

Е.С. Пименова, Д.А. Морозов

ИНТЕСТИНАЛЬНАЯ НЕЙРОНАЛЬНАЯ ДИСПАЗИЯ В СТРУКТУРЕ ПАТОЛОГИИ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, РФ



Морфофункциональные изменения энтеральной нервной системы (ЭНС) человека могут стать причиной различных страданий, требующих лечения. В данном обзоре собрана информация об особом заболевании ЭНС у детей – интестинальной нейрональной дисплазии (ИНД), приводящей к серьезным клиническим проявлениям (задержке стула, иногда осложняющейся ректальным кровотечением и кишечной непроходимостью). В статье проанализированы актуальные публикации по вопросам диагностики, консервативного и хирургического лечения ИНД, а также уделено внимание фундаментальным работам, посвященным эмбриональным предпосылкам развития кишечных нейропатий, в частности, и патологии ЭНС в целом.

Ключевые слова: интестинальная нейрональная дисплазия у детей, патология энтеральной нервной системы.

Цит.: Е.С. Пименова, Д.А. Морозов. Интестинальная нейрональная дисплазия в структуре патологии энтеральной нервной системы: этиология, патогенез, диагностика, лечение. *Педиатрия*. 2019; 98 (2): 186–191.

E.S. Pimenova, D.A. Morozov

INTESTINAL NEURONAL DYSPLASIA IN THE STRUCTURE OF ENTERAL NERVOUS SYSTEM PATHOLOGY: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Morphofunctional changes in the enteric nervous system (ENS) can cause various suffering requiring treatment. This review presents information on the specific disease of ENS in children, intestinal neuronal dysplasia (IND), leading to serious clinical manifestations (stool retention, sometimes complicated by rectal bleeding and intestinal obstruction). The article analyzes modern publications on diagnostics, conservative and surgical treatment of IND, and also focuses on fundamental works on embryonic prerequisites for the development of intestinal neuropathies in particular, and the pathology of the ENS as a whole.

Keywords: intestinal neuronal dysplasia in children, pathology of enteral nervous system.

Quote: E.S. Pimenova, D.A. Morozov. Intestinal neuronal dysplasia in the structure of enteral nervous system pathology: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 186–191.

Эмбриологические и анатомо-физиологические особенности энтеральной нервной системы

Энтеральная нервная система (ЭНС) человека относится к автономной (метасимпатиче-

ской) [1]. Количество нервных клеток желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) насчитывает около 100 млн («второй» или «брюшной мозг») [2]. Нейроны ЖКТ связаны с ЦНС двусторонними

Контактная информация:

Пименова Евгения Сергеевна – к.м.н., доц. каф. детской хирургии и урологии-андрологии Первого Московского ГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Тел.: (985) 265-33-02,
E-mail: evgeniyapimenova@list.ru
Статья поступила 2.11.17,
принята к печати 20.06.18.

Contact Information:

Pimenova Eugenia Sergeevna – Ph.D., associate prof. of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2
Tel.: (985) 265-33-02,
E-mail: evgeniyapimenova@list.ru
Received on Nov. 2, 2017,
submitted for publication on Jun. 20, 2018.

взаимоотношениями [3, 4]. Существование так называемой кишечно-мозговой оси общепризнано [5]. Формирование ЭНС начинается внутриутробно. Процесс эмбрионального перемещения нервных клеток впервые был описан и назван «миграцией» Вильгельмом Гиссом-младшим в 1891 г. [6]. Миграция начинается от нервного гребня после нейруляции. Клетки нервного гребня (КНГ) перемещаются в разные части тела эмбриона, преобразуясь в различные структуры, в т.ч. в нейроны ЖКТ. Миграция КНГ проходит по определенному маршруту. В нервном гребне выделяют 4 отдела (уровня): краниальный, вагальный, туловищный и сакральный/люмбосакральный. Скорость и направление миграции клеток зависят от множества факторов [7, 8].

В 1920 г. А. Dalla-Valle доказал, что при болезни Гиршпрунга (БГ) (врожденном мегаколоне) обструктивный участок кишки, приводящий к непроходимости, лишен нервных ганглиев [9]. В 1967 г. Е. Okamoto и Т. Ueda, хирурги из университета Осаки, опубликовали результаты исследования 18 эмбрионов и плодов человека на разных стадиях развития. В работе были представлены данные о том, что межмышечные ганглионарные сплетения ЖКТ (Ауэрбаха) сформированы из нейробластов нервного гребня, мигрирующих по кишечной трубке в краниокаудальном направлении с 5-й по 12-ю неделю гестации. Подслизистые нервные сплетения (Мейсснера) образуются в результате миграции нейробластов из межмышечных сплетений. Впервые было высказано утверждение, что аганглиоз кишечника (БГ) формируется в случае «остановки» движения нервных клеток в указанный эмбриональный период [10]. В настоящее время известны некоторые гены, ответственные за развитие аганглиоза – БГ (*RET*, *EDNRB*, *EDN3*, *GDNF* и *NRTN*), однако механизмы, приводящие к сбою в передвижении нейробластов, до конца не выяснены [11]. Анатомически структура ЭНС включает в себя нервные ганглии с нейронами, клетки глии, а также связующие нервные отростки [12]. По современным данным, дистальная часть толстой кишки имеет «двойную» интрамуральную иннервационную поддержку – из вагального и сакрального отделов нервного гребня (см. рисунок), так как ЭНС формируется в результате миграции КНГ из данных отделов нервной трубки, причем миграция из сакрального отдела осуществляется в обратном, т.е. каудально-краниальном направлении.

Внутриутробная миграция КНГ. Заселение кишечной трубки нейробластами происходит из двух отделов нервного гребня – вагального (передвижение клеток осуществляется в кранио-каудальном направлении вдоль всего ЖКТ) и сакрального (передвижение клеток осуществляется в обратном направлении, заполняя дистальный отдел толстой кишки) [7].

В настоящее время некоторыми авторами считается, что нарушение миграции именно

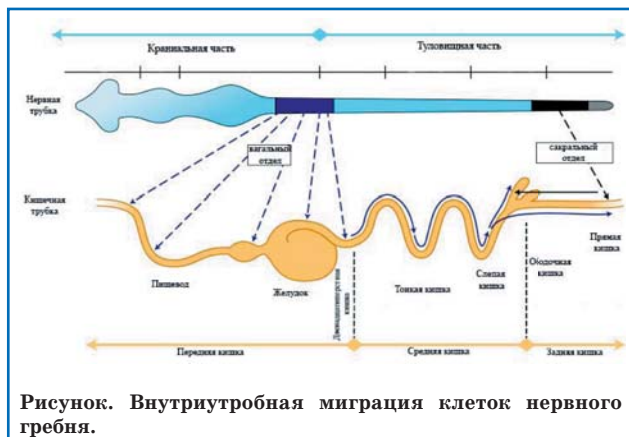


Рисунок. Внутриутробная миграция клеток нервного гребня.

сакральной части КНГ является причиной развития БГ [7]. Другие исследователи считают, что патология миграции лишь вагального отдела КНГ играет роль в патогенезе аганглиоза [11].

В норме межмышечные нервные сплетения модулируют сигналы от парасимпатических нервных волокон крестцового отдела позвоночника. В случае отсутствия межмышечных сплетений интенсивность работы парасимпатической нервной системы и выброс ацетилхолина прогрессивно увеличиваются, приводя к псевдообструкции аганглионарного сегмента [13].

БГ, интестинальная нейрональная дисплазия (ИНД), гипоганглиоз и ахалазия внутреннего анального сфинктера относят к т.н. дисганглиозам кишечника [14]. Вопросы диагностики, различных вариантов хирургического лечения БГ и оценка отдаленных результатов рассмотрены в многочисленных как отечественных, так и зарубежных публикациях. Данный обзор посвящен одному из видов дисганглиоза кишечника – ИНД. Согласно Лондонской классификации нейромышечных заболеваний ЖКТ 2009 года, ИНД относится к нейропатиям [15].

Термин «интестинальная нейрональная дисплазия» впервые использовали С. Nezelof и соавт. в 1970 г. при описании 3 случаев врожденной мегаколон в сочетании с гиперплазией межмышечного нервного сплетения [16]. Через год патолог Базельского университета W. Meier-Ruge впервые официально описал ИНД, как заболевание, клинически схожее с БГ, однако имеющее гистологическую особенность – гиперплазию подслизистого нервного кишечного сплетения и увеличение антихолинэстеразной (АХЭ) активности в области парасимпатических окончаний в собственной пластинке слизистой оболочки кишки [17]. Необходимо отметить, что работы W. Meier-Ruge по гистологической интерпретации патологии ЭНС общепризнаны, однако методы диагностики заболеваний ЭНС модифицируют и совершенствуют [18].

Классификация ИНД

Классификацию ИНД представили в 1983 г. Fadda и соавт., выделив два вида патологии: тип А (врожденная гипоплазия адренергического

компонента ЭНС) и тип В (гиперплазия холинергического компонента подслизистого нервного сплетения) [19].

ИНД, тип А – крайне редкое заболевание (до 5% всех случаев), манифестирует в неонатальном периоде различными клиническими симптомами – от острой низкой кишечной непроходимости до жидкого стула с примесью крови. Отмечается гипо- или аплазия адренергической ЭНС. Диагноз возможно поставить морфологически – при выявлении умеренного увеличения АХЭ-активности (при отсутствии симпатических синапсов отмечается повышение парасимпатического тонуса). В настоящее время существование данной патологии многими коллегами ставится под сомнение.

ИНД, тип В, встречается намного чаще, и обычно термин ИНД подразумевает именно второй вариант патологии [20]. Типичная морфологическая картина ИНД типа В включает гиперганглиоз, эктопию ганглиозных клеток, гигантские ганглии, увеличение АХЭ-активности в собственной пластинке слизистой оболочки кишки. Чаще ИНД поражает дистальные участки толстой кишки, но может встречаться на любом уровне ЖКТ, в любом возрасте, изолированно или в сочетании с БГ [15, 21]. В последнее время некоторые авторы выделяют третий тип ИНД, включающий патологию межмышечного и подслизистого нервных сплетений [22].

Этиология, патогенез и клинические проявления ИНД

Особенности этиологии и патогенеза заболевания не изучены до сих пор. Существует предположение об участии серотонина нейроэндокринных клеток кишки [23]. Выявлено, что у пациентов с ИНД имеется дефицит субстанции Р [24].

Основным в этиопатогенезе ИНД считается наличие генетической патологии, влияющей на эмбриогенез ЭНС, в результате чего кишечные ганглии могут менять свою форму и страдать функционально [25–27], хотя доказано, что у пациентов с ИНД нет мутаций в генах *RET*, *GDNF*, *EDNRB*, *EDN3*, обычно выявляемых при БГ [24]. С другой стороны, высказываются предположения, что ИНД является определенной адаптивной реакцией ЭНС на неблагоприятные факторы (кишечная обструкция, воспаление), действующие перинатально [28].

Дискуссии по поводу первичности патологических изменений при ИНД актуальны до настоящего времени. Так, морфологические признаки ИНД нередко выявлялись при некротическом энтероколите, в проксимальном сегменте при атрезии кишечника, выпадении прямой кишки, аноректальных пороках [29]. Докладывалось о наличии ИНД у пациентов с муковисцидозом, мальротацией кишечника, гипертрофическим пилоростенозом, синдромом Дауна [30]. ИНД может сочетаться с различными заболеваниями – врожденной патологией ЖКТ, нейрофиброматозом и аганглиозом

кишечника [31]. Воспроизведение ИНД в эксперименте также доказывает возможность вторичности заболевания [32].

Описание ИНД в сочетании с БГ впервые было представлено в 1977 г. [33]. Такое сочетание может быть результатом нарушения нейрональной миграции и формирования зоны аганглиоза кишки, на фоне чего ИНД является результатом вторичных изменений проксимального по отношению к аганглиозу участка кишки [34], т.е. ИНД в данном случае – приобретенное заболевание.

Неоднократно утверждалось, что определенный дисганглиоз кишечника имеет место в процессе созревания ЭНС у детей младшего возраста и может нивелироваться со временем [35, 36]. Публикация немецких патологов, которые обнаружили признаки ИНД у 36 детей и взрослых, не страдавших дисфункцией кишки и погибших от других причин, позволяет в некоторых случаях рассматривать подобное нарушение структуры ганглионарной сети как вариант нормы [36]. Некоторые авторы склонны утверждать, что ИНД с возрастом может разрешиться [22].

Необходимо уточнить, что W. Meier-Ruge через 40 лет работы по тематике заявляет, что ИНД может быть одной из физиологических особенностей периода новорожденности, и акцентирует, что нельзя опираться на морфологическую картину в постановке диагноза у ребенка младше одного года [37].

Тем не менее доказано, что ИНД может приводить к жизнеугрожающим состояниям, рассмотренным ниже. По данным европейских источников, частота встречаемости ИНД составляет 1 на 7500 новорожденных детей [38].

Клиническая картина ИНД сходна с таковой при БГ [39]. Чаще всего клиническим проявлением ИНД является задержка стула, иногда с эпизодами ректального кровотечения. Обычно заболевание манифестирует с рождения и нередко осложняется кишечной непроходимостью, хотя возможно хроническое течение болезни в виде запора, трудно поддающегося терапии [21, 27]. Некоторые авторы утверждают, что пациенты с ИНД в отличие от пациентов с функциональными запорами не имеют эпизодов вторичного недержания кала [39].

Общепризнано, что ИНД может быть одной из причин запора у детей [40, 41]. Более того, изменение качественного и количественного состава кишечных ганглиев в низведенном сегменте толстой кишки после операции по поводу БГ является причиной неудовлетворительных отдаленных результатов (задержки стула, вздутия живота, недержания кала) [42, 43].

Диагностика ИНД

Диагноз ИНД основывается на морфологическом исследовании стенки кишки [21]. В 2004 г. W. Meier-Ruge и соавт. опубликовали критерии морфологической диагностики ИНД типа В, а

через 2 года дополнили их: диагноз ИНД правомочен в случае анализа ганглиев подслизистого кишечного нервного сплетения (Мейсснера) и обнаружении не менее 20% гигантских ганглиев из 25, с обязательным наличием 8 и более нейронов в составе гигантского ганглия. Срезы 15 микрометров толщиной предлагалось исследовать на активность лактатдегидрогеназы и сукцинил-синтазы. При этом делался акцент на то, что обследуемый пациент должен быть старше 1 года [30, 35]. Критерии W. Meier-Ruge приняты в международном сообществе и используются при обследовании больших групп пациентов, однако дополняются и модифицируются в настоящее время [44].

В других не менее уважаемых изданиях ИНД приравнивается к понятию «гиперганглиоз» и диагностическими критериями к постановке диагноза предлагается наличие при гистологическом исследовании гигантских ганглиев подслизистого нервного сплетения в совокупности с не менее, чем одним из признаков: 1) эктопия ганглиев, 2) повышение АХЭ-активности в собственной пластинке слизистой оболочки, 3) увеличение количества АХЭ нервных волокон вокруг подслизистых кровеносных сосудов [43]. В случае сочетания ИНД с БГ морфологические изменения всегда соответствуют типу В [15, 21]. ИНД типа В в проксимальном от аганглиоза сегменте встречается в 15–44% случаев (45–47).

В 1990 г. в Германии состоялся консенсус по классификации и диагностике ИНД [48], тем не менее причины, четкие клинические признаки и принципы лечения патологии до сих пор не определены окончательно [28].

Международной рабочей группой по нейромышечным заболеваниям ЖКТ в 2009 г. в качестве основных методов диагностики ИНД предложено исследование активности фермента лактатдегидрогеназы при гистохимическом анализе, а критериями – наличие 8 и более нейронов не менее чем в 20% из 25 просмотренных ганглиев в подслизистом нервно-мускульном сплетении [49].

В настоящее время основными методами морфологической диагностики кишечных дисганглиозов, помимо стандартного исследования биоптата с окраской гематоксином и эозином, являются иммуногистохимический анализ на активность АХЭ, калькретинин (кальцийсвязывающий белок). Некоторые лаборатории используют исследование на белок S-100, нейронспецифическую енолазу, никотинамидадениндинуклеотид(НАДН)-тетразолийредуктазу, сукцинатдегидрогеназу [50].

Лечение ИНД

Четких рекомендаций по лечению ИНД до настоящего времени нет. Консервативное лечение включает диетотерапию, прокинетики, слабительные препараты, повторные анальные дилатации. Ряд авторов указывает на высокую эффективность подобной терапии – через 5–9

лет после курса лечения 85% пациентов из 105 имели регулярный стул [51]. Чуть менее эффективным консервативное лечение признают другие коллеги – 33–64% [52].

В некоторых случаях небезосновательно заявляется о необходимости хирургического лечения в случае выявления ИНД [47], хотя ясности в тактике при данном заболевании, а именно в выборе зоны резекции толстой кишки, как при БГ, нет [53]. Предложены такие операции, как сфинктеротомия, резекция толстой кишки, временная колостомия с выжидательной целью [54].

Для радикальной коррекции ИНД предлагаются хирургические техники, широко применяемые при лечении БГ и подробно изложенные в многочисленных руководствах – это операции Свенсона, Соаве, Дюамеля [55, 56].

Как единичные случаи описаны операции у взрослых пациентов с хронической изнурительной задержкой стула, которым выполняли тотальную колэктомию с наложением «высокого» (6 см выше зубчатой линии) илеоректального анастомоза и морфологически подтверждали ИНД в удаленной толстой кишке, что делало такую объемную операцию оправданной [57]. Колэктомию у взрослых пациентов с декомпенсированными длительными запорами при ИНД выполняют в том числе с помощью лапароскопических методик [58].

Отдаленные результаты лечения ИНД мало кем исследовались в силу неоднозначности и сложности клинической диагностики, а также в связи с невысоким выявлением страдающих заболеванием пациентов. Одна из последних работ, найденная нами, содержит данные о дизайне моноцентрового исследования качества жизни и непосредственных результатов консервативного или хирургического лечения 63 пациентов с ИНД через 5 лет после окончания лечения. Результаты обследования на момент написания данного обзора еще не были опубликованы [59].

В итоге, можно сказать, что лечение ИНД сводится, в основном, к назначению консервативной терапии запора, при неэффективности которой предлагается хирургическое лечение [43].

В отечественной литературе публикации по диагностике ИНД малочисленны. Некоторые коллеги используют количественные методы гистобиохимической активности АХЭ в биоптате прямой кишки у детей, что позволяет не только диагностировать варианты дисганглиоза (в основном БГ и гипоганглиоз), а также выявить корреляцию между тяжестью запора и величиной активности АХЭ [60].

Заключение

ИНД – один из вариантов кишечных нейропатий, который может быть врожденным и приобретенным. Диагностика ИНД основывается

ся на определенной морфологической картине – обнаружении не менее 20% гигантских ганглиев из 25 в подслизистом (мейсснеровском) сплетении, с обязательным наличием 8 и более нейронов в составе гигантского ганглия, а также увеличении активности лактадегидрогеназы при гистохимическом исследовании. Диагноз ИНД у пациента младше одного года неправомочен.


Клинические проявления ИНД схожи с таковыми при БГ, чаще развиваются с детского возраста и предполагают наличие стойких запоров, иногда осложняющихся кровотечением из ЖКТ, кишечной непроходимостью.

Несмотря на серьезность клинических проявлений, общепринятых принципов лечения заболевания нет. Используются консервативные (диета, слабительные препараты, прокинетики,

анальные дилатации) и хирургические (резекции толстой кишки с наложением анастомозов по Свенсону, Соаве, Дюамелю, лапароскопические пособия, наложение временных кишечных стом) методы. Существуют публикации о наличии признаков ИНД post mortem у лиц без клинических ее проявлений, а также о возможности нивелирования клинической симптоматики с возрастом.

Необходимо дальнейшее изучение ИНД в рамках совместных работ патоморфологов и клиницистов.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки работы, о которой необходимо сообщить.

Pimenova E.S.  0000-0001-7206-5987

Morozov D.A.  0000-0002-1940-1395

Литература

1. Ноздрачев А.Д., Чумасов Е.И. Периферическая нервная система. Структура, развитие, трансплантация и регенерация. СПб.: Наука, 1999.
2. Gershon M. The second brain. New York: Harper Collins, 1998.
3. Costa M. The enteric nervous system in health and disease. Gut. 2000; 47 (90004): iiv-1. [https://doi.org/10.1136/gut.47.suppl_4.iv1]
4. Дмитриева В.А., Одинцова В.В. Энтеральная нервная система и психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта. Медицинский альманах. 2011; 1 (14): 166–169.
5. Рябиченко Е.В., Бондаренко В.М. Кишечно-мозговые взаимоотношения в норме и патологии (обзор литературы). Верхневолжский медицинский журнал. 2013; 11 (1): 34–39.
6. Досаев Т.М., Жолдыбаева А.А. Некоторые аспекты эмбриогенеза вегетативной нервной системы. Медицинский журнал Западного Казахстана. 2009; 2: 9–11.
7. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's Human Embryology. E-Book: Elsevier Health Sciences, 2014.
8. Соснунов А.А. Нервный гребень и его нейральные производные. Соровский образовательный журнал. 1999; 5: 14–21.
9. Dalla Valle A. Ricerche istologiche su un caso di megacolon congenito. Pediatria. 1920; 28: 740.
10. Okamoto E, Ueda T. Embryogenesis of intramural ganglia of the gut and its relation to Hirschsprung's disease. Journal of Pediatric Surgery. 1967; 2 (5): 437–443. [[https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(67\)80085-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(67)80085-x)]
11. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. E-Book: Elsevier Health Sciences, 2015.
12. Хочанский Д.Н., Макарова О.В. Современные представления о структуре и функции энтеральной нервной системы. Морфологические ведомости. 2015; 1: 106–117.
13. Bruder E, Terracciano LM, Passarge E, Meier-Ruge WA. Enzyme histochemistry of classical and ultrashort Hirschsprung's disease. Der. Pathologie. 2007; 28 (2): 105–112. [<https://doi.org/10.1007/s00292-007-0901-2>]
14. Martucciello G, Pini Prato A, Puri P, Holschneider AM, Meier-Ruge W, Jasonni V, Tovar JA, Grosfeld JL. Controversies concerning diagnostic guidelines for anomalies of the enteric nervous system: a report from the fourth International Symposium on Hirschsprung's disease and related neurocristopathies. J. Pediatr. Surg. 2005; 40: 1527–1531. [<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.07.053>]
15. Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, Bruder E, Farrugia G, Geboes K, Lindberg G, Martin JE, Meier-Ruge WA, Milla PJ, Smith VV, Vandervinden JM, Veress B, Wedel T. The London Classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. Gut. 2010; 59: 882–887. [<https://doi.org/10.1136/gut.2009.200444>].
16. Nezelof C, Guy-Grand D, Thomine E. Megacolon with hyperplasia of the myenteric plexus. An anatomo-clinical entity, apropos of 3 cases. La Presse Medicale. 1970; 78 (34): 1501–1506.
17. Meier-Ruge W. Casuistic of colon disorder with symptoms of Hirschsprung's disease. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 1971; 55: 506–510.
18. Naguib MM, Robinson H, Shoffeitt C, Howe H, Metry D, Shehata BM. Modified Rapid AChE Method (MRAM) for Hirschsprung Disease Diagnosis: A Journey from Meier-Ruge Until Now. Fetal. and Pediatric Pathology. 2016; 35 (6): 399–409. [<https://doi.org/10.1080/15513815.2016.1214200>].
19. Fadda B, Maier WA, Meier-Ruge W, Schärli A, Daum R. Neuronal intestinal dysplasia. Critical 10-years' analysis of clinical and biopsy diagnosis. Z. Kinderchir. 1983; 38: 305–311. [<https://doi.org/10.1055/s-2008-1059994>].
20. Schäppi MG, Staiano A, Milla PJ, Smith VV, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele FM, Vandenas Y, Koletzko S. A practical guide for the diagnosis of primary enteric nervous system disorders. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013; 57: 677–686. [<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a8bb50>]
21. Friedmacher F, Puri P. Classification and diagnostic criteria of variants of Hirschsprung's disease. Pediatr. Surg. Int. 2013; 29: 855–872. [<https://doi.org/10.1007/s00383-013-3351-3>]
22. Bass LM, Wershil BK. Anatomy, histology, embryology, and developmental anomalies of the small and large intestine. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016: 1649–1676.
23. Kobayashi A, Yokota H, Kobayashi H, Yamataka A, Miyano T, Hayashida Y. Mucosal neuroendocrine cell abnormalities in patients with chronic constipation. Asian J. Surg. 2004; 27: 197–201. [[https://doi.org/10.1016/S1015-9584\(09\)60032-4](https://doi.org/10.1016/S1015-9584(09)60032-4)]
24. Fiorino KN, Liacouras CA. Motility Disorders and Hirschsprung Disease. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. E-Book: Elsevier Health Sciences, 2016: 1806–1811.
25. Costa M, Fava M, Seri M, Cusano R, Sancandi M, Forabosco P, Lerone M, Martucciello G, Romeo G, Ceccherini I. Evaluation of the HOX11L1 gene as a candidate for congenital disorders of intestinal innervation. J. Med. Genet. 2000; 37: E9.
26. Yanai T, Kobayashi H, Yamataka A, Lane GJ, Miyano T, Hayakawa T, Satoh K, Kase Y, Hatano M. Acetylcholine-related bowel dysmotility in homozygous mutant NCX/HOX11L.1-deficient (NCX^{-/-}) mice-evidence that acetylcholine is implicated in causing intestinal neuronal dysplasia. J. Pediatr. Surg. 2004; 39: 927–930.
27. Holschneider AM, Puri P, Homrighausen LH, Meier-Ruge W. Intestinal Neuronal Malformation (IND): Clinical

Experience and Treatment. Hirschsprung's disease and allied disorders. In: Holschneider A.M., Puri P., eds. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2008: 229–251.

28. de Arruda Lourenção PLT, Terra SA, Ortolan EVP, Rodrigues MAM. Intestinal neuronal dysplasia type B: a still little known diagnosis for organic causes of intestinal chronic constipation. World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics. 2016; 7 (3): 397. [https://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i3.397]

29. Zorenkov D, Otto S, Böttner M, Hedderich J, Vollrath O, Ritz JP, Buhr H, Wedel T. Morphological alterations of the enteric nervous system in young male patients with rectal prolapse. Int. J. Colorectal. Dis. 2011; 26: 1483–1491. [https://doi.org/10.1007/s00384-011-1282-9]

30. Meier-Ruge WA, Ammann K, Bruder E, Holschneider AM, Schärli AF, Schmittenebecher PP, Stoss F. Updated results on intestinal neuronal dysplasia (IND B). Eur. J. Pediatr. Surg. 2004; 14: 384–391. [https://doi.org/10.1055/s-2004-821120]

31. Martucciello G, Torre M, Pini Prato A, Lerone M, Campus R, Leggio S, Jasonni V. Associated anomalies in intestinal neuronal dysplasia. J. Pediatr. Surg. 2002; 37: 219–223. [https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.30258]

32. Gálvez Y, Skába R, Vajtróvá R, Frantlová A, Herget J. Evidence of secondary neuronal dysplasia in a rat model of chronic intestinal obstruction. J. Invest. Surg. 2004; 17: 31–39.

33. Puri P, Lake BD, Nixon HH, Mishalany H, Claireaux AE. Neuronal colonic dysplasia: an unusual association of Hirschsprung's disease. J. Pediatr. Surg. 1977; 12: 681–685.

34. Kobayashi H, Yamataka A, Lane GJ, Miyano T. Inflammatory changes secondary to postoperative complications of Hirschsprung's disease as a cause of histopathologic changes typical of intestinal neuronal dysplasia. J. Pediatr. Surg. 2004; 39: 152–156.

35. Meier-Ruge WA, Bruder E, Kapur RP. Intestinal neuronal dysplasia type B: one giant ganglion is not good enough. Pediatr. Dev. Pathol. 2006; 9: 444–452. [https://doi.org/10.2350/06-06-0109.1]

36. Coerdts W, Michel JS, Rippin G, Kletzki S, Gerein V, Müntefering H, Arneemann J. Quantitative morphometric analysis of the submucous plexus in age-related control groups. Virchows Arch. 2004; 444: 239–246. [https://doi.org/10.1007/s00428-003-0951-7]

37. Bruder E, Meier-Ruge WA. Intestinal neuronal dysplasia type B: how do we understand it today? Pathologie. 2007; 28: 137–142. [https://doi.org/10.1007/s00292-007-0894-x]

38. Puri P, Gosemann JH. Variants of Hirschsprung disease. Seminars in Pediatric Surgery. 2012; 21 (4): 310–318. [https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.07.005]

39. Montedonico S, Acevedo S, Fadda B. Clinical aspects of intestinal neuronal dysplasia. J. Pediatr. Surg. 2002; 37: 1772–1774. [https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.36720]

40. Дубровская М.И., Паршина П.В. Актуальные вопросы развития запоров у детей, подходы к терапии. Вопросы современной педиатрии. 2012; 1 (1): 76–82.

41. Холостова В.В., Ермоленко Е.Ю. Эндохирургическое лечение хронических запоров органического происхождения у детей. Детская хирургия. 2013; 6: 44–48.

42. Цап Н.А., Трубицина И.А., Винокурова Н.В., Викторова В.Ю. Нейронная кишечная дисплазия как основа послеоперационного качества жизни при болезни Гиришпрунга. Колопроктология. 2006; 4: 26–27.

43. Lembo AJ. Constipation. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016: 270–294.

44. Taguchi T, Kobayashi H, Kanamori Y, Segawa O, Yamataka A, Sugiyama M, Iwanaka T, Shimojima N, Kuroda T, Nakazawa A, et al. Isolated intestinal neuronal dysplasia Type B (IND-B) in Japan: results from a nationwide survey. Pediatr. Surg. Int. 2014; 30: 815–822. [https://doi.org/10.1007/s00383-014-3542-6]

45. Swaminathan M, Oron AP, Chatterjee S, Piper H, Cope Yokoyama S, Chakravarti A, Kapur RP. Intestinal Neuronal Dysplasia-Like Submucosal Ganglion Cell Hyperplasia at the Proximal Margins of Hirschsprung Disease Resections. Pediatr. Dev. Pathol. 2015; 18: 466–476. [https://doi.org/10.2350/15-07-1675-OA.1]

46. Montedonico S, Cáceres P, Muñoz N, Yáñez H, Ramírez R, Fadda B. Histochemical staining for intestinal dysganglionosis: over 30 years experience with more than 1,500 biopsies. Pediatr. Surg. Int. 2011; 27: 479–486. [https://doi.org/10.1007/s00383-010-2849-1]

47. Mattioli G, Castagnetti M, Martucciello G, Jasonni V. Results of a mechanical Duhamel pull-through for the treatment of Hirschsprung's disease and intestinal neuronal dysplasia. J. Pediatr. Surg. 2004; 39: 1349–1355.

48. Borchard F, Meier-Ruge W, Wiebecke B, Briner J, Müntefering H, Födisch HF, Holschneider AM, Schmidt A, Enck P, Stolte M. Disorders of the innervation of the large intestine-classification and diagnosis. Results of a consensus conference of the Society of Gastroenteropathology. December 1990 in Frankfurt/Main Pathologie. 1991; 12: 171–174.

49. Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, Bruder E, Farrugia G, Geboes K, Gershon MD, Hutson J, Lindberg G, Martin JE, Meier-Ruge WA, Milla PJ, Smith VV, Vandervinden JM, Veress B, Wedel T. Gastrointestinal neuromuscular pathology: guidelines for histological techniques and reporting on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. Acta Neuropathol. 2009; 118: 271–301. [https://doi.org/10.1007/s00401-009-0527-y]

50. Zani A, Eaton S, Morini F, Puri P, Rintala R, van Heurn, E., Lukac M, Bagolan P, Kuebler JF, Friedmacher F, Wijnen R, Tovar JA, Hoellwarth ME, Pierro A. European Paediatric Surgeons' Association Survey on the Management of Hirschsprung Disease. European Journal of Pediatric Surgery. 2017; 27 (1): 96–101.

51. Schimpl G, Uray E, Ratschek M, Höllwarth ME. Constipation and intestinal neuronal dysplasia type B: a clinical follow-up study. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2004; 38: 308–311.

52. Schmittenebecher PP, Glück M, Wiebecke B, Meier-Ruge W. Clinical long-term follow-up results in intestinal neuronal dysplasia (IND). Eur. J. Pediatr. Surg. 2000; 10: 17–22. [https://doi.org/10.1055/s-2008-1072317]

53. Skába R, Frantlová M, Horák J. Intestinal neuronal dysplasia. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2006; 18: 699–701. [https://doi.org/10.1097/01.meg.0000224476.51428.7b]

54. Tang ST, Yang Y, Wang GB, Tong QS, Mao YZ, Wang Y, Li SW, Ruan QL. Laparoscopic extensive colectomy with transanal Soave pull-through for intestinal neuronal dysplasia in 17 children. World J. Pediatr. 2010; 6: 50–54. [https://doi.org/10.1007/s12519-010-0006-5]

55. Chen Y, Nah SA, Lakshmi NK, Ong CC, Chua JH, Jacobsen A, Low Y. Transanal endorectal pull-through versus transabdominal approach for Hirschsprung's disease: a systematic review and meta-analysis. J. Pediatr. Surg. 2013; 48: 642–651. [https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.12.036]

56. Морозов Д.А., Пименова Е.С., Филиппов Ю.В., Гончарь В.Ф., Айрапетян М.И., Аршинова М.А., Чудинов Д.С. Операция О. Swenson – базовая технология в хирургии болезни Гиришпрунга. Детская хирургия. 2016; 20 (4): 203–210. [https://doi.org/10.18821/1560-9510-2016-20-4-203-210] (in Russ)].

57. Vougas V, Vardas K, Christou C, Papadimitriou G, Florou E, Magkou C, Karamanolis D, Manganas D, Drakopoulos S. Intestinal neuronal dysplasia type B in adults: a controversial entity. Case Rep. Gastroenterol. 2014; 8: 7–12. [https://doi.org/10.1159/000358045]

58. Masuda T, Nonaka T, Adachi T, Hisanaga M, Nagayoshi S, Tokunaga H, Taniguchi K, Kurohama H, Ito M, Fujioka H. A case of single incision laparoscopic total colectomy for intestinal neuronal dysplasia type B. International Journal of Surgery Case Reports. 2017; 38: 122–127. [https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.07.026]

59. Lourenço PLTA, Ortolan EVP, Rosa LLM, Angelini MC, Terra SA, Rodrigues MAM. Long-term follow-up of patients with intestinal neuronal dysplasia type B: Protocol for an observational, ambispective, and comparative study. Medicine (Baltimore). 2017; 96 (28); e7485. [https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007485]

60. Иудин А.А., Тимонина А.В., Воронина В.Ф. Количественный гистобиохимический метод диагностики нарушений интрамуральной иннервации кишечника у детей. Колопроктология. 2006; 4: 29.