

В.В. Сытьков¹, И.В. Поддубный^{1, 2, 3}, М.Ю. Козлов³¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация³ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Оптимизация периоперационной антибактериальной терапии при реконструктивных операциях по поводу аганглиоза толстой кишки у детей

Контактная информация:

Сытьков Валентин Вячеславович, аспирант отделения неотложной и плановой детской хирургии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, e-mail: val-sytkov@yandex.ru

Статья поступила: 07.07.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

352

Обзор посвящен вопросам диагностики, профилактики и лечения гиршпрунгассоциированного энтероколита у детей, оперированных по поводу аганглиоза толстой кишки. Описаны особенности микробиоты у данной категории больных, роль *Clostridium difficile* в этиологии и патогенезе развития патологического состояния, варианты периоперационной антибактериальной профилактики и тайминг назначения препаратов. Анализ результатов оригинальных исследований показал, что решение вопроса оптимизации периоперационной антибактериальной терапии при реконструктивных операциях по поводу аганглиоза толстой кишки у детей является актуальным на сегодняшний день.

Ключевые слова: аганглиоз толстой кишки, периоперационная антибактериальная профилактика, *Clostridium difficile*, микробиота, гиршпрунгассоциированный энтероколит, дети.

(Для цитирования: 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; 15 (4): 352–357. doi: 10.15690/vsp.v15i4.1585)

ОБОСНОВАНИЕ

Актуальную и не решенную в полной мере проблему детской хирургии представляет собой лечение одной из часто встречающихся патологий толстого кишечника — болезни Гиршпрунга у детей [1–3] — и ее осложне-

ний. Каверзность вопроса заключается в атипичности клинических проявлений заболевания, трудностях диагностики и выбора оптимального метода лечения [3].

Унаследованная аномалия развития толстой кишки была впервые обнаружена в конце XIX века датским

Valentin V. Sytkov¹, Igor V. Poddubny^{1, 2, 3}, Michail Yu. Kozlov³¹ Scientific Center of Children Health, Moscow, Russian Federation² Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation³ Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Optimizing Perioperative Antibacterial Therapy in Reconstructive Surgery for Colonic Agangliosis in Children

The review examines the diagnosis, prevention and treatment of Hirschsprung-associated enterocolitis in children operated for colonic agangliosis. It describes the features of microbiota in these patients, the role of *Clostridium difficile* in the etiology and pathogenesis of pathological conditions, options of perioperative antibiotic prophylaxis, and drug prescription timing. Analysis of original research results has shown that the issue of optimization of the perioperative antibacterial therapy in reconstructive surgery for colonic agangliosis in children is relevant at the moment.

Key words: colonic agangliosis, perioperative antibiotic prophylaxis, *Clostridium difficile*, microbiota, Hirschsprung-associated enterocolitis, children.

(For citation: Sytkov Valentin V., Poddubny Igor V., Kozlov Mikhail Yu. Optimizing Perioperative Antibacterial Therapy in Reconstructive Surgery for Colonic Agangliosis in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (4): 352–357. doi: 10.15690/vsp.v15i4.1585)

педиатром Гарольдом Гиршпрунгом (H. Hirschsprung), который включил патологию в описание признаков врожденного мегаколона. Клинически заболевание характеризуется лихорадкой, вздутием живота, диареей и сепсисом. В настоящее время энтероколит обуславливает до 50% случаев летальных исходов от болезни Гиршпрунга [4]. Несмотря на разнообразие рассматриваемых в научной литературе этиологий болезни, биологические механизмы, лежащие в ее основе, изучены недостаточно [5].

Любой пациент с болезнью Гиршпрунга имеет опасность развития энтероколита. К предрасполагающим факторам, увеличивающим этот риск, относятся семейный анамнез, трисомия по хромосоме 21, аганглиоз протяженного сегмента, а также предыдущие эпизоды синдрома нарушения пищеварения [6]. Большинство авторов сходятся во мнении, что некоторые дети имеют предрасположенность к развитию энтероколита, ассоциированного с болезнью Гиршпрунга, и что имевший место эпизод заболевания становится предвестником дальнейших случаев воспаления независимо от терапии [7, 8]. С целью профилактики энтероколита некоторые специалисты предлагают проводить плановые клизмы. Как полагают, в связи с незрелостью иммунной системы маленькие дети больше подвержены риску энтероколита, поэтому требуют частой оценки состояния кишки. Таким образом, проведение плановой клизмы поможет уменьшить стаз каловых масс и бактериальную нагрузку, уменьшив тем самым вздутие толстой кишки [9].

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ЭНТЕРОКОЛИТА

Пробиотики активно используются в педиатрии и могут быть полезными в предотвращении энтероколита, ассоциированного с болезнью Гиршпрунга. Так, D. H. Shen и соавт. в своем исследовании [10] сообщили о заметном уменьшении популяций *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacteria* у детей с энтероколитом. Исследование заключалось в том, что в течение первых трех дней после поступления в стационар по утрам брался образец стула у 30 пациентов с болезнью Гиршпрунга (возраст от 2 нед до 2 лет), а также у 15 здоровых детей без патологии (группа контроля). Никто из детей не получал пробиотиков или антибиотиков, по крайней мере за 7 сут до сбора анализа. У всех пациентов с болезнью Гиршпрунга диагноз был подтвержден в результате гистохимического исследования. Эти дети были разделены на две группы: пациенты с клинической картиной энтероколита ($n = 10$) и пациенты без энтероколита ($n = 20$). Фекальные бифидобактерии и лактобациллы были подсчитаны в режиме реального времени методом полимеразной цепной реакции с использованием традиционного интeкалирующего красителя SYBR Green I (США). Данные были проанализированы с использованием программы SAS v. 12.6 for Windows. Все тесты были двусторонними, а значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Ученые предполагают, что восстановление уровня этих штаммов-комменсалов поможет урегулировать бактериальное равновесие и тем самым сыграет профилактическую роль в развитии энтероколита. О. Нерек высказал

мнение, что пробиотическая терапия с использованием дрожжевых грибов *Saccharomyces boulardii* может быть полезной против энтероколита, обусловленного *Clostridium difficile*, благодаря их способности стимулировать секрецию иммуноглобулина (Ig) A и продуцировать протеазу, инактивирующую эндотоксин *C. difficile* [11]. X. Wang и соавт. в проспективном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании с оценкой влияния оральных пробиотиков на частоту и тяжесть гиршпрунгассоциированного энтероколита [12] обнаружили, что частота воспалительной патологии в группе детей, получавших пробиотики, была значительно ниже по сравнению с контрольной. Заметно снизилась и тяжесть энтероколита. Кроме того, пробиотики сбалансировали Т лимфоциты, нормализовав их содержание в популяции. Также наблюдались значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов (TNF α , IFN γ , IL 6) и заметное увеличение уровня противовоспалительного цитокина IL 10, в связи с чем исследователи пришли к выводу, что пробиотики как сдерживают процессы, запускающие развитие болезни, так и уменьшают выраженность ее течения [12]. Антибиотики являются основой терапии гиршпрунгассоциированного энтероколита [13]. Клиническое подозрение на заболевание должно побудить к раннему назначению антибиотиков с целью предотвращения его тяжелого течения [13]. В дополнение к избыточному бактериальному росту, полагают, что изменения в бактериальной структуре и появление некоторых патогенных микроорганизмов (*C. difficile*, *Candida sp.*, *Rotavirus*) могут увеличить риск развития энтероколита [14]. Для того чтобы избежать осложнений от септицемии, важно не только диагностировать энтероколит, но и своевременно приступить к соответствующей антимикробной терапии. В лечении детей с подозрением на гиршпрунгассоциированный энтероколит используют антибактериальные препараты широкого спектра действия, в т.ч. для внутривенных инфузий [12].

Детям без энтероколита в качестве профилактики некоторые специалисты эмпирически назначают метронидазол (для борьбы с анаэробными микроорганизмами, в т.ч. *C. difficile*, вызывающей энтероколит) [12, 15]. Как можно скорее приступают к проведению оросительных клизм теплым солевым раствором [15]. По рекомендациям R. J. Rintala и H. Lindahl [16], в качестве альтернативы антибактериальной терапии можно использовать эмпирически метронидазол и норфлоксацин.

Пациентам с тяжелым энтероколитом и подтвержденным методами лабораторной диагностики наличием *C. difficile* должно помочь добавление к антибиотикотерапии перорального или ректального ванкомицина. К сожалению, исследования по оценке эффективности антимикробных препаратов или схем лечения энтероколита в настоящее время отсутствуют [12].

Кал должен быть отправлен на микробиологическое исследование для выявления возбудителей, а также для исключения инфекционной этиологии (например, *Shigella*). Значительные кандидозные поражения следует лечить противогрибковыми препаратами, такими как флуконазол [12]. Изучение микробных геномов является потенциально мощным инструментом для оценки микро-

флоры кишки и может дать представление о патогенезе энтероколита [12]. Некоторые авторы предполагают, что анализ бактериального состава стула у пациентов с энтероколитом способен помочь в выборе тактики антибиотикотерапии [15].

В многочисленных работах подчеркивается, что послеоперационные хирургические инфекции являются наиболее распространенными внутрибольничными осложнениями, удлиняющими пребывание в стационаре и подразумевающими увеличение расходов [17]. Назначение антибиотиков незадолго до оперативного вмешательства эффективно для профилактики таких осложнений. Однако неправильное использование профилактической схемы, с точки зрения выбора препарата и продолжительности приема, может привести к появлению резистентных микроорганизмов [17]. Более того, неадекватный тайминг профилактических мероприятий также снижает их эффективность [17].

Использование антибиотикопрофилактики в педиатрической практике недостаточно освещено в научной литературе. Существующие данные подвергаются критике из-за нерационального проведения предупредительных мер, ненадлежащего назначения цефалоспоринов 3-го поколения и продолжительности профилактики более одного дня [18, 19].

Вместе с тем открытым остается вопрос о хирургической антибиотикопрофилактике. Так, M. Ciofi Degli Atti и соавт. придерживаются мнения о необходимости проведения мероприятий по повышению качества антибиотикопрофилактики у детей на уровне лечебных учреждений [17].

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ С АГАНГЛИОЗОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Исследование микробиоценоза у детей с болезнью Гиршпрунга требуется как для адекватного проведения предоперационной подготовки, так и для ведения этих пациентов после хирургического вмешательства [20]. Так, А.А. Гусев, изучив показатели микробиоценоза толстой кишки у детей с этим заболеванием [20], наблюдал, как у больных с субкомпенсированной формой болезни происходило снижение общего количества кишечной палочки при повышении содержания ее неполноценных форм (до 50%). Отмечалось значительное нарастание объема патогенной микрофлоры, в частности микроорганизмов, коагулирующих плазму (таких как стафилококки, гемолизирующая кишечная палочка, грибы рода *Candida* и др.) [20]. У больных с декомпенсированной формой болезни Гиршпрунга общее количество кишечной палочки снижалось более интенсивно (например, в отношении гемолизирующей кишечной палочки — в 60 раз), а лактозонегагивные энтеробактерии, напротив, определялись в максимальных значениях (кокковых форм в общей сумме микробов было в 2,6 раза больше). Объемное содержание условно-патогенных энтеробактерий, в т.ч. грибов рода *Candida*, тоже превышало показатели группы сравнения [20]. Как отмечалось выше, энтероколит, протекающий на фоне выраженного нарушения микробиоценоза с активацией патогенной и условно-патогенной микрофлоры [20], представляет одно из опасных

осложнений на постхирургическом этапе и может привести к расстройству микроциркуляции с последующей перфорацией и развитием перитонита [21]. Микробная роль в развитии энтероколита «подозревалась» давно и впервые была описана более 50 лет назад. Так, *C. difficile* может, хотя и не во всех случаях, являться возбудителем энтероколита [5].

РОЛЬ *C. DIFFICILE* В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ЭНТЕРОКОЛИТА

Роль *C. difficile* в этиологии диареи у детей с болезнью Гиршпрунга изучалась в длительном проспективном исследовании [21].

Микрофлора кишечника здорового организма проявляет защитные свойства, а нормальная кислотность желудка разрушает споры патогенных *C. difficile*. При этом антибактериальные препараты, подавляя рост нормальной микрофлоры, не способны уничтожить *C. difficile* [22]. В многочисленных экспериментах на животных было продемонстрировано явление так называемой колонизационной резистентности, то есть эффективность самостоятельного подавления роста *C. difficile* нормальной кишечной микрофлорой [22–24]. Общепризнанным фактором риска развития *C. difficile*-ассоциированных заболеваний является применение антибиотиков [23]. Антибиотикотерапия выполняет роль триггера, нарушающего микроэкосистему и аминокислотный состав кишечной среды, создавая тем самым необходимые условия для роста возбудителя и снижая колонизационную резистентность организма [23, 24]. Описаны крайне тяжелые и случаи летальных исходов при *C. difficile*-инфекциях у детей с болезнью Гиршпрунга [25]. Такие псевдомембранозные колиты при невосприимчивости к медикаментозной терапии могут потребовать хирургического лечения [26].

Из более чем 400 штаммов *C. difficile* заболевания вызывают только те, которые продуцируют токсины. Ядовитые вещества после эндоцитоза эпителиальными клетками толстого кишечника повреждают актин цитоскелета, обуславливая гибель клеток [27]. Помимо непосредственного цитотоксического действия токсинов на слизистую оболочку кишки большое значение имеет нарушение метаболизма некоторых естественных субстратов, связанное с уменьшением количества нормальной микрофлоры [24].

Известно, что механизм воздействия энтеротоксина А основан на связи со специфическими рецепторами щеточной каемки кишечника [27]. Цитотоксический эффект вызывающего апоптоз токсина В выражен в 1000 раз сильнее, чем у токсина А. Таким образом, модификация белков энтероцитов, вызванная обоими клостридиальными токсинами, приводит к гибели клеток [27]. Оба токсина стимулируют макрофаги и моноциты, что посредством IL 8 способствует инфильтрации тканей нейтрофилами [27–29]. Воспаление в кишечнике обуславливает развитие диареи и формирование псевдомембран. Антитела к токсинам, предотвращая присоединение последних к клеткам, тем самым предупреждают гибель энтероцитов и развитие клинической картины заболевания [27, 28].

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ

В настоящее время частота осложнений хирургических вмешательств при болезни Гиршпрунга, по данным исследователей, колеблется от 22,7 до 38,5% [30].

Необходимо отметить, что профилактические мероприятия по развитию *C. difficile*-обусловленной инфекции заключаются в разумном использовании антибиотиков, а недопущение рецидивов достигается с помощью повышения колонизационной резистентности кишечника [31].

Проблема периоперационной антибактериальной терапии и антибиотикопрофилактики в детской хирургии является актуальной в настоящее время [18, 32]. Так, гнойная инфекция в послеоперационном периоде считается одним из наиболее распространенных осложнений при хирургической коррекции врожденных аномалий толстой кишки [32, 33]. Требования к назначению антибиотиков включают отказ от длительного их применения в пред- и послеоперационном периодах (переход к коротким курсам: единственное введение — интраоперационно, повторно — в течение 1–3 дней) [34]. Адекватная антибактериальная терапия подразумевает различные схемы и комбинации препаратов (селективная деконтаминация) [34]. При угрозе развития сепсиса используют антибиотики резерва [34].

А.В. Бирюков в исследовании результатов профилактики послеоперационных инфекционных осложнений при реконструктивных операциях на кишечнике у детей использовал индивидуально подобранные антибактериальные схемы [35]. Деконтаминация кишечника путем энтерального введения препаратов позволила улучшить показатели течения ближайшего послеоперационного периода по сравнению с парентеральным способом антибиотикопрофилактики: сроки госпитализации сократились в 1,5–2 раза, антибактериальная терапия в послеоперационном периоде была завершена в среднем на 4–6 дней раньше, статистически достоверно в более ранние сроки у пациентов нормализовались температурный режим, воспалительные явления в формуле крови, пассаж по желудочно-кишечному тракту [35].

По мнению других авторов [34, 36], в предоперационном периоде лучшими характеристиками пользуется быстрая внутривенная инфузия, обеспечивающая необходимые концентрации препарата в крови и тканях в короткие сроки. Однако препараты, для которых быстрое введение сопряжено с опасностью развития общих и/или местных побочных реакций, вводят внутривенно капельно. Внутримышечно используют препараты, требующие малые объемы растворителя, не вызывающие местных резких болевых ощущений (например, аминогликозиды). Заметим, что при внутримышечном введении пик концентрации в крови достигается медленнее. Перорально антибиотики для профилактики инфекционных осложнений в хирургии назначают редко из-за медленного и неполного всасывания многих оральных лекарственных форм, а также в связи с влиянием на биодоступность патологических факторов [34, 35].

В исследовании Р.М. Давлятова изучалось применение эндолимфатической антибиотикотерапии у детей с болезнью Гиршпрунга [37]. Установлено, что приме-

нение регионарной эндолимфатической антибиотикотерапии, особенно в комбинации с направленным транспортом антибиотиков, позволило значительно улучшить результаты лечения больных [37]. Короткие курсы антибиотикопрофилактики снижают опасность селекции и распространения резистентных штаммов возбудителей и развития госпитальных инфекций, оказывают меньшее подавляющее действие на нормальную микрофлору организма больного [34].

R. F. Soll и W. H. Edwards предлагают сократить ненужное использование антибиотиков за счет улучшения диагностических и клинических подходов [36]. Так, использование новых методов идентификации генов бактерий помогут увеличить использование стандартных посевов крови, особенно при исключении системной инфекции [36]. Более сложные подходы по выявлению детей с риском раннего развития сепсиса могут привести к снижению эмпирического антибактериального лечения [17]. Применение профилактических антимикробных препаратов (например, флуконазола) для профилактики кандидоза должно быть также тщательно продумано [36].

А.Е. Стрюковский и соавт. проанализировали послеоперационный период у детей, перенесших операции на толстой кишке [33]. По данным бактериологического исследования, выполненного в послеоперационном периоде, в 100% случаев диагностирован дисбиоз кишечника. Коррекция микрофлоры толстой кишки проводилась по методике селективной деконтаминации. В качестве антибактериальных препаратов использовались Селемицин, Фузидин, а также противогрибковые средства. Терапия дисбактериоза кишечника сочеталась с ферментотерапией и энтеросорбцией. Лечение началось между этапами хирургического вмешательства и продолжалось в послеоперационном периоде (в стационарных или амбулаторных условиях) под контролем показателей анализа кала. По результатам исследования, такая схема позволила в 2,5 раза по сравнению с группой контроля сократить длительность коррекции дисбиоза кишечника [33].

Как отмечалось выше, антибиотики — это препараты выбора в лечении гиршпрунгассоциированного энтероколита [14]. К сожалению, в настоящее время не существует четких схем лечения патологии. J. Sheth и соавт. предлагают таким пациентам сразу назначать ампициллин, гентамицин и метронидазол под контролем показателей гемодинамики [38]. J. C. Langer и соавт. настаивают на эмпирическом назначении метронидазола для борьбы с анаэробными микроорганизмами с целью профилактики энтероколита [15]. R. J. Rintala и H. Lindahl предлагают использовать метронидазол и норфлоксацин для эмпирической антибактериальной терапии [16]. Для лечения тяжелых форм энтероколита в схему лечения к основным препаратам рекомендовано добавлять пероральный или ректальный ванкомицин [12, 34]. Несмотря на привлекательность антибиотикопрофилактики с целью предотвращения повторяющихся эпизодов гиршпрунгассоциированного энтероколита, в настоящее время нет доказательств ее эффективности; кроме того, возникает риск селекции резистентных штаммов микроорганизмов.

Тем не менее немногие специалисты при первых признаках и симптомах энтероколита у детей безбоязненно запускают в ход антибиотикотерапию [5].

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы лечения болезни Гиршпрунга у детей остаются нерешенными, поэтому представляют актуальную проблему современной медицины. Известно, что основным методом лечения аномалии развития толстой кишки является хирургический, в т.ч. различные его методики и модификации. Ученые всегда пытались выбрать наиболее безопасный и надежный хирургический метод, обеспечивающий, с одной стороны, меньшие объем кровопотери и число осложнений, с другой — более короткие сроки госпитализации и ограниченное время операции. В настоящее время широкое распространение получил лапароскопический метод лечения болезни Гиршпрунга. В исследованиях убедительно продемонстрированы преимущества данного метода, а именно: эффективность, безопасность, атравматичность, малая кровопотеря, небольшие внутрибрюшинные обсеменения, меньшая адгезии кишечника.

Основными осложнениями хирургических вмешательств являются энтероколит и внутрибольничная инфекция. Учитывая тот факт, что лечение осложнений связано с введением антибактериальных препаратов, наиболее актуальным остается вопрос оптимизации периоперационной противомикробной терапии. Несмотря на активные исследования в области разработки тактики периоперационного ведения пациентов, единого мнения по данному вопросу не существует. Данные литературы подвергаются критике из-за чрезмерного использования

антибиотикопрофилактики, ненадлежащего назначения цефалоспоринов 3-го поколения. Кроме того, доказано, что прием антибиотиков подавляет рост нормальной микрофлоры, но не влияет на *C. difficile*, в связи с чем возникает риск развития *C. difficile*-ассоциированных заболеваний. Наиболее тяжелые случаи таких осложнений фиксируются у детей с болезнью Гиршпрунга. Разумное использование антибиотиков является главным профилактическим мероприятием, а повышение колонизационной резистентности кишечника — основным способом профилактики рецидивов данных состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время вопрос оптимизации периоперационной антибактериальной терапии при реконструктивных операциях по поводу аганглиоза толстой кишки у детей с разработкой тайминга и четких схем приема лекарственных средств, которые позволят сократить развитие осложнений и обеспечить максимальную эффективность хирургических вмешательств с сохранением высокого качества жизни пациентов, является особенно актуальным.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

В.В. Сытьков <http://orcid.org/0000-0001-6152-5693>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ибодов Х., Латифов Ш., Рофиев Р. Оптимизация предоперационного периода болезни Гиршпрунга у детей // *Здравоохранение Таджикистана*. — 2010. — № 2. — С. 31–36. [Ibodov Kh, Latifov Sh, Rofiev R. The optimization of the preparation before of operation with Hirschsprung disease of children. *Zdravookhranenie Tadzhikistana*. 2010;(2):31–36. (In Russ).]
2. Киргизов И.В., Винярская И.В., Линник А.В., и др. Хирургическое лечение и качество жизни детей с болезнью Гиршпрунга // *Практика педиатра*. — 2013. — № 5. — С. 7–12. [Kirgizov IV, Vinyarskaya IV, Linnik AV, et al. Khirurgicheskoe lechenie i kachestvo zhizni detei s bolezn'yu Girshprunga. *Praktika pедиатра*. 2013;(5): 7–12. (In Russ).]
3. Хамраев А.Ж., Эргашев Б.Б., Хамроев У.А. Особенности клиники, диагностики и хирургического лечения болезни Гиршпрунга у новорожденных и грудных детей // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2013. — Т. 3. — № 4. — С. 59–62. [Hamraev AJ, Ergashev BB, Hamroev UA. Clinical features, diagnosis and surgical treatment of Hirschsprung's disease newborn and infants. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2013;3(4):59–62. (In Russ).]
4. Pini Prato A, Rossi V, Mosconi M, et al. A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:184. doi: 10.1186/1750-1172-8-184.
5. Frykman PK, Short SS. Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention and therapy. *Semin Pediatr Surg*. 2012;21(4):328–335. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.007.
6. Levin DN, Marcon MA, Rintala RJ, 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.
7. Teitelbaum DH, Qualman SJ, Caniano DA. Hirschsprung's disease. Identification of risk factors for enterocolitis. *Ann Surg*. 1988;207(3): 240–244. doi: 10.1097/00000658-198803000-00003.
8. Pastor AC, Osman F, Teitelbaum DH, 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. 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.
10. Shen DH, Shi CR, Chen JJ, 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.
11. 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.
12. Wang X, Li Z, Xu Z, et al. Probiotics prevent Hirschsprung's disease-associated enterocolitis: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(1):105–110. doi: 10.1007/s00384-014-2054-0.
13. Chong PP, Chieng DC, Low LY, 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.

14. 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.
15. Langer JC. *Hirschsprung disease*. In: *Fundamentals of pediatric surgery* [Internet]. New York: Springer-Verlag New York; 2010. p. 475–484. doi: 10.1007/978-1-4419-6643-8_61.
16. Rintala RJ, Lindahl H. Sodium cromoglycate in the management of chronic or recurrent enterocolitis in patients with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 2001;36(7):1032–1035. doi: 10.1053/jpsu.2001.24732.
17. Ciofi degli Atti M, Spila Alegiani S, Raschetti R, et al. Surgical antibiotic prophylaxis in children: adherence to indication, choice of agent, timing, and duration. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(4):483–488. doi: 10.1007/s00228-015-1816-0.
18. 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;80(1):93–94. doi: 10.1016/j.jhin.2011.08.022.
19. Langer JC. *Hirschsprung disease*. In: Coran AG, editor. *Pediatric surgery*. [Internet]. Elsevier BV; 2012. p. 1265–1278. doi: 10.1016/b978-0-323-07255-7.00101-x.
20. Гусев А.А. Изменения гемостаза и эффективность их коррекции при различных формах болезни Гиршпрунга у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2009. — 22 с. [Gusev AA. *Izmeneniya gemostaza i effektivnost' ikh korrektsii pri razlichnykh formakh bolezni Girshprunga u detei*. [dissertation abstract] Moscow; 2009. 22 p. (In Russ).]
21. Hardy SP, Bayston R, Spitz L. Prolonged carriage of *Clostridium difficile* in Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child*. 1993;69(2):221–224. doi: 10.1136/adc.69.2.221.
22. Sammons JS, Toltzis P, Zaoutis TE. *Clostridium difficile* Infection in children. *JAMA Pediatr*. 2013;167(6):567–573. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.441.
23. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1693–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1012413.
24. 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. [Lobzin YuV, Zakharenko SM, Ivanov GA. *Sovremennye predstavleniya ob infektsii Clostridium difficile*. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2002;4(3):200–232. (In Russ).]
25. Harrison CJ. *Clostridium difficile*-associated disease. *Pediatric News*. 2007;41(3):12. doi: 10.1016/s0031-398x(07)70151-0.
26. Mc Laughlin D, Friedmacher F, Puri P. The impact of *Clostridium difficile* on paediatric surgical practice: a systematic review. *Pediatr Surg Int*. 2014;30(8):853–859. doi: 10.1007/s00383-014-3543-5.
27. Пацера М.В. Современные представления о *Clostridium difficile*-ассоциированной диарее у детей // *Здоровье ребенка*. — 2009. — Т. 6. — № 21 — С. 35–42. [Patsera MV. *Current ideas on a problem of Clostridium difficile-associated diarrhea in children*. *Zdorov'e rebenka*. 2009;6(21):35–42. (In Russ).]
28. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(2):247–263. doi: 10.1128/CMR.18.2.247-263.2005.
29. Heimesaat MM, Granzow K, Leidinger H, Liesenfeld O. Prevalence of *Clostridium difficile* toxins A and B and *Clostridium perfringens* enterotoxin A in stool samples of patients with antibiotic-associated diarrhea. *Infection*. 2005;33(5–6):340–344. doi: 10.1007/s15010-005-5067-3.
30. Холостова В.В., Дронов А.Ф., Смирнов А.Н., и др. Хирургическое лечение тотальной формы болезни Гиршпрунга у детей // *Хирургия*. — 2014. — № 7. — С. 44–54. [Kholostova VV, Dronov AF, Smirnov AN, et al. *Surgical treatment of Hirschsprung's disease total form in children*. *Khirurgiya (Mosk)*. 2014;(7):44–54. (In Russ).]
31. Демиховская Е. Двудиккий *C. difficile*: возбудитель экзогенной инфекции и/или эндогенный оппортунист кишечной микрофлоры при антибиотикотерапии // *Болезни и антибиотики*. — 2010. — Т.1 — №3. — С. 89–91. [Demikhovskaya E. *Dvudikii C. Difficile: vzбудitel' ekzogennoi infektsii i/ili endogennoi opportunist kishechnoi mikroflory pri antibiotikoterapii*. *Diseases and antibiotics*. 2010;1(3):89–91. (In Russ).]
32. Rangel SJ, Fung M, Graham DA, et al. Recent trends in the use of antibiotic prophylaxis in pediatric surgery. *J Pediatr Surg*. 2011;46(2):366–371. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.11.016.
33. Стрюковский А.Е., Тараканов В.А., Анохина М.А. и др. Послеоперационная реабилитация детей, перенесших операции на толстой кишке и в аноректальной зоне // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2013. — № 7. — С. 114–117. [Stryukovsky AE, Tarakanov VA, Anokhina MA, et al. *Postoperative rehabilitation children after surgery colon and anorectal zone*. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2013;(7):114–117. (In Russ).]
34. Фомина И.П., Смирнова Л.Б., Гельфанд Е.Б. Антибиотики в профилактике хирургической инфекции (микробиологические и клинические аспекты) // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1998. — Т. 43 — № 9. — С. 35–43. [Fomina IP, Smirnova LB, Gelfand EB. *Antibiotics in prophylaxis of surgical infections: microbiological and clinical aspects*. *Antibiot Khimioter*. 1998;43(9):35–43. (In Russ).]
35. Бирюков А.В. Антибактериальная профилактика послеоперационных осложнений при реконструктивных операциях на кишечнике у детей: автореф. ... дис. канд. мед. наук. — М.; 1994. — 21 с. [Biryukov AV. *Antibakterial'naya profilaktika posleoperatsionnykh oslozhnenii pri rekonstruktivnykh operatsiyakh na kishechnike u detei*. [dissertation abstract] Moscow; 1994. 21 p. (In Russ).]
36. Soll RF, Edwards WH. Antibiotic use in neonatal intensive care. *Pediatrics*. 2015;135(5):928–929. doi: 10.1542/peds.2015-0707.
37. Давлятов Р.М. Лечение детей с болезнью Гиршпрунга: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2009. — 128 с. [Davlyatov RM. *Lechenie detei s boleznyu Girshprunga*. [dissertation abstract] Moscow; 2009. 128 p. (In Russ).]
38. Sheth J, Nour S, Dickinson F. CT images of Hirschsprung's associated enterocolitis: a rare finding. *Arch Dis Child*. 2009;94(10):816. doi: 10.1136/adc.2009.160275.