



## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПОАНГЛИОЗА ПРЯМОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

Тонконог Д.В., Шалоня Т.А., Насыров Р.А.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;  
e-mail: boatpaddle@mail.ru

### Резюме

**ВВЕДЕНИЕ.** Гипоганглиоз у детей остается недостаточно изученным заболеванием, нередко рассматриваемым как вариант болезни Гиршпрунга, что затрудняет его морфологическую диагностику и выбор тактики лечения. Данные о динамике гистологических и иммуногистохимических изменений в зависимости от длительности заболевания, а также о роли апоптоза, воспаления и нарушений микроциркуляции, ограничены. В связи с этим комплексное морфологическое исследование с учетом длительности течения гипоганглиоза представляется актуальным и позволяет уточнить его патогенез и нозологическую самостоятельность.

**ЦЕЛЬ.** Изучить гистологические и иммуногистохимические особенности гипоганглиоза у детей в зависимости от длительности заболевания.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проанализированы биоптаты прямой кишки 13 детей с гипоганглиозом, разделенных на три группы. Применены гистологические и иммуногистохимические методы с антителами к кальретинину, виментину, кислому фибриллярному белку, CD95 и IL-6.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлена зависимость выраженности морфологических изменений от длительности болезни. На ранних этапах отмечались обратимые изменения в сосудах и нейронах, при 2–3-летнем течении – признаки прогрессирования (отек, склероз, гипертрофия нервных стволиков), а при длительности более 3 лет – выраженные деструктивные и нейродегенеративные процессы. Иммуногистохимически выявлена экспрессия CD95 и IL-6 в эндотелии и нейронах, отражающие активацию апоптоза и развитие гипоксии.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Гипоганглиоз у детей характеризуется прогрессирующими сосудистыми и нейродегенеративными изменениями, степень которых зависит от длительности заболевания. Полученные данные подтверждают роль апоптоза и нарушений микроциркуляции в патогенезе и позволяют рассматривать гипоганглиоз, как самостоятельную форму заболевания.

**Ключевые слова** прямая кишки, дети, нервные клетки, гипоганглиоз, иммуногистохимия.

**Для цитирования** Тонконог Д.В., Шалоня Т.А., Насыров Р.А. Клинико-морфологическая характеристика гипоганглиоза прямой кишки у детей. Морфологические ведомости. 2026;34(3):1031. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2026.34\(3\).1031](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2026.34(3).1031)

Статья поступила в редакцию 27 мая 2026  
Статья принята к публикации 30 сентября 2026



## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RECTAL HYPOGANGLIONOSIS IN CHILDREN

Tonkonog DV, Shalonya TA, Nasyrov RA

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia; e-mail: boatpaddle@mail.ru

### Abstract

**INTRODUCTION.** Hypoganglionosis in children remains an insufficiently studied disease, often considered a variant of Hirschsprung's disease, which complicates its morphological diagnosis and choice of treatment tactics. Data on the dynamics of histological and immunohistochemical changes depending on the duration of the disease, as well as on the role of apoptosis, inflammation, and microcirculation disorders, are limited. In this regard, a comprehensive morphological study taking into account the duration of hypoganglion appears to be relevant and allows us to clarify its pathogenesis and nosological independence.

**OBJECTIVE.** To study the morphological and immunohistochemical features of hypoganglionosis in children depending on the duration of the disease.

**MATERIALS AND METHODS.** Rectal biopsy specimens from 13 children with hypoganglionosis were analyzed. Morphological and immunohistochemical examinations were performed using antibodies to calretinin, vimentin, GFAP, CD95, and IL-6.

**RESULTS.** The severity of morphological changes was found to correlate with disease duration. Early stages showed reversible vascular and neuronal alterations, while at 2–3 years signs of progression were observed, including edema, sclerosis, and hypertrophy of nerve trunks. In cases exceeding 3 years, pronounced destructive and neurodegenerative changes were noted. Immunohistochemistry revealed CD95 and IL-6 expression in neurons and endothelial cells, indicating activation of apoptosis and hypoxia.

**CONCLUSION.** Hypoganglionosis in children is characterized by progressive vascular and neurodegenerative changes, the severity of which depends on disease duration. The findings confirm the role of apoptosis and microcirculatory disorders in its pathogenesis and support considering hypoganglionosis as an independent pathological entity.

### Keywords

rectum, children, neuron cells, hypoganglionosis, immunohistochemistry.

### For the citation

Tonkonog DV, Shalonya TA, Nasyrov RA. Clinical and morphological characteristics of rectal hypoganglionosis in children. *Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter*. 2026;34(3):1031. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2026.34\(3\).1031](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2026.34(3).1031)

Article received 27 May 2026  
Article accepted 30 September 2026

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Гиршпрунга (далее – БГ) – это врожденное заболевание, при котором отсутствуют нейроны и ганглии преимущественно в дистальном отделе кишечника [1]. Этот врожденный дефект энтеральной нервной системы вызывает нарушение перистальтики пораженного участка кишечника и проявляется в виде различных форм острой кишечной непроходимости [2]. Однако авторы современных публикаций по БГ все чаще акцентируют, что не всегда морфологическим проявлением порока будет являться отсутствие ганглиев в сплетениях или нейронов вовсе [3]. Гипоганглиоз при этом мо-

жет интерпретироваться как состояние спектра Гиршпрунгассоциированных нейропатий, переходное звено между тотальным поражением и здоровым участком кишки и самостоятельная нозология. При этом, с течением времени и увеличения возраста пациентов клиническая картина усугубляется и требует повторных обращений в медицинские учреждения. В этих условиях применением комплексного исследования, с использованием ИГХ-исследований может помочь врачам-патологоанатомам в уточнении диагноза и совершенствованию взаимодействия между морфологами и хирургами.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить гистологические и иммуногистохимические особенности гипоганглиоза у детей в зависимости от длительности заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Гистологическое исследование проводилось на базе кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины им. Д. Д. Лохова и патологоанатомического отделения Клиники СПбГПМУ МЗ РФ. Препараты биоптатов прямой кишки были получены по медицинским показаниям стандартного клинического протокола диагностики и лечения. Для исследования у каждого из 13 пациентов были взяты не менее 4-х фрагментов биоптатов прямой кишки, включающие слизистую и мышечную оболочки с маркировкой от дистального конца к проксимальному (фрагменты маркированы шовным материалом в хирургическом отделении). Материал фиксировали в 10% забуференном формалине. Серийные парафиновые срезы толщиной 5 мкм, были окрашены гематоксилином и эозином («БиоВитрум»), пикрофуксином по Ван Гизону (БиоВитрум), толуидиновым синим по методу Ниссля (БиоВитрум). Для иммуногистохимической окраски (далее – ИГХ) нейронов использовали моноклональные мышинные антитела к кальретинину (производство Dako Inc. Дания, M7245), для верификации сосудов микроциркуляторного русла использовали моноклональные мышинные антитела к виментину (Vimentin, производство Dako Inc. Дания M 0725), верификации эндотелия CD31 (производство Diagnostic BioSystems, США, Mob034), для выявления глиальных клеток использовали поликлональные кроличьи антитела к глиальному фибриллярному кислому белку (далее – КФБ, GFAP) производства Diagnostic BioSystems, США), для оценки апоптоза использовали поликлональные кроличьи антитела к CD95 (производство Diagnostic BioSystems, США, RP065) и антитела для выявления цитокина интерлейкина 6 (IL-6, производство BioRad США AHP1040).

Гистологические препараты изучали с помощью микроскопа ZEISS Primo Star и сканировали с помощью сканера 3DHISTECH PANNORAMIC MIDI (Венгрия). Морфометрия проводилась с помощью программы Panoramic Viewer (версия 1.15.2, Венгрия) по прилагаемым к программе алгоритмам.

При микроскопическом исследовании серийных срезов, произведен подсчет количества сосудов микроциркуляторного русла, числа глиальных клеток, площадей и числа нейронов ганглиев, диаметра нервных стволиков по всей площади среза. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Excel. Ввиду малого объема выборки и ненормального распределения количественных показателей, использовали непараметрические методы анализа. Количественные данные описывали с помощью медианы и межквартильного размаха (Q1–Q3). Для сравнения площади нейронов и диаметров нервных стволиков между тремя независимыми группами применяли критерий Краскелла-Уоллисса. При выявлении статистически значимых различий проводили попарный post-hoc анализ с использованием критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферонни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При микроскопическом исследовании в слизистой оболочке прямой кишки определялись призматический эпителий и множественные бокаловидные клетки. Собственная пластинка слизистой оболочки была представлена отечной, рыхлой соединительной тканью с многочисленными сосудами, в единичных случаях со склерозом. Общим признаком во всех случаях являлось наличие лимфоплазмочитарной инфильтрации.

В 5 анализируемых полях зрения при увеличении в 400 раз определялось от 19 до 54 сосудов разного калибра. Просвет артериол округлый, часть из них неправильной формы, все заполнены эритроцитами в большом числе. Вены неправильной формы, часть просветов звездчатые,

уплощенные. Отмечалось пропитывание стенок микрососудов фибрином, сопровождающееся их утолщением. Тонкостенные капилляры выявлялись в большом количестве, преимущественно вблизи ганглиев и отдельно расположенных нейронов (рис. 1). При ИГХ окраске с кальретинином во всех представленных случаях визуализировались единичные ганглии, содержащие нейроны. Нейроны с измененной формой, ядра смещены к периферии, в большом числе клеток ядрышко не визуализировало. Размеры и количество нейронов в различных группах варьировали, как и диаметры нервных стволиков. Полученные результаты указывают на ступенчатый характер изменений диаметров с формированием выраженных различий между ранними и поздними стадиями заболевания.

У детей, длительность течения заболевания которых составляло от 0 до 2 лет в 3 случаях из 4-х, наблюдалась слизь в просвете кишки, а также субэпителиальная лимфоплазмочитарная инфильтрация, местами с формированием лимфоидных фолликулов со светлыми центрами. Выраженных изменений в покровном эпителии не наблюдалось. В слизистой оболочке кишки во всех случаях данной группы наблюдались многочисленные разнокалиберные полнокровные сосуды, заполненные большим числом эритроцитов. Определялись как венулы, так и артериолы и капилляры. В 1 поле зрения при ув.  $4\times 10$  при иммуногистохимическом окрашивании с антителами к кальретинину в серийных срезах выбранных случаев в данной группе определялись от 1 до 3 мелких ганглиев подслизистого нервного сплетения, в составе которых от 2 до 4 нейронов. При этом обращало внимание число увеличенных в объеме нервных столбов и отдельно лежащих нейронов в числе до 5 в поле зрения (рис. 2). Такие нейроны окружали глиальные клетки в количестве 3–5 в поле зрения на увеличении  $\times 20\times 10$ , которые визуализировать при ИГХ-исследовании с антителами к КФБ. Часть глиальных клеток локализовались вблизи капилляров в числе от 2 до 3. В ганглиях наблюдались от 3 до 5 глиальных клеток.

В мышечной оболочке только в 1 случае был обнаружен незначительный склероз соединительнотканых волокон, выявленный при окрашивании пикрофуксином по методу Ван Гизона (рис. 3).

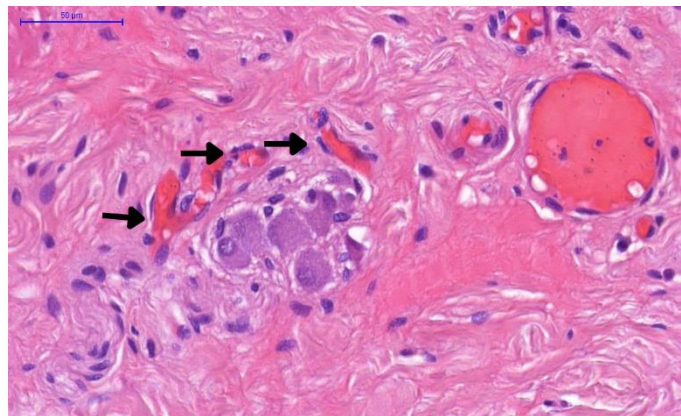


**Рис. 1.** Микрофото гистологического препарата прямой кишки мальчика Х., 2 года. Мелкие гиперемизированные капилляры в периганглионарной области в большом числе (черные стрелки), увеличение  $\times 400$ , окраска гематоксилин и эозин

**Fig. 1.** Photomicrograph of a histological specimen of a 2-year-old boy's rectum. Small hyperemic capillaries in the periganglionic region in large numbers (black arrows), magnification  $\times 400$ , stained with hematoxylin and eosin

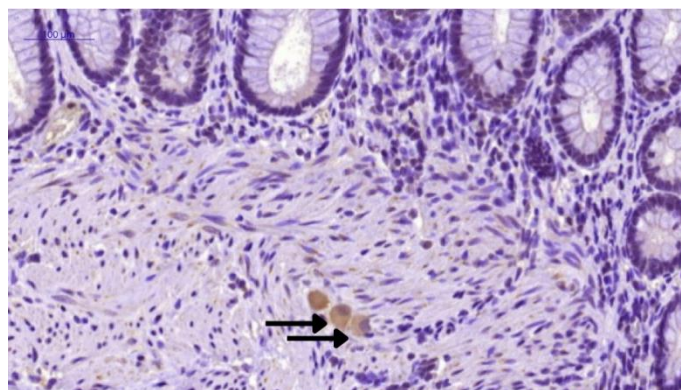


**Рис. 2.** Микрофото гистологического препарата прямой кишки мальчика 3., 2 года. Единичные ганглионарные клетки подслизистого нервного сплетения (черные стрелки), увеличение  $\times 200$ , ИГХ с антителами к кальретинину

**Fig. 2.** Photomicrograph of a histological specimen of the 2-years-old boy's rectum. Single ganglion cells of the mucous nerve plexus (black arrows) and single nerve trunks, magnification  $\times 200$ , IHC with antibodies to calretinin

Ганглии межмышечного нервного сплетения крупные, в серийных срезах в 1 поле зрения определялось от 2 до 4, в них 4–7 нейронов. Глия в числе 5–8 клеток окружала капилляры и нейроны в ганглиях. Единичные диффузно расположенные нейроны в межмышечном нервном сплетении не обнаружены.

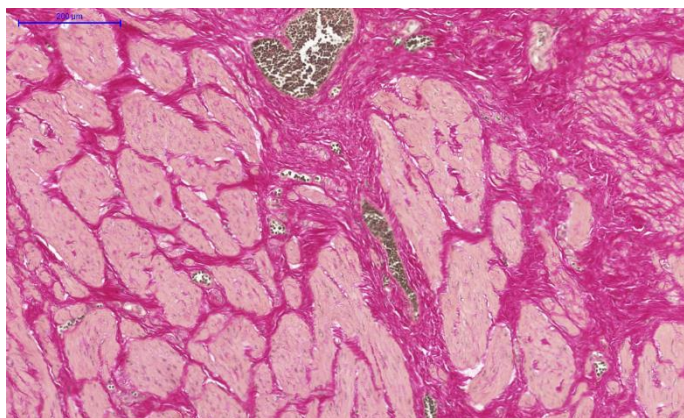


**Рис. 3.** Микрофото гистологического препарата прямой кишки девочки С., 11 лет. Склероз волокон соединительнотканной ткани в мышечной оболочке кишки, увеличение  $\times 200$ , окраска пикрофуксином по Ван Гизону

**Fig. 3.** Photomicrograph of a histological specimen of the 11-years-old girl's rectum. Sclerosis of the connective tissue fibers in the muscular layer of the intestine, magnification  $\times 200$ , stained with picrofuchsin according to Van Gieson

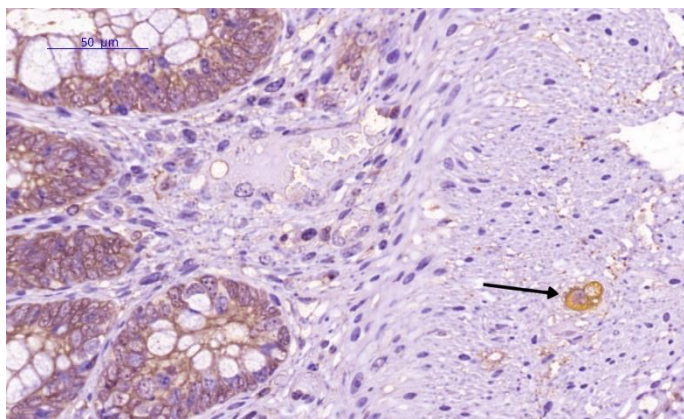


**Рис. 4.** Микрофото гистологического препарата прямой кишки мальчика И., 9 лет. Слабая экспрессия в нейронах ганглиев неправильной формы (черная стрелка), увеличение  $\times 500$ , ИГХ с антителами к CD95

**Fig. 4.** Photomicrograph of a histological specimen of the 9-years-old boy's rectum. Weak expression in irregularly shaped ganglion neurons (black arrow), magnification  $\times 500$ , IHC with antibodies to CD95

По данным ИГХ отмечалась слабая экспрессия IL-6 в нейронах в ганглиях и лежащих диффузно в обоих сплетениях. При использовании антител к CD95 во всех случаях отмечалась слабая цитоплазматическая экспрессия в единичных нейронах ганглиев и в стволиках межмышечного сплетения (рис. 4).

В группе, где продолжительность заболевания составляла от 2 лет включительно до 3 лет, наблюдались более выраженные изменения. Так, в одном случае отмечалась гиперплазия бокаловидных клеток, интраэпителиальная лимфоплазмочитарная инфильтрация. Субэпителиально мы также наблюдали лимфоплазмочитарную инфильтрацию, местами формирующую фолликулы со светлым центром. Кроме того, наблюдался отек стромы подслизистого слоя. Во всех случаях данной группы сосуды были представлены всеми типами. В венулах наблюдалось незначительное увеличение стенки за счет гипертрофии мышечного слоя. ИГХ окрашивание позволило обнаружить, что разнокалиберных сосудов большее число, чем в предыдущей группе, – в среднем 38 с виментином против 29 при окрашивании гематоксилином и эозином в 1 поле зрения на увеличении  $4\times 10$ . Они полнокровны и заполнены большим числом эритроцитов. В мышечном слое кишки во всех гистологических препаратах наблюдался выраженный склероз и утолщение межмышечных перегородок, более выраженный, чем в предыдущей группе, которое визуализировалось с помощью окрашивания пикрофуксином по методу Ван Гизона. В поле зрения в подслизистом нервном сплетении при иммуногистохимическом окрашивании с антителами с кальретинином во всех наблюдениях визуализировались от 1 до 3 ганглиев, в составе которых от 2 до 3 нейронов. Количество диффузно расположенных нейронов было больше, чем в предыдущей группе: в поле зрения определялись числом до 6. При этом, число нервных стволиков в серийных срезах большое, также они визуализировались в подслизистом слое, что не характерно при ранней стадии заболевания или в норме; в мышечном слое выраженная гипертрофия и дистрофические

изменения в нервных стволиках. Местами экспрессия кальренина была неравномерная, слабая. В ганглиях визуализировались от 3 до 5 глиальных клеток. При использовании антител к КФБ обращали на себя внимание крупные глиальные клетки числом до 4-х с выраженной положительной реакцией, окружающие отдельно лежащие нейроны. Нейроны при этом неправильной формы, со смещенным на периферию сморщенным ядром, в котором не определялось ядрышко. Отмечалась умеренная экспрессия IL-6 в нейронах в ганглиях и лежащих диффузно в обоих сплетениях, а также в эндотелии капилляров, расположенных вблизи ганглиев (рис. 5). При использовании антител к CD95 отмечалась цитоплазматическая экспрессия в единичных нейронах и эндотелии капилляров подслизистого слоя кишки.

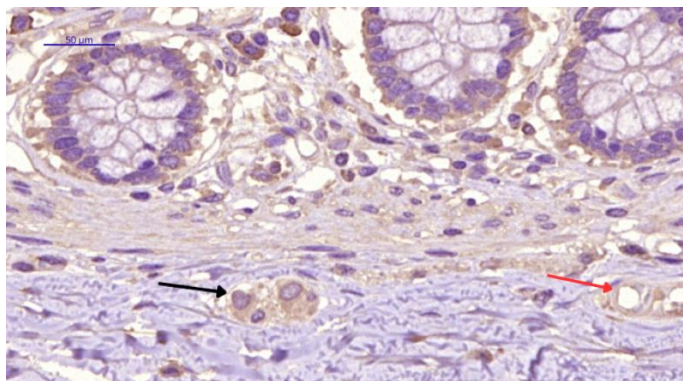


**Рис. 5.** Микрофото гистологического препарата прямой кишки мальчика X., 5 лет. Умеренная экспрессия в нейронах ганглиев (черная стрелка), а также в эндотелии сосудов (красная стрелка), увеличение x500, ИГХ с антителами к IL-6  
**Fig. 5.** Photomicrograph of a histological specimen of the 5- years-old boy's rectum. Moderate expression in ganglia neurons (black arrow), as well as in the vascular endothelium (red arrow), magnification x500, IHC with antibodies to IL-6

В группе, в которой течение заболевания составляло от 3 лет и более (общим числом 6), наблюдались наиболее выраженные изменения. Во всех случаях отмечалась лимфоплазматическая инфильтрация слизистой оболочки. Также обратила внимание гиперплазия собственной пластинки и мышечной пластинки слизистой оболочки в двух отобранных случаях.

Инфильтрация местами формировала скопления по типу фолликула со светлыми центрами. Сосуды были расширены, полнокровны, заполнены эритроцитами. Вены толстостенные за счет гипертрофии мышечного слоя, их просвет неправильной формы. Местами в капиллярах отмечали фибриновые скопления, напоминающие тромбы. При окрашивании виментином выявлена преимущественная локализация капилляров вблизи ганглиев и отдельно лежащих ганглиозных клеток.

В одном поле зрения на увеличении  $4\times 10$  в серийных срезах с помощью реакции с кальренином определялось до 2 ганглиев. В ганглиях от 2 до 3 нейронов, число глиальных клеток составляло до 5.

Отмечено, что значительное количество нейронов располагалось диффузно, вне ганглиев. Экспрессия кальренина в этих нейронах была неравномерной, местами слабой; в ряде случаев она определялась даже в ядре. В одном поле зрения насчитывалось до 7 отдельно расположенных нейронов. Как правило, такие клетки имели неправильную, измененную, причудливую форму, со смещенным к периферии ядром и отсутствием ядрышка. Они были окружены большим количеством крупных глиальных клеток: при окрашивании с КФБ в одном поле зрения определялось до 6 таких клеток (рис. 6). Обращало на себя внимание, что наиболее крупные глиальные клетки плотно прилежали к измененным нейронам, контактируя с выпячиваниями их клеточной стенки. При окраске пикрофуксин по методу Ван Гизона в мышечной оболочке во всех случаях видны утолщенные за счет склероза волокна соединительной ткани. При этом в части случаев отмечалась гипертрофия гладких миоцитов. В одном поле зрения в межмышечном нервном сплетении визуализировались до 2 ганглиев, в которых насчитывались от 4 до 5 нейронов, а также визуализировались отдельно расположенные единичные нейроны числом до 2-х в поле зрения. Наблюдалась также выраженная гипертрофия нервных стволиков.

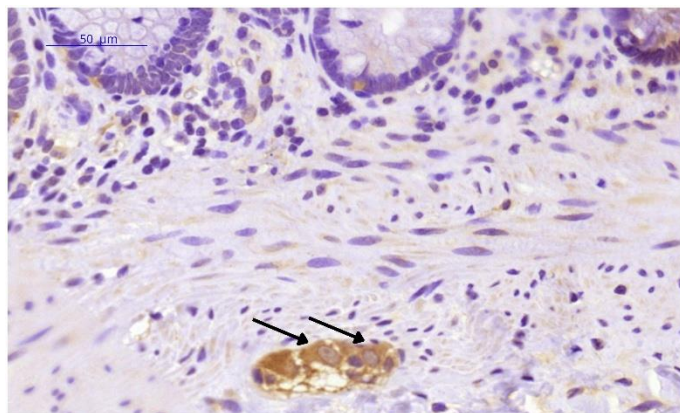


**Рис. 6.** Микрофото гистологического препарата прямой кишки мальчика И, 9 лет. Глиальные клетки, окружающие нейроны и капилляры (стрелки). Увеличение  $\times 400$ , ИГХ с антителами к КФБ

**Fig. 6.** Photomicrograph of a histological specimen of the 9-years-old boy's rectum. Glial cells surrounding neurons and capillaries (arrows). Magnification  $\times 400$ , IHC with antibodies to CPB

По данным ИГХ отмечалась выраженная экспрессия IL-6 как в клетках ганглиев, так в диффузно расположенных нейронах подслизистого сплетения. Кроме того, обращало внимание наличие экспрессии в нервных стволиках, эндотелии капилляров и венул. В данной группе, помимо выше указанной положительной реакции, нами было отмечено окрашивание в единичных крупных глиальных клетках, тесно прилегающим к нейронам. Слабая цитоплазматическая экспрессия CD95 определялась в нервных стволиках межмышечного нервного сплетения. Также наблюдалась умеренная экспрессия CD95 в эндотелиоцитах капилляров подслизистого слоя.

Сравнение медианных значений выявило тенденцию к снижению площади нейронов между исследуемыми группами. В первой группе медиана площади нейронов составила  $303,8 \text{ мкм}^2$  (IQR:  $269,8\text{--}332,6$ ), во второй –  $204,5 \text{ мкм}^2$  (IQR:  $178,8\text{--}237,8$ ), в третьей –  $135,2 \text{ мкм}^2$  (IQR:  $131,7\text{--}166,4$ ). При межгрупповом сравнении установлены статистически значимые различия между группами ( $N = 7,67$ ;  $p = 0,021$ ). По результатам post-hoc анализа с поправкой Бонферрони статистически значимые различия выявлены между первой и

третьей группами ( $U = 0$ ;  $p = 0,016$ ). При морфометрическом исследовании нервных стволиков так же выявлена тенденция увеличения их диаметров. В группе с длительностью заболевания 0–2 года значения показателя были существенно ниже, тогда как в группах 2–3 года и более 3 лет наблюдалось значительное его увеличение с последующим выходом на сопоставимый уровень между этими двумя группами. Непараметрический анализ Краскела–Уоллиса подтвердил наличие статистически значимых различий между группами ( $N = 7,74$ ;  $p \approx 0,02\text{--}0,03$ ;  $\epsilon^2 = 0,57$ ).

Ранее нами была исследована группа пациентов числом 13 человек, где гистологическая картина создавала видимость практически «нормального» паттерна кишки, а клинические данные указывали на болезнь Гиршпрунга [4]. В данном случае заключение (термин) «гипоганглиоз» подразумевает уменьшение общего числа нейронов и ганглиев в сплетениях, которые визуальнo при гистологическом исследовании определяются как прерывистая цепочка из ганглиев в стенке кишки, как родственное болезни Гиршпрунга состояние. При сравнении групп нормоганглиоза и гипоганглиоза обращало внимание, что количество капилляров в обоих наблюдениях росло относительно продолжительности болезни: в группе 0–2 года среднее число визуализируемых сосудов в 1 поле зрения на увеличении  $4\times 10 = 18\pm 2$ , в группе 2–3 года –  $34\pm 3$ , в группе 3 лет и более –  $52\pm 3$ .

Обращало внимание, что в случаях с гипоганглиозом, чаще встречались тромбы в просвете венул и капилляров в группе детей, где длительность заболевания составляла от 2 до 3 лет. В случаях исследования детей с нормоганглиозом тромбы определялись у группы детей возрастом 5–6 лет, а также у старшего ребенка возрастом 11 лет. Длительность их заболевания составляла не менее 3 лет, что совпадает с длительностью заболевания, указанной выше группы.

Если сравнивать ганглии в обеих группах, то была очевидна разница в количестве нейронов в ганглиях и ганглиях, как отдельных морфологиче-

ских структур. Так, в поле зрения при нормоганглиозе отчетливо визуализировались от 4 до 7 ганглиев при увеличении 4×10 и ИГХ окрашивании с антителами к кальретинину. В группе с гипоганглиозом при том же увеличении и окраске мы определяли до 2 ганглиев. В группе с «нормоганглиозом» при морфологическом исследовании мы насчитывали от 3 до 5 нейронов в ганглиях, когда в группе гипоганглиоза число нервных клеток в ганглиях было от 2 до 4. При этом обращало внимание, что в группе с гипоганглиозом большинство нейронов лежат вне состава ганглия: диффузно в строме подслизистого слоя, окруженные большим числом разноразмерных глиальных клеток.

Обращаясь к таблице 1, можно заметить, что в группе продолжительности заболевания 0–2 года существует тенденция к однородности площадей нейронов. В группе продолжительностью 2–3 года средний диаметр увеличен в сравнении с предыдущим возрастом. В группе 3 и более лет заболевания диаметры неоднородны, как и формы исследуемых нейронов, что выражено числовым колебанием показателей. При этом можно заметить, что диаметр нервных стволиков в первой группе наименьший и также с наименьшим числовым колебанием. Увеличение диаметра нервных стволиков с увеличением возраста пациентов и длительности заболевания описывалось ранее и в других публикациях [5–6] и является важным критерии диагностики болезни Гиршпрунга у детей старше 8 недель [7].

Во второй и третьей группах объективные морфометрические данные позволили предположить гиперплазию нервных стволиков, что также является одним из критериев для постановки диагноза болезнь Гиршпрунга. При сравнении количества разного размера глиальных клеток мы заметили, что в обеих группах глия более крупных размеров окружает нейроны, чья форма неправильная, существует наличие выемок и смещение ядра на периферию. Кроме того, чаще всего в таких ядрах нейронов наблюдалось исчезновение ядрышка, кариопикноз и кариорексис в единичных клетках.

**Таблица 1.** Индивидуальные морфометрические показатели нервных ганглиев в гистологических препаратах биоптатов прямой кишки отдельных пациентов разной возрастной группы

**Table 1.** Individual morphometric parameters of nerve ganglia in histological preparations of rectal biopsies from detached patients of different age groups

| Пациент п/п | Группа        | Сумма ганглиев в поле зрения | Средняя площадь ганглиозных клеток в поле зрения (в кв мкм) | Сумма нервных стволиков в поле зрения | Средний диаметр нервных стволиков в поле зрения (в мкм) |
|-------------|---------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1           | 0–2 года      | 3                            | 261                                                         | 2                                     | 60,28                                                   |
| 2           | 0–2 года      | 1                            | 279                                                         | 6                                     | 65,81                                                   |
| 3           | 0–2 года      | 2                            | 342                                                         | 6                                     | 65,58                                                   |
| 4           | 0–2 года      | 1                            | 330                                                         | 5                                     | 53,70                                                   |
| 5           | 2–3 года      | 2                            | 305                                                         | 5                                     | 119,63                                                  |
| 6           | 2–3 года      | 2                            | 216                                                         | 6                                     | 121,46                                                  |
| 7           | 2–3 года      | 1                            | 138                                                         | 6                                     | 85,96                                                   |
| 8           | 2–3 года      | 1                            | 194                                                         | 4                                     | 118,89                                                  |
| 9           | 3 и более лет | 1                            | 197                                                         | 4                                     | 125,92                                                  |
| 10          | 3 и более лет | 2                            | 134                                                         | 5                                     | 131,05                                                  |
| 11          | 3 и более лет | 1                            | 136                                                         | 7                                     | 99,71                                                   |
| 12          | 3 и более лет | 1                            | 127                                                         | 6                                     | 101,82                                                  |
| 13          | 3 и более лет | 2                            | 132                                                         | 6                                     | 87,92                                                   |

Согласно данным литературы, крупные энтеральные глиальные клетки выполняют функцию фагоцитоза поврежденных клеток в стенке

кишки, когда мелкие – протективную [8–9]. Кроме того, в нашем исследовании обращала внимание положительная реакция IL-6 в различных структурах стенки толстой кишки. Из представленных данных становится очевидным, что в стенке кишки развивается гипоксия, которая подтверждается развитием стаза эритроцитов в микрососудах, наличием тромбов, изменениями в нейронах и экспрессией IL-6 в структурах стенки кишки – нейронах, эндотелии капилляров вблизи нервных сплетений.

Известно, что IL-6 является провоспалительным цитокином, который активирует трансигналинг и его уровень повышается в условиях гипоксии [10]. По данным литературы IL-6 способствует образованию апоптотических клеток без активации p53-опосредованного пути [11]. В то же время, снижение уровня IL-6 способствует дифференцировке и пролиферации нейронов, и снижению уровня клеточного апоптоза в культуре клеток за счет опосредованного снижения уровня Каспазы и BAX [12]. Это согласуется с выявленными в нейронах изменениями и ранее описанными наблюдениями: изменении формы и размера ядер, их фрагментация, исчезновение ядрышка, кариопикноз; гомогенизации вещества Ниссля [13].

В группе детей, длительность заболевания которых составляла менее 2 лет, наблюдались изменения в капиллярах: эндотелий визуализировал не на всем протяжении по данным окраски на СД31. В группе детей, длительность заболевания которых составляла от 2 до 3 лет, мы выявили фибриноидное пропитывание стенки капилляров и венул. В случаях с длительностью заболевания более 3 лет в сосудах, помимо вышеописанных изменений, наблюдались тромбы, что может указывать на прогрессирование гипоксии.

Данные наблюдения и публикации [14] позволяют предположить, что с течением длительности заболевания усугубляется гипоксия в стенках кишки и тяжесть проявлений. Изменения в микрососудах, которые проявлялись в виде выпадения окраски на СД31 могут свидетельствовать о повреждении стенки сосуда. В последующем

нарушение проницаемости приводит к пропитыванию белками стенки капилляров, венул и артериол и их гомогенизации. Одновременно с этим происходит активация секреции адгезионных веществ, которые способствуют прикреплению тромбоцитов и эритроцитов к эндотелию капилляров [15]. В конечном счете, образование тромбов усиливают гипоксию в тканях стенки кишки, развитию тяжелых изменений в том числе нейронах, которые чувствительны к дефициту кислорода и их функция безвозвратно утрачивается. Статистически значимое различие между группой с длительностью от 0 до 2 лет и более 3 лет свидетельствует о прогрессирующем изменении в нейронах нервных стволиках по мере увеличения длительности патологического процесса.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что гипоганглиоз у детей характеризуется последовательными морфологическими изменениями, степень выраженности которых напрямую зависит от длительности заболевания. На ранних этапах патологического процесса преобладают полнокровие сосудов микроциркуляторного русла и умеренные изменения нейронов. Однако уже к срокам течения свыше двух лет выявляются более выраженные структурные нарушения, включающие пропитывание стенки микрососудов фибрином, вплоть до тромбов, прогрессирующее уменьшение количества нейронов в составе ганглиев, гипертрофию нервных стволиков, склероз межмышечных перегородок.

Обнаруженные сосудистые изменения от расширения капилляров, стаза крови до образования тромбов, выявленная экспрессия IL-6 в стенке микрососудов, а также характер морфологических изменений в стенке кишки, свидетельствуют о ведущей роли гипоксии в динамике развития гипоганглиоза у детей.

Выявлено увеличение количества диффузно расположенных нейронов, часть из которых со сморщенным ядром, неправильной формы, окруженных крупными глиальными клетками.

Характер морфологических изменений в эндотелии микрососудов и нейронах, а также экспрессия молекул маркера апоптоза CD95 и экспрессия индуктора апоптоза IL-6 в данных структурах стенки кишки отображают процессы развития апоптоза. 5) Таким образом, гипоганглиоз следует рассматривать как самостоятельную патологическую

форму, динамически развивающееся состояние, при котором длительность заболевания определяет выраженность микрососудистых, и как следствие – гипоксических изменений в стенке кишки, требующая дальнейшего клинико-морфологического изучения и разработки персонализированных подходов к терапии.

## Литература

### References

- 1 Lotfollahzadeh S, Taherian M, Anand S. Hirschsprung Disease [E-publication]. StatPearls Publishing LLC; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562142>
- 2 Islam T, Banu SG, Dey BP et al. Role of nerve bundle morphometry in diagnosis of Hirschsprung disease. *Journal of Histopathology and Cytopathology*. 2022;6(1):3–13. <https://www.bapath.org/wp-content/uploads/2022/08/02-jhc-2022-v6-n1-104-tasmia-role-of-nerve.pdf>
- 3 Kagan AV, Kotin AN, Karavaeva SA, Kesaeva TV. Problemy diagnostiki bolezni Girshprunga u novorozhdennykh: klinicheskie primery. *Pediatr*. 2020;11:83–90. In Russian.
- 4 Nasyrov RA, Tonkonog DV, Krasnogorskaya OL, Anichkov NM. Morfologicheskoe issledovanie sosudov, glial'nykh kletok i neyronov v stenke pryamoy kishki pri bolezni Girshprunga u detey. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2025;(2):87–92. In Russian.
- 5 Kummer KK, Zeidler M, Kalpachidou T, Kress M. Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function. *Cytokine*. 2021;144:155582. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466621001654>
- 6 Lok MJ, Rassouli-Kirchmeier R, Köster N et al. Development of nerve fibre diameter in young infants with Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):253–256. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/MPG.0000000000001656>
- 7 Singh N, Petrancosta J, O'Daniel E et al. A Case Report of a Child with Constipation Diagnosed with Acquired Myenteric Hypoganglionosis. *Reports*. 2025;8:108. <https://doi.org/10.3390/reports8030108>
- 8 Santhosh S, Zanoletti L, Stamp LA et al. Ot raznoobraziya k boleznyam: raskrytie roli kishechnykh glial'nykh kletok. *Peredniy Immunol*. 2024;15:1408744. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1408744>. In Russian.
- 9 Seguela L, Gulbransen BD. Enteric glial biology, intercellular signalling and roles in gastrointestinal disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(8):571–587. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00423-7>
- 10 Sano E et al. Interleukin-6 sensitizes TNF- $\alpha$  and TRAIL/Apo2L induced cell death in human cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488921000914>
- 11 Villar-Fincheira P, Sanhueza-Olivares F, Norambuena-Soto I et al. Role of Interleukin-6 in Vascular Health and Disease. *Front Mol Biosci*. 2021 Mar 16;8:641734. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.641734>. PMID: 33786327; PMCID: PMC8004548.
- 12 Fan C, Li J, Li Y, Jin Y et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  regulates the interleukin-6 production by B cells in rheumatoid arthritis. *Clin Transl Immunology*. 2023;12(5):e1447. <https://doi.org/10.1002/cti2.1447>
- 13 Zhabotinskiy YuM. Normal'naya i patologicheskaya anatomiya neyrone. M.: Nauka, 1965. 323s. In Russian.
- 14 Conces MR, Beach S, Pierson CR, Prasad V. Submucosal nerve diameter in the rectum increases with age: an important consideration for the diagnosis of Hirschsprung disease. *Pediatr Dev Pathol*. 2022;25(3):263–269. <https://doi.org/10.1177/10935266211049689>.
- 15 Scridon A. Platelets and Their Role in Hemostasis and Thrombosis—From Physiology to Pathophysiology and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(21):12772. <https://doi.org/10.3390/ijms232112772>

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Тонконог Дарья Викторовна**, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;  
ORCID: 0009-0003-3862-9584,  
e-mail: boatpaddle@mail.ru

The authors declare that they have no any conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Dar'ya V. Tonkonog**, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia;  
ORCID: 0009-0003-3862-9584,  
e-mail: boatpaddle@mail.ru

**Шалоня Татьяна Александровна** кандидат медицинских наук, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5544-2971, e-mail: tanyaiudina@mail.ru

**Насыров Руслан Абдуллаевич**, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-8120-2816, e-mail: rrmd99@mail.ru

**Tat'yana A. Shalonya**, Candidate of Medical Sciences, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5544-2971, e-mail: tanyaiudina@mail.ru

**Ruslan A. Nasyrov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-8120-2816, e-mail: rrmd99@mail.ru