

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-145-151>

Болезнь Гиршпрунга в практике врача-педиатра

Борзакова С. Н.^{1,2}, Харитонов Л. А.¹, Коваль В. С.², Конова И. Д.¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, г. Москва, ул. Островитянова, 1, 117997, Россия

² ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Большая Татарская ул., 30, Москва, 115184, Россия

Для цитирования: Борзакова С. Н., Харитонов Л. А., Коваль В. С., Конова И. Д. Болезнь Гиршпрунга в практике врача-педиатра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;197(1): 145–151. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-145-151

Харитонов Любовь Алексеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования; *ORCID: 0000-0003-2298-7427, Scopus Author ID: 7004072783*

Борзакова Светлана Николаевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования; заведующая организационно-методическим отделом по педиатрии

Коваль Вероника Сергеевна, врач-ординатор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

Конова Ирина Дмитриевна, врач-ординатор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

✉ Для переписки:

**Харитонов
Любовь Алексеевна**
luba2k@mail.ru

Резюме

Актуальность. Болезнь Гиршпрунга (БГ) — это врожденное заболевание, характеризующееся отсутствием ганглионарных клеток в подслизистом нервном сплетении Мейсснера, а также мышечно-кишечном нервном сплетении Ауэрбаха. Данное заболевание является одним из вариантов нейрокристократий и приводит к нарушениям перистальтики кишечника, которые чаще всего проявляются в виде непроходимости толстой кишки. Около 80% случаев вызваны генетическими мутациями, которые являются аутомно-доминантными с неполной пенетрантностью. Первые симптомы болезни обычно проявляются сразу после рождения, затрудненным отхождением мекония, в дальнейшем заболевании маскируется под хроническими запорами, с чем чаще всего такие пациенты приходят на прием к врачам-педиатрам.

Целью исследования явилась демонстрация клинического случая болезни Гиршпрунга, под маской хронического запора

Материалы и методы: Представлена история болезни мальчика 3 года 9 мес с болезнью Гиршпрунга, ректо-сигмоидная форма, стадия субкомпенсации.

Обсуждение. Аганглионарный сегмент ограничен ректосигмоидом, проксимальный, непораженный участок кишечника расширен, вследствие нарушения расслабления пораженного участка. Расширение приводит к растяжению и истончению кишечной стенки, а в дальнейшем может привести к ее разрыву, который чаще локализуется вблизи слепой кишки. Учитывая возраст ребенка, наличие умеренной белково-энергетической недостаточности, можно говорить о серьезном прогнозе для здоровья данного ребенка при отсутствии хирургического лечения. Необходимо своевременное проведение хирургической коррекции, с целью предупреждения жизнеугрожающих осложнений данного заболевания.

Ключевые слова: Болезнь Гиршпрунга, врожденный мегаколон, врожденный аганглиоз кишечника, дети

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-145-151>

Hirschsprung's disease in the practice of a pediatrician

S. N. Borzakova^{1, 2}, L. A. Kharitonova¹, V. S. Koval¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianov str. Moscow, 117997, Russia

² Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

For citation: Borzakova S. N., Kharitonova L. A., Koval V. S. Hirschsprung's disease in the practice of a pediatrician. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;197(1): 145–151. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-145-151

✉ *Corresponding author:*

Lyubov A. Kharitonova

luba2k@mail.ru

Lyubov A. Kharitonova, doctor of medical sciences, professor, head. Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education; *ORCID: 0000-0003-2298-7427, Scopus Author ID: 7004072783, Web of Science (WoS): M-4632-2018*

Svetlana N. Borzakova, candidate of medical sciences, Associate Professor of the Department of pediatrics with infectious diseases in children of the Faculty of Continuing Professional Education; head of the organizational and methodological department; *ORCID: 0000-0001-5544-204X, Scopus Author ID: 55883991400*

Veronika S. Koval, resident doctor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in children of the Faculty of Continuing Professional Education

Irina D. Konova resident doctor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in children of the Faculty of Continuing Professional Education; *ORCID: 0000-0003-1070-9059*

Summary

Relevance: Hirschsprung's disease (HD) is a congenital disease characterized by the absence of ganglion cells in the submucosal nerve plexus of Meissner, as well as the muscular-intestinal nerve plexus of Auerbach. This disease is one of the variants of neurocristopathies and leads to disorders of intestinal peristalsis, which most often manifest themselves in the form of colon obstruction. About 80% of cases are caused by genetic mutations that are autosomal dominant with incomplete penetrance. The first symptoms of the disease usually appear immediately after birth, with a difficult discharge of meconium, in the future the disease is masked under chronic constipation, with which such patients most often come to see pediatricians.

Aim: to present a clinical case of Hirschsprung's disease, under the guise of chronic constipation

Material and methods: The medical history of a boy aged 3 years 9 months with Hirschsprung's disease, rectosigmoid form, subcompensation stage is presented.

Discussion:

Keywords: Hirschsprung's disease, congenital megacolon, congenital intestinal agangliosis, children

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Болезнь Гиршпрунга (врожденный мегаколон, врожденный аганглиоз кишечника) это врожденное заболевание энтеральной нервной системы, характеризуется аномалией развития тканей кишечника при нарушении миграции клеток от нервного гребня. Отсутствие ганглионарных клеток дистального отдела кишечника приводит к нарушению перистальтики, отсутствию расслабления пораженного отдела кишечника, что проявляется функциональной кишечной непроходимостью [5].

Аганглионарный сегмент чаще всего начинается у внутреннего анального сфинктера и простирается проксимально на неопределенное расстояние, чаще ограничен ректосигмоидом у 80% пациентов

(болезнь короткого сегмента) [1, 6]. Около 10–15% пациентов имеют заболевание длинного сегмента, определяемое как заболевание, расположенное проксимальнее сигмовидной кишки. В 5% случаев встречается общий аганглиоз кишечника [9].

Заболеваемость составляет 1 случай на 5000 живорожденных, причем чаще у мужчин, чем у женщин в соотношении 4:1. Повышенный риск (10%) при трисомии 21 (синдром Дауна). Около 10% детей имеют семейный анамнез болезни Гиршпрунга [2]. Примерно 80% случаев вызваны генетическими мутациями, которые являются аутосомно-доминантными с неполной пенетрантностью, чаще всего это мутация RET гена, которая приводит

к потере функциональной активности рецепторов тирозинкиназы. Помимо этого, существует более 7 генов, кодирующих белки, участвующие в развитии нервной системы кишечника, а так же гены, кодирующие белки сигнального пути RET (RET, GDNF и NTN), участвующие в рецепторном пути эндотелина (EDN) типа В (EDNRB, EDN3 и EVE-1), гены L1CAM, SOX10 и ZFHX1B, связанные с синдромными формами болезни Гиршпрунга. Также немалую роль в развитии заболевания играют модифицированные гены и некоторые факторы окружающей среды.

В основе патогенеза лежит нарушение миграции нервных клеток из нервного гребешка во время эмбриогенеза. Нарушению способствует либо преждевременная остановка миграции, либо гибель ганглиозных клеток. В результате чего, в норме обнаруживаемое и функционирующие мышечно-кишечное и подслизистое нервные сплетения (Ауэрбаха и Мейснера), отвечающие за скоординированные перистальтические сокращения кишечника, отсутствуют и способствуют развитию функциональной кишечной непроходимости. Данное нарушение влечет за собой расширение нормально функционирующего проксимально расположенного участка кишечника. Гистологически данный участок представлен гипертрофированными нервными пучками с высокой концентрацией межмышечно и в подслизистой оболочке ацетилхолинэстеразы [10].

Классически принято выделять несколько форм:

1. Типичная форма (S- HSCR, 1 тип) – Болезнь Гиршпрунга с коротким сегментом – агангиоз распространяется ниже первой петли сигмовидной кишки.
2. Болезнь Гиршпрунга с длинным сегментом (L- HSCR, 2 тип) – агангиоз распространяется выше первой петли сигмовидной кишки.
3. Тотальная форма – агангиоз распространяется на всю толстую кишку, часто с захватом разного по протяженности участка тонкой кишки.
4. Тотальный агангиоз кишечника – поражение всей толстой и тонкой кишок, при котором пациенты в большинстве случаев нежизнеспособны.

С точки зрения клинического течения выделяют:

1. Острое течение (декомпенсация) – развивается у новорожденных детей, меконий не отходит в первые 24 ч у доношенных детей и в первые 48 ч – 8 сут. у недоношенных детей, а также характеризуется резким вздутием живота, рвотой с желчью.
2. Подострое течение (субкомпенсация) – развивается чаще всего у детей 3–6 месяцев, в анамнезе имеются сведения о позднем отхождении мекония, периодическое вздутие живота, плохое отхождение газов, периодическое отхождение скудного стула, есть необходимость в выполнении очистительных клизм.
3. Хроническое течение (компенсация) – развивается у детей в возрасте старше 6 месяцев, в анамнезе имеются сведения о позднем отхождении мекония, периодическое вздутие живота, есть необходимость в регулярных постановках

клизм. Характеризуется отсутствием вторичного недержания кала на фоне длительного запора, отставанием в развитии, формированием каловых камней выше пораженной зоны [4].

Болезнь Гиршпрунга следует подозревать у любого доношенного новорожденного (она нехарактерна для недоношенных детей) с замедленным отхождением стула. У некоторых новорожденных с данной патологией возможно нормальное отхождение мекония, однако впоследствии возникают повторные эпизоды запора. На сегодняшний день такие симптомы, как задержка развития и гипопротеинемия вследствие экссудативной энтеропатии – редкость, благодаря своевременной диагностики заболевания.

У детей находящихся на грудном вскармливании заболевание протекает гораздо легче, чем у детей на искусственном вскармливании. Запор приводит к расширению проксимальной части кишки и вздутию живота, по мере расширения кишечника давление в просвете кишки увеличивается и способствует снижению кровотока и повреждению слизистой оболочки. Копростаз оказывает благоприятное влияние на размножение бактериальной флоры, что влечет за собой развитие энтероколита (возбудители – *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, анаэробы, энтеробактерии), сепсиса и кишечной непроходимости [3].

У детей старшего возраста болезнь Гиршпрунга следует дифференцировать с другими причинами вздутия живота и хронического запора. В анамнезе у таких детей, в основном, есть сведения о затруднении отхождения стула на первой неделе жизни. При пальпации в левой подвздошной области определяется скопление каловых масс, однако при ректальном исследовании прямой кишки кал в ней, чаще всего, отсутствует. При отхождении кала он состоит из мелких комочков, лент, либо имеет жидкую консистенцию, однако полифекалия и загрязнение калом нижнего белья, как у больных с функциональным запором, не характерны.

У новорожденных болезнь Гиршпрунга следует дифференцировать с синдромом мекониевой пробки, мекониевой непроходимостью и атрезией кишки. У детей старшего возраста нужно помнить о возможности триады Куррарино [8].

Заподозрить заболевание можно по результатам рентгенологического исследования с контрастом, где визуализируются расширенный проксимальный участок и узкий дистальный участок, а также переходная зона между ними. Данное явление обусловлено нарушением расслабления вследствие агангиоза. Значительное количество бария в кишке спустя 24 ч свидетельствует в пользу болезни Гиршпрунга даже при отсутствии переходной зоны. Ирригоскопия с барием используется для оценки распространенности поражения, а также с целью исключения других патологий, проявляющихся низкой кишечной непроходимостью у новорожденных (рис. 1).

Ректальная манометрия и аспирационная биопсия являются самыми простыми и достоверными методами диагностики болезни Гиршпрунга. Ректальная манометрия в норме провоцирует

Рисунок 1.

Ирригоскопия в боковой проекции у девочки 3-х лет с болезнью Гиршпрунга. Аганглионарный дистальный сегмент сужен; выше расположена нормальная расширенная кишка.



рефлекторное снижение тонуса внутреннего сфинктера заднего прохода, однако у пациентов врожденным мегаколоном тонус сфинктера не снижается, а в отдельных случаях может парадоксально увеличиваться, а после данного исследования у больного происходит взрывное выделение фекалий и газа с неприятным запахом. Рецидивирующие приступы кишечной непроходимости при копростазе могут сопровождаться болью и лихорадкой.

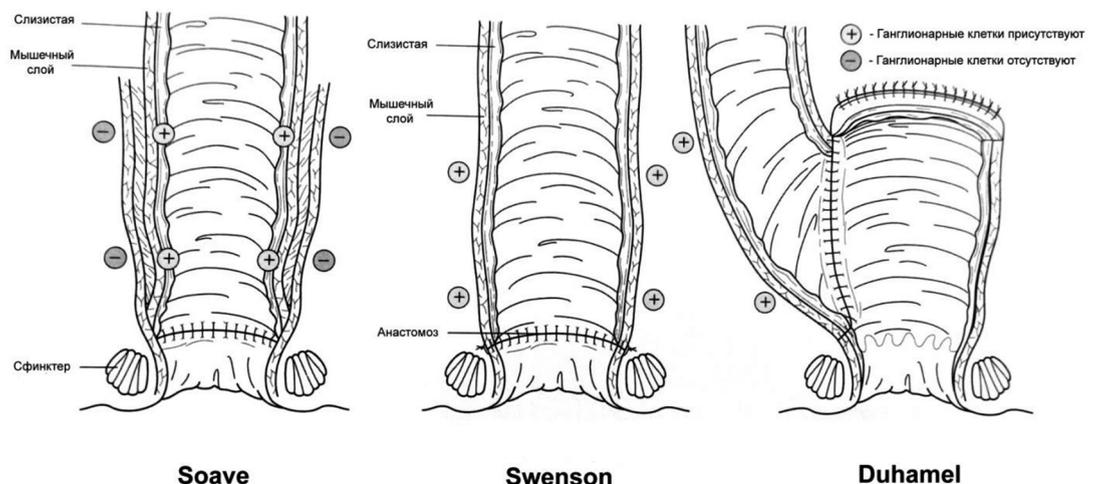
Диагностическую ценность при данном заболевании имеет исследование аспирационного биоптата кишечной стенки, при окрашивании гематоксилином и эозином ганглиозные клетки имеют типичную картину, а также при иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к ацетилхолинэстеразе.

Макроскопически пораженный сегмент выглядит неизменным, а проксимальный нормально иннервируемый участок толстой кишки подвергается прогрессирующему расширению, растяжению и истончению кишечной стенки, что нередко приводит к разрыву кишечной стенки. В слизистой оболочке также нередко обнаруживаются признаки воспаления и изъязвления [7].

После постановки диагноза начинают подготовку к хирургическому лечению. В большинстве случаев показана радикальная операция. Существует множество методик оперативного лечения, наиболее эффективными из них являются методы: Свенсона, Дюамель, Соаве, Джорджсона, де ла Торре-Мандрагон и Ортега (рис. 2). Прогноз при своевременном хирургическом лечении в целом благоприятный, однако существует риск

Рисунок 2.

Схемы оперативного лечения



послеоперационных осложнений, таких как: рецидивирующий энтероколит, стриктуры и выпадение кишки, парапроктит.

В качестве клинического примера приводим историю болезни: Ребёнок М., 3 года 9 мес. поступил во второе педиатрическое отделение ДГКБ им. З. А. Башляевой в октябре 2021 г с жалобами на постоянное вздутие живота, задержку стула до 3 дней, боли в животе.

Anamnes vite: беременность первая, многоплодная, второй ребенок из двойни. Родоразрешение – кесарево. Роды преждевременные на сроке 36 нед. Состояние новорожденного: вес при рождении: 2100 гр, рост: 46 см, шкала Апгар 7/7. Когда отошел меконий родители указать не могут. Находился на грудном вскармливании до года, прикорм введен в 4 месяца. В дальнейшем рос и развивался соответственно возрасту. Аллергоanamнез, наследственность не отягощены. Прививки по возрасту. Из перенесенных заболеваний отмечают только ОРВИ, травмы и оперативное лечение отрицают.

Anamnes morbi. Болен в течение 3 лет. Со слов мамы жалобы на вздутие живота и задержку стула наблюдаются с раннего возраста. Ребенок наблюдался у педиатра и гастроэнтеролога по месту жительства. Периодически получал курсы слабительных препаратов, эффект кратковременный.

03.07.2021г на фоне задержки стула появились боли в животе, вздутие живота и рвота до 5 раз. Бригадой СМП был доставлен в Московский областной центр охраны материнства и детства с диагнозом кишечная непроходимость, госпитализирован в ДХО. Был выставлен диагноз: Болезнь Гиршпрунга (?). Копростаз. Получал консервативное лечение (клизмы с гипертоническим раствором, очистительные клизмы, физиолечение), копростаз разрешен, выписан домой в удовлетворительном состоянии. Повторная госпитализация была назначена на октябрь 2021 г. Результаты обследований: Кровь на АТ к глиадину IgG от 28.06.2021 11,4 Ед/л (норма до 12), IgA – норма. АТ к тканевой трансглутаминазе IgG 0,3, IgA 0.1. УЗИ ОБП от 23.06.2021: Метеоризм.

Status presens. рост на момент осмотра: 104 см, масса тела: 14 кг, ИМТ: 12,9 кг/кв.м. На основании чего можно сделать заключение о дисгармоничном физическом развитии, гипотрофии 1 степени.

Расчет дефицита веса:

$$\text{ДМТ} = (\text{ДМ} - \text{ФМ}) : \text{ДМ} * 100\%$$

$$\text{ДМТ} = (15,8 - 14,0) : 15,8 * 100\% = 11,4$$

Заключение: лёгкая степень белково-энергетической недостаточности (интервал от 10 до 25 центилей).

Общее состояние: средней тяжести, сознание ясное, ребенок активный, контактный, на осмотр реагирует адекватно. Конституция: астенический тип. Питание: пониженное. Цвет кожных покровов смуглый. Кожные покровы и видимые с/о чистые, без особенностей. Сыпи, изъязвлений, кровоизлияний, нарушений пигментации не отмечается. Влажность кожи нормальная, тургор сохранен. Развитие ПЖК: снижено. Распределение ПЖК: равномерное. Отоков не обнаружено. Лимфатические узлы не пальпируются. Цвет слизистой полости рта: розовая. Слизистая задней

стенки глотки: без изменений. Слизистая полости рта: чистая. Слизистые ротоглотки: слизистые розовые. Состояние костно-мышечной системы без особенностей. Тонус мышц сохранен. Движение суставов в полном объеме, безболезненно. Кожа в области проекции суставов не изменена.

Состояние органов дыхания: ЧДД 24 /мин, ритм дыхания регулярный, дыхание не затруднено, через нос, свободное. Грудная клетка участвует в дыхании равномерно. При перкуссии выслушивается ясный легочный звук. При аускультации в легких выслушивается везикулярное дыхание, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет.

Состояние сердечно-сосудистой системы: ЧСС 96 /мин, пульс умеренного наполнения и напряжения. При осмотре область сердца не изменена. При перкуссии границы относительной и абсолютной тупости в пределах возрастной нормы. При аускультации тоны сердца звучные, ритмичные, патологических шумов не выявлено.

Состояние органов желудочно-кишечного тракта: язык розового цвета, влажный, налет отсутствует. Эрозивно-язвенных образований нет. Живот увеличен в размере, асимметричный, за счет выбухания кишечника слева, овальной формы, участвует в акте дыхания (рис. 3). Живот при пальпации напряженный, безболезненный. При пальпации живота определяются плотные каловые массы в толстой кишке. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул был 22.09.2021 плотный фрагментированный. Оформленность стула: отдельные жесткие куски (по типу «овечьего») (тип 1). Метеоризм есть, цвет стула коричневый. Рвоты не было.

Состояние мочеполовой системы: мочеиспускание свободное, безболезненное. Область проекции почек без особенностей. Почки не пальпируются, симптом поколачивания отрицательный.

Нервная система: очаговой и менингеальной симптоматики нет.

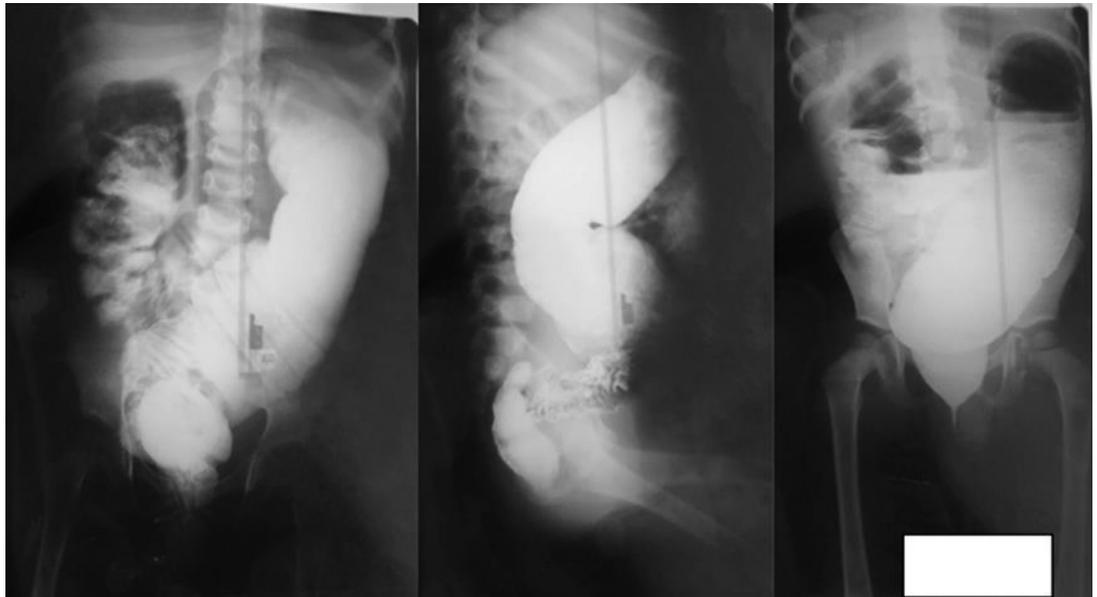
Был установлен предварительный диагноз: Болезнь Гиршпрунга (?), хронический запор, декомпенсация. Назначено клинико-лабораторное обследование, по результатам которого: клинический анализ мочи, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, клинический анализ кала: без значимых отклонений; По результатам инструментального обследования: УЗИ ОБП без патологических изменений, УЗИ тонкой и толстой кишки: Эхографические признаки выраженной дилатации нисходящего и сигмовидного отделов ободочной кишки. Ирригоскопия (рис. 4): прямая кишка и дистальный сегмент сигмовидной кишки сужены, вышележащие отделы толстой кишки расширены; ЭГДС: Воспалительных изменений слизистой оболочки осмотренных отделов ЖКТ не выявлено; ФКС: Долихоколон. Застойное содержимое в просвете толстой кишки. Умеренное сужение просвета ректосигмоидного перехода (супрастенотическое расширение). Болезнь Гиршпрунга? (Окончательный ответ после получения результатов гистологического исследования).

По результатам прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала: в препаратах слизистой

Рисунок 3.
Увеличенный асимметричный живот



Рисунок 4.
Ирригоскопия в прямой и боковой проекции. Аганглионарный дистальный сегмент сужен, выше расположен нормальный расширенный отдел толстой кишки.



оболочки двенадцатиперстной кишки, антрального отдела желудка и пищевода воспалительные изменения не обнаружены. В препаратах слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишки обнаружено отсутствие подслизистых и межмышечных нервных ганглиев.

Ребенку была назначена консультация детского хирурга. Заключение: У ребенка нельзя исключить болезнь Гиршпрунга, показана консультация проктолога и перевод в профильное отделение.

На основании чего был выставлен окончательный диагноз: Болезнь Гиршпрунга, ректо – сигмоидная форма, стадия субкомпенсации. Сопутствующие

заболевания: Хронический запор, декомпенсация. Копростаз. Умеренная белково-энергетическая недостаточность.

Проведенная в отделении терапия: Симетикон 15 капл. Внутрь, 3 раза в сутки утром, днем, вечером до еды, 5 дней (с ветрогонной целью). Макрогол 4 г. Внутрь, 2 раза в сутки утром, вечером до еды, 5 дней (со слабительной целью). На фоне проводимой терапии получена положительная динамика – разрешен копростаз. Для дальнейшего лечения ребенок переведен в ДГКБ святого Владимира для решения вопроса об оперативном лечении ребенка с болезнью Гиршпрунга.

Заключение

Данный клинический случай наглядно демонстрирует сложность своевременной диагностики болезни Гиршпрунга у ребенка, родившегося недоношенным, что противоречило диагнозу болезни Гиршпрунга.

Приведенный клинический случай указывает на необходимость во всех случаях с хроническими запорами дифференцировать от органических поражений толстой кишки своевременная постановка диагноза на ранних этапах является важным фактором снижения осложнений и летальных исходов.

Литература | References

1. Amiel J., Sproat-Emison E., Garcia-Barcelo M., et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet.* 2008;45(1):1–14. doi:10.1136/jmg.2007.053959
2. Badner J.A., Sieber W.K., Garver K.L., Chakravarti A. A genetic study of Hirschsprung disease. *Am J Hum Genet.* 1990;46(3):568–580.
3. Best K.E., Addor M. C., Arriola L., et al. Hirschsprung's disease prevalence in Europe: a register based study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(9):695–702. doi:10.1002/bdra.23269
4. Clinical recommendations. Hirschsprung's disease in children. Moscow. 2019. (in Russ)
Клинические рекомендации. Болезнь Гиршпрунга у детей. 2019.
5. Fu M., Tam P. K., Sham M. H., Lui V. C. Embryonic development of the ganglion plexuses and the concentric layer structure of human gut: a topographical study. *Anat Embryol (Berl).* 2004;208(1):33–41. doi:10.1007/s00429-003-0371-0
6. Goldstein A.M., Hofstra R. M., Burns A. J. Building a brain in the gut: development of the enteric nervous system. *Clin Genet.* 2013;83(4):307–316. doi:10.1111/cge.12054
7. Ieiri S., Suita S., Nakatsuji T., Akiyoshi J., Taguchi T. Total colonic aganglionosis with or without small bowel involvement: a 30-year retrospective nationwide survey in Japan. *J Pediatr Surg.* 2008;43(12):2226–2230. doi:10.1016/j.jpedsurg.2008.08.049
8. McKeown S.J., Stamp L., Hao M. M., Young H. M. Hirschsprung disease: a developmental disorder of the enteric nervous system. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2013;2(1):113–129. doi:10.1002/wdev.57
9. Suita S., Taguchi T., Ieiri S., Nakatsuji T. Hirschsprung's disease in Japan: analysis of 3852 patients based on a nationwide survey in 30 years. *J Pediatr Surg.* 2005;40(1):197–202. doi:10.1016/j.jpedsurg.2004.09.052
10. Tilghman J.M., Ling A. Y., Turner T.N., et al. Molecular Genetic Anatomy and Risk Profile of Hirschsprung's Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1421–1432. doi:10.1056/NEJMoa1706594