

Получена: 01 Декабря 2022 / Принята: 23 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.028

УДК 617-089.844

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ И МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гульмира Т. Каукенбаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6689-7135>

Нурлан Н. Ахпаров²,

Риза З. Боранбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7154-6436>

Расулбек Р. Аипов¹,

Гауһар Т. Тәсібекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1301-6496>

Мөлдір М. Калабаева²,

Гульмира Б. Алтынбаева²

¹ НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

² АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Болезнь Гиршпрунга - сложная врожденная патология, которая требует проведения реконструктивных оперативных вмешательств. Это мультигенетическое заболевание, относится к нейрокрестопатиям. Этиопатогенетическим фактором в развитии болезни Гиршпрунга является нарушение развития энтеральной нервной системы кишечника в виде аганглиоза. Проведён анализ литературы, отражающей современные взгляды на болезнь Гиршпрунга у детей, а также современные методы диагностики с применением иммуногистохимического исследования и лечения заболевания. Внедрение новых методов обследования и хирургического лечения по-прежнему остается сложным и неоднозначным.

Цель: Обзор современной литературы о патогенезе развития болезни Гиршпрунга, клинических особенностях течения болезни в периоде новорожденности и о современных методах диагностики.

Стратегия поиска: Поиск и анализ материала проводился в информационных базах и вэб сайтах PubMed, Scopus, Web of Science, Journal Neonatology, Journal Pediatrics, Journal of Maternal-fetal and neonatal medicine, BMC (biomedcentral.com). Глубина поисковых работ включала данные за последние 15-20 лет. Из более 110 литературных источников 74 были выбраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

Результаты: Болезнь Гиршпрунга является сложной врожденной патологией кишечной трубки, относится к нейрокрестопатиям. Имеет сложные генетические аспекты, может сочетаться с другими врожденными и хромосомными патологиями.

Выводы: Идентификация ганглиозных клеток у новорожденных и недоношенных детей может быть сложной задачей, поскольку нейроны часто недифференцированы и несовершенны. Поэтому определение ганглиозных клеток, основанное исключительно на их внешнем виде, не всегда является простой задачей. Применение иммуногистохимии с кальретинином является высокочувствительным и специфическим диагностическим средством для гистопатологического исследования при подозрении на болезнь Гиршпрунга.

Ключевые слова: запор, энтероколит, болезнь Гиршпрунга, радикальная хирургия, кальретинин. RET протоонкоген.

Abstract

MODERN UNDERSTANDING OF THE DEVELOPMENT AND METHODS OF DIAGNOSIS IN HIRSCHSPRUNG'S DISEASE. LITERATURE REVIEW

Gulmira T. Kaukenbayeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6689-7135>

Nurlan N. Akhparov²,

Riza Z. Boranbayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-7154-6436>

Rasulbek R. Aipov¹,

Gauhar T. Tassibekova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1301-6496>

Moldir M. Kalabaeva²,

Gulmira B. Altynbaeva²

¹ NJSC "Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Almaty, Republic of Kazakhstan;

² JSC "Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery " Almaty, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Hirschsprung's disease - is a complex congenital pathology that requires reconstructive surgical interventions. This is a multigenetic disease, refers to neurocristopathies, an etiopathogenetic factor in the development of Hirschsprung's disease is a violation of the development of the enteral nervous system of the intestine in the form of agangliosis. Analyzes the literature reflecting modern views on Hirschsprung's disease in children, as well as modern diagnostic methods using immunohistochemical research and treatment of the disease. The introduction of new methods of examination and surgical treatment is still difficult and ambiguous.

Objective: To review the current literature on the pathogenesis of Hirschsprung's disease, clinical features of the course of the disease in the neonatal period and modern diagnostic methods.

Search strategy: The search and analysis of material for writing articles were carried out in the information bases and websites PubMed, Scopus, Web of Science, Journal Neonatology, Journal Pediatrics, Journal of Maternal-fetal and neonatal medicine, BMC (biomedcentral.com). The depth of the search included data for the last 15-20 years. From more than 110 literary sources, 74 were selected as analytical material for this article.

Results: Hirschsprung's disease is a complex congenital pathology of the intestinal tube, refers to neurocristopathies. They have complex genetic aspects, can be combined with other congenital and chromosomal pathologies.

Conclusions: Identification of ganglion cells in newborns and premature infants can be a difficult task since neurons are often undifferentiated and imperfect. Therefore, determining ganglion cells based solely on their appearance is not always an easy task. The use of immunohistochemistry with calretinin is a highly sensitive and specific diagnostic tool for histopathological examination in case of suspected Hirschsprung's disease.

Key words: constipation, enterocolitis, Hirschsprung's disease, radical surgery, calretinin, RET of the proto-oncogene.

Түйіндеме

ГИРШПРУНГ АУРУЫНЫҢ ДАМУЫ МЕН ДИАГНОСТИКА ӘДІСТЕРІНІҢ ЗАМАНАУИ КӨРІНІСТЕРІ. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Гульмира Т. Каукенбаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6689-7135>

Нурлан Н. Ахпаров²,

Риза З. Боранбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7154-6436>

Расулбек Р. Аипов¹,

Гауһар Т. Тәсібекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1301-6496>

Мөлдір М. Калабаева²,

Гульмира Б. Алтынбаева²

¹ «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КеАҚ,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² АҚ «Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы»,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Гиршпрунг ауруы - реконструктивті хирургиялық емді қажет ететін күрделі туа біткен патология болып табылады. Нейрокристократия тобына жататын мультигенетикалық ауру. Гиршпрунг ауруының дамуындағы этиопатогенетикалық фактор, ішектің энтеральды жүйке жүйесінің дамуының аганглиоз түрінде бұзылуы. Балалардағы Гиршпрунг ауруы туралы заманауи көзқарастарды, сондай-ақ иммуногистохимиялық зерттеу мен ауруды емдеуді қолдана отырып диагностиканың заманауи әдістерін көрсететін әдебиеттерге талдау жасалды. Зерттеу мен хирургиялық емдеудің жаңа әдістерін енгізу әлі де күрделі және біртекті емес болып қалуда.

Мақсаты: Гиршпрунг ауруының патогенезі, жаңа туған кезеңдегі аурудың клиникалық ерекшеліктері мен диагностикалық әдістері туралы қазіргі әдебиеттерге шолу жасау.

Іздеу стратегиясы: Мақала жазуға арналған материалдарды іздестіру мен талдау PubMed, Scopus, Web of Science, Journal Neonatology, Journal Pediatrics, Journal of Maternal-fetal and neonatal medicine, BMC (biomedcentral.com) веб-сайттарда жүргізілді. Іздеу жұмыстарының тереңдігі соңғы 15-20 жылдағы мәліметтерді қамтыды. 110 – нан астам әдеби дереккөздердің 74 – і осы мақалаға аналитикалық материал ретінде таңдалды.

Нәтижелер: Гиршпрунг ауруы- нейрокристократияға жататын ішек түтігінің күрделі туа біткен патологиясы. Күрделі генетикалық аспектілері бар, басқа туа біткен және хромосомалық патологиялармен бірге кездесуі мүмкін.

Қорытынды: Жаңа туылған нәрестелер мен шала туылған нәрестелерде нейрондардың сараланбауы және жетілмеуі, ганглион жасушаларын анықтауда қиындықтар туғызуы мүмкін. Сондықтан ганглион жасушаларын, тек олардың сыртқы түріне қарап анықтау оңай міндет болып табылмайды. Кальретининмен иммуногистохимияны қолдану Гиршпрунг ауруына күдік туындаған кезде гистопатологиялық зерттеу үшін өте сезімтал және ерекше диагностикалық құрал болып табылады.

Түйінді сөздер: іш қату, энтероколит, Гиршпрунг ауруы, радикалды хирургия, кальретинин, RET прото-онкоген.

Библиографическая ссылка:

Каукенбаева Г.Т., [Ахпаров Н.Н.], Боранбаева Р.З., Аипов Р.Р., Тәсібекова Г.Т., Калабаева М.М., Алтынбаева Г.Б. Современные представления развития и методов диагностики болезни Гиршпрунга. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 216-224. doi 10.34689/SH.2023.25.2.028

Kaukenbayeva G.T., [Akhparov N.N.], Boranbayeva R.Z., Aipov R.R., Tasibekova G.T., Kalabaeva M.M., Altynbaeva G.B. Modern understanding of the development and methods of diagnosis in Hirschsprung's disease. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 216-224. doi 10.34689/SH.2023.25.2.028

Каукенбаева Г.Т., [Ахпаров Н.Н.], Боранбаева Р.З., Аипов Р.Р., Тәсібекова Г.Т., Калабаева М.М., Алтынбаева Г.Б. Гиршпрунг ауруының дамуы мен диагностика әдістерінің заманауи көріністері. Әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 216-224. doi 10.34689/SH.2023.25.2.028

Введение

Болезнь Гиршпрунга (HSCR) (БГ) представляет собой нарушение развития энтеральной нервной системы (ENS), вызванное дефектной миграцией, пролиферацией, дифференцировкой и выживанием клеток нервного гребня (НСС), что приводит к аганглиозу в стенке кишечника. Нервный гребень (*crisaneuralis*) является чрезвычайно важной эмбриональной структурой, которая дает начало разнообразному спектру клеточных популяций, включая те, которые составляют энтеральную нервную систему. Поскольку наиболее важным этиопатогенетическим фактором в развитии болезни Гиршпрунга является заболевание нервного гребня, это состояние относится к категории нейрокрестопатий [76]. В результате, полное отсутствие ганглиев, в пораженном отделе кишечника, приводит к функциональной непроходимости, клинически проявляющейся после рождения. Хотя это заболевание названо в честь датского врача Харальда Гиршпрунга, описанное им в 1886 году, на самом деле, именно, голландский анатом и ботаник Фредерик Рюйш, впервые, упомянул это состояние в 1691 году, как «enormis intestini coli dilatatio» в отчете о болезни 5-летней девочки [8]. Частота болезни Гиршпрунга варьирует от 1:4400 до 1:7000 живорожденных. В гендерном отношении заболеваемость с короткой формой болезни Гиршпрунга, как правило, составляет от 3:1 до 4:1 в пользу мужского пола [4, 6, 10]. Смещение по признаку пола уменьшается при субтотальных и тотальных формах заболевания с сообщаемым соотношением мужчин и женщин от 1:2 до 2:1 [6, 53]. Для детей с сопутствующими пороками развития следует поддерживать повышенный индекс подозрения на болезнь Гиршпрунга. Наиболее заметным ранним симптомом является задержка первородного стула (меконий), что приводит к дальнейшему клинико-инструментальному и гистологическому обследованию, с подтверждением диагноза [29]. Неизбежным терапевтическим подходом является хирургическая резекция аганглионарного отдела кишечника, однако у 30–50% пациентов наблюдаются симптомы задержки стула после операции [68]. Если симптоматика сохраняется, несмотря на лечение, тяжесть стаза содержимого кишечника может ухудшить состояние, что может привести к грозному осложнению энтероколиту, ассоциированному с болезнью Гиршпрунга [61]. Энтероколит является наиболее частой причиной летального исхода при данной патологии. Энтероколит связанный с болезнью Гиршпрунга, характеризуется

тяжелой диареей, гипертермией и вздутием живота. По данным зарубежной литературы Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит наблюдается от 6-60% до операции, и у 25-37% в послеоперационном периоде. Смертность от данной патологии может достигать от 1% до 10% [17, 27, 28, 41].

Хирургическое лечение БГ значительно улучшилось за последние десятилетия. Развитие современных подходов, таких как одноэтапное трансанальное вытягивание, обеспечило более мягкое рубцевание после операции, облегчение боли, сокращение времени госпитализации, а также лучшую безопасность и эффективность [3]. Несмотря на это, значительная часть пациентов страдает не только от соматической стороны персистирующей симптоматики, но и от различных психосоциальных проблем, связанных с некоторыми, сохраняющимися после лечения, состояниями, такими как недержание кала, запорами в послеоперационном периоде, что отрицательно сказывается на их социальном и эмоциональном благополучии [58]. Еще один важный аспект болезни заключается в ее происхождении. Как упоминалось ранее, БГ относится к нейрокрестопатиям, поэтому обследование пациента с диагнозом БГ должно быть тщательным для поиска возможного возникновения других нарушений, связанных с дефектным развитием нервного гребня, например, медуллярной карциномы щитовидной железы, нейрофиброматоза или множественной эндокринной неоплазии в более старшем возрасте [61].

Болезнь Гиршпрунга изолированно встречается примерно в 70%, но в 30% случаях сочетается с другими патологиями, например: хромосомная (12%) и врожденная аномалия (18%) [4, 30, 51]. Трисомия 21 (синдром Дауна) является наиболее распространенной ассоциированной хромосомной аномалией [4, 11]. В проведенном мета-анализе *Friedmacher F. u Puri P. (2013)*, выявлено что частота синдрома Дауна при БГ составляет 7,32% и, наоборот, частота БГ при синдроме Дауна составляет 2,62% [20]. Из чего следует заключить что, синдром Дауна увеличивает риск развития болезни Гиршпрунга в 50-100 раз [30]. Также данная патология может сочетаться с синдромом Ваарденбурга-Шаха, синдромом Гольдберга-Шпринцена, с множественной эндокринной неоплазией 2А, синдромом врожденной центральной гиповентиляции и синдромом Моузта-Уилсона [4, 11, 30, 39, 56]. Наличие сочетанных, хромосомных патологии доказывают роль генетических факторов БГ. Имеются данные о семейных случаях БГ, она может достигать до 20% от всех случаев БГ [14].

Генетика болезни Гиршпрунга сложная и включает в себя множество локусов восприимчивости. В последние годы появились работы по определению мутации генов, вызывающих нарушение миграции клеток, происходящих из кишечного нервного гребня в кишечник во время эмбрионального развития, влияющих на процессы роста и дифференцировки клеток кишечной стенки. Одним из таких факторов является RET онкоген, мутация которого обнаружена в 50% семейных случаев и в 15 -20% спорадических случаев БГ. По данным зарубежной литературы около 20 известных генов играют роль в патогенезе БГ, такие гены как реаранжированные во время трансфекции (RET), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), рецептор альфа-1 семейства GDNF (GFR α 1), нейрутин (NRTN), тип рецептора эндотелина. В (EDNRB), эндотелин 3 (ET3), гомеобокс цинковых пальцев 1B (ZFH1B) или ZEB2, парноподобный гомеобокс 2b (PHOX2B), SRY-бокс 10 (SOX10), Indian Hedgehog (IHH) и Sonic Hedgehog (SHH). Эти гены кодируют рецепторы, лиганды и факторы транскрипции. Установлено, что RET является основным геном в этиологии заболевания HSCR, при этом другие известные гены вносят незначительный вклад, на который приходится около 30% всех случаев болезни Гиршпрунга. Однако на

сегодня не известны показатели распространенности данной мутации в мире, влияние ее в различных этнических популяциях.

Цель: Обзор литературы о патогенезе развития болезни Гиршпрунга, клинических особенностях течения болезни в периоде новорожденности и о современных методах диагностики.

Стратегия поиска: Стратегия поиска публикаций включала поиск по теме исследования источников литературы, индексируемых в базах данных электронной библиотеки PubMed, Scopus, Web of Science, Journal Neonatology, Journal Pediatrics, Journal of Maternal-fetal and neonatal medicine, BMC (biomedcentral.com). Изучались и анализировались публикации с 2000 по 2022 годы, статьи в основном были зарубежные и на английском языке. *Критерием включения* были публикации, в которых рассматривалось изучение болезни Гиршпрунга с периода новорожденности, а также генетическая роль в этиопатогенезе болезни Гиршпрунга, современные методы инструментальной и лабораторной диагностики. Всего было проанализировано 110 публикаций, из них цели исследования соответствовали 74. Алгоритм отбора публикации для анализа представлен в рисунке 1.

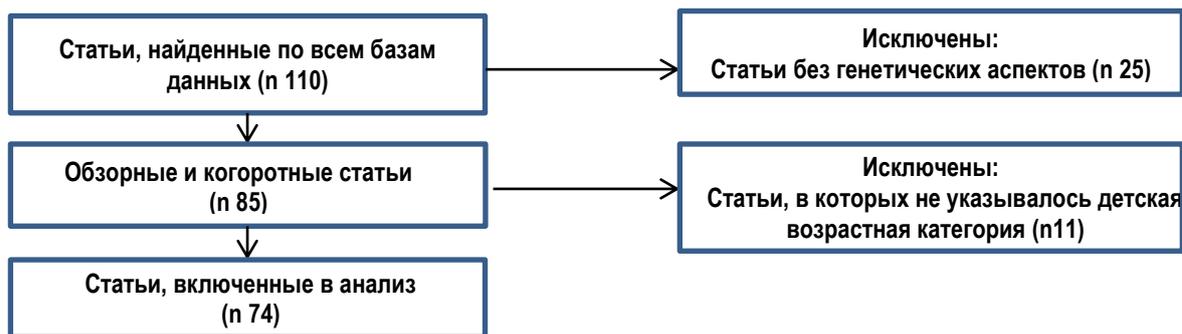


Рисунок 1. Алгоритм отбора статей для анализа.

Результаты поиска и обсуждение

Болезнь Гиршпрунга является сложной врожденной патологией кишечной трубки, относится к нейрокрисопатиям. Имеет сложные генетические аспекты, может сочетаться с другими врожденными и хромосомными патологиями.

Идентификация ганглиозных клеток у новорожденных и недоношенных детей может быть сложной задачей, поскольку нейроны часто недифференцированы и несовершенны. Поэтому определение ганглиозных клеток, основанное исключительно на их внешнем виде, не всегда является простой задачей. Применение иммуногистохимии с кальретинином является высокочувствительным и специфическим диагностическим средством для гистопатологического исследования при подозрении на болезнь Гиршпрунга.

Этиопатогенез болезни Гиршпрунга

Понимание этиопатогенеза болезни Гиршпрунга было неясным до 1948 года. Причина этого в том, что фокус исследования был неправильным. Исследователи были сосредоточены на увеличенной части кишечника, в попытке найти, лежащий в основе

патомеханизм, в то время как, действительно пораженная, часть кишечника была проигнорирована. Отправной точкой в понимании этой патологии была лечебная ректосигмоидэктомия в 1947 году и последующие операции, и эксперименты в 1948 году, в конечном итоге показали, что причиной развития болезни был аганглиоз удаленной части кишечника, а супрастенотическое расширение явилось следствием стаза [66].

Человеческая энтеральная нервная система имеет примерно столько же нейронов, сколько и спинной мозг (~200-600 миллионов), и в семь раз больше глиальных клеток, обеспечивающих богатую иннервацию кишечника [21, 22, 72]. Кишечные нейроны и кишечная глия расположены в двух взаимосвязанных сетях (мышечной и подслизистой), которые простираются от пищевода до анального края [21, 22, 72]. В кишечных нейронах экспрессируется огромное количество нейротрансмиттеров и рецепторов, аналогичных разнообразию к центральной нервной системе (ЦНС) [23, 31]. Функция кишечника регулируется афферентной и эфферентной иннервацией от блуждающих и тазовых парасимпатических ганглиев, превертебральных и

паравертебральных симпатических ганглиев, сенсорных ганглиев спинного корня и гормональных сигналов [24, 42, 70]. Сигналы с конца влияют на активность клеток кардиостимулятора кишечника (интерстициальные клетки Кахаля и др.) и гладких мышц создавая паттерны сокращения и расслабления, которые варьируются в зависимости от области кишечника и содержимого просвета [9, 15, 48, 63].

Врожденное отсутствие ганглия в дистальном отделе кишечника при БГ является следствием нарушения миграции, пролиферации, дифференцировки, апоптоза нормальных клеток нервного гребня (NCC) [32, 68].

Генетические аспекты болезни Гиршпрунга

Нейрокриптопатия представляет собой разнообразную группу патологий, которые могут возникать из-за дефектов развития клеток нервного гребня (NCC) [32, 68]. Клетки нервного гребня являются временными и мультипотентными предшественниками продуцирующими различные типы клеток, включая нервные, эндокринные, пигментные, черепно-лицевые и другие клетки.

В настоящее время установлено, что БГ является наследственным заболеванием. Различные исследования обнаружили множество молекулярных сигнальных механизмов, участвующих в регуляции миграции, пролиферации и дифференцировки энтеральной нервной системы, таких как RET/GDNF, EDNRB/EDN3 и несколько морфогенов, таких как Netrin, PHOX2B, SOX10, SHH [43, 55, 73]. Наиболее тщательно изученных и значимых генов, мутация которых способствует развитию БГ, являются *RET* и *GDNF* [10, 40, 74].

RET это протоонкоген, кодирующий тирозинкиназный рецептор RET. Ген *GDNF* кодирует белок GDNF (принадлежащий к семейству лигандов GDNF), который является лигандом для RET [52]. Еще одним важным белком является GFR α 1. GFR α 1 и GDNF образуют комплекс, в последствии активирующий RET, который подвергается аутофосфорилированию, что, в свою очередь, активирует путь RET, приводя к регуляции важных эмбриональных задач клеток кишечного нервного гребня (ENCC), включая миграцию, выживание, пролиферацию и дифференцировку [16].

На закономерности миграции и правильное заселение клеток нервного гребня в кишечнике также влияет ретиноевая кислота, которая необходимо для нормального образования ЭНС, доказанные в исследованиях *Fu M. и др.* (2010) и *Uribe R.A. и др.* (2018) [25, 71]. Также имеются данные, что материнское ожирение связано с повышенным риском развития болезни Гиршпрунга [45].

Диагностика болезни Гиршпрунга может представлять довольно сложную клиническую проблему. Болезнь Гиршпрунга следует подозревать у любого ребенка, в анамнезе которого запоры отмечаются с периода новорожденности. Характерное проявление болезни Гиршпрунга у новорожденных представляет собой задержку прохождения фекалий в течение первых 48 часов жизни. Девяносто пять процентов доношенных детей испражняются в течение первых 24 часов жизни, у остальных первый стул отходит в течение 48 часов.

Ретроспективный обзор национальных баз данных (США) стационарных больных показал, что только 6,5% пациентов обращаются в течение первой недели жизни [2]. Приблизительно 40% проявляются к 6-месячному возрасту, 50% — к 1 году, 60% - к 2 годам, 80% - к 7 годам и 93% — к 13 годам. У новорожденных обычно наблюдается задержка отхождения мекония больше 48 ч, непереносимость кормления, вздутие живота и рвота желчью, симптомы которые характерны для кишечной непроходимости [30, 44].

При осложненной форме болезни Гиршпрунга клиническая картина проявляется в виде низкой кишечной непроходимости, картиной некротического энтероколита, перфорации слепой кишки и перитонита в первые дни жизни ребенка, что затрудняет постановку диагноза в периоде новорожденности.

Заподозренный, на основании клинической картины, диагноз: болезнь Гиршпрунга должен быть подтвержден с помощью рентгенологического обследования, аноректальной манометрии и биопсии прямой кишки. Обязательным условием постановки диагноза является гистологическое исследование, выявляющее отсутствие в прямой кишке интрамуральных ганглиозных клеток. Такой подход к диагностике болезни Гиршпрунга принят большинством детских хирургов, и если кем – то и оспаривается, то достаточно редко.

Болезнь Гиршпрунга сочетается и с другими генетическими, хромосомными заболеваниями. Например в статье *Christina Schreiner и др.* (2021) описывается клинический случай новорожденной, где описано сочетание болезни Гиршпрунга и синдрома центральной гиповентиляции так называемой в народе «проклятие Ундины» (Genetic mutation in Hirschsprungs/congenital central hypoventilation syndrome) [13].

Также в статье *Ingrid Anne Mandy Schierz и др.* (2020) клинический случай тотального аганглиоза толстой кишки с вовлечением тонкого отдела кишечника, расщелины неба с небными синехиями у новорожденного с отцовской мутацией януса-цистеина 618 протоонкогена RET и семейной историей медуллярной карциномы щитовидной железы [64].

По результатам данных «Общенационального популяционного когортного исследования» шведских ученых (2021) было выявлено что среди пациентов с болезнью Гиршпрунга существует повышенный риск развития ВЗК [46]. В этом исследовании более половины пациентов с ВЗК страдали болезнью Крона [5].

Диагностика болезни Гиршпрунга

Для постановки диагноза обзорная рентгенография бывает не всегда информативна. Целесообразно проведение ирригографии с водорастворимым контрастным веществом. Следует избегать применения гиперосмолярных растворов из-за их способности вызывать дисбаланс жидкости и электролитов. Вне периода новорожденности, когда скрытая перфорация маловероятна, барий является более предпочтительным для диагностики болезни Гиршпрунга, поскольку обеспечивает большее разрешение. Контрастные клизмы не рекомендуются во время активного энтероколита [1]. Классические

рентгенологические находки при болезни Гиршпрунга представляют собой узкий, спастический дистальный кишечный сегмент с дилатацией проксимального сегмента. Точка изменения калибра, или переходная зона, является ключевым рентгенографическим признаком при диагностике заболевания Гиршпрунга с помощью ирригационного исследования. Чаще всего, точка перехода располагается в ректосигмовидном участке, однако, она может находиться в любом месте в пределах толстой и подвздошной кишки [1].

Аноректальная манометрия (ARM) используется для выявления отсутствия рефлекса релаксации после создания болюсного растяжения в просвете прямой кишки [12, 19, 59]. Это наиболее распространенный метод, который проводится у детей и требует небольшой подготовки. Она менее инвазивна, чем ректальная биопсия, и, в отличие от ирригационной, не требует облучения. Манометрическая оценка аноректальной функции включает измерение длины анального канала и давления в покое, ректоанальный тормозной рефлекс (RAIR), ректальную чувствительность и, наконец, способность сжимать и имитировать дефекацию [19, 59]. Ректоанальный тормозной рефлекс представляет собой рефлекторное расслабление внутреннего анального сфинктера в ответ на растяжение прямой кишки. Этот рефлекс присутствует у людей с нормальной внутренней иннервацией кишечника и отсутствует у людей с БГ [53, 65]. Однако сообщаемая диагностическая точность ARM имеет значительно более низкий уровень специфичности и положительную прогностическую ценность в некоторых исследованиях [34, 49]. Кроме того, точность ARM в диагностике болезни Гиршпрунга у новорожденных противоречива в литературе [32].

В систематическом обзоре *de Lorijn F. и др.* сравнили диагностическую точность аноректальной манометрии, контрастной клизмы и ректальную аспирационную биопсию у младенцев с подозрением на БГ. Они сообщили, что РАБ был наиболее точным тестом с самой высокой средней чувствительностью 93% и средней специфичностью 98%. Диагностическая точность ARM была лишь немного меньше: средняя чувствительность и специфичность 91% и 94% соответственно [58].

В 1948 г. *F.R. Whitehouse и I.W. Kernohan* опубликовали первую подробную серию клинических случаев, в которой четко установлено, что аганглиоз дистального отдела прямой кишки и переменная длина прилегающей кишки являются первичными фенотипическими признаками болезни Гиршпрунга. Микроскопически отличительным признаком заболевания является отсутствие ганглиозных клеток (аганглиоз) как в подслизистом, так и в мышечных сплетениях пораженного сегмента кишки. В обычной практике биопсии, при которой берется образец слизистой оболочки и подслизистой оболочки, считается методом выбора для установления предоперационного диагноза. Биопсия должна включать достаточное количество подслизистой оболочки, например, подслизистой оболочки, равной по толщине слизистой оболочке. Однако в некоторых

случаях диагностика аганглиоза может быть затруднена только на обычных гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином (ГЕ). Болезнь Гиршпрунга остается сложной диагностикой, особенно среди патологов общей хирургии, которые оценивают эти случаи нечасто и не имеют достаточного опыта. В неонатальном периоде подслизистые ГКС могут быть нелегко распознаны, поскольку они обычно маленькие и недифференцированные. Характерные ядерные и цитоплазматические особенности нейронов могут отсутствовать. Многие патологоанатомы предпочитают исследовать замороженные срезы, окрашенные на ацетилхолинэстеразу в дополнение к стандартным участкам, окрашенным ГЕ. При болезни Гиршпрунга исследование с использованием ацетилхолинэстеразного окрашивания демонстрирует увеличение ацетилхолинэстеразо-положительных нервных волокон в собственной пластинке и слизистых оболочках. Обсуждается полезность этого метода в качестве важного компонента в точной диагностике аганглиоза. Гистохимия ацетилхолинэстеразы требует свежемороженой ткани, метод требует превосходных технических знаний лаборатории, и сообщалось о ложноположительных, а также ложноотрицательных реакциях. Окрашивание ацетилхолинэстеразой было связано с относительно высоким показателем межнаблюдательной изменчивости в интерпретации. Использование этого метода, по-видимому, зависит от личных предпочтений [36]. *Meier-Ruge W.A. и др.* (2006) продемонстрировали, что отсутствие ганглиозных клеток в Мейснеровых сплетениях, сопровождающееся повышенной активностью АХЭ, очень специфично для БГ [50]. Отсутствие характерной реакции на АХЭ не исключает БГ у новорожденных в течение первых 3 недель жизни [54]. Иммуногистохимические методы (ИНС) предоставляют дополнительные полезные инструменты для диагностики БГ. АХЭ имеет различные недостатки, поскольку для этого требуется свежемороженая ткань, а также существует высокий уровень разногласий между наблюдателями и большим количеством ложноположительных и ложноотрицательных результатов [37]. В последние годы использовались несколько маркеров для диагностики данной патологии, включая белок S-100 [18], нейронспецифическая енолаза (NSE), глиальный фибриллярный кислотный белок (GFAP) [57], переносчик глюкозы 1 (GLUT-1) [38], белок MAP-5 и другие. Ни одно из вышеперечисленных не получило широкого распространения.

В 2004 году *Barshack I. и др.* продемонстрировали, что отсутствие экспрессии кальретина в нервных волокнах коррелирует с аганглиозом у пациентов с БГ [7]. Кальретинин - зависимый от витамина D кальцийсвязывающий белок. Моноклональное антитело против кальретина окрашивает 80% ганглиозных клеток, а также мелких внутренних нервных волокон подслизистого и межжелудочкового сплетения в нормальной толстой кишке [28]. Было задокументировано, что потеря кальретинин-иммунореактивных нервов характерна для БГ. Окрашивание только недавно получило более широкое

признание и стало наиболее распространенным дополнительным иммуногистохимическим маркером, используемым для облегчения диагностики БГ. Окраска легко поддается интерпретации и работает с материалом, пропитанным парафином.

В 2009 году *Kapur R.P. и др.* в сравнительном исследовании окрашивания кальретинина и ацетилхолинэстеразы, проведенном в общей сложности в 53 случаях, было показано, что диагностическая точность кальретинина выше по сравнению с ацетилхолинэстеразой [62].

Аналогичные результаты исследования были опубликованы *Guinard-Samuel и др.* (2009), которые исследовали большую серию биопсийных материалов прямой кишки у пациентов с подозрением на БГ и продемонстрировали, что кальретинин более точен, чем АХЭ [29].

Метод иммуногистохимии кальретинина также обладает рядом практических преимуществ по сравнению с традиционной гистохимией АХЭ.

Она проводится на постоянной, закрепленной формалином, пропитанной парафином ткани. Рисунок окрашивания прост и отчетлив, и двусмысленные или вводящие в заблуждение результаты встречаются редко, так как пятно является либо положительным, либо отрицательным. Ценность иммуногистохимии кальретинина в качестве диагностического пособия при гистопатологической оценке биопсий прямой кишки при БГ является высокой.

Выводы

Болезнь Гиршпрунга является тяжелой врожденной патологией желудочно-кишечного тракта, которая имеет генетические аспекты в патогенезе развития данной патологии. Нередко сочетается с другими врожденными пороками развития. В периоде новорожденности может проявляться картиной низкой кишечной непроходимости, скрываться под маской других воспалительных заболеваний кишечника. Поэтому диагностика болезни Гиршпрунга в раннем периоде сложная. Идентификация ганглиозных клеток у новорожденных и недоношенных детей может быть сложной задачей, поскольку нейроны часто недифференцированы и несовершенны. Поэтому определение ганглиозных клеток, основанное исключительно на их внешнем виде, не всегда является простой задачей. Применение иммуногистохимии с кальретинином является высокочувствительным и специфическим диагностическим средством для гистопатологического исследования при подозрении на болезнь Гиршпрунга.

Вклад авторов:

Каукенбаева Г.Т. - поиск литературы, написание драфт версии, описательная часть.

Боранбаева Р.З., Аипов Р.Р. - научное руководство, внесение замечаний в драфт версию, утверждение итоговой версии.

Қалабаева М.М., Тәсібекова Г.Т., Алтынбаева Г.Б. - формальный анализ, концепция и концептуализация.

Тәсібекова Г.Т. – набор данных, переписка с редакцией журнала.

Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о публикации: Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. *Ахпаров Н.Н.* Избранные вопросы детской колопроктологии – Алматы, 2018. ISBN 978-601-80707-7-8.
2. *Aboagye J., Goldstein S.D., Salazar J.H., et al.* Age at presentation of common pediatric surgical conditions: reexamining dogma // *J Pediatr Surg.* 2014;49:995–999.
3. *Ahmad Wani S., Nazir Mufti G., Abdul Rashid K., Ahmad Bhat N., Ahsan Baba A.* Short Term and Long term Outcome of Single-Stage Trans-anal Pull Through for Hirschsprung's Disease in Neonates and Infants // *J. Neonatal. Biol.* 2020, 9, 277.
4. *Amiel J., Sproat-Emison E., Garcia-Barcelo M., et al.* Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review // *J Med Genet.* 2008;45:1–14.
5. *Anna Löf Granströma, Jonas F Ludvigsson, Tomas Wester.* Clinical characteristics and validation of diagnosis in individuals with Hirschsprung disease and inflammatory bowel disease // *Journal of Pediatric Surgery* 56 (2021) 1799–1802. doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.11.015.
6. *Badner J.A., Sieber W.K., Garver K.L., Chakravarti A.* A genetic study of Hirschsprung disease // *Am J Hum Genet.* 1990;46: 568–580.
7. *Barshack I., Fridman E., Goldberg I., et al.* The loss of calretinin expression indicates aganglionosis in Hirschsprung's disease // *J Clin Pathol* 2004; 57: 712–716.
8. *Boer L., Radziun A.B., Oostra R.J., Frederik Ruysch (1638–1731):* Historical perspective and contemporary analysis of his teratological legacy // *Am. J. Med. Genet. Part A* 2016, 173, 16–41.
9. *Blair P.J., Rhee P.L., Sanders K.M. & Ward S.M.* The significance of interstitial cells in neurogastroenterology // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2014, 20, 294–317.
10. *Bradnock T.J., Knight M., Kenny S., Nair M., Walker G.M.* Hirschsprung's disease in the UK and Ireland: incidence and anomalies // *Arch Dis Child.* 2017;102:722–727.
11. *Burkardt D.D., Graham J.M., Short S.S., Frykman P.K.* Advances in Hirschsprung disease genetics and treatment strategies: an update for the primary care pediatrician // *Clin Pediatr.* 2014;53: 71–81.
12. *Camilleri M., Bharucha A.E., di Lorenzo C., et al.* American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice // *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:1269–1282.
13. *Christina Schreiner, Elisabeth Ralser, Christine Fauth, Ursula Kiechl-Kohlendorfer, Elke Griesmaier.* Genetic mutation in Hirschsprung's/congenital central hypoventilation syndrome // *Journal of Pediatric Surgery Case Reports* 69 (2021) 101861. doi.org/10.1016/j.epsc.2021.101861.
14. *De Lorin F., Boekstens G.E., Benninga M.A.* Symptomatology, pathophysiology, diagnosis and treatment of Hirschsprung's disease in infancy and childhood // *Gastroenterology. Rep.* 2007 Jun; 9 (3): 245–53.

15. *Der-Silaphet T., Malysz J., Hagel S., Arsenault A.L. & Huizinga J.D.* Interstitial cells of Cajal direct normal propulsive contractile activity in the mouse small intestine // *Gastroenterology*. 1998, 114, 724–736.
16. *de Lorijn F., Kremer L.C., Reitsma J.B., Benninga M.A.* Diagnostic tests in Hirschsprung disease: a systematic review // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:496–505.
17. *Demehri F.R., Halaweish I.F., Coran A.G., Teitelbaum D.H.* Hirschsprung-associated enterocolitis: pathogenesis, treatment and prevention // *Pediatr Surg Int* 2013; 29: 873–881.
18. *De la Torre L., Santos K.* Hirschsprung disease. Evaluation of cal retinin and S-100 as ancillary methods for the diagnosis of aganglionosis in rectal biopsy // *Acta Ped Mex* 2012; 33: 246-251.
19. *Di Lorenzo C., Hillemeier C., Hyman P., et al.* Manometry studies in children: minimum standards for procedures // *Neurogastroenterol Motil*. 2002;14:411–420.
20. *Friedmacher F., Puri P.* Hirschsprung's disease associated with Down syndrome: a meta-analysis of incidence, functional outcomes and mortality // *Pediatr Surg Int*. 2013;29:937–946.
21. *Furness J.B., Callaghan B.P., Rivera L.R. & Cho H.J.* The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2014,817, 39–71.
22. *Furness J.B.* The enteric nervous system and neurogastroenterology // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2012, 9, 286–294.
23. *Furness J.B.* Types of neurons in the enteric nervous system // *J. Auton. Nerv. Syst*. 2000, 81, 87–96.
24. *Furness J.B.* Integrated neural and endocrine control of gastrointestinal function // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2016, 891, 159–173.
25. *Fu M., Sato Y., Lyons-Warren A., Zhang B., Kane M.A., Napoli J.L., Heuckeroth R.O.* Vitamin A facilitates enteric nervous system precursor migration by reducing Pten accumulation // *Development* 2010, 137, 631–640.
26. *Gfroerer S.* *Pediatr. intestinal motility disorders // World J. Gastroenterol*. 2015, 21, 9683–9687.
27. *Gosain A., Frykman P.K., Cowles R.A., et al.* Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis // *Pediatr Surg Int*. 2017;33:517–521.
28. *Gosain A.* Established and emerging concepts in Hirschsprung's-associated enterocolitis // *Pediatr Surg Int*. 2016;32:313–320.
29. *Guinard-Samuel V., Bonnard A., De Lagausie P., et al.* Calretinin immunohistochemistry: a simple and efficient tool to diagnose Hirschsprung disease // *Mod Pathol* 2009; 22: 1379-1384.
30. *Heuckeroth R.O.* Hirschsprung disease – integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes // *Nature Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:152–167.
31. *Hens J., Vanderwinden J.M., De Laet M.H., Scheuermann D.W. & Timmermans J.P.* Morphological and neurochemical identification of enteric neurones with mucosal projections in the human small intestine // *J. Neurochem*. 2001, 76, 464–471.
32. *Heanue T.A., Pachnis V.* Enteric nervous system development and Hirschsprung's disease: advances in genetic and stem cell studies // *Nat. Rev. Neurosci*. 8 (2007) 466–479.
33. *Huang Y., Zheng S., Xiao X.* Preliminary evaluation of anorectal manometry in diagnosing Hirschsprung's disease in neonates // *Pediatr Surg Int*. 2009;25:41–45.
34. *Jarvi K., Koivusalo A., Rintala R.J., Pakarinen M.P.* Anorectal manometry with reference to operative rectal biopsy for the diagnosis/exclusion of Hirschsprung's disease in children under 1 year of age // *Int J Colorectal Dis*. 2009;24:451–454.
35. *Jiao C.L., Chen X.Y., Feng J.X.* Novel insights into the pathogenesis of Hirschsprung's-associated enterocolitis // *Chin Med J*. 2016;129:1491–1497.
36. *Jadwiga Małdyk, Jolanta Rybczyńska, Dariusz Piotrowski, Rafał Kozielski.* Evaluation of calretinin immunohistochemistry as an additional tool in confirming the diagnosis of Hirschsprung disease // *Pol J Pathol* 2014; 65 (1): 34-39. DOI: 10.5114/pjp.2014.42667.
37. *Kapur R.P.* Can we stop looking? Immunohistochemistry and the diagnosis of Hirschsprung disease // *Am J Clin Pathol*. 2006;126(1):9. doi: 10.1309/T7RE-Y1N4-3FML-7AA8.
38. *Kakita Y., Oshiro K., O'Brian D.S., Puri P.* Selective demonstration of mural nerves in ganglionic and aganglionic colon by immunohistochemistry for glucose transporter-1: prominent extrinsic nerve pattern staining in Hirschsprung disease // *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1314-1319.
39. *Ke J., Zhu Y., Miao X.* The advances of genetics research on Hirschsprung's disease // *Pediatr Invest*. 2018;2:189–195.
40. *Kim J.H., et al.* New variations of the EDNRB gene and its association with sporadic Hirschsprung's disease in Korea // *J. Pediatr. Surg*. 41 (2006) 1708–1712.
41. *Langer J.C., Rollins M.D., Levitt M., et al.* Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease // *Pediatr Surg Int*. 2017; 33:523–526.
42. *Latorre R., Sternini C., De Giorgio R. & Greenwood-Van Meerveld B.* Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication // *Neurogastroenterol. Motil*. 2016, 28, 620–630.
43. *Lake J.I., Heuckeroth R.O.* Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2013, 305.
44. *Langer J.C.* Hirschsprung disease // *Curr Opin Pediatr*. 2013;25: 368–374.
45. *Löf Granström A., Svenningsson A., Hagel E., et al.* Maternal risk factors and perinatal characteristics for Hirschsprung disease // *Pediatrics* 2016;138.
46. *Löf Granström A., Amin L., Arnell H., Wester T.* Increased risk of inflammatory bowel disease in a population-based cohort study of patients with Hirschsprung disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:398–401.
47. *Laughlin D.M., Friedmacher F., Puri P.* Total colonic aganglionosis: a systematic review and meta-analysis of long-term clinical outcome // *Pediatr Surg Int* 2012; 28: 773–779.
48. *Mazet B.* Gastrointestinal motility and its enteric actors in mechanosensitivity: past and present // *Pflugers Arch*. 467, 191–200 (2015).

49. Meinds R.J., Trzpis M., Broens P.M.A. Anorectal manometry may reduce the number of rectal suction biopsy procedures needed to diagnose hirschsprung disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:322–327.
50. Meier-Ruge W.A., Müller-Lobeck H., Stoss F., Bruder E. The pathogenesis of idiopathic megacolon // *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1209–1215.
51. Moore S.W., Zaahl M. Clinical and genetic differences in total colonic aganglionosis in Hirschsprung's disease // *J Pediatr Surg.* 2009;44:1899–1903.
52. Moore S.W. Total colonic aganglionosis and Hirschsprung's disease: a review // *Pediatr Surg Int.* 2015;31:1–9.
53. Morera C., Nurko S. Rectal manometry in patients with isolated sacral agenesis // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:47–52.
54. Moore S.W., Johnson G. Acetylcholinesterase in Hirschsprung's disease // *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 255–263.
55. Obermayr F., Hotta R., Enomoto H., Young H.M. Development and developmental disorders of the enteric nervous system // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 10 (2013) 43–57.
56. Parisi M.A., Kapur R.P. Hirschsprung disease overview // *GeneReviews at GeneTests-GeneClinics: Medical Genetics Information Resource.* Seattle, WA: University of Washington; 1997–2002. <http://www.genetests.org>. Accessed November 18, 2019.
57. Park S.H., Min H., Chi J.G., et al. Immunohistochemical studies of pediatric intestinal pseudo-obstruction: bcl2, a valuable bio marker to detect immature enteric ganglion cells // *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1017–1024.
58. Rintala R.J., Pakarinen M.P. Long-term outcomes of Hirschsprung's disease // *Semin. Pediatr. Surg.* 2012, 21, 336–343.
59. Rodriguez L., Sood M., Di Lorenzo C., Saps M. An ANMS-NASPGHAN consensus document on anorectal and colonic manometry in children // *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29. doi:10.1111/nmo.12944.
60. Roorda D., SurrIDGE T.J., Visschers R.G.J., Derikx J.P. Redo surgery with longitudinal resection for dilated bowel in Hirschsprung disease: An illustrative case series // *Int. J. Color. Dis.* 2019, 34, 1983–1987.
61. Sato T.S., Handa A., Priya, S., Watal P., Becker R.M., Sato Y. Neurocristopathies: Enigmatic Appearances of Neural Crest Cell-derived Abnormalities // *RadioGraphics* 2019, 39, 2085–2102.
62. Sanda Alexandrescu, Harvey Rosenberg, Nina Tatevian. Role of calretinin immunohistochemical stain in evaluation of Hirschsprung disease: an institutional experience // *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(12):2955-2961 www.ijcep.com /ISSN:1936-2625/IJCEP1310037.
63. Spencer N.J., Dinning P.G., Brookes S.J. & Costa M. Insights into the mechanisms underlying colonic motor patterns // *J. Physiol.* 2016, 594, 4099–4116.
64. Schierz et al // *Italian Journal of Pediatrics* (2020) 46:135 <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00901-9>.
65. Siddiqui A., Rosen R., Nurko S. Anorectal manometry may identify children with spinal cord lesions // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:507–511.
66. Tam P.K. Hirschsprung's disease: A bridge for science and surgery // *J. Pediatr. Surg.* 2016, 51, 18–22.
67. Thakkar H.S., Bassett C., Hsu A., Manuele R., Kufeji D., Richards C.A., Agrawal M., Keshtgar A.S. Functional outcomes in Hirschsprung disease: A single institution's 12-year experience // *J. Pediatr. Surg.* 2017, 52, 277–280.
68. Tjaden Butler N., Trainor P. The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease // *Natl. Inst. Heal.* 162 (2014) 1–15.
69. Torroglosa A., Alves M.M., Fernández R.M., Antiñolo G., Hofstra, R.M., Borrego S. Epigenetics in ENS development and Hirschsprung disease // *Dev. Biol.* 2016, 417, 209–216.
70. Uesaka T., Young H.M., Pachnis V. & Enomoto H. Development of the intrinsic and extrinsic innervation of the gut // *Dev. Biol.* 417, 158–167 (2016).
71. Uribe R.A., Hong S.S., Bronner M.E. Retinoic acid temporally orchestrates colonization of the gut by vagal neural crest cells // *Dev. Biol.* 2018, 433, 17–32.
72. Vanner S. et al. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science // *Gastroenterology.* 2016, 150, 1280–1291.
73. Wilkinson D.J., Edgar D.H., Kenny S.E. Future therapies for Hirschsprung's disease // *Semin. Pediatr. Surg.* 21 (2012) 364–370.
74. Widowati T., et al. RET and EDNRB mutation screening in patients with Hirschsprung disease: functional studies and its implications for genetic counseling // *Eur. J. Hum. Genet.* 2016, 24.

Контактная информация:

Тәсібекова Гауһар Төлепбекқызы, ассистент кафедры молекулярной биологии и медицинской генетики, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 050060, Республика Казахстан, г.Алматы, ул. Толе би 94; Ұлжан-2, Бертайқызы 119/1.

E-mail: tasibekova-gauhar@mail.ru

Телефон: +8 778 851 40 09