Выявлено, что инфекция области хирургического вмешательства отмечалась в анамнезе у 11,6% (5/43) детей. Приведенные осложнения могли быть следствием неадекватного использования антибиотиков и/или техническими сложностями проведения хирургического вмешательства.

В таблице 14 представлены выявленные в процессе анализа примеры нерационального использования антибактериальных препаратов в колоректальной хирургии у детей.

Таблица 14.

Частота нерационального использования антибактериальных препаратов для профилактики осложнений у больных с аганглиозом толстой кишки (n=43)

Ошибки периоперационной антибактериальной профилактики	Частота ошибок	
	n	%
Применение антибиотика только в момент операции	40	93
Неадекватный выбор антибактериального препарата	23	54
Продолжение применения антибиотика в послеоперационный период без показаний	16	37
Ошибка в расчете дозировки антимикробных препаратов	3	7
Отсутствие превентивного использования антибактериального препарата	1	2

Выявлены следующие наиболее частые ошибки периоперационной антибактериальной профилактики: нарушение тайминга (например – введение препаратов после начала операции или за 3 часа и более до хирургического вмешательства), неадекватный выбор антибактериального препарата и его дозы (ведение цефалоспоринов 3 и 4-го поколения вместо ЦС 1-го и 2–го поколения), продолжение «профилактического» курса в течение нескольких дней после хирургического вмешательства без четких показаний. Ошибки в тактике применения антимикробных препаратов могли увеличивать риск развития инфекционных осложнений.

В настоящем исследовании всем 120 пациентам хирургическое лечение проводилось строго при условии отсутствия токсинов *C. difficile* в фекалиях.

Всем пациентам для профилактики возможных инфекционных осложнений области хирургического вмешательства внутривенно вводился антибиотик цефалоспоринового ряда 1-го или 2-го поколения (во время вводной анестезии, за 30 минут) и препарат с антианаэробной активностью (класса имидазолов за 40-60 минут или гликопептидов за 60- 120 минут) до кожного разреза и контаминации ран. При наличии аллергии использовали антибиотики из групп резерва.

Выбор противомикробных средств для ПАП проводили с учетом основных возбудителей: энтеробактерий, энтерококков и анаэробов.

Используемые нами препараты, дозировки и пути введения указаны в табл. 15.

Таблица 15

Антибактериальные препараты, использованные для периоперационной профилактики инфекционных осложнений у больных с аганглиозом толстой кишки (n=120)

Препараты и способы их применения	Число детей	
	n	%
Цефазолин 25 мг/кг (не более 1 г) во время вводной анестезии (при продолжении вмешательства более 3-4 часов – дополнительное введение еще одной дозы) + метронидазол 7,5 мг/кг за 40-60 мин до операции	90	75
Цефазолин 25 мг/кг (не более 1 г) во время вводной анестезии (при продолжении вмешательства более 3-4 часов – дополнительное введение еще одной дозы) + ванкомицин 40 мг/кг/ инфузия которого начинается за 120 мин. до хирургического вмешательства	12	10
Цефуроксим 1,5 г (для детей старше 12 лет) + метронидазол 7,5 мг/кг за 40-60 мин. до операции	10	8,3
Клиндамицин 600 мг/кг во время вводной анестезии + гентамицин 5 мг/кг + метронидазол 7,5 мг/кг за 40-60 мин до операции	8	6,7

Как видно из таблицы 16, большинству 90 (75%) больных с аганглиозом толстой кишки внутривенно однократно вводили цефалоспорин 1- го поколения (цефазолин) в комбинации с метронидазолом, 12 (10%) пациентам – цефазолин + ванкомицин и 10 пациентам (8,3%) –цефуроксим +метронидазол.

В связи с наличием документированных сведений об аллергических реакциях I типа на применение бета-лактамных антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) у 8 (6,7%) детей старше трех лет применяли препараты резерва клиндамицин + гентамицин + ванкомицин.

В случаях, когда продолжительность хирургического вмешательства превышала 2 периода полувыведения (T½) препарата, интраоперационно через внутривенный доступ проводилось повторное введение тех же АБП в прежней дозе (табл. 16).

Таблица 16

Период полувыведения и временной интервал повторного введения антибактериальных препаратов

Антибактериальный препарат	Время полувыведения (Т ½), часы	Время повторного введения, часы
Цефазолин	2	4
Цефуроксим	1,5	3
Метронидазол	6	12
Ванкомицин	6	12
Гентамицин	2	4
Клиндамицин	2,5	5

Установлено что на 5-ые послеоперационные сутки пациентам, у которых применялась разработанная нами схема периоперационной антибактериальной профилактики, имелись достоверно более низкие показатели воспалительных изменений в периферической крови (лейкоциты и СОЭ), а лихорадка была зафиксирована у 24% (29/120) больных по сравнению со случаями госпитализации, когда проводилась неадекватная профилактика, где данный симптом имел место у 95% (41/43) пациентов, различия в группах были статистически значимы ($p < 0.05$) – табл. 17.

Таблица 17

Анализ эффективности применения периоперационной антибактериальной профилактики согласно Стратегии клинической антимикробной терапии (СКАТ)

Показатели	Число случаев		
	Ретроспективный анализ использования ПАП (n=43)	Анализ применения ПАП по программе СКАТ (n=120)	p
На 5-ые послеоперационные сутки			
СОЭ, г/л (M±SD)	29±4,0	14±3,0	**0,003***
Лейкоциты (M±SD)	18,6±3,2	9,4±1,3	**0,009***
Число лихорадящих больных (n, %)	41(95)	29(24)	**0,000****

Примечание**:** анализ взаимосвязи признаков производился с помощью * t-критерия Стьюдента, ** точного критерия Фишера

Анализ частоты инфекций области хирургического вмешательства представлен в таблице 18.

Таблица 18

Гнойно-воспалительные осложнения у детей с аганглиозом толстой кишки при различных подходах к периоперационной антибактериальной профилактике

Общее количество ранних послеоперационных осложнений – инфекций в области хирургического вмешательства .			
число случаев	Отсутствуют n (%)	Имеют место n (%)	p
Ретроспективный анализ использования ПАП (n=43)	38 (89,4)	5 (11,6)	**0,014**
Анализ применения ПАП по программе СКАТ (n=120)	118 (98,3)	2 (1,7)	

Примечание**:** анализ взаимосвязи признаков производился с помощью точного критерия Фишера

Анализ приведенных в таблице 18 данных показал, что при проведении периоперационной антибактериальной профилактики, согласно рекомендациям и программе СКАТ (2015; 2017) [33, 45], число случаев инфекции области хирургического вмешательства встречалось в 6 раз меньше (11,6% против 1,7%).

Таким образом, проведенный нами анализ изменений клинической картины и динамики лабораторных показателей у больных с аганглиозом толстой кишки убедительно свидетельствует о необходимости проведения периоперационной антибактериальной профилактики в соответствии с рекомендациями и программой СКАТ, отклонения от которых существенно увеличивают риск развития инфекционных осложнений.

4.3. Пробиотические препараты в профилактике инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде

Известно, что антибиотикотерапия может приводить к нарушению состава кишечной микробиоты и тем самым способствовать снижению колонизационной резистентности и создавать условия для размножения *C. difficile,* спровоцировать развитие энтероколита у больных с аганглиозом толстой кишки [21, 25, 107, 132].

Для обоснования необходимости назначения пробиотического препарата 31 ребенку за 4 суток до колоректальной операции были проведены микробиологические исследования фекалий.

Нарушения состава кишечной микробиоты различной степени выраженности были диагностированы у большинства - 84% (26/31) детей. Они характеризовались снижением абсолютного количества лактобацилл 26 (84%), бифидобактерий 9 (29%), энтеробактерий (51,6%), *E.coli* (81%) по сравнению с референсными значениями (единицы измерений – КОЕ/г) и увеличением роста условно-патогенных бактерий (гемолизирующая *E.coli*, *S.aureus, K.pneumoniae, Aeromonas cavia, Cytobacter farmerii, Candida albicans*) табл. 19.

Таблица 19

Число детей с дисбиотическими нарушениями до назначения пробиотического препарата

Представитель нормальной микробиоты	Число детей (n=31)					
	снижение		норма		повышение	
	n	%	n	%	n	%
Бифидобактерии	9	29	22	71	0	0
Лактобациллы	26	84	5	16	0	0
условно-патогенные бактерии	-	-	12	38,7	19	61,3

В связи с выраженными нарушениями в составе кишечной микробиоты, для повышения эффективности лечебных и профилактических мероприятий в послеоперационном периоде в состав комплексного лечения был добавлен пробиотический препарат на основе дрожжей *S. boulardii*, который относится к противодиарейным средствам, обладает антагонистическим эффектом в отношении именно условно-патогенных микроорганизмов [88, 141, 156]. Выбор препарата обосновали тем, что в составе кишечной микробиоты больных с аганглиозом толстой кишки было выявлено повышенное количество гемолизирующей *E.coli, S.aureus*, грибов рода *Candida* на фоне сниженного содержания представителей индигенной микробиоты (в частности лактобацилл).

Данный пробиотический препарат был назначен всем детям в возрасте старше 1 года с выявленными нарушениями в составе микробиоты. Его начинали применять за 2 дня до начала курса антибактериальной терапии или одновременно с нею в возрастных дозировках, длительностью 7 дней (табл. 20).

Таблица 20

Схема применения пробиотического препарата на основе *S. boulardii* у детей с аганглиозом толстой кишки (n=31)

Возраст детей	Число детей		Режим дозирования	Продолжительность курса
	n	%		
1-3 года	18	58	250 мг х 2 раза в сутки	7 дней
старше 3 лет	13	42	500 мг х 2 раза в сутки	7 дней

Для оценки клинического эффекта проводимой пробиотической терапии была отобрана группа сравнения из 20 пациентов с аганглиозом толстой кишки, которые пробиотический препарат не получали (табл. 21).

Таблица 21

Общая демографическая и клиническая характеристика пациентов (n=51)

Характеристика	Пациенты,		p
	получавшие пробиотик (n=31)	группы сравнения (n=20)	
Возраст			
12-36 мес. Me [25;75]	24,1 [19,7;25,2]	25,3 [18,2;29,4]	0,208*
старше 36 мес. Me [25;75]	49,2 [42,7;51,2]	47,5 [39,6;54,3]	0,116*
Пол			
Мальчики	22	16	0,424**
Протяженность аганглионарного участка кишки			
Длинный сегмент	10	6	0,890**
Короткий сегмент	21	14	

* U-критерий Манна-Уитни; ** Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса

Критерием эффективности проводимой терапии с использованием пробиотического препарата служило купирование клинических симптомов и нормализации состава кишечной микробиоты.

Установлено, что у детей с аганглиозом толстой кишки, получавших сочетанное лечение в виде антибактериальной терапии и пробиотического препарата на основе *S. boulardii*, наблюдалось значимое снижение (в 2,4 раза) продолжительность (в днях) диареи. Сократились длительность лихорадочного (в 2,5 раза) и интоксикационного (в 1,9 раза) симптомов по сравнению с детьми, не получавшими пробиотик (табл. 22).

Таблица 22

Продолжительность симптомов воспаления у детей с аганглиозом толстой кишки на фоне и без пробиотической терапии (n=51)

Симптомы	Продолжительность симптомов, дни		p (критерий Манна-Уитни)
	Дети, получавшие пробиотик (n=31) I группа	Группа сравнения (n=20) II группа	
Интоксикация	3,8[2,8-4,5]	7,4[3,2-9,0]	0,045
Диарея	3,2[2,2-7,4]	7,8[3,5-9,5]	**0,003**
Лихорадка	3,4[2,0-4,8]	8,6[6,2-10,5]	**0,000**

Грозным осложнением болезни Гиршпрунга являлся энтероколит. Данный диагноз устанавливали на основании клинической картины и наличия одного из следующих признаков:

- характерная эндоскопическая картина (отек, гиперемия слизистой оболочки, контактная кровоточивость, фибриновые наложения и псевдомембраны),
- гистологическое подтверждение при исследовании биопсийного материала,
- положительный качественный анализ фекалий на токсигенные штаммы *C.difficile.*

Частота развития гиршпрунг-ассоциированного энтероколита и антибиотико-ассоциированной диареи в группах детей с/без пробиотической поддержкой представлена в табл. 23.

Таблица 23

Частота развития инфекционных осложнений у пациентов получавших и не получавших пробиотик

Антибиотико-ассоциированная диарея					
	Пациенты, получавшие пробиотик (n=31)		Пациенты группы сравнения (n=20)		
	n	%	n	%	p
Выявлена	7	22,6	9	45	0,169*
Отсутствовала	24	77,4	11	55	
Послеоперационный гиршпрунг-ассоциированный энтероколит					
	Пациенты, получавшие пробиотик (n=31)		Пациенты группы сравнения (n=20)		
	n	%	n	%	p
Выявлен	0	0	4	20	**0,019****
Отсутствовал	31	100	16	80	

Примечание**:** *анализ взаимосвязи признаков производился с помощью критерия X^2 с поправкой Йейтса и ** критерия Фишера

Из таблицы 23, видно, что антибиотико-ассоциированная диарея развилась у 22,6% (7/31) пациентов, получавших пробиотический препарат на основе *S. boulardii,* что в 2 раза реже, чем в группе детей без пробиотической поддержки, где ААД развилась у 45% (9/20) детей (критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса =1,892 и p=0,169).

В группе сравнения у 20% (4/20) больных развился энтероколит, который имел характерную клиническую и эндоскопическую картину. Необходимо отметить, что в данной группе положительный результат качественного анализа на токсины А и/или В *C. difficile* при повторном тестировании был получен у 3 (33%) пациентов с ААД и 4(100%) детей с энтероколитом.

Данные о пациентах с аганглиозом толстой кишки, имевших дисбиотические нарушения после применения пробиотика на основе *S.boulardii* представлены в табл. 24.

Таблица 24

Число детей с дисбиотическими нарушениями после использования пробиотического препарата (n=31)

Представитель нормальной микробиоты	число детей (n=31)					
	Снижение		Норма		повышение	
	n	%	n	%	n	%
Бифидобактерии	3	10	28	90	0	0
Лактобациллы	10	32	21	68	0	0
Условно-патогенные бактерии	-	-	25	81	6	19

При повторном (через 2-3 недели) микробиологическом исследовании кала отмечено повышение содержания бактерий, характерных для нормальной микробиоты – лактобацилл, бифидобактерий и снижение уровня условно-патогенных микроорганизмов (рис. 25).

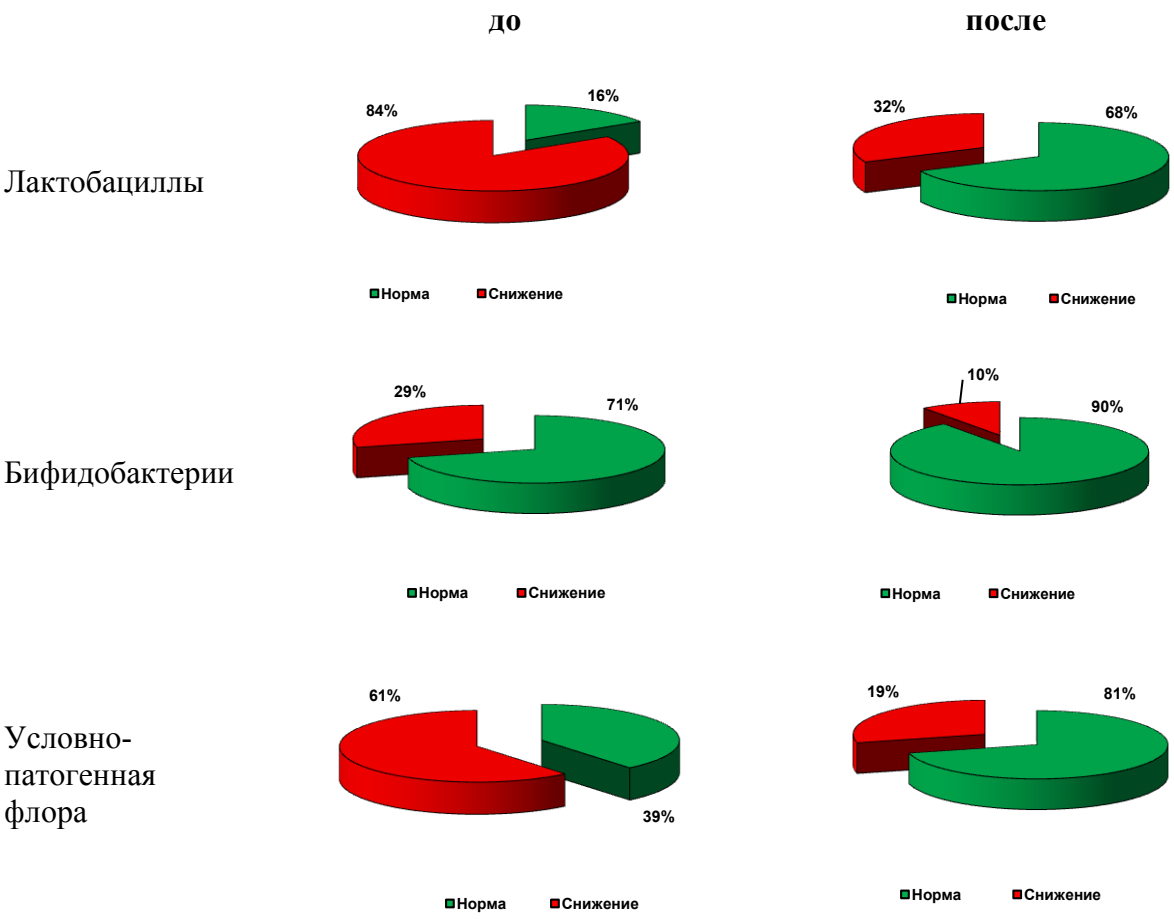


Рисунок 25. Число детей (%) с изменениями состава кишечной микробиоты до (а) и после (б) применения пробиотического препарата

На фоне применения пробиотического препарата отмечено значимое увеличение числа пациентов у которых содержание лактобацилл (X^2 МакНемара=14,06, p=0,000) и бифидобактерий (X^2 МакНемара=4,17, p=0,041) находились в пределах референсных значений и снижение числа больных с ростом условно-патогенной флоры (УПФ) (X^2 МакНемара=11,08, p=0,000) табл. 25.

Таблица 25

Количество пациентов, у которых микробиологические показатели находятся в пределах референсных значений

Анализируемый показатель	Число пациентов (n)		
	до приема пробиотика	после приема пробиотика	p
Бифидобактерии	22	28	**0,041**
Лактобактерии	5	21	**0,000**
УПБ	12	25	**0,000**

Примечание: анализ взаимосвязи признаков производился с помощью критерия X^2 МакНемара.

В данном фрагменте исследования на примере 31 ребёнка показано, что применение пробиотического препарата, на основе *S. boulardii,* значимо (p=0,019) снижает частоту развития гиршпрунг-ассоциированного энтероколита в раннем послеоперационном периоде по сравнению с пациентами, не получавшими пробиотическую коррекцию, но практически не влияет на частоту антибиотико-ассоциированной диареи.

Приводим собственное клиническое наблюдение ребенка с гиршпрунг-ассоциированным энтероколитом.

Клинический пример № 2

Мальчик Л. 4 года 11 мес. (ИБ 12733/14) Поступил в клинику ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ с жалобами на отсутствие самостоятельного стула с рождения. Ребёнок от II беременности, I родов. Родился на 36-37 неделе путем кесарева сечения, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Масса тела 4100 г, рост 54 см. В первые сутки в роддоме отмечались эквиваленты судорог, на 2-3 сутки появилась клиника динамической кишечной непроходимости, получал лечение прозерин, бифидумбактерин, 25% р-р магнезии, инфузионную терапию, элькар, виферон, парацетамол.

В возрасте 3 лет 4 месяцев госпитализирован в стационар с диагнозом обтурационная кишечная непроходимость, мегаколон, анемия I степени. Была выполнена операция – лапаротомия, устранение кишечной непроходимости.

В возрасте 3 лет 6 месяцев находился на стационарном лечении по месту жительства с диагнозом болезнь Гиршпрунга, долихосигма, частичная кишечная непроходимость. Операция не проводилась.

До поступления ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ. получал консервативное лечение с нестойким положительным эффектом (тримедат, галидор, вазелиновое масло, дюфалак). В возрасте 4 лет 11 мес. перед оперативным вмешательством C. difficile в кале не выявлен. В клинике была выполнена видеоассистированная резекция толстой кишки по Джорджсону. Антибактериальная профилактика проводилась цефалоспоринами 3-го поколения. В раннем послеоперационном периоде мальчик получал парентеральное питание и инфузионную терапию (Оликлиномель 500,0+Дипептивен 33,0 внутривенно капельно), антибактериальную (Нацеф 250 мг цефтриаксон 550 мг х раза/день, Метрогил 33 мл х 3 раза/день) и анальгетическую терапию (Наропин 0,2% в эпидуральный катетер).

На 6-ые сутки послеоперационного периода появились симптомы энтероколита. Состояние ребенка было расценено, как среднетяжелое, за счет интоксикации, лихорадки до 39,7^{0}С. Живот вздут, доступен пальпации. Стул до 9-10 раз с примесью слизи, крови, зелени. Дифференциальная диагностика проводилась с такими инфекционными заболеваниями, как шигеллез и сальмонеллез, однако, бактериологическое исследование кала не выявило возбудителей данных заболеваний. При анализе фекалий на токсины клостридий выявлено наличие токсина А и В, что может указывать на возможное нозокомиальное инфицирование. В связи с чем, проведено лечение ванкомицином согласно ранее приведенной схеме.

В ОАК снижение гемоглобина 112 г/л, воспалительные изменения - нейтрофилез (68,2%), СОЭ - 15 мл/час. В биохимическом анализе крови выявлен повышенный уровень CRP (24,8 мг/л). Бактериологический анализ на кишечную группу отрицательный.

Эндоскопическая картина при колоноскопии характерная для колита - контактная кровоточивость, отек и гиперемия слизистой оболочки кишки, с эрозивными элементами с участками фибринозного наложения.

После постановки диагноза гиршпрунг-ассоциированный энтероколит ребенок был переведен на парентеральное питание (Кабивен периферический 900 мл+ Дипептивен 40 мл + раствор Рингера 300 мл в/венно капельно), произведена смена антибактериальной терапии (Меронем 300 мг х 3 раза/день, Ванкомицин 50 мг х 3 раза/день), проведен курс иммуномодулирующими препаратами (Пентоглобин 50 мл - 3 дня). В дальнейшем в комплексную терапию был включен пробиотический препарат на основе S. boulardii. На 5 сутки состояние ребенка улучшилось в виде снижения температуры, урежения частоты стула с 9-10 до 4-6 раз в сутки, нормализации лабораторных показателей. Качественный анализ кала на токсины клостридий был отрицательным.

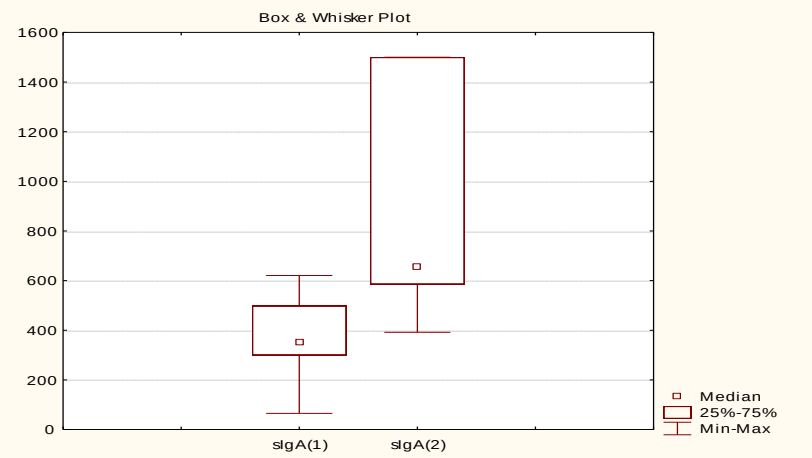
Данный клинический пример свидетельствует о том, что отсутствие своевременной профилактики в виде назначения патогенетически обоснованного пробиотика, неадекватное использование антибактериальных препаратов способно приводить к развитию C. difficile энтероколита у детей в ранний послеоперационный период даже при отсутствии токсинов в кале к моменту операции.

Таким образом, применение пробиотического препарата на основе *S. boulardii* в комплексной терапии предотвращает развитие клостридиального энтероколита и способствует более быстрому купированию клинических симптомов воспаления, что подтверждается уменьшением длительности диарейного синдрома, лихорадки и интоксикации.

4.4. Динамика содержания секреторного иммуноглобулина А на фоне коррекции пробиотиком на основе S. boulardii.

Важное функциональное значение в пищеварительном тракте отводится секреторным иммуноглобулинам А, которые защищают слизистую оболочку кишечника от агрессивного воздействия антигенов, в том числе бактериальных.

В нашем исследовании проводилось определение содержания sIgA в фекалиях у 31 больного с аганглиозом толстой кишки до и после (на 10-ые сутки) применения пробиотического препарата на основе дрожжей *S. boulardii* (рис. 26).



sIgA(1) – содержание до приема пробиотика (мкг/г)
sIgA(2) –10-ые сутки после окончания пробиотической коррекции (мкг/г)

Рисунок 26. Концентрация секреторного иммуноглобулина А в образцах фекалий у детей с аганглиозом толстой кишки до и после пробиотической терапии (n=31)

Необходимо отметить, что на 10-ые сутки послеоперационного периода уровень секреторного IgA в фекалиях у детей, получавших пробиотик

повысился до 656,28 [585,67; 1500,00] мкг/г по сравнению с исходным показателем 351,38 [299,85; 497,88] мкг/г (p=0,000).

В результате проведенной пробиотической коррекции отмечено повышение уровня секреторного иммуноглобулина А на фоне купирования клинической симптоматики у пациентов, что может свидетельствовать об активации локального иммунитета кишечника и положительном результате лечения.

Таким образом, исследование показало, что проведение качественного анализа кала на наличие токсинов А и В *C. difficile* является необходимым этапом подготовки к проведению радикальной коррекции порока у пациентов с аганглиозом толстой кишки, что должно влиять на выбор стартового антибактериального препарата, а адекватная периоперационная антибактериальная профилактика и с сочетанным использованием пробиотика на основе *S. boulardii* играют важную роль в предупреждении такого грозного осложнения как гиршпрунг-ассоциированный энтероколит.

Адекватный подбор антибиотиков и пробиотического препарата в составе комплексного лечения позволяет существенно улучшить течение раннего послеоперационного периода у больных с аганглиозом толстой кишки: снизить число детей с антибиотико-ассоциированной диареей и энтероколитом, уменьшить воспалительную реакцию периферической крови, сократить длительность лихорадочного периода (в 2,5 раза), диарейного синдрома (в 2,4 раза), продолжительность госпитализации пациента (в среднем на 10 койко-дней).

В ходе проведенного исследования нами была разработана схема выбора антибиотико- и пробиотикотерапии детей с аганглиозом толстой кишки и на практике показана её высокая клиническая эффективность (рис. 27).

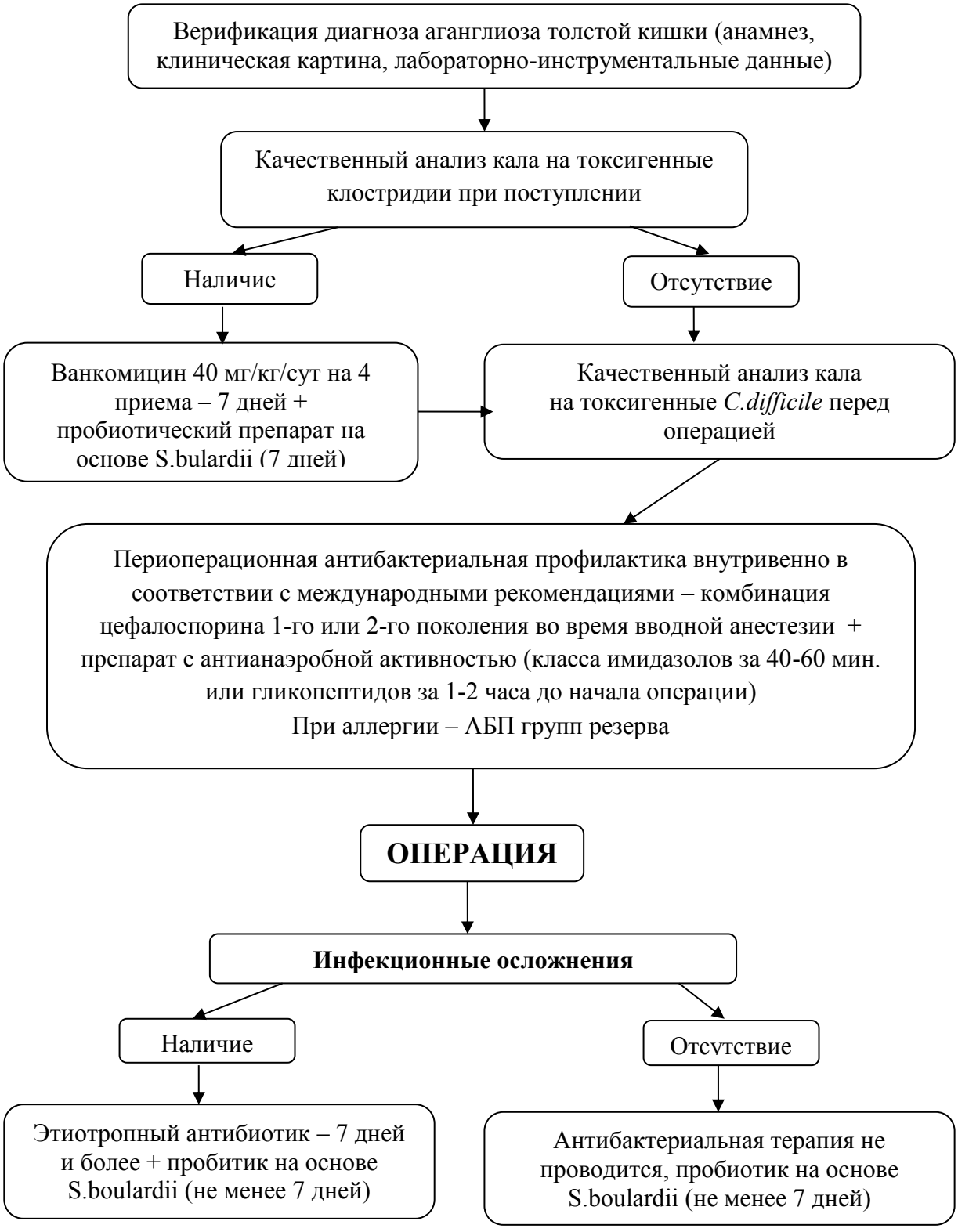


Рисунок 27. Алгоритм применения антимикробной профилактики и пробиотической коррекции у детей с аганглиозом толстой кишки

Глава 5. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И ХАРАКТЕРА ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АГАНГЛИОЗОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В ХИРУРГИЧЕСКИЙ СТАЦИОНАР.

Известно, что операционная травма является стрессовым фактором для организма ребёнка, который запускает нейроэндокринный ответ, а последний – синдром системного воспалительного ответа, известный в англоязычной литературе как SIRS (systemic inflammatory responce syndrome) и метаболическую дисфункцию [9, 17, 18, 19].

Метаболическая дисфункция характеризуется усилением обменных процессов и реакций гиперкатаболизма, высоким расходом энергии, повышенной потерей азота и нарушением иммунного статуса пациента. Нарушение метаболизма и нутритивного статуса являются фактором риска, который оказывает выраженное влияние на исход оперативного лечения [8, 9, 18, 19].

Комплексная оценка пищевого статуса с использованием антропометрических и биохимических показателей выполнялась у детей с аганглиозом толстой кишки до операции.

5.1. Анализ антропометрических и биохимических показателей

В первые 24 часа после госпитализации и выполнения очистительных/сифонных клизм проводили кросс-секционное исследование - оценку антропометрических показателей (рост, вес) по критериям ВОЗ с использованием программы «WHO Anthro» и «WHO AnthroPlus 2009» на основе операционной системы Microsoft Windows 2007 и расчетом Z-scores масса тела/возраст (WAZ), длина тела (рост)/возраст (HAZ), ИМТ/возраст (BAZ) [15] - табл. 26.

При госпитализации у 65 (54%) из 120 пациентов с аганглиозом толстой кишки была установлена недостаточность питания.

Таблица 26

Индексы (Z-scores) физического развития пациентов с аганглиозом толстой кишки при поступлении в клинику

Число детей	*Величина Z-scores*								
Интервал	*(-4)-(-3)*	*(-3)-(-2)*	*(-2)-(1)*	*(-1)- 0*	*0 –(+1)*	*+1-(+2)*	*+2-(+3)*	*+3-(+4)*	*>+4*
HAZ (длина тела (рост)/возраст) -120 детей									
n	*11*	*8*	*23*	*24*	*21*	*16*	*7*	*-*	*10*
%	*9*	*7*	*19*	*20*	*18*	*13*	*6*	*-*	*8*
BAZ (ИМТ детей/возраст) -120 детей									
n	*6*	*11*	*29*	*30*	*33*	*5*	*4*	*-*	*2*
%	*5*	*9*	*24*	*25*	*28*	*4*	*3*	*-*	*2*
WAZ* (масса /возраст) - 112 детей									
n	*4*	*11*	*18*	*34*	*24*	*13*	*2*	*-*	*6*
%	*4*	*10*	*16*	*30*	*21*	*12*	*2*	*-*	*5*

выделенные колонки обозначают средневозрастные показатели Z-scores;

**у детей старше 10 лет показатель WAZ в программе WHO Antro + не рассчитывается*

Острая недостаточность питания [Z-score ИМТ к возрасту (BAZ)] (от -1 до -4SD) зафиксирована у 46 детей (38%). Большинство пациентов – 29 (63%) – имело легкую НП (от -1 до -2SD), 11 (24%) – умеренную НП (от -2 до -3SD), 6 (13%) ребенка – тяжелую НП (от -3 до -4SD) - рис. 28 и 29.

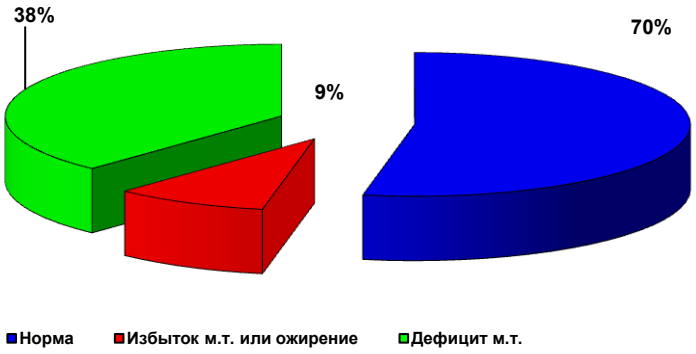


Рисунок 28. Распределение (%) пациентов с аганглиозом толстой кишки по показателю Z-score ИМТ к возрасту (BAZ)

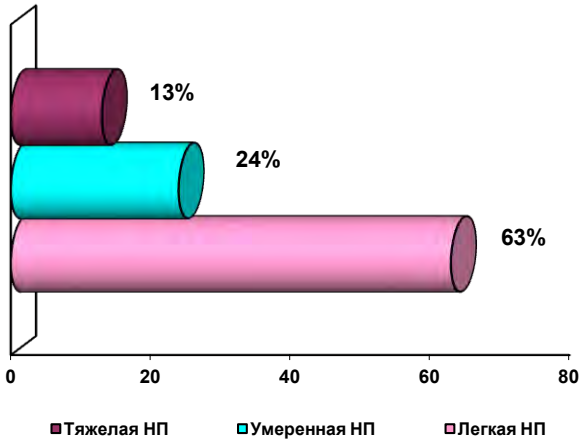


Рисунок 29. Распределение (%) пациентов с аганглиозом толстой кишки по показателю степени выраженности острой недостаточности питания

Хроническая нутритивная недостаточность, проявлявшееся выраженной задержкой роста [Z-score (рост)/возраст (HAZ)] зафиксирована у 19 (16%) детей из них умеренная (от -3 до -2SD) – у 8 (42%) больных, тяжелая (от -3 до -4SD) – 11 (58%) пациентов. Преимущественно это были дети после неоднократных оперативных вмешательств (рис. 30, 31).

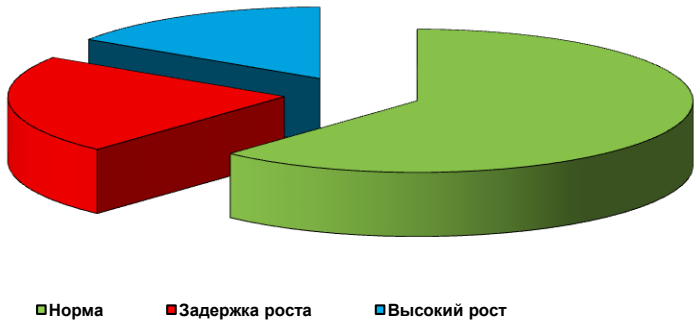


Рисунок 30. Распределение (%) пациентов с аганглиозом толстой кишки по Z-score длина (рост)/ возраст (HAZ)

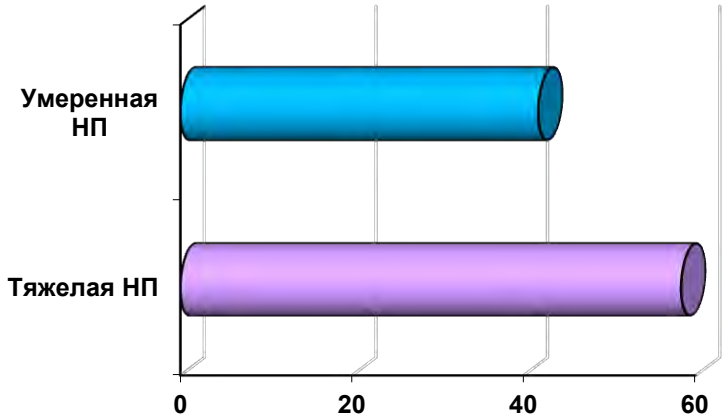


Рисунок 31. Распределение (%) пациентов с аганглиозом толстой кишки по степени выраженности хронической недостаточности питания

Таким образом, результаты исследования показали, что 38% детей, преимущественно раннего и дошкольного возраста с болезнью Гиршпрунга при поступлении в стационар имели острую или хроническую недостаточность питания, что необходимо учитывать при организации периоперационной подготовки пациента.

В ходе исследования были проанализированы значения отдельных биохимических показателей у больных как с выявленной в процессе исследования недостаточностью питания, так и нормальным нутритивным статусом (табл. 27).

Таблица 27.

Число детей с различным содержанием общего белка и альбумина в крови на фоне нутритивной поддержки и без неё.

Показатель		Пациенты (n=120)				p,
		с недостаточностью питания (n=65)		без нарушений нутритивного статуса (n=55)		
		n	%	n	%	
Общий белок, г/л	норма	50	77	51	93	***0,035****
	снижен	15	23	4	7	
	повышен	-	-	-	-	-
Альбумин, г/л	норма	54	83	54	98	***0,006*****
	снижен	11	17	1	2	
	повышен	-	-	-	-	-

Примечание: *анализ взаимосвязи признаков производился с помощью критерия X^2 с поправкой Йейтса или ** критерия Фишера

Установлено, что у больных без нутритивной недостаточности снижение содержания общего белка в сыворотке крови наблюдалось в 7% случаев (4/55), тогда как у пациентов с недостаточностью питания у 23% (15/65) (p=0,035), а альбумина у 2% (1/55) пациентов и 17% (11/65) детей соответственно (p=0,015).

5.2. Оценка фактического питания у пациентов со сниженным нутритивным статусом

Фактическое потребление пищи оценивалось на основании анализа 24-часового мониторирования питания. Расчет потребляемых макро-, микронутриентов и энергии проводился в отечественной компьютерной программе «1С Медицина. Диетическое питание».

Оценка фактического питания у 65 (54%) пациентов с аганглиозом толстой кишки с установленной нутритивной недостаточностью показала, что в их рационах практически отсутствовали такие продукты, как свежие овощи, фрукты, сыр, сливочное и растительное масла, недостаточно использовались мясные и рыбные продукты, а также творог.

Необходимо отметить, что ни один ребенок не получал нутритивную поддержку с включением в рацион специализированных продуктов энтерального питания.

Анализ химического состава рационов этих детей выявил значительный дефицит как основных пищевых веществ и энергии, так и витаминов, минеральных веществ.

Установлено, что потребление жира составило только 64,2%, а углеводов 68,5% и белка 85,1% от рекомендуемой нормы. При этом калорийность рациона была обеспечена только на 75,3% (рис. 32).

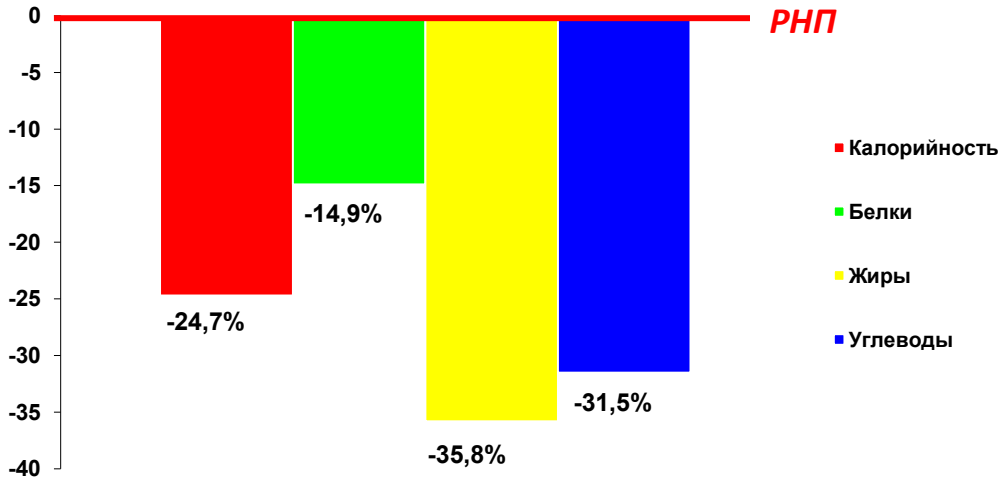


Рисунок 32. Дефицит основных пищевых веществ и энергии (%) в рационах детей с недостаточностью питания.

Оценка микронутриентного состава рационов показала, что наименьшим оказалось потребление витаминов: D (37% от РНД), аскорбиновой кислоты (66%), B_2 (62%), B_1 (71% от РНП), а также кальция (55%), железа (68,5%), калия (79%) - рис. 33.

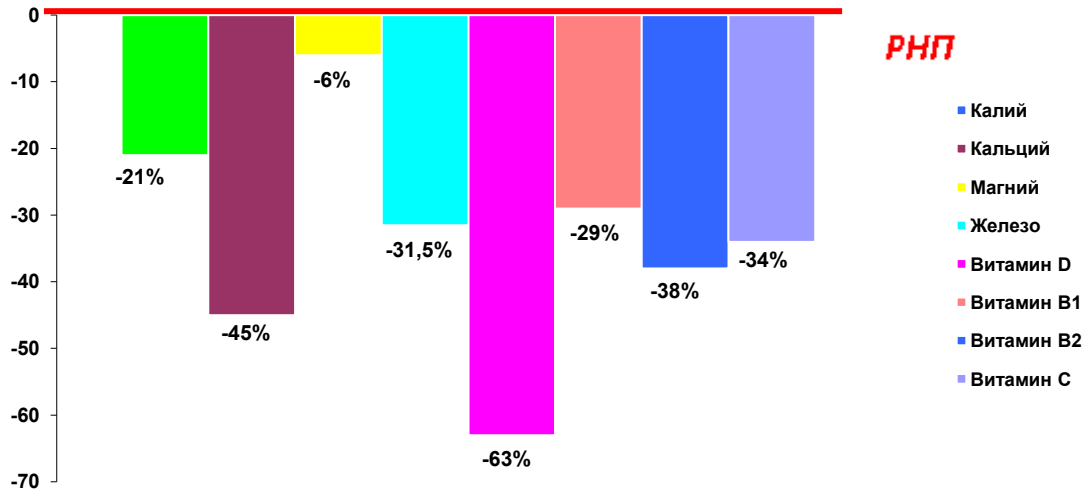


Рисунок 33. Дефицит отдельных микронутриентов (%) в рационах детей с недостаточностью питания.

В соответствии с полученными результатами, в комплексном лечении пациентов с аганглиозом толстой кишки при выявлении питательной недостаточности использовалась нутритивная поддержка с целью восполнения структурных и энергетических затрат, восстановления адекватных параметров физического развития.

Нутритивная поддержка в предоперационный период предусматривала максимально быстрое назначение лечебного рациона с использованием продуктов для энтерального питания, установление режима приема пищи, определение качественного и количественного состава питания, способов кормления. Применение в течение 3-7 дней до операции высококалорийных высокобелковых смесей для энтерального питания, обогащенных витаминами, макро- и микроэлементами и биологически активными веществами являлось важной частью предоперационного ведения детей с аганглиозом толстой кишки.

Глава 6. ОРГАНИЗАЦИЯ ДИЕТОТЕРАПИИ И ОЦЕНКА ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С АГАНГЛИОЗОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ В РАННИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

6.1. Разработка новых подходов к организации питания больных

На базе отделения неотложной и плановой хирургии, отделения питания больного и здорового ребенка НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ России и отделения неотложной и абдоминальной хирургии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ были проведены исследования по разработке и оценке эффективности лечебных диет с включением специализированных безлактозных высококалорийных высокобелковых смесей для энтерального питания в сравнении с протертой диетой № 5, традиционно используемой у хирургических больных.

Пациенты с аганглиозом толстой кишки были распределены на 2 основные группы:

- группу 1 составил 91 (75,8%) больной, который получал нутритивную поддержку с использованием специализированных лечебных смесей для энтерального питания. В зависимости от возраста дети были распределены на 3 подгруппы 1А - в возрасте до 1 года, 1В - от 1 до 3-х лет, 1С -старше 3-х лет.
- в группу 2 (группу сравнения) вошло 29 (24,2%) пациентов (из них 28 детей без выявленной нутритивной недостаточности и один ребёнок, негативно отнесшийся к приему смеси для энтерального питания), которым было назначено лечебное питание на основе протертой диеты № 5, составленной из натуральных продуктов (табл. 28).

Таблица 28

Распределение пациентов с аганглиозом толстой кишки в зависимости от возраста и вида получаемой нутритивной поддержки.

Группы и подгруппы пациентов		Пациенты с аганглиозом толстой кишки		Получаемая нутритивная поддержка
		n	возраст	
1	1A	29	до 1 года	«Нутрилак Премиум безлактозный плюс» (*смесь 1*)
	1B	42	1 – 3 года	«Нутрини Энергия» (*смесь 2*)
	1C	20	3 года и старше	«Формула Роста Стандарт» (*смесь 3*)
2		29	1 год – 17 лет 8 мес.	грудное молоко, детские молочные смеси послеоперационная диета на основе натуральных продуктов питания (диета №5 протертая)

Выбор продуктов для энтерального питания осуществляли дифференцировано в зависимости от возраста ребенка, функциональных особенностей его желудочно-кишечного тракта и физиологических потребностей.

В питании 29 (24%) детей первого года жизни использовали отечественную безлактозную молочную смесь (*смесь 1*). Основанием для назначения данного продукта явилась необходимость ограничения поступления лактозы в связи возможным развитием симптомов ее послеоперационной непереносимости.

В качестве нутритивной поддержки у 42 (35%) детей в возрасте 1-3 лет использовали жидкую специализированную смесь для энтерального питания с нейтральным вкусом (*смесь 2*). Выбор данного продукта был обусловлен необходимостью поддержания нутритивного статуса у больных с недостаточностью питания в раннем послеоперационном периоде, восстановления функционального состояния кишечника в короткие сроки после оперативного вмешательства. Указанный продукт является

безлактозной высококалорийной высокобелковой смесью, содержит витаминно-минеральный комплекс, обогащен длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами классов омега-3 и омега-6, в оптимальном соотношении, позволяющем уменьшить провоспалительный ответ. Наличие в составе смеси каротиноидов, представленных ликопеном, зеаксантином и лютеином являющихся антиоксидантами, направлено на активацию иммунного ответа в послеоперационном периоде.

В состав лечебных рационов 20 (17%) детей в возрасте 3 лет и старше вводили отечественный жидкий специализированный безлактозный высококалорийный высокобелковый продукт (*смесь 3*), обогащенный витаминно-минеральным комплексом.

Пищевая и энергетическая ценность использованных специализированных продуктов для энтерального питания представлены в табл. 29.

Таблица 29

Химический состав и энергетическая ценность использованных специализированных смесей для энтерального питания

Показатели	Смеси для энтерального питания, готовые к употреблению (100 мл)		
	Смесь 1	*Смесь 2*	*Смесь 3*
Энергетическая ценность, ккал	66	150	100
Белки, г	1,8	4,0	4,0
Жиры, г	3,45	6,7	3,6
Углеводы, г	7,4	18,5	12,9

Нами была разработана и внедрена в клиническую практику схема назначения энтерального питания детям с аганглиозом толстой кишки в раннем послеоперационном периоде (табл. 30).

Таблица 30

Схема назначения нутритивной поддержки с включением специализированных смесей энтерального питания детям с аганглиозом толстой кишки в раннем послеоперационном периоде в зависимости от возраста (n=91)

Сроки назначения питания	Возраст детей		
	до 1 года	От 1 до 3 лет	Старше 3 лет
	группа 1А (n= 29)	группа 1В (n= 42)	Группа 1С (n= 20)
До операции	грудное молоко, детские молочные смеси, диета № 5 и смеси для энтерального питания (по показаниям)		
после операции			
от 0 суток до 1 суток	полное парентеральное питание		
2 сутки	парентеральное питание + ¼ суточного объёма питания, дробно каждые 2 часа		
	Лечебные смеси:		
	смесь 1	*смесь 2*	*смесь 3*
3 сутки	½ суточного объёма энтерального питания + ½ парентеральное питание		
	Кратность питания 6 – 8 раз		
4 сутки	смесь + -каша безмолочная разведенная смесью 50 г х 2 раза в день - творог детский 10 г х 2 раза в день	смесь + каша безмолочная разведенная смесью 100 х 2 раза в день творог детский 30 г х 2 раза в день	смесь + каша безмолочная разведенная смесью 100-150 х 2 раза в день творог детский 50 г х 2 раза в день
5 сутки	Смесь + - каша безмолочная разведенная смесью 50-100 г х 2 раза - творог 10-25 г х 2 раза в день	Смесь+ каша безмолочная разведенная смесью 100-150 г х 2 раза - творог 30-50 г х 2 раза в день	Смесь + каша, творог - овощное пюре 150-200 г/сутки - мясное гаше (пюре, паровая котлета) 100 -150 г/ день
6 сутки	Смесь + - каша, творог - овощное пюре 100-150 г/сутки - мясное гаше 30-70 г/день	Смесь +- каша, творог - овощное пюре 100-150 г/сутки - мясное гаше (паровая котлета) 70 г-100 г/ день	Смесь +- каша, творог - овощное пюре - мясное гаше (паровая котлета) - фруктовое пюре или печеное яблоко (100-200 г/день)

7 сутки	Смесь + - каша, творог - овощное пюре -мясное гаше (или пюре) - фруктовое пюре или печеное яблоко (50-70 г/день)	Смесь + каша, творог - овощное пюре, мясное гаше (пюре, паровая котлета) - фруктовое пюре или печеное яблоко (100-150 г/день)	Диета № 5 (протертая) + смесь для энтерального питания до 400 мл
8 сутки	Смесь + прикормы по возрасту	Диета № 5 (протертая) +смесь Объем смеси для энтерального питания 200 – 400 мл	Диета № 5 + смесь для энтерального питания до 400 мл

* данная схема применима при гладком течении раннего послеоперационного периода, при возникновении осложнений необходима её коррекция и пролонгирование парентерального питания

Как следует из таблицы 29, в первые сутки после оперативного вмешательства больные находились на полном парентеральном питании.

Энтеральное питание пациентам назначали со 2-х суток после восстановления перистальтики кишечника с целью устранения гиперкатаболической направленности метаболизма, восстановления пластических и энергетических потребностей организма ребёнка, поддержания иммунного статуса и тем самым профилактики развития инфекционных осложнений, полиорганной недостаточности. Пациенты получали частичное парентеральное питание и 25% суточного рациона перорально. С каждым кормлением разовый объем энтерального питания постепенно увеличивали. Грудным детям назначали *смесь 1:* 6-8 раз в день по 20-40 мл. На 3 сутки после хирургического вмешательства ее количество составляло 50% суточного объема рациона ребёнка. Начиная с 4-х суток дополнительно к лечебной смеси добавляли безмолочную кашу (овсяная, гречневая или рисовая), разведенную этой смесью в объеме 50 мл и детский творог в количестве 10 г дважды в день. На 5-ые сутки, при хорошей переносимости продуктов питания, удваивали объем потребляемой безмолочной каши, а объем творога увеличивали на 10-15 г. На 6 сутки дети

старше 6 мес. в дополнение к безмолочным кашам и творогу получали овощное пюре из расчета 100-150 г/сутки и мясное пюре по 30-70 г/день. На 7 послеоперационные сутки в суточный рацион добавляли фруктовое пюре (не более 70 г). Через неделю после хирургического вмешательства больные получали рацион в соответствии с их физиологическими потребностями и возможностями.

Пациентам в возрасте от 1 до 3-х лет на фоне частичного парентерального питания на 3-и послеоперационные сутки объем потребления специализированной *смеси 2* увеличивали до 50%. Начиная с 4х суток, необходимость в парентеральном питании отпадала, и дети получали лечебную смесь и безмолочную кашу (овсяная, гречневая или рисовая) в количестве 100 г и детский творог - 30 г в два приема. На 5-ые сутки, при хорошей переносимости продуктов питания, объем безмолочной каши увеличивали на 50 г, а творога давали больше на 10-20 г. На 6-ые сутки, дети раннего возраста дополнительно к безмолочным кашам, приготовленным с добавлением *смеси 2* и творогу получали мясное гаше по 70-100 г/день и овощное пюре из расчета 100-150 г/сутки. На 7-ые сутки в диету добавляли печеное яблоко (100-150 г/сутки). Начиная с 8-х послеоперационных суток, детей переводили на протертую диету № 5 с дополнительным ежедневным приемом лечебной смеси в объеме 200-400 мл.

У больных старше 3-х лет на 3-и послеоперационные сутки объем парентерального питания и лечебной безлактозной высококалорийной высокобелковой *смеси 3* составлял 1:1. На 4-ые сутки дополнительно к продукту энтерального питания добавляли безмолочную кашу - 100-150 г, разведенную им и детский творог (50 г) разделенный на два приема. На 5-ые сутки дети получали по 100-200 г овощного пюре и мясное гаше или паровые котлеты (100-150 г) в 2-3 приема. На 6-е сутки больным в дополнение к вышеперечисленным продуктам питания назначали овощное пюре из расчета 150-200 г/сутки. 7 сутки характеризовались переходом на протертую диету №5 + *смесь 3* до 400 мл.

Примерная схема назначения питания в раннем послеоперационном периоде на основе стандартной протертой диеты с использованием натуральных продуктов (табл. 31).

Таблица 31

Схема назначения лечебного питания на основе протёртой диеты №5 детям с аганглиозом толстой кишки в раннем послеоперационном периоде в зависимости от их возраста (n=29)

<table>
<tr><td rowspan="2">Сроки назначения питания</td><td colspan="2">Возраст детей</td></tr>
<tr><td>от 1 до 3 лет (n = 17)</td><td>старше 3 лет (n=12)</td></tr>
<tr><td>до операции</td><td colspan="2">диета № 5</td></tr>
<tr><td colspan="3">После операции</td></tr>
<tr><td>от 0 суток до 1 суток</td><td colspan="2">полное парентеральное питание</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2 сутки</td><td colspan="2">парентеральное питание + ¼ суточного объёма питания дробно каждые 2 часа</td></tr>
<tr><td>- каша безмолочная протертая 50 г + творог детский 15 г</td><td>- каша безмолочная протертая 50 г +- творог детский 25 г</td></tr>
<tr><td rowspan="3">3 сутки</td><td colspan="2">парентеральное питание (½ суточного объёма) + блюда из натуральных продукты (½ суточного объёма)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Кратность питания 6 – 8 раз</td></tr>
<tr><td>- каша безмолочная протертая 100 г
- творог детский 50 г
- мясное гаше 30 г</td><td>- каша безмолочная протертая 150 г
- творог детский 100 г
- мясное гаше 60 г</td></tr>
<tr><td>4 сутки</td><td>- каша безмолочная протертая 200 г
- творог детский 50 г
- мясное гаше 50 г
- сливочное масло 3 г
- овощное пюре (картофель, кабачок, цветная капуста) 100 г</td><td>- каша безмолочная протертая 300 г
- творог детский 100 г
- мясное гаше 80 г
- сливочное масло 5 г
- овощное пюре (картофель, кабачок, цветная капуста) 150 г</td></tr>
<tr><td>5 сутки</td><td>- каша безмолочная протертая 400 г
- творог детский 50 г
- мясное гаше 70 г
- сливочное масло 6 г
- овощное пюре (картофель, кабачок, цветная капуста) 200 г
- растительное масло 3 г</td><td>- каша безмолочная протертая 500 г
- творог детский 100 г
- мясное гаше 80 г
- сливочное масло 5 г
- овощное пюре (картофель, кабачок, цветная капуста) 250 г
- растительное масло 3 г</td></tr>
<tr><td colspan="3">Указанные объёмы блюд даются в 2 – 4 приёма</td></tr>
</table>

6 сутки	- каша безмолочная протертая 400 г - творог детский 50 г - мясное гаше 70 г - сливочное масло 6 г - овощное пюре (картофель, кабачок, цветная капуста) 200 г - растительное масло 3 г - детский кефир или йогурт натуральный 150 мл	- каша безмолочная протертая 500 г - творог детский 100 г - мясное гаше 80 г - сливочное масло 5 г - овощное пюре (картофель, кабачок, цветная капуста) 250 г - растительное масло 3 г - детский кефир или йогурт натуральный 200 мл
7 сутки	- каша молочная на ½ молока протертая 400 г - творог детский 50 г - мясное гаше 70 г - сливочное масло 6 г - овощное пюре (картофель, кабачок, цветная капуста) 200 г - растительное масло 3 г - детский кефир или йогурт натуральный 150 мл	- каша молочная на ½ молока протертая 500 г - творог детский 100 г - мясное гаше 80 г - сливочное масло 5 г - овощное пюре (картофель, кабачок, цветная капуста) 250 г - растительное масло 3 г - детский кефир или йогурт натуральный 200 мл
8 сутки	Диета № 5 ясельная протертая	Диета № 5 дошкольная или школьная протертая

Из таблицы 30 следует, что пациентам, которым в ранний послеоперационный период планировался лечебный рацион на основе традиционных продуктов, на 2-и сутки после оперативного вмешательства к парентеральному питанию добавляли ¼ суточного объёма питания за счет безмолочной протертой каши и детского творога, дробно каждые 2 часа. На 3-и сутки дети получали безмолочную протертую кашу и такие высокобелковые продукты, как детский творог и суфле из отварного мяса (гаше), объемы которых в течение последующих 3-х дней постепенно увеличивали. Овощное пюре (картофель, кабачок, капуста), молочные каши назначали не ранее 7 дня. На 8 сутки после операции пациентов полностью переводили на протертую диету № 5.

6.2. Оценка эффективности проводимого лечебного питания

Для оценки эффективности разработанной схемы нутритивной поддержки в раннем послеоперационном периоде у пациентов с аганглиозом толстой кишки анализировали следующие критерии:

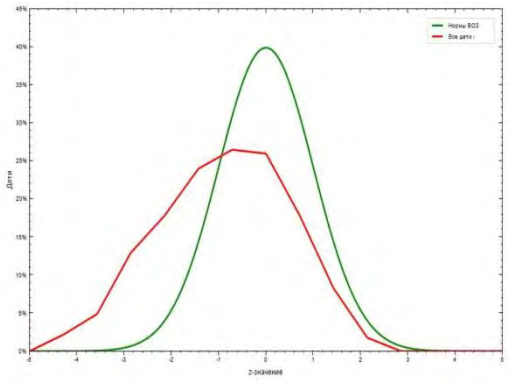
- общее состояние;
- пищевая ценность получаемых рационов;
- антропометрические показатели (вес, рост, z-scores WAZ, HAZ, BAZ);
- клинический анализ крови;
- биохимические показатели сыворотки крови (общий белок, альбумин, преальбумин, CRP).

Вышеперечисленные диагностические критерии оценивали на 1-ые и 5-ые сутки после операции у пациентов, получавших нутритивную поддержку с включением продуктов энтерального питания и больных, в питании которых использовались блюда из натуральных продуктов.

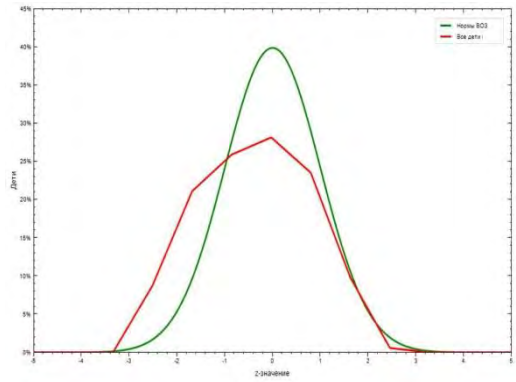
В раннем послеоперационном периоде состояние большинства (89%) пациентов было среднетяжелым, что соответствовало характеру перенесенных операций.

Назначенное питание дети переносили удовлетворительно, диспепсических расстройств, аллергических реакций выявлено не было.

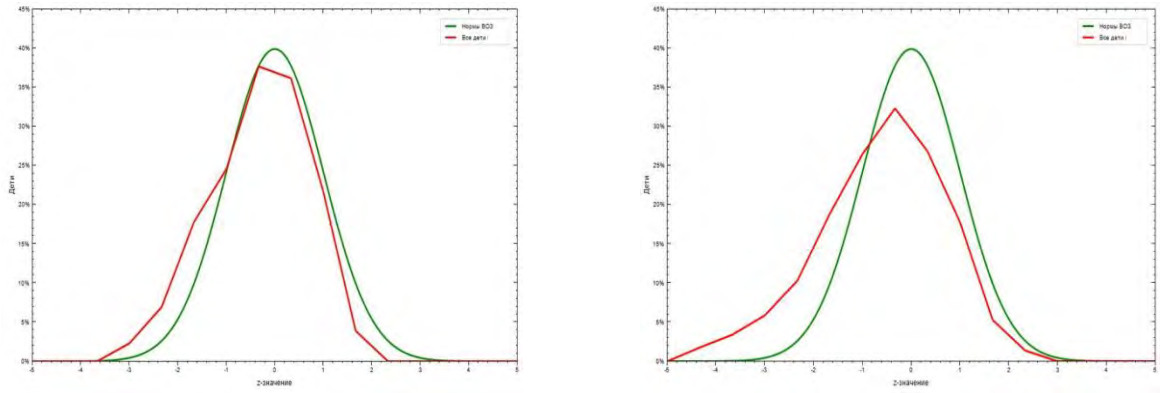
Важно отметить, что у больных с аганглиозом толстой кишки, перенесших хирургический стресс и получавших со 2-х послеоперационных суток нутритивную поддержку с включением специализированных смесей для энтерального питания на 5-6-ые сутки отмечались стабильные показатели массы тела. В тоже время у 3 из 29 (10%) пациентов, получавших блюда из натуральных продуктов, отмечалось снижение указанных показателей (рис. 34).



до операции (а)



после операции: нутритивной поддержка с использование продуктов ЭП (в)



до операции (а) после операции: протертая диета №5 (в)

Рисунок 34. Показатели Z–score (ИМТ/возраст) до (а) и после (в) операции на фоне назначения различных видов питания.

На 5-е послеоперационные сутки проведен анализ химического состава рационов с использованием нутритивной поддержки, включавшей продукты энтерального питания и протертой диеты №5. Установлено, что во всех возрастных группах обеспеченность основными нутриентами (белками, жиром, углеводами), а также энергетическая ценность были значительно выше при включении в питание специализированных смесей ЭП (рис. 35).

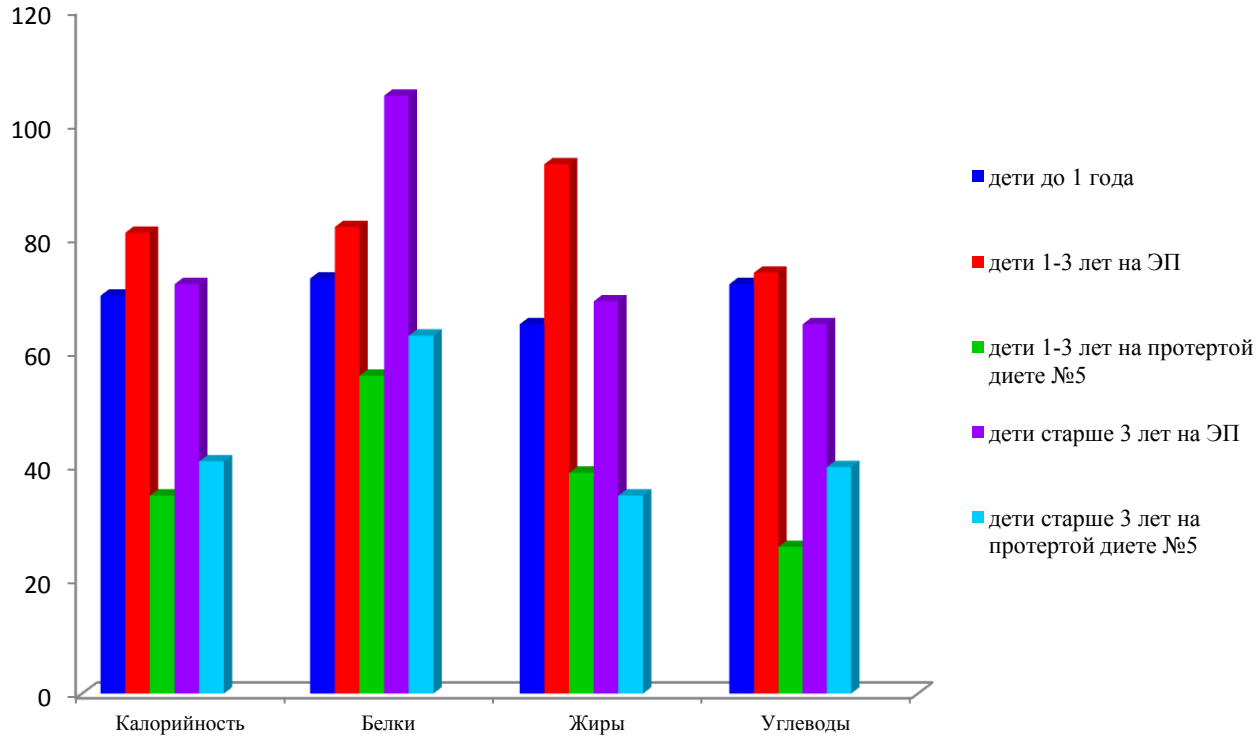


Рисунок 35. Пищевая ценность рационов на 5-е послеоперационные сутки у больных с аганглиозом толстой кишки при использовании нутритивной поддержкой и без неё (%)

В ранее проведенных исследованиях показано, что гиперкатаболические процессы в организме ребёнка после хирургической коррекции порока характеризуются увеличением или стабильностью концентрации провоспалительных белков (С-реактивного протеина и альфа-антитрипсина) и снижением уровня общего белка, альбумина и преальбумина в сыворотке крови [8, 9, 17].

Установлено, что у больных с аганглиозом толстой кишки вне зависимости от формы заболевания и характера оперативного вмешательства в 1-е послеоперационные сутки по сравнению с исходными данными, в плазме крови отмечалось уменьшение содержания общего белка (58,8±2,3 г/л), альбумина (32,4±1,1 г/л) и преальбумина (117,8±2,5 мг/л) в то же время отмечено увеличение уровня С-реактивного белка (CRP) (28,9±5,4 мг/л) в крови, что свидетельствовало о катаболической направленности метаболических процессов (табл. 32).

Таблица 32

Средние концентрации белков в сыворотке крови у детей с аганглиозом толстой кишки в предоперационный период и на 1-ые послеоперационные сутки (n=120)

Период наблюдения	Уровни белков			
	СРБ, мг/л	Преальбумин, мг/л	Альбумин, г/л	Общий белок, г/л
До операции	5,6±0,2	140±2,4	42 ±0,6	67,9±0,9
1-ые сутки после операции	28,9±5,4	117,8±2,5	32,4±1,1	58,8 ±2,3
p, критерий Стьюдента	**0,000**	**0,000**	**0,000**	**0,000**
Референсные значения	<5	20-360	38-54	56-75

Важно отметить, что у детей, находящихся на специализированном лечебном питании из группы 1А, к 5-м послеоперационным суткам в сыворотке периферической крови возросла концентрация альбумина с 32,4±1,1 до 40,7 ±0,8 г/л; преальбумина с 117,8±2,5 до 126,7±2,8 г/л; общего

белка с 58,8±2,3 до 67,8±0,6 г/л, а содержание СРБ достоверно снизилось с 28,9±5,4 до 14,8±0,6 мг/л. Оценка уровня протеинов в группе 1В показала, что концентрация преальбумина и альбумина в сыворотке крови повысилась с 117,8±2,5 до 127,8±2,5 г/л и с 32,4±1,1 до 44,4±0,9 г/л соответственно. У пациентов из группы 1С содержание преальбумина к 5-м суткам составило 130±2,3 г/л и альбумина 43,2 ±1,2 г/л, при концентрации СРБ 15,6±0,2 мг/л.

В группе 2 (группа сравнения) уровень СРБ был достоверно выше ($p<0,05$) и составлял 29,4±4,2 мг/л (табл. 33).

Таблица 33

Содержание белков в сыворотке крови у детей с аганглиозом толстой кишки в зависимости от вида нутритивной поддержки (на 5-ые послеоперационные сутки (n=120)

Группы и подгруппы пациентов		Число (n)	Уровни белков (M ± sd)			
			СРБ, мг/л	Преальбумин, мг/л	Альбумин, г/л	Общий белок, г/л
1-ые послеоперационные сутки						
		120	28,9±5,4	117,8±2,5	32,4±1,1	58,8±2,3
5-ые послеоперационные сутки						
1	1А	29	**14,8 ±0,6**	**126,7±2,8**	**40,7±0,8**	**67,8 ± 0,6**
	1В	42	**14,9±0,4**	**127,8±2,5**	**44,4±0,9**	**70,8 ±1,2**
	1С	20	**15,6 ±0,2**	**130±2,3**	**43,2 ±1,2**	**68,4±0,9**
2		29	29,4±4,2	118,4±1,8	34±0,9	62,8±1,6
Референсные значения			<5	20-360	38-54	56-75

*** p<0,05** по сравнению с 1-ми послеоперационными сутками

Результаты исследования указывают на высокую эффективность ранней нутритивной поддержки с включением специализированных безлактозных высококалорийных высокобелковых продуктов энтерального питания, начиная со 2-х суток послеоперационного периода с целью

предотвращения развития или прогрессирования питательной недостаточности у детей с аганглиозом толстой кишки.

Клинической пример 3

Мальчик И., возраст 6 мес. (ИБ 86456-15с) поступил в отделение в экстренном порядке с жалобами на периодически возникающую рвоту застойным отделяемым, вздутие живота, отсутствие самостоятельного стула.

Из анамнеза известно, что с рождения состояние ребенка было тяжелым за счет клиники кишечной непроходимости (вздутие живота, рвота). На 5-ые сутки жизни проведена ирригография, по данным которой выявлены признаки ректальной формы аганглиоза толстой кишки. Назначены ежедневные клизмы, ребенок выписан домой для амбулаторного наблюдения и лечения.

В возрасте 1,5 мес. повторно госпитализирован в отделение неотложной и абдоминальной хирургии ГБУЗ «Морозовской ДГКБ» ДЗМ с жалобами на вздутие живота, отказ от еды, задержку стула. Проведенная обзорная рентгенографии органов брюшной полости выявила картину низкой кишечной непроходимости. По экстренным показания выполнена операция: лапаротомия, наложение илеоостомы, лестничная биопсия толстой кишки. Проведенное гистологическое исследование биоптатов выявило аганглиоз прямой кишки на уровне переходной складки. Послеоперационный период осложнился эвентрацией кишечника. Спустя месяц выполнена трансректальная резекция толстой кишки до уровня переходной складки, через 14 дней – лапаротомия, закрытие стомы, наложение межкишечного анастомоза. В послеоперационном периоде вновь отмечена эвентрация кишечника с развитием перитонита, что потребовало наложения лапаростомы с целью проведения программированной санации брюшной полости.

После выписки из стационара у ребенка сохранялись явления частичной низкой кишечной непроходимости, выполнена ирригография, заподозрено наличие остаточной зоны аганглиоза (рис. 36).

Ребёнок госпитализирован в отделение неотложной и абдоминальной хирургии Морозовской ДГКБ в тяжелом состоянии (рис. 37). Ребенок вялый, аппетит снижен. Живот вздут, увеличен в размерах, пальпация вызывает беспокойство. Z-score ИМТ к возрасту (BAZ)=-2,0SD, что свидетельствовало об острой нутритивной недостаточности. Самостоятельный стул отсутствовал, проводимые ранее очистительные

клизмы неэффективны. После проведения сифонной клизмы получен стул в большом количестве. Учитывая тяжесть состояния с целью подготовки к предстоящей (5-ой по счету) операции, начато консервативное лечение: сифонные клизмы, инфузионная терапия, пероральный прием вазелинового масла; принимая во внимание анемию (уровень гемоглобина 86 г/л), проведена гемотрансфузия.

После предоперационной подготовки проведена операция: лапароскопически-ассистированная резекция, низведение толстой кишки с формированием колоанального анастомоза. При лапароскопической ревизии в брюшной полости выявлен спаечный процесс, наиболее выраженный в правой половине живота. Обнаружена суженная аганглионарная зона от переходной складки до поперечно-ободочной кишки — кишка склерозирована, имеет диаметр 1,0-1,5 см, без гаустрации (рис. 38). Вышележащая толстая кишка компенсаторно расширена до уровня восходящей кишки, диаметр кишки до 5 см, гаустрация сглажена. Выполнена мобилизация толстой кишки, удален патологически измененный участок кишки протяженностью 30 см. Восходящая ободочная кишка низведена на промежность с разворотом на 180^0 с сохранением a. ileocolica. При помощи лапароскопии верифицировано отсутствие расстройств кровообращения в низведенной кишке. Наложен прямой колоанальный анастомоз П-образными швами (нить ПДС 4/0).

Продолжительность операции составила 1 час 45 мин. Послеоперационный период протекал без осложнений. В течение 4 суток ребенок находился в ОРИТ.

Энтеральное питание было начато со 2-х послеоперационных суток. Ребёнку назначали безлактозную молочную смесь отечественного производства. Далее назначалась диетотерапия по разработанной нами схеме. Проводилась инфузионная, антибактериальная, анальгетическая терапия с применением продленной эпидуральной анестезии. Выписан домой в удовлетворительном состоянии на 11-е сутки после операции, состояние физического развития при выписке Z-score ИМТ к возрасту (BAZ)=-1SD, что соответствовало легкой степени недостаточности питания. Катамнез: состояние и самочувствие ребенка удовлетворительные, физическое развитие соответствует средне-возрастным стандартам, стул ежедневный, самостоятельный, вздутие живота отсутствует.



Рисунок 36. Ирригография, остаточная аганглионарная зона до селезеночного угла ободочной кишки.



Рисунок 37. Вид передней брюшной стенки после ранее перенесенных неоднократных вмешательств.

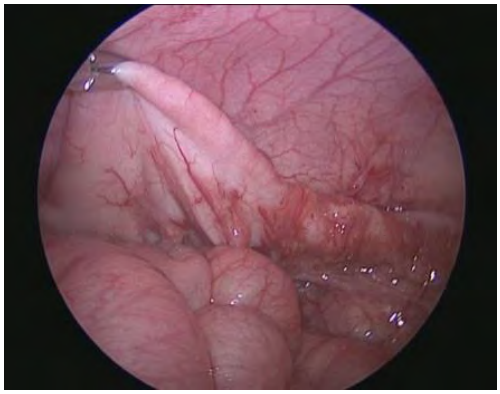
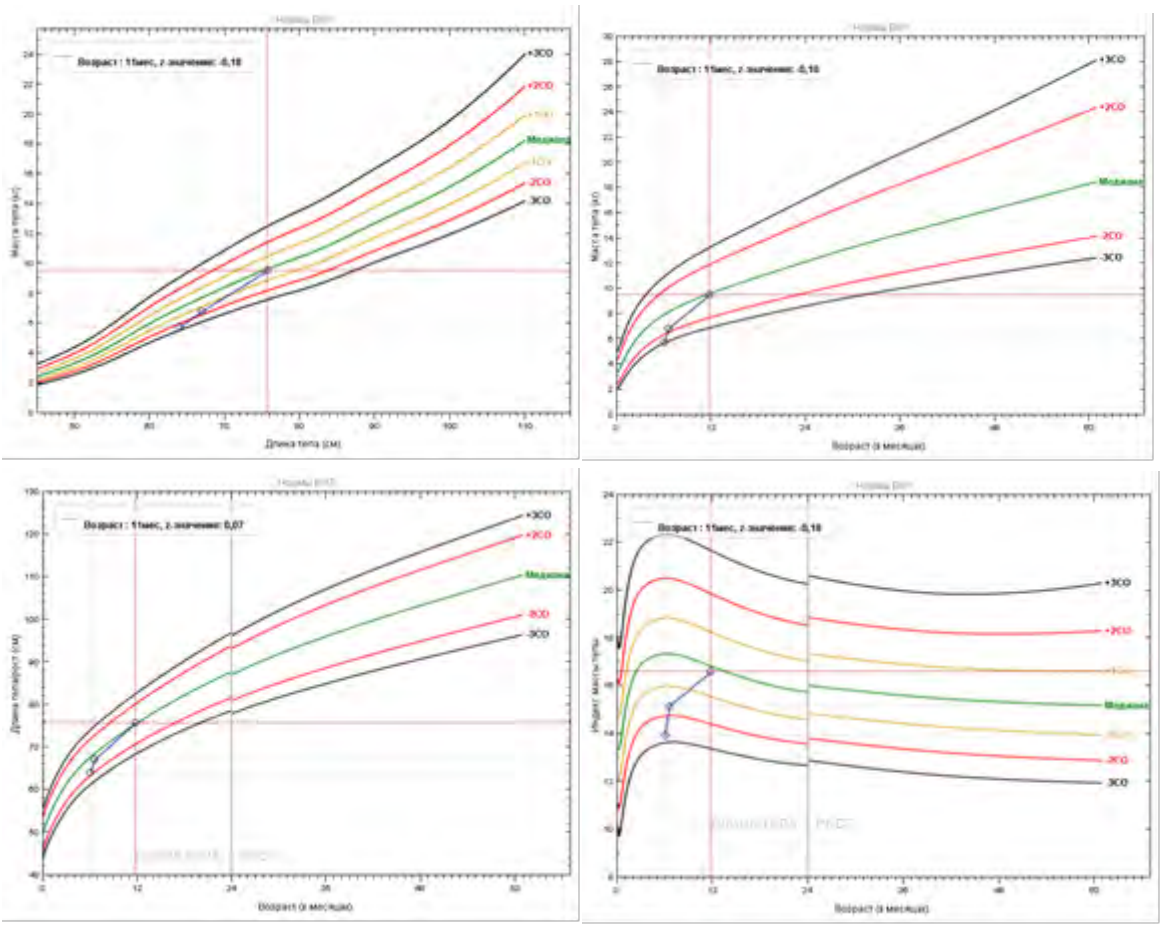


Рисунок 38. Интраоперационная фотография — переходная зона между аганглионарным участком и супрастенотическим расширением.

Динамика антропометрических показателей ребенка была оценена через 1 и 12 месяцев после оперативной коррекции врожденного порока кишки (рис. 39-42).



Рисунки 39-42. Динамика антропометрических показателей пациента (6 мес., 7 мес., 18 мес.) в соответствии с нормами ВОЗ.

В виду наличия осложнений в ранний послеоперационный период 12 детей находились на полном парентеральном питании более 3 суток. В связи с чем большой интерес представляла оценка содержания альфа-1-антитрипсина в кале, так как данный гликопептид не разрушается в тонкой кишке за счет своей антипротеолитической активности и является диагностическим маркером воспалительных изменений кишечника.

Исследование альфа-1-антитрипсина в кале у детей с аганглиозом толстой кишки проводили в послеоперационном периоде у 50 пациентов, получавших со 2-х суток энтеральное питание (основная группа) и 12 детей, которые по ряду причин (послеоперационные осложнения, нарушение функциональной активности кишечника, ферментативной недостаточности) 3 дня и более находились на полном парентеральном питании (группа сравнения) - табл. 34.

Таблица 34

Содержание альфа-1-антитрипсина в образцах фекалий у детей с аганглиозом толстой кишки (n=62)

Срок определения уровня альфа1-антитрипсин	Группы пациентов, получавших:		p, критерий Манна-Уитни
	раннее энтеральное питание (n=50)	полное парентеральное питание 3 и более суток (n=12)	
До операции	7,5 [5,33;11,25]	7,3 [4,8; 12,3]	*p>0,05*
5-ые сутки	18,3 [12,5; 29,25]	37,5; [32,8; 46,4]	***p<0,05***

Установлено, что количество альфа-1-антитриспина в кале у больных с различными видами нутритивной поддержки достоверно различалось, что может указывать на влияние фактора питания на барьерную функцию желудочно-кишечного тракта. Так, у пациентов группы сравнения кишечная потеря альфа-1-антитрипсина с калом была значительно больше, чем у больных основной группы ($p<0,05$).

Таким образом, анализ полученных данных показал, что в раннем послеоперационном периоде концентрации общего белка, альбумина, преальбумина и острофазных белков сыворотки крови, наряду с антропометрическими показателями, указывают на прогрессирование нутритивной недостаточности у детей, получавших традиционные для хирургических стационаров рационы и необходимость проведения адекватной нутритивной поддержки с использованием специализированных безлактозных высококалорийных высокобелковых смесей энтерального питания.

Комплексное периоперационное лечение, включающее патогенетически обоснованную нутритивную поддержку с использованием продуктов энтерального питания, антибактериальную и пробиотическую терапию, направленную на профилактику инфекционно-воспалительных осложнений и поддержание иммунного статуса у детей с аганглиозом толстой кишки, позволяет улучшить течение послеоперационного периода

после реконструктивно-пластических операций, предупредить развитие острой недостаточности питания, профилактировать развитие энтероколита, сократить длительность интоксикации и лихорадочного периода и, в конечном итоге уменьшить сроки госпитализации пациента.

Алгоритм оценки и коррекции нарушений нутритивного статуса у детей с аганглиозом толстой кишки представлен на рис. 43.

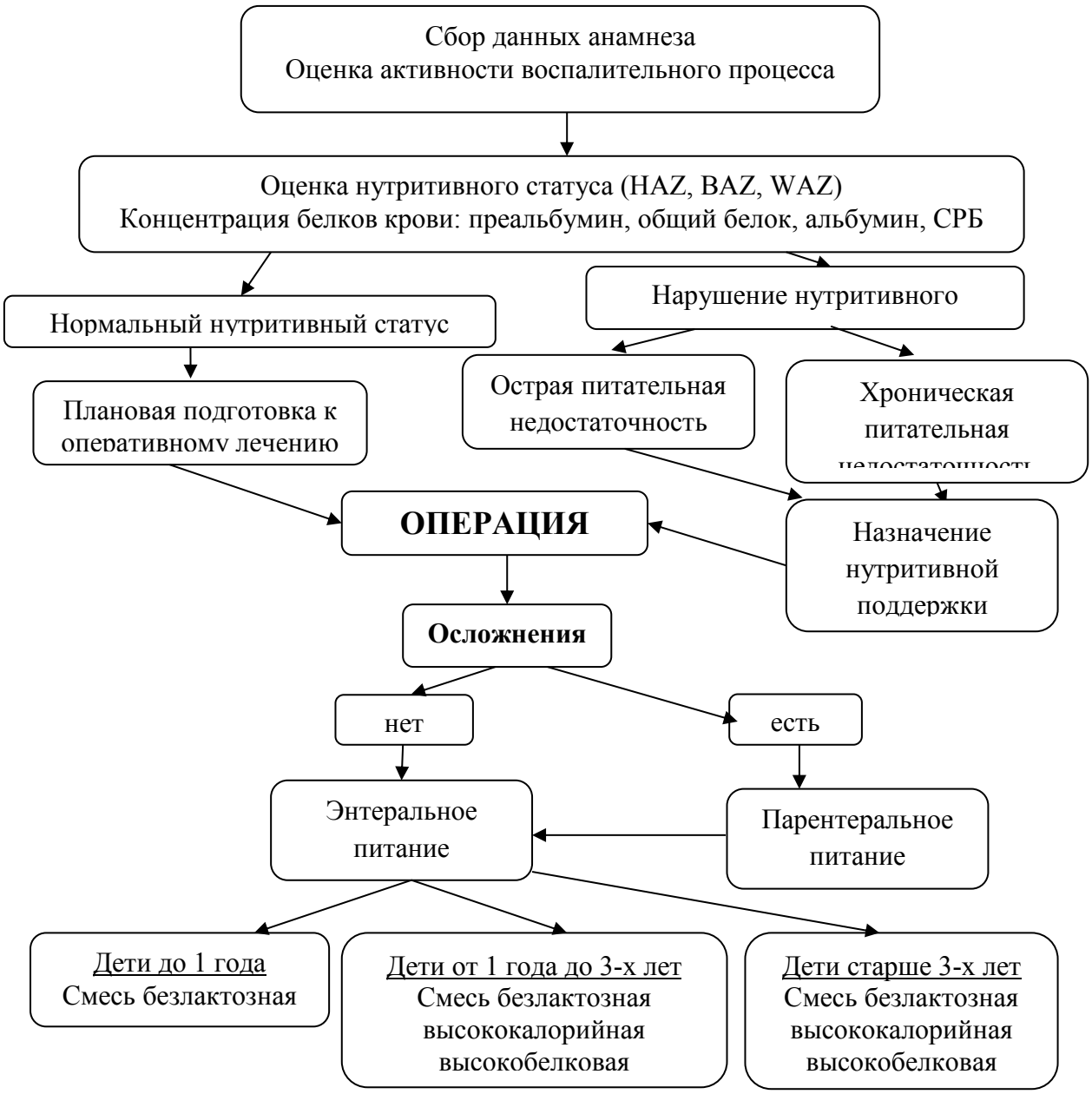


Рисунок 42. Алгоритм оценки и коррекции нарушений нутритивного статуса у детей с аганглиозом толстой кишки

Таким образом, в результате проведенного исследования нами предложены оптимальные методы комплексного периоперационного ведения детей с болезнью Гиршпрунга, нашедшие свое отражение в разработанных алгоритмах антимикробной профилактики, пробиотической терапии, оценке и коррекции нарушений нутритивного статуса, внедрение которых будет способствовать снижению частоты послеоперационных осложнений в детских хирургических стационарах.

Глава 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Гиршпрунга - врождённый порок развития толстой кишки, который характеризуется отсутствием ганглионарных клеток в интрамуральных нервных сплетениях кишечной стенки, что ведёт к её функциональной обструкции [101]. Актуальность исследований связана с высокой частотой встречаемости данной патологии - 1:5000 новорожденных детей[124].

Основным методом лечения аганглиоза толстой кишки является хирургическая коррекция. Консервативная терапия (очистительные и сифонные клизмы, ферментные препараты, пробиотики, лечебная физкультура и физиотерапия) является вспомогательным методом в комплексной терапии БГ и может рассматриваться только как этап подготовки ребёнка к оперативному вмешательству [41].

На сегодняшний день, как за рубежом, так и в нашей стране распространение получили операции по методам Свенсона, Ребейна, Дюамеля, Соаве в различных модификациях, а также лапароскопически-ассистированное низведение толстой кишки по методу Джорджсона и задняя миотомия внутреннего сфинктера, применяемая при суперкоротких формах заболевания [10, 11, 16, 28, 30].

Совершенствование реконструктивно-пластических методов операций и оптимизация периоперационного ведения занимает ведущее место в улучшении результатов лечения аганглиоза толстой кишки у детей.

В течение многих лет хирургическая коррекция при аганглиозе толстой кишки проводилась только через лапаротомный доступ для которого характерны длительное время операции, значительная кровопотеря, более высокая травматичность и высокий риск развития осложнений.

Лапароскопические операции в настоящее время признаны «золотым» стандартом хирургического лечения аганглиоза толстой кишки. По сравнению с традиционными хирургическими вмешательствами открытым

«способом» они имеют ряд преимуществ, а именно: мини-инвазивность, малая кровопотеря, низкое микробное обсеменение, а также снижение риска развития спаечной болезни и инфекционных осложнений, быстрое восстановление функций пищеварительного и физической активности ребёнка.

По данным специализированных хирургических стационаров и отдельных клиник, общая частота осложнений после реконструктивно-пластических операций при аганглиозе толстой кишки у детей составляет от 20 до 38,5%. [41, 76].

По результатам исследований авторов R. Surana et al.(1994), D. Vieten, R. Spicer (2004) заболеваемость энтероколитом у детей с установленным диагнозом «аганлиоз толстой кишки» после первой недели жизни составляет 24% [151, 159]. Энтероколит является основным осложнением и причиной смертности при БГ у детей [125].

Дети с аганглиозом толстой кишки имеют высокий риск развития антибиотико-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита (ПМК), вызываемых спорообразующей анаэробной бактерией *C. difficile.* Несмотря на то, что клинические проявления ПМК весьма вариабельны, чаще всего на фоне антибиотикотерапии отмечают длительную диарею, интоксикацию, боли в животе и изменения лабораторных показателей – повышение уровня лейкоцитов и СОЭ в крови [111].

Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит может возникнуть независимо от применяемого метода хирургического лечения. Он является формой *C. difficile*-ассоциированной болезни - патологии толстой кишки, которая возникает при нарушениях кишечного микробиома с избыточной колонизацией *C. difficile,* токсины которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки [38, 71, 80, 84, 144].

В нашем исследовании хирургическому вмешательству подверглись 120 пациентов с верифицированным диагнозом аганглиоз толстой кишки (из них 43 ранее оперированных). Среди наблюдаемых детей было 75 (62,5%)

мальчиков и 45 (37,5%) девочек. Хроническая форма аганглиоза толстой кишки диагностирована у большинства (89 -74%) больных, острая и подострая форма – у 31 (26%) ребенка.

Дебют заболевания и установление диагноза чаще происходили у детей до наступления школьного возраста. Большинство 102 (85 %) детей были в возрасте до 7 лет: от 1 до 12 месяцев 29 (24%), от 1 года до 3-х лет - 42 (35 %), 3-6 лет - 31 (26%).

Анализ анамнестических данных, показал, что 35,8% (43/120) больных, поступивших для повторных хирургических вмешательств, имели различные осложнения, связанные с техническими погрешностями во время предыдущих операций и неадекватной периоперационной подготовкой. Наиболее частым осложнением у детей после реконструктивно-пластических операций на толстой кишке был рецидивирующий запор, который сопровождался вздутием живота, тошнотой и, по нашим данным, отмечался у 36 (84%) детей. Основными причинами развития данного патологического состояния являлись: наличие резидуальной зоны аганглиоза у 55,8% (24/43) детей, адгезивный процесс органов брюшной полости у 18,6% (8/43) пациентов и стеноз области колоректального анастамоза у 9,3% (4/43) больных.

Оценка адекватности применения антибиотиков для периоперационной антибактериальной профилактики выявила ряд характерных ошибок при ее проведении. В исследовании выявлены следующие нарушения: применение антибиотика только в процессе операции (93%), неадекватный выбор антибактериального препарата (53%), продолжение «профилактического» курса в течение нескольких дней после хирургического вмешательства без четких показаний (37%), ошибки в расчете дозировки антимикробного препарата (7%).

В нашей работе антибактериальная профилактика и терапия у больных с аганглиозом толстой кишки проводилась по следующим показаниям: при идентификации токсигенных штаммов *C. difficile* в дооперационный период,

инициации гнойно-воспалительного процесса, возникновении клинических признаков гиршпрунг-ассоциированного энтероколита.

В предоперационный период все пациенты с аганглиозом толстой кишки были обследованы на наличие токсинов *C. difficile* А и В, при этом положительный результат качественного экспресс-анализа кала на токсины *C.difficile* был получен у 28 (23%) из 120 пациентов. При этом у большинства детей (19 – 67,8%) был выявлен токсин В, одновременно оба токсина идентифицированы у 8 (28,6%) пациентов и токсин А - у 1 (3,6%) Большинство больных 25 (89,3%) с выявленными токсинами *C. difficile* были в возрасте до 3 лет.

Для эрадикации *C. difficile* применяли различные антимикробные препараты в зависимости от возраста пациента, анамнеза заболевания (предыдущие оперативные вмешательства, сопутствующая патология, полученные ранее антибактериальные препараты) и длительности медикаментозной терапии. При этом ванкомицин был назначен 20 пациентам, а метронидазол - 8 больным. После курса антибактериальной терапии у всех детей, получавших ванкомицин, и у 87,5% больных, получавших метронидазол, был достигнут положительный результат в виде эрадикации токсигенных штаммов клостридий.

Важно отметить, что из 120 пациентов 77 (64,2%) детей нами были прооперированы впервые, 43 (35,8%) ребенка ранее подвергались оперативному лечению от 1 до 6 раз. При поступлении на повторную операцию 27 (62,8%) из 43 детей были носителями илео- или колостом. Такие осложнения в анамнезе, как кровотечение, эвентрация или инвагинация, стеноз, ретракция кишки, несостоятельность кожно-кишечного шва и дисфункция стомы были выявлены у 8 (29,6%) больных.

Периоперационная антибактериальная профилактика проводилась на основе программы СКАТ и клинических рекомендаций (2015; 2017) [33, 45, 66, 82].

Выбор противомикробных препаратов проводили с учетом чувствительности основных возбудителей: энтеробактерий, энтерококков и анаэробов. Во время оперативного вмешательства больным внутривенно однократно вводили цефалоспорин 1-го поколения (цефазолин) в комбинации с метронидазолом - 90 (75%), 12 (10%) пациентам – цефазолин + ванкомицин и 10 пациентам (8,3%) – цефуроксим+метронидазол.

В связи с наличием документированных сведений об аллергических реакциях I типа на применение бета-лактамных антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) у 8 (6,7%) детей старше трех лет применяли препараты резерва клиндамицин + гентамицин + ванкомицин. В случаях, когда продолжительность хирургического вмешательства превышала 2 периода полувыведения (T½) препарата, проводилось повторное интраоперационное введение тех же антибактериальных препаратов в прежней дозе.

Открытый метод оперативной коррекции применен у 32 (27%) пациентов. В этих случаях, доступ к патологическому очагу выполнялся через лапаротомный или трансанальный разрез операции по Соаве-Лёнюшкину были выполнены в 14% случаев, по Свенсону (4%), трансанальная резекция Ортега (2%).

Как при первичных, так и при повторных оперативных вмешательствах на толстой кишке у 88 (73%) детей с болезнью Гиршпрунга преимущественно использовали собственную модификацию лапароскопически-ассистированного низведения толстой кишки. Особенность данного метода состоит в том, что оперативная коррекция врожденного порока толстой кишки проводиться в 4 этапа и выполняется одновременно двумя бригадами хирургов, один оператор и его ассистент работают со стороны брюшной полости, другой – со стороны промежности, что значительно сокращает продолжительность хирургического вмешательства.

Несмотря на выраженный спаечный процесс в брюшной полости у 8 (18,6%) больных лапароскопическая методика позволила во всех случаях провести мобилизацию и низведение петель толстой и подвздошной кишки (в случаях тотального аганглиоза толстой кишки) без конверсии в открытую операцию. Важно отметить, что во временном аспекте продолжительность операций эндоскопическим и открытым способами существенно различались: 71±6 мин. против 102±8 мин., что свидетельствует о преимуществе лапароскопического доступа.

Средний объем кровопотери во время лапароскопически-ассистированного низведения толстой кишки (ЛАН) в нашей модификации составил 54,3±17,2 мл по сравнению с «открытыми» методиками - 126,3±17,8 мл, то есть объем кровопотери был в 2,5 раза меньше. Интраоперационных осложнений и летальных исходов в ранний послеоперационный период у детей не было.

Пациенты после ЛАН в послеоперационном периоде переводились на энтеральное питание раньше, чем больные, перенесшие операции открытым доступом ($p=0.002$), при данном виде хирургических вмешательств отмечено снижение продолжительности койко-дней ($p=0.046$).

Таким образом, установлено, что лапароскопически-ассистированная операция в модификации нашей клиники при болезни Гиршпрунга у детей имеет значимые преимущества, так как позволяет достоверно идентифицировать подлежащий удалению участок кишки, выполнить его мобилизацию с последующим низведением и может с успехом применяться у больных, ранее перенесших многократные операции на органах брюшной полости.

Проведенный ретроспективный и проспективный анализ эффективности периоперационной антибактериальной терапии (на 5-ые послеоперационные сутки) показал, что пациенты, которым проводилась схема периоперационной антибактериальной профилактики, имели значительно более низкие показатели воспалительных изменений в анализе

периферической крови (лейкоциты и СОЭ). Лихорадка отмечалась у 29 (24%) из 120 оперированных больных. У 43 пациентов, госпитализированных для повторных оперативных вмешательств, ранее проводилась неадекватная антибиотикопрофилактика в связи с чем данный симптом отмечался у 41 (95%) ребёнка. Различия в группах были статистически значимы ($p < 0.05$)

Таким образом, проведенный анализ изменений клинической картины и динамики лабораторных показателей у больных с аганглиозом толстой кишки убедительно свидетельствует о необходимости проведения периоперационной антибактериальной профилактики в соответствии с рекомендациями и программой СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Отклонения от рекомендаций существенно увеличивает риск развития инфекционных осложнений.

Для адекватного проведения предоперационной подготовки и выбора пробиотического препарата за 4 суток до колоректальной операции проведено исследование микробиоты кишечника у 31 ребенка. При этом, нарушения состава кишечной микробиоты различной степени выраженности выявлены у 26 (84%) детей. Дисбиотические нарушения характеризовались снижением абсолютного количества лактобацилл у 26 (84%) больных, бифидобактерий у 9 (29%) пациентов - по сравнению с референсными значениями и увеличением роста условно-патогенных бактерий у 19 (61,3%) детей (гемолизирующая *E. coli, S. aureus, K. pneumoniae, Aeromonas cavia, Cytobacter farmerii*).

С целью повышения эффективности лечебных и профилактических мероприятий в послеоперационном периоде у детей с выявленными нарушениями состава кишечной микробиоты в состав комплексного лечения был включен пробиотический препарат на основе дрожжей *S. Boulardii*. Данный препарат относится к противодиарейным средствам, обладает антагонистическим эффектом в отношении широкого спектра условно-патогенных микроорганизмов.

У детей с аганглиозом толстой кишки, получавших антибактериальную терапию в сочетании с пробиотическим препаратом на основе *S.boulardii,* наблюдалось значимое снижение длительности лихорадочного и интоксикационного периодов в 2,5 раза и в 1,9 раза соответственно и диареи в 2,4 раза по сравнению с детьми, не получавшими пробиотик.

Антибиотико-ассоциированная диарея развилась у 22,6% (7/31) пациентов, получавших пробиотический препарат на основе *S. boulardii*, что в 2 раза реже, чем в группе детей без пробиотической поддержки, где ААД развилась у 45% (9/20) детей (критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса =1,892 и p=0,169) . В группе сравнения у 20% (4/20) больных развилась клиника энтероколита, которая имела характерную клиническую и эндоскопическую картину. В данной группе положительный результат качественного анализа на токсины А и/или В *C. difficile* при повторном тестировании получен у 3 (33%) пациентов с ААД у 4 (100%) детей с энтероколитом.

На фоне применения пробиотического препарата отмечено значимое увеличение числа пациентов, у которых количество лактобацилл (X^2 МакНемара=14,06, p=0,000) и бифидобактерий (X^2 МакНемара=4,17, p=0,041) было в пределах референсных значений и снижение числа больных с повышенным ростом условно-патогенной флоры (X^2 МакНемара=11,08, p=0,000)

Использование пробиотического препарата, содержащего *S. Boulardii,* значительно снижало частоту развития гиршпрунг-ассоциированного энтероколита в раннем послеоперационном периоде по сравнению с пациентами, не получавшими пробиотическую коррекцию.

Большое значение для защиты слизистой оболочки кишечника от агрессивного воздействия антигенов, в том числе бактериальных, имеют секреторные иммуноглобулины класса А.

У детей, получавших препарат на основе *S. boulardii,* отмечено повышение уровней секреторного IgA в кале в 1,9 раза 656,28 [585,67; 1500,00] по сравнению с исходным показателем 351,38 [299,85;497,88] мкг/г

(p=0,000), что на фоне улучшения клинического состояния больных свидетельствует об активации локального иммунитета кишечника.

Таким образом, нами установлено, что всем больным детям с аганглиозом толстой кишки после оперативного лечения порока показано проведение адекватной профилактики инфекционных осложнений (в том числе энтероколита), при этом обязательным является соблюдение принципов антибактериальной терапии с учетом предполагаемого возбудителя инфекционного процесса и тайминга назначаемого препарата. Разработанная нами схема на основании существующих протоколов, включающая сочетанное применение антибиотиков и пробиотического препарата на основе дрожжей *S. boulardii,* улучшает течение раннего послеоперационного периода у больных с аганглиозом толстой кишки.

Проблема недостаточности питания у детей, госпитализированных в стационары не теряет свою актуальность на протяжении нескольких десятков лет [63, 121, 138].

Недостаточность питания установлена нами у 65 (54%) из 120 госпитализированных пациентов с аганглиозом толстой кишки. При этом у 46 (38%) больных диагностирована острая недостаточность питания [Z-score ИМТ к возрасту (BAZ) (от -1 до -4 SD)], из них у большинства 29 (63%) пациентов отмечена легкая НП (от -1 до -2SD), у 11 (24%) – умеренная НП (от -2 до -3SD), у 6 (13%) детей - тяжелая НП (от -3 до -4SD).

Хроническая нутритивная недостаточность [Z-score (рост)/возраст (HAZ)] имела место у 19 детей (16%), из них умеренная (от-3 до -2SD) – у 8 (42%) больных, тяжелая (от -3 до -4SD) – 11 (58%) пациентов. Преимущественно это были дети после неоднократных оперативных вмешательств, носители илеостом, по которым отмечались значительные электролитные потери.

Установлено, что у 23% (15/65) пациентов с недостаточностью питания имело место значительное снижение содержания общего белка в сыворотке крови, тогда как у больных без нутритивной недостаточности снижение

данного показателя наблюдалось в 7% случаев (4/55), (p=0,035), а альбумина 17% (11/65) и у 2% (1/55) соответственно (p=0,015).

Оценка фактического питания у 65 пациентов с установленной нутритивной недостаточностью показала, что в их рационах практически отсутствовали такие продукты, как свежие овощи, фрукты, сыр, сливочное и растительное масла, недостаточно использовались мясные и рыбные продукты, а также творог.

Анализ химического состава рационов выраженный больных с аганглиозом толстой кишки установил выраженный дефицит как макро-, так и микронутриентов. Показано, что потребление жира составило только 64,2%, углеводов 68,5% и белка 85,1% от рекомендуемой физиологической нормы. Энергетическая ценность рациона была обеспечена только на 75,3%.

Оценка витаминно-минерального состава рационов показала значительное снижение потребления витаминов D (37% от РНП), B_2 (62%), аскорбиновой кислоты (66,%), B_1 (71%), а также кальция (55%), железа (68,5%) и калия (71%).

Нарушение нутритивного статуса и недостаточное потребление основных пищевых веществ, энергии и микронутриентов наиболее опасно в послеоперационном периоде в виду доказанного роста числа инфекционных осложнений [1, 44].

Для коррекции рациона питания, поддержания оптимального питательного статуса детей и предупреждения развития осложнений в послеоперационном периоде 91 (76%) ребенку со 2-х суток была назначена нутритивная поддержка с использованием специализированных смесей энтерального питания: дети до 1 года получали отечественную безлактозную молочную смесь, пациенты от 1 до 3 лет и старше 3 лет – безлактозные высококалорийные высокобелковые смеси для энтерального питания. Выбор лечебных продуктов осуществлялся в зависимости от возраста ребенка, функциональных особенностей его желудочно-кишечного тракта.

Группу сравнения составили 29 (24 %) детей, которым был назначен традиционный больничный рацион - диета №5 с щадящей кулинарной обработкой.

Важно отметить, что у больных с аганглиозом толстой кишки, перенесших хирургический стресс и получавших со 2-х послеоперационных суток нутритивную поддержку с включением специализированных смесей для энтерального питания, отмечались стабильные показатели массы тела. В то же время у 65% пациентов, получавших блюда из натуральных продуктов, отмечалось снижение данного показателя.

Подобные тенденции в виде снижения нутритивного статуса у пациентов в раннем послеоперационном периоде, получавших стандартную послеоперационную диету на основе натуральных продуктов, отмечены ранее Х.О. Ганиевой (1999) у детей с хирургическими заболеваниями кишечника и И.А. Дюсекеевым с соавт. (2011) у больных с хроническим обструктивным пиелонефритом [9, 17].

Оценка динамики нутритивных маркеров (общего белка, преальбумина и альбумина) у детей, находящихся на специализированном лечебном питании, показала значимое увеличение указанных показателей в сравнении с группой больных, находящихся на протертой диете №5. Эти данные указывают на необходимость использования в качестве ранней нутритивной поддержки специализированных смесей с целью профилактики питательной недостаточности и предупреждения инфекционных осложнений.

Большой интерес представляла собой оценка концентрации альфа-1-антитрипсина в кале, так как этот гликопептид не разрушается в тонкой кишке за счет своей антипротеолитической активности и отображает состояние её барьерной функции. Исследование данного показателя у детей с аганглиозом толстой кишки проведено в раннем послеоперационном периоде у 50 пациентов, получавших энтеральное питание и 12 детей, которые по объективным причинам (послеоперационные осложнения, нарушение функциональной активности кишечника, ферментативной недостаточности)

более 3-х дней находились на полном парентеральном питании. Установлено, что концентрация альфа-1-антитриспина в кале у больных с различными видами нутритивной поддержки достоверно различалась, что указывает на влияние пищевого фактора на барьерную функцию пищеварительного тракта. Так, у пациентов, находившихся на парентеральном питании более 3 суток потеря альфа-1-антитрипсина с калом была значимо большей, чем у больных, получавших раннее энтеральное питание ($p<0.05$)

Таким образом, вопросы оптимизации периоперационной антибактериальной терапии, пробиотической коррекции, восстановления кишечного микробиома и адекватной нутритивной поддержки после реконструктивных операций у детей с аганглиозом толстой кишки, являются на сегодняшний день чрезвычайно актуальными для детской хирургии и педиатрии. Показаны преимущества лапароскопической операции перед традиционными «открытыми» хирургическими вмешательствами при аганглиозе толстой кишки.

Для практического здравоохранения нами разработаны алгоритмы применения антимикробной профилактики и пробиотической терапии, а также оценки и коррекции нарушений нутритивного у детей с аганглиозом толстой кишки, направленные на профилактику и снижение частоты послеоперационных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Основные осложнения после хирургического лечения детей с аганглиозом толстой кишки, которые являются причинами повторных оперативных вмешательств: наличие резидуальной зоны (24%), адгезивный процесс брюшной полости (18,6%), несостоятельность анастомоза и перфорации кишки (16%), энтероколит (16%), инфекция мягких тканей (11,6%).
2. Лапароскопически-ассистированное низведение толстой кишки в модификации клиники при хирургическом лечении болезни Гиршпрунга у детей позволяет оптимально идентифицировать подлежащий удалению участок толстой кишки, выполнить полноценную её мобилизацию и последующее низведение под визуальным контролем со стороны брюшной полости, что обеспечивает радикальную коррекцию порока. Использование данного метода позволяет сократить время операции, уменьшить средний объем интраоперационной кровопотери в 2,5 раза и со 2-х суток раннего послеоперационного периода назначить энтеральное питание. Данный метод применим и при повторных хирургических вмешательствах.
3. В раннем послеоперационном периоде носительство токсигенных штаммов C.difficile было обнаружено у всех детей с диагностированным энтероколитом, и у 31% больных с антибиотико-ассоциированной диареей.
4. Своевременное проведение периоперационной антибактериальной профилактики инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства в соответствии с разработанным алгоритмом у детей с аганглиозом толстой кишки способствует их уменьшению более чем в 6 раз. Применение пробиотического препарата на основе S.boulardii профилактирует энтероколит в раннем послеоперационном периоде.
5. Недостаточность питания у пациентов с аганглиозом толстой кишки при поступлении в стационар выявлена у 54% больных, при этом

острая нутритивная недостаточность - у 38% пациентов, а хроническая - у 16% детей.

6. Рационы питания детей с аганглиозом толстой кишки в предоперационном периоде, независимо от возраста, оказались дефицитными. Недостаток потребления жира составил 35,8 %, углеводов - 31,5%, белка - 14.9%, энергетической ценности на 24,7 %, а также витаминов: B1 на 71%, B2 на 62%, D на 37%, а также кальция на 55%, железа на 68,5% от рекомендуемой нормы потребления.
7. Использование со 2-х суток послеоперационного периода специализированных безлактозных высококалорийных высокобелковых продуктов энтерального питания, обогащенных биологически активными компонентами, позволяет предотвращать прогрессирование питательной недостаточности, что подтверждается стабильными показателями массы тела и нормализации нутритивных маркеров в сыворотке крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям с аганглиозом толстой кишки показано проведение адекватной периоперационной профилактики инфекционных осложнений (в том числе гиршпрунг-ассоциированного энтероколита), при этом обязательным является соблюдение всех принципов антибактериальной терапии с учетом чувствительности, резистентности и тайминга назначаемого препарата.
2. Проведение качественного анализа кала на наличие токсина A и B C. difficile, является необходимым этапом подготовки к проведению радикальной коррекции болезни Гиршпрунга. При выявлении токсигенных штаммов показано назначение ванкомицина.
3. Пробиотическая коррекция препаратом на основе S.boulardii показана в периоперационном периоде всем пациентам с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений.

4. Для периоперационной антибактериальной профилактики в детской колоректальной хирургии целесообразно использовать комбинации антимикробных препаратов (цефалоспорины 2–го поколения + препараты с антианаэробной активностью), что позволяет снизить риск развития инфекционных осложнений, а назначение этих препаратов в послеоперационном периоде будет способствовать купированию возникших осложнений.
5. Оценку нутритивного статуса и коррекцию рационов питания больных с аганглиозом толстой кишки необходимо проводить как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах лечения. Для определения формы и степени нутритивной недостаточности у детей с колопроктологической патологией целесообразно использовать антропометрические показатели с расчетом индексов Z-scores (HAZ, BAZ, WAZ).
6. При отсутствии послеоперационных осложнений использование специализированных безлактозных высококалорийных высокобелковых продуктов энтерального питания, обогащенных микронутриентами, необходимо начинать со 2-х суток после операции, что позволит предотвращать прогрессирование нутритивной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович Ю.С., Александрович И. В., Пшениснов К. В. Скрининговые методы оценки нутритивного риска у госпитализированных детей. Вестник интенсивной терапии. - 2015 - № 3 - С. 24-31.
2. Аубакиров М.Т., Дюсембаев А.А., Санбаев М.С.,Масалимов Е.О.,Туктиева Н.А. Сравнительный анализ методов лечения ректо-сигмоидальной формы болезни Гиршпрунга у детей // Наука и здравоохранение. – 2014. - № 5. – С. 67-71.
3. Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А. Дисбактериоз кишечника //Питер. - 2007. – С. 240.
4. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Файзуллина Р.Ф. Запоры у детей// Медпрактика 2016. – С. 536.
5. Бирюков А.В. Антибактериальная профилактика послеоперационных осложнений при реконструктивных операциях на кишечнике у детей // Автореферат диссертации. – 1994. – С. 210.
6. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром. Современное состояние проблемы // ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – С. 304.
7. Вашура А.Ю., Бородина И.Д., Лукина С.С. Нутритивный статус и особенности питания детей с опухолями задней черепной ямки на втором и третьем этапах реабилитации (результаты скринингового исследования)// Детская и подростковая реабилитация.2016, номер 2 (27), с.57-63
8. Гандаева Л.А., Боровик Т.Э., Басаргина Е.Н., Звонкова Н.Г. Возможности коррекции нутритивного статуса у детей с врожденными пороками сердца. // Казанский медицинский журнал. 2015; 96 (4): 654-659

9. Ганиева Х.О. Оптимизация питания детей при оперативном лечении хронических заболеваний толстой кишки. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М.,-1999.- 33 с.
10. Гераськин А.В., Дронов А.С., Смирнов А.А. Хирургия живота и промежности у детей (Атлас) // Москва. – 2012. - С. 345-378.
11. Грона В.Н., Литовка В.К., Грона К.В. и др. Сравнительная оценка различных способов хирургического лечения болезни Гиршпрунга у детей // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2011. Т.20. - № 2. – С. 157-159.
12. Гусев А.А. Изменения гемостаза и эффективность их коррекции при различных формах болезни Гиршпрунга у детей // Автореферат диссертации. – 2009. – С. 22.
13. Давлятов Р.М. Лечение детей с болезнью Гиршпрунга // Автореферат диссертации. – 2009. -128 с.
14. Дегтярев Ю.Г. Гнойная инфекция в детской колопроктологии: возможности профилактики и лечения // Хирургия. Восточная Европа. – 2012. - № 3. – С. 221-223.
15. Демиховская Е. Двуликий C.difficile: возбудитель экзогенной инфекции и/или эндогенный оппортунист кишечной микрофлоры при антибиотикотерапии // Болезни и антибиотики. – 2010. – Т. 1 - №3. – С. 89-91.
16. Дронов А.Ф., Смирнов А.Н., Залихин Д.В. и др. Видеоассистированные операции в коррекции болезни Гиршпрунга у детей // Хирургия. – 2009. – № 6. – С. 50–53.
17. Дюсекеев И.А.,Яцык С. П. ,Боровик Т.Э.,Семенова Н.Н., Баканов М.И.,Катосова Л.К., Кутафина Е.К., Степанова Т.Н., Шмакова С.Г. Нутритивная поддержка детей с хроническим обструктивным пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде// Вопросы детской диетологии. 2012. 10(2). С .21-28

18. Ерпулева Ю.В., Боровик Т.Э., Лекманов А.У. и др. Современные подходы к оценке нутритивного статуса детей, находящихся в отделении интенсивной терапии и реанимации // Вестник интенсивной терапии. 2002. № 2. С. 67-70.
19. Ерпулева Ю.В., Лекманов А.У., Грибакин С.Г., Рыжов Е.А., Табакина Т.Е. Современные технологии энтерального питания у тяжелобольных детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2014; 4(1):80-87
20. Здравоохранение в России, 2015: статистический сборник. М: Статистика России, 2015. 174 с
21. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2016;26(5):56-65
22. Корниенко Е.А., Нетребенко О.К. Пробиотики: механизмы действия и показания в соответствии с международными рекомендациями в педиатрии. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2016; 95(1): 109-121
23. Леоневская Н.М., Эрдес С.И., Ратникова М.А. Протокол лечения болезни Гиршпрунга у детей // РЖГГК. - 2009. - Т.19. - №3. - С. 57-62.
24. Линник А.В., Киргизов И. В., Винярская И. В., и др. Хирургическое лечение и качество жизни детей с болезнью Гиршпрунга // Практика педиатра. – 2013. – № 5. – С. 7-12.
25. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции Clostridium difficile // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4. - №3. – С. 200-232.
26. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): https://www.rlsnet.ru/mkb_tree.htm

27. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.)
28. Морозов Д.А., Пименова Е.С., Филиппов Ю.В., Гончарь В.Ф., Айрапетян М.И., Аршинова М.А.,Чудинов Д.С. Операция O.Swenson – базовая технология хирургии болезни Гиршпрунга. Детская хирургия. 2009; 4:36-39.
29. Пацера М.В. Современные представления о Clostridium difficile – ассоциированной диарее у детей // Здоровье ребёнка. – 2009. – Т. 6. - № 21 – С. 35-42.
30. Поддубный И.В., Исаев А.А., Алиева Э.И. и др. Лапароскопические операции при болезни Гиршпрунга у детей // Материалы 4-го Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – 2005. – С. 362.
31. Поддубный И.В., Козлов М.Ю., Толстов К.Н. и др. Десятилетний опыт лапароскопических операций при аганглиозе толстой кишки у детей // Российский вестник. – 2013. – Т. 3. - № 4. – С. 28-33.
32. Приказ МЗ РФ №231 от 9 июня 2003 г. Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»
33. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Приложение 9 – М.:Литтерра, 2015. – с. 421-36.
34. Разумовский А.Ю. Гераськин А.В., Дронов А.Ф. Эндоскопическая хирургия у детей: современное состояние и перспективы // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2010. – № 1. – С. 29–40.
35. Смирнова Г.И., Манкуте Г.Р. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей. Российский педиатрический журнал.2015; 18 (6): 46-53

36. Стрюковский А.Е., Тараканов В.А., Анохина М.А. и др. Послеоперационная реабилитация детей, перенёсших операции на толстой кишке и в аноректальной зоне // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 7. – С. 114-117.
37. Трухачёва Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica.-2012.-Гэотар-медиа-384 с.
38. Урсова Н.И. Практические подходы к оптимизации микробной экологии пищеварительного тракта у детей//Фарматека.-2017-№11.-С.14-21
39. Федеральные клинические рекомендации « Определение дисбиотических изменений желудочно-кишечного тракта по маркерам содержимого кишечника». Алешкин В.А.,Селькова Е. П., Миронов А.Ю., Затевалов А.М., Волчецкий А.Л., Гудова Н.В. Н.Новгород: « Ремедиум Приволжье» 2016. – 40 с.
40. Фомина И.П., Смирнова Л.Б., Гельфанд Е.Б. Антибиотики в профилактике хирургической инфекции (микробиологические и клинические аспекты) // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. - N9. – С. 35-43
41. Холостова В.В., А.Ф. Дронов, А.Н. Смирнов и др. Хирургическое лечение тотальной формы болезни Гиршпрунга у детей // Хирургия. – 2014. - № 7. – С. 44.
42. Шульпекова Ю.О. Кишечный микробиом как особый орган. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2014; 24(6): 82-88
43. Шумилов П.В., Нетребенко О.К., Дубровская М.И., Мухина Ю.Г. Возможности нутритивной коррекции окислительного стресса у детей с патологией толстой кишки// Трудный пациент том 5, номер , год 2007, С.61-68.

44. Энтеральное питание в лечении хирургических и терапевтических больных. Методические рекомендации (утв. Минздравсоцразвития РФ 08.12.2006 N 6530-РХ).
45. Яковлев С.Я., Журавлева М.В., Проценко Д.Н. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Хирургия): 15–51.
46. Abdur-Rahman L.O., Shawyer A., Vizcarra R. et al. Do geography and resources influence the need for colostomy in Hirschsprung's disease and anorectal malformations? A Canadian association of paediatric surgeons: association of paediatric surgeons of Nigeria survey // Afr. J. Paediatr. Surg. – 2014. – Vol. 11. - № 2. – P. 150-157.
47. Alexander H. et al. Hirschsprung, s disease// J. Pediatr. Surg. Int. – 2006. – Vol. 4. – P. 453–475.
48. 25rd: American Academy of Pediatrics. Clostridium difficile // In Red Book: 2000. Report of the Committee on Infection Diseases. – 2000. – P. 214–216.
49. Amiel J., Sproat-Emison E., Garcia-Barcelo M. et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review // J Med Genet. – 2008. – Vol. 45. – P. 1–14.
50. Antao B., Radhwan T., Samuel M. et al. Short-pouch and low anastomosis Duhamel procedure results in better fecal control and normal defecation pattern // Dis Colon Rectum. – 2005. – Vol. 48. – P. 1791–1796.
51. Aurangzeb, B., Whitten, K.E., Harrison, B., Mitchell, M., Kepreotes, H., Sidler, M., Lemberg, D.A. and Day, A.S. Prevalence of malnutrition and risk of under-nutrition in hospitalized children. Clin Nutr. 2012; 31:35-40.
52. Bagwell C.E., Langham M.R. Jr, Mahaffey S.M. et al. Pseudomembranous colitis following resection for Hirschsprung's disease // J Pediatr Surg. – 1992. – Vol. 27. - № 10. – P. 1261-4.

53. Baxter JA, Al-Madhaki FI, Zlotkin S.H. Prevalence of malnutrition at the time of admission among patients admitted to a Canadian tertiary-care paediatric hospital. Paediatr Child Health. 2014; 19(8):413-417.
54. Boley S.J. New modification of the surgical treatment of hirschsprung's disease. Surgery. 1964 Nov;56:1015-7
55. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health-Syst Pharm 2013;70:195-283.
56. Brink J, Pettifor JM, Lala SG. The prevalence of malnutrition in children admitted to a general paediatric ward at Chris Hani Baragwanath Academic hospital: a cross-sectional survey. SAJCH. 2014; 8(3):112-116
57. Calkins CM. Hirschsprung Disease beyond Infancy.// Clin Colon Rectal Surg.- 2018 -Mar;31(2):51-60.
58. Carcassonne M, Delarue A. Management of Hirschsprung's disease. The definitive operation: which, when, why and how. // Aust. NZJ Surg. – 1984. – Vol. 54. – P. 435–438.
59. Carcassonne M., Guys J.M., Morrison-Lacombe G., Kreitmann B. Management of Hirschsprung's disease: curative surgery before 3 months of age. // J. Pediatr. Surg. – 1989. – Vol. 24. – P. 1032–1034.
60. Chen Y, Nah SA, Laksmi NK, Ong CC, Chua JH, Jacobsen A. et al. Transanal endorectal pull-through versus transabdominal approach for Hirschsprung's disease: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr Surg. 2013; 48(3): 642-51.
61. Chirdan L.B., Uba F.A., Ameh E.A. et al. Colostomy for high anorectal malformation: An evaluation of morbidity and mortality in a developing country // Pediatr. Surg. Int. – 2008. – Vol. 24. – P. 407-10.
62. Chong P.P., Chieng D.C., Low L.Y. et al. Recurrent candidaemia in a neonate with Hirschsprung's disease: fluconazole resistance and genetic relatedness of eight Candida tropicalis isolates // J Med Microbiol. – 2006. – Vol. 55. – P. 423-8.

63. Christina Hecht, Martina Weber, Veit Grote, Efstratia Daskalou, , Laura Dell'Era, Diana Flynn, Konstantinos Gerasimidis, Frederic Gottrand, Corina Hartman, Jessie Hulst, Koen Joosten, Thomais Karagiozoglou-Lampoudi, Harma A. Koetse, Sanja Kolacek, Janusz Ksiazyk, Tena Niseteo, Katarzyna Olszewska, Paola Pavesi, Anna Piwowarczyk, Julien Rousseaux, Raanan Shamir, Peter B. Sullivan, Hania Szajewska, Angharad Vernon-Roberts, Berthold. Disease associated malnutrition correlates with length of hospital stay in children, Clinical Nutrition (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.01.003

64. Ciðdem M.K., Onen A., Duran H. et al. The mechanical complications of colostomy in infants and children: Analysis of 473 cases of a single center // Pediatr. Surg. Int. – 2006. – Vol. 22. P. 671-6.

65. Debnath DJ, Parulekar CV. Profile of under-five malnourished children admitted in a tertiary care teaching hospital in pune, India. Int. J. Prev. Med. 2014; 5 (7): 882–886.

66. Ciofi Degli Atti M, Alegiani SS, Raschetti R, Arace P, Giusti A, Spiazzi R, Raponi M; APACHE Study Group. A collaborative intervention to improve surgical antibiotic prophylaxis in children: results from a prospective multicenter study.// Eur J Clin Pharmacol. 2017 Sep;73(9):1141-1147. doi: 10.1007/s00228-017-2270-y. Epub 2017 Jun 7.

67. De Filippo C., Pini-Prato A., Mattioli G. et al. Genomics approach to the analysis of bacterial communities dynamics in Hirschsprung's disease-associated enterocolitis: a pilot study // Pediatr Surg Int. – 2010. – Vol. 26. - №5. – P. 465–71.

68. Dogan Y, Erkan T, Yalvaç S, Altay S, Cokugras¸ Aydin A Nutritional status of patients hospitalized in pediatric clinic. Turk J Gastroenterol. 2005; 16(4):212-216.

69. Ekenze S.O., Ngaikedi C., Obasi A.A. Problems and outcome of Hirschsprung's disease presenting after 1 year of age in a developing country // World J Surg. – 2011. – Vol. 35. – P. 22-6.

70. 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.
71. Escobar G.J., Puopolo K.M., Wi S. et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns ≥ 34 weeks' gestation // Pediatrics. – 2014. – Vol. 133. - № 1. – P. 30–36.
72. Eurocat Association: [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www. www.eurocat-network.eu
73. Frykman P.K., Short S.S. Hirschsprung-Associated Enterocolitis: Prevention and Therapy // Semin Pediatr Surg. – 2012. – Vol. 21. - № 4. – P. 328–335.
74. 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: A Multicenter Study // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. - № 4. – e0124172.
75. Georgeson K.E., Inge T.H., Albanese C.T. Laparoscopically assisted anorectal pullthrough for high imperforate anus – a new technique // J. Pediatr. Surg. – 2000. - Vol. 35, № 6. – P. 927–930.
76. Gerristen J., Smidt H., Rijkers G.T. De Vos W.N. Intestinal microbiota in human health ana disease the impact of probiotics. // Genes.Nutr.-2011, №6.-P.209-40
77. Gfroerer S., Rolle U. Pediatric intestinal motility disorders // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21. - № 33. – P. 9683–9687.
78. Giuliani S., Betalli P., Narciso A. et al. Outcome comparison among laparoscopic Duhamel, laparotomic Duhamel, and transanal endorectal pull-through: a single-center, 18-year experience // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. – 2011. – Vol. 21. – P. 859–863.

79. Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D. et al. Probiotics for prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 5. – CD006095.

80. Guandalini S. Update on the role of probiotics in the therapy of pediatric inflammatory bowel disease // Expert Rev Clin Immunol. – 2010. - Vol. 6. - № 1. – P. 47–54.

81. Guerra J., Wayne C., Musambe T. et al. Laparoscopic-assisted transanal pull-through (LATP) versus complete transanal pull-through (CTP) in the surgical management of Hirschsprung's disease // J Pediatr Surg. – 2016. – doi: 10.1016 [Epub ahead of print]

82. Hagel S., Scheuerlein H. Perioperative antibiotic prophlaxis and antimicrobial therapy of intra-abdominal infections. Viszeralmedizin 2014; 30: 310-6

83. Hao C.S., Zhan J.H., Gong J.C. et al. Comparison of therapeutic effect between laparoscopic assisted approach with open approach in Hirschsprung disease // J Tianjin Med Univ. – 2009. – Vol. 15. – P. 398–429.

84. Hardy S.P., Bayston R., Spitz L. Prolonged carriage of Clostridium difficile in Hirschsprung's Disease // Archives of Disease in Childhood. – 1993. – Vol. 69. – P. 221-224.

85. Hartman E.E., Oort F.J., Aronson D.C. et al. Quality of life and disease-specific functioning of patients with anorectal malformations or Hirschsprung's disease: a review // Arch Dis Child. – 2011. – Vol. 96. - № 4ю – P. 398-406.

86. Hassan H., Hashish A., Fayad H. et al. Redo Surgery for Hirschsprung’s Disease // Ann.Ped. Surg. – 2008. – Vol. 4 - № 1–2. – P. 42–50.

87. Heimesaat M.M., Granzow K., Leidinger H. et al. Prevalence of Clostridium difficile toxins A and B and Clostridium perfringens enterotoxin A in stool samples of patients with antibiotic-associated diarrhea // Infection. – 2005. – Vol. 33 – P. 340-344.

88. Herek O. Saccharomyces boulardii: a possible addition to the standard treatment and prophylaxis of enterocolitis in Hirschsprung's disease? // Pediatric surgery international. – 2002. – Vol. 18. – N. 5-6. P. 567.
89. Heuckeroth RO Hirschsprung disease — integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes// Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology-2018.- vol.15,- P. 152–167
90. Hirschsprung H. Stuhtragheit Neugeborener infolge Dilatationen und hypertrophie des Colons // Jahruch Kinderheikunde. – 1887. – Vol. 27 – P. 1.
91. Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhya I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? World J Gastroenterol. 2014; 20(5): 1192-210
92. Holschneider A. M., Puri P. (ed.). Hirschsprung's disease and allied disorders. – Springer Science & Business Media, 2007
93. Huang E.Y., Tolley E.A., Blakely M.L. et al. Changes in hospital utilization and management of Hirschsprung disease: analysis using the kids' inpatient database // Ann Surg. – 2013. – Vol. 257. - № 2. – P. 371-5.
94. Hulst JM, Zwart H, Hop WC, Joosten KF. Dutch national survey to test the STRONG kids nutritional risk screening tool in hospitalized children. Clin Nutr Edinb Scotl. 2010; 29(1): 106e11
95. Huong PT, Lam NT, Thu NN, Quyen TC, Lien DT, Anh NQ, Henry EG, Oliver L, Apovian CM, Ziegler TR, Lenders C. Prevalence of malnutrition in patients admitted to a major urban tertiary care hospital in Hanoi, Vietnam. Asia Pac J Clin Nutr. 2014; 23(3):437-444.
96. Inotai A, Nuijten M, Roth E, Hegazi R, Kalo Z. Modelling the burden of disease associated malnutrition. ESPEN J. 2012; 7:e196-204.
97. Joosten KF, Hulst JM. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients. Curr Opin Pediatr. 2008; 20(5):590-596.

98. Keerthiwansa J, Gajealan S, Sivaraja S, Subashini KY. Malnutrition and anaemia among hospitalised children in Vavuniya. Ceylon Med. J. 2014; 59 (4): 141–143.

99. Khazdouz M., Sezavar M., Imani B. et al. Clinical outcome and bowel function after surgical treatment in Hirschsprung's disease // African Journal of Paediatric Surgery. -2015. – Vol. 12. – P. 143-147.

100. Kociolek L.K., Palac H.L., Patel S.J. et al. Risk Factors for Recurrent Clostridium difficile Infection in Children: A Nested Case-Control Study // J Pediatr. – 2015. – Vol. 167. № 2. – P. 384-9.

101. Lake J.I., Heuckeroth R.O. Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2013. – Vol. 305. - № 1. – P. G1-24.

102. Langer J.C., Seifert M., Minkes R.K. One-stage Soave pull-through for Hirschsprung's disease: a comparison of the transanal and open approaches // J Pediatr Surg. – 2000. – Vol. 35. – P. 820–822.

103. Langer J.C. Hirschsprung disease // Fundamentals of Pediatric Surgery. – 2011. – P. 475.

104. Levin D.N., Marcon M.A., Rintala R.J. et al. Inflammatory bowel disease manifesting after surgical treatment for Hirschsprung disease // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2012. – Vol. 55. - № 3. – P. 272-7.

105. Lin S.H. The comparison of two different surgical treatment and care for Hirschsprung's disease // J Minimally Invasive Med. – 2009. – Vol. 4. – P. 586–588.

106. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider St., van den Berghe G, Pichard C. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. Clin Nutr. 2006; 25(2):180–186.

107. Loo V.G., Bourgault A.M., Poirier L. et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 1693-703.

108. Luis L.A., Encinas J.L., Avila L.F. et al. Hirschsprung disease: lessons learned from the last 100 cases // Cir Pediatr. – 2006. – Vol. 19. - № 3. – P. 177–81.

109. Mabula J.B., Kayange N. M., Manyama M. Hirschsprung's disease in children: a five year experience at a University teaching hospital in northwestern Tanzania // BMC Res Notes. – 2014. Vol. 7. – P. 410.

110. Marquez T.T., Acton R.D., Hess D.J. et al. Comprehensive review of procedures for total colonic aganglionosis // J Pediatr Surg. – 2009. – Vol. 44. - № 1. – P. 257-65.

111. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., Fekety R., Elmer G.W., Moyer K.A. et al. A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. JAMA. 1994; 271:1913-8.

112. Mc Laughlin D., Friedmacher F., Puri P. The impact of Clostridium difficile on paediatric surgical practice: a systematic review // Pediatr Surg Int. – 2014. Vol. 30. - № 8. – P. 853-9.

113. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney LN, et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013; 37:460-481.

114. Moeeni V, Walls T, Day AS. Nutritional status and nutrition risk screening in hospitalized children in New Zealand. Acta Paediatr. 2013; 102(9):e419-423.

115. Moore S.W., Rode H., Millar A.J. et al. Familial aspects of Hirschsprung's disease // Eur J Pediatr Surg. – 1991. – Vol. 1. – P. 97–101.

116. Nah S.A., de Coppi P., Kiely E.M. et al. Duhamel pull-through for Hirschsprung disease: a comparison of open and laparoscopic techniques // J Pediatr Surg. – 2012. – Vol. 47. – P. 308–312.

117. Nakamura H, Lim T, Puri P, Probiotics for the prevention of Hirschsprung-associated enterocolitis: a systematic review and meta-analysis.// Pediatr Surg Int. 2018 Feb;34(2):189-193.
118. Niseteo T, Hojsak I. Prevalence of malnutrition in hospitalized children and critically ill children. NT&M, 2013; 31(4):151-155.
119. Oh C., Lee S., Lee S.K. et al. Difference of Postoperative Stool Frequency in Hirschsprung Disease According to Anastomosis Level in a Single-Stage, Laparoscopy-Assisted Transanal Endorectal Pull-Through Procedure // Medicine (Baltimore).- 2016. – Vol. 95. - № 14. – e3092.
120. Pastor A.C., Osman F., Teitelbaum D.H. et al. Development of a standardized definition for Hirschsprung's-associated enterocolitis: a Delphi analysis // J Pediatr Surg. – 2009. – Vol. 44. - №1 – P. 251–6.
121. Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. Clinical Nutrition. 2008; 27:72-76.
122. Pelaseyed T, Bergström JH, Gustafsson JK, Ermund A, Birchenough GM, Schütte A. et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. Immunol Rev. 2014; 260(1): 8-20.
123. Peleschi M.E. Clostridium difficile – Associated Disease // Critical Care Nurse. – 2008. – Vol. 28. - №1. – P. 27-35.
124. Peña A., Bischoff A. Surgical treatment of colorectal problems in children. – Springer, 2015
125. Pini Prato A, Rossi V, Mosconi M, Holm C, Lantieri F, Griseri P, Ceccherini I, Mavilio D, Jasonni V, Tuo G, Derchi M, Marasini M, Magnano G, Granata C, Ghiggeri G, Priolo E, Sposetti L, Porcu A, Buffa P, Mattioli G. A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease. // Orphanet. J. Rare Dis. – 2013. - № 8. – P. 184.
126. Pittalis S, Ferraro F, Puro V. A bundle of care to reduce colorectal surgical infections: an Australian experience. Is it the real revolution? // J Hosp Infect. – 2012. – Vol. 80. №1. – P. 93-4.

127. Purchiaroni F., Tortora A., Gabrielli M., Bertucci F., GiGante G., Ianiro G., Ojetti V., Scarpellini E., Gasbarrini A. The role of intestinal microbiota and the immune system// Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci – 2013.- №17.-P. 323-33.
128. Puri P., Rolle U. Variant Hirschsprung's disease // Semin Pediatr Surg. – 2004. – Vol. 13. - № 4. – P. 293-9.
129. Rangel S.J., Fung M., Graham D.A. et al. Recent trends in the use of antibiotic prophylaxis in pediatric surgery // J Pediatr Surg. – 2011. – Vol. 46. – P. 366–371.
130. Rintala R.J., Lindahl H. Sodium cromoglycate in the management of chronic or recurrent enterocolitis in patients with Hirschsprung's disease // J Pediatr Surg. – 2001. – Vol. 36. - № 7. – P. 1032–5.
131. Rocha GA, Rocha EJ, Martins CV. The effects of malnutrition on the nutritional status of children. J. Pediatr. (Rio J). 2006; 82 (1): 70–74.
132. Sammons J.S., Toltzis P., Zaoutis T.E. Clostridium difficile infection in children / JAMA Pediatr. – 2013. – Vol. 167. – P. 567-73.
133. Sauvat F., Grimaldi C., Lacaille F. et al. Intestinal transplantation for total intestinal aganglionosis: a series of 12 consecutive children // Journal of Pediatric Surgery. – 2008. – Vol. 43. – P. 1833-1838.
134. Schäppi M. G. et al. A practical guide for the diagnosis of primary enteric nervous system disorders //Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2013. – Т. 57. – №. 5. – С. 677-686
135. Schulman J., Dimand R.J., Lee H.C. et al. Neonatal intensive care unit antibiotic use // Pediatrics. – 2015. – Vol. 135. - № 5. – P. 826-33.
136. Schutze G.E., Willoughby R.E. Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. Clostridium difficile infection in infants and children // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131. – P. 196-200.
137. Sergi C. Hirschsprung's disease: Historical notes and pathological diagnosis on the occasion of the 100th anniversary of Dr. Harald Hirschsprung's death // World J Clin Pediatr. – 2015. – Vol. 4. - № 4. – P. 120–125.

138. Sermet-Gaudelus I, Poisson-Salomon AS, Colomb V, Brusset MC, Mosser F, Berrier F, Ricour C. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. Am J Clin Nutr. 2000;72(1):64–70
139. Shapiro H., Thaiss C.A., Levy M., Elinav E. The cross talk between microbiota and the immune system metabolites take center stage// Curr. Opin. Immunol .-2014.-№30.- P.54-62.
140. Sharif K., Beath S.V., Kelly D.A. et al. New perspective for the management of neartotal or total intestinal aganglionosis in infants // Journal of Pediatric Surgery. – 2003. – Vol. 38. - № 1. – P. 25-28.
141. Shen D.H., Shi C.R., Chen J.J. et al. Detection of intestinal bifidobacteria and lactobacilli in patients with Hirschsprung's disease associated enterocolitis // World J Pediatr. – 2009. - Vol. 5. - № 3. – P. 201–5.
142. Sheth J., Nour S., Dickinson F. CT images of Hirschsprung's associated enterocolitis: a rare finding // Arch Dis Child. – 2009. – Vol. 94. - №10. – P. 816.
143. Skaba R. Historic milestones of Hirschsprung's disease (commemorating the 90th anniversary of Professor Harald Hirschsprung's death) // J Pediatr Surg. – 2007. – Vol. 42. - № 1. P. 249-51.
144. Slattery J., MacFabe D. F., Frye R. E. The Significance of the Enteric Microbiome on the Development of Childhood Disease: A Review of Prebiotic and Probiotic Therapies in Disorders of Childhood. Clinical Medicine Insights Pediatrics. 2016; 10:91–107
145. Smith B.M., Steiner R.B., Lobe T.E. Laparoscopic Duhamel pullthrough procedure for Hirschsprung's disease in childhood // J Laparoendosc Surg. – 1994. – Vol. 4. - № 4. – P. 273-6.
146. Soll R.F., Edwards W.H. Antibiotic Use in Neonatal Intensive Care // Pediatrics. – 2015. – Vol. 135. - № 5. – P. 928-9.
147. Stecher B. The Roles of Inflammation, Nutrient Availability and the Commensal Microbiota in Enteric Pathogen Infection. Microbiol Spectr. 2015; 3(3). doi: 10.1128/microbiolspec.MBP-0008-2014.

148. Suita S., Taguchi T., Ieiri S. et al. Hirschsprung's disease in Japan: analysis of 3852 patients based on a nationwide survey in 30 years // J Pediatr Surg. – 2005. – Vol. 40. - № 1. P. 197–201.
149. Sulkowski J.P., Cooper J.N., Congeni A. et al. Single-stage versus multi-stage pull-through for Hirschsprung's disease: practice trends and outcomes in infants // J Pediatr Surg. – 2014. – Vol. 49. – P. 1619–1625.
150. Sun X., Ren H., Chen S. et al. Complication analysis of endorectal pull-through radical operation for Hirschsprung disease // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. – 2015. – Vol. 18. - № 5. – P. 459-62.
151. Surana R., Quinn F., Puri P. Evaluation of risk factors in the development of enterocolitis complicating Hirschsprung's disease // Pediatric surgery international. – 1994. – Vol. 9. - № 4ю – P. 234–6.
152. Takawira C., D'Agostini S., Shenouda S. et al. Laboratory procedures update on Hirschsprung disease // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2015. – Vol. 60. - № 5. – P.598-605.
153. Tamma P.D., Sandora T.J. Clostridium difficile infection in children: current state and unanswered questions // J Pediatr Infect Dis Soc. – 2012. – Vol. 1. – P. 230-43.
154. Tang S.T., Wang G.B., Cao G.Q. et al. 10 years of experience with laparoscopic-assisted endorectal Soave pull-through procedure for Hirschsprung's disease in China // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2012. – Vol. 22. – P. 280–284.
155. Tatekawa Y., Muraji T., Takamizawa S. A case report of a patient with near-total intestinal aganglionosis followed by the role of extended myectomy and synbiotics therapy // Journal of Pediatric Surgery. – 2007. Vol. 42. – P. 9-12.
156. Teitelbaum D.H., Qualman S.J., Caniano D.A. Hirschsprung's disease. Identification of risk factors for enterocolitis // Ann Surg. – 1988. – Vol.207. - № 3. – P. 240-4.

157. Thomas D.W., Greer F.R. Probiotics and prebiotics in pediatrics // American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Pediatrics.- 2010. – Vol. 126. - № 6. – P. 1217-31.
158. Topor L., Ulici A., Mãlureanu D. et al. Difficulties in the Diagnostics and Treatment of Near-Total Congenital Megacolon // Chirurgia. – 2014. – Vol. 109. - № 5. – P. 701-704.
159. Vieten D., Spicer R. Enterocolitis complicating Hirschsprung's disease // Semin Pediatr Surg. – 2004. Vol. 13. - № 4. – P. 263–72.
160. Voth D.E., Ballard J.D. Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease // Clin Microbiol Rev. – 2005. – Vol. 18. – P. 247-63.
161. Wang Q., Dong J., Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials // J Pediatr Surg. – 2012. – Vol. 47. - № 1. – P. 241–8.
162. 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. – Vol. 30. - № 1. – P. 105-10.
163. Ward N.L., Pieretti A., Dowd S.E., Cox S.B., Goldstein A.M. Intestinal aganglionosis is associated with early and sustained disruption of the colonic microbiome. Neurogastroenterol Motil. 2012; 24(9): 874-82.
164. Wetherill C., Sutcliffe J. Hirschsprung disease and anorectal malformation // Early Hum Dev. – 2014. – Vol. 90. – № 12. – P. 927-32.
165. WHO. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other health workers. Geneva: World Health Organization; 1999
166. Witvliet M.J., Bakx R., Zwaveling S. et al. Quality of Life and Anxiety in Parents of Children with an Anorectal Malformation or Hirschsprung Disease: The First Year after Diagnosis // Eur J Pediatr Surg. – 2016. – Vol. 26. - № 1. – P. 2-6.

167. World Health Organization, Essential Nutrition Actions: Improving Maternal, Newborn, Infant and Young Child Health and Nutrition, WHO Document Publications Services, Geneva, Switzerland, 2013

168. Xia X., Li N., Wei J. et al. Single-incision laparoscopic versus conventional laparoscopic surgery for Hirschsprung's disease: A comparison of medium-term outcomes // J Pediatr Surg. – 2016. – Vol. 51. - № 3. – P. 440-3.

169. Yan Z, Poroyko V, Gu S, Zhang Z, Pan L, Wang J. et al. Characterization of the intestinal microbiome of Hirschsprung's disease with and without enterocolitis. Biochem Biophys Res Commun. 2014; 445(2): 269-74

170. Yellanthoor RB, Shah VK. Prevalence of nutrition among under-five year old children with acute lower respiratory tract infection hospitalized at Udupi district hospital. Arch. Pediatr. Infect. Dis. 2014; 2 (2): 203–206.

171. Yu LC, Shih YA, Wu LL, Lin YD, Kuo WT, Peng WH et al. Enteric dysbiosis promotes antibiotic-resistant bacterial infection: systemic dissemination of resistant and commensal bacteria through epithelial transcytosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014; 307(8): 824-35.

172. Zhang S., Li J., Wu Y. et al. Comparison of Laparoscopic-Assisted Operations and Laparotomy Operations for the Treatment of Hirschsprung Disease: Evidence From a Meta-Analysis // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol.94. - № 39. – e1632.

173. Ziad F., Katchy K.C., Al Ramadan S. et al. Clinicopathological features in 102 cases of Hirschsprung disease // Ann Saudi Med. – 2006. – Vol. 26. - № 3. – P. 200–4.