



## **БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

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

Целью данного обзора явилось обобщение информации о сочетанной патологии у пациентов с аганглиозом и синдромом Дауна, особенностях течения заболевания, возможных причинах высокой частоты осложнений в данной группе пациентов. Синдром Дауна – наиболее частая хромосомная аномалия, сочетающаяся с болезнью Гиршпрунга (2-10%). Уровень смертности в данной группе пациентов выше. Причиной, помимо сочетанных врожденных пороков сердца, является специфическое для аганглиоза заболевание – гиршпрунг-ассоциированный энтероколит. Частота энтероколита до и после хирургического лечения статистически значимо выше у детей с синдромом Дауна (29-48%). Это может быть обусловлено специфическими нарушениями в лейкоцитарном звене, интерфероновой защите слизистой оболочки кишки, а также блокадой выработки серотонина и вазоактивного интестинального пептида, участвующих в защите энтеральной нервной системы. При оценке других осложнений – запор/недержание кала – статистически значимых различий между пациентами с аганглиозом в сочетании с синдромом Дауна и без него не выявлено. Информированность врача, а также родителей о возможном риске развития тяжелого энтероколита у ребенка с аганглиозом в сочетании с синдромом Дауна позволит корректно определить тактику лечения, послеоперационного наблюдения таких пациентов и своевременно предупредить серьезные осложнения.

*Ключевые слова: врожденные пороки развития, болезнь Гиршпрунга, синдром Дауна, гиршпрунг-ассоциированный энтероколит, дети*

The purpose of this review was to combine information about children with aganglionosis and Down syndrome and about the possible causes of high complication rates in this group of patients. Down syndrome is the most common chromosomal abnormality associated with Hirschsprung's disease (2-10%). The mortality rate in this group of patients is higher. The cause, in addition to combined congenital heart defects, is a specific complication for aganglionic patients – Hirschsprung-associated enterocolitis. The incidence of enterocolitis before and after surgical treatment is statistically significantly higher in children with Down syndrome (29-48%). This may be due to specific disorders in the leukocytes, interferon protection of the intestinal mucosa, as well as blockade of serotonin production and vasoactive intestinal peptide involved in the protection of the enteral nervous system. The frequency of other poor functional results after pull-through surgery (constipation/incontinence) in children with Down syndrome does not statistically differ from other patients. Awareness of a physician and parents about the possible risk of developing severe enterocolitis in a child with aganglionosis and Down syndrome can help to choose the treatment and postoperative observation of such patients and to prevent serious complication.

*Keywords: congenital malformations, Hirschsprung disease, Down syndrome, hirschsprung-associated enterocolitis, children*

**Novosti Khirurgii. 2020 Jan-Feb; Vol 28 (1): 84-91**

**Hirschsprung's Disease in Children with Down Syndrome. Features of Clinical Aspects, Diagnostics and Treatment**

**D.A. Morozov, E.S. Pimenova, T.D. Marchuk**

The articles published under CC BY NC-ND license



### **Введение**

Болезнь Гиршпрунга (БГ) – патология энтеральной нервной системы врожденного характера, характеризующаяся отсутствием ганглиозных клеток в подслизистом и межмышечном нервных сплетениях кишечника. Нарушение перистальтики аганглионарного участка кишки ведет к полной или частичной его непроходимости. Высказываются различные предположения об этиологии заболевания. В настоящее время общепризнанной является теория внутриутробного нарушения миграции

нервных клеток от нервного гребня. Корректное своевременное хирургическое лечение (резекция аганглионарного участка и наложение кишечного анастомоза) позволяет достигнуть хороших функциональных результатов и качества жизни у 75% пациентов, тем не менее, у четверти больных сохраняются осложнения (энтероколит и хронический запор, недержание кала), которые обуславливают неудовлетворительные отдаленные результаты [1, 2].

Синдром Дауна (СД) - наиболее частая хромосомная аномалия, сочетающаяся с болезнью Гиршпрунга (2-10%) [3, 4]. У детей с синдромом

Дауна, которые достоверно чаще по сравнению с общей популяцией имеют хронический запор, необходимо исключить БГ как причину нарушения дефекации [5].

Жизнеугрожающее осложнение БГ — энтероколит — чаще встречается у детей с трисомией по 21 хромосоме [6]. Причины этого до настоящего времени до конца не изучены.

**Целью:** обобщение информации о сочетанной патологии у пациентов с аганглиозом, особенностях течения заболевания у детей с СД, возможных причинах высокой частоты осложнений в данной группе больных.

### Сочетанная патология при болезни Гиршпрунга

Приблизительно 18% лиц с БГ имеют сочетанные пороки развития [3]. Наиболее частые аномалии — пороки развития почек и мочевыделительной системы — 21%, врожденные пороки сердца — 5%, аномалии зрительного и слухового аппаратов — 9 и 5% соответственно, пороки развития центральной нервной системы (ЦНС) — 2% [4].

В последние десятилетия выявлено не менее 10 мутаций в различных генах при БГ. Среди них мутации в RET, EDNRB, END3-генах. БГ также может сочетаться с хромосомными аномалиями (до 12%) [3]. СД — наиболее частая хромосомная патология, сочетающаяся с БГ, по данным зарубежной литературы, сочетается с БГ в 2-10% случаев [5]. И напротив, приблизительно у 0,6-3% людей с СД была выявлена БГ [6].

В 1956 году было сообщено о первом случае БГ у 38-дневного мальчика с СД [7], в последующие десятилетия коллеги неоднократно публиковали работы по данной проблеме [8]. Отмечено, что у детей с СД чаще встречаются ректосигмоидная или субтотальная формы БГ и крайне редко тотальный аганглиоз [9]. Причины данного сочетания БГ и СД до сих пор не ясны. Существуют предположения о том, что генетические факторы, которые приводят к изменению эмбрионального развития при СД, могут быть результатом нарушений механизмов клеточной адгезии. Возрастание клеточной адгезии может приводить к раннему созреванию и угнетению нисходящей внутриутробной миграции нейробластов по ЖКТ [2].

Уточнялось, что ген-модификатор для БГ (т.е. ген, не имеющий собственного выражения в фенотипе, но оказывающий усиливающее или ослабляющее влияние на экспрессию других генов) может быть расположен на 21 хромосоме [10]. Это косвенно подтверждают молекулярные

исследования, посвященные периганглионарному коллагену VI типа, уровень которого у пациентов с БГ повышен вдвое, а у пациентов с сочетанием БГ и СД — втрое. Как известно, гены, кодирующие ключевые субъединицы для сборки коллагена, расположены на 21 хромосоме [11].

### Особенности течения болезни Гиршпрунга у детей с синдромом Дауна

Описаны повышенные риски осложненного течения БГ у пациентов с СД. Отмечено, что уровень смертности при таких ситуациях выше, причиной чаще выступают ВПС и гиршпрунг-ассоциированный энтероколит (ГАЭК) [12].

Частота пороков развития сердечно-сосудистой системы у пациентов с сочетанием БГ и СД достигает 22% [13]. Считается, что эта связь может быть обусловлена общим дефектом в клетках нервного гребня [14].

ГАЭК — одно из самых серьезных осложнений БГ, достоверно чаще встречается у детей с СД [15, 16, 17]. По данным разных исследований, энтероколит при БГ в сочетании с СД отмечен в 29-48% случаев, чаще в неонатальном периоде. После операции частота рецидивирующего ГАЭК у таких детей остается значимой и нередко обуславливает более высокую смертность по сравнению с пациентами с аганглиозом без СД [18, 19, 20, 21, 22].

Послеоперационный ГАЭК может возникнуть через несколько лет после операции [23, 24], иногда может приобретать хроническое течение [25, 26]. Этиологические факторы данного состояния также до конца не изучены. Высказываются предположения о выраженном дефиците опосредуемой Т-клеточной цитотоксичности и недостатке продукции интерферона у детей с СД, а также нарушении регуляторной и защитной функции всего лейкоцитарного звена [24, 27].

Немало фундаментальных работ посвящено роли серотонина в развитии ГАЭК у детей с сочетанием СД и БГ. Серотонин, вырабатываемый кишечными нейронами, влияет на формирование слизистой оболочки кишечника, а также на энтеральную нервную систему, способствуя нейропротекции и адекватному нейрогенезу посредством действия на рецепторы 5-HT<sub>2B</sub> [28, 29, 30]. Таким образом, серотонин выступает в роли нейротрансмиттера, а также фактора роста и развития энтеральной нервной системы в постнатальном периоде. Как известно, синтез серотонина из аминокислоты триптофана происходит при участии фермента триптофан-гидроксилазы (ТФГ). В экспериментальных работах

было обнаружено, что общее число энтеральных нейронов у мышей, у которых отсутствует ТФГ, значительно ниже, чем в контрольной группе [31, 32, 33, 34].

Отмечено, что экспрессия ТФГ была снижена в межмышечном сплетении и мышечных слоях аганглионарного участка толстой кишки у детей с БГ без клиники ГАЭК. Однако у детей с ГАЭК экспрессия ТФГ была снижена как в аганглионарном, так и в нормальном участках кишки. ГАЭК — опосредованное серотонинергическое повреждение нейронов может способствовать нарушению функции толстой кишки и рецидивам энтероколита, несмотря на корректно выполненную операцию [35].

Другим нейромедиатором, участвующим в развитии и функционировании нервной системы, является вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) [36]. Уровень ВИП в крови повышен у новорожденных с СД [37, 38]. Кроме того, внутриутробная блокада ВИП у пациентов с СД сопровождается постнатальной гипотонией, задержкой роста и развития [39]. Предполагается, что после рождения отмечается компенсаторное повышение уровня ВИП в крови при СД [37, 38, 40].

В экспериментальных работах была описана обратная зависимость между плотностью нейронов и экспрессией ВИП у мышей [41]. ВИП-положительные антитела были обнаружены как в межмышечном, так и в подслизистом нервных сплетениях кишечника. Отмечено, что особенно многочисленны ВИП-положительные нервные волокна в циркулярном мышечном слое здорового участка кишки при БГ, в то время как в аганглионарном сегменте ВИП-клетки не определялись [42].

Помимо ГАЭК другие послеоперационные осложнения (сохраняющееся вздутие живота, усиленная перистальтика, периодическая рвота, запор) также чаще отмечены у детей с сочетанием БГ и СД [43].

Данные о частоте хирургических осложнений и неудовлетворительных функциональных результатах у детей с БГ и СД разнятся. Ряд коллег чаще отмечает у таких пациентов несостоятельность анастомоза, временное или постоянное каломазание, недержание кала, хронический запор [12, 44, 45, 46, 47, 48]. Единичны работы, где эта взаимосвязь не подтвердилась, при этом выборка исследуемых пациентов была менее 10 [19].

Русскоязычные работы, посвященные особенностям течения БГ у пациентов с СД, единичны. Информация, предоставляемая коллегами, чаще ограничивается упоминанием о частоте сочетания двух патологий или о повышенном риске послеоперационных осложнений при СД [49, 50].

По данным метаанализа 2013 года (статистический анализ 41 когортного исследования за последние 50 лет), в котором было учтено более 16.000 пациентов с БГ, трисомия по 21 хромосоме выявлена у 7,32% детей. Отмечено, что сочетанная патология (БГ и СД) чаще встречалась у мальчиков (4:1, 3:1). Частота дооперационного энтероколита у детей с СД была достоверно выше. Частота послеоперационного ГАЭК, а также каломазания после операции оказалась статистически значимо выше у пациентов с СД. При оценке отдаленных результатов и таких осложнений, как задержка стула после операции и истинное недержание кала (анальная недостаточность), значимых различий в группах детей с БГ в сочетании с СД и без него обнаружено не было. Регистрировали более высокую смертность в группе пациентов с СД. Авторы связали это с частой сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы [9].

### Заключение

Таким образом, течение болезни Гиршпрунга у детей с синдромом Дауна имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать практикующим врачам. В первую очередь, необходимо уделять внимание обследованию сердечно-сосудистой системы у данной группы детей с целью своевременного выявления и коррекции ВПС. Во-вторых, у этих пациентов повышен риск развития серьезного осложнения — Гиршпрунг-ассоциированного энтероколита. Это может быть объяснимо изменениями состояния иммунной системы, а также нарушением функции нейромедиаторов, нейропептидов (серотонина и вазоактивного интестинального пептида) и их рецепторов. Доказано, что именно патология сердечно-сосудистой системы и Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит обуславливают высокую смертность в группе детей с сочетанием болезни Гиршпрунга и синдрома Дауна. Информированность врача, а также родителей ребенка о возможных рисках позволит скорректировать тактику лечения и послеоперационного наблюдения таких пациентов и своевременно предупредить серьезные осложнения.

### Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Chakravarti A, McCallion AS, Lyonnet S. Part 30: Hirschsprung Disease. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson KM, Mitchell G, editors. P. 251. doi: 10.1036/ommbid.291
2. Slavikova T, Zabochnikova L, Babala J, Varga I. An embryological point of view on associated congenital anomalies of children with Hirschsprung disease. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116(11):640-47. doi: 10.4149/BLL\_2015\_126
3. Amiel J, Lyonnet S. Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: a review. *J Med Genet*. 2001 Nov;38(11):729-39. doi: 10.1136/jmg.38.11.729
4. 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 Nov 23;8:184. doi: 10.1186/1750-1172-8-184
5. Yin H, Boyd T, Pacheco MC, Schonfeld D, Bove KE. Rectal biopsy in children with Down syndrome and chronic constipation: Hirschsprung disease vs non-hirschsprung disease. *Pediatr Dev Pathol*. 2012 Mar-Apr;15(2):87-95. doi: 10.2350/11-01-0957-OA.1
6. Burkardt DD, Graham JM Jr, Short SS, Frykman PK. Advances in Hirschsprung disease genetics and treatment strategies: an update for the primary care pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014 Jan;53(1):71-81. doi: 10.1177/0009922813500846
7. Leung A, Mui Chung Y, Lau James T. Hirschsprung's Disease and Mongolism. *J Natl Med Assoc*. 1986 May;78(5):443, 446. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2571353>
8. Clarke SA, Van der Avoirt A. Imperforate anus, Hirschsprung's disease, and trisomy 21: a rare combination. *J Pediatr Surg*. 1999 Dec;34(12):1874. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(99\)90337-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(99)90337-8)
9. Friedmacher F, Puri P. Hirschsprung's disease associated with Down syndrome: a meta-analysis of incidence, functional outcomes and mortality. *Pediatr Surg Int*. 2013 Sep;29(9):937-46. doi: 10.1007/s00383-013-3361-1. doi: 10.1007/s00383-013-3361-1
10. Alexandrov PN, Percy ME, Lukiw WJ. Chromosome 21-Encoded microRNAs (mRNAs): impact on down's syndrome and Trisomy-21 linked disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2018 Apr;38(3):769-74. doi: 10.1007/s10571-017-0514-0
11. Soret R, Mennetrey M, Bergeron KF, Dariel A, Neunlist M, Grunder F, Faure C, Silversides DW, Pilon N. A collagen VI-dependent pathogenic mechanism for Hirschsprung's disease. *J Clin Invest*. 2015 Dec;125(12):4483-96. doi: 10.1172/JCI83178
12. Quinn FM, Surana R, Puri P. The influence of trisomy 21 on outcome in children with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 1994 Jun;29(6):781-83. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90369-7](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90369-7)
13. Badner JA, Sieber WK, Garver KL, Chakravarti A. A genetic study of Hirschsprung disease. *Am J Hum Genet*. 1990 Mar;46(3):568-80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1683643/>
14. Besson WT 3rd, Kirby ML, Van Mierop LH, Teabeaut JR 2nd. Effects of the size of lesions of the cardiac neural crest at various embryonic ages on incidence and type of cardiac defects. *Circulation*. 1986 Feb;73(2):360-64. <https://www.semanticscholar.org/paper/Effects-of-the-size-of-lesions-of-the-cardiac-crest-Besson>
15. Kwendakwema N, Al-Dulaimi R, Presson AP, Zobell S, Stevens AM, Bucher BT, Barnhart DC, Rollins MD. Enterocolitis and bowel function in children with Hirschsprung disease and trisomy 21. *J Pediatr Surg*. 2016 Dec;51(12):2001-2004. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.026
16. Carneiro PR, Brereton RJ, Drake DP, Kiely EM, Spitz L, Turnock R. Enterocolitis in Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int*. 1992;7:356-60. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00176592>
17. Teitelbaum DH, Qualman SJ, Caniano DA. Hirschsprung's disease. Identification of risk factors for enterocolitis. *Ann Surg*. 1988 Mar;207(3):240-44. doi: 10.1097/00000658-198803000-00003
18. Menezes M, Puri P. Long-term outcome of patients with enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int*. 2006 Apr;22(4):316-18. doi: 10.1007/s00383-006-1639-2
19. Hackam DJ, Reblock K, Barksdale EM, Redlinger R, Lynch J, Gaines BA. The influence of Down's syndrome on the management and outcome of children with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 2003 Jun;38(6):946-49. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(03\)00129-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(03)00129-5)
20. Morabito A, Lall A, Gull S, Mohee A, Bianchi A. The impact of Down's syndrome on the immediate and long-term outcomes of children with Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int*. 2006 Feb;22(2):179-81. doi: 10.1007/s00383-005-1617-0
21. Moore SW, Johnson AG. Hirschsprung's disease: genetic and functional associations of Down's and Waardenburg syndromes. *Semin Pediatr Surg*. 1998 Aug;7(3):156-61. [https://doi.org/10.1016/S1055-8586\(98\)70011-3](https://doi.org/10.1016/S1055-8586(98)70011-3)
22. Rescorla FJ, Morrison AM, Engles D, West KW, Grosfeld JL. Hirschsprung's disease. Evaluation of mortality and long-term function in 260 cases. *Arch Surg*. 1992;127(8):934-42. doi: 10.1001/archsurg.1992.01420080068011
23. Blane CE, Elhalaby E, Coran AG. Enterocolitis following endorectal pull-through procedure in children with Hirschsprung's disease. *Pediatr Radiol*. 1994;24(3):164-66. doi: 10.1007/BF02012178
24. Austin KM. The pathogenesis of Hirschsprung's disease-associated enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2012 Nov;21(4):319-27. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.006
25. Vieten D, Spicer R. Enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg*. 2004 Nov;13(4):263-72. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2004.10.014>
26. Rintala RJ, Pakarinen MP. Long-term outcomes of Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg*. 2012 Nov;21(4):336-43. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.008
27. Moore SW. Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatr Surg Int*. 2008 Aug;24(8):873-83. doi: 10.1007/s00383-008-2188-7
28. Gross ER, Gershon MD, Margolis KG, Gertsberg ZV, Li Z, Cowles RA. Neuronal serotonin regulates growth of the intestinal mucosa in mice.

- Gastroenterology*. 2012 Aug;143(2):408-17.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.007
29. Liu MT, Kuan YH, Wang J, Hen R, Gershon MD. 5-HT4 receptor-mediated neuroprotection and neurogenesis in the enteric nervous system of adult mice. *J Neurosci*. 2009 Aug 5;29(31):9683-99. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1145-09.2009
30. Fiorica-Howells E, Maroteaux L, Gershon MD. Serotonin and the 5-HT(2B) receptor in the development of enteric neurons. *J Neurosci*. 2000 Jan 1;20(1):294-305. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-01-00294.2000
31. Li Z, Chalazonitis A, Huang YY, Mann JJ, Margolis KG, Yang QM, Kim DO, Côté F, Mallet J, Gershon MD. Essential roles of enteric neuronal serotonin in gastrointestinal motility and the development/survival of enteric dopaminergic neurons. *J Neurosci*. 2011 Jun 15;31(24):8998-9009. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6684-10.2011
32. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, Bader M. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*. 2003 Jan 3;299(5603):76. doi: 10.1126/science.1078197
33. Gershon MD. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013 Feb;20(1):14-21. doi: 10.1097/MED.0b013e32835bc703
34. Yu H, Zheng BJ, Pan WK, Wang HJ, Xie C, Zhao YY, Chen XL, Liu Y, Gao Y. Combination of exogenous cell transplantation and 5-HT4 receptor agonism induce endogenous enteric neural crest-derived cells in a rat hypoganglionosis model. *Exp Cell Res*. 2017 Feb 1;351(1):36-42. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.12.022
35. Coyle D, Murphy JM, Doyle B, O'Donnell AM, Gillick J, Puri P. Altered tryptophan hydroxylase 2 expression in enteric serotonergic nerves in Hirschsprung's-associated enterocolitis. *World J Gastroenterol*. 2016 May 21;22(19):4662-72. Published online 2016 May 21. doi: 10.3748/wjg.v22.i19.4662
36. Wilkinson DJ, Bethell GS, Shukla R, Kenny SE, Edgar DH. Isolation of enteric nervous system progenitor cells from the aganglionic gut of patients with Hirschsprung's disease. *PLoS One*. 2015 May 18;10(5):e0125724. doi: 10.1371/journal.pone.0125724
37. Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL, Hansen RL, Phillips TM. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol*. 2001 May;49(5):597-606. doi: 10.1002/ana.1024
38. Nelson PG, Kuddo T, Song EY, Dambrosia JM, Kohler S, Satyanarayana G, Vandunk C, Grether JK, Nelson KB. Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines: developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or Down syndrome. *Int J Dev Neurosci*. 2006 Feb;24(1):73-80. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2005.10.003
39. Wu JY, Henins KA, Gressens P, Gozes I, Fridkin M, Brenneman DE, Hill JM. Neurobehavioral development of neonatal mice following blockade of VIP during the early embryonic period. *Peptides*. 1997;18(8):1131-37. doi: 10.1016/S0196-9781(97)00146-0
40. Hill JM, Ades AM, McCune SK, Sahir N, Moody EM, Abebe DT, Crnic LS, Brenneman DE. Vasoactive intestinal peptide in the brain of a mouse model for Down syndrome. *Exp Neurol*. 2003 Sep;183(1):56-65. doi: 10.1016/S0014-4886(03)00164-X
41. Zaitoun I, Erickson CS, Barlow AJ, Klein TR, Heneghan AF, Pierre JF, Epstein ML, Gosain A. Altered neuronal density and neurotransmitter expression in the ganglionated region of Ednr $\beta$  null mice: implications for Hirschsprung's disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Mar;25(3):e233-44. doi: 10.1111/nmo.12083
42. Coyle D, O'Donnell AM, Gillick J, Puri P. Altered neurotransmitter expression profile in the ganglionic bowel in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 2016 May;51(5):762-69. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.018
43. Langer JC. Persistent obstructive symptoms after surgery for Hirschsprung's disease: development of a diagnostic and therapeutic algorithm. *J Pediatr Surg*. 2004 Oct;39(10):1458-62. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.06.008
44. Wilcox DT, Bruce J, Bowen J, Bianchi A. One-stage neonatal pull-through to treat Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 1997 Feb;32(2):243-45; discussion 245-47. https://doi.org/10.1016/S0022-3468(97)90187-1
45. Catto-Smith AG, Trajanovska M, Taylor RG. Long-term continence in patients with Hirschsprung's disease and Down syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Apr;21(4):748-53. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03996.x
46. Moore SW, Albertyn R, Cywes S. Clinical outcome and long-term quality of life after surgical correction of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 1996 Nov;31(11):1496-502. doi: 10.1016/S0022-3468(96)90164-5
47. Menezes M, Puri P. Long-term clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease and associated Down's syndrome. *Pediatr Surg*. 2005 May;40(5):810-12. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.01.048
48. Travassos D, van Herwaarden-Lindeboom M, van der Zee DC. Hirschsprung's disease in children with Down syndrome: a comparative study. *Eur J Pediatr Surg*. 2011 Aug;21(4):220-23. doi: 10.1055/s-0031-1271735
49. Говорукина ОА. Диагностика и лечение болезни Гиршпрунга у детей на современном этапе. *Новости Хирургии*. 2017;25(5):510-17. doi: https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2017.5.510
50. Дронов АФ, Смирнов АН, Холостова ВВ, Залихин ДВ, Маннанов АГ. Операция Соаве при болезни Гиршпрунга у детей – 50-летний опыт применения. *Дет Хирургия*. 2016;20(6):303-309. http://www.medlit.ru/journalsview/childsurg/view/journal/2016/issue-6/

## REFERENCES

1. Chakravarti A, McCallion AS, Lyonnet S. Part 30: Hirschsprung Disease. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson KM, Mitchell G, editors. P. 251. doi: 10.1036/ommbid.291
2. Slavikova T, Zabojsnikova L, Babala J, Varga I. An embryological point of view on associated congenital anomalies of children with Hirschsprung disease. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116(11):640-47. doi: 10.4149/BLL\_2015\_126
3. Amiel J, Lyonnet S. Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: a review. *J Med Genet*. 2001 Nov;38(11):729-39. doi: 10.1136/jmg.38.11.729
4. 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 Nov 23;8:184. doi: 10.1186/1750-1172-8-184
5. Yin H, Boyd T, Pacheco MC, Schonfeld D, Bove KE. Rectal biopsy in children with Down syndrome and chronic constipation: Hirschsprung disease vs non-Hirschsprung disease. *Pediatr Dev Pathol.* 2012 Mar-Apr;15(2):87-95. doi: 10.2350/11-01-0957-OA.1
6. Burkardt DD, Graham JM Jr, Short SS, Frykman PK. Advances in Hirschsprung disease genetics and treatment strategies: an update for the primary care pediatrician. *Clin Pediatr (Phila).* 2014 Jan;53(1):71-81. doi: 10.1177/0009922813500846
7. Leung A, Mui Chung Y, Lau James T. Hirschsprung's Disease and Mongolism *J Natl Med Assoc.* 1986 May; 78(5): 443, 446. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2571353/> (In Russ.)
8. Clarke SA, Van der Avoirt A. Imperforate anus, Hirschsprung's disease, and trisomy 21: a rare combination. *J Pediatr Surg.* 1999 Dec;34(12):1874. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(99\)90337-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(99)90337-8)
9. Friedmacher F, Puri P. Hirschsprung's disease associated with Down syndrome: a meta-analysis of incidence, functional outcomes and mortality. *Pediatr Surg Int.* 2013 Sep;29(9):937-46. doi: 10.1007/s00383-013-3361-1. doi: 10.1007/s00383-013-3361-1
10. Alexandrov PN, Percy ME, Lukiw WJ. Chromosome 21-Encoded microRNAs (mRNAs): impact on down's syndrome and Trisomy-21 linked disease. *Cell Mol Neurobiol.* 2018 Apr;38(3):769-74. doi: 10.1007/s10571-017-0514-0
11. Soret R, Menetrey M, Bergeron KF, Dariel A, Neunlist M, Grunder F, Faure C, Silversides DW, Pilon N. A collagen VI-dependent pathogenic mechanism for Hirschsprung's disease. *J Clin Invest.* 2015 Dec;125(12):4483-96. doi: 10.1172/JCI83178
12. Quinn FM, Surana R, Puri P. The influence of trisomy 21 on outcome in children with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1994 Jun;29(6):781-83. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90369-7](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90369-7)
13. Badner JA, Sieber WK, Garver KL, Chakravarti A. A genetic study of Hirschsprung disease. *Am J Hum Genet.* 1990 Mar;46(3):568-80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1683643/>
14. Besson WT 3<sup>rd</sup>, Kirby ML, Van Mierop LH, Teabeaut JR 2<sup>nd</sup>. Effects of the size of lesions of the cardiac neural crest at various embryonic ages on incidence and type of cardiac defects. *Circulation.* 1986 Feb;73(2):360-64. <https://www.semanticscholar.org/paper/Effects-of-the-size-of-lesions-of-the-cardiac-crest-Besson>
15. Kwendakwema N, Al-Dulaimi R, Presson AP, Zobell S, Stevens AM, Bucher BT, Barnhart DC, Rollins MD. Enterocolitis and bowel function in children with Hirschsprung disease and trisomy 21. *J Pediatr Surg.* 2016 Dec;51(12):2001-2004. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.026
16. Carneiro PR, Brereton RJ, Drake DP, Kiely EM, Spitz L, Turnock R. Enterocolitis in Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 1992;7:356-60. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00176592>
17. Teitelbaum DH, Qualman SJ, Caniano DA. Hirschsprung's disease. Identification of risk factors for enterocolitis. *Ann Surg.* 1988 Mar;207(3):240-44. doi: 10.1097/00000658-198803000-00003
18. Menezes M, Puri P. Long-term outcome of patients with enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 2006 Apr;22(4):316-18. doi: 10.1007/s00383-006-1639-2
19. Hackam DJ, Reblock K, Barksdale EM, Redlinger R, Lynch J, Gaines BA. The influence of Down's syndrome on the management and outcome of children with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2003 Jun;38(6):946-49. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(03\)00129-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(03)00129-5)
20. Morabito A, Lall A, Gull S, Mohee A, Bianchi A. The impact of Down's syndrome on the immediate and long-term outcomes of children with Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* 2006 Feb;22(2):179-81. doi: 10.1007/s00383-005-1617-0
21. Moore SW, Johnson AG. Hirschsprung's disease: genetic and functional associations of Down's and Waardenburg syndromes. *Semin Pediatr Surg.* 1998 Aug;7(3):156-61. [https://doi.org/10.1016/S1055-8586\(98\)70011-3](https://doi.org/10.1016/S1055-8586(98)70011-3)
22. Rescorla FJ, Morrison AM, Engles D, West KW, Grosfeld JL. Hirschsprung's disease. Evaluation of mortality and long-term function in 260 cases. *Arch Surg.* 1992;127(8):934-42. doi: 10.1001/archsurg.1992.01420080068011
23. Blane CE, Elhalaby E, Coran AG. Enterocolitis following endorectal pull-through procedure in children with Hirschsprung's disease. *Pediatr Radiol.* 1994;24(3):164-66. doi: 10.1007/BF02012178
24. Austin KM. The pathogenesis of Hirschsprung's disease-associated enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2012 Nov;21(4):319-27. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.006
25. Vieten D, Spicer R. Enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg.* 2004 Nov;13(4):263-72. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2004.10.014>
26. Rintala RJ, Pakarinen MP. Long-term outcomes of Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg.* 2012 Nov;21(4):336-43. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.008
27. Moore SW. Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatr Surg Int.* 2008 Aug;24(8):873-83. doi: 10.1007/s00383-008-2188-7
28. Gross ER, Gershon MD, Margolis KG, Gertsberg ZV, Li Z, Cowles RA. Neuronal serotonin regulates growth of the intestinal mucosa in mice. *Gastroenterology.* 2012 Aug;143(2):408-17.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.007
29. Liu MT, Kuan YH, Wang J, Hen R, Gershon MD. 5-HT<sub>4</sub> receptor-mediated neuroprotection and neurogenesis in the enteric nervous system of adult mice. *J Neurosci.* 2009 Aug 5;29(31):9683-99. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1145-09.2009
30. Fiorica-Howells E, Maroteaux L, Gershon MD. Serotonin and the 5-HT<sub>2B</sub> receptor in the development of enteric neurons. *J Neurosci.* 2000 Jan 1;20(1):294-305. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-01-00294.2000
31. Li Z, Chalazonitis A, Huang YY, Mann JJ, Margolis KG, Yang QM, Kim DO, Côté F, Mallet J, Gershon MD. Essential roles of enteric neuronal serotonin in gastrointestinal motility and the development/survival of enteric dopaminergic neurons. *J Neurosci.* 2011 Jun 15;31(24):8998-9009. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6684-10.2011
32. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, Bader M. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science.* 2003 Jan 3;299(5603):76. doi: 10.1126/science.1078197
33. Gershon MD. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013 Feb;20(1):14-21. doi: 10.1097/MED.0b013e32835bc703
34. Yu H, Zheng BJ, Pan WK, Wang HJ, Xie C,

Zhao YY, Chen XL, Liu Y, Gao Y. Combination of exogenous cell transplantation and 5-HT<sub>4</sub> receptor agonism induce endogenous enteric neural crest-derived cells in a rat hypoganglionosis model. *Exp Cell Res*. 2017 Feb 1;351(1):36-42. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.12.022

35. Coyle D, Murphy JM, Doyle B, O'Donnell AM, Gillick J, Puri P. Altered tryptophan hydroxylase 2 expression in enteric serotonergic nerves in Hirschsprung's-associated enterocolitis. *World J Gastroenterol*. 2016 May 21;22(19):4662-72. Published online 2016 May 21. doi: 10.3748/wjg.v22.i19.4662

36. Wilkinson DJ, Bethell GS, Shukla R, Kenny SE, Edgar DH. Isolation of enteric nervous system progenitor cells from the aganglionic gut of patients with Hirschsprung's disease. *PLoS One*. 2015 May 18;10(5):e0125724. doi: 10.1371/journal.pone.0125724

37. Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL, Hansen RL, Phillips TM. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol*. 2001 May;49(5):597-606. doi: 10.1002/ana.1024

38. Nelson PG, Kuddo T, Song EY, Dambrosia JM, Kohler S, Satyanarayana G, Vandunk C, Grether JK, Nelson KB. Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines: developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or Down syndrome. *Int J Dev Neurosci*. 2006 Feb;24(1):73-80. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2005.10.003

39. Wu JY, Henins KA, Gressens P, Gozes I, Fridkin M, Brenneman DE, Hill JM. Neurobehavioral development of neonatal mice following blockade of VIP during the early embryonic period. *Peptides*. 1997;18(8):1131-37. doi: 10.1016/S0196-9781(97)00146-0

40. Hill JM, Ades AM, McCune SK, Sahir N, Moody EM, Abebe DT, Crnic LS, Brenneman DE. Vasoactive intestinal peptide in the brain of a mouse model for Down syndrome. *Exp Neurol*. 2003 Sep;183(1):56-65. doi: 10.1016/S0014-4886(03)00164-X

41. Zaitoun I, Erickson CS, Barlow AJ, Klein TR, Heneghan AF, Pierre JF, Epstein ML, Gosain A. Altered neuronal density and neurotransmitter expression in the ganglionated region of Ednr<sup>b</sup> null mice: implications for Hirschsprung's disease.

*Neurogastroenterol Motil*. 2013 Mar;25(3):e233-44. doi: 10.1111/nmo.12083

42. Coyle D, O'Donnell AM, Gillick J, Puri P. Altered neurotransmitter expression profile in the ganglionic bowel in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 2016 May;51(5):762-69. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.018

43. Langer JC. Persistent obstructive symptoms after surgery for Hirschsprung's disease: development of a diagnostic and therapeutic algorithm. *J Pediatr Surg*. 2004 Oct;39(10):1458-62. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.06.008

44. Wilcox DT, Bruce J, Bowen J, Bianchi A. One-stage neonatal pull-through to treat Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 1997 Feb;32(2):243-45; discussion 245-47. https://doi.org/10.1016/S0022-3468(97)90187-1

45. Catto-Smith AG, Trajanovska M, Taylor RG. Long-term continence in patients with Hirschsprung's disease and Down syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Apr;21(4):748-53. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03996.x

46. Moore SW, Albertyn R, Cywes S. Clinical outcome and long-term quality of life after surgical correction of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 1996 Nov;31(11):1496-502. doi: 10.1016/S0022-3468(96)90164-5

47. Menezes M, Puri P. Long-term clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease and associated Down's syndrome. *Pediatr Surg*. 2005 May;40(5):810-12. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.01.048

48. Travassos D, van Herwaarden-Lindeboom M, van der Zee DC. Hirschsprung's disease in children with Down syndrome: a comparative study. *Eur J Pediatr Surg*. 2011 Aug;21(4):220-23. doi: 10.1055/s-0031-1271735

49. Govorukhina OA. Current diagnosis and treatment of Hirschsprung's disease in children. *Novosti Khirurgii*. 2017;25(5):510-17. doi: https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2017.5.510 (In Russ.)

50. Dronov AF, Smirnov AN, Kholostova VV, Zalikhin DV, Mannanov AG. The Soave procedure in Hirschsprung disease of children. *Det Khirurgiia*. 2016;20(6):303-309. http://www.medlit.ru/journalsview/childsurg/view/journal/2016/issue-6/ (In Russ.)

#### Адрес для корреспонденции

119991, Российская Федерация,  
г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,  
Первый Московский ГМУ им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский университет),  
кафедра детской хирургии  
и урологии-андрологии,  
тел.: +7-985-265-33-02,  
e-mail: evgeniyapimenova@list.ru,  
Пименова Евгения Сергеевна

#### Сведения об авторах

Морозов Дмитрий Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация.  
https://orcid.org/0000-0002-1940-1395  
Пименова Евгения Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии, Первый Московский государственный медицин-

#### Address for correspondence

119991, The Russian Federation,  
Moscow, Trubetskaya Str., 8-2,  
I.M. Sechenov First Moscow  
State Medical University,  
Department of Pediatric Surgery  
And Urology-Andrology,  
Tel. +7-985-265-33-02,  
e-mail: evgeniyapimenova@list.ru,  
Evgeniya S. Pimenova

#### Information about the authors

Morozov Dmitry A., MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.  
https://orcid.org/0000-0002-1940-1395  
Pimenova Evgeniya S., PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.  
https://orcid.org/0000-0001-7206-5987

ский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0001-7206-5987>

Марчук Татьяна Дмитриевна, студентка 4 курса педиатрического факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0002-0608-479X>

Marchuk Tatyana D., 4-Year Student of the Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-0608-479X>

#### **Информация о статье**

*Получена 25 января 2019 г.*

*Принята в печать 2 декабря 2019 г.*

*Доступна на сайте 28 февраля 2020 г.*

#### **Article history**

*Arrived: 25 January 2019*

*Accepted for publication: 02 December 2019*

*Available online: 28 February 2020*

---