

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI
SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA IP
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"**

Cu titlul de manuscris
C.Z.U: 616.348-007.61-053.3-07-089(043.2)

BOIAN VEACESLAV

**MANAGEMENTUL DIAGNOSTICO-
CURATIV ÎN MALADIA HIRSCHSPRUNG LA
NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI**

321.14 Chirurgie pediatrică

**Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale**

CHIȘINĂU, 2018

Teza a fost elaborată la Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

Conducător științific:

Gudumac Eva dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM, Om Emerit

Referenți oficiali:

Aprodu Gabriel dr. șt. med., prof. univ., UMF „Gr.T. Popa” Iași, România

Bernic Jana dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membrii Consiliului științific specializat:

Ghidirim Gheorghe, președinte, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician AȘM, Om Emerit.

Jalba Alexandru, secretar, dr. șt. med., conf. univ.

Goța Dan, membru, dr. șt. med., prof. univ., UMF „Gr.T. Popa” Iași, România

Gavrilescu Simona, membru, dr. șt. med., conf. univ., UMF „Gr.T. Popa” Iași, România

Hotineanu Adrian, membru, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Mișin Igor, membru, dr. hab. șt. med., prof. cercetător.

Bendelic Valentin, membru, dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea tezei va avea loc la 13 iulie 2018, ora 14:00 în ședința Consiliului științific specializat de chirurgie D 50.321.14-01 al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și la pagina web a CNAA/ANACEC (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 13 iunie 2018.

Secretar științific al Consiliului științific specializat:

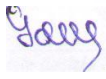
dr. șt. med., conf. univ.



Jalba Alexandru

Conducător științific:

dr. hab. șt. med., prof. univ.,
academician al AȘM, Om Emerit



Eva Gudumac

Autor:



Veaceslav Boian

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Managementul de diagnostic și tratament medico-chirurgical în MH la nou-născuți și sugari rămâne în continuare subiectul unor discuții în derulare a chirurgilor pediatri din toată lumea pentru dificultățile diagnosticului precoce, retardarea aplicării tratamentului radical și frecvența înaltă a complicațiilor postoperatorii care vizează în mare măsură nu numai supraviețuirea, dar și calitatea vieții acestor pacienți. Conform datelor statistice, MH reprezintă una din cele mai complexe și controversate probleme în chirurgia malformațiilor tractului digestiv la copii [10]. Lipsa unui standard diagnostico-curativ în asistența nou-născuților și sugarilor cu MH condiționează dificultăți majore în selectarea și argumentarea modalităților optime de asistență medicală, cu consecințe grave pentru sănătatea pacientului [6]. Alexander M. Holschneider și Prem Puri [5] au relatat că MH rămâne una din cele mai discutabile patologii din chirurgia pediatrică. Grație studiilor recente, specialiștii în domeniul patofiziologiei, morfopatologiei, bacteriologiei și imunologiei clinice au raportat noi opțiuni diagnostico-curative pentru soluționarea efektivă a MH la nou-născuți și sugari [4, 11]. Totodată unele ipoteze înaintate anterior pentru eficientizarea diagnosticului și tratamentului medico-chirurgical al acestei patologii sunt depășite în timp și necesită studii și interpretări noi [1].

În prezent sunt raportate date referitor la beneficiile tratamentului chirurgical radical a MH, chiar din primele zile de viață ale copilului [9]. Totuși, majoritatea chirurgilor optează pentru efectuarea operației radicale la o vârstă mai înaintată a copilului [1, 13, 14, 15], motivând aceasta prin riscul sporit al intervenției chirurgicale în perioada neonatală [7]. Rămâne în discuție selectarea momentului oportun și a variantei optime de intervenție chirurgicală, elaborarea unei conduite eficiente de tratament preoperator, argumentarea obiectivă a volumului operației și îngrijirii postoperatorii adaptată la vârsta copilului și specificul anatomotopografic al segmentului de colon afectat [2, 11].

Majoritatea specialiștilor consideră că una din cele mai dificile probleme pentru soluționare în MH la copii rămâne diagnosticul recent postnatal, fără de care nu poate fi asigurată intervenția chirurgicală precoce [9].

Controversate rămân pozițiile medicilor în utilizarea diferitor metode paraclinice de examinare menite să obiectiveze diagnosticul. În deosebi, aceasta se referă la formele primar asimptomatice sau atipice ale bolii. Ca urmare, au loc, atât erori de conduită medico-chirurgicală, cât și asocierea unor complicații vitale primejdioase, ce condiționează dificultăți suplimentare de tratament chirurgical și chiar deces [12].

Este extrem de diversificată, incompletă și incongruentă informația ce reflectă dereglările homeostatice în procesul derulării MH la această limită de vârstă. Sunt slab elucidate modificările metabolice, și cele ale factorilor imunobiologici de protecție și disbiozei intestinale, ceea ce contribuie la creșterea frecvenței morbidității, mortalității și invalidizării copiilor, compromițând rezultatele curative recent postoperator și la distanță [8].

În literatura de specialitate figurează divergențe în atitudinea față de modalitățile chirurgical-tehnice utilizate în corecția MH la nou-născuți și sugari. Unii consideră că procedeele chirurgicale clasice sunt mai rezonabile și rezultative [1]. Alții, odată cu crearea bazei tehnico-materiale și instruirii personalului, tot mai frecvent recurg la intervențiile laparoscopic asistate și minim-invazive [11]. Aspectele contemporane și perspectiva aplicării acestor metode față de cele clasice sunt puse în discuție, evocându-se atât momente forte, cât și dezavantaje [9].

Astfel, în contextul celor expuse, este binevenită revederea unor poziții și aspecte de

tactică diagnostică-curativă orientate spre perfecționarea conduitei manageriale cu anticiparea complicațiilor morfofuncționale pre- și postoperatorii a maladiei Hirschsprung la limita respectivă de vârstă. Nu mai puțin importantă rămâne aprecierea caracteristicilor homeostatice și a rezervelor vitale ale organismului în MH la nou-născuți și sugari. Elucidarea aspectelor patogenice ale MH va permite selectarea argumentată a pacienților pentru intervenția chirurgicală precoce și celor cu risc sporit pentru operație. Controversele în diagnosticul și tratamentul MH la nou-născuți și sugari argumentează actualitatea studiului respectiv atât din punct de vedere practic cât și teoretic. De aceea ne-am propus să analizăm și să optimizăm conduita diagnostică și de tratament medico-chirurgical la nou-născuți și sugari, pentru a evita aprofundarea modificărilor organice secundare și asocierea complicațiilor.

Scopul lucrării. Ameliorarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical și calității vieții copiilor operați pentru MH la vârsta de nou-născut și sugari, în baza optimizării managementului diagnostic-curativ

Pentru realizarea scopului am stabilit următoarele obiective ale cercetării:

1. De a studia particularitățile clinico-paraclinice evolutive ale MH la nou-născuți și sugari în funcție de varianta anatomică, localizarea zonei aganglionare, malformațiile asociate, patologiile concomitente și complicațiile survenite.
2. De a estima valoarea informativă a diferitor metode clinico-paraclinice de examinare în MH la nou-născuți și sugari cu elaborarea unui algoritm diagnostic individual adaptat vârstei, formei evolutive ale bolii, malformațiilor și complicațiilor asociate.
3. De a argumenta clinic-paraclinic modalitățile optime de pregătire preoperatorie generală și locală a nou-născuților și sugarilor cu MH, prin evaluarea rezultatelor imediate și la distanță.
4. De a elabora noi criterii de selectare clinico-paraclinică a procedurilor optime de corecție chirurgicală a MH la nou-născuți și sugari în funcție de specificul anatomo-topografic al segmentului afectat, particularitățile clinico-evolutive ale bolii, prezența complicațiilor și comorbidităților.
5. De a evalua la distanță calitatea vieții și rata dezabilităților copiilor operați pentru MH în perioada de nou-născut și sugar, în funcție de specificul anatomic, clinico-evolutiv al bolii, modalitatea chirurgical-tehnică aplicată și conduita recuperării postoperatorii.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute: În baza examenului clinico-paraclinic complex al nou-născuților și sugarilor cu MH au fost confirmate particularitățile evolutive ale bolii în funcție de vârstă, specificul anatomo-topografic al zonei afectate, patologiile concomitente și complicațiile survenite. Datele obținute au servit ca substrat obiectiv în perfecționarea conduitei diagnostic-curative pre-, intra- și postoperator la acest contingent de bolnavi.

A fost evaluată și argumentată eficiența enterosorbentului - *Enterosgel* și eubiotului - *Eubiotic baby* în pregătirea preoperatorie și îngrijirea postoperatorie a nou-născuților și sugarilor cu MH.

A fost elaborată și implementată metoda combinată de pregătire preoperatorie a colonului prin intubație supragenotică prelungită, lavaj fracționat recursiv cu sol. NaCl 1%, administrarea locală a preparatelor *Enterosgel* și *Eubiotic baby* pentru corecția și menținerea biocinozei intestinale (OȘ Nr. 5607 din 02.05.2017).

În contextul modificărilor morfofuncționale limitrofe și generale s-a argumentat și s-a aplicat algoritmul medico-chirurgical individual adaptat de corecție a patologiei în cauză la nou-născuți și sugari (OȘ Nr. 5605 din 02.05.2017). A fost stabilit complexul de criterii în selectarea pacienților pentru diverse metode de tratament chirurgical radical la etapa precoce a maladiei.

Problema științifică soluționată constă în elaborarea criteriilor clinico-paraclinice de selectare a momentului și variantei chirurgical-tehnice optime de corecție a patologiei în cauză la această limită de vârstă. S-au determinat particularitățile clinico-paraclinice evolutive ale MH la nou-născuți și sugari, direcționate spre restabilirea funcției tractului digestiv. A fost înaintată pentru implementare clinică metoda combinată de pregătire preoperatorie a colonului prin intubație prelungită a zonei suprastenotice, lavaj fracționat recursiv cu soluție fiziologică și aplicare locală a preparatelor *Enterosgel* și *Eubiotic baby*. S-a argumentat eficiența procedurii de pregătire preoperatorie propusă, față de pregătirea standard. Evaluarea rezultatelor curative obținute prin aplicarea diferitor procedee chirurgicale-tehnice a demonstrat că toate metodele ce vizează tratamentul chirurgical al MH pot asigura obținerea unor rezultate bune în cazul aplicării lor selective în funcție de vârstă, specificul anatomotopografic al zonei aganglionare, patologiilor concomitente și complicațiilor survenite.

Valoarea aplicativă a lucrării: S-au prezentat detaliat particularitățile clinico-paraclinice evolutive ale MH la nou-născuți și sugari, dependența lor de specificul anatomotopografic al zonei aganglionare, fundalul premorbid și patologiile concomitente. Rezultatele studiului efectuat au demonstrat că diagnosticul și tratamentul medico-chirurgical diferențiat al MH la nou-născuți și sugari creează premise pentru obținerea unui efect curativ maximal recent postoperator și la distanță. Recomandările ce vizează pregătirea preoperatorie a colonului și atitudinea aplicării individual adaptate a tehnicilor chirurgicale reduc riscul intervenției chirurgicale și rata complicațiilor, asigurându-se integrarea socială timpurie a copiilor operați. În baza studiului s-a elaborat algoritmul managementului diagnostic-curativ pentru acest contingent de bolnavi, ceea ce înlesnește examenul clinico-paraclinic la nivel instituțional și republican.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Examenul clinico-paraclinic multidisciplinar individual adaptat al nou-născuților și sugarilor afectați de MH, oferă informație obiectivă pentru diagnosticul precoce, complicațiile survenite și afecțiunile concomitente. Mai mult ca atât, aplicarea electromanometriei anorectale la nou-născuți și sugari confirmă obiectiv patologia în cauză la 89,5% din copiii incluși în studiu.
2. Diagnosticul cert al MH la nou-născuți și sugari este posibil doar în baza examenului histomorfologic, histochimic și imunohistochimic al biopsiilor de colon la etapa evaluării preoperatorii, care permit documentarea leziunii neuronale intestinale (aganglioneză și displazia neuronală intestinală asociată ei).
3. Utilizarea enterosorbentului *Enterosgel* și eubioticului *Eubiotic baby* asigură preoperator restabilirea biocinozei intestinale, ameliorează sau lichidează enterocolita obstructivă, factori importanți în profilaxia morbidității și mortalității postoperatorii.
4. Elaborarea algoritmului de diagnostic și tratament medico-chirurgical etiopatogenic individual adaptat pentru nou-născuți și sugarii cu MH permite obținerea unui grad înalt de eficiență curativă recent postoperator și la distanță. Vârsta fragedă a copilului nu este contraindicație pentru un tratament chirurgical radical într-un singur timp. Toate procedeele chirurgicale-tehnice pot fi cu succes utilizate în rezolvarea radicală a MH la această limită de vârstă, dacă aplicarea lor este optimal adaptată la caz în funcție de localizare și extinderea zonei aganglionare, specificul clinico-evolutiv al bolii și patologiile asociate.
5. Rezultatele recent postoperatorii și la distanță a tratamentului medico-chirurgical

individual adaptat al MH la nou-născuți și sugari demonstrează că respectarea algoritmului de diagnostic și tratament asigură obținerea exodului anatomo-funcțional favorabil practic la toți copiii luați în studiu. Aceasta a permis, în lotul de bază, evitarea letalității intra- și postoperatorii, reducerea complicațiilor recent postoperatorii până la 12,9% și obținerea rezultate funcționale bune la distanță în 89,3% din cazuri.

Implementarea rezultatelor științifice. Algoritmul de diagnostic și tratament medico-chirurgical al MH la nou-născuți și sugari, elaborat în baza acestui studiu, a fost aplicat în 3 secții de chirurgie a IMSP IM și C și în procesul didactic al Catedrei de chirurgie pediatrică, ortopedie și anesteziologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Cercetările științifice efectuate în cadrul tezei au fost prezentate și discutate în cadrul diferitor foruri științifice naționale și internaționale: Conferința Științifică Anuală a IMSP ICȘOSM și C (Chișinău, 2008; 2016); Conferința Științifică Republicană „Tratamentul și profilaxia malformațiilor congenitale” (Chișinău, 2008); Conferința Științifică Republicană „Noi tehnologii în diagnosticul și tratamentul malformațiilor congenitale la copii” (Chișinău, 2016); Conferința Anuală a Asociației Chirurgilor Pediatri RM (Chișinău, 2010); al IV-lea Congres Național al Societății Române de Chirurgie Pediatrică (Galați, 2012); al V-lea Congres Național al Societății Române de Chirurgie Pediatrică (Alba Iulia, 2013); al VI-ea Conferință Regională „Zilele Neonatologiei Moldave” (Văratec, România, 2013); XI Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы хирургии, травматологии и ортопедии детского возраста» (Moskva, 2013); al V-lea Congres al Federației Pediatriilor Țărilor CSI și al VI-lea Congres al Pediatriilor și Neonatologilor RM (Chișinău, 2013); al IX-a Conferință Internațională „Zilele Neonatologiei Moldave” (Chișinău, 2016).

Teza a fost discutată și aprobată la ședința comună a Laboratorului științific de corecție chirurgicală a viciilor congenitale la copii, Catedrei de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică, Laboratorului infecții chirurgicale la copii din 22.02.2017 (proces verbal nr. 5) și la Seminarul Științific de Profil specialitatea ”Chirurgie” din 26.04.2017 (proces verbal nr.12).

Publicații la tema tezei: La tema tezei au fost publicate – 29 lucrări, dintre care articole publicate în reviste naționale recenzate (categoria B) – 9; rezumate ale prezentărilor la congrese Naționale și Internaționale – 11; numărul publicațiilor fără coautori – 10.

Sumarul compartimentelor tezei: Lucrarea este expusă pe 115 pagini de text și include: adnotările în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii, recomandări practice, bibliografie cu 231 surse, anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului. Lucrarea este ilustrată cu 21 tabele, 38 figuri.

Cuvinte-cheie: Maladia Hirschsprung la nou-născuți și sugari, management de diagnostic și tratament.

CONȚINUTUL TEZEI

INTRODUCEREA conține informații ce reflectă actualitatea problemei, scopul și obiectivele lucrării, suportul metodologic și teoretico-științific, inovația științifică, semnificația și valoarea aplicativă a lucrării.

1. CONCEPȚII MODERNE PRIVIND DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL MEDICO-CHIRURGICAL ÎN MALADIA HIRSCHSPRUNG LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI.

S-a făcut o incursiune în istoricul evoluției problemei managementului diagnostico-curativ al MH la copii, au fost aduse date privind metamorfoza cunoștințelor despre etiopatogenia bolii. Se analizează minuțios particularitățile clinico-paraclinice de examenare și rolul lor în diagnosticul precoce al MH la nou-născuți și sugari. Se estimează principiile managementului preoperator general și limitrof, tehnicile moderne de corecție chirurgicală, precum și eficiența curativă recent postoperator și la distanță în funcție de vârsta copilului și procedeele chirurgicale tehnice aplicate.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Lucrarea este bazată pe analiza prospectivă și retrospectivă a diagnosticului și tratamentului a 124 nou-născuți și sugari cu maladia Hirschsprung asistați în secția chirurgie nou-născut și chirurgie generală a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorgiu” din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului (Chișinău, Republica Moldova) pe parcursul anilor 1990-2015.

Criteriul principal de includere a pacienților în lotul de studiu a fost confirmarea clinico-paraclinică a MH la vârsta de până la 12 luni de viață. Astfel, în total, noi am evaluat 124 pacienți cu MH, vârsta cărora nu depășea 12 luni de viață. Studiul prospectiv a inclus 84 pacienți ce au format lotul de bază a studiului (lotul I). Studiul retrospectiv a fost prezentat de 40 pacienți care au alcătuit lotul de referință (lotul II). Lotul martor a inclus 14 copii practic sănătoși, de aceeași vârstă, rezultatele examenului clinico-paraclinic ale cărora au servit drept indici de referință pentru lotul I și II. Criteriile de bază de diferențiere a pacienților selectați în aceste 2 loturi au fost noile abordări în diagnosticul și tratamentul copiilor incluși în lotul I față de cei din lotul II.

În tabelul 2.1 este prezentată caracteristica clinică generală a loturilor incluse în studiu, care reflectă apartenența de sex, structura de vârstă, stipularea anatomo-topografică a zonei aganglionare, asocierea cu alte anomalii congenitale și boli genetice, modalitățile chirurgicale aplicate.

Conform datelor prezentate în tabelul 2.1 repartitia pacienților după sex în ambele loturi este practic identică, băieții constituind 70,2%, iar fetele 29,8%, raportul b:f=2:1.

În dependență de vârstă la momentul stabilirii diagnosticului, pacienții luați în studiu au fost repartizați în patru grupe: <1 lună; 1-3 luni; 4-6 luni; 7-12 luni. Important este faptul că în lotul I majoritatea pacienților (84,5%) aveau vârsta până la 6 luni de viață, ceea ce indică la un diagnostic mai precoce în comparație cu lotul II, care aveau o rată de depistare în primele 6 luni de viață doar de 40% din cazuri.

În funcție de caracteristicile anatomo-topografice ale segmentului de colon afectat, noi am delimitat următoarele localizări ale zonei aganglionare: ultrascurtă; rectosigmoidală; lungă și ultralungă. Printre copiii evaluați s-a constatat predominarea localizării rectosigmoidale (lotul I – 77,3%, lotul II – 87,5%), urmată de cea ultrascurtă (lotul I – 11,9%, lotul II – 7,5%), lungă (lotul I – 6,0%, lotul II – 5,0%) și ultralungă (lotul I – 4,8%, lotul II – 0%).

Majoritatea nou-născuților și sugariilor (88,7%) - erau internați în clinică în mod programat. Ceilalți (11,3%), cu o evoluție violentă a bolii, erau internați de urgență pentru ocluzie mecanică rebelă la tratament medical și intoxicație endogenă, ceea ce a condiționat la 3 (21,4%) copii șoc toxico-bacterian, dintre care 2 copii au decedat înainte de a fi operați. Printre pacienții evaluați 52,4% au fost internați în stare foarte gravă, 32,2% – gravă și doar 15,4% – grav-medie.

Tabelul 2.1. Caracteristica clinică generală a pacienților incluși în studiu

Parametrii evaluați	Lotul I		Lotul II		X ²	P
	abs	%	abs	%		
Numărul total de pacienți	84		40			
Apartenența de sex						
băieți	59	70,2	28	70	3,13	≥0,05
fete	25	29,8	12	30		
Structura de vârstă						
2-30 zile	13	15,5	-		23,37	≤0,001
1-3 luni	27	32,1	4	10		
4-6 luni	31	36,9	12	30		
7-12 luni	13	15,5	24	60		
Localizarea zonei aganglionare						
Ultrascurtă	10	11,9	3	7,5	5,47	≥0,05
Rectosigmoidală	55	65,5	26	65		
Lungă	15	17,8	11	27,5		
Ultralungă	4	4,8	-	-		
Modalitatea chirurgical-tehnică:						
Duhamel clasică și modificată	14	16,6	8	20	3,72	≥0,05
Swenson-Pellerin	29	34,5	17	42,5		
Soave-Leoniushkin	31	36,9	12	30		
Sfincteromiotomia	6	7,2	3	7,5		
Colonectomie cu:						
anastamoză cecorectală	1	1,2	-	-		
anastamoză iliorectală după Duhamel	3	3,6	-	-		

2.2 Metode de cercetare. Complexul metodelor de examenare au fost divizate în două grupe. Prima grupă de examinări clinică general și limitrofă (endoscopia, irigografia, manometria anorectală, electromiografia, ultrasonografia, histomorfologia) verifică caracterul anatomo-topografic, patofiziologic și histomorfologic al MH. Cea de a doua grupă de examinări (evaluarea sistemului oxidativ și antioxidant, modificărilor biocinozei intestinale, forțelor imunobiologice de protecție) elucidează mecanismele derulării patogenice a procesului patologic.

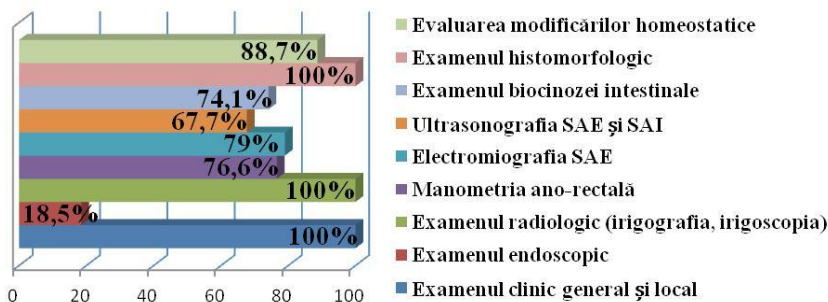


Fig. 2.1 Examinările clinico-paraclinice generale și limitrofe aplicate în studiu

Prelucrarea statistică a variabilelor cantitative a fost efectuată prin metoda analizei variaționale. Distribuirea datelor a fost apreciată cu ajutorul testului Kolmogorov-Smirnov. S-a calculat media aritmetică (M) și eroarea mediei aritmetice (m). În aprecierea veridicității diferenței valorilor medii s-a utilizat criteriul t-Student. Indicele de semnificație statistică a fost fixat pentru $p < 0,05$. În analiza matematică a rezultatelor s-a recurs la utilizarea setului metodico-statistic "Statistica 7.0", compania Stat Soft. Inc (SUA), 2006.

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE EVOLUTIVE ALE MALADIEI HIRSCHSPRUNG LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI

3.1. Evaluarea informativității diagnostice a examenului clinico-paraclinic general și limitrof ale maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari. Monitoringul manifestărilor clinice generale și limitrofe a MH la nou-născuții și sugarii din ambele loturi luate în studiu (124 de pacienți) a permis de a atesta polimorfismul tabloului clinico-evolutiv al bolii la momentul adresării lor la chirurg (Fig. 3.1).

Analizând istoricul evoluției MH la diferite etape clinico-paraclinice, am constatat că în majoritatea cazurilor (91,9%) debutul bolii la nou-născuți a fost clinic evident și se manifesta prin disfuncții de tranzit intestinal cu avansarea semnelor de intoxicație endogenă, exicoză și dispepsie. Rezultatele studiului propriu relevă că în 36,2% din cazuri medicii fixau emisia meconială după 24-48 ore/viață. Pe când, din spusele mamelor, interogate la internarea în clinica noastră, ponderea retenției meconiale era mult mai mare, atingând circa 78,2% din cazuri. Semnificația acestui simptom pare a fi foarte importantă pentru un diagnostic de prezumție în contextul MH.

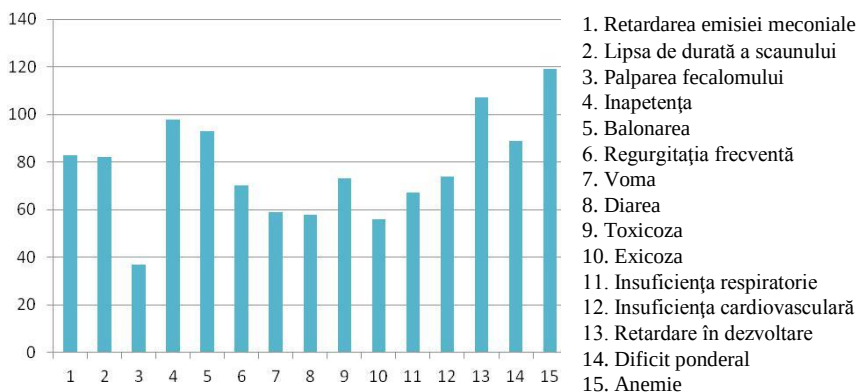


Fig. 3.1. Manifestările clinice în MH la nou-născuți și sugari

Monitorizarea nou-născuților și sugarilor cu MH a scos în evidență că 30,6% din pacienți suferau de 2 sau mai multe afecțiuni concomitente. În majoritatea cazurilor nou-născuții și sugarii cu MH sufereau, deja de la naștere, de leziuni hipoxico-traumatice intranatale (20,7%), afecțiuni septico-piemice cu localizare diferită (17,6%), infecție intrauterină (14,5%), hipotrofie congenitală (12,8%), prematuritate (5,8%), afecțiuni inflamatorii bronho-pulmonare (8,5%) și, chiar, peritonită (6,3%).

La 18,5% din pacienții luați în cercetare, deja la examinarea primară, s-a atestat enterocolită

obstructivă, având ca simptome clinice diareea cu mucozități și mase fecale stazate, distensie abdominală, vome cu conținut biliar, toxicoză și exicoză. Enterocolita obstructivă prezintă una dintre cele mai primejdioase complicații ale MH și necesită acțiuni curative complexe în cadrul secției de terapie intensivă. La 29 (23,2%) copii particularitățile de diagnostic a MH erau determinate de asocierea sindromului Down, malformațiilor cardiace, renourinare etc.. În aceste cazuri, accentul în depistarea MH se pune pe evidențierea semnelor patognomonice ale bolii.

Reieșind din informația obținută în urma acestui studiu, conchidem că tabloul clinic al MH la nou-născuți și sugari este influențat direct de vârsta la care copilul este examinat, prezența comorbidităților și a complicațiilor patologiei de bază, extinderea și localizarea zonei afectate de colon.

3.2. Importanța informativ-diagnostică a imagisticii radiologice și neurofiziologice în argumentarea diagnosticului maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari. Evalua-rea radiogramelor de ansamblu a abdomenului la 98 nou-născuți și sugari cu MH arată că în 89,8% din cazuri informația prezenta valoare diagnostică. În majoritatea cazurilor evaluate (87,7%), această examinare pune în evidență colecții aerice sau hidroaerice pe traseul tractului digestiv. Concomitent, au fost vizualizate un șir de alte semne radiologice caracteristice pen-tru ocluzia intestinală și enterocolita obstructivă, așa ca distensia anselor intestinului subțire și a colonului (97,5%), obstrucția cu mase fecale (58,6%) etc..

Atunci când pacienții erau internați programat, cu suspjecție la MH, dar fără semne evidente de abdomen acut, radiografia panoramică era completată de irigoscopie sau de irigografie. Tehnica respectivă a diagnosticului radiologic a fost aplicată la toți cei 124 copii incluși în loturile de studiu.

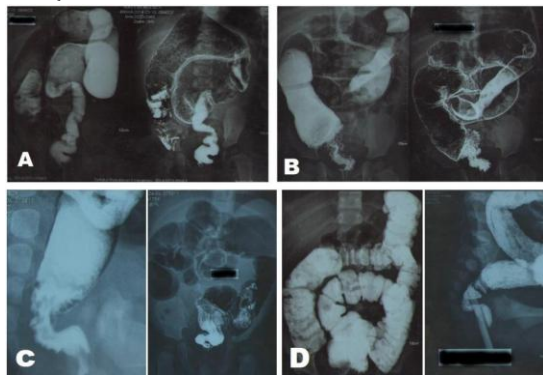


Fig. 3.2. Irigografia cu masă baritată. A – aganglioniță sigmoidală subtotală cu megadolicocolon suprastenotic de gradul IV la umpler și după evacuare. B, C – aganglioniță rectală cu megadolicocolon suprastenotic de gradul III-IV la umplere și după evacuare. D – aganglioniță rectală joasă cu megadolicocolon suprastenotic de gradul III la umplere și după evacuare

Imagistica radiologică multimodală individual adaptată a permis diagnosticul MH în 81,4% din cazuri, preponderent în formele cu o extindere largă a zonei aganglionare. Semnele radiologice concludente pentru MH, evaluate prin irigoscopie și irigografie la nou-născuții și sugarii luați în studiu, au fost: simptomul de pânle localizat la trecerea colonului aganglionar în cel secundar dilatat; lipsa RRA și vizualizarea diferenței dimensionale dintre colonul congenital stenozat și cel suprastenotic secundar dilatat (Fig.3.2).

Monitoringul electromanometric al canalului anal și ampulei rectale a fost efectuat la aparatul Dyno Compact Smart (Fig. 3.3), folosind un cateter anorectal micromanometric de silikon (Fig. 3.4) cu diametrul exterior de 2 mm.

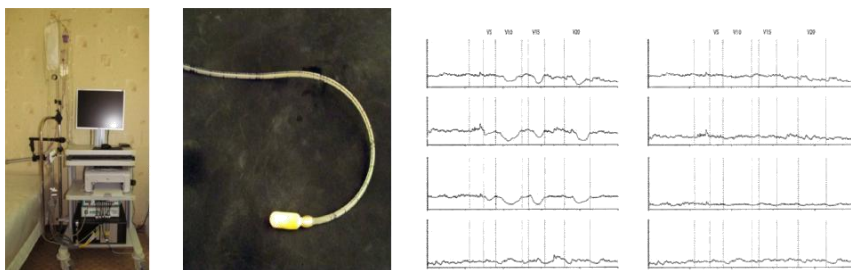


Fig. 3.3. Aparatul Fig. 3.4. Cateter anorectal Fig. 3.5. RRAI pozitiv Fig. 3.6. RRAI negativ Dyno Compact Smart micromanometric

Prin manometria anorectală am evaluat presiunea rectală, profilometria canalului anal și indicii reflexului rectoanal de inhibiție (RRAI).

Statistica valorilor medii a presiunii rectale restante (Tabelul 3.1) relevă că la nou-născuții și sugari cu MH indicii luați în cercetare depășesc veridic indicii respectivi din lotul martor ($P < 0,05$), dar nu s-a semnalat diferență statistică semnificativă între presiunea rectală restantă la nou-născuți cu MH față de sugari. Modificările presiunii rectale restante în cadrul MH sunt determinate de creșterea rigidității și respectiv scăderea viscoelasticității peretelui rectal, ca rezultat al leziunilor inervației intramurale. Totodată, acești indici au fost influențați și de creșterea presiunii intraabdominale, în rezultatul stazei colonice prelungite.

Tabelul 3.1. Indicii presiunii rectale și a canalului anal în MH la nou-născuți și sugari

Grupele de bolnavi	n	Presiunea	Presiunea anală		Durata contractării SAE	Lungimea canalului anal
		rectală restantă	bazală	contractia SAE		
		M $\pm$ -m mmHg	M $\pm$ -m mmHg	M $\pm$ -m mmHg	sec	M $\pm$ -m cm
Nou-născuți	13	12,4 $\pm$ 1,7*	34,6 $\pm$ 10,4*	31,4 $\pm$ 1,5***	6,8 $\pm$ 0,3**	2,4 $\pm$ 0,5
Sugari	82	12,2 $\pm$ 1,5*	35,2 $\pm$ 10,8*	31,7 $\pm$ 1,7***	7,1 $\pm$ 0,5**	2,6 $\pm$ 0,8
Martori	15	11,6 $\pm$ 1,9	28,9 $\pm$ 8,5	55,2 $\pm$ 0,8	5,4 $\pm$ 0,3	2,6 $\pm$ 0,7
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001						
P ₁ – nou-născuți; P ₂ – sugari; P – martori						

Indicele diagnostic patognomonic pentru confirmarea sau excluderea MH a fost RRAI, care prezintă modificarea presiunii intraluminală a canalului anal la excitarea ampulei rectale cu diferite volume de distensie. RRAI se considera pozitiv în cazul când scăderea presiunii anale se înregistra consecutiv de 3-4 ori (Fig. 3.5). RRAI pozitiv a fost înregistrat la toți cei 15 copii, care au format lotul martor și la 63 pacienți examenați pentru suspjecție la MH. La un examen mai aprofundat ce a rezultat din descordanța între tabloul clinic și cel radiologic cu rezultatul testării electromanometrice, în 4 cazuri din cele 63 - RRAI a fost fals-pozitiv. Nu am stabilit diferențe semnificative între grupele de vârstă a pacienților luați în studiu în ceea ce privește volumul de aer necesar inducerii RRAI. Deasemenea, între nou-născuți și sugari, nu au fost diferențe statistic semnificative a valorii amplitudinii și duratei RRAI.

În cazul MH extinderea balonului introdus intrarectal nu provoca modificarea valorii presiunii canalului anal, înregistrându-se izolinie la toate volumele de excitare a ampulei rectale – RRAI negativ (Fig. 3.6). Important de reținut că înregistrarea RRAI negativ nu indică cu certitudine la prezența MH. După cum rezultă din analiza datelor înregistrate în contextul acestui studiu, noi am obținut 3 cazuri de RRAI fals-negativ. Cu toate aceste absența RRAI este o metodă cu specificitate înaltă pentru diagnosticul MH, rata diagnosticului pozitiv stabilit în baza acestui reflex atinge peste 90%.

3.3. Modificările histomorfologice, histochimice și imunohistochimice în diagnosticul maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari. Din 549 nou-născuți și sugari cu dis-funcții de tranzit și evacuare intestinală internați în instituția noastră, examenul histomorfologic s-a efectuat la 187 (34,0%) copii, dintre care 124 – operați pentru MH. Prelevarea specimenelor tisulare a avut loc, atât preoperator, cât și intraoperator, prin biopsie endoscopică a mucoasei și transanală în plin strat după procedeul Swenson. Intraoperator materialul pentru biopsie a fost recoltat la toți copiii operați. Specimenele tisulare au fost prelevate intraoperator la patru nivele: 1 – segmentul considerat primar patologic afectat; 2 – porțiunea situată caudal de zona agangli-onară; 3 – porțiunea situată cranial de această zonă; 4 – colonul aparent sănătos.

În diagnosticul preoperator al MH o deosebită atenție s-a acordat testării histochimice a reacției la AChE în biopstatele mucoasei colonice, aplicată în toate 86 cazuri de prelevare preoperatorie a materialului biptic și intraoperator la nivelul colonului aparent sănătos.

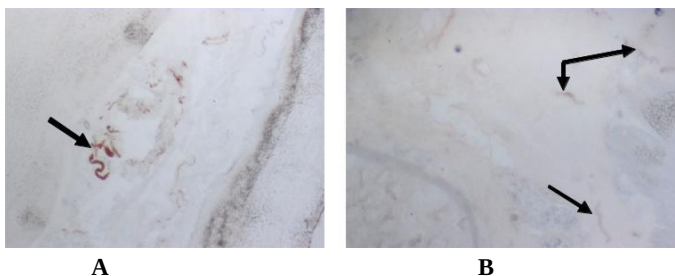


Fig. 3.7. Reacție histoenzimatică pentru identificarea AChE (×20). A – fibre nervoase patologice la nivelul segmentului de colon imediat suprastenotic. B – fibre nervoase cu aspect normal la nivelul segmentului proximal de colon descendent

În funcție de criteriile histochimice, cazurile studiate au fost grupate astfel: expresie intens și difuz pozitivă la 38 (44,2%) copii, moderată la 18 (20,9%) copii, slab și focal pozitivă la 7 (8,1%) copii și negativ la 23 (26,8%) copii (Fig. 3.7). În cazul reacției negative la AChE, în preparat nu se vizualizează fibrele nervoase îngroșate intens colorate, ce exclude MH. Testarea la AChE admite erori fals-pozitive sau fals-negative, deaceia noi paralel am recurs la proba histochimică a biopstatelor la NADH- diafazăză, care demonstrează convingător leziunile inervației intramurale primare și secundare în segmentul afuncțional și suprastenotic de colon. (Fig. 3.8).

Metoda NADH-diaforazei, având o durată scurtă de efectuare, în contextul investigației intraoperatorii, devine o metodă de elecție pentru diagnosticul displaziilor neuronale intestinale în segmentul suprastenotic dilatat, care urmează a fi implicat în anastomoza colorectală.

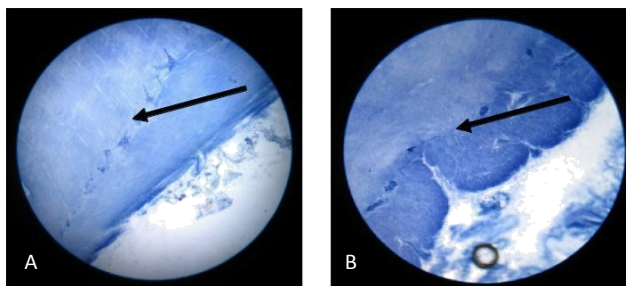


Fig. 3.8. Reacție histoenzimatică pentru identificarea NADH-diaforazei ($\times 4$). A – Plexuri nervoase Auerbach cu aspect normal. B – Plexuri nervoase Auerbach cu tulburări ale repartiției la nivelul segmentului distal de colon

Tulburările inervației și leziunile organice ale structurilor anatomiche de colon, în MH la nou-născuți și sugari, implică toate elemente histostrutturale, care pot fi verificate prin investigații morfopatologice complexe: colorația cu hematoxylin-eosin (H&E); cu picrofucsin după van Gieson; colorația trichrome Masson și cu azure-eosin (A&E).

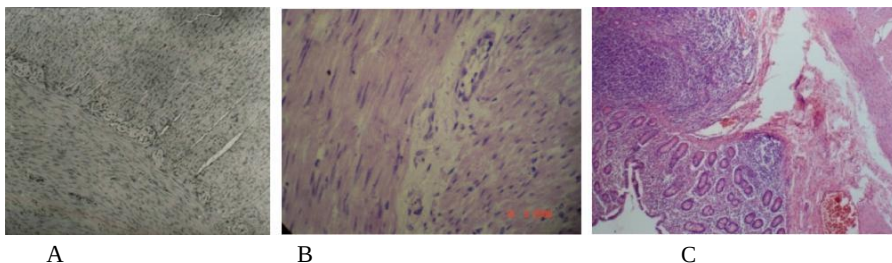


Fig.3.9. Intestinul gros, colorația cu hematoxylin-eosin $\times 200$. A – lanț de ganglioni neuronali în plexus nervos intramural Auerbach la copil sănătos. B – ganglioni neuronali în plexul mienteric. C – Aganglionoză

Un rol important, în acest context, revine colorației cu hematoxylin-eosin. Metoda permite verificarea prezenței plexurilor neuronale intestinale în biopatele colonice prelevate după Swenson sau intraoperator. La copiii sănătoși colorația cu hematoxylin-eosin pune în evidență, ganglionii neuronali în ambele plexuri, care sunt de dimensiuni egale, uniform localizați una față de altul, cu celule ganglionare repartizate difuz în spațiul ganglionar (Fig. 3.9 A, B).

În formele clinico-evolutive grave rezervele fiziologice ale mucoasei colonice în zona suprastenotică se epuizau, condiționând denaturarea structurilor ei anatomice și funcționale, modificări ireversibile în epiteliocite și membrana bazală. Procesul inflamator degenerativ-distructiv și de scleroză se răspândește și asupra stratului muscular, afectându-i structurile anatomice. Odată cu denaturarea structurilor musculare, însoțite de atrofia lor, în spațiul intermuscular concrește țesut conjunctiv. Aceste modificări erau menținute de dereglările discirculatorii locale ischemico-țesutale, care se finalizau prin necrobioză și scleroză (Fig. 3.10 A, B). Tunica seroasă, de asemenea, era atinsă de schimbări degenerativ-distructive manifestate

morfologic prin edem, infiltrare leucocitară cu decalare de la stratul muscular, periviscerită și scleroză. Procesul inflamator și de fibroză se răspândește și asupra ganglionilor neuronali, care sunt conrescuți de fibre colagenice (Fig. 3.10 C).

Gradul modificărilor inflamatorii și degenerativ distructive însoțite de scleroza viscerală progresează pe parcursul bolii. Acest moment trebuie considerat la luarea deciziei pentru determinarea nivelului rezecției și aplicarea anastomozelor. Conservarea zonei secundar afectate de colon, poate condiționa recidiva enterocolitei obstructive, persistența constipației și alte dereglări disfuncționale recent postoperator și la distanță.

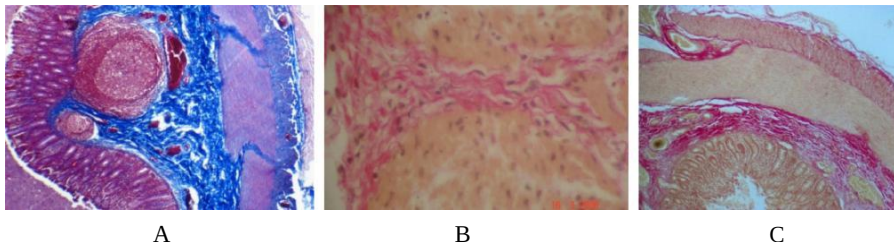


Fig. 3.10 A – Travee conjunctive transmurale oblice avasculare. Trichrom Masson ($\times 20$). B – Leziuni degenerativ distructive cu sectoare de scleroză difuză în straturile musculare (colorație cu picrofuchsină $\times 280$). C – Aganglionoza submucoasei și tunicii musculare a zonei rectocolonice. Rețea conjunctivă neuniform accentuată. Colorație van Gieson ($\times 15$)

Prin colorația cu azur-eozină a biopsatelor prelevate din colonul suprastenotic s-a reușit scoaterea în evidență a invaziei microflorei în structurile anatomice a peretelui intestinal. Această translocare bacteriană provoacă și susține enterocolita obstructivă, poate condiționa dehiscență anastomotică, dezvoltarea peritonitei etc. (Fig. 3.11).

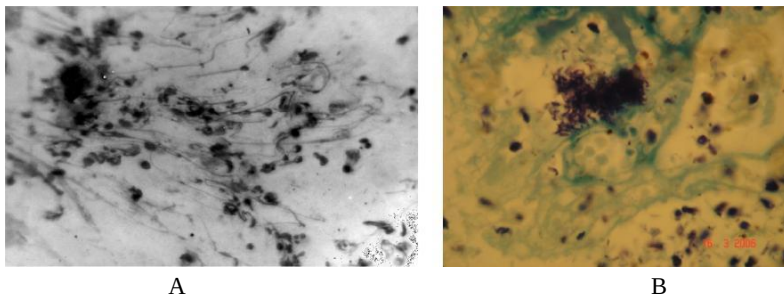


Fig. 3. 11. A – Migrația colibacilară în submucoasa intestinului gros. B – Invazie submucosă a infecției cocice în colonul suprastenotic. Colorație cu azur-eozină. X 280

De rând cu examinările histomorfologice clasice, un rol important în verificarea caracterului leziunilor inervației intramurale în segmentul suprastenotic de colon s-a acordat examenului imunohistochimic al biopsatelor prelevate intraoperator în direcție orală la diferite nivele de la zona aganglionară. În studiul nostru am evaluat expresia imunohistochimică a enolazei neurospecifice (NSE), proteinei neurofilamentare (NFP), synaptofizinei (SYP) și cromatograninei (CGA).

Imunomarcajul ganglionilor mienterici și submucoși a atestat variația expresiei anticorpilor la diferite nivele de colon (Fig. 3.12, 3.13).

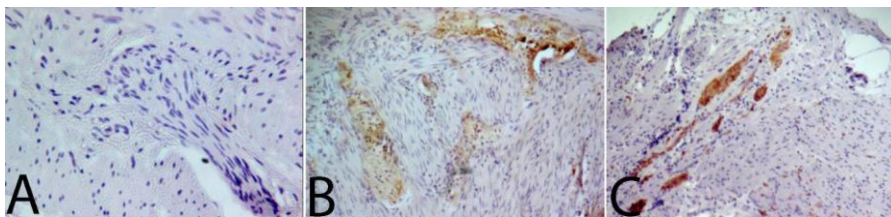


Fig. 3. 12. A – Absența imunomarcajului cu NFP în ganglion neuronal displazic. x10
B – Expresie 2+ pentru SYP în displazie ganglio-neuronală. X 10. C – Imunomarcaj zonal 3+ cu NFP. x10

Un moment important depistat prin cercetările imunohistochimice, este relevarea expresiei polimorfe a diferitor anticorpi monoclonali în unul și același fragment intestinal. Acest fapt poate fi explicat prin gradul diferit de modificări al proteinelor, inclusiv enzimelor, ce participă la transmiterea impulsului nervos în sistemul periferic la nivel de sinapse interganglionare, interneuronale și joncțiunilor neuromusculare.

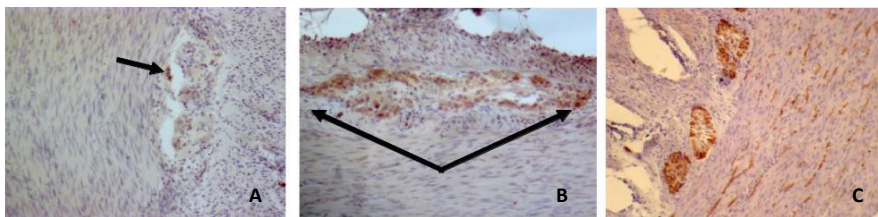


Fig. 3. 13. Expresia NSE în ganglionii mienterici în segmentul suprastenotic de colon macroscopic sănătos (x20). A – expresia slabă a anticorpului monoclonal NSE în ganglionul mienteric. B – expresie 3+ neuniformă a anticorpului monoclonal NSE în ganglionul mienteric. C – expresie 3+ uniformă a anticorpului monoclonal NSE în ganglionul mienteric

După cum relevă cercetările imunohistochimice, utilizarea anticorpilor monoclonali și policlonali NSE, NFP, SYP și CGA a pus în evidență faptul că anticorpul monoclonal de elecție în depistarea celulelor neuronale ganglionare este NSE.

Nivelul înalt al proteinei neurofilamentare relevat în ganglionii mienterici denotă un proces avansat de degenerare neuronală în plexurile nervoase intestinale în segmentul suprastenotic la toți nou-născuții și sugarii cu MH. Devierile pronunțate ale expresiei anticorpilor monoclonali SYP și CGA evocă dereglări în transmiterea impulsului nervos. Gradul înalt de similitudine a datelor obținute de la diferiți pacienți și de la diferite nivele ale cadrului colic în MH a permis diferențierea specificului histomorfologic al acestor leziuni și stabilirea unui diagnostic etiopatogenic corect.

Conform rezultatelor obținute, imunomarcajul ganglionilor mienterici la nivelul colonului suprastenotic a relevat expresia tuturor tipurilor de anticorpi utilizați. Totodată, s-a constatat că reacția variază, nu numai în funcție de nivelul biopsiei, dar și de anticorpul monoclonal utilizat.

Uneori expresia anticorpilor era localizată doar la unul din polurile ganglionului neuronal, se limita la câteva celule neuronale, sau în centrul ganglionului. Imunomarcajul cu SYP este valoros în aprecierea funcționalității terminațiilor neuromusculare. Devierile pronunțate ale expresiei anticorpilor monoclonali SYP și CGA evocă dereglări în transmiterea impulsului nervos. Este important de a depista modificările expresiei anticorpilor NSE, NFP, SYP și CGA în segmentul aparent sănătos. La acest nivel s-au atestat abateri a imunomarcajului prin NSE, NFP, SYP și CGA, atât în plexul mienteric, cât și în cel submucos. După cum rezultă din cercetările imunohistochimice efectuate în cadrul acestui studiu, plexurile neuronale intestinale în segmentul suprastenotic delatat de colon și în cel aparent sănătos suferă modificări distructive, care ulterior pot influența negativ rezultatele intervenției chirurgicale.

3.4. Estimarea rolului factorului infecțios în derularea mecanismelor etiopatogenice ale maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari. Peisajul microbian a fost evaluat la toți cei 124 nou-născuți și sugari operați pentru MH. Materialul biologic s-a prelevat la internare, în perioada pregătirii preoperatorii și la a zecea zi postoperator.

Tabelul 3.2. Caracteristica indicilor microbiocenozei intestinale la nou-născuții cu maladia Hirschsprung

Tipul microbilor	Norma n=12	Lotul test I n=15		Lotul test II n=15		Lotul test III n=15		P
		5-10 zile		10-20 zile		20-30 zile		
		Lg CB/gr	Lg CB/gr	Lg CB/gr	Lg CB/gr	Lg CB/gr	Lg CB/gr	
	M	±m	M	±m	M	±m		
E. Coli	5-7	5,73	0,24	7,21	0,22	7,8	0,19	<0,001
Activ.fermen. normală	5-7	5,38	0,26	5,21	0,181	4,9	0,23	<0,001
Hemolitic	<10%	23,35	1,75	17,523	1,452	18,32	1,09	<0,001
Lactozonegat	<10%	25,4	1,62	18,35	1,823	15,29	1,24	<0,001
Bifidobacterii	9-10	6,81	0,243	5,24	0,321	4,78	0,193	<0,001
Lactobacili	7-8	5,63	0,171	5,43	0,24	5,21	0,093	<0,001
Enterococi	2-4	4,78	0,238	6,58	0,314	7,41	0,071	<0,001
Stafilococi	3-4	5,87	0,171	6,45	0,181	6,89	0,145	<0,001
Staf. Aurii	0	3,45	0,194	4,21	0,233	5,82	0,138	<0,001
Pseudoleuri	0	2,21	0,214	3,34	0,151	3,66	0,132	<0,001
Protei	0	1,87	0,734	2,89	0,132	3,76	0,142	<0,001
Klebsiela	0	2,168	0,194	2,87	0,253	4,15	0,123	<0,001
Ps. Aeruginosa	0	2,441	0,231	3,6	0,421	4,5	0,218	<0,001

Rezultatele statistice din tabelul 3.2 denotă că nou-născuții alimentați natural și care nu suferă de MH au o biocinoză intestinală reprezentată de microflora protectoare (E. Coli și variațiile ei, lactobacili, bifidobacterii), precum și un spectru redus de colonii din familia enterococilor și stafilococilor. În lotul test I, care relevă dinamica biocenozei intestinale la nou-născuții cu MH la o vârstă de 5-10 zile, constatăm un titru relativ scăzut al colibacilului cu activitate fermentativă normală și creșterea substanțială a colibacililor hemolitic și lactozonegativ ($P<0,001$). Totodată, se observă scăderea valorilor medii ale Lg CB/gr de mase fecale a bifidobacteriilor și lactobacililor ($P<0,001$). Cresc indicii cantitativi ai enterococilor și stafilococilor ($P<0,001$), apar în concentrații mărite S. Aureus, Pseudoleuri, Proteus Spp., Klebsiela Spp. și Ps. Aeruginosa ($P<0,001$).

Un interes deosebit prezintă analiza comparativă a rezultatelor cercetării din loturile I și II care indică la modificarea substratului microbian al maselor fecale la a 10-20-a zi de boală. Concomitent

cu creșterea titrului total al coloniilor colibacilului, care depășește valorile normale ($7,21 \pm 0,22$), are loc creșterea Lg CB/g mediu al colibacililor hemolitici și lactozonegativi ($P < 0,001$). Astfel apar condiții favorabile pentru dezvoltarea enterocolitei, care are ca factor cauzal și titrul scăzut al bifidobacteriilor și lactobacililor ($5,24 \pm 0,321$ și respectiv $5,43 \pm 0,24$). Rezultatele cercetării ne permit să conchidem că deja la a 10-20-a zi de boală nou-născuții cu MH dezvoltă o disbacterioză gravă. Odată cu căderea microflorei protectoare (bifidobacteriilor și lactobacililor) crește incidența microflorei patogene și facultativ patogene. Apar *S. Aureus*, *Pseudoleuri*, *Proteus Spp.*, *Klebsiella Spp.* și *Ps. Aeruginosa* într-un procent impunător. Modificările biocinozei intestinale poate fi legată în bună parte de efectul negativ al colostazei cronice și impactul soluției hipertone asupra ecologiei intestinale, schimbându-i pH-ul.

În dinamică (lotul test III) relevăm că disbalanța ecologică intestinală are o tendință spre agravare ($P < 0,001$). Deci, în situația dată, nu este vorba de o reacție disbacteriană reversibilă, ci de o disbacterioză severă, care prezintă pericol pentru viața copilului. Veridicitatea acestor afirmații este confirmată și de agravarea stării clinice generale a copiilor, care se manifestă prin apariția focarelor de infecție bronhopulmonară, supurarea prelungită a plăgii ombilicale, scăderea indicilor sângelui roșu, devierea formulei leucocitare, prezența semnelor clinice de intoxicare endogenă, deficitul ponderal etc. Toate aceste simptome erau mult pronunțate la copiii cu MH alimentați artificial.

Evoluarea preoperatorie a biocinozei colonice la sugari și nou-născuții cu MH a relevat că o dată cu vârsta sporește gradul disbiozei intestinale, de la gradul I-II la nou-născuți la gradul III-IV în perioada tardivă a sugarului.

Cercetările efectuate, denotă că în MH disbioza intestinală se dezvoltă în 100% cazuri, iar gradul ei variază de la forma ușoară (16,1%) și grav medie (23,4%), la cea gravă (36,3%) și foarte gravă (24,2%). Disbacterioza aprofundată se explică prin evoluția îndelungată a MH, însoțită de pierderea echilibrului ecosistemei organismului-gazdă și microorganismelor tractului digestiv. Aprofundarea disproporției între flora autohtonă și asociațiile bacteriilor patogene induce o cascadă de modificări patologice, care se soldează cu dereglarea procesului de regenerare a mucoasei intestinale, aprovizionare a enterocitelor cu substanțe nutritive și deprimarea mecanismelor locale de protecție imunobiologică. Modificările patologice sus-numite provoacă pierderea funcției de barieră a mucoasei intestinale, cu translocarea infecției bacilare și cocice în submucoasă, cu răspândirea ulterioară asupra stratului muscular și seroasei colonice, ce dezvoltă, în consecință, enterocolita obstructivă. În stadiile avansate de enterocolită are loc inflamația tuturor straturilor peretelui colonic (pancolita), care este primejdioasă prin faptul că poate provoca periviscerită și peritonită de contact cu riscul unui exod letal.

Intervenția chirurgicală pe cadrul colic la nou-născuți și sugari în condiții de disbacterioză intestinală și enterocolită obstructivă riscă a fi însoțită de complicații inflamatorii și septicopiemice care pot înrăutăți exodul bolii.

S-a studiat prezența infecției bacteriene banale în substraturile biologice recoltate din plăgile și focarele supurative (Fig. 3.14). La sfârșitul perioadei neonatale tardive, numărul copiilor la care au fost identificate asociații microbiene patogene și facultativ patogene în materialul examinat atingea circa 100%. Deosebit de periculos este faptul depistării în aceste substraturi biologice a *Streptococului*, *Klebsiellei* și *Ps. Aeruginosa*, mai ales, asocierii microbilor facultativ anaerobi cu cei aerobi. Microflora mai frecvent depistată la sugari este: facultativ aerobă și anaerobă (100%), *St. aureus* (91,9%), *St. faecalis* (83,7%), *Ps. aeruginosa* (83,7%), infecția colibacilară (74,4%).

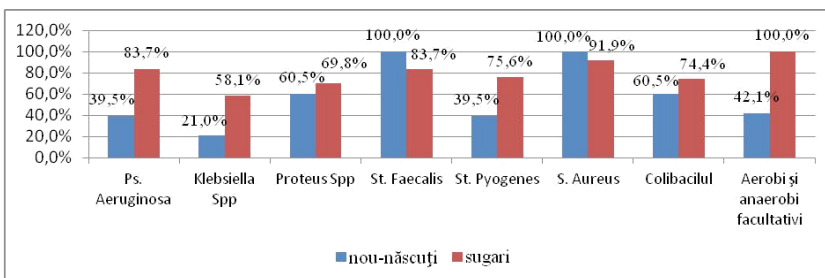


Fig. 3.14. Caracteristica comparativă a frecvenței identificării microorganismelor în substraturile biologice recoltate la nou-născuți și sugari cu MH

În 31,4% din cazuri riscul agravării stării la etapa postoperatorie era sporit de prezența TORCH - infecții: Cytomegalovirus, Toxoplasmosis, Herpes, Rubeolla, Virusul Espain-Barr. De menționat că în 18,4% din cazuri, nou-născuții examinați pentru MH prezentau proces TORCH-infecțios activ (IgM pozitiv).

Analiza acestor date permite să considerăm că unul dintre factorii majori ai morbidității postoperatorii în MH la nou-născuți și sugari este infecția. Spectrul larg al agenților patogeni, asocierea acțiunii lor patologice, fundalul premorbid nefavorabil și forțele imunobiologice de protecție denumite sunt factorii decesivi ce pot determina insuccesul operației la acest contingent de bolnavi.

3.5. Implicarea factorilor imunobiologici de protecție, sistemului oxidativ, antioxidant și a sistemului enzimatic celular în fiziopatologia maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari. Un criteriu important în evaluarea potențialului imuno-biologic de protecție în MH la nou-născuți și sugari este aprecierea gradului devierilor cantitative procentuale și absolute a leucocitelor și limfocitelor la etapele evoluției bolii. Analiza indicilor respectivi la internarea pacienților denotă că comparativ cu martorii, în MH la nou-născuți, se înregistrează o leucocitoză pronunțată ($17,2 \pm 1,5$) și relativ pronunțată ($12,5 \pm 1,8$) la sugari. Devierile cantitative a leucocitelor sunt autentice la nou-născuți comparativ cu sugarii ($P < 0,05$). Concomitent, menționăm creșterea absolută a limfocitelor, față de martori, la nou-născuți și scăderea relativă a indicelui limfocitar absolut la sugari. Disbalanța leuco-limfocitară se reflectă direct asupra indicilor absoluți ai imunității celulare, fapt de care trebuie ținut cont la interpretarea informației obținute.

Studiul imunității celulare a relevat o disbalansă veridică dintre indicii procentuali și absoluți a T și B limfocitelor la internarea nou-născuților și sugariilor cu MH. Imunitatea celulară la acești copii reacționează prin micșorarea procentuală a T-, B-limfocitelor ($P < 0,001$), precum și a subpopulațiilor T-limfocitare ($P < 0,001$). Totodată, menționăm că datorită leucocitozei pronunțate ($P < 0,001$), valorile absolute a T-, B-limfocitelor înregistrează o deviere minimală ($P > 0,05$). Abaterile valorilor procentuale și absolute a T-helperilor spre micșorare și T-supresorilor spre creștere se remarcă prin diminuarea indicelui imunoreglator ($1,17 \pm 0,58$ la nou-născuți și $1,1 \pm 0,57$ la sugari, față de $3,5 \pm 1,08$ la martori). Alterarea imunității celulare poate fi consecință a acțiunii imunodepresante a infecției și a toxinelor, pe fundalul cărora derulează MH. Indiferent de momentul adresării și specificul clinico-evolutiv al MH la nou-născuți și sugari, la internare au fost stabilite modificări evidente ale indicilor

de bază ai imunității umorale. Desigur, modificările imunității umorale depind de prezența și activitatea procesului infecțios care derulează concomitent cu MH. Agravarea desfășurării mecanismelor patogenice ale MH de un proces infecțios se exprimă prin creșterea cantitativă a IgA ($P<0,001$) și IgM ($P<0,001$) concomitent cu scăderea titrului IgG ($P<0,001$).

Un rol important în decurgerea proceselor imunobiologice de protecție revine sistemului citokinic, care reprezintă un mecanism imunitar secundar. Cercetările denotă că citokinele, ca mediatori inflamatori, sunt eliminate de o gamă largă de celule, inclusiv de macrofagi, sub acțiunea endotoxinelor, lipopolizaharidelor, exotoxinelor etc., acționând distructiv asupra celulelor țintă și, totodată, fortificând potențialul nespecific de protecție antiinflamatorie.

După cum denotă rezultatele acestui studiu, valorile medii ale interleukinelor evaluate în ambele loturi luate în cercetare, depășesc veridic grupul martor ($P<0,001$). IL-1 β fiind semnificativ crescută la sugarii ($157,4 \pm 23,9$) față de nou-născuți ($62,6 \pm 5,7$), depășea veridic grupa de control ($P<0,001$).

În elaborarea conduitei pregătirii preoperatorii adecvate ne-am bazat pe evaluarea statutului funcțional al peroxidării lipidelor (POL), activitatea antioxidantă (AAO) de neutralizare a radicalilor liberi oxidativi, dialdehida malonică (DAM), indicele de protecție antioxidantă (IPA) și modificările sistemului endogen enzimatic de protecție antioxidantă, care include: glutationperoxidaza (GP) și glutationreductaza (GR) eritrocitare, catalaza (C) serică și eritrocitară, superoxidismutaza (SOD). Analiza rezultatelor indicilor peroxidării lipidelor și activității antioxidante la nou-născuții și sugarii internați pentru MH pune în evidență modificări esențiale în sistemele de lipoperoxidare și protecție antioxidantă ($P<0,001$). Aceste modificări denotă un proces patologic generalizat, care afectează homeostaza, complicând asigurarea asistenței anestetico-chirurgicale.

Informația obținută demonstrează că deja la internare, nou-născuții și sugarii afectați de MH, paralel cu reducerea semnificativă a AAO ($P<0,001$), manifestau activarea patologică a POL ($P<0,001$) seric și eritrocitar, și a produșilor moleculari ai peroxidării lipidelor (DAM) ($P<0,001$). Aceste modificări sunt însoțite de scăderea indicelui de protecție antioxidantă ($P<0,001$). Evaluarea clinică a nou-născuților și sugarilor cu MH arată că indicii menționați își schimbă valoarea în dependență directă de gravitatea patologiei și gradul intoxicației.

Stresul oxidativ și hipoactivitatea enzimelor antioxidante influențează negativ activitatea acestor fermenți celulari. În lotul respectiv de bolnavi, la internare, s-a constatat reducerea activității enzimelor limfocitare (SDH, GFDH, LDA, D), în majoritatea cazurilor ($P<0,001$), comparativ cu copiii sănătoși. Evident, acest fenomen exprimă un stres general al întregii activități enzimactice celulare. Conform datelor primite toți fermenții studiați se află într-o stare funcțională oprimată. Pregătirea preoperatorie adecvată a nou-născuților și sugarilor cu MH la toate etapele serviciului medical trebuie să prevadă asigurarea menținerii echilibrului homeostatic serios afectat de intoxicația endogenă, patologiiile concomitente și complicațiile survenite. Operația radicală trebuie acceptată doar în cazurile când pacientul se află într-o stare biologică compensată.

3.6. Elaborarea algoritmului de diagnostic etiopatogenic al maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari. Verificând complexul optimal de criterii clinice locale și generale, la această grupă de copii, s-a constatat că pentru nou-născuți și sugari simptomele clinice primare sunt: retardarea emisiei meconiale, constipația severă din prima lună de viață, meteorismul, voma cu asocierea ulterioară a simptomelor legate de toxicoza endogenă și exicoză. Rezumând datele anamnestice, am constatat că aceste simptome se manifestau chiar din primele zile de viață în 84,6% din cazuri.

După efectuarea examenului clinico-paraclinic general și local cu suspectarea MH, următorul pas diagnostic revine examenului radiologic, care includea mai multe metode, inclusiv radiografia panoramică, după indicații, aplicarea metodelor speciale de evaluare. De bază, totuși, rămânea irigoscopia dozată după Levin. Semnele radiologice directe și indirecte ale căreia au asigurat diagnosticul MH în 81,4% de cazuri.

Noi am practicat pe larg manometria anorectală ca test obiectiv al MH, deși, la nou-născuți, multe surse de literatură menționează dificultăți în înregistrarea RRAI. Noi efectuam manometria fără o pregătire specială, obținând răspuns negativ în 67,8% și pozitiv în 32,2%.

În cazurile când testarea clinico-paraclinică, radiologică, imagistica neurofiziologică nu permiteau obținerea rezultatelor scontate în stabilirea diagnosticului, aplicarea biopsiei rectale cu aprecierea activității AChE, NADH-diafarazei, sau altor examinări histomorfologice și imunohistochimice era absolut necesară.

După confirmarea diagnosticului, următoarea fază în evaluarea MH la acești copii viza verificarea caracterului, profunzimii și a mecanismelor patofiziologice antrenate în derularea bolii. Deosebită atenție, în acest plan, s-a acordat studiului biocinozei intestinale, evaluării fondalului microbial, estimării modificărilor imunobiologice de protecție și activității sistemului POL și AAO, ca factori, care în linii generale reflectă statutul biologic general al copilului, folosite drept repere obiective în structurarea acțiunilor tratamentului medico-chirurgical.

4. TRATAMENTUL MEDICO-CHIRURGICAL INDIVIDUAL ADAPTAT AL MALADIEI HIRSCHSPRUNG LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI

4.1. Măsurile terapeutice generale în pregătirea preoperatorie a nou-născuților și sugarilor cu maladia Hirschsprung. Strategia managementului preoperator curativ general în MH la nou-născuți și sugari prevede: identificarea problemelor de sănătate, care plasează pacientul într-o categorie sau alta de risc; controlul asupra suferințelor coexistente; stabilirea unui plan terapeutic recuperativ pentru reducerea incidenței complicațiilor postoperatorii.

În cazurile noastre, majoritatea din pacienții incluși în lotul de bază (84,6%) au ajuns în clinică în primele 6 luni de viață, într-o stare gravă sau foarte gravă cu ocluzie mecanică rebelă la tratament medical (11,3%), șoc toxico-bacterian (21,4%), prezentând enterocolită obstructivă (51,2%), însoțită de intoxicație endogenă, semne evidente de centralizare hemodinamică, deficit ponderal, insuficiență cardio-respiratorie etc..

O atitudine specială, în acest plan, s-a acordat nou-născuților cu MH, care constituiau 35,2% din copiii internați în primele 6 luni de viață. Managementul preoperator, în primul rând, era orientat spre combaterea focarelor active de infecție, care prezentau risc avansat pentru reușita operației. Combaterea afecțiunilor septico-piemice s-a bazat pe rezultatele testării sensibilității microflorei însemnate la diferite preparate antibacteriene.

În cazurile grave și extrem de grave, condiționate de enterocolita obstructivă și șocul toxico-bacterian, de regulă, însoțite de dezechilibrul sistemelor OPL-AAO și celui enzimatic celular, se recurgea la alimentarea parenterală și tratament sindromal.

Urmează să precizăm, deseori, terapia preoperatorie nu atingea rezultatul scontat, fapt pentru care, operația radicală în prima lună de viață a fost posibilă la 13 (52,0%) din 25 nou-născuți evaluați. Ceilalți au fost operați mai târziu, pe măsura ameliorării statutului clinico-paraclinic general și local.

4.2. Utilizarea enterosorbentului *Enterosgel* și eubioticului *Eubiotic Baby* în restabilirea biocinozei colonice și evaluarea eficienței lor în MH la nou-născuți și sugari.

Deosebită atenție în pregătirea preoperatorie s-a acordat decontaminării tractului digestiv, fortificării barierei intestinale și recuperării structural-funcționale a mucoasei colonice.

În combaterea disbacteriozei intestinale au fost propuse și utilizate mai multe procedee curative, efectele benefice și neajunsurile cărora sunt descrise în sursele de literatură. De regulă, la baza acestor procedee se află asigurarea evacuării intestinale prin clistere repetate cu soluție salină 1%, decontaminarea prin administrarea preparatelor antibacteriene, probiotice și eubiotice, pentru ridicarea titrului bifidobacteriilor și lactobacililor.

În cazurile colostazei severe, mai frecvent, se recurgea la aplicarea sigmostomei timpurii, care favoriza pasajul intestinal, dezvoltarea fiziologică a copilului și întrerupea evoluția enterocolitei obstructive. Luând în considerație caracterul invaziv, problemele legate de îngrijirea și lichidarea sigmostomei, în activitatea noastră ne străduim să evităm aplicarea ei, în favoarea intubației transanale a segmentului suprastenotic de colon pentru lavaj prolongat cu utilizarea enterosorbentului *Enterosgel* și eubioticului *Eubiotic Baby*. Intubarea colonului s-a efectuat prin aplicarea la nivelul segmentului suprastenotic al unui cateter nelaton cu capătul deschis și perforații multiple laterale pe o lungime de 5-6 cm pentru asigurarea fluxului liber al soluției saline și evacuarea adecvată a conținutului intestinal stazat (Fig. 4.1).

Lavajul colonic se efectua de trei ori pe zi, introducând dozat câte 150-250 ml de soluție salină la o procedură. La etapa următoare s-a efectuat lavaj colonic cu enterosorbentul *Enterosgel*, care are o structură omogenă gelatinoasă și nu irită mucoasa intestinală. Astfel poate fi ușor administrat chiar și nou-născuților.

După decontaminarea biologică a tubului digestiv, pentru reducerea gradului disbacteriozei și repopularea tractului digestiv cu colonii de bifidobacterii și lactobacili, pacienților li se administra per os și intracolonic *Eubiotic Baby*, care contribuie la restabilirea microflorei intestinale autohtone.

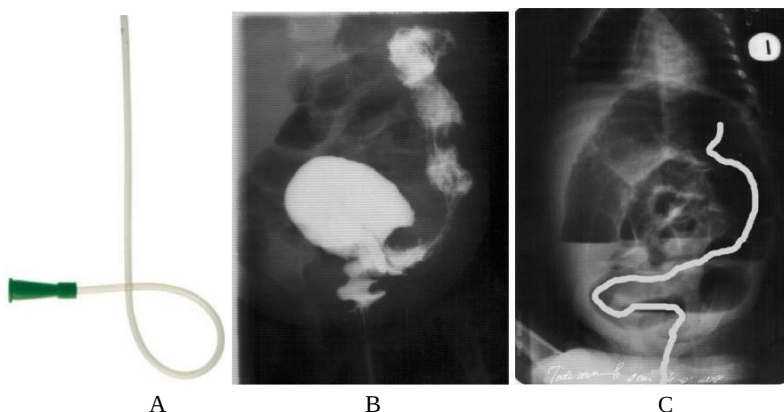


Fig. 4.1. Metoda intubării transanale cu tub flexibil nelaton a zonei aganglionare și suprastenotic delată la nou-născuții și sugarii cu MH. A – tubul nelaton, B – segmentul afectat de colon, C – prezentarea schematică a intubației

Eficiența tratamentului dat a fost verificată la două loturi a câte 42 de pacienți, în baza markerilor clinico-paraclinici generali și modificărilor biocenozei intestinale în comparație

cu copiii sănătoși. Prima grupă de nou-născuți și sugari a fost pregătită preoperator prin metode medico-terapeutice tradiționale, care prevedeau aplicarea clisme non-recursiv cu soluție salină 1% până la obținerea evacuării intestinale satesfăcătoare, administrarea parenterală a preparatelor antibacteriene și peroral a probioticilor. A doua grupă a fost pregătită de operație prin intubație colonică prelungită, lavaj recursiv, administrarea *Enterosgelului* și *Eubiotic Baby* local și pe cale orală (Fig. 4.2).



Fig. 4.2. MH la nou-născut până și după pregătirea preoperatorie prin intubarea colonului, lavaj recursiv și administrarea *Enterosgelului* cu *Eubiotic Baby* peroral și prin tub

Rezultatele studiului demonstrează că prin metoda elaborată, pregătirea preoperatorie este mai eficientă, durează mai puțin timp, evită utilizarea antibioticelor. Avantajul metodei propuse este dezimpacția activă, combaterii și profilaxia meteorismului și distensiei abdominale, reducerea absorbției toxinelor intestinale și asigurarea condițiilor clinico-paraclinice optime pentru asistența anestetică-chirurgicală eficientă. Decontaminarea selectivă a tractului digestiv este un element cheie în profilaxia infecției postoperatorii în toate grupele de pacienți afectați de MH.

4.3. Strategii chirurgicale de corecție și estimarea eficienței lor în maladia Hirschsprung la nou-născuți și sugari. În perioada anilor 1990-2015, în clinica noastră au fost operați 124 (lotul I – 84, lotul II – 40) de nou-născuți și sugari cu MH, zona aganglionară având o localizare și extindere dispersă, de la forma ultrascurtă până la ultralungă, mai frecvent cu o localizare rectosigmoidală (65,3%).

Structura de vârstă a copiilor din ambele loturi, tratați chirurgical, era predominată de sugari – 89,5%, nou-născuții constituind 10,5%. Mai frecvent, pacienții erau operați la 4-6 și 7-12 luni (34,7% și, respectiv, 29,8%), cei cu vârsta de 1-3 luni constituind 25%.

În lotul de referință nu a fost depistat și operat nici un nou-născut cu MH și doar 4 (10%) aveau vârsta între 1-3 luni, cei cu vârsta cuprinsă între 4-6 luni alcătuiau 30% din cazuri. Astfel, în primele 6 luni de viață au fost tratați chirurgical 40% din acest lot, majoritatea (60%) fiind interveniți chirurgical între 7-12 luni de viață.

În lotul de bază la vârsta de nou-născut au fost operați 13 pacienți (15,5%), între 1-3 luni – 27 (32,1%) și la vârsta 4-6 luni – 31 (36,9%) copii. Totalizând, constatăm că în lotul de bază în primele 6 luni de viață au fost operați 71 (84,5%) pacienți față de 16 (40%) copii din lotul de referință, activitatea chirurgicală crescând cu 44,5%. Aceasta se explică prin elaborarea și implementarea, începând cu anul 2008, a unui algoritm de diagnostic a MH la nou-născuți și sugari.

Tabelul 4.1. Repartiția pacienților operați în funcție de vârstă și modalitatea tehnică folosită

Modalitatea chirurgical- tehnică folosită	Vârsta				Total
	0-30 zile	1-3 luni	4-6 luni	7- 12 luni	
Duhamel în modificare	3	6	6	7	22 (17,7%)
Swenson-Pellerin	3	12	18	13	46 (37,1%)
Soave-Leoniushkin în modificare	5	10	16	12	43 (34,7%)
Sfincteromiotomia	2	3	3	1	9 (7,3%)
Colonectomie cu anastomoză:					
cecorectală	0	0	0	1 3	1 (0,8%)
iliorctală	0	0	0		3 (2,4%)
TOTAL	13 (10,5%)	31 (25,0%)	43 (34,7%)	37 (29,8%)	124

Rata utilizării procedeele chirurgicale-tehnice, raportată la numărul total al pacienților operați, este următoarea: Swenson-Pellerin – 46 (37,1%) copii, Soave-Lioniushkin – 43 (34,7%) copii, Duhamel clasică și modificată – 22 (17,7%) copii, sfincteromiotomia prin procedeul Duhamel sau Lynn – 9 (7,3%) copii. La 4 (3,2%) pacienți cu aganglionoză ultralungă s-a aplicat colonectomia, dintre care la 3 (2,4%) – cu anastomoză iliorctală după principiul Duhamel și la un copil (0,8%) – anastomoză cecorectală termino-terminală (Tabelul 4.1).

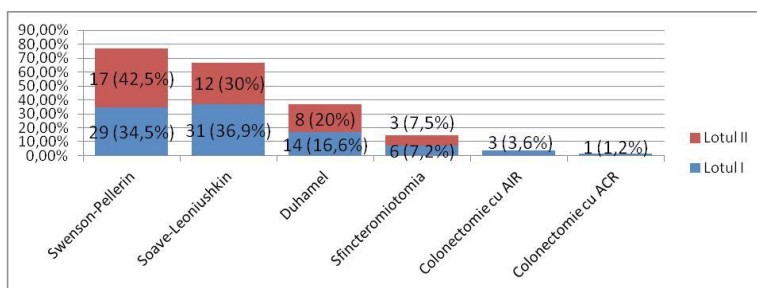


Fig. 4.3. Diagrama comparativă a tehnicilor chirurgicale aplicate în lotul de bază (lotul I) și de referință (lotul II)

Din diagrama comparativă a tehnicilor chirurgicale aplicate (Fig. 4.3) rezultă că majoritatea pacienților, atât din lotul de bază, cât și cel de referință, au fost operați prin procedeele Swenson-Pellerin și Soave-Lioniushkin. La 46 (37,1%) nou-născuți și sugari s-a utilizat tehnica Swenson în modificarea Pellerin. În primele 3 luni/viață au fost operați 15 (32,6%) copii și 31 (67,4%) la vârsta 4-12 luni. De regulă, acești copii aveau zona aganglionară localizată infrarectal, rectal și rectosigmoidal cu extindere largă în direcția colonului descendent. Din punct de vedere funcțional, era binevenită înlăturarea totală a acestui segment până la zona

infrarectală, asigurând condiții optime pentru restabilirea tranzitului intestinal adecvat. În acest plan, tehnica Swenson este optimă, însă anastomoza primară directă a colonului descendent cu canalul anal, din cauza diferenței de diametru, nu asigură o conexiune ajustată, fapt ce poate condiționa scurțire anastomotică sau cicatrizare stenoizantă. Modificarea propusă de Pellerin prevede inițial descendera transanală a colonului păstrat, aplicarea anocolostomei și, după 14 zile, rezecția colonului exteriorizat cu aplicarea anastomozei colorectale. Prin aceasta se asigură adaptarea dimensională a segmentelor conexe și se evită riscul dehiscentei anastomotice.

În comparație cu procedeul Swenson-Pellerin, tehnica Soave-Leoniushkin prevede demucozarea ampulei rectale cu descenderă transanală a colonului mobilizat și aplicarea anocolostomei, în mediu, pentru 14 zile cu rezecția ei ulterioară și aplicarea anastomozei dintre segmente la o distanță de 0,5-1 cm de la linia dentată. Dezavantajul principal al acestei metode constă în compresia patologică a intestinului descendent în manșonul rectal demucozat, ce conduce la disfuncții de tranzit și evacuare intestinală. Prevenirea acestei complicații poate fi asigurată prin rezecția porțiunii posterioare a manșonului rectal cu lățimea de 1 cm, direcționată de sus în jos până la treimea medie a sfincterului anal intern (Brevet de invenție 1044G2 [3, p. 192]). Astfel se excludea compresia patologică și se asigura un ritm normal de peristaltism colonic la nivelul manșonului rectal. Metoda Soave-Leoniushkin modificată a fost aplicată la 43 (34,7%) copii luați în studiu, mai frecvent (65,1%) la vârsta de 4-12 luni.

Deși, operația Duhamel este considerată oportună în rezolvarea MH, numărul mai mic de intervenții chirurgicale la nou-născuți și sugari (17,7%), prin această metodă, se explică prin dificultățile de îngrijire legate de prezența penei de compresie. La rândul său, ținem să menționăm, că sfincteromiotomia rămâne acceptabilă și eficientă în cazurile când este diagnosticată o zonă aganglionară ultracurtă, iar segmentul suprastenotic are o inervație intramurală normală. Tehnica a fost implimentată la 9 (7,3%) copii cu forma ultracurtă a MH. Colonectomia a fost utilizată diferențiat, în baza rezultatelor biopsiei colonice, prelevate în timpul aplicării colostomei sau ileostomei la 4 (4,8%) nou-născuți cu forma acută a MH. Confirmarea aganglionezei, cu sau fără implicarea ilionului terminal, a argumentat volumul extins de rezecție cu aplicarea anastomozei ilio- sau cecorectale.

4.4. Rezultatele imediat postoperatorii și la distanță în tratamentul medico-chirurgical individual adaptat al maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari. Analiza eficienței curative a tratamentului medico-chirurgical s-a efectuat în baza chestionarului clinic special elaborat pentru evidența pacienților cu MH. Informația inclusă în chestionar reflecta rezultatele operației, în funcție de vârsta la care a fost operat pacientul, lungimea zonei aganglionare și varianta chirurgical-tehnică aplicată.

În lotul de referință complicații postoperatorii precoce au prezentat 10 (25,0%) copii, față de 6 (7,1%) – în lotul de bază. Printre complicații figurează infectarea plăgii – 6 (4,8%) cazuri, ileusul paralic – 5 (4,0%) cazuri, scurgerea anastomotică – 1 (0,8%) caz, dehiscenta plăgii și ocluzia mecanică – a câte 2 (1,6%) cazuri. Apariția lor nu era specifică pentru o tehnică chirurgicală sau alta, având drept substrat patologii concomitente, statut imunobiologic general extenuat, forțarea procedurilor preoperatorii cu omiterea sau comprimarea unor etape pregătitoare.

În lotul de bază complicațiile postoperatorii la distanță au fost monitorizate la 2 ani – 73 (87,1%) copii, la 4 ani – 59 (71%) și la 6 ani – 41 (49,2%) copii. Reducerea numărului pacienților evaluați la distanță se explică prin faptul că o parte din respondenți nu a atins intervalul de timp postoperator prevăzut pentru chestionare sau nu s-au prezentat la etapele de control.

La distanța de 2 ani în evaluarea postoperatorie s-au analizat devierile patologice care

puteau fi stabilite cu certitudine: constipația, enterocolita obstructivă, stenoza anastomotică, achalazia sfincterului anal intern și procesele aderențiale. În ceea ce privește controlul actului de defecație și urinare, frecvența scaunului, aprecierea statutului psiho-emoțional, aceste dereglări nu pot fi considerate complicații, deoarece, din cauza vârstei fragede, era imposibil de a primi o informație obiectivă nemijlocit de la pacient.

La 4 ani după intervenția chirurgicală au fost evaluați 59 (71%) copii în privința frecvenței scaunului, continenței, controlului asupra actului de urinare, dezvoltării fizice (greutatea, înălțimea). S-a constatat că frecvența scaunului varia, de la caz la caz, în funcție de lungimea zonei aganglionare și varianta chirurgical-tehnică aplicată. În forma ultralungă a aganglionozei colonice, corectată prin colonectomie cu anastomoză ileorectală, frecvența scaunului atingea 8 ± 2 evacuări zilnice. Consistența scaunului varia în dependență de caracterul alimentației. Pacienții cu forma clasică a MH, corectată prin procedeele Duhamel, Suave-Lioniushkin, Swenson-Pellerin, în 80,4% cazuri aveau evacuare intestinală odată pe zi. Ceilalți (19,6%) evacua o dată la 2 zile sau 2 ori în zi, fără manifestări clinice patologice.

Evaluarea continenței la copiii operați pentru MH ultralungă denotă deficiențe de control asupra scaunului, însoțite de pierderea involuntară a maselor fecale și a gazelor. Pacienții operați pentru forma clasică a MH aveau control adecvat asupra continenței, indiferent de varianta tehnică aplicată. Fecalarea a fost înregistrată în 16 (28,6%) cazuri cu o frecvență de 1-3 ori pe zi, îndeosebi, la pacienții cu o evacuare intestinală o dată la două zile.

Evaluarea influenței intervenției chirurgicale asupra actului de urinare la 4 ani postoperator viza frecvența urinării, enureza nocturnă și diurnă, prezența vezicii neurogene. Cercetările denotă că 57 (96,6%) pacienți nu au prezentat disfuncții urinare și semne clinice de vezică neurogenă. La 2 (3,4%) copii s-a depistat enureză nocturnă corectată prin tratament fizioterapeutic și medicamentos.

Dezvoltarea fizică a pacienților la 4 ani postoperator a fost evaluată după gradația Tanner, conform căreia, pacienții cu forma lungă și clasică a MH în 89,8% din cazuri aveau o dezvoltare fizică normală corespunzător vârstei. Ceilalți (10,2%) copii prezentau retardare în creștere și devieri ponderale moderate. Spre deosebire de forma clasică și lungă a MH, copiii operați pentru forma ultralungă manifestau semne clinice de malnutriție, care necesitau corecție medicamentoasă (alimentație parenterală, administrarea vitaminelor gr. B, E etc.).

Evaluarea programată la 6 ani după intervenția chirurgicală a inclus 41 (49,2%) copii. La această etapă de vârstă s-a analizat integrarea socială, autoacceptarea, tabloul psihoemoțional și satisfacerea pacientului de rezultatele cosmetice ale operației. Ca și la etapele precedente de evaluare, mai vulnerabili, din acest punct de vedere, erau copiii operați pentru forma ultralungă a MH, în special, cei care au suportat colonectomie cu rezecția segmentului ileocecal. Ei erau stigmatizați, sufereau de subapreciere din cauza iregularității și frecvenței scaunului. Rezultatele cosmetice la acești pacienți, în urma intervențiilor chirurgicale etapizate, lăsa de dorit.

Spre deosebire de bolnavii operați pentru forma ultralungă a MH, la cei cu forma clasică și lungă, odată cu creșterea, simptomatologia reziduală a bolii regresa, copiii, în majoritatea absolută a cazurilor (98,2%), erau satisfăcuți de starea sănătății, având un mod de viață obișnuit fără restricții. Copiii frecventau, de rând cu cei sănătoși, instituțiile preșcolare. Stare psihoemoțională și autoacceptarea era fără abateri de la normă, pacienții fiind satisfăcuți și de rezultatul cosmetic al operației radicale.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii

1. În baza cercetărilor proprii, clinico-paraclinice multidisciplinare a nou-născuților și sugarilor cu MH, am stabilit că în 84,6% din cazuri manifestările clinice generale și locoregionale ale bolii erau prezente din primele zile de viață, aveau un caracter polimorf și se manifestau prin retardarea emisiei meconiale (66,9%), lipsa de durată a scaunului (66,1%), meteorism (75%), vome (47,6%), endotoxicoză (58,9%), exicoză (45,2%), camuflate de simptomatologia altor malformații congenitale (23,2%) și patologii neonatale asociate (30,6%).
2. Studiul informativității diagnostice a explorărilor paraclinice a demonstrat că pentru confirmarea MH sunt concludente: imagistica radiologică (81,4%), electromanometria anorectală (89,5%) și examenul histomorfologic (100%), corelarea cărora permite identificarea agangli-onozei, displaziilor neuronale intestinale asociate și reduce la minimum erorile de diagnostic, argumentând algoritmul de diagnostic etiopatogenic individual adaptat elaborat.
3. Cercetarea eficienței curative a diferitor modalități de pregătire preoperatorie a nou-născuților și sugarilor cu MH a demonstrat că intubarea înaltă a cadrului colic, lavajul colonic recursiv, administrarea perorală și perrectum a preparatelor Enterosgel și Eubiotic Baby, după schema elaborată în acest studiu asigură decontaminarea efectivă a tractului digestiv, corecția disbacteriozei fără prescrierea antibioticelor, diminuează riscul enterocolitei obstruative și favorizează procesele regenerative postoperatorii.
4. S-a constatat că rezolvarea chirurgicală precoce a MH la nou-născuți și sugari necesită estimarea riscului anestetico-chirurgical în baza specificului anatomotopografic al zonei aganglionare, fundalului premorbid, comorbidităților și complicațiilor survenite, care au servit drept suport pentru elaborarea unei gradații de risc intra- și postoperator (gr. III– 97-187; gr. II– 54-96; gr. I – 7-53 puncte).
5. Elaborarea și implementarea programului individual adaptat de diagnostic și tratament medico-chirurgical în lotul de bază a contribuit la creșterea ponderii copiilor diagnosticați în primele 6 luni de viață până la 84,5%, față de 40% - lotul de referință, a asigurat activitatea chirurgicală radicală la nou-născuți în 15,5% din cazuri, față de 0% în lotul de referință, a sporit numărul pacienților operați la vârsta de 1-3 luni până la 32,1%, față de 10% în lotul de referință, a făcut posibilă corecția chirurgicală rezultativă la copiii cu aganglionoză lungă și ultralungă.
6. Studiul întreprins demonstrează că tratamentul MH la nou-născuți și sugari nu se limitează doar la rezolvarea chirurgicală a viciului congenital, dar cere și urmarea unui program de recuperare funcțională la distanță pentru profilaxia și combaterea: ocluziei mecanice, enterocolitei reziduale, constipației disfuncționale, fecalării și incontinenței urinare.
7. Problemele științifice aplicative soluționate în cadrul studiului constau în elaborarea metodologiei diferențiate de diagnostic și tratament medico-chirurgical a MH la nou-născuți și sugari, ce a contribuit la eficientizarea rezultatelor recent postoperatorii și la distanță.

Recomandări practice

1. În evaluarea nou-născuților și sugarilor, în special, cu afecțiuni neonatale, disfuncții de tranzit și evacuare intestinală, este indicată depistarea simptomelor distinctive pentru MH: retardarea emisiei meconiale, lipsa de durată a scaunului, meteorismul, voma, prezența toxicozei și exicozei.
2. Prezența simptomelor clinice caracteristice MH impune un examen paraclinic conform algoritmului diagnostic care include imagistica radiologică, electromanometria anorectală,

examenul histomorfologic, histochimic și/sau imunohistochimic, care pun în evidență semnele patognomonice pentru MH.

3. Confirmarea clinico-paraclinică a MH va fi completată cu estimarea modificărilor patofiziologice generale și locale, conform schemei elaborate de noi, cu includerea obligatorie a metodelor bacteriologice, imunobiologice de protecție, aprecierea sistemului oxidativ, antioxidant și enzimatic celular, pentru selectarea momentului și metodei optime de tratament medico-chirurgical.
4. În pregătirea preoperatorie a cadrului colic se recomandă decompresia transanală prin intubație înaltă de colon și lavaj recursiv cu soluție NaCl 1%, administrarea perorală și transanală a preparatelor *Enterosgel* și *Eubiotic Baby*, ce asigură condiții optime pentru aplicarea anastomozei și regenerarea plăgii.
5. În selectarea momentului oportun și a metodei optime de tratament medico-chirurgical al MH la nou-născuți și sugari se recomandă aprecierea gradului de risc anestetic-chirurgical, estimarea specificului anatomotopografic al zonei aganglionare, comorbidităților și complicațiilor asociate. Tratamentul chirurgical trebuie individual adaptat, conform rigorilor algoritmului diagnostic-curativ special elaborat.
6. Imediat postoperator se recomandă monitorizarea parametrilor bacteriologici, imunologici și biologici generali, care, de rând cu ceilalți indici clinico-paraclinici, permit depistarea și combaterea complicațiilor.
7. Nou-născuții și sugarii operați pentru MH, indiferent de forma anatomotopografică și clinico-evolutivă a bolii, necesită evaluare postoperatorie (clinică generală și locală, radiologică, neurofiziologică etc.), în primul an, la fiecare 3 luni, iar, ulterior, la fiecare 6 luni, timp de 3-6 ani. În funcție de specificul evolutiv al bolii, durata supravegherii poate fi extinsă, până la reabilitarea funcțională și integrarea socială a copilului.

BIBLIOGRAFIE

1. Aprodu G., și alții. Diagnosticul și tratamentul megacolonului congenital prin metode clasice – experiența personală. *Jurnalul de Chirurgie*. Iași, 2007. vol. 3, Nr. 4, p. 141-147.
2. Bax M.A. Duhamel Lecture: The Incurability of Hirschsprung's Disease. In: *Eur J Pediatr Surg*, 2006; 16 (6). p. 380-384.
3. Bozza P. et al. Stress and ano-colorectal surgery in newborn/infant: role of anesthesia. In: *Pediatr Surg Int.*, 2012; 28 (8). p. 821-824.
4. Bradnock T.J., Walker G.M. Evolution in the management of Hirschsprung's disease in the UK and Ireland: a national survey of practice revisited. In: *Ann R Coll Surg Engl.*, 2011; 93 (1). p. 34-38.
5. Holschneider Alexander M., Prem Puri. Hirschsprung's Disease and Allied Disorders. 2008. 138 p.
6. Nofech-Mozes Y., Rachmel A., Schonfeld T. Difficulties in making the diagnosis of Hirschsprung disease in early infancy. In: *J. Paediatr. Child Health*, 2004; 40. p. 716-719.
7. Pini Prato A. et al Hirschsprung's disease: what about mortality? In: *Pediatr Surg Int.*, 2011; 27 (5). p. 473-478.
8. Rintala R.J., Pakarinen M.P. Long-term outcomes of Hirschsprung's disease. In: *Semin Pediatr Surg*, 2012; 21 (4). p. 336-343
9. Shinall Myrick et al. Comparing cost and complications of primary and staged surgical repair of neonatally diagnosed Hirschsprung's disease. In: *Journal of Pediatric Surgery*, 2008; 43. p. 2220-2225.

10. Swenson O. Hirschsprung's disease - a complicated therapeutic problem: some thoughts and solutions based on data and personal experience over 56 years. In: J Pediatr Surg, 2004; 39. p. 1449-1453.
11. Thapar N. New frontiers in the treatment of Hirschsprung disease. In: J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009; 48 Suppl 2. p. 92-94.
12. Thomas R. et all. Reoperation for Hirschsprung's Disease. Journal of Pediatric Surgery, vol.34, nr.1/January, 1999, pp. 153-157.
13. Gudumac E. Constipațiile la copii. Revista Societate, Om, Sănătate. Chișinău, 1997, nr.3, p.1.
14. Грона В. Н. Обоснование и оценка хирургического лечения пороков развития толстой кишки у детей. Автореферат дис. д-ра мед. Наук – М., 1998.
15. Гудумак Е., Куражос Б., Георгиу Н. К лечению болезни Гиршпрунга у детей. VIII конгресс хирургов Украинской ССР, 1976, Львов, с. 142-143.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

Articole în ediții de profil recenzate naționale

1. Boian G., Roșcin Iu., Camăș E., **Boian V.** Rolul infecției în geneza morbidității și mortalității postoperatorii la nou-născuți cu malformații congenitale. În: Buletin de perinatologie. Chișinău, 2005, nr. 1, p.44-48, ISSN: 1810-5289. Categoria C.
2. Boian G., Fuior I., **Boian V.** Paralele clinico-morfologice în Sindromul de Colostază Cronică la copii. În: Buletin de perinatologie. Chișinău, 2006, nr. 1, p.45-48, ISSN: 1810-5289. Categoria C.
3. Boian G., Sinițna Natalia, **Boian V.**, Fuior I., Dzero Vera, Malai Aglaia, Camiș Elena Impactul factorilor de risc asupra complicațiilor postoperatorii la nou-născuții cu vicii congenitale. În: Buletin de perinatologie. Chișinău, 2006, nr. 1, p.51-55, ISSN: 1810-5289. Categoria C.
4. **Boian V.**, Boian G., Fuior I. Aspecte contemporane de diagnostic și tratament în maladia hirschsprung la nou-născuți. În: Buletin de perinatologie. Chișinău, 2006, nr. 3, p.202-210, ISSN: 1810-5289. Categoria C.
5. **Boian V.** Enterocolita obstructivă în maladia Hirschsprung la nou-născuți și sugari: Managementul de diagnostic și tratament. În: Buletin de perinatologie. Chișinău, 2007, nr. 3, p.38-42, ISSN: 1810-5289. Categoria C.
6. Boian G., Fuior I., **Boian V.**, Bacalîm M. Displazia neuronală intestinală (DNI) adițional la alte malformații congenitale (MC) - opțiuni de diagnostic și tratament la nou-născuți. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale. Chișinău, 2007, nr. 2 (11), p. 82-89, ISSN: 1857-0011. Categoria B.
7. Boian G., Marcoci Adriana, **Boian V.**, Rusu Violeta, Vahrameev A., Bacalîm M., Danilov Tatiana, Marina Ala Impactul infecției în morbiditatea și mortalitatea postoperatorie a nou-născuților operați pentru malformații congenitale. În: Anale Științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari. Chișinău, 2007, Vol IX, p. 25-29, ISSN: 1857-0631. Categoria C.
8. Boian G., Fuior I., **Boian V.**, Sinițna Lilia, Vahrameev A., Bacalîm M., Rusu Violeta. Rolul infecției și traumei perinatale în geneza complicațiilor postoperatorii la nou-născuții cu malformații congenitale. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale. Chișinău, 2009, nr. 1 (20), p. 125-131, ISSN: 1857-0011. Categoria B.
9. Boian G., **Boian V.**, Vahrameev A., Rusu Violeta Valoarea informativ-diagnostică a examenului manometric multimodal în diagnosticul afecțiunilor neuromusculare displastice intestinale la copil. În: Buletin de perinatologie. Chișinău, 2009, nr. 4, p.50-56, ISSN: 1810-5289. Categoria C.

10. **Boian V.**, Bacalim M., Boian G., Sinițina Lilia, Donea A., Zabun Tatiana Probleme nerezolvate de diagnostic și tratament în displaziile neuronale intestinale la copii. În: Anale Științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari. Chișinău, 2013, Vol. XVIII, p. 23-28, ISSN: 1857-0631. Categoria C.

11. **Boian V.** Local preoperative therapeutic actions in Hirschsprung's disease in newborns and infants. În: Anale Științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari. Chișinău, 2013, Vol. XIX, p. 12-16, ISSN: 1857-0631. Categoria C.

12. **Boian V.** Profilaxia și combaterea preoperatorie a enterocolitei obstructive în maladia Hirschsprung la nou-născuți și sugari. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale. Chișinău, 2014, nr. 1 (42), p. 183-188, ISSN: 1857-0011. Categoria B.

13. Boian G., **Boian V.**, Sinițina L. Hipoxia perinatală în geneza leziunilor neuronale intestinale la copii. În: Buletin de perinatologie. Chișinău, 2016, nr. 2, p.94-98, ISSN: 1810-5289. Categoria B.

Articole în culegeri științifice ale conferințelor internaționale

14. Синицина Лилия, Давид В., Боян Г., **Боян В.**, Вахрамеев А. Определение нарушений иннервации толстого кишечника у детей с хроническим толстокишечным стазом иммуногистохимическим методом. В: Клінічна анатомія та оперативна хірургія – Т.9, № 3, 2010, с. 51-54

15. Boian G., Sinițina Lilia, **Boian V.** Malformațiile neuronale intestinale congenitale și impactul lor în morbiditatea și mortalitatea nou-născuților operați pentru vicii congenitale. În: Materialele VI-a Conferință Internațională „Zilele Neonatologiei Moldave”, Văratec, România, 2013, p. 15-24.

16. **Boian V.** Leziunile neuronale a segmentului suprastenotic de colon în maladia Hirschsprung la nou-născuți și sugari. În: Materialele VI-a Conferință Internațională „Zilele Neonatologiei Moldave”, Văratec, România, 2013, p. 140-145.

Articole în culegeri științifice ale conferințelor naționale

17. **Boian V.** Particularitățile clinico-paraclinice evolutive în maladia Hirschsprung la nou-născuți și sugari. În: Materialele Conferinței științifico-practice pe chirurgie pediatrică cu genericul ”Chirurgia pediatrică la 57 ani. 100 ani de la nașterea Academicianului Natalia Gheorghiu”, Chișinău, 2014, p. 31-36.

Teze prezentate la Congrese Internaționale

18. **Boian V.**, Sinițina L. Examenul imunohistochimic în diagnosticul displaziilor neuronale intestinale adițional maladiei Hirschsprung la copii. În: Materialele Congresului național de chirurgie pediatrică cu participare internațională. Galați, România, 2012, p.38.

19. **Боян В.** Диагностическая значимость морфологических изменений в переходной зоне толстого кишечника при болезни гишпрунга у детей. В: Российский Вестник Детской Хирургии, Анестезиологии и Реаниматологии, Приложение Труды XI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы хирургии, травматологии и ортопедии детского возраста», Москва, 2013, с. 37.

20. **Boian V.** Tratamentul medico-chirurgical în maladia Hirschsprung la nou-născut și sugar. În: Materialele al V-lea Congres Național al Asociației de Chirurgie Pediatrică, Alba-Iulia, România, 2013, p. 20-21.

21. Sinițina L., David V., Petrovici V., Șaptefrăți L., Boian G., **Boian V.**, Dogotari N. Expresie divergentă a anticorpilor NSE, NFP, CGA, SYP în displaziile neuronale de colon la copii. În: Materialele XI-lea Simpozion Național de Morfologie Microscopică, Craiova, România, 22-24 mai 2013, p. 166-167.

22. **Боян В.**, Доня А., Доготарь Н., Забун Т. Роль аноректальной манометрии в диагностике

аганглиоза кишечника у новорожденных детей. В: Материалы международной научной конференции молодых ученых Украины „Перинатальная медицина”, Киев, 2015, с. 40

Teze prezentate la Congrese și Conferințe Republicane cu Participare Internațională

23. **Boian V.**, Zabun Tatiana, Donea A. Evaluarea electromiografică a funcției de continență a sfincterului anal extern în displaziile neuronale intestinale la copii. În: Materialele Congresului V-lea a Federației Pediatriilor Țărilor CSI și Congresului VI-lea a Pediatriilor și Neonatologilor RM, Buletin de perinatologie 2(58) – 3(59), 2013, p. 212-213.

24. **Boian V.** Probleme de diagnostic în maladia Hirschsprung la nou-născuți și sugari – tradiții și noi tendințe. În: Materialele Congresului V-lea a Federației Pediatriilor Țărilor CSI și Congresului VI-lea a Pediatriilor și Neonatologilor RM, Buletin de perinatologie 2(58) – 3(59), 2013, p. 213.

25. **Boian V.** Selectarea modalității chirurgical-tehnice optime de corecție a maladiiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari. În: Materialele Congresului V-lea a Federației Pediatriilor Țărilor CSI și Congresului VI-lea a Pediatriilor și Neonatologilor RM, Buletin de perinatologie 2(58) – 3(59), 2013, p. 213-214.

26. Donea A., **Boian V.** Informativitatea manometriei ano-rectale în diagnosticul displaziilor neuronale intestinale la copii. În: Materialele Congresului V-lea a Federației Pediatriilor Țărilor CSI și Congresului VI-lea a Pediatriilor și Neonatologilor RM, Buletin de perinatologie 2(58) – 3(59), 2013, p. 215.

27. Sinițina L., David V., Petrovici V., Șaptefrați L., Boian G., **Boian V.**, Dogotari N. Importance of immunohistochemical investigation in diagnosis of colon dysplastic malformations in children. In: Tenth International Congress of Geneticists and Breeders. Chisinau, Republic of Moldova, 28 June-1 July, p. 56.

Teze prezentate la Congrese și Conferințe Republicane

28. **Boian V.** Manometria anorectală în diagnosticul maladiiei Hirschsprung la nou-născuți. În: Culegere de rezumate științifice a Conferinței Științifice a Colaboratorilor și Studenților, 2014, p. 63

Certificat de Drept de Autor

29. **Boian V.** Algoritmul de diagnostic etiopatogenetic al maladiiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari. Certificat drept autor, AGPI-MD nr. 347 din 04.04.2017

30. **Boian V.** Profilaxia și combaterea preoperatorie a enterocolitei obstructive în maladia Hirschsprung la nou-născuți și sugari. Certificat drept autor, AGPI-MD nr. 348 din 04.04.2017

ADNOTARE

Veaceslav Boian, „**Managementul diagnostic-curativ în maladia Hirschsprung la nou-născuți și sugari**”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2018.

Teza este expusă pe 115 pagini, constă din introducere, 4 capitole, sinteza datelor obținute, concluzii și recomandări practice, bibliografia care include 231 surse, anexe, 38 figuri, 21 tabele. La subiectul tezei au fost publicate 29 lucrări științifice, inclusiv 17 articole, 11 teze, o recomandare metodică, 3 inovații, primite 2 drepturi de autor, întărit 1 protocol național.

Cuvinte-cheie: Maladia Hirschsprung la nou-născuți și sugari, management de diagnostic și tratament

Sfera cercetării: chirurgie pediatrică

Scopul lucrării: Optimizarea tacticii diagnostic-curative în MH la nou-născuți și sugari orientată spre profilaxia complicațiilor și ameliorarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical.

Obiectivele studiului: Evidențierea particularităților clinico-paraclinice evolutive ale MH la nou-născuți și sugari cu elaborarea unui algoritm diagnostic individual adaptat. Argumentarea modalității optime de pregătire preoperatorie și corecție chirurgicală în funcție de specificul anatomotopografic și clinico-evolutiv al bolii. Evaluarea rezultatelor curative recent postoperator și la distanță.

Noutatea și originalitatea cercetării: Au fost elaborate și implementate: algoritmul de diagnostic al MH la nou-născuți și sugari; metoda combinată de pregătire preoperatorie a colonului prin intubație suprastenotică prelungită, lavaj fracționat recursiv cu soluție NaCl 1%, administrarea locală a preparatelor *Enterosgel* și *Eubiotic baby*, pentru corecția și menținerea biocinozei intestinale; algoritmul chirurgical-tehnic individual adaptat de corecție.

Problema științifică soluționată constă în determinarea particularităților clinico-paraclinice evolutive ale MH la nou-născuți și sugari, estimarea infomativității metodelor de laborator și instrumentale în elaborarea algoritmului diagnostic și de tratament medico-chirurgical, fapt determinant în optimizarea eficienței curative și reducerea complicațiilor postoperatorii.

Semnificația teoretică: A fost studiată importanța clinică a testelor imunohistochimice a enolazei neurospecifice (NSE), proteinei neurofilamentare (NFP), sinaptofizinei (SYP) și cromatograninei (CGA) în aprecierea caracterului și gradului leziunilor neuronale în segmentul suprastenotic de colon. S-a argumentat clinic eficiența pregătirii preoperatorii prin metoda de intubație suprastenotică prelungită a colonului cu lavaj fracționat recursiv și administrare locală a preparatelor *Enterosgel* și *Eubiotic baby*.

Valoarea aplicativă a lucrării: S-au prezentat detaliat particularitățile clinico-paraclinice evolutive ale MH la nou-născuți și sugari, dependența lor de specificul anatomotopografic al zonei aganglionare, fundalul premorbid și patologiile concomitente. În baza studiului s-a elaborat și implementat algoritmul managementului diagnostic-curativ pentru acest contingent de bolnavi.

Implementarea rezultatelor științifice: În baza acestui studiu au fost implementate noi metode de diagnostic și tratament a nou-născuților și sugarilor cu MH în 3 secții de chirurgie a IMSP IM și C și în procesul didactic al Catedrei de chirurgie pediatrică, ortopedie și anestezologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.

РЕЗЮМЕ

Боян Вячеслав, «Диагностика и лечение болезни Гиршпрунга у новорожденных и грудных детей», докторская диссертация, Кишинэу, 2018.

Диссертация представлена на 115 страницах, состоит из введения, четырех глав, сводные данные, выводы и рекомендации, библиография включает 231 источника, приложения, 38 рисунков, 21 таблиц. На тему диссертации опубликовано 29 научных работ в том числе, 17 статей, 11 тезисов, и одна методическая рекомендация.

Ключевые слова: болезнь Гиршпрунга, новорожденные, грудные дети, диагностика, хирургическое лечение

Область исследования: детская хирургия

Цель работы: Оптимизация тактики диагностики и лечения болезни Гиршпрунга у новорожденных и грудных детей, направленная на профилактику осложнений и улучшения результатов хирургического лечения.

Задачи исследования: Выявление клинико-параклинических особенностей болезни Гиршпрунга у новорожденных и грудных детей и разработка индивидуально адаптированного алгоритма диагностики и хирургического лечения. Обоснование оптимальной предоперационной подготовки и хирургической коррекции, в зависимости от анатомо-топографической и клинической особенности развития болезни. Оценка эффективности результатов лечения, непосредственно после операции и на расстоянии.

Новизна и оригинальность исследования: Были разработаны и внедрены: алгоритм диагностики болезни Гиршпрунга у новорожденных и грудных детей; комбинированный метод предоперационной подготовки толстой кишки с помощью надстенотической интубации, дозированным повторяемым промыванием однопроцентным раствором NaCl, и местным орошением препаратами *Enterosgel* и *Eubiotic baby*, направленные на коррекцию и поддержание биоценоза кишечника.

Решенная научная задача: Определены клинические и лабораторные особенности развития болезни Гиршпрунга у новорожденных и грудных детей. Дана оценка информативности различных методов исследования в разработке лечебно-диагностического алгоритма болезни.

Теоретическая значимость: Изучена клиническая значимость иммуногистохимических тестов на нейронспецифическую енолазу (NSE), нейрофиламентарный протеин (NFP), синаптофизин (SYP) и хромогранин (CGA), для оценки степени нейронных повреждений в расширенном сегменте толстой кишки. Клинически доказана эффективность предоперационной подготовки толстой кишки методом надстенотической интубации и дозированным повторяемым промыванием однопроцентным раствором NaCl, местным орошением препаратами *Enterosgel* и *Eubiotic baby*.

Практическая значимость: Были представлены подробные клинические и лабораторные особенности развития болезни Гиршпрунга у новорожденных и грудных детей, их зависимость от локализации и распространенности аганглионарной зоны, преморбидного фона и сопутствующих патологий. На основе обследования был разработан и внедрен лечебно-диагностический алгоритм болезни Гиршпрунга у новорожденных и грудных детей.

Внедрение научных результатов: На основе этого исследования были внедрены новые методы диагностики и лечения новорожденных и грудных детей с болезнью Гиршпрунга в трех хирургических отделениях Института Матери и Ребенка и в учебном процессе на кафедре Детской хирургии ГУМФ им. «Николая Тестемицану».

SUMMARY

Boian Veaceslav, “**Diagnosis and treatment of Hirschsprung’s disease in newborns and infants**”, PhD thesis in Medical Sciences, Chişinău, 2018.

The thesis is presented to 115 pages, consists of introduction, four chapters, summary, conclusions and recommendations, bibliography includes 231 sources, application, 38 drawings, 21 tables. On the topic of the thesis was published 29 scientific papers, including 17 research article, 11 abstracts, a methodical recommendation.

Key words: Hirschsprung’s disease, newborns, infants, diagnosis, surgical treatment

The research area: pediatric surgery

Study aim: Optimization of tactics of diagnosis and treatment of Hirschsprung’s disease in newborns and infants, aimed at preventing complications and improving the results of surgical treatment.

Study objectives: Identify the clinical and paraclinical features of Hirschsprung’s disease in neonates and infants and the development of individually adapted algorithm for the diagnosis and surgical treatment. Justification optimal preoperative preparation and surgical correction, depending on the anatomic and topographic and clinical features of the disease. Assessment of the effectiveness of treatment results directly after the operation and at a distance.

The novelty and the scientific originality: There have been developed and implemented: an algorithm for the diagnosis of Hirschsprung’s disease in newborns and infants; combined method of preoperative preparation of the colon using intubation, repeated-dose washing one percent solution of NaCl, and local irrigation medication *Enterosgel* and *Eubiotic baby*, aimed at correcting and maintaining intestinal biocenosis.

The scientific solved problem: To determine the clinical and laboratory features of the development of Hirschsprung’s disease in newborns and infants. The estimation of informativeness of different methods of research in the development of therapeutic and diagnostic algorithm of the disease.

The theoretical significance: The clinical significance of immunohistochemical tests for neuron specific enolase (NSE), neurofilament protein (NFP), synaptophysin (SYP) and chromogranin (CGA), to assess the degree of neuronal damage in the extended segment of the colon. Clinically proven preoperative preparation of the colon by intubation and dosed repeated washing with one percent solution of NaCl, *Enterosgel* and local irrigation *Eubiotic baby* preparations.

The applicative value of the work: Detailed clinical and laboratory features of the development of Hirschsprung’s disease in newborns and infants, their dependence on the location and extent of aganglionic areas were represented, premorbid background and comorbidities. Based on the survey was developed and implemented a diagnostic and treatment algorithm for Hirschsprung’s disease in newborns and infants.

The implementation of scientific results: On the basis of this study, new methods of diagnosis and treatment of newborns and infants were implemented with Hirschsprung’s disease in three surgical departments of the Institute of Mother and Child in the educational process at the Department of Pediatric Surgery SUMPh “Nicolae Testemitanu”.

LISTA ABREVIERILOR

MH	-	maladia Hirschsprung
AAO	-	activitate antioxidantă
AcHE	-	acetilcolinesteraza
DNI	-	displazie neuronală intestinală
EMMRA	-	electromanometria rectoanală
RRS	-	rectoromanoscopia
FCS	-	fibrocolonoscopia
USG	-	ultrasonografia
RRAI	-	reflexul rectoanal de inhibiție
RRA	-	reflexul rectoanal de adaptare
EMG	-	electromiografia
ENG	-	electroneurografia
SAI	-	sfincterul anal intern
SAE	-	sfincterul anal extern
PAC	-	phosphataza acidă
PAI	-	phosphataza alcalină
LDH	-	lactatdehidrogenaza
α-GPDH	-	alfa-glycerophosphatdehidrogenaza
D	-	diaforaza
SDH	-	succinatdehidrogenaza
SOD	-	superoxiddismutaza
OPL	-	oxidarea peroxidică a lipidelor
GR	-	glutathionreductaza
GP	-	glutathionperoxidaza
CS	-	catalaza serică
DAM	-	dialdehid malonic
IgA	-	imunoglobulina A
IgG	-	imunoglobulina G
IgM	-	imunoglobulina M
MNI	-	malformații neuronale intestinale
NSE	-	enolaza neurospecifică
NFP	-	proteina neurofilamentară
SYP	-	sinaptofizina
CGA	-	cromatogranina
ECO	-	enterocolită obstructivă
Lg CB/gr	-	logaritmul coloniilor bacteriene într-un gram de mase fecale

BOIAN VEACESLAV

**MANAGEMENTUL DIAGNOSTICO-CURATIV ÎN
MALADIA HIRSCHSPRUNG LA NOU-NĂSCUȚI ȘI
SUGARI**

321.14 Chirurgie pediatrică

**Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale**

Aprobat spre tipar: 04.06.2018

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie offset. Tipar offset.

Tiraj 100 ex.

Coli de tipar. 1,96

Comanda nr. 298

SRL Tipografie-Sirius
MD-, Chișinău, str. Lăpușeanu, 2
Tel. (022) 23 23 52

