

Сытьков В.В., Поддубный И.В., Боровик Т.Э., Яцык С.П., Дьяконова Е.Ю., Козлов М.Ю., Малашенко А.С., Окулов Е.А.

ОПТИМИЗАЦИЯ КОРМЛЕНИЯ ДЕТЕЙ С АГАНГЛИОЗОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ НА ФОНЕ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Национальный научно-практический центр здоровья детей;
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;
Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ

Sytkov V.V., Poddubny I.V., Borovik T.E., Yatsyk S.P., Dyakonova E.Yu., Kozlov M.Yu., Malashenko A.S., Okulov E.A.

OPTIMIZATION OF FEEDING IN CHILDREN WITH COLON AGANGLIOSIS RECEIVING A PROBIOTIC THERAPY

“National Scientific and Practical Center of Children's Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation;
The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation;
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov;
Morozov Children's City Clinical Hospital

Резюме

В статье обсуждается дискуссионный вопрос назначения пробиотиков и продуктов энтерального питания у детей с аганглиозом толстой кишки.

В ходе проспективного исследования было установлено, что использование в предоперационный период болезни Гиршпрунга качественного анализа кала на токсины А и В *Clostridium difficile* помогает определить тактику антибактериальной терапии, а комплексное применение пробиотического препарата и продукта энтерального питания в периоперационном периоде играет важную роль в профилактике тяжелых осложнений, таких как энтероколит и антибиотико-ассоциированная диарея.

Ключевые слова: дети, пробиотики, аганглиоз толстой кишки, болезнь Гиршпрунга, ванкомицин, *Clostridium difficile*, высокобелковая, высококалорийная смесь для энтерального питания, энтероколит, антибиотико-ассоциированная диарея

Abstract

The article discusses an issue of prescribing probiotics and enteral nutrition products in children with colon agangliosis.

In a prospective study, it was found, that the use of a qualitative stool test for *Clostridium difficile* toxins A and B during pre-operative period of Hirschsprung disease helps to determine the tactics for antibacterial therapy, and the integrated use of a probiotic preparation and an enteral nutrition product in the perioperative period plays an important role in the prevention of severe complications, such as enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea.

Key words: children, probiotics, colon agangliosis, Hirschsprung disease, vancomycin, *Clostridium difficile*, high-protein, high-calorie enteral nutrition, enterocolitis, antibiotic-associated diarrhea

Введение

Энтероколит, ассоциированный с болезнью Гиршпрунга (БГ), был впервые описан в конце XIX века датским ученым Г. Гиршпрунгом, который включил его в число признаков врожденного мегаколона [1]. Это воспалительный процесс в кишечнике, клинически характеризующийся лихорадкой, болями и вздутием живота, диареей, сепсисом [2]. В настоящее время энтероколит – ведущая при-

чина заболеваемости, а в половине случаев смертности, связанных с БГ [3]. Несмотря на множество возможных причин, биологические механизмы, лежащие в основе энтероколита, мало изучены [4]. Неудачи в распознавании БГ в раннем постнатальном периоде увеличиваются с 18 до 50% у детей с энтероколитом [5]. По результатам исследования Surana R. et al. (1994), заболеваемость энтероколитом, ассоциированным с БГ, составила 24% у детей

с постановленным диагнозом аганглиоза после первой недели жизни по сравнению с 11% у больных с установленным диагнозом в течение первой недели жизни [6]. В то время как любой пациент с БГ имеет риск развития энтероколита, существуют и предрасполагающие факторы, увеличивающие этот риск. К ним относятся семейный анамнез, трисомия по 21-й хромосоме, агангиоз протяженного сегмента и предыдущие эпизоды энтероколита [7].

Большинство авторов считают, что некоторые дети имеют предрасположенность к развитию энтероколита, ассоциированного с болезнью Гиршпрунга, и что один эпизод энтероколита может увеличить риск последующих случаев заболевания независимо от проводимой терапии [7, 8, 9].

С целью профилактики энтероколита некоторые специалисты предлагают проводить плановые клизмы, что способствует уменьшению стаза каловых масс и снижению бактериальной нагрузки, что в конечном счете ослабляет вздутие толстой кишки [5]. В связи с незрелостью иммунной системы дети раннего возраста подвержены более высокому риску развития энтероколита, и поэтому требуют частой оценки состояния кишки.

Для профилактики колита используются пробиотические препараты, которые могут быть эффективными и в предотвращении энтероколита, ассоциированного с БГ [9, 10, 11, 12]. D.H. Shen et al. (2009) сообщили о заметном уменьшении *Lactobacillus* sp. и *Bifidobacteria* sp. у детей с энтероколитом [13]. Исследователи предполагают, что восстановление уровня этих штаммов-комменсалов может привести к бактериальному равновесию и тем самым предупредить развитие энтероколита. Кроме того, O. Herek (2002) предположил, что пробиотическая терапия с использованием *Saccharomyces boulardii* может быть эффективной в отношении энтероколита, обусловленного присутствием *C. difficile*, поскольку данный пробиотик способен стимулировать секрецию IgA и продуцировать протеазу, инактивирующую эндотоксин *C. difficile* [14].

Патогенез развития энтероколита достаточно сложен и недостаточно изучен (рис. 1) [15].

X. Wang et al. (2015) провели проспективное многоцентровое рандомизированное и контролируемое исследование для оценки влияния оральных пробиотиков на частоту и тяжесть Гиршпрунг-ассоциированного энтероколита. В результате исследования установлено, что частота развития энтероко-

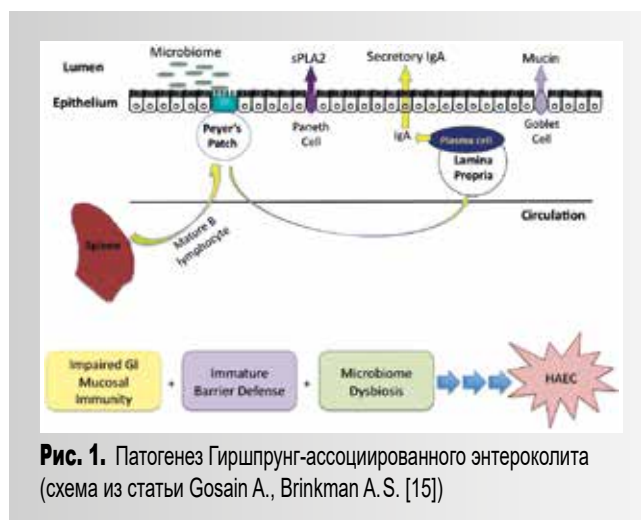


Рис. 1. Патогенез Гиршпрунг-ассоциированного энтероколита (схема из статьи Gosain A., Brinkman A.S. [15])

лита в группе детей, получавших пробиотики, была значительно ниже по сравнению с контрольной группой. Тяжесть клинических проявлений энтероколита также заметно снизилась. Кроме того, пробиотики сбалансировали выработку Т-лимфоцитов, в связи с чем исследователи пришли к выводу, что пробиотические препараты не только значительно уменьшают заболеваемость энтероколитом, но и облегчают его течение [16]. Антибиотики являются основой терапии Гиршпрунг-ассоциированного энтероколита. Клиническое подозрение на энтероколит должно побудить к раннему назначению антибиотиков с целью предотвращения усиления тяжести заболевания [17]. В дополнение к избыточному бактериальному росту в кишке, полагают, что изменения в бактериальной структуре [18] и появление некоторых патогенных микроорганизмов (*Cl. difficile*, *Candida* sp., *Rotavirus*) могут увеличить риск энтероколита [19, 20].

Анализ зарубежной и отечественной научной литературы по вышеизложенной теме позволил сформулировать **цель исследования** – оценить роль качественного анализа кала на токсины А и В *Clostridium difficile* перед радикальной операцией для оптимизации антибактериальной терапии и эффективность использования пробиотического препарата и продукта энтерального питания в профилактике развития грозных осложнений у детей, оперированных по поводу болезни Гиршпрунга [20].

Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое проспективное исследование.

Критерии включения:

- * дети в возрасте от 3 до 6 лет;
- * аганглиоз толстой кишки с характерной клинической картиной заболевания и подтвержденным с помощью ирригографии и биопсии диагнозом.

Критерии не включения:

- * наличие соматической патологии;
- * наличие инфекционной патологии;
- * прием пробиотиков в последние 3 мес.

Условия проведения

Исследование проводилось в отделении неотложной и плановой хирургии и отделении питания здорового и больного ребенка ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России и в отделении плановой хирургии Морозовской ДГКБ в период с октября 2015-го по ноябрь 2016 г.

Пациенты

Проведен сравнительный анализ 40 детей в возрасте от 3 до 6 лет с болезнью Гиршпрунга. Основную группу составили 20 детей (мальчиков – 17, девочек – 3), дополнительно получавших в до- и послеоперационном периодах в составе основных лечебных мероприятий (очистительные и сифонные клизмы, антибактериальная терапия) пробиотический препарат в возрастной дозировке и высокобелковую высококалорийную безлактозную смесь для энтерального питания, обогащенную витаминно-минеральным комплексом.

В группу сравнения было включено 20 больных той же возрастной категории (мальчиков – 18, девочек – 2) с аналогичным диагнозом, которые не получали пробиотик и находились на традиционном для хирургического стационара питании.

Методы исследования

У пациентов обеих групп в соответствии с медико-экономическим стандартом оценивали общесоматический статус, общеклинический анализ крови (ОАК), уровни острофазных и короткоживущих белков сыворотки крови, дополнительно у основной группы использовали экспресс-анализ кала на токсины А и В Clostridium difficile (Duo Toxin A + B-Test VEDA.LAB). В группе сравнения применялась традиционная антибактериальная схема без учета экспресс-анализ кала на токсины А и В Clostridium difficile. Динамика указанных показателей отслеживалась после оперативной коррекции на 5-е и 14-е сутки.

Содержание острофазных белков и С-реактивного белка, «нутрициологического маркера» (альбумина) определяли методом лазерной нефелометрии на иммунном анализаторе «Image» Beckman coulter USA с использованием коммерческих моноспецифических антисывороток и калибраторов той же фирмы.

Показатели периферической крови определялись на проточном счетчике среднего класса Cobas Micros 18 OT (ABX, Франция), позволяющем одновременно анализировать 18 гематологических параметров, включая также процентное содержание и абсолютный подсчет 3 популяций лейкоцитов.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

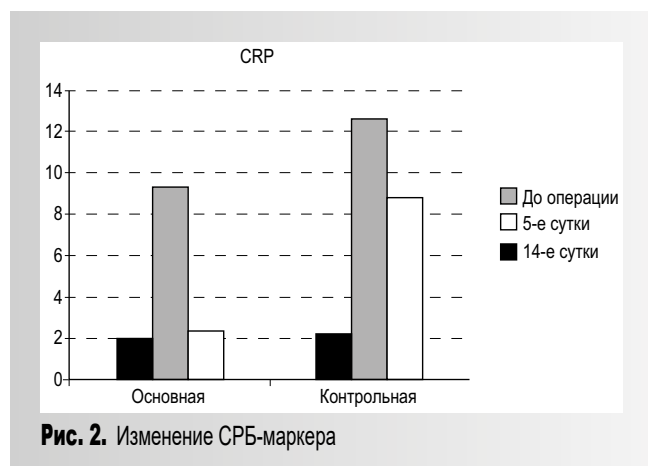
Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программ Microsoft Excel 2003, Statistica 6. Обработка включала создание автоматизированного архива и статистический анализ. Проведен анализ распределения признаков и их числовых характеристик (средние значения, стандартное отклонение). Достоверность различий оценивалась по t – критерию Стьюдента (t) для независимых и связанных выборок при значениях вероятности $p < 0,05$. Различия групп расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Из 40 наблюдаемых пациентов у большинства (85%) детей до поступления в стационар имелись различной степени выраженности признаки белково-энергетической недостаточности. У всех больных отмечались сниженный Z-score ИМТ/возраст, а также изменения в белковом составе (снижение общего белка сыворотки крови ($p < 0,05$) и уровня транспортного белка (трансферрин) ($p < 0,05$), альбумина ($p < 0,05$). В послеоперационном периоде у детей имело место выраженное нарастание уровня С-реактивного белка ($p < 0,05$) (рис. 2).

В связи с этим детям основной группы за неделю до операции и с 3-х послеоперационных суток назначалась смесь для энтерального питания «Нутриэн стандарт» (состав см. таблицу) по 200–400 мл, что способствовало более раннему прекращению парентерального питания.

Всем детям основной группы совместно с антибактериальной терапией в те же сроки до- и по-



сле реконструктивной операции на толстой кишке в возрастной дозировке назначался пробиотический препарат, который содержит лиофилизированные живые микроорганизмы *Saccharomyces boulardii*. Учитывался тот факт, что *S. boulardii* способны повышать иммунную защиту кишечника, усиливать синтез иммуноглобулинов, в частности – IgA, а также выделять протеазу, которая инактивирует энтеротоксин и цитотоксин *Cl. difficile* [14, 19].

Важно отметить, что показатели общеклинического анализа крови у пациентов обеих групп до операции не выходили за пределы референсных значений.

В основной группе до оперативного вмешательства выявлено 4 (20%) пациента с положительным анализом кала на токсины А и В *Clostridium difficile*. Этим детям была проведена антибактериальная эрадикация ванкомицином с параллельным приемом пробиотического препарата и использованием отечественной специализированной смеси для энтерального питания «Нутриэн стандарт».

Установлено, что после оперативного лечения аганглиоза толстой кишки не было диагностировано ни одного случая энтероколита, в том числе у детей с выявленными ранее токсинами А и В *Clostridium difficile*.

В основной группе в ОАК в раннем послеоперационном периоде (5-е сутки) отмечалось достоверное увеличение сегментоядерных нейтрофилов, СОЭ, СРБ по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$).

Перед выпиской (14-е послеоперационные сутки) показатели, характеризующие воспалительный процесс в анализе крови, достоверно снижались до референсных значений ($p < 0,05$). Продолжительность лихорадки в среднем составляла $4,7 \pm 1,3$ дня.

Все дети в основной группе имели отчетливую прибавку в массе тела, в отличие от пациентов группы сравнения.

В группе сравнения токсины А и В *Clostridium difficile* были выявлены у 3 (15%) больных. Несмотря на проведение антибактериальной терапии до операции, у этих детей в послеоперационном периоде развилась клиника энтероколита.

У всех детей группы сравнения на 5-е послеоперационные сутки также отмечалось увеличение сегментоядерных нейтрофилов, СОЭ, СРБ по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$), однако на 14-е сутки после резекции аганглионарной зоны кишечника у всех пациентов сохранялись изменения лабораторных показателей и имелся различной степени выраженности диарейный синдром. Длительность лихорадочного периода в группе сравнения была достоверно выше ($p < 0,05$) и составляла $8,7 \pm 1,2$ дня. Соответственно, все дети группы сравнения более длительно находились на койке и имели повышенный риск рецидива клостридиальной инфекции.

Таблица. Химический состав и энергетическая ценность смеси «Нутриэн стандарт»

Ингредиенты	Количество	
	в 100 г сухого продукта	в 100 мл восстановленной смеси
Белок, г	18	4
Жиры, г	16	3,6
Углеводы, г	58	12,9
Энергетическая ценность, ккал	448	100
Осмоляльность, мОсм/кг	–	300

Обсуждение

Исследование показало, что проведение качественного анализа кала на наличие токсина А и В *Clostridium 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 применение пробиотика и специализированной смеси для энтерального питания у детей, оперированных по поводу болезни Гиршпрунга, играет важную роль в профилактике развития такого грозного осложнения, как энтероколит, что подтверждается клинико-лабораторными данными.

В ходе проспективного исследования установлено, что всем детям с аганглиозом толстой кишки показано проведение адекватной периоперационной профилактики инфекционных осложнений (в т. ч. энтероколита), при этом обязательным является соблюдение всех принципов антибактериальной терапии с учетом чувствительности, резистент-

ности и тайминга назначаемого препарата. Помимо антибактериальной терапии целесообразно использовать пробиотический препарат и отечественную специализированную смесь для энтерального питания «Нутриэн стандарт». Соблюдение указанных мер позволит предупредить развитие инфекционного энтероколита. В противном случае, несмотря на антибактериальную терапию, у больных, оперированных по поводу БГ, сохраняется высокий риск развития энтероколита.

Выводы:

Сочетанное использование пробиотического препарата, оказывающего влияние на иммунный статус ребенка, и продукта энтерального питания, стабилизирующего нутритивный статус, позволяет облегчить течение послеоперационного периода, снижает воспалительные изменения в периферической крови, сокращает лихорадочный период у больных с болезнью Гиршпрунга.

Литература

1. *Hirschsprung H.* Stuhlträchtigkeit Neugeborener in Folge von Dilation und Hypertrophie des Kolons. Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1888.
2. *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;44 (1):251–256; doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.10.052.
3. *Pini-Prato A., Rossi V., Avanzini S., Mattioli G., Disma N., Jasonni V.* Hirschsprung's disease: what about mortality? *Pediatr Surg Int.* 2011;27:473–478.
4. *Frykman P.K., Short S.S.* Hirschsprung-Associated Enterocolitis: Prevention and Therapy. *Seminars in pediatric surgery.* 2012;21 (4):328–335; doi:10.1053/j.sempedsurg.2012.07.007.
5. *Vieten D., Spicer R.* Enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg.* 2004;13 (4):263–272; doi: 10.1053/j.sempedsurg.2004.10.014.
6. *Surana R., Quinn F., Puri P.* Evaluation of risk factors in the development of enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 1994;9:234–236.
7. *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;55 (3):272–277; doi: 10.1097/MPG.0b013e31824f617a.
8. *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;44 (1):251–256; doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.10.052.
9. *Teitelbaum D.H., Qualman S.J., Caniano D.A.* Hirschsprung's disease. Identification of risk factors for enterocolitis. *Ann Surg.* 1988;207 (3): 240–244; doi: 10.1097/0000658-198803000-00003.
10. *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; doi:10.4137/CMPed.S38338.
11. *Xiaolin Wang, Zhi Li, Zhilin Xu, Zhongrong Wang, Jiexiong Feng.* Probiotics prevent Hirschsprung's disease-associated enterocolitis: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis* (2015) 30: 105–110; doi:10.1007/s00384-014-2054-0.
12. *Johnston B.C., Ma S.S., Goldenberg J.Z., Thorlund K., Vandvik P.O., Loeb M. et al.* Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157:878–888; <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563>.

13. *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;5 (3): 201–205; doi: 10.1007/s12519-009-0038-x.
14. *Herek O.* Saccharomyces boulardii: a possible addition to the standard treatment and prophylaxis of enterocolitis in Hirschsprung's disease? *Pediatr Surg Int.* 2002;18 (5-6):567; doi: 10.1007/s00383-002-0742-2.
15. *Gosain A., Brinkman A.S.* Hirschsprung's Associated Enterocolitis. *Current opinion in pediatrics.* 2015;27 (3):364–369.
16. *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. *Journal of Pediatric Surgery, Volume47, Issue1,241–248.*
17. *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;55 (Pt 4):423–428; doi: 10.1099/jmm.0.46045–0.
18. *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; 26 (5):465–471; doi: 10.1007/s00383-010-2586-5.
19. *Morinville V., McDonald J.* Clostridium difficile-associated diarrhea in 200 Canadian children // *Can J Gastroenterol.* 2005. Vol. 19. №8. P. 497–501.
20. *Сытьков В.В., Поддубный И.В., Козлов М.Ю.* Оптимизация периоперационной антибактериальной терапии при реконструктивных операциях по поводу аганглиоза толстой кишки у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2016. Т. 15. №4. С. 352–357 (*Sytkov V.V., Poddubny I.V., Kozlov M.Y.* Optimizing Perioperative Antibacterial Therapy in Reconstructive Surgery for Colonic Aganglionsis in Children. *Voprosi sovremennoy pediatrii.* 2016;15 (4):352–357. (In Russ.) DOI:10.15690/vsp.v15i4.1585).

Авторы

СЫТЬКОВ Валентин Вячеславович	Детский хирург, аспирант отделения неотложной и плановой детской хирургии ФГАУ «ННПЦЗД» МЗ РФ. 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1. E-mail: val-sytkov@yandex.ru
ПОДДУБНЫЙ Игорь Витальевич	Научный руководитель отделения неотложной и абдоминальной хирургии ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии МГСМУ. 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9
БОРОВИК Татьяна Эдуардовна	Доктор медицинских наук, проф., руководитель отдела питания здорового и больного ребенка ФГАУ «ННПЦЗД» МЗ РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета (Первого МГМУ) им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62. E-mail: nutrborovik@mail.ru
ЯЦЫК Сергей Павлович	Доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, зав. отд. репродуктивного здоровья ФГАУ «ННПЦЗД» МЗ РФ. 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1. E-mail: macadamia@yandex.ru
ДЬЯКОНОВА Елена Юрьевна	Кандидат медицинских наук, зав. отделением неотложной и плановой детской хирургии ФГАУ «ННПЦЗД» МЗ РФ. 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1
КОЗЛОВ Михаил Юрьевич	Зав. отделением неотложной и абдоминальной хирургии ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, кандидат медицинских наук. 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9
МАЛАШЕНКО Антон Сергеевич	Врач – детский хирург отделения неотложной и абдоминальной хирургии ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, кандидат медицинских наук. 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9
ОКУЛОВ Евгений Алексеевич	Кандидат медицинских наук, вед. научный сотрудник отделения неотложной и плановой детской хирургии ФГАУ «ННПЦЗД» МЗ РФ. 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1