

**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**

Pe specialitatea: 321.14 – chirurgie pediatrică

Teză de doctor în științe medicale

Conducători științifici:

Eva Gudumac, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar, academician al AȘM,
Om emerit, 321.14 – chirurgie pediatrică

Autor:

Veaceslav Boian

CHIȘINĂU – 2018

© Boian Veaceslav, 2018

CUPRINS

Adnotare (în română, engleză, rusă).....	5
Abrevieri	8
Întroducere	9
1. CONCEPȚII MODERNE PRIVIND DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL MEDICO-CHIRURGICAL ÎN MALADIA HIRSCHSPRUNG LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI	17
1.1 Date generale istorico-evolutive în managementul diagnostic și chirurgical al maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari.....	17
1.2 Semnificația screening-ului clinico-paraclinic etapizat în diagnosticul precoce al maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari.	20
1.3 Aspecte problematice în managementul preoperator general și locoregional al maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari	24
1.4 Tehnicile de corecție chirurgicală aplicate în tratamentul maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari	26
1.5 Evaluarea eficienței tratamentului chirurgical recent postoperator și la distanță în funcție de vârsta copilului, fundalul premorbid și procedeele tehnice aplicate	29
1.6 Concluzii la capitolul I	31
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	32
2.1 Caracteristica generală a materialului clinic.....	32
2.2 Metode de cercetare.....	35
2.3 Metode matematice de prelucrare statistică și analiză a rezultatelor cercetării.....	39
2.4 Concluzii la capitolul II	40
3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE EVOLUTIVE ALE MALADIEI HIRSCHSPRUNG LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI	41
3.1 Evaluarea informativității diagnostice a examenului clinico-paraclinic general și limitrof ale maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari	41
3.2 Importanța informativ-diagnostică a imagisticii radiologice și neurofiziologice în argumentarea diagnosticului maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari	46
3.3 Modificările histomorfologice, histochimice și imunohistochimice în diagnosticul maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari.....	51
3.4 Estimarea rolului factorului infecțios în derularea mecanismelor etiopatogenice ale maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari	64

3.5 Implicarea factorilor imunobiologici de protecție, sistemului oxidativ, antioxidant și a sistemului enzimatic celular în fiziopatologia maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari.....	70
3.6 Elaborarea algoritmului de diagnostic etiopatogenic al maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari	76
3.7 Concluzii la capitolul III	80
4. TRATAMENTUL MEDICO-CHIRURGICAL INDIVIDUAL ADAPTAT AL MALADIEI HIRSCHSPRUNG LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI.....	82
4.1 Măsuri terapeutice generale în pregătirea preoperatorie a nou-născuților și sugarilor cu maladia Hirschsprung.....	82
4.2 Utilizarea enterosorbentului <i>Enterosgel</i> și eubioticului <i>Eubiotic Baby</i> în restabilirea biocenozei colonice și evaluarea eficienței lor în MH la nou-născuți și sugari.....	84
4.3 Strategii chirurgicale de corecție și estimarea eficienței lor în maladia Hirschsprung la nou-născuți și sugari.....	89
4.4 Rezultatele imediat postoperatorii și la distanță în tratamentul medico-chirurgical individual adaptat al maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari.....	96
4.5 Concluzii la capitolul IV	101
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....	102
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	113
BIBLIOGRAFIE.....	116
ANEXE.....	131
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	145
CURRICULUM VITAE AL AUTORULUI.....	146

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, nou-născuți, sugari, diagnostic, 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 prolongată, 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 prolongată 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 patologiiile 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 anesteziologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.

SUMMARY

Boian Veaceslav, "**Diagnosis and treatment of Hirschsprung's disease in newborns and infants**", PhD thesis in Medical Sciences, Chisinau, 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, 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".

РЕЗЮМЕ

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

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

INTRODUCERE

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 din literatură, MH reprezintă una din cele mai complexe și controversate probleme în chirurgia malformațiilor tractului digestiv la copii [10, 11, 16, 67]. Lipsa unui standard diagnostic-curativ în asistența nou-născuților și sugarilor cu MH condiționează dificultăți majore în selectarea și argumentarea modalităților optime de asistență medicală chiar la etapele incipiente a bolii cu consecințe grave pentru sănătatea copilului [20, 34, 49, 131].

Descrierea situației în domeniu și identificarea problemelor de cercetare. Reviul periodicii medicale contemporane denotă că managementul de diagnostic și tratament medico-chirurgical a MH la copii rămâne o problemă actuală atât prin frecvența și complexitatea ei, cât și prin implicațiile socio-economice condiționate de această patologie [50, 53, 219, 230]. După Alexander M. Holschneider și Prem Puri [98, 164], MH a fost și rămâne una din cele mai discutabile patologii din chirurgia pediatrică. În prezent, dispunem de date noi referitor la etiopatogenia și atitudinea chirurgilor față de modalitățile chirurgical-tehnice de corecție a patologiei în cauză. Grație studiilor recente, specialiștii în domeniul patofiziologiei, morfopatologiei, bacteriologiei și imunologiei clinice au raportat noi opțiuni diagnostic-curative pentru soluționarea efectivă a MH la nou-născuți și sugari [16, 23, 24, 46, 65, 79, 109, 145, 226]. Cu toate acestea multe din viziunile înaintate pentru eficientizarea diagnosticului și tratamentului medico-chirurgical al acestei patologii au fost depășite în timp și necesită noi interpretări în contextul evoluției cercetărilor moderne a etiopatogeniei bolii [185, 215, 231]. Cercetările denotă că actualmente nu prezintă dubii faptul că MH este o patologie genetică predeterminată, frecvența căreia este în mediu 1:5000, indicii pendulând între 1:2000 până la 1:12000 de nou-născuți vii [45, 47, 48, 138, 140, 200].

Studii recente, tot mai frecvent menționează beneficiile tratamentului chirurgical precoce a MH la copii. În ultimii ani, grație evoluției cunoștințelor medico-biologice generale, s-a modificat opțiunea comunității chirurgicale pediatrice cu tendința pentru un tratament rezultativ al MH, chiar din primele zile de viață ale copilului [1, 10, 62, 63, 193, 203]. Un șir de autori, inițiați în studiul eficienței diagnostic-curative în MH la copii, promovează ideea vindecării lor primare recent postnatal, astfel, anticipând un șir de complicații generale și limitrofe condiționate de ocluzia mecanică, impacție, disbacterioză, asocierea afecțiunilor inflamatorii și septico-piemice [202, 209]. Rezultatele cercetărilor au arătat că utilizarea corectă a tehnicilor reconstructiv-plastice în perioada neonatală și a sugarului, asigură o prognoză favorabilă a calității vieții copilului, viitorului adult și contribuie la adaptarea lor socială conform vârstei [205, 214].

În același timp, marea majoritate a cercetătorilor preocupați de această problemă, optează pentru efectuarea operației radicale la o vârstă mai înaintată a copilului [183, 201], motivând prin riscul mărit al operației la etapa neonatală și precoce a sugarului, ca rezultat al particularităților anatomo-fiziologice, anomaliile și patologiile concomitente, riscul anestetic-chirurgical avansat și dificultățile aplicării unor procedee chirurgicale-tehnice de corecție la această limită de vârstă [5, 216, 223].

Pentru a temporiza maximal posibil momentul operației radicale, reprezentanții diferitor centre de chirurgie pediatrică, recurg la combaterea coprostazei și impacției asigurând evacuarea conținutului intestinal prin clistere înalte și lavaj colonic [77, 95]. Nu mai puțin răspândită rămâne ideea aplicării colostomei temporare, ca prim gest operator [183]. De menționat divergența de păreri în ceea ce privește eficiența acestor proceduri în reducerea riscului intervenției chirurgicale radicale, deoarece aplicarea lor nu garantează o evoluție benefică a bolii. În prezent există părerea că colostoma crează dificultăți chirurgicale-tehnice suplimentare la etapa corecției radicale, sporind numărul intervențiilor chirurgicale [28, 115].

O multitudine de cercetări histomorfologice, imunohistochimice, neurofiziologice și genetice a copiilor cu MH au studiat multilateral specificul etiopatogenic al bolii și au argumentat necesitatea tratamentului chirurgical ca unica soluție efectivă în combaterea MH la copii [9]. Această atitudine diagnostic-curativă este acceptată de toți chirurgii pediatri [14]. Rămâne în discuție selectarea momentului oportun și a variantei optimale a intervenției chirurgicale, 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 [1, 7, 13, 229].

Majoritatea autorilor inițiați 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 la timp intervenția chirurgicală [27, 58].

Actualmente, în mod practic, s-a ajuns la acordul aproape unanim în ceea ce privește importanța semnelor clinice generale și locoregionale în suspectarea MH la nou-născuți și sugari [55, 56, 64]. Controversate rămân pozițiile medicilor în aplicarea diferitor metode paraclinice de examinare menite să obiectivizeze diagnosticul [4, 12, 99, 106]. În deosebi, aceasta se referă la formele primar asimptomatice sau atipice ale bolii, când informativitatea examenului clinic general, influențată de anomaliile concomitente și maladiile asociate, deseori, este neconcludentă pentru un diagnostic pozitiv [3, 116, 222]. Ca urmare, au loc, atât erori de conduită medico-chirurgicală, cât și asocierea unor complicații vital primejdioase, ce condiționează dificultăți suplimentare de tratament chirurgical și chiar deces [217, 224].

Rămâne actuală aprofundarea studiului corelațiilor parametrilor clinici și celor neurofiziologici, histomorfologici și radiologici în stabilirea diagnosticului [102, 142]. Este extrem de diversificată, incompletă și incongruentă informația ce reflectă dereglările homeostatice în procesul derulării MH la această limită de vârstă [30]. 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 [42].

Evaluarea particularităților etiopatogenice de vârstă în MH la nou-născuți și sugari prezintă un interes deosebit pentru elaborarea managementului diagnostic-curativ la etapa pre-, intra- și postoperatorie. Este de menționat faptul că stabilirea diagnosticului cert al MH recent postnatal nu înseamnă soluționarea nemijlocită a problemei la această limită de vârstă, deoarece patologiiile concomitente de sistem (digestiv, cardiopulmonar, nervos central etc), impun necesitatea soluționării lor primordiale ca atitudine curativă prioritară pentru sănătatea și chiar supraviețuirea copilului [52, 109].

În literatura de specialitate figurează divergențe în atitudinea față de modalitățile chirurgicale tehnice utilizate în corecția MH la nou-născuți și sugari. Unii consideră că procedeul Duhamel în diverse modificări este mai rezonabil și rezultativ decât celelalte metode clasice și modificate aplicate în tratamentul chirurgical al MH [36]. În cazul unui diagnostic de certitudine a MH, unii autori pledează pentru tehnica Swenson, menționând rata scăzută de complicații postoperatorii [227]. Ceilalți autori sunt de părerea aplicării procedurii Soave, considerat maximal efectiv la vârsta de nou-născuți și sugari [66, 120]. Totodată, statistica complicațiilor postoperatorii, într-un caz sau altul, indică că 34,0% din copiii tratați prin aceste tehnici au necesitat reintervenții chirurgicale. Conform datelor din literatură, 38,0% din copiii operați prin procedeul Duhamel aveau complicații postoperatorii, o parte din ei, ulterior, fiind reoperați. În literatura de specialitate sunt discutate dificultățile tehnice în tratamentul chirurgical al nou-născuților cu aganglioneză lungă și ultralungă [81, 139]. Sunt puse în discuție indicațiile, termenii și tehnicile chirurgicale aplicate în forma ultrascurtă a bolii și multe alte probleme de management diagnostic-curativ [187].

Actualmente, în soluționarea a MH la copii, odată cu crearea bazei tehnico-materiale și instruirii personalului, tot mai frecvent se recurge la intervențiile laparoscopic asistate și mineinvasive [11, 29]. Aspectele contemporane și perspectiva aplicării acestor metode față de cele clasice sunt puse în discuție, evocându-se atât momente forte, cât și dezavantaje [92].

Astfel, revista surselor de literatură din ultimii 10-15 ani, ce reflectă problema în dezbateri, denotă soluționarea incompletă a tacticii de diagnostic și tratament medico-chirurgical în MH la nou-născuți și sugari. În contextul celor expuse, este binevenită revederea unor poziții și aspecte de tactică diagnostic-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.

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

Obiectivele 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 procedeele optime de corecție chirurgicală a MH la nou-născuți și sugari în funcție de specificul anatomotopografic 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.

Metodologia cercetării științifice: Studiul este bazat pe analiza prospectivă și retrospectivă a diagnosticului și tratamentului a 124 pacienți cu MH. Lotul de bază l-au constituit 84 copii (aa. 2008-2015), lotul de control – 40 pacienți (aa. 1990-2007). Drept criteriu principal de devizare a pacienților în loturi a servit utilizarea metodelor contemporane de diagnostic și tratament în lotul de bază. Pentru atingerea obiectivelor propuse am utilizat următoarele metode de studiu: managementul clinic general și locoregional, testele standarde de laborator (hemoleucograma, analiza sumară de urină, markerii biochimici ai sângelui, sistemul de oxido-reducere și antioxidant etc.); factorii imunobiologici de protecție și biocinoza intestinală; imagistica radiologică (radiografia panoramică a cavității abdominale, irigografia și irigoscopia); imagistica neurofiziologică (electromanometria ano-rectală); testarea histomorfologică, histochimică și imunohistochimică a biopatelor colonice. Prelucrarea statistică a materialului 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). Veridicitatea diferenței valorilor medii a fost apreciată utilizând criteriul Student, Fisher's exact test. 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.

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 diagnostico-curative pre-, intra- și postoperator la acest contingent de bolnavi.

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

A fost elaborată și implimentată metoda combinată de pregătire preoperatorie a colonului prin intubație suprastenotică prolongată, lavaj fracționat recursiv cu sol. NaCl 1%, administrarea locală a preparatelor *Enterosgel* și *Eubiotic baby* pentru corecția și menținerea biocinozei intestinale.

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. 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 implimentare clinică metoda combinată de pregătire preoperatorie a colonului prin intubație prolongată 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.

Semnificația teoretică a lucrării: A fost argumentată clinic eficiența metodei de intubație suprastenotică prolongată a colonului cu lavaj fracționat recursiv și administrare locală a preparatelor *Enterosgel* și *Eubiotic baby*. În baza studiilor particularităților clinico-evolutive ale bolii și specificului anatomo-topografic al segmentului aganglionar și extinderii megadolicocolonului secundar, a fost argumentată raționalitatea aplicării selective a metodelor de corecție chirurgicală în MH la nou-născuți și sugari. 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.

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 reduce 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 sugariilor 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 biopatelor de colon la etapa evaluării preoperatorii, care permit documentarea leziunii neuronale intestinale (aganglioneza 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-născuții 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» (Moscow, 2013); al V-lea Congres al Federației Pediatricilor Țărilor CSI și al VI-lea Congres al Pediatricilor 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.

În partea introductivă a lucrării sunt prezentate actualitatea și importanța științifico-practică a problemei abordate, scopul, obiectivele, noutatea științifică, importanța teoretică, valoarea aplicativă a lucrării și aprobarea rezultatelor.

Capitolul 1. “Concepții moderne privind diagnosticul și tratamentul medico-chirurgical în MH la nou-născuți și sugari”. S-a făcut o incursiune în istoricul evoluției problemei managementului diagnostic-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.

În **capitolul 2 “Material și metode de cercetare”** este prezentată caracteristica minuțioasă a materialului clinic în lotul de bază și cel de control. Sunt descrise metodele de cercetare

clinico-paraclinice folosite în teză. Se menționează criteriile contemporane de diagnostic și metodele chirurgical-tehnice utilizate în studiu. Se reflectă metodele de prelucrare statistică a datelor clinico-paraclinice și eficiența metodelor chirurgicale de tratament.

În **capitolul 3 “Particularitățile clinico-paraclinice evolutive ale maladiei hirschsprung la nou-născuți și sugari”** sunt reflectate particularitățile evolutive ale MH la nou-născuți și sugari în baza rezultatelor examenului clinic general și locoregional. Au fost specificate și sistematizate metodele paraclinice de examinare, în funcție de caracterul anatomo-topografic al zonei aganglionare, complicațiile asociate și patologiiile concomitente. Sunt evaluate informativitatea diagnostică a metodelor radiologice, neurofiziologice și histomorfologice. Sunt puse în evidență datele monitoringului modificărilor homeostatice generale și locale în baza examenului proceselor de oxido-reducere și antioxidare, forțele imunobiologice de protecție, enzimelor celulare și biocinozei intestinale. S-a elaborat algoritmul de diagnostic etiopatogenic și schema evaluării modificărilor patofiziologice la etapele dezvoltării procesului patologic al bolii.

În **capitolul 4 „Tratamentul medico-chirurgical individual adaptat al MH la nou-născuți și sugari”** este descrisă și analizată eficiența metodelor de tratament chirurgical primar radical și sub protecția colostomei. Conform obiectivelor studiului sunt descrise avantajele decontaminării biologice prin aplicarea locală a enterosorbenților și eubioticelor comparativ cu administrarea antibioticelor. Sunt comentate rezultatele obținute după aplicarea diferitor metode tehnice de tratament chirurgical. S-a propus strategia corecției chirurgicale etiopatogenic individual adaptate pentru evitarea complicațiilor intra- și postoperatorii și obținerea funcției optime a aparatului colorectoanal neo-format. Este evaluată calitatea vieții pacienților ce au fost incluși în acest studiu și descris monitoringul clinico-paraclinic de la externarea lor din staționar și până la integrarea în societate.

Sinteza rezultatelor obținute. Este prezentată sinteza acestui studiu și rezultatele de bază ale cercetărilor efectuate, comparativ cu datele obținute în lucrări științifice similare.

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

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

1.1 Date generale istorico-evolutive în managementul diagnostic și chirurgical al maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari

Actualmente există divergențe legate de diagnosticul și tratamentul chirurgical al MH la nou-născuți și sugari. Studiile publicate sunt controversate în privința manifestărilor primare ale MH la această limită de vârstă, în special, în ceea ce ține de varianta anatomică a bolii, timpul apariției simptomelor, prezentarea pacientului la medic, asocierea malformațiilor și a altor patologii concomitente [26, 31, 54, 225]. Sunt bine cunoscute discuțiile specialiștilor în contextul retardării asistenței diagnostico-curative primare și eșecului diagnostic. Tot mai multe studii încearcă să găsească factori obiectivi informativ-diagnostici în vederea reducerii acestor riscuri [2, 199, 206].

Rămâne în continuare o problemă selectarea nivelului optimal de rezecție a zonei de tranziție între segmentul aganglionar și intestinul normal inervat, alegerea tehnicii chirurgicale și vârstei maximal favorabile pentru corecția patologiei în cauză [190, 197, 198]. În pofida faptului că interesul savanților față de această patologie are un istoric bogat, până în prezent, multe aspecte de patogenie, diagnostic și tratament rămân incomplet elucidate [1, 10, 180, 188]. Printre primii care au reflectat în observațiile sale obstrucția intestinală cu derulare în megacolon figurează Frederick Ruysch (1691) [174], Jacobi (1869) [101], Bristowe (1885) [44], care au descris constipația severă la copii, atribuind-o megacolonului congenital. Cu toate acestea, cazurile raportate au rămas doar descrieri clinice fără o interpretare etiopatogenică.

Ulterior, pediatriul danez Harald Hirschsprung, a prezentat la Societatea Pediatriilor de la Berlin în 1886 un tratat mai elocvent și concis asupra megacolonului congenital cu probe morfologice de colon, care au fost publicate în 1888, dar fără a oferi pentru medicina practică o etiopatogenie și un tratament efectiv al acestei maladii [172, 96]. Prin descrierea atentă a patologiei, Harald Hirschsprung aduce megacolonul congenital în vizorul oamenilor de știință, preocupați de sănătatea copilului, însă, spre regret, teoria patogeniei bolii înaintate de el pune baza unei atitudini diagnostico-curative eronate. Cercetările ulterioare ale megacolonului congenital au demonstrat discordanța dimensională dintre diferite segmente ale colonului, fără a realiza importanța cauzală a segmentului îngustat de colon în apariția și evoluția bolii. Prima tentativă de corecție chirurgicală a megacolonului congenital a fost efectuată de Treves în 1898 [210]. În 1899 Griffith prezintă prima publicație de analiză a unor cazuri de megacolon congenital [88]. Primele ipoteze de etiologie au fost publicate de Fenwick în 1900, care confirma că cauza hipertrofiei și dilatării de colon aparține spasmului sfincterului anal [78]. În publicațiile sale Lennander raportează că megacolonul congenital are origine neurogenă – “deficitul inervației” [121]. În viziunea lui această maladie nu prezintă o obstrucție mecanică, propunând ca metodă de tratament faradizația peretelui abdominal. Prima descriere histologică a MH îi aparține lui Tittel, care în 1901 a demonstrat deficitul plexurilor

neuronale intestinale de-a lungul colonului [208]. Aceste constatări au fost confirmate de către Brentano cu trei ani mai târziu [43]. Cu toate acestea, megacolonul congenital a rămas mult timp o enigmă pentru comunitatea medicală, eficiența curativă fiind mediocră. În opinia lui Ehrenpreis, termenul “megacolon congenital” a fost inițial raportat de către Mya în 1894, iar mai târziu apare termenul “maladia Hirschsprung” utilizat în descrierea stării clinice a pacienților afectați de megacolon congenital. Conform literaturii de specialitate, comunitatea medicală conștientizează manifestările clinice ale MH, propunând soluții medico-chirurgicale, dar, fără descrierea bine definită a etiopatogeniei bolii, ceea ce făcea eficiența curativă mediocră [71]. Un șir de savanți au fost preocupați de soluționarea acestei probleme prin biopsia țesutului colonic prelevat în timpul autopsiei. Astfel, Dalla Valla în 1920 a stabilit lipsa celulelor ganglionare în colonul sigmoid la doi pacienți ce sufereau de MH și la care segmentul colonic proximal prezenta celule ganglionare normale [61]. Aceste date histologice au fost confirmate de către Cameron cu 8 ani mai târziu [51]. Obiectul studiului la acest contingent de bolnavi devine sistemul neuro-vegetativ limitrof. Conform cercetărilor în dinamică, efectuate de Ishikawa (1923), în megacolonul congenital au fost depistate leziuni ale inervației parasimpatice, fapt ce l-a determinat pe Wade și Royle să efectueze în 1927 o simpatectomie lombară pentru a reduce tonusul inervației simpatice [100, 212]. Tiffin și coautorii în 1940 au demonstrat lipsa celulelor ganglionare în plexul mienteric la un pacient cu megacolon congenital, fapt descris de mai mulți autori, inclusiv de Ehrenpreis, dar informația dată nu a fost acceptată ca factor cauzal al bolii [207]. O. Swenson (1948) de comun cu Neuhauser și Pickett, folosind clisma baritată, au demonstrat prezența zonei de spasm intestinal mai jos de segmentul colonului dilatat. Ulterior, O. Swenson și colegii săi au înaintat acest criteriu pentru argumentarea diagnosticului de megacolon congenital, aplicând primele colostomii curative cât și anastomoza coloanală mai sus de linia dentată, punând prin aceasta bazele chirurgiei moderne în MH la copii [196, 197, 160, 161, 165].

De menționat că în 1948 Zuelzer și Wilson au raportat 11 cazuri de necropsii a copiilor decedați pentru MH, demonstrând că megacolonul congenital nu a avut motiv obstructiv mecanic dar că toți pacienții reprezentau absența celulelor ganglionare în segmentul distal de colon. În baza acestor observații ei sugerează ideea că megacolonul congenital este rezultatul obstrucției intestinale funcționale neurogene, argumentând prin această necesitatea aplicării enterostomei mai sus de segmentul spasmatic de colon [231]. Această concluzie este confirmată de Whitehouse și Kernohan tot în anul 1948, care arată că în biopsiile colonice, prelevate la nivelul colonului spasmatic lipsesc celulele ganglionare în stratul intermuscular, remarcă variația lungimii zonei de tranziție între rectul distal îngustat și zona proximală de colon ganglionar normal [220].

Implimentarea noilor metode de evaluare clinico-paraclinică generală și locală a copiilor cu MH au lărgit viziunea specialiștilor asupra genezei cauzale a bolii, caracterului histomorfologic al leziunilor colonice, derulării procesului patologic și complicațiilor maladiei în cauză. La neurogeneza congenitală a megacolonului indică și rezultatele studiului histomorfologic efectuat de Bodian et al.

(1949) în urma analizei rezultatelor biopsiei de colon la un lot de 73 de pacienți cu megacolonul congenital. Totodată, ei au raportat că 50% din pacienții evaluați care se încadrau în criteriile de megacolon congenital aveau inervația intramurală normală. Acești pacienți au fost etichetați drept “cazuri idiopatice” ce explică controversele menționate în rapoartele precedente cu privire la prezența sau absența celulelor ganglionare ca premiză a megacolonului congenital. Astfel au fost separați pacienții cu MH de cei cu alte tulburări de motilitate asociate cu dilatarea colonului [38].

Cea mai importantă realizare, în intervalul anilor 1691-1949, constă în elaborarea de către O. Swenson (1948) a conceptului de chirurgie etiopatogenică în megacolonul congenital, care a demonstrat posibilitatea vindecării prin excizia segmentului stenozat de colon și aplicarea anastomozei coloanale la nivelul liniei dentate. Ulterior, mai mulți savanți, pornind de la ideea înaintă de O. Swenson, au contribuit la perfecționarea și elaborea noilor procedee de diagnostic și tratament [56, 59, 177, 227, 230].

În 1951 Hiatt prezintă, în premieră, rezultatele studiului manometriei anorectale în MH, demonstrând că segmentul distal stenozat este cauza obstrucției și dereglării tranzitului intestinal. Datele obținute de el relevă că rectul în MH nu are activitate peristaltică, este contractat și lipsit de capacitatea relaxării la nivelul sfincterului anal intern [94]. Tot în această perioadă de timp, chirurgii întreprind primele tentative de a soluționa megacolonul congenital prin rezecția anterioară joasă de colon [191], dar după cum s-a dovedit ulterior, această tehnică lăsa o porțiune de intestin aganglionar, ce împiedica tranzitul și evacuarea intestinală. Apar propuneri pentru rezecția totală de colon cu aplicarea anastomozei ilioanale, operație considerată de Sandegard eficientă [176]. În 1956, Bernard Duhamel descrie tehnica de descendare retrorectală transanală a colonului sănătos [70]. Procedul propus suferă numeroase modificări în privința localizării inciziei anale în vederea păstrării parțiale a sfincterului anal intern, pentru a evita incontinența și aganglioneza reziduală. În 1958, Rehbein a propus o nouă tehnică chirurgicală de corecție a megacolonului congenital, care prevede efectuarea rezecției joase anterioare a colonului cu anastamoză colo-rectală la distanța de 3-4 cm de linia pectinată. Acest procedeu este folosit și în prezent.

Soluții mai eficiente de anastamoză colorectală în megacolonul congenital au fost propuse de Soave (1963) – procedeu de descendare endorectală a intestinului normal inervat printr-un manșon muscular rectal aganglionar [189]. Această tehnică pe lângă avantaje are și unele dezavantaje funcționale care explică atitudinea neunivocă a specialiștilor față de aplicarea ei [66, 115, 120, 124].

Ulterior, pentru a spori eficiența curativă, procedul chirurgical tehnic propus de O. Swenson a fost modificat de Pellerin (1962), Boley (1964), Leoniuskin (1973), Isacov (1963), Bairov (1965) etc. [11, 39, 156]. Fiecare din modalitățile tehnice propuse are atât susținători, cât și detractori, scopul final fiind reducerea ratei complicațiilor postoperatorii [36, 42, 122, 128, 135, 155, 163]. În ultimii 20 de ani, apar publicații ce abordează substratul biologic și chirurgical tehnic al complexității problemelor ce defavorizează eficiența curativă a tratamentului MH. Începând cu anul 1990, corecția chirurgicală a MH s-a suplinit cu procedul laparoscopic de mobilizare a colonului cu descendarea

lui transanală și aplicarea anastomozei colorectanale posterioare [59, 82, 85, 203]. Studiile multicentrice efectuate de savanții din Europa [97], America de Nord [115, 117] și Egipt [73] confirmă eficiența utilizării acestei abordări chirurgicale. Unele cercetări indică la asocierea MH cu DNI, malformațiile anorectale, atrezia ileonului, colonului și a esofagului, sindromul Currarino etc. [32, 81, 178, 216]. Cercetătorii în domeniu abordează multelateral enterocolita obstructivă, care se asociază cu MH, agravând evoluția, intervenția chirurgicală și exodul bolii [30, 74, 77, 80, 91]. De rând cu studiile clinico-paraclinice generale ale etiopatogeniei MH, în literatura de specialitate apare informația referitor la rolul modificărilor genomului uman în geneza cauzală a MH [35, 75, 152, 153].

Analiza evoluției cunoștințelor despre debutul și derularea MH arată că, spre deosebire de secolul precedent, în prezent, medicina dispune de informație complexă suficientă pentru a înțelege specificul cauzal și clinico-evolutiv al bolii.

Totodată, ținem să menționăm, că internarea tardivă a copiilor afectați de MH face tratamentul acestora dificil, diminuând eficiența curativă recent postoperator și la distanță.

Complexitatea leziunilor anatomo-fiziologice asociate MH explică gravitatea clinică și detiriorarea rapidă a homeostazei, metabolismului, biocenozei intestinale etc., care nu sunt pe deplin elucidate, ceea ce dictează necesitatea aprofundării studiului în această direcție.

1.2 Semnificația screening-ului clinico-paraclinic etapizat în diagnosticul precoce al maladii Hirschsprung la nou-născuți și sugari

În publicațiile sale majoritatea autorilor atenționează că monitoringul diagnostic al MH la nou-născuți și sugari rămâne o problemă controversată. Se atestă o insuficiență informativ-diagnostică a modalităților clinico-paraclinice generale și speciale de examenare a nou-născuților și sugariilor [10, 68]. Dificultățile de diagnostic a MH la nou-născuți și sugari, sunt determinate de specificul clinico-evolutiv al bolii, maladiile concomitente, malformațiile asociate, complicațiile condiționate de MH, în special, de enterocolita obstructivă, care prin polimorfismul manifestărilor clinice derutează medicul. Achizițiile medicale din ultimul deceniu au adus o serie de clarificări, au întregit datele despre suportul informativ diagnostic al examenului biochimic al modificărilor homeostatice, a factorilor imunobiologici de protecție, a leziunilor histomorfologice, histochimice și imunohistochimice în bioplatele de colon, a devierilor neurofiziologice limitrofe, care, în ansamblu, au diversificat conceptul etiopatogenic al bolii, favorizând depistarea ei precoce [33, 69, 72, 76, 83].

Monitorizând diagnosticul clinic al MH la nou-născuți și sugari, autorii vizați în problemă menționează că valoarea informativ-diagnostică a semnelor clinice generale este minimă, însă nu trebuie ignorată [84, 186, 194]. Interesul sporit față de manifestările clinice generale ale bolii este determinat de implicarea în procesul patologic al tuturor sistemelor de organe, ca rezultat al intoxicației fecaloide, dereglărilor metabolice și modificărilor disfuncționale locoregionale [90]. Totodată, în viziunea altor autori, manifestările clinice generale și locale sunt considerate

importante în diagnosticul diferențial precoce al bolii [89]. În această ordine de idei, ei nu neglijează metodologia tradițională de examenare a bolnavului, inclusiv testarea fizică loco-regională. Diagnosticul precoce al MH în baza manifestărilor clinice se complică și prin faptul că, deseori, această maladie este asociată cu alte afecțiuni malformative de inervație intramurală a tractului digestiv (DNI, hipoganglioneză, hiperganglioneză etc.) cât și cu alte patologii congenitale concomitente cu localizare pe tractul digestiv sau în afara lui. Din cercetările recente rezultă că, dacă, diagnosticul MH este bazat doar pe informația clinică generală și locală, sunt posibile erori de hipo- sau hiperdiagnostică aproximativ în 80% din cazuri [86].

Unele publicații atestă sporirea eficienței diagnosticului pozitiv al MH la nou-născuți și sugari în rezultatul utilizării raționale a imagisticii radiologice, neurofiziologice, examenului histomorfologic și imunohistochimic [57, 104, 112, 114, 119, 130]. Deci, în suspjecția MH la nou-născuți și sugari numai examenul clinico-paraclinic complex poate difinitiva cu certitudine diagnosticul.

Un rol important în depistarea și obiectivizarea precoce a MH revine tehnicilor de imagistică radiologică, special selectate reeșind din manifestările clinice generale și loco-regionale ale bolii. Radiografia abdominală pe gol permite obținerea informației referitor la distensia anselor intestinale și prezența nivelelor hidro-aerice, semne suspecte pentru MH. Vizualizarea pneumoperitoneumului indică la perforația intestinului, complicație raportată în 3% din cazuri la pacienții cu MH. În unele cazuri, radiografia panoramică scoate în evidență semiotica radiologică a enterocolitei obstructive, devieri de poziție, distensie segmentară a intestinului gros, stocarea materiei fecale și un șir de alte imagini radiologice particulare [58, 142]. Modificările sus enumerate nu obiectivează nozologia dată, doar direcționează specialistul spre un examen radiologic aprofundat pentru a confirma sau a exclude MH.

Numeroase studii efectuate în evaluarea copiilor cu MH, denotă valoarea maximal informativă a irigografiei și irigoscopiei dozate după Levin în evidențierea particularităților anatomo-topografice a zonei afuncționale de colon [2, 127]. Scopul acestor examenări este de a specifica particularitățile de poziție și extindere a segmentului afectat de colon, imaginea tipică pentru MH fiind rectul spasmă cu o zonă de tranzit sub forma unui con ce trece într-un megadolicocolon suprastenotic. De menționat că potențialul irigografiei în stabilirea patologiei în cauză este limitat deoarece nu în toate cazurile sunt evidențiate semnele radiologice patognomonice pentru această patologie. Acest fapt se datorează traseului sinuos al colonului patologic modificat, suprapunerilor etajate de segmente, devierilor de poziție care umbresc zona primar afectată. De rând cu semnele directe care indică la MH, în 22,8% din cazuri, sunt relevate modificări indirecte ale acestei maladii, cum ar fi rigiditatea zonei aganglionare, lipsa reflexului rectoanal de adaptare la umplerea ampulei rectale, micșorarea raportului (<1) dintre diametrul rectului și a colonului pe dreapta, lărgirea spațiului retrorectal până la 3 cm (norma 0,1-0,5 cm), scurtarea canalului anal, dispariția conului rectal terminal etc.. Conform publicațiilor din domeniu, irigoscopia rămâne un examen radiologic mai sugestiv pentru MH, decât irigografia [195].

Un rol important în plan diagnostic îi revine electromanometriei rectoanale, care, conform opiniilor recente, reflectă obiectiv biomecanica actului de defecație [76, 99, 106, 141]. Analiza indicilor electromanometrici a reflexului rectoanal de inhibiție (RRAI) denotă că în cazul MH acest reflex este negativ. Totodată, informația diagnostică obținută în baza acestui test indică la unele lacune de implimentare și interpretare a examenului dat, în special la nou-născuți și în formele ultrascurte a MH. Aplicarea EMM permite elaborarea unei strategii optime de tratament medico-chirurgical al MH la nou-născuți și sugari.

Unele publicații acordă o atenție deosebită studiului electromiografic (EMG) și electroneurografic (ENG) al regiunii rectoanale în cazul MH pentru verificarea prezenței sau excluderea leziunilor neuromusculare localizate pe această regiune [2]. Informația este deosebit de utilă preoperator, în vederea obiectivizării leziunilor neuromusculare lombosacrale, rectoanale și perineale, și, postoperator, în aprecierea gradului leziunilor neuromusculare apărute în urma manipulațiilor chirurgicale-tehnice pe această regiune. Informația referitor la EMG și ENG în MH la nou-născuți și sugari este insuficient reflectată în literatura de specialitate, deoarece aplicarea acestor metode rămâne dificilă la această limită de vârstă.

Referindu-ne la analiza datelor din literatură care reflectă informația diagnostică a examenului histomorfologic, histochimic și imunohistochimic al biopsatelor colonice în MH, constatăm că autorii sunt unanimi în aprecierea aportului valoros a acestora în stabilirea patologiei în cauză [93, 125, 166, 225].

Majoritatea specialiștilor recurg la biopsia preoperatorie endoscopică, laparoscopică sau în plin strat după procedeul Swenson a peretelui colonic la diferite nivele de la linia dentată [181, 190, 196]. Ulterior, specișmenele prelevate erau folosite, în funcție de posibilitățile clinice, pentru colorație cu hematoxilină-eozină, aprecierea expresiei activității AChE în baza tehnicii elaborate de Karnovsky și Roots, verificarea testului la NADH-diaforază și prelucrarea cu nitrat de argint după Bilschowsky-Gross. Toate aceste examinări urmăreau un singur scop, de a verifica caracterul leziunilor neuronale în plexurile nervoase ale peretelui intestinal. După cum reiese din comentariul rezultatelor acestor examinări de către diferiți specialiști, valoarea lor informativ diagnostică variază, de la caz la caz, și deseori necesită aplicarea concomitentă a două sau chiar trei metode de examinări. Se consideră important de a verifica caracterul morfologic al leziunilor neuronale de colon la etapa preoperatorie cu verificarea specificului inervației în segmentul suprastenotic dilatat. Informația obținută prin examenul morfologic rămâne discutabilă, poziția autorilor în ce privește selectarea celei mai valoroase metode din punct de vedere diferențial diagnostic nu este definitivă.

Publicațiile din ultimii ani arată că implimentarea metodelor imunohistochimice, microscopiei electronice și biomatematicii în evaluarea biopsatelor colonice prelevate la copiii cu MH a lărgit viziunea mecanismelor patogene implicate în dezvoltarea megacolonului secundar și a argumentat selectarea nivelului optim a zonei de rezecție [145, 146, 148]. S-a constatat că nici una din metodele de diagnostic histomorfologic, histochimic, imunohistochimic nu sunt în afara criticii.

Rămân fragmentate și controversate datele referitor la specificul disbacteriozei intestinale a nou-născuților și sugariilor cu MH. Disbaterile pe marginea acestei probleme elucidează incomplet homeostaza structural-funcțională a cadrului colic în dependență de particularitățile clinico-evolutive ale bolii, specificul anatomo-topografic al segmentului aganglionar și momentul stabilirii diagnosticului [173, 184]. Majoritatea autorilor sunt de părerea că retenția cronică de tranzit și evacuare intestinală în MH la nou-născuți și sugari induce modificări biocenotice loco-regionale ce rezultă în disbacterioză de toate gradele, care frecvent condiționează enterocolita obstructivă ce asociază dereglări metabolice multiple, modifică procesele de sinteză și absorbție intestinală, contribuie la generalizarea proceselor septico-piemice etc. [129]. Se accentuează derularea deosebit de gravă a disbacteriozei în formele acute ale MH la nou-născuții și sugari, deoarece, ca urmare a procesului patologic, este afectată colonizarea normală a tractului digestiv cu floră aerobă și anaerobă. Ca rezultat, 68,5% din nou-născuții cu MH la internare prezintă deja disbacterioză gravă în contextul enterocolitei obstructive. Cercetările recent efectuate, chiar din primele zile de viață a nou-născuților cu MH au depistat descreșterea valorii medii a logaritmului coloniilor bacteriene (bifidumbacterii și lactobacili) la un gram de materii fecale (Lg CB/gr), însoțită de creșterea cantitativă a florii facultativ patogene și patogene [11]. Chirurgii preocupați de tratamentul acestor copii pledează pentru o pregătire preoperatorie adecvată a cadrului colic, fapt ce ar reduce sau ar lichida disbacterioza.

Cu toată diversitatea explorărilor etiopatogeniei MH la nou-născuți și sugari, în publicațiile de specialitate sunt puține comunicări referitor la statutul homeostatic, care ar reflecta stresul oxidativ, modificările sistemului antioxidant și a enzimelor celulare [23, 30]. De regulă, devierile homeostatice la acest contingent de bolnavi sunt apreciate în baza indicilor metabolismului proteic, hidroelectrolitic și a dereglărilor în sistemul hemostatic [2, 49]. În același timp, este cunoscut că afecțiunile organice și funcționale ale tractului digestiv se asociază cu activarea semnificativă a proceselor oxidative și cu acțiunea lor distructivă asupra tuturor țesuturilor, fapt ce condiționează leziuni poliorganice grave în toate sistemele [15]. Considerăm că monitoringul parametrilor peroxidării lipidelor, a activității sistemului antioxidant și a enzimelor celulare ar permite estimarea unor teste obiective privind argumentarea gravității bolii și a eficienței curative.

Publicațiile recente denotă că identificarea precoce a caracteristicilor statutului imunobiologic de protecție la acești copii rămâne o necesitate practică pentru profilaxia și combaterea complicațiilor septico-piemice la etapele pre- și postoperatorii [17, 19]. E cunoscut că MH la nou-născuți și sugari derulează pe fundalul unor afecțiuni inflamatorii concomitente cu originea în perioada dezvoltării intrauterine a fătului, sau asociate în procesul nașterii și recent postnatal [72, 111]. Faptul este obiectivizat de datele anamnestice și examenul clinic prezentate în publicațiile sale de mai mulți autori, care atestă un fundal septico-piemic cu risc pentru derularea complicațiilor inflamatorii în perioada pre- și postchirurgicală [91, 149]. Conform publicațiilor, evoluția gravă a complicațiilor septico-piemice la acești copii este condiționată de particularitățile anatomo-fiziologice și potențialul imunobiologic de protecție scăzut. Estimarea potențialului

imuno-biologic de protecție are o valoare primordială în MH la nou-născuți și sugari, contribuind la elaborarea unui program complex de măsuri diagnostic-curative pentru optimizarea eficienței tratamentului chirurgical. Unele surse relevă că în MH la nou-născuți și sugari, din cauza potențialului scăzut al forțelor imuno-biologice de protecție, are loc activizarea infecției endogene și nozocomiale [163]. Autorii constată că complicațiile septico-piemice postoperatorii variază în funcție de specificul potențialului imunobiologic de protecție, tipul intervenției chirurgicale, extinderea defectului anatomic și prezența patologiilor concomitente. Reeșind din riscul sporit al complicațiilor septico-piemice, chirurgii preocupați de tratamentul acestor copii recomandă screening-ul etapizat obligatoriu al statutului imunobiologic de protecție [169].

Analizând informația expusă, considerăm că problema evaluării clinico-paraclinice a MH la nou-născuți și sugari este una dintre cele mai complicate, incomplet elucidată și cere în continuare aprofundarea studiului.

1.3 Aspecte problematice în managementul preoperator general și locoregional al maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari

Managementul preoperator în MH la nou-născuți și sugari derulează în două direcții, una ce ține de pregătirea generală a pacientului și alta de recuperarea structural-funcțională a cadrului colic.

Majoritatea autorilor sunt de părere că prioritățile direcționale de pregătire preoperatorie generală a copiilor cu MH vizează: dezimpacția, terapia intensivă orientată spre dezintoxicare, redresarea indicilor cantitativi și calitativi ai sângelui roșu, restabilirea metabolismului hidrosalin, corecția disproteinemiei etc. [198]. Aceste momente-cheie în pregătirea preoperatorie a nou-născuților și sugarilor cu MH sunt abordate univoc de toți specialiștii preocupați de tratamentul acestui contingent de bolnavi [171]. Totodată, efectul benefic al tratamentului sus-numit lasă de dorit. Lipsa unei pregătiri preoperatorii calitative riscă insuccesul operației, deaceia specialiștii sunt în căutare. Unii consideră optimală aplicarea colostomei, ca măsură efectivă de dezimpacție, dezintoxicare și asigurare adecvată a evacuației intestinale [10, 11, 28, 183]. Alții cred că, din punct de vedere strategic, este important să evităm orice intervenție chirurgicală paleativă la acest contingent de bolnavi, deoarece, apare riscul unor complicații legate de tehnica aplicării stomei, îngrijirea copilului stomiat ce defavorizează operația radicală [50, 115, 170]. În acest context, cercetările recente promovează ideia asigurării dezimpacției colonice prin lavaj prolongat [8, 149]. În funcție de specificul anatomofizilogic de vârstă și topografic al zonei aganglionare, intubarea zonei suprastenotice este însoțită de dificultăți, fiind, în unele cazuri, tehnic irealizabilă. Toate școlile de chirurgie pediatrică consideră că una din prioritățile pregătirii preoperatorii rămâne profilaxia și combaterea enterocolitei obstructive, efectul negativ al căreia se realizează în intoxicația trenantă a organismului care implică leziuni poliorganice cu efect negativ asupra homeostazei [154, 158, 169, 209]. Studiarea periodicii medicale indică la

insuficiența abordării problemei date, informația disponibilă purtând un caracter descriptiv, cu poziții discutabile, iar tratamentul aplicat este clinico-paraclinic și etiopatogenic slab argumentat.

Majoritatea autorilor demonstrează că retenția cronică de tranzit și evacuare intestinală în baza leziunilor inervației intramurale induce modificări calitative și cantitative în biocenoza intestinală cu modificarea proceselor de sinteză și absorbție intestinală ce contribuie la generalizarea proceselor septico-piemice etc. [6, 184, 224]. Deosebit de grav derulează aceste procese la nou-născuții cu forme acute a MH, deoarece patologia în cauză împiedică colonizarea normală a tractului digestiv cu floră aerobă și anaerobă, ceea ce favorizează disbacterioza, contribuind la dezvoltarea enterocolitei obstruative. Cercetările recente atestă o diminuare a titlului acestor două bacterii odată cu creșterea cantitativă a florei facultativ patogene și patogene, sporind riscul pentru dezvoltarea complicațiilor inflamatorii limitrofe și generale la etapa pre- și postoperatorie [154]. Incidența complicațiilor respective este cuprinsă între 17-38%. Din publicațiile recente rezultă că datorită unor strategii diagnostic-curative precoce, în ultimii 30 de ani, un șir de clinici de chirurgie pediatrică raportează reducerea letalității cauzate de enterocolita obstructivă de la 30% până la 1-10% [159, 187, 201, 213]. În mare măsură rezultatele obținute sunt determinate de conștientizarea mecanismelor etiopatogeniei bolii care și până în prezent rămân a fi incomplet elucidate. De menționat că nou-născuții și sugarii cu MH dispun de un potențial imunobiologic de protecție locală relativ imperfect, fiind subminat de insuficiența sistemului fermentativ intestinal, dezvoltarea morfofuncțională incompletă a microvilozităților mucoasei intestinale, reducerea funcției de adeziune a mucoasei față de microorganisme etc.. Nu ultimul loc în patogenia enterocolitei aparține imaturității și defectului morfologic congenital al inervației intramurale de colon [133, 150]. Din cele expuse rezultă că problema pregătirii preoperatorii a copiilor în maladia Hirschsprung, mai ales în grupa de nou-născuți și sugari, rămâne actuală, un deosebit interes prezintă recuperarea structural funcțională a cadrului colic.

Mizarea specialiștilor pe administrarea preparatelor antibacteriene de spectru larg, ca măsură de sterilizare chimică a cadrului colic, a suferit eșec, deoarece s-a demonstrat că în 86,7% din cazuri, flora intestinală este rezistentă la antibiotice. În ultimii ani, aspirațiile specialiștilor privind eficientizarea pregătirii preoperatorii a cadrului colic, sunt legate de administrarea locală a enterosorbenților și eubioticelor, ca remedii de combatere a dismicrobismului intestinal și stimularea dezvoltării culturilor de lactobacili și bifidobacterii autohtone [24, 184]. Desigur, această metodă este net superioară administrării antibioticelor, însă nu toți enterosorbenții pot fi utili în perioada neonatală și de sugar, din motivul unor efecte negative asupra mucoasei intestinale. După cum relevă testarea clinică a enterosorbenților de ultima generație, *Enterogelul* pare a fi un remediu de elecție în combaterea dismicrobismului intestinal, efectele negative ale căruia asupra mucoasei intestinale fiind minimale [22].

Considerăm necesar să atragem atenția asupra faptului că administrarea enterosorbenților, pe lângă faptul că micșorează de zeci de ori concentrația microflorei patogene și a toxinelor

intestinale, reduc, concomitent, titrul lactobacililor și bifidobacteriilor autohtone. Acest efect negativ poate fi compensat prin administrarea dirijată per os și per rectum a eubioticelor.

Copiii cu forme grave a MH se află într-un dezechilibru homeostatic profund, care vizează metabolismul hidroelectrolitic, proteic, lipidic etc., normalizarea cărora este o necesitate absolută pentru asigurarea intervenției anestetico-chirurgicale. Specialiștii vizați în problemă văd reducerea riscului anestetic și chirurgical-tehnic în combaterea anemiei, intoxicației, dezechilibrului proteic, normalizarea proceselor de oxidoreducere și antioxidante, stimularea și stabilizarea factorilor imuno-biologici de protecție [198, 203].

Astfel, specialiștii preocupați de tratamentul MH la nou-născuți și sugari, consideră că organizarea corectă a pregătirii preoperatorii cu temporizarea argumentată a intervenției chirurgicale, optimizează eficiența curativă, micșorează riscul vital, evită intervențiile chirurgicale de etapă și asigură un rezultat funcțional pozitiv recent postoperator și la distanță.

1.4 Tehnicile de corecție chirurgicală aplicate în tratamentul maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari

Literatura mondială dispune de o bogată informație care convingător demonstrează că unica modalitate de tratament efectiv a MH este intervenția chirurgicală, concepția căreia constă în înlăturarea segmentului aganglionar primar afectat și a celui suprastenotic secundar modificat, cu restabilirea integrității și continuității tubului digestiv [60, 147, 179, 194, 197, 229]. Rămâne în discuție selectarea procedurii potrivit și vârstei optime pentru aplicarea operației radicale. În diferite perioade ale secolelor XIX și XX au fost propuse un șir de operații venite să soluționeze această problemă, dintre care, patru variante au devenit clasice: procedeul Swenson, Rehbein, Duhamel și Soave [29, 118, 175]. În esența lor, aceste operații sunt asemănătoare, deosebindu-se doar prin momentul formării anastomozei colorectale.

Primele succese în tratamentul chirurgical al MH la copii se datorează lui Orvard Swenson, care în 1948 a argumentat etiopatogenic necesitatea rezecției segmentului aganglionar și suprastenotic excesiv dilatat, cu aplicarea anastomozei coloanale termino-terminale [198]. Ulterior, având ca reper modalitatea propusă de O. Swenson, un șir de autori au modificat tehnica respectivă cu scopul de a evita dezavantajele și a valorifica la maxim avantajele acestei operații. Cea mai reușită modificare pare a fi procedeul Duhamel, metoda căpătând o răspândire largă în clinicile de chirurgie pediatrică din lume [34, 36]. În viziunea majorității autorilor ce au folosit această metodă, păstrarea peretelui anterior al ampulei rectale favorizează funcționarea ampulei neoformate. Fără a diminua valoarea operației Duhamel, în același timp, autorii menționează o serie de dezavantaje ce condiționează complicații disfuncționale la etapa postoperatorie. Pentru a reduce efectele negative specifice procedurii Duhamel, au fost propuse unele variații tehnice, printre care și varianta propusă de Г. А. Байров, care înaintea o pensă compresivă menită să strivească peretele posterior al ampulei rectale și celui anterior al colonului descendent cu formarea unui rezervuar, în care practic nu

rămânea loc pentru pîntenele colo-rectal [11]. Evident, și această tehnică are cusururi ca urmare a comprimării pereților intestinului anastomozat. Necrotizarea și regenerarea țesutului intestinal comprimat sunt însoțite de un proces inflamator, iar prezența pînsei incomodează și complica îngrijirea pacientului. Au fost înaintate și alte modificări ale variantei clasice propuse de Duhamel: modificăția Grob, Duhamel II, Steichen etc. [143, 175, 202].

Paralel cu desăvârșirea procedeelor Swenson și Duhamel, au fost elaborate modalități tehnice conceptuale noi de formare a anastomozei colorectale. Una din acestea, considerată mai reușită, este procedeul Soave, care actualmente este rezultativ implimentat în multe clinici de chirurgie pediatrică din lume [66, 115, 120]. Esența acestui procedeu constă în demucozarea ampulei rectale pînă la nivelul sfîcterului anal. Cilindrul mucoasei după secționare la nivelul manșonului muscular este exteriorizat transanal, iar colonul vizual sănătos după rezecția anterioară a zonei aganglionare și secundar dilatat se descendează prin manșonul muscular în perineu, unde se aplică anastomoză termino-terminală dintre mucoasă și colonul descendent. Avantajele acestei operații se consideră păstrarea manșonului muscular rectal, cu toate drenajele vasculare și contactele neuromusculare, moment important pentru prevenirea leziunilor organelor adiacente. Dezavantaje sunt considerate: dificultățile tehnice, probabilitatea hematomului în spațiul manșonului muscular, procese inflamator-supurative locoregionale, cicatrizarea și comprimarea colonului descendent în spațiul manșonului muscular rectal etc.. Cu scopul reducerii acestor complicații și dificultăți tehnice Lioniushkin propune modificarea acestui procedeu, ce prevede divizarea procesului chirurgical tehnic în trei etape cu formarea anocolostomei preventive și rezecție distanțată, urmată de anastomoză termino-terminală la a 12-14-a zi [5]. Analiza rezultatelor la distanță permite sugestii critice în adresa acestui procedeu, cum ar fi: dificultățile redresării anastomozei în lumenul rectal, prolongarea spitalizării, stenoza la nivelul anastomozei etc.. Posibil că din aceste considerente Boley propune aplicarea anastomozei primare dintre mucoasa colonului descendent și rectului demucozat, fără aplicarea anocolostomei [39]. Cu toate avantajele, metoda Boley lasă nesoluționate unele momente chirurgical-tehnice ce condiționează dehiscența anastomozei, retractarea colonului descendent, stenoza rectoanală.

Astfel, informația prezentată demonstrează că procedeele chirurgical tehnice înaintate pentru soluționarea MH la copii, luate fiecare în parte, nu satisfac pe deplin așteptările chirurgilor, prezentând unele lacune, care defavorizează evoluția postoperatorie și recuperarea funcțională ulterioară.

Progresul medico-biologic și tehnic general, analiza la distanță a eficienței curative a tratamentului chirurgical folosit pe parcursul ultimilor 70 de ani, a stimulat efortul comun a tuturor chirurgilor în schimbarea atitudinii medico-chirurgicale în rezolvarea radicală a MH la copii. Odată cu dezvoltarea rapidă a tehnicii laparoscopice, accentul rezolvării MH la copii se axează pe procedee chirurgicale minim-invazive [87, 92, 98, 110, 162]. Georgeson K.E. prezintă analiza rezultatelor tratamentului MH, folosind procedeul demucozării transanale și descendării endorectale prin asistență primar-laparoscopică [82, 126]. Ulterior au fost propuse diferite modificări a descendării endorectale transanale cu sau fără asistență laparoscopică [126]. Următoarea etapă în evoluția tehnicii

minim-invazive de corecție chirurgicală a MH se datorează elaborărilor înaintate de De La Torre L. și Ortega-Salgado [63], care evită laparoscopia ca procedeu pentru mobilizarea colonului, promovând demucozarea rectală transanală, incizia stratului muscular la distanța aproximativ de 6 cm de la linia dentată cu mobilizarea colonului, descendarea lui perineală, rezecție și anastomoză colorectanală primară. În ciuda faptului că această tehnică a fost adaptată pe scară largă de către chirurghii din toată lumea, există în continuare o serie de controverse, în ceea ce privește abordarea ei optimă. Efectuarea acestui procedeu are unele limite, care prevăd localizare rectală și rectosigmoidală a zonei aganglionare și posibilitatea aprecierii histochimice a nivelului rezecției de colon. Atât metodele clasice, cât și cele moderne minim-invazive prezintă dificultăți tehnico-aplicative și risc pentru complicații intra- și postoperatorii. Devine clar că la ora actuală rămâne în vigoare aplicarea tuturor tehnicilor chirurgicale de soluționare radicală a MH la copii. Evident că aplicarea lor necesită o adaptare individuală la caz. Majoritatea specialiștilor tind spre o chirurgie radicală precoce, deși unii autori consideră că vârsta optimală a copilului pentru intervenție chirurgicală este de 5 luni cu masa corpului mai mare de 8 kg. Pentru aceasta, este necesar ca diagnosticul să fie confirmat clinic, radiologic și histomorfologic [40, 98]. Totodată, sunt păreri că intervenția chirurgicală în primele 3 luni de viață este mai rezultativă, deoarece se reduce la minimum îngrijirea conservativă, descrește riscul complicațiilor limitrofe legate de traumatizarea mucoasei colonice prin clisme evacuatorii prolongate, se anticipă enterocolita obstructivă și afectarea toxică poliorganică [107, 132]. Experiența autorilor care au practicat corecția chirurgicală radicală a MH la o vârstă de 6-10 ani și mai mare, demonstrează că evoluția prolongată a proceselor patologice sporește riscul modificărilor patmorfologice secundare în peretele intestinului gros, lezează funcția tuturor sistemelor de organe, induce afecțiuni neuromusculare în aparatul sfincterian, fapt ce prelungește durata reabilitării postoperatorii cu un efect funcțional discutabil. Principalul avantaj al intervențiilor chirurgicale radicale la vârsta de nou-născut și sugar este posibilitatea aplicării metodelor minim-invazive, reducerea maximală a duratei tratamentului și potențialul înalt pentru obținerea rezultatelor funcționale performante la distanță [151, 209].

Inițiativa inovatorie a chirurgilor în perfecționarea tehnicilor de corecție chirurgicală a MH la copii deseori este compromisă de diagnosticul tardiv, extinderea majoră a zonei aganglionare, impactul defavorizant al complicațiilor survenite. Din acest motiv, în situații concrete, unii autori consideră drept indicație optimală aplicarea colostomei. Contingentul respectiv de bolnavi este operat radical cu întârziere, pe fondalul diferitor modificări histomorfologice limitrofe, ce necesită sofisticarea tehnicilor chirurgicale. În acest context, aplicarea primară a colostomei prezintă o manoperă salvatoare pentru copil și chirurg [28, 183].

Rezumând cele expuse anterior, se conturează ideea că strategia tratamentului medico-chirurgical la acest contingent de bolnavi trebuie axată pe diagnosticul precoce, profilaxia mecanismelor patogene cu acțiune generală și limitrofă agravantă asupra evoluției bolii, asigurarea unei asistențe preoperatorii optimale pentru lărgirea oportunităților de efectuare a

intervenției chirurgicale la vârsta de nou-născut și sugar. Procedul chirurgical-tehnic rămâne a fi selectat în funcție de specificul cazului și statutul real al bolnavului.

1.5 Evaluarea eficienței tratamentului chirurgical recent postoperator și la distanță în funcție de vârsta copilului, fundalul premorbid și procedeele tehnice aplicate

Revista literaturii denota că acțiunea chirurgicală de corecție a MH nu asigură nemijlocit însănătoșirea imediată a pacientului. Acești copii riscă dezvoltarea unor complicații recent postoperator, care pot influența exodul bolii [113, 157, 167]. Printre complicațiile posibile figurează: dehiscenta anastomozei (3,9%), scurgeri anastamotice (3,3%), abces pelvian sau perineal (0,8%), hemoragii (0,4%), necroză cu retracția colonului descendent (0,6%), stricturi anastamotice (8,6%), perforația intestinului (1,9%), enterocolită (11,6%), embolie pulmonară (0,2%), obstrucția intestinului subțire prin compresia flexurii jejunoduodenale (0,2%), ocluzie intestinală prin aderențe (1,3%) [98, 103, 105, 117, 198]. Concomitent cu grupa de complicații organice, recent postoperator, se înregistrează o rată înaltă de complicații disfuncționale de tranzit și evacuare intestinală așa ca persistența colostazei (29,7%) și fecalarea (53%). Analiza frecvenței disfuncțiilor reziduale de tranzit și evacuare intestinală, în raport cu durata perioadei postoperatorii, relevă micșorarea incidenței fecalării și constipației, pe măsura maturizării copilului și realizării programului de reabilitare funcțională [37, 137]. Conform datelor prezentate de părinți, copiii operați pentru MH în 80% din cazuri acuză prezența fecalării, pe când, analiza rezultatelor la distanță, în special la etapa de maturitate, relevă o funcție normală de continență și evacuare intestinală în 92% din cazuri [31, 108].

Studiul calității vieții adulților operați pentru MH în copilărie, efectuat de van Kuyk E. M. et al, demonstrează că majoritatea lor au continență bună, deși la vârsta școlară prezentau probleme de defecație [204, 211]. Persistența colostazei sau/și incontinenței influențează negativ dezvoltarea psihologică, interrelațiile sociale și calitatea vieții copilului, de aceea, înlăturarea lor cât mai precoce este una din premisele de bază a asigurării unei integrări sociale complete a pacientului. În baza studiului la distanță a funcției intestinale și calității vieții copiilor operați pentru MH prin diferite procedee chirurgicale-tehnice au fost evidențiate probleme semnificative de continență la 50% din pacienții examinați recent postoperator, majoritatea lor restabilindu-se funcțional la etapa de adolescență. Un obiectiv nou în cercetarea eficienței tratamentului chirurgical al MH este considerat cuantificarea calității vieții copilului [171, 175, 219, 226]. Puține surse de literatură abordează problema dată, deși, aceasta prezintă un indice important ce caracterizează eficiența tratamentului MH. Meta-analiza eficienței tratamentului MH la copiii operați la vârsta preșcolară și școlară, prezentată de Doodnath R. și Puri P. [68], relevă o letalitate de 0,4%. Autorii sus numiți includ în studiu rezultatele evaluării a 470 de copii cu MH, operați la această vârstă prin diferite procedee: Swenson – 10%; Duhamel – 47,2%; Soave 8,2%; miotomie SAI – 9,2%; miotomie asociată cu colectomie – 0,6%; miotomie asociată cu rezecție anterioară de colon – 2,9%. În lucrare se constată că cauza retardării intervenției chirurgicale a fost omiterea diagnosticului MH la perioada de nou-născut și sugar.

Studiul rezultatelor funcționale la distanță, în baza manometriei anorectale și endosonografiei la pacienții operați prin procedeul Duhamel, denotă faptul că numai 60,4% din cei operați controlau perfect actul de defecație, 10,4% acuzau constipație, 8,3% constant fecalau, 31,3% fecalau ocazional, având un control imperfect asupra gazelor [36, 143, 163]. Controlul electromanometric al acestor pacienți evidențiază reducerea lungimii canalului anal, presiunii bazale și la contracție voluntară maximală a SAE. Totodată, examenul endosonografic a pus în evidență că copii operați pe regiunea rectoanala și perineală prezentau scleroză și defecte organice în ambele sfinctere anale. Aceste modificări explică retardarea restabilirii funcției normale a aparatului rectoanal neoformat și necesitatea unui tratament prolongat de recuperare [56, 168, 180].

Analizând rezultatele la distanță a tratamentului chirurgical la 259 copii cu MH histologic confirmată, Menezes M. et al. remarcă funcție normală în 68% din cazuri, fecalarea fiind depistată la 10,3% și constipație recurentă la 21,7% din cei operați. Autorii nu relevă diferență funcțională în dependență de tipul operației [134, 136].

Managementul tratamentului chirurgical la 68 copii operați pentru MH prin diferite procedee chirurgicale-tehnice, efectuat de Levitt M. A. et al. a constatat o frecvență înaltă de incontinență postoperatorie [123]. Printre copiii operați după procedeul Soave, s-a înregistrat recent postoperator o rată a incontinenței ce atingea circa 83%, după procedeul Swenson - 91% și după procedeul Duhamel - 80%. Rata înaltă a incontinenței, autorii o explică prin lichidarea canalului anal și aplicarea anastomozei dintre mucoasa colonică și pielea regiunii perianale.

Analizând eficiența curativă, frecvența complicațiilor, problemele de reabilitare funcțională și de integrare socială a copiilor operați pentru MH, constatăm că, în pofida multiplelor metode de pregătire preoperatorie, modalități chirurgicale-tehnice și cenzului de vârstă la momentul aplicării lor, rezultatele recent postoperatorii și la distanță lasă de dorit [144]. Diagnosticul și tratamentul MH în funcție de specificul anatomo-topografic al zonei afectate, complicațiile survenite, patologiiile asociate și cenzul de vârstă a pacientului rămân în continuare un subiect în dezbatere, care necesită un management aprofundat, raportat la potențialul medico-biologic și tehnic contemporan.

Actualmente, specialiștii în domeniu afirmă tot mai insistent faptul că poziția-cheie în asigurarea unui tratament medico-chirurgical efectiv la acest contingent de bolnavi este determinată, în primul rând, de argumentarea corectă a tacticii asistenței preoperatorii generale și locale, selectarea modalității chirurgicale-tehnice optime și corecția precoce a patologiei în cauză. În acest plan, se consideră important, atât din punct de vedere al supraviețuirii postoperatorii, cât și funcțional, să se țină cont de factorii patogenici ce induc, susțin și aprofundează dezechilibrul homeostatic general și local. Ținta curativă specifică pentru această etapă rămâne asigurarea eficienței tranzitului și evacuării intestinale, combaterea disbacteriozei și enterocolitei obstructive, asigurarea complexului rațional de măsuri pentru restabilirea homeostazei și mecanismelor adaptive ale tuturor sistemelor de organe [192, 215, 221].

O condiție obligatorie în favoarea exodului pozitiv al evoluției postoperatorii revine diagnosticului precoce, selectării individual adaptate a modalității chirurgical-tehnice optimale corespunzător specificului anatomo-topografic al cazului [182, 218, 219, 228].

Un alt set important de măsuri ce determină calitatea rezultatelor operației vizează asistența anestetic-reanimatologică, conduita intra- și postoperatorie [41]. Printre acțiunile curative de bază, caracteristice pentru această etapă, figurează combaterea sindromului algic, corecția dereglărilor metabolice, reechilibrarea statutului volemic și electrolitic, profilaxia disfuncțiilor uro-dinamice și de tranzit intestinal, restabilirea și menținerea forțelor imunobiologice de protecție, profilaxia complicațiilor septico-piemice. Evident, că nu în toate instituțiile medicale sunt posibilități pentru realizarea acestor cerințe, deaceia asistența chirurgicală a nou-născuților și sugarilor cu MH este prerogativa centrelor specializate de chirurgie pediatrică.

De rând cu cele menționate mai sus, deosebit de importantă este asigurarea dispanserizării și reabilitarea funcțională prolongată a copiilor operați, fără care integrarea acestor copii în societate este dificilă [14].

1.6 Concluzii la capitolul I.

1. Analizând subiectul studiului, am constatat că diagnosticul și tratamentul MH rămâne în continuare o problemă incomplet soluționată, pe unele poziții, chiar, controversată și la momentul actual înaintază noi opțiuni de rezolvare medico-chirurgicală.
2. Actualmente, paralel cu metodele clasice de tratament chirurgical, este promovată tactica tratamentului radical precoce prin implimentarea metodelor chirurgical-tehnice minim-invazive și laparoscopic asistate.
3. Rămâne în dezbatere complexul de criterii pentru selectarea momentului oportun și a variantei optimale a tratamentului chirurgical.
4. Nu este complet difinitivată și totalmente acceptată strategia pregătirii preoperatorii generale și loco-regionale a pacientului.
5. În conformitate cu rigorile eficienței tratamentului medico-chirurgical recent postoperator și la distanță se cere de a actualiza măsurile funcțional-recuperative a aparatului rectoanal neoformat.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a materialului clinic

Studiul particularităților clinico-parclinice de diagnostic și tratament a MH la nou-născuți și sugari a fost efectuat în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică "Natalia Gheorgiu" din cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice, Institutul Mamei și Copilului (IMSP IM și C) în perioada aa. 2008-2015. Eșantionul de studiu pentru realizarea obiectivelor tezei a fost calculat după formula descrisă de Mureșanu P. (1989).

$$n = \frac{9 NV^2}{ND^2 + 9V^2} \quad n - \text{Volumul eșantionului reprezentativ; } N - \text{Volumul colectivității generale; } V - \text{Dispersia relativă (0,3); } D - \text{Eroarea relativă (0,05)}$$

Conform datelor IMSP IM și C și documentelor de consens existente, incidența MH în Republica Moldova este de 1:2500 nou-născuți vii. Având o natalitate anuală de 39250±845 copii, rata prognozată a MH este de circa 16 copii pe an, iar volumul colectivității generale pe perioada anilor 2008-2015 va constitui 112 pacienți. Conform formulei, lotul de studiu minimal, necesar pentru asigurarea veridicității datelor statistice, trebuie să includă cel puțin 83 pacienți cu MH.

$$n = \frac{9 \times 112 \times 0,3^2}{112 \times 0,05^2 + 9 \times 0,3^2} = 83$$

La etapa inițială noi am evaluat toți nou-născuții și sugarii internați în subdiviziunile chirurgicale a IMSP IM și C pentru disfuncție de tranzit și evacuare intestinală, rebelă la tratament medical. 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. Din studiu au fost excluși copiii cu disfuncții de tranzit și evacuare intestinală, geneza cauzală a cărora rămânea neverificată. Ca urmare, între anii 2008-2015 au fost examinați clinico-paraclinic 549 nou-născuți și sugari cu disfuncții de tranzit și evacuare intestinală, dintre care la 84 copii (15,3%) s-a confirmat MH. Aceștea au constituit lotul de bază al studiului respectiv (lotul I). Concomitent, în baza evaluării documentației medicale arhivate pe perioada anilor 1990-2007, noi am depistat 40 de copii cu aceeași limită de vârstă, care în antecedente au fost asistați medico-chirurgical pentru MH, constituind în studiul nostru lotul de referință (lotul II). Astfel, în total, noi am evaluat 124 pacienți cu MH, vârsta cărora nu depășea 12 luni de viață. 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. Schema de evaluare a pacienților în lotul de bază a prevăzut supravegherea lor la 1, 3, 6, 9 și 12 luni, apoi fiecare 6 luni pînă la finisarea tratamentului. Perioada de evaluare postoperatorie varia de la 1,8 pînă la 7,2 ani, constituind în mediu 4,5 ±2,7 ani. Analiza datelor clinico-paraclinice a fost efectuată recent postoperator, la 2, 4 și 6 ani după intervenția chirurgicală.

Pacienții au fost cercetați după un protocol unic, care cuprindea toată informația, inclusiv: datele anamnestice, antecedentele heredo colaterale, date despre istoricul maladiei, influența unor factori agravanți, indicii hemodinamici și cei funcționali ai sistemului cardio-pulmonar, indicatorii dezvoltării fizice a copilului, tratamentul urmat anterior și eficacitatea lui, evaluarea agravării simptomatice generale și locale în raport cu debutul bolii. Procesul de examenare a pacienților incluși în studiu viza evaluarea particularităților clinico-paraclinice ale bolii la această limită de vârstă, estimarea principalelor mecanisme patogenice și compensatorii de adaptare în ambele loturi. Acest studiu a fost efectuat în corespundere cu protocolul elaborat special, care a vizat anchetarea și examenarea clinico-paraclinică complexă în conformitate cu schema prezentată în Fig. 2.1.

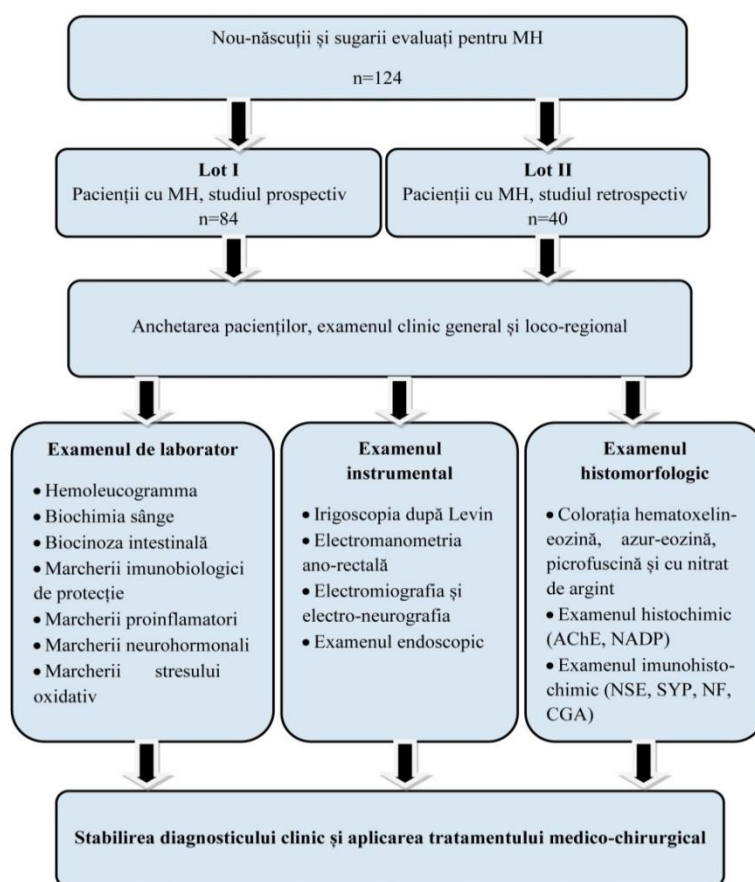


Fig. 2.1. Schema de evaluare clinico-paraclinică a pacienților incluși în studiu

Design-ul general al cercetărilor din cadrul acestei teze este tradițional pentru profilul disciplinelor chirurgicale, incluzând în amploarea sa etapa preoperatorie, intraoperatorie și cea postoperatorie a asistenței diagnostic-curative acordate pacientului. Fiecare etapă a fost analizată prin prisma modificărilor medico-biologice depistate și valoarea lor informativ-diagnostică în argumentarea obiectivă a stării bolnavului, evoluției bolii și eficienței curative.

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.

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:						
anastomoză cecorectală	1	1,2	–	–		
anastomoză iliorectală						
după Duhamel	3	3,6	–	–		

Conform datelor prezentate în tabelul 2.1 repartitia pacienților după sex în ambele loturi este practic identică, băieții constituind 70,2%, iar fetițele 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%).

În pofida faptului că incidența aganglionezei forma lungă și ultralungă a fost într-un număr redus de cazuri, aceste forme prezentau o evoluție clinică foarte gravă, cu semne de enterocolită obstructivă și intoxicație endogenă vădită, fapt ce complica asistența lor medico-chirurgicală.

Suferința clinică în raport cu momentul adresării pacientului în instituția noastră varia după durată, de la un caz la altul, în funcție de caracterul clinico-evolutiv al bolii și localizarea anatomo-topografică a segmentului afectat. Majoritatea nou-născuților și sugarilor (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. În 10,3% din cazuri derularea procesului patologic corespundea perioadei de adaptare fiziologică a nou-născutului, fapt ce sporea riscul pentru intervenția chirurgicală. De menționat și faptul că 2,6% din cei internați și supuși ulterior intervenției chirurgicale aveau ponderea mai mică de 2500gr și prezentau semne de prematuritate de diferit grad. În defavoarea evoluției clinice a bolii, pregătirii preoperatorii și asistenței anestetico-chirurgicale, își aduceau aportul așa patologii ca trauma perinatală (27,8%), afecțiunile hipoxice intranatale (17,8%), frecvența înaltă a infecției cu și fără manifestări septico-piemice (37,5%). De rând cu aceste patologii, după cum arată anchetarea efectuată, la 13,7% din contingentul respectiv de bolnavi au fost depistate malformații asociate și aberații cromozomiale (sindrom Down etc).

Majoritatea copiilor au fost operați după stabilizarea situației clinice și redresarea statutului biologic general. Variantele tehnice la care am recurs (tab. 2.1) erau determinate de particularitățile clinico-evolutive ale cazului, localizarea și extinderea zonei aganglionare. Operațiile prezentau risc anestetico-chirurgical de gradul III, IV, deaceia, era importantă asigurarea unei pregătiri preoperatorii generale și limitrofe maximal efective.

În asigurarea asistenței anesteziologice s-a folosit metoda combinată total intravenoasă prin infuzie continuă (TIVA)

2.2. Metode de cercetare

Pentru realizarea scopului tezei au fost utilizate metode de cercetare specifice, validate pe plan internațional și utilizate la etapa contemporană în studii similare de către școlile de chirurgie pediatrică din lume.

Volumul investigațiilor clinico-paraclinice folosite în acest studiu este sistematizat și prezentat în Fig. 2.2. Conform caracteristicilor informativ-diagnostice metodele respective sunt 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.

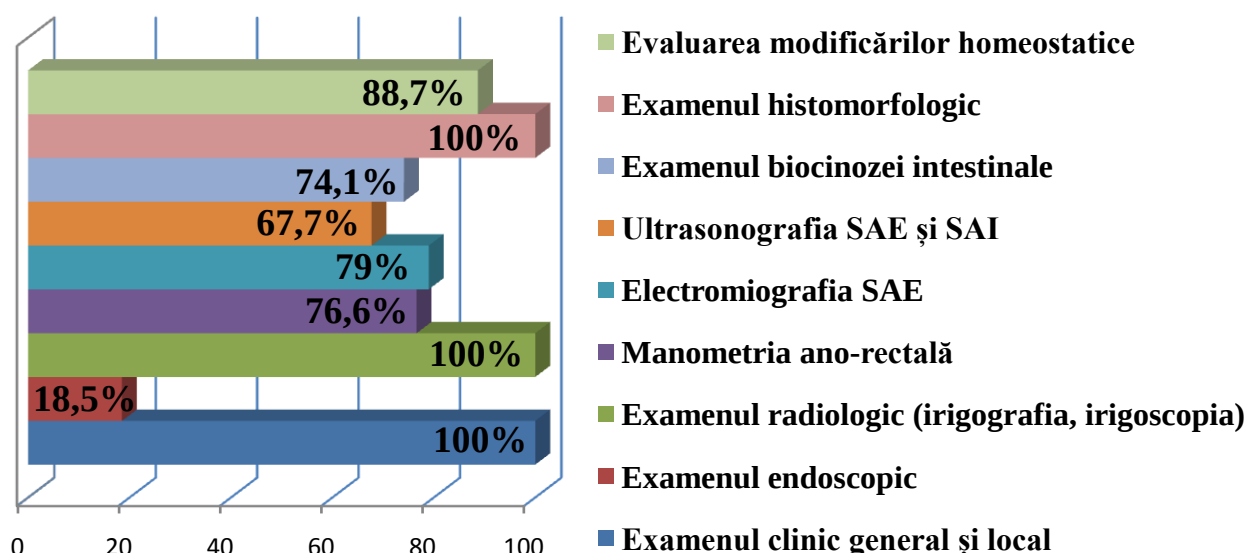


Fig. 2.2 Examenările clinico-paraclinice generale și limitrofe aplicate în studiu

Manifestările clinice generale și limitrofe de la debutul bolii până la momentul spitalizării au fost evaluate la toți cei 124 pacienți. Inspecția clinico-fizică loco-regională a fost codificată și inclusă în fișa-anchetă, care viza evaluarea antecedentelor premorbide (abnormalitățile sarcinii, nașterii și patologii suportate în perioada postnatală), evaluarea statutului somatic în funcție de vârsta copilului și durata procesului patologic. O deosebită atenție s-a acordat simptomelor ce indicau la patologia în cauză, complicațiile supraadăugate și afecțiunilor concomitente. Rezultatele acestui studiu au servit suport clinic pentru elaborarea algoritmului de diagnostic diferențial și a schemei de lucru a tratamentului medico-chirurgical. La etapa postoperatorie, informația clinico-paraclinică elucida eficiența tratamentului aplicat și monitoriza complicațiile recent după intervenția chirurgicală și la distanță.

Examenul endoscopic (fibroesofagogastroduodenoscopia, video rectoromanoscopia) s-a utilizat selectiv pentru excluderea sau confirmarea supecției patologiilor digestive concomitente și prelevarea specimenelor tisulare pentru examenul histomorfologic și histochimic preoperator.

Imagistica radiologică a fost aplicată individual, reieșind din informația clinico-paraclinică obținută. O primă informație asupra patologiei evaluate se obținea prin examenul radiologic panoramic al abdomenului. Evidențierea și caracteristica anatomo-topografică a zonei afectate era apreciată în baza irigografiei sau a irigoscopiei hidrostatice funcționale dozate după Levin. Obligatorii erau trei imagini radiografice: antero-posterioară la umplere, în poziți laterală și antero-posterioară după evacuare.

Testarea manometrică s-a efectuat la aparatul de monitoring funcțional al tractului digestiv Dyno Compact Smart (Fig. 2.3), folosind un cateter anorectal micromanometric de silicon (Fig. 2.4) cu diametrul exterior de 2 mm. La capătul cateterului era amplasat un balon de silicon, iar pe părțile laterale a cateterului se localizau orificiile a patru canale de înregistrare a presiunii anale și rectale, intervalele dintre ele fiind de 5 mm și un canal plasat în ampula rectală

pentru testarea manometrică a presiunii intrarectale. Canalele de înregistrare erau perfuzate cu apă distilată cu un flux de 0,5 ml/min. Pacienții inițial erau pregătiți pentru examenare, prin aplicarea de clistere evacuatorii cu 2 ore înainte de testare. În timpul procedurii pacientul era plasat pe spate și după o perioadă de acomodare (10-15 min.), în balonul rectal se insufla rapid un volum de 5 ml aer, care treptat se completa cu volum suplimentar a câte 2 ml, dar nu mai mult de 20 ml. Informația obținută a permis caracteristica cantitativă și calitativă a activității funcționale a regiunii rectoanale. Indicele evaluat a fost reflexul rectoanal de inhibiție (RRAI), care se considera pozitiv în cazul căderii presiunii anale la extinderea balonului introdus intrarectal cu diferite volume de aer ce se înregistra consecutiv de 3-4 ori. RRAI pozitiv excludea MH. La etapa postoperatorie, testarea electromanometrică a indicilor funcționali rectoanali a servit drept criteriu obiectiv de argumentare a competenței funcționale a ampulei rectale neoformate și a sfincterilor canalului anal.



Fig.2.3 Aparatul Dyno Compact Smart



Fig.2.4 Cateter anorectal micromanometric de silicon pentru manometrie anorectală la nou-născuți și sugari

Profilometria electromiografică a regiunii rectoanale, efectuată la aparatul Neuropack 2 firma Nihon Kohden (Japonia), viza testarea funcțională a aparatului neuromuscular de conținere la etapa pre- și postoperatorie pentru verificarea integrității lor funcționale și aprecierea eficienței tratamentului de reabilitare funcțională a copiilor operați. În studiu a fost folosit un electrod bipolar de o construcție specială din ebonită cu o lungime de 40 mm și diametru 12 mm pe suprafața laterală a căruia erau plasați doi electrozi pentru recepția contracțiilor la excitarea ampulei rectale. Totodată, examenul electromiografic al complexului rectoanal viza verificarea insuficienței activității de contracție reflexogenă perineală, precum și a modificărilor potențialelor unităților motorii (PUM) în sfincterul anal extern, folosind electrodul-ac.

Scanarea ultrasonografică a canalului anal s-a efectuat la etapa postoperatorie folosind un sensor cu diametru 16 mm, puterea de pătrundere 2-5 cm și capacitatea de scanare 7,5 MHz. Pacientul era poziționat lateral pe stânga, cu introducerea endorectală a sensorului lubrifiat, ce permitea obținerea unui șir de imagini a canalului anal și părții distale a ampulei rectale. Identificarea stării sfincțerelor anale se efectua după specificul ecografic a țesuturilor sănătoase și celor sclerozate. În așa mod se verificau leziunile structurale anatomice ale formațiunilor musculare responsabile de continență. Combinarea informației respective cu datele examenului neurofuncțional permitea aprecierea comparativă a gradului de lezare anatomo-funcțională loco-regională a diferitor metode chirurgicale-tehnice de corecție și eficienței recuperării funcționale a sfincțerelor anale la etapa postoperatorie.

Aprecierea modificărilor microbiocenozei intestinale s-a efectuat în baza examinării maselor fecale în conformitate cu metoda Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. [6]. Cantitatea microorganismelor se exprima în logaritme zecimale a cifrelor absolute de colonii bacteriene într-un gram de fecale (lg CB/gr). Gravitatea disbacteriozei intestinale a fost apreciată după sistemul de patru grade al disbacteriozei, conform clasificării Куваева И. Б., Ладодо К. С. [19]. Gradul I se manifesta numai prin scăderea moderată a florei protectoare; gradul II – se caracteriza prin micșorarea pronunțată a bifidobacteriilor pe fundalul normal sau ușor scăzut al lactobacteriilor și modificării calităților fermentative ale colibacilului; gradul III – faza agresiiei florei aerobe; gradul IV – faza disbiozei asociative, care se caracteriza prin disbalanța microbiocenozei intestinale cu schimbarea raportului cantitativ al grupelor microbiene de bază. La 15 nou-născuți cu MH examenul biocenozei colonice a fost evaluat după următoarea schemă: la 5-10 zile de viață (lotul I), la 10-20 zile de viață (lotul II) și la 20-30 zile de viață (lotul III).

Evaluarea modificărilor microbiologice în biosubstratele cercetate la 19 nou-născuți cu MH s-a efectuat prin metoda microbiologică tradițională conform ordinului nr. 535 „Despre unificarea metodelor microbiologice (bacteriologice), utilizate în laboratoarele clinic-diagnostice ale instituțiilor curative profilactice”. Însămânțările din nazofaringe, ombelic, plaga chirurgicală erau efectuate pe geloză-sânge, medii JSA, Endo și Saburo, mediul Tioglicolic, Enterococ-agar. În depistarea stafilococilor, streptococilor, enterobacteriilor și bacteriilor gram-negative nefermentative (BGNN) inclusiv *Pseudomonas aeruginosa* s-a recurs la folosirea metodei cantitative de analiză pe medii nutritive selective.

Sistemul imunobiologic de protecție a fost studiat în baza caracteristicilor imunității celulare, humorale și factorilor nespecfici de protecție. S-au analizat modificările indicilor leucocitari, limfocitari și sistemului imunității celulare (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD20). Indicii imunității celulare s-au apreciat prin imunofluorescență indirectă cu anticorpi monoclonali, utilizând panoul monoclonar CD3 (T-total), CD4 (TFR), CD8 (TFS), pentru T-limfocite și subpopulațiile acestora, CD20 pentru limfocitele B („MedBioSpectr”, Moscova) și

raportul dintre valorile limfocitelor cu funcție T-helper și T-supresor (CD4/CD8, TFR/TFS) pentru verificarea indicelui imunoreglator (IR).

În cadrul imunității umorale s-a studiat conținutul seric al IgA, M, G responsabile de imunitatea antibacteriană prin metoda imunoenzimatică (ELISA).

Concentrația interleuchinelor (IL-1 β , IL-4, IL-8) s-a efectuat prin metoda imunoenzimatică (ELISA) cu setul standard DRG International Inc. SUA.

Activitatea fagocitară a neutrofilelor s-a cercetat după metoda Сепиашвили Р. Г. care a permis aprecierea procentului activității fagocitare a neutrofilelor și indicii fagocitozei [25]. Proteina C-reactivă (PCR) s-a apreciat prin metoda spectrofotometrică cu utilizarea latexului.

Sistemul oxidativ, antioxidant și indicii activității enzimelor celulare. Componentele stresului oxidativ și ale activității antioxidante au fost determinate în baza spectrofotometriei, prin metoda hemiluminescentă indusă БХЛ-06, elaborată de Centrul științific „Биоавтоматика”. Gradul de peroxidare a lipidelor a fost evaluat prin dozarea dialdehidei malonice (DAM), produsul principal al peroxidării lipidelor (POL) și activității antioxidante (AAO) de neutralizare a radicalilor liberi oxidativi, verificarea indicelui de protecție antioxidantă (IPA), după metoda spectrofotometrică M. Mihana și M. Vehyama în modificarea Коробейников [18]. În acest context au fost evaluate modificările serice și eritrocitare a glutathionperoxidazei (GP), glutathionreductazei (GR), catalazei (C) și superoxiddismutazei (SOD). Indicii activității enzimelor celulare SDH, GFDH, LDA, D au fost evaluați prin metoda citochimică descrisă de Р.П. Нарциссов [21].

Examinarea histomorfologică a inclus colorația cu hematoxelin-eozină; azur-eozină, picrofuscină după Ira Van Gieson; evidențierea structurilor colagene prin colorația Trichrom Masson; examenul histochemic la AChE după Karnovsky-Roots și NADH-diafarază; examenul prin impregnare cu nitrat de argint după metoda Bilschowsky-Gross; examenul imunohistochemic cu anticorpi monoclonali și policlonali „Dako” pentru enolaza neurospecifică (NSE), proteina neurofilamentară (NFP), sinaptofizina (SYP) și cromatogranina (CGA). Metodele date au fost aplicate selectiv, în dependență de specificul cazului clinic, modalitatea prelevării materialului bioptic și scopul testării. Toate examenele histomorfologice prezentau valoare informativă în plan diagnostic.

2.3. Caracteristica metodelor de prelucrare statistică a materialului

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.

2.4. Concluzii la capitolul II.

1. În studiul nostru este prezentată caracteristica generală a pacienților cu MH din loturile luate în cercetare. Sunt descrise criteriile obiective de comparabilitate și includere în loturi.
2. Este utilizată metoda de calculare a numărului reprezentativ de pacienți în ambele loturi pentru a demonstra veridicitatea variantei de tratament.
3. Sunt descrise detaliat metodele de laborator și instrumentale utilizate în studiu conform standardelor pentru cercetări contemporane.
4. Prelucrarea statistică a fost efectuată folosind metode moderne, general-acceptate și softul „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.

Studiul datelor de anchetă referitor la debutul și evoluția bolii la nou-născuții și sugarii din ambele loturi luate în cercetare denotă că în 84,6% din cazuri, semnele clinice la etapa precoce se manifestau chiar din primele zile de viață, pe când, stabilirea diagnosticului a avut loc, în mediu, la vârsta de $6,2 \pm 1,8$ luni, iar, în formele clinico-evolutive moderate ale bolii copiii ajungeau în evidența medicului tardiv, la vârsta de $7,9 \pm 1,5$ luni, față de copiii cu forme severe – $2,8 \pm 1,3$, ($P < 0,001$). Dacă în lotul de control, evaluat în perioada anilor 1990-2007, consultația chirurgului era acordată în mediu la vârsta $9,2 \pm 1,2$ luni, atunci, în lotul de bază (84 pacienți) chirurgul era implicat în stabilirea diagnosticului, în mediu, la vârsta $3,4 \pm 1,1$ luni ($P < 0,001$).

De menționat că pentru asigurarea unui tratament chirurgical oportun al MH în perioada de nou-născut, un rol de bază îl deține diagnosticul precoce.

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. S-a constatat că indiferent de vârstă, durata bolii, prezența complicațiilor patologiei de bază, comorbidităților și altor factori de fond pentru MH erau caracteristice un șir de modificări patologice generale și limitrofe, gravitatea cărora varia de la caz la caz (Fig. 3.1).

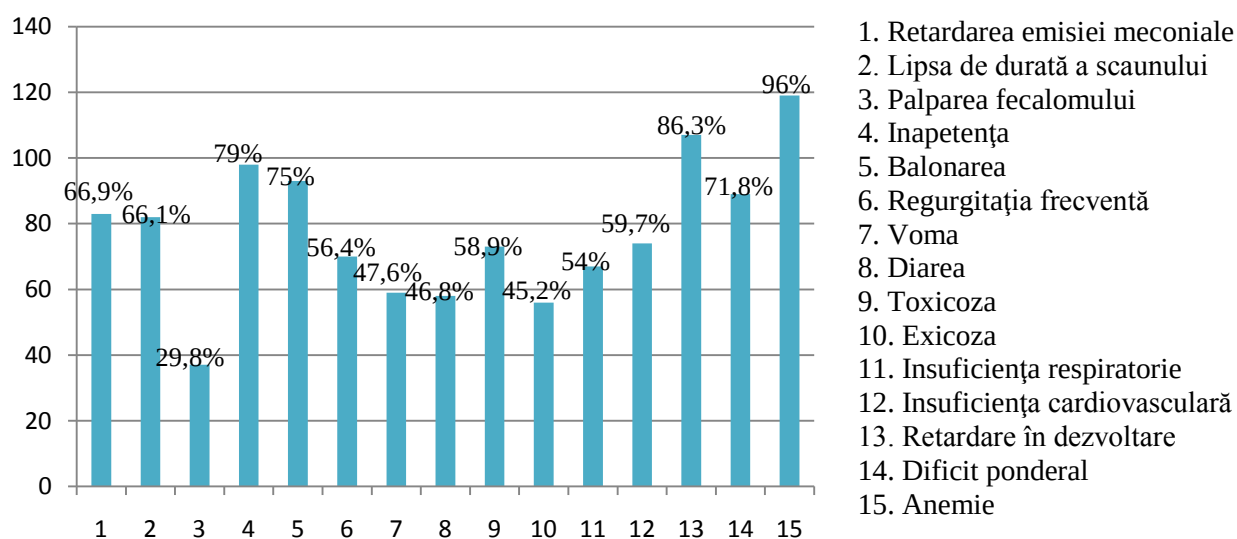


Fig. 3.1. Manifestările clinice în MH la nou-născuți și sugari

Prezența semnelor clinice din figura 3.1, depistate în anamneza nou-născuților și sugarilor cu MH, a contribuit la un diagnostic precoce, urgentarea consultației chirurgului și organizarea unui examen clinico-paraclinic special care a confirmat sau a exclus suspecția dată.

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. Totodată, acești copii se internau în instituțiile medicale teritoriale și centrale cu diagnosticul de enterocolită ulcero-necrotică, infecție intrauterină, ileus meconial, leziuni hipoxico-traumatice perinatale etc., fapt ce a condiționat un diagnostic eronat. Am demonstrat că pentru a evita eșecul diagnostic, este important de a evalua la câte ore după naștere a avut loc emisia meconială. 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.

Monitorizarea nou-născuților și sugarilor cu MH a scos în evidență că 30,6% din pacienți sufereau de 2 sau mai multe afecțiuni concomitente (Fig. 3.2).

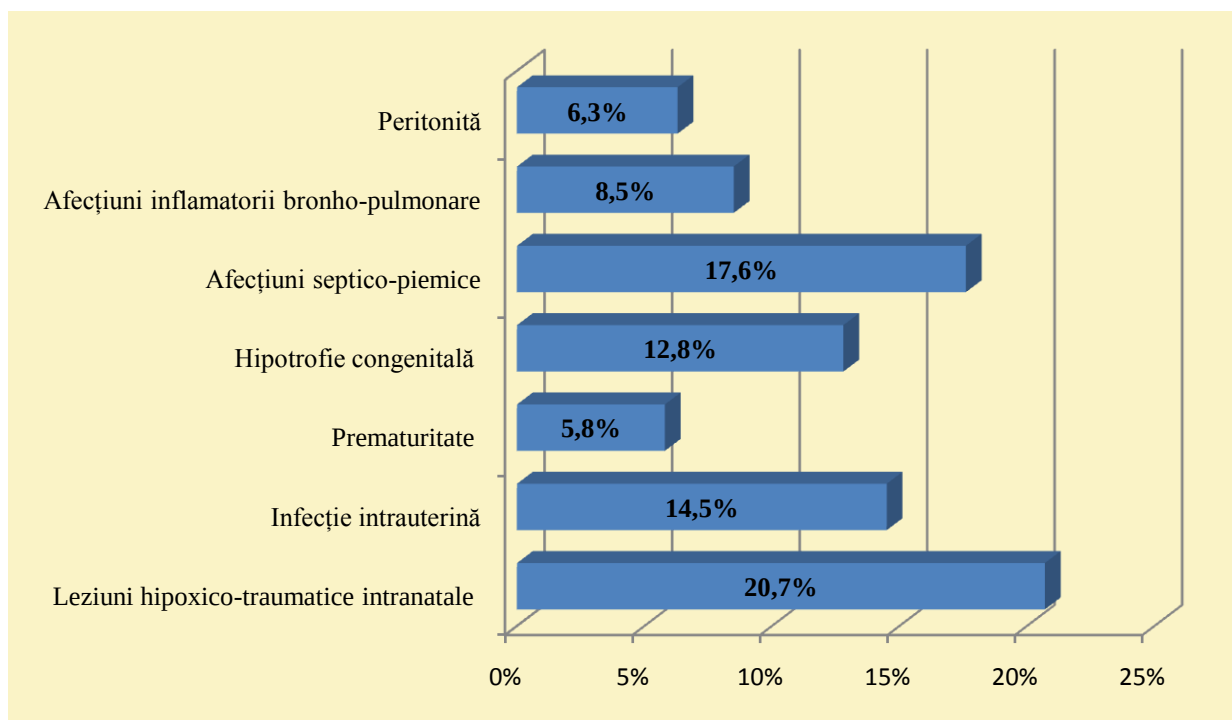


Fig. 3.2. Afecțiuni concomitente și asociate în MH la nou-născuți și sugari

Din datele diagramei rezultă că 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%). Patologiile enumerate prezentau un risc major pentru viața copiilor și necesitau acțiuni curative complexe pentru evitarea complicațiilor și deceselor. În plus, afecțiunile descrise mai sus au complicat diagnosticul diferențial al MH. S-a constatat, că la etapele primare de evaluare a acestor copii, medicii erau

preocupați de diagnosticul și tratamentul afecțiunilor neo-natale din figura 3.2., recurgând la efectuarea unui șir de investigații de rutină, care au condiționat întârzierea asistenței chirurgicale. Prin urmare, medicul specialist s-a implica în procesul diagnostico-curativ doar la agravarea stării, odată cu apariția semnelor clinice concludente de ocluzie intestinală, exicoză, vomă etc.. Ca rezultat, la momentul adresării la chirurg, copii depășeau sau erau la limita perioadei de nou-născuți. Astfel, întârzierea stabilirii diagnosticului MH era, nu atât rezultatul adresării tardive la medic, cât nerespectarea algoritmului de diagnostic, acestea fiind niște particularități distinctive în diagnosticul MH la nou-născuți.

Pentru a compara manifestările clinice generale și locoregionale ale bolii în perioada anilor 1990-2007 și 2008-2015, s-a evaluat structura și frecvența simptomelor clinice a MH în lotul de bază și cel de referință. S-a constatat că la debutul bolii au fost prezente: retardarea emisiei meconiale, lipsa de durată a scaunului (3-5 zile), inapetența, meteorismul, voma, diareea, toxicoza, exicoza, insuficiența respiratorie (tahipneea, dispneea), cardiovasculară (tahicardia, puls frecvent și slab) etc. (figura A. 2.1).

Rezultatele cercetării arată că, comparativ cu perioada anilor 1990-2007, în lotul de bază (2008-2015), grație informării cadrelor medicale din teritoriu, s-a reușit un diagnostic mai precoce al MH, inclusiv al formelor subtotală și totală. În lotul de bază manifestările clinice generale și locale ale bolii, după gravitatea lor, erau puțin mai moderate față de cele depistate în perioada 1990-2007. Astfel, la internare copiii prezentau o stare clinică relativ gravă, cu simptome moderate de toxicoză și exicoză. În lotul de bază erau înregistrată mai rar prezența fecalomilor (26,2% față de 37,5%), balonarea (66,7% față de 92,5%), toxicoza (48,8% față de 80,0%), exicoza (32,1% față de 72,5%), insuficiența respiratorie (46,4% față de 70,0%) și cardiovasculară (52,4% față de 75,0%). Toate acestea au permis un diagnostic mai precoce, evitând complicațiile grave ale MH.

Studiul clinic propriu relevă că la nou-născuții cu zone extinse de aganglionoză, MH mai frecvent se manifestă prin meteorism, distensie abdominală, reținere de durată a evacuării intestinale, vomă cu conținut de stază, diaree cu striuri de sânge, semne de enterocolită obstructivă și peritonită etc. (Fig. 3.3).



Fig. 3.3. Pacientul T., vârstă 18 zile, prematur (masa 1700 g), MH forma acută



Fig. 3.4. Pacientul P, 3 luni. MH forma rectal-sigmoidală, complicat cu enterocolită obstructivă

Pentru aganglionoză extinsă este caracteristică forma acută a bolii cu instalarea precoce a intoxicației, deshidratării, enterocolitei obstructive etc..

Prematuritatea și infecția intrauterină concomitentă, în contextul evoluției acute a MH, dezvoltă insuficiență cardiovasculară și respiratorie, făcând imposibilă asistența chirurgicală radicală la această limită de vârstă.

În 15 (17,9%) cazuri din lotul de bază, în urma evoluției firești a MH, ca rezultat al erorilor diagnostice, chirurgul a fost implicat în procesul diagnostico-curativ cu întârziere, doar la etapa agravării stării pacientului, odată cu apariția semnelor evidente de ocluzie intestinală, enterocolită obstructivă și altor simptome grave (Fig. 3.4).

Cercetările noastre arată că în 63,8% din cazuri, agravarea manifestărilor clinice a bolii s-a înregistrat spre sfârșitul perioadei de nou-născut, semnele clinice de bază rămânând: scaunul o dată la 3-4 zile; necesitatea utilizării clisterelor evacuatorii sau stimularea anală pentru declanșarea defecației; meteorismul; disconfortul; agitația; anorexia etc. (Fig. 3.5).



Pacientul A, vârsta 28 de zile



Pacientul B, vârsta 30 de zile

Fig. 3.5. Nou-născuți cu formă acută a MH

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.

Pentru perioada de sugar au fost caracteristice și alte complicații, ca retardarea în dezvoltarea fizică, pierderea ponderală, anemia și disbacterioza cu consecințele lor.

Prezența concomitentă a altor malformații congenitale ale tractului digestiv, făcea diagnosticul precoce al MH și mai dificil (Fig. 3.6). În 4 (4,8%) cazuri din pacienții lotului de bază MH a fost asociată cu atrezie duodenală, sindromul Ladd, membrană duodeno-jejunală perforată.

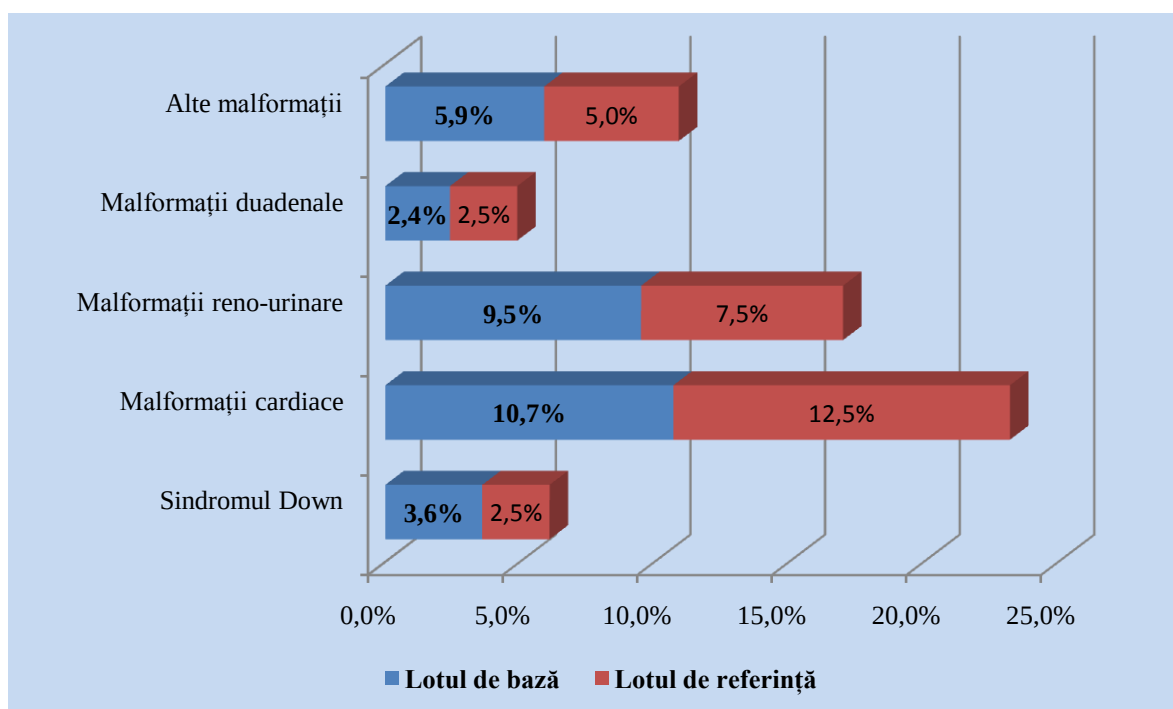


Fig. 3.6. Bolile genetice și malformațiile congenitale asociate MH

Manifestările clinice specifice pentru aceste malformații făceau tabloul clinico-evolutiv al MH atipic, diminuându-i informativitatea diagnostică. Inițial, diagnosticul a fost ratat din cauza că pe prim plan în clinica bolii prevalau simptomele altor malformații organice ale tractului digestiv care au necesitat intervenție chirurgicală de urgență. Ulterior, evaluarea postoperatorie și la distanță a scos în evidență simptome clinice caracteristice pentru MH în baza cărora s-a stabilit diagnosticul și s-a intervenit chirurgical. 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 punea pe evidențierea semnelor patognomonice ale bolii.

Din informația acestui studiu rezultă că una din cauzele dificultăților diferențial diagnostice în MH la nou-născuți și sugari a fost neglijarea și ignorarea primelor manifestări clinice ale bolii. La copiii cu complicații asociate patologiei de bază și maladii concomitente, managementul diagnostic-curativ era special adaptat la caz.

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. Explorarea clinică generală și locală pune la dispoziția medicului suficientă informație pentru un diagnostic de prezumție, chiar din primele ore de viață a copilului. Suspectarea MH obligă medicul de a efectua examenul paraclinic multimodal pentru confirmarea sau excluderea patologiei de bază.

3.2. Importanța informativ-diagnostică a imagisticii radiologice și neurofiziologice în argumentarea diagnosticului maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari.

Evaluarea 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 (Fig. 3.7). Concomitent, au fost vizualizate un șir de alte semne radiologice caracteristice pentru ocluzia intestinală și enterocolita obstructivă, așa ca distensia anșelor intestinului subțire și a colonului (97.5%), obstrucția cu mase fecale (58,6%) etc..

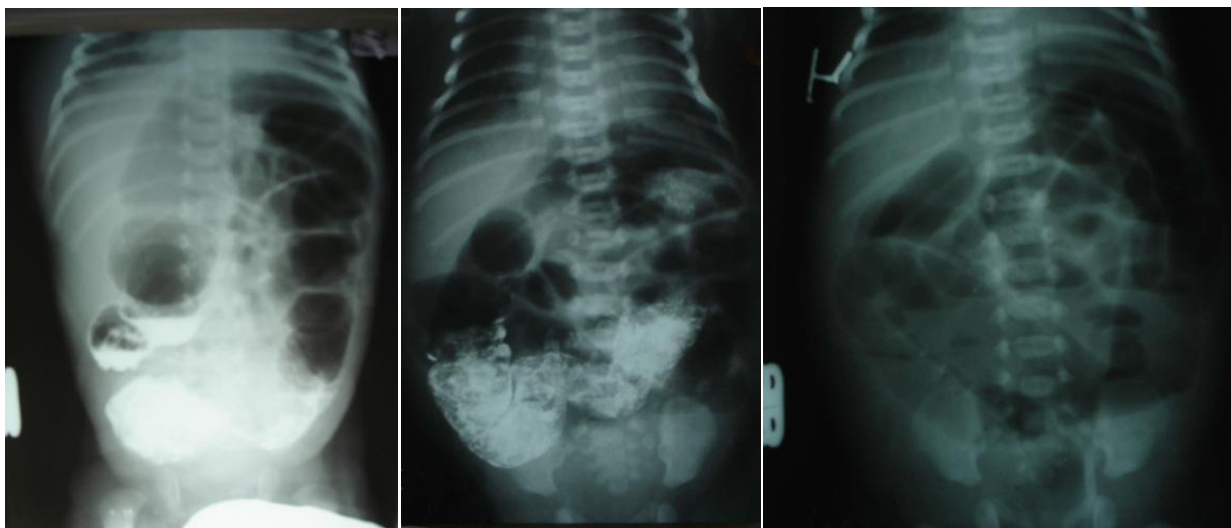


Fig.3.7. Radiografia panoramică a cavității abdominale în MH la nou-născuți și sugari

Pentru obstrucția intestinală joasă, ca rezultat a MH, a fost caracteristică opacitatea zonei hipogastrice cu dilatarea anșelor intestinale și a stomacului. Pentru obținerea acestei informații, radiograma panoramică era efectuată exclusiv în poziția verticală a pacientului. Semnele radiologice enumerate nu erau patognomice MH, fiind concludente și pentru alte malformații congenitale ale tractului digestiv, care se manifestau prin ocluzie intestinală. Deoarece, acești copii frecvent erau internați de urgență, cu semne clinice de abdomen acut și cu suspecție la ocluzie intestinală, o parte din ei, erau supuși intervenției chirurgicale prin laparotomie explorativă. Desigur, actul chirurgical, în cazul MH, era nejustificat, însă, decizia era argumentată de lipsa scaunului, prezența vomei repetate, semnelor de iritație peritoneală și distensiei abdominale. Confuzul diagnostic putea fi evitat prin aplicarea irigografiei sau irigoscopiei, însă, în situațiile respective aceste examinări erau contraindicate, necesitând stabilizarea stării și combaterea enterocolitei obstructive, care condiționa tabloul clinic de abdomen acut.

Atunci când pacienții erau internați programat, cu suspecție 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, dintre care la 92,7% s-a efectuat irigoscopia cu irigografie selectivă, iar la 7,3% – irigografia. În studiul nostru s-a acordat preferință examenului irigoscopic după Levin, deoarece tehnica dată permitea administrarea dozată a masei baritate și evaluarea constantei

colonice după formula $K = \frac{V \times R \times k}{H}$ unde K – constanta colonică, V – volumul colonului în ml, R – diametrul rectului măsurat în profil, k – coeficientul de eroare a aparatului, H – talia corpului.

Conform acestor estimări, constanta colonică la copiii practic sănătoși avea valori până la 30 unități. Depășirea acestui indice, în limita 30-45 unități, indică la un megadolicocolon de gradul I, 45-60 unități denotă megadolicocolon de gradul II și > 60 unități – megadolicocolon de gradul III. Totodată, irigoscopia dozată după Levin pune în evidență reflexului rectoanal de adaptare (RRA) și extinderea zonei aganglionare. S-a constatat că la 39,1% din copiii evaluați a fost depistat megadolicocolon de gradul I, la 41,8% – megadolicocolon de gradul II și la 19,1% – megadolicocolon de gradul III, ce denotă că majoritatea copiilor erau internați în subdiviziunea noastră pentru asistență chirurgicală, deja, cu modificări grave în segmentul suprastenotic de colon. 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 studio, au fost: simptomul de pâlnie 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.3.8).

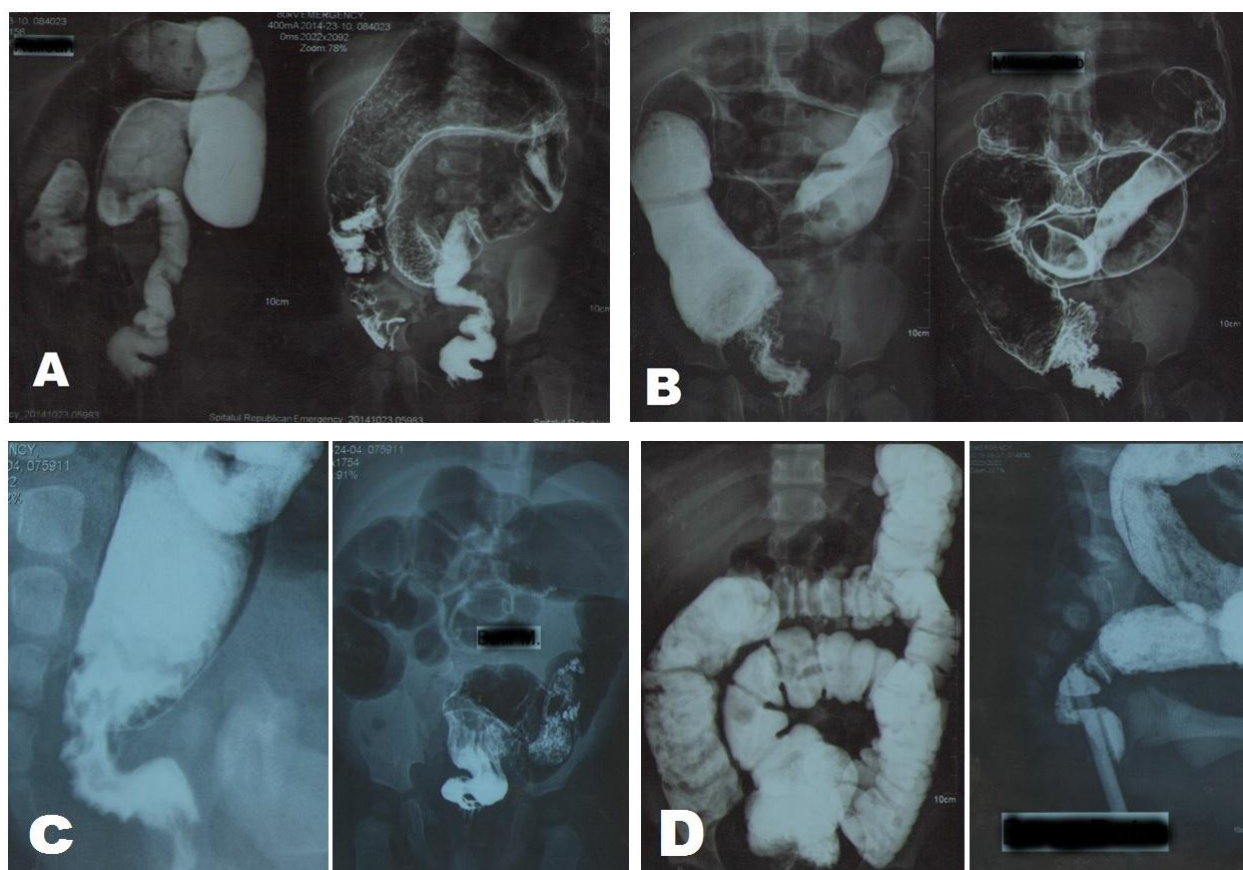


Fig. 3.8. Irigografia cu masă baritată. A – aganglioniă sigmoidală subtotală cu megadolicocolon suprastenotic de gradul IV la umpler și după evacuare. B, C – aganglioniă rectală cu megadolicocolon suprastenotic de gradul III-IV la umplere și după evacuare. D – aganglioniă rectală joasă cu megadolicocolon suprastenotic de gradul III la umplere și după evacuare

De rând cu simptomele radiologice specifice MH, au fost depistate și modificări radiologice ale cadrului colic, care, în mod indirect, complectau diagnoza: scurtarea canalului anal, dispariția conului rectal, dilatația spațiului retrorectal etc.. Concomitent, imagistica radiologică pune în evidență modificări anatomice dimensionale, de poziție și localizare pe cadrul colic, informație incertă pentru identificarea cu siguranță a MH. Deși, imagistica radiologică nu reflectă fiziopatologia bolii, aceste semne evocă probabilitatea afectării motilității colonice. În acest plan, examenul electromanometric al regiunii rectoanale completează investigația radiologică, contribuind la stabilirea diagnosticului corect.

Parametrii manometrici, corelarea lor cu tabloul clinic, examenul irigoscopic și histomorfologic au fost evaluați la 154 pacienți suspecți pentru MH. Conform vârstei, pacienții au fost divizați în 2 loturi. Primul lot a inclus 42 nou-născuți cu vârsta cuprinsă între 10-28 zile, care prezentau constipație severă din prima zi de viață. Lotul doi a cuprins 112 sugari cu vârsta 1-12 luni. Lotul martor l-au constituit 15 copii de aceeași vârstă fără disfuncții de tranzit și evacuare intestinală. Deoarece nu am înregistrat diferențe statistice importante referitor la volumul de aer necesar inducerii RRAI, precum și între valorile amplitudei și duratei acestui reflex, grupa martor a inclus atât nou-născuții, cât și sugarii. Din cei 154 copii examenați electromanometric, MH a fost validată prin examenul histomorfologic la 95 copii, dintre care 13 – nou-născuți și 82 – sugari. 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 sugarii 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 rectală restantă M+/-m mmHg	Presiunea anală		Durata contractării SAE sec	Lungimea canalului anal M+/-m cm
			bazală M+/-m mmHg	contractia SAE M+/-m mmHg		
Nou-născuți	13	12,4±1,7*	34,6±10,4*	31,4±1,5***	6,8±0,3**	2,4±0,5
Sugari	82	12,2±1,5*	35,2±10,8*	31,7±1,7***	7,1±0,5**	2,6±0,8
Martori	15	11,6±1,9	28,9±8,5	55,2±0,8	5,4±0,3	2,6±0,7
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001						
P ₁ – nou-născuți; P ₂ – sugari; P – martori						

Rezultatele obținute la examenul presiunii bazale anale în grupa de nou-născuți denotă că valoarea ei pendulează între 25-46 mmHg, media fiind $34,6 \pm 10,4$ mmHg. La 3 (23,07%) din 13 nou-născuți cu MH, presiunea bazală anală era mai redusă decât la copiii din lotul martor. Aceiași tendință de creștere a presiunii bazale anale s-a înregistrat și în grupa sugarilor, media constituind $35,2 \pm 10,8$ ($P < 0,05$). În ceea ce privește media presiunii bazale anale între grupul de nou-născuți și sugari, diferență statistică semnificativă nu s-a înregistrat. Este deja demonstrat că anatomic apariția presiunii anale bazale în 85% este determinată de activitatea sfincterului anal intern (SAI) și doar în 15% de funcția sfincterului anal extern (SAE). Creșterea presiunii bazale în canalul anal, în viziunea noastră, indică la modificări structurale și funcționale a SAI. Aceste valori prezintă interes nu numai în plan diagnostic dar și curativ, deoarece păstrarea integrității SAI inert, la etapa postoperatorie, poate condiționa persistența constipației. În ce privește presiunea anală la contracția sfincterului anal, interpretarea valorilor obținute sunt neconcludente, deoarece contracția SAE este reflectorie și nu depinde de conștiența copilului. Cu toate acestea, am înregistrat o diminuare semnificativă a presiunii anale la contracția SAE, atât la nou-născuți, cât și la sugari, în comparație cu martorii ($P < 0,001$). Informația respectivă permite de a conchde că diminuarea potențialului funcțional a SAE este rezultatul traumei și extinderii excesive în procesul asigurării evacuației forțate a colonului distal. Parametrii duratei de contracție reflectorie, în cazul MH, cresc, comparativ cu lotul martor ($P < 0,01$). Conform cercetărilor noastre, lungimea canalului anal la nou-născuții și sugarii afectați de MH nu diferă de datele respective la copiii sănătoși ($P > 0,05$).

Indicele diagnostic patognomonic pentru confirmarea sau excluderea MH a fost RRAI, care prezintă modificarea presiunii intraluminale 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. 3.9). RRAI pozitiv a fost înregistrat la toți cei 15 copii, care au format lotul martor și la 63 pacienți examenați pentru suspexie la MH. La un examen mai aprofundat ce a rezultat din discordanța 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.

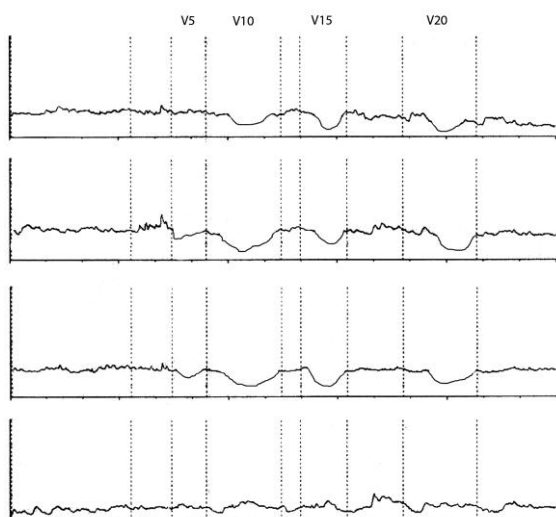


Fig. 3.9. RRAI pozitiv

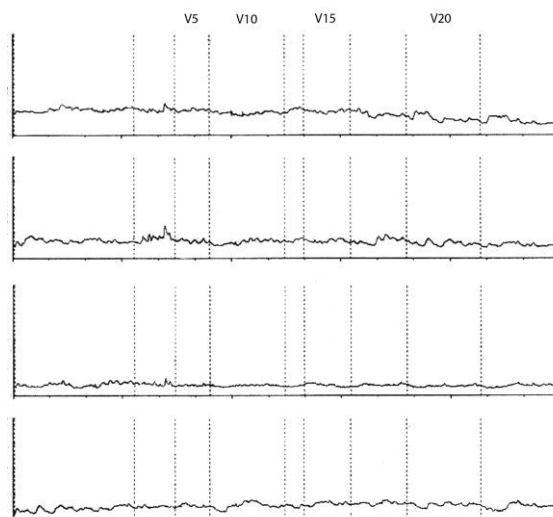


Fig. 3.10. RRAI negativ

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. 3.10). 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 acestea absența RRAI este o metodă cu specificitate înaltă pentru diagnosticul MH, rata diagnosticului pozitiv stabilit în baza acestui reflex atinge peste 90%. Acuratețea diagnostică crește pe seama testării repetate a acestui reflex, în contextul interpretării selective a simptomelor clinice și radiologice. Nu se exclude că lipsa înregistrării RRAI poate fi condiționată de imaturitatea inervației intramurale la etapa de nou-născut, îndeosebi la prematuri. Deaceia unii autori recomandă folosirea acestui test diagnostic doar la prematurii născuți după 26-36 săptămâni de gestație.

În cadrul acestui studiu 59 (38,3%) din cei 154 nou-născuți și sugari suspecti clinico-radiologic pentru MH au prezentat RRAI pozitiv, ceea ce excludea patologia în cauză. În funcție de indicii amplitudinei și duratei RRAI pacienții respectivi au fost divizați în trei grupe. Prima grupă a inclus 29 copii (49,1%), amplitudinea și durata RRAI ale căroră nu deviau veridic de indicii lotului martor. Grupa a doua a inclus 19 (32,2%) pacienți la care amplitudinea și durata RRAI aveau valori diminuate față de lotul martor. În grupa a treia au fost analizați 11 (18,7%) pacienți cu indicii RRAI, valorile căroră depășeau parametrii copiilor sănătoși (tabelul A 1.1).

Reproductibilitatea acestor valori a fost pozitivă în toate cazurile, deaceia MH a fost exclusă cu certitudine. Faptul că prin examenul clinic a fost pusă în evidență simptomatologia caracteristică disfuncțiilor de tranzit și evacuare intestinală, iar la examenul radiologic se vizualizau devieri anatomice ale cadrului colic, a argumentat necesitatea dispensarizării acestor pacienți. În grupul cu indicii majorați ai RRAI, preponderent (78,9%) figurau copii care la naștere au suportat afecțiuni ischemico-hipoxice și traumatisme a SNC. Pacienții cu indicii RRAI

diminuați, la un studiu mai aprofundat s-au adeverit a fi purtători ai diferitor malformații neuronale intestinale, patologii neurologice, leziuni ale regiunii sacro-coccigiene, care condiționau disfuncții ale SAE și SAI, dischinezie rectoanală etc.

După cum rezultă din studiul nostru, în planul informativității diagnostice, RRAI este superior irigoscopiei, deoarece reflectă statutul funcțional real al aparatului rectoanal de contenție, deaceia toți pacienții radiologic suspecti la MH necesită de a fi examenați prin electromanometrie anorectală. Trebuie de menționat și faptul că rezultatele evaluării electromanometrice în anumite condiții pot fi fals-pozitive sau fals-negative, astfel diagnosticul MH la nou-născuți și sugari necesită o confirmare prin examen histomorfologic, histochimic sau imunohistochimic.

3.3. Modificările histomorfologice, histochimice și imunohistochimice în diagnosticul maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari.

Selectarea pacienților pentru acest studiu a fost efectuată în baza triajului clinico-paraclinic multimodal, inclusiv imagistica radiologică și neurofiziologică. Din 549 nou-născuți și sugari cu disfuncții 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 aganglionară; 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 biopsatele mucoasei colonice, aplicată în toate 86 cazuri de prelevare preoperatorie a materialului biptic și intraoperator la nivelul colonului aparent sănătos. În primul caz, testarea la AChE urmărea confirmarea sau excluderea diagnosticului. Biopsia intraoperatorie viza verificarea integrității anatomece a inervației intramurale în segmentul de colon, care urma să fie păstrat și utilizat în colonoplastie. Reacția pentru AChE se verifică după intensitatea expresiei: pozitivă (1+, 2+, 3+) și negativă (lipsa fibrelor colorate) (Fig. 3.11).

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. Reacția pronunțată la AChE pune în evidență fibre nervoase îngroșate cu localizare difuză în lamina musculară și mucoasă. Pentru expresia moderată era caracteristic prezența fibrelor nervoase cu localizare haotică, preponderent, în lamina musculară a mucoasei colonice. Reacția slabă la AChE se manifestă prin diferențierea incertă a fibrelor nervoase, localizate în mucoasă și sub mucoasă.

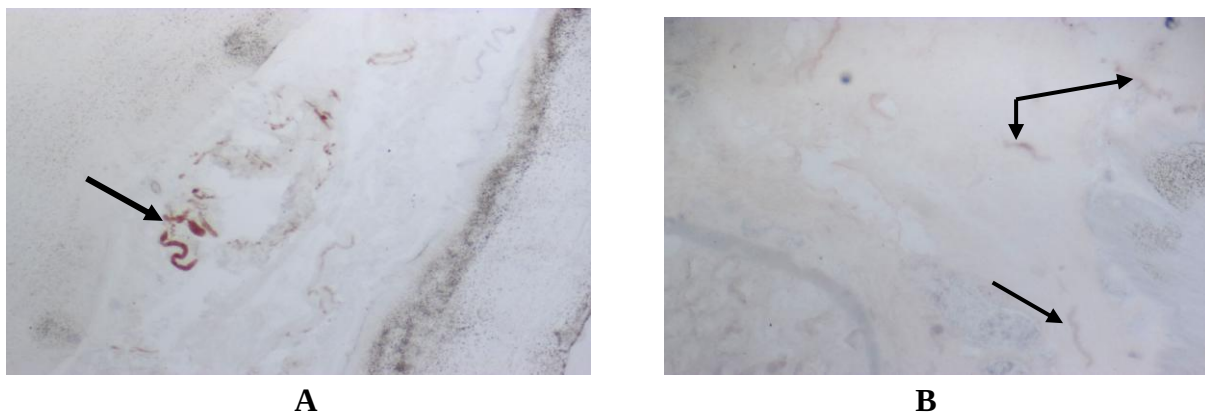


Fig. 3.11. Reacție histoenzimatică pentru identificarea AChE ($\times 20$). A – pacientul G., 6 luni – fibre nervoase patologice la nivelul segmentului de colon imediat suprastenotic. B – pacientul G., 6 luni – fibre nervoase cu aspect normal la nivelul segmentului proximal de colon descendent

Valoarea diagnostică a reacției slab pozitive este dubioasă, deaceia se cere o interpretare în contextul altor teste diagnostice. 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 biopatelor la NADH- diaforază (Fig. 3.12).

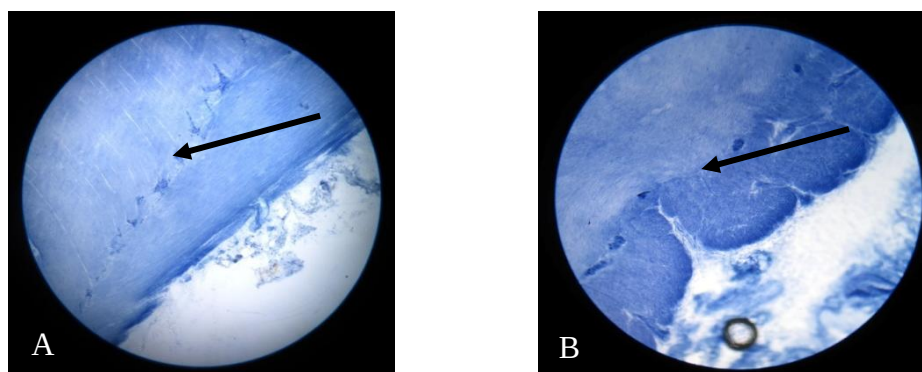


Fig. 3.12. Reacție histoenzimatică pentru identificarea NADH-diaforazei ($\times 4$). A – Plexuri nervoase Auerbach cu aspect normal la nivelul segmentului proximal al colonului transvers. B – Plexuri nervoase Auerbach cu tulburări ale repartiției la nivelul segmentului distal de colon

Din imaginile prezentate rezultă valoarea informativă a testului histoenzimatic pentru NADH-diaforază în diagnosticul MH. Testarea preoperatorie la NADH-diaforază permitea confirmarea sau excluderea bolii, pe când, cea intraoperatorie, prelevată la diferite nivele de colon, argumenta nivelul potrivit pentru rezecție. În figura 3.12 A, proba intraoperatorie la NADH-diaforază pune în evidență plexul neuronal intermuscular normal la nivelul colonului transvers. Aceeași probă în bioptatul prelevat din segmentul distal de colon, demonstrează disganglioneza neuronală intestinală în plexul Auerbach (Fig. 3.12 B). Astfel, s-a reușit selectarea nivelului optimal de rezecție colonică și s-a evitat riscul păstrării porțiunii de colon doar aparent sănătoase. Spre deosebire de testul la NADH-

diaforază, în cazurile disganglionozelor neuronale intestinale, proba la AChE este mai puțin veridică, deoarece, nu identifică ganglionii și celulele neuronale, ci doar fibrele nervoase.

După cum rezultă din figura 3.12, reacția histoenzimatică la NADH-diaforază demonstrează convingător leziunile inervației intramurale secundare în segmentul suprastenotic de colon. Această reacție pune în evidență fibre nervoase îngroșate și fragmentate, cu ganglioni lipsiți de neuroni (Fig. 3.13 A), sau prezența în ganglioni doar a celulelor neuronale Dogel 1 cu prelungiri dendritice în plexul nervos mienteric (Fig. 3.13 B). În ambele cazuri, inervația intramurală este afectată, fie secundar, fie primar. Astfel, în cazurile date, când ganglionii sunt lipsiți de neuroni normali, nu putem vorbi de o funcție motorică adecvată a acestui segment de colon.

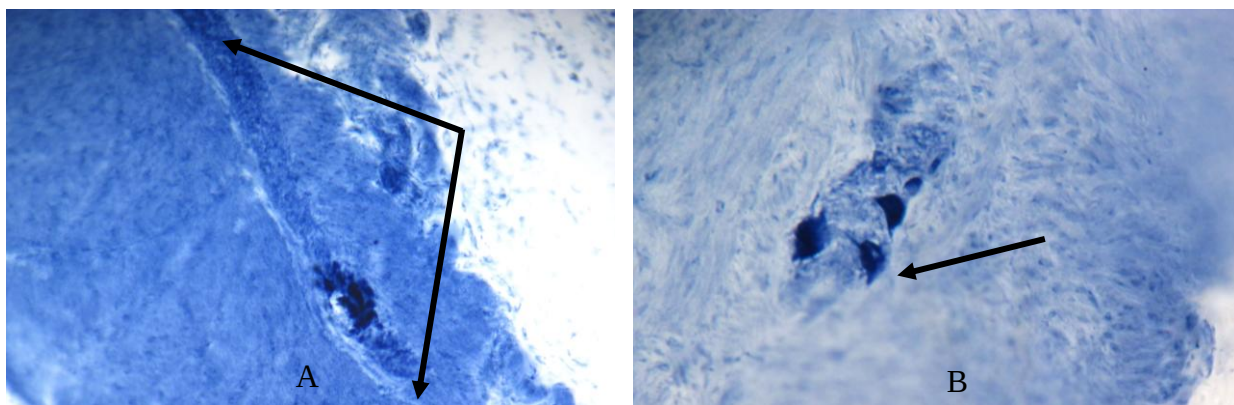


Fig. 3.13. Reacție histoenzimatică pentru identificarea NADH-diaforazei. A – Plex nervos Auerbach cu deficit de celule neuronale ($\times 10$). B – Celule nervoase Dogel 1 cu evidențierea prelungirilor dendritice în plexul nervos mienteric la nivelul segmentului rectosigmoial ($\times 40$)

Această informație înseamnă pentru chirurg extinderea rezecției suprastenotice de colon, cu atât mai mult, că proba la NADH-diaforază a permis verificarea leziunilor neuronale și în plexul nervos intramural Meissner (Fig. 3.14 A, B). În imaginile din figura 3.14 se vizualizează modificări organice serioase ale neuronilor submucoși, care reflectă dezorganizarea și dezintegrarea lor structurală.

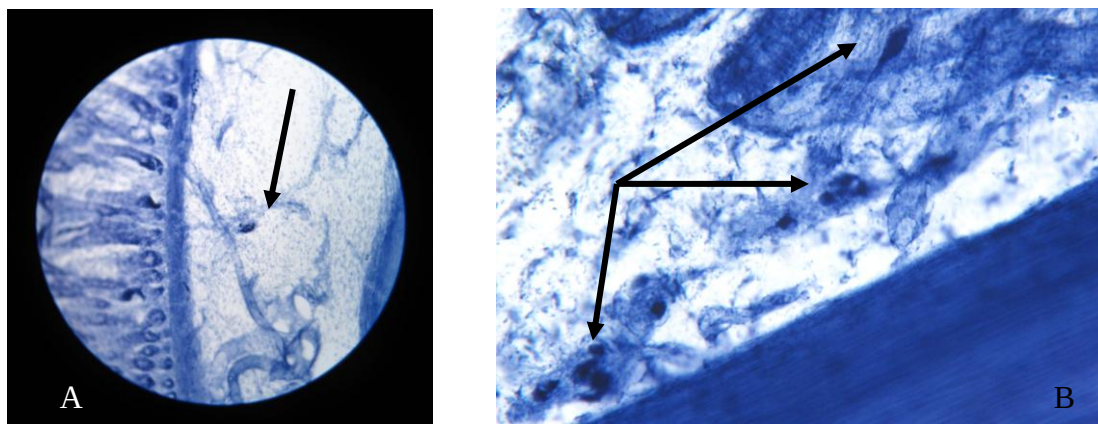


Fig. 3.14. Reacție histoenzimatică pentru identificarea NADH-diaforazei. A – Tulburări ale inervației colonice. Ganglion nervos submucos superficial Meissner solitar la nivelul segmentului suprastenotic dilatat de colon ($\times 4$). B – Plex nervos submucos profund Henle, haotic, constituit din grupuri de neuroni în nemijlocita apropiere a stratului intern al tunicii musculare la nivelul segmentului proximal de colon aparent sănătos ($\times 20$)

Utilizarea paralelă repetată a reacțiilor histoenzimatice pentru identificarea NADH-diaforazei și AChE pe aceleași piese chirurgicale de colon, în segmentele aganglionar și suprastenotic dilatat, a permis să stabilim că proba la AChE este utilă în evidențierea segmentului aganglionar. În ceea ce privește estimarea leziunilor neuronale displastice în segmentul suprastenotic, această probă este mai puțin informativă.

De altfel, 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.

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

Un rol important, în acest context, revine colorației cu hematoxylin-eosin. Metoda permite verificarea prezenței plexurilor neuronale intestinale în biopstatele colonice prelevate după Swenson sau intraoperator.

Din 86 biopsii diagnostice preoperatorii, colorația cu hematoxylin-eosin s-a efectuat în 73 (84,8%) cazuri, dintre care, la 13 (15,2%) pacienți implementarea metodei a fost compromisă din cauza prelevării superficiale a materialului biptic, ceea ce a înpus biopsia repetată.

La copiii sănătoși colorația cu hematoxylin-eosin pune în evidență, ganglionii neuronali în ambele plexuri, care sunt de dimensiuni egale, uniform localizați unul față de altul, cu celule ganglionare repartizate difuz în spațiul ganglionar (Fig. A 2.2 A, B). De menționat faptul că la nou-născuți și sugari depistarea celulelor ganglionare în preparatele colorate cu hematoxylin-eosin prezintă dificultăți legate de gradul maturizării acestora, îndeosebi în aria spațiului submucos. În consecință, interpretarea rezultatelor la acest contingent de bolnavi necesită abilități profesionale înalte. Conform studiului nostru la 70 (81,4%) copii rezultatul testului cu hematoxelin-eozină a fost pozitiv, dintre care în urma studiului comparativ la 7 (10%) copii datele au fost apreciate ca fals-pozitive. La 16 (18,6%) copii, examenul histomorfologic primar prin colorație cu hematoxylin-eosin a relevat lipsa ganglionilor neuronali, caracteristic pentru MH.

Colorația cu hematoxylin-eosin pune în evidență la nivelul mucoasei colonice edem interstițial, inflamație leucocitară de focar și dispersă, congestie vasculară pronunțată etc.. Cripte mucoase intestinale, columnele și spațiile dintre ele erau patologic modificate, prezentând îngustarea sau lărgirea spațiilor dintre cripte. S-au înregistrat modificări cantitative și calitative din partea epiteliului colonic superficial și celulelor caliciforme. Comparativ cu norma, epiteliul colonic era fie aplatisat și relativ neted, fie hipertrofiat și proeminent, acordându-i suprafeței un aspect neuniform și pestriț.

Modificările morfologice depistate în baza colorației cu hematoxylin-eosin a biopstatelor prelevate intraoperator la diferite nivele de colon, la cei 124 copii operați pentru MH,

subîmpărțiți în 3 grupe (nou-născuți, sugari de 1-3 luni și sugari de 4-12 luni) demonstrează inflamație proliferativă în derulare, cu tendință spre aprofundare, odată cu vârsta (tabelul 3.2).

S-a constatat tendința spre sporirea grosimei tunicii mucoase și a stratului criptal față de martori ($p > 0,05$) și, respectiv, ($p < 0,05$). Totodată, crește numărul celulelor caliciforme criptale față de epiteliocite. Posibil, aceste modificări sunt rezultatul edemului interstițial, în consecința acțiunii factorilor nocivi mecanici, bacterieni și toxici asupra peretelui colonic.

Tabelul 3.2. Morfometria modificărilor mucoasei colonice în MH la nou-născuți și sugari.

Indicii	Martori	Nou-născuți, n=13	Sugari cu limite de vârstă 1-3 luni, n=31	Sugari cu limite de vârstă 4-12 luni, n=80
Grosimea tunicii mucoasei (mcm)	526,4 $\pm$ 4,3	547,2 $\pm$ 15,1	469,5 $\pm$ 17,2**	425,4 $\pm$ 11,2***
Grosimea stratului criptal (mcm)	147,5 $\pm$ 1,6	181,4 $\pm$ 9,8*	134,4 $\pm$ 8,2*	129,7 $\pm$ 5,3***
Celule caliciforme în cripte (%)	17,8 $\pm$ 2,9	19,7 $\pm$ 1,2	20,6 $\pm$ 0,8*	23,4 $\pm$ 2,6**
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$				

Odată cu agravarea procesului patologic și durata bolii, modificările inflamatorii la nivelul mucoasei colonice atingeau o fază distructiv-degenerativă cu atrofia grosimii tunicii mucoase ($p < 0,01$ și $p < 0,001$), a stratului criptal ($p < 0,05$ și $p < 0,001$) și creșterea numărului celulelor caliciforme la 100 de celule epiteliale ($p < 0,05$ și $p < 0,01$). Aceste schimbări denotă iritarea mucoasei care duce la creșterea secreției mucusului în lumenul intestinal, îndeosebi în enterocolita obstructivă. În formele clinico-evolutiv foarte grave rezervele fiziologice ale mucoasei colonice se epuizau, condiționând denaturarea structurilor ei anatomice și funcționale, modificări ireversibile în epiteliocite, care se manifestau prin alungirea și fragmentarea lor, pierderea microvilozităților cu apariția distrofiei granulare. Concomitent cu intensificarea inflamației, modificările patologice se răspândeau în stratul submucos, în special, afectând membrana bazală. Această fază inflamatorie se caracteriza printr-un polimorfism histomorfologic, determinat de lezarea componentului celular și tisular al peretelui colonic și substituirea lui cu țesut conjunctiv (Fig. 3.15, 3.16).

Procesul inflamator degenerativ-distructiv și de scleroză se răspândeau 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 locoregionale ischemico-tisulare, care se finalizau prin necrobioză și scleroză (Fig. 3.17 A, B). Tunica seroasă, deasemenea, 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 răspândeau și asupra ganglionilor neuronal, care sunt concreșcuți de fibre colagenice (Fig. 3.18, 3.19).

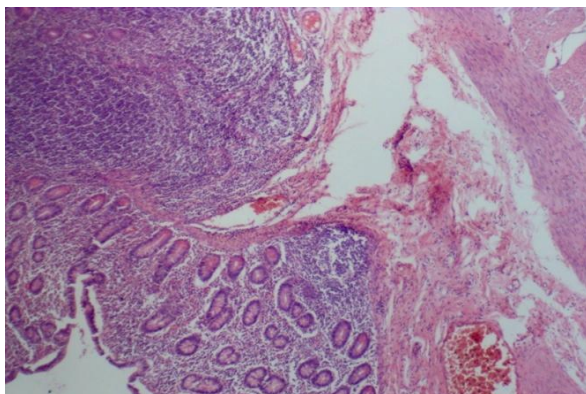


Fig. 3. 15. Aganglioneuroză. Hiperplazie reactivă asimetrică a foliculilor limfoizi ai lamei submucoase. Accentuarea țesutului conjunctiv. Colorație H&E ($\times 15$)

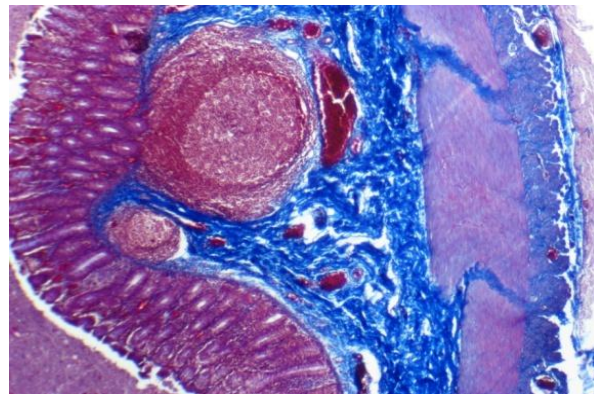


Fig. 3. 16. Travee conjunctive transmurale oblice avasculare. Evidențierea structurilor colagene prin aspect color albastru în displazie neurovasculară. Trichrom Masson ($\times 20$)

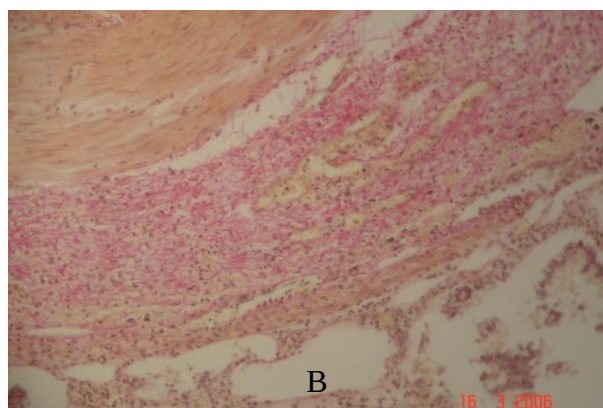
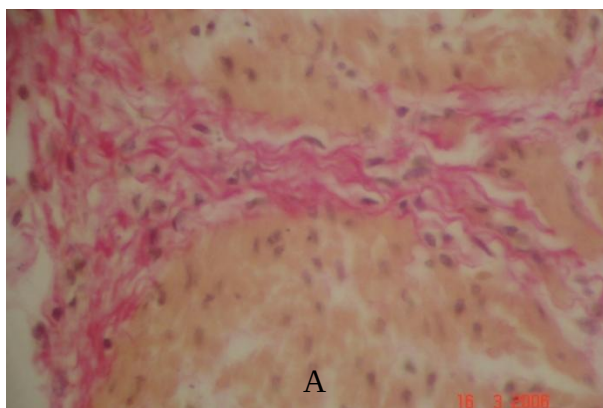


Fig. 3. 17. Leziuni degenerativ distructive cu sectoare de scleroză difuză în straturile musculare (colorație cu picrofuchsină $\times 280$)

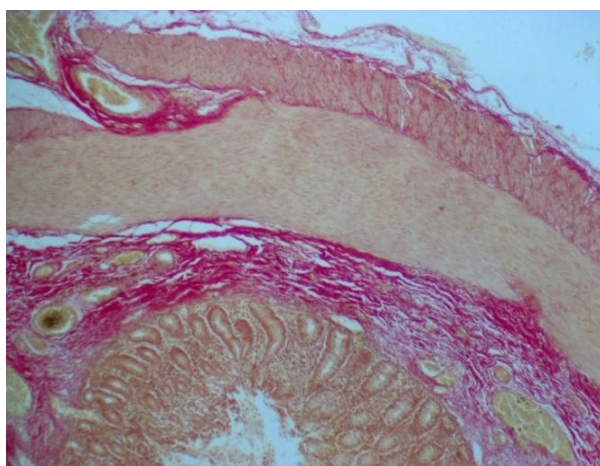


Fig. 3. 18. Aganglioneuroza submucoasei și tunicii musculare a zonei rectocolonice. Rețea conjunctivă neuniform accentuată. Colorație van Gieson ($\times 15$)

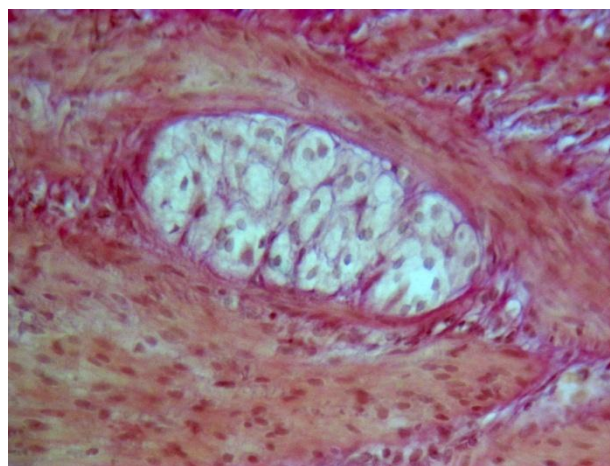


Fig. 3. 19. Plex mienteric Auerbach constituit, în majoritate, din celule gliale la nivelul colonic rezectat. Colorație van Gieson ($\times 40$)

Colorația biopstatelor colonice cu picrofuchsină denotă concreșterea ganglionilor neuronali din spațiul submucos și intermuscular cu fibre de colagen care duc la distrugerea lor structurală și

anatomică. Ca rezultat, celulele neuronale suferă modificări degenerative ireversibile, transformându-se în focare de scleroză. Aceste modificări sunt pronunțate în segmentul suprastenotic de colon, inclusiv în porțiunea aparent sănătoasă. 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 anastomozei. Conservarea zonei secundar afectate de colon, poate condiționa recidiva enterocolitei obstructive, persistența constipației și alte dereglări disfuncționale recent postoperator și la distanță.

Prin colorația cu azur-eozină a biopatelor 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 dehiscentă anastamotică, dezvoltarea peritonitei etc. (Fig. 3.20, 3.21).

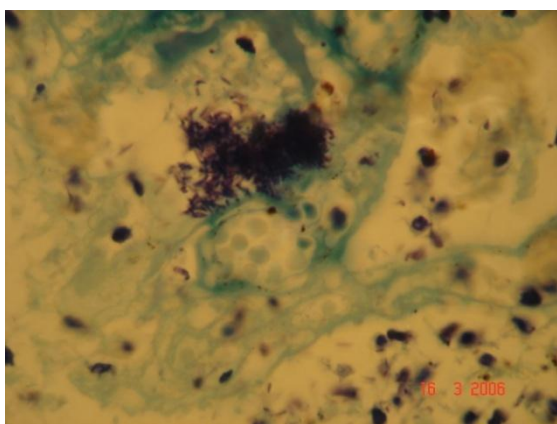


Fig. 3. 20. Migrația colibacilară în submucoasa intestinului gros. Colorație cu azur-eozină. X 280

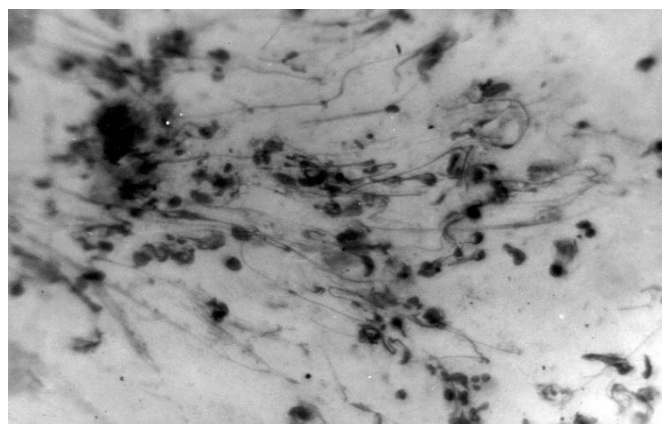


Fig. 3. 21. Invazie submucosă a infecției cocice în colonul suprastenotic. Colorație azur-eozină. X 300

În ce privește colorația biopatelor colonice prelevate mai sus de zona aganglionară cu azotat de argint după procedeul Bielschowsky-Gross, ținem să menționăm valoarea ei diagnostică în estimarea gradului, caracterului anatomic și extinderii leziunilor neuronale, intestinale congenitale sau secundar dobândite. Este cunoscut faptul aprecierii integrității neuronale intestinale, intraoperator, prin proba histochimică de determinare a activității AChE după Karnovsky-Rootz, metodă expres în aprecierea nivelului de colon cu inervație normală, optimal pentru aplicarea anastomozei.

Practica actuală a arătat că proba după Karnovsky-Rootz, deseori, nu reflectă pe deplin realitatea statutului anatomofuncțional al plexurilor Auerbach și Meissner. Testul negativ la AChE nu garantează o inervație intramurală normală la nivelul dat. Impregnarea cu azotat de argint a specimenelor tisulare, după procedeul Bielschowsky-Gross, la nivelul zonei suprastenotice, negative la AChE, confirmă prezența leziunilor neuronale intestinale (Fig. 3.22).

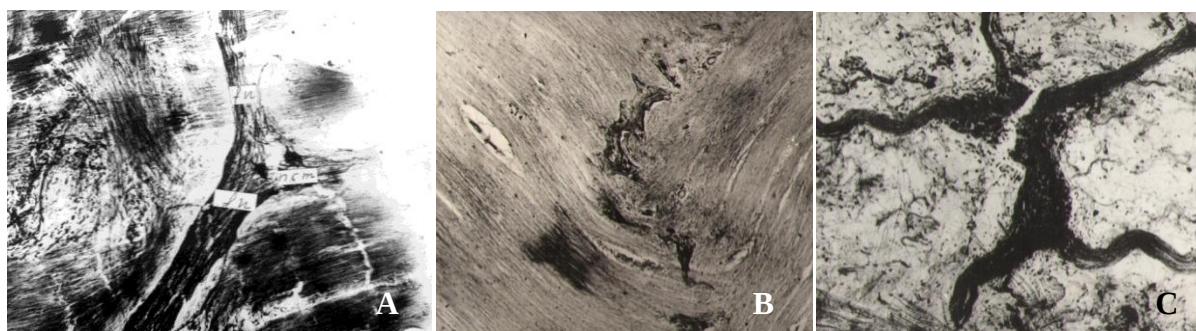


Fig. 3. 22. Leziuni neuronale în plexurile Auerbach și Meissner. Fibre nervoase hipertrofiate, contorte, fragmentate în spațiile mienteric și submucos la nivelul segmentului suprastenotic de colon. Colorație cu azotat de argint după Bielschowsky-Gross (x180)

În segmentul suprastenotic de colon, de rând cu ganglionii neuronali, în spațiile dintre straturile musculare și cel submucos, sunt vizualizate fibre și fascicule nervoase hipertrofiate, care se extind în structurile anatomice ale peretelui intestinal, formând sectoare de contopire și fragmentare. Rezultatele biopsiei, indiferent de vârstă, scoteau în evidență leziuni similare caracteristice pentru displazia neuronală intestinală. Modificările histomorfologice se caracterizează prin ganglioni mienterici mici cu 1-2 celule ganglionare, heterotopia celulelor neuronale în straturile musculare, lipsa pe alocuri a celulelor ganglionare în stratul submucos și prezența pretutindeni a fasciculelor de fibre nervoase hipertrofiate. Leziunile descrise vorbesc de o hipoganglioneză, disganglioneză, primară sau secundară, care frecvent însoțesc aganglioneza congenitală în segmentul distal de colon.

Gravitatea acestor leziuni variază cantitativ, calitativ și după extindere, în funcție de caz. Pentru hipoganglioneza congenitală, era caracteristică reducerea numărului neuronilor ganglionari în plexul submucos sau mienteric, prezența ganglioni mienterici mici, heterotopia celulelor neuronale în plexul mienteric pe fondalul hipertrofiei fibrelor nervoase etc..

În unele cazuri au fost depistați ganglioni neuronali de dimensiuni gigantice, care conțineau 7 și mai multe celule neuronale concomitent cu ectopia neuronilor în straturile musculare. Modificările descrise sunt proprii asocierii MH cu displazia neuronală intestinală (DNI) tip-B. Concomitent, au fost depistați ganglioni neuronali imaturi cu predominarea celulelor gliale și neuroni infantili. În restul cazurilor, devierile histomorfologice în segmentul suprastenotic sunt rezultatul leziunilor tisulare degenerativ distructive, condiționate de inflamația intestinală cronică și acțiunea mecanică a materiilor stazate.

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. 3.23, 3.24).

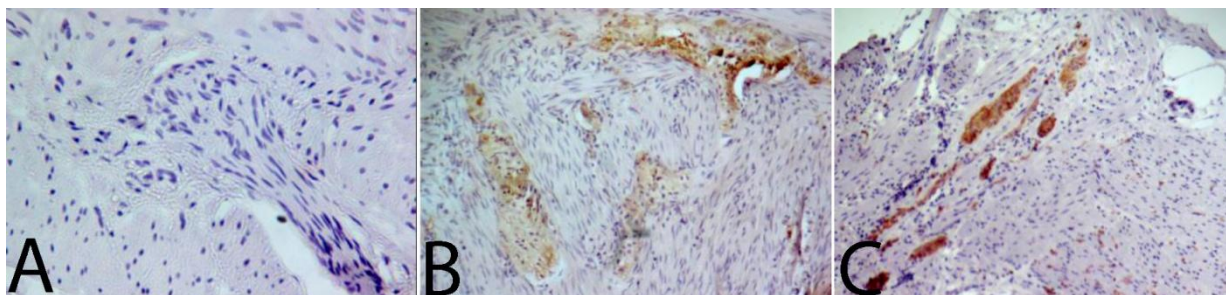


Fig. 3. 23. A – Absența imunomarcajului cu NFP în ganglion neuronal displazic. x10
 B – Expresie 2+ pentru SYP în displazie ganglio-neuronală. X 10.
 C – Imunomarcaj zonal 3+ cu NFP. x10

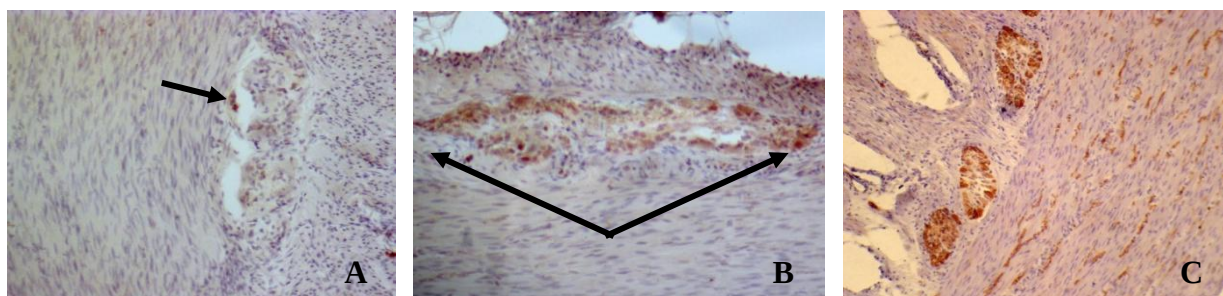


Fig. 3. 24. Expresia NSE în ganglionii mienterici în segmentul suprastenotic de colon macroscopic sănătos (x20). A – expresia slabă a anticorpului monoclonal NSE în ganglionul mienteric. B – expresie 3+ neuniformă a anticorpului monoclonal NSE în ganglionul mienteric. C – expresie 3+ uniformă a anticorpului monoclonal NSE în ganglionul mienteric

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.

În cazul localizării rectal joase sau infrarectale a zonei aganglionare, în segmentul suprastenotic, la nivelul ampulei rectale (nivelul I), valorile anticorpilor monoclonali au constituit: NSE – $2,0 \pm 0,1$; NFP – $1,9 \pm 0,1$; CGA – $1,5 \pm 0,1$; SYP – $1,5 \pm 0,1$. După cum rezultă din datele obținute de noi, expresia anticorpilor neurotrofici, la acest nivel, este diferită, prezentând valori maxime pentru NSE și NFP, și valori reduse pentru CGA și SYP.

În ce privește nivelul de mai sus a biopsiei (nivelul II), care vizează sigma distală, expresia anticorpilor este mai pronunțată, comparativ cu nivelul I, constituind pentru NSE $2,3 \pm 0,1$; NFP – $2,27 \pm 0,09$; CGA – $1,7 \pm 0,12$ și SYP – $1,8 \pm 0,1$. La nivelul sigmei medii (nivelul III) expresia anticorpilor a constituit pentru NSE $2,6 \pm 0,09$; NFP – $2,6 \pm 0,09$; CGA – $1,9 \pm 0,13$; SYP – $2,1 \pm 0,13$. Sigma proximală (nivelul IV) a manifestat următoarea reacție la anticorpii monoclonali utilizați: NSE – $2,3 \pm 0,15$; NFP – $2,3 \pm 0,19$; CGA – $2,2 \pm 0,16$; SYP – $1,9 \pm 0,2$. Datele obținute denotă că odată cu distanțarea de la zona aganglionară gradul de expresie a reacției pozitive la prezența ganglionilor neuronali este în creștere (Fig. 3.25). Această tendință

este relevantă în toate cazurile luate în studiu, indiferent de răspândirea și localizarea zonei aganglionare, cu excepția cazurilor când MH este asociată cu DNI.

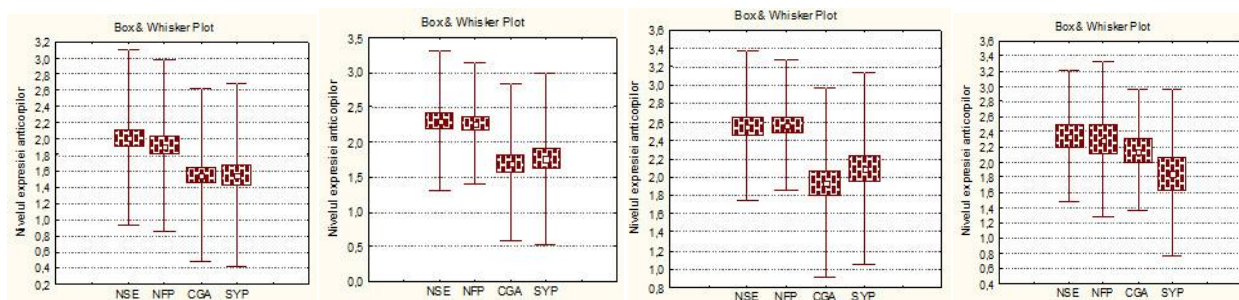


Fig. 3. 25. Date comparative ale expresiei anticorpilor monoclonali la nivelul ampulei rectale (A), sigmei distale (B), sigmei medii (C), sigmei proximale (D).

La nivelul ampulei rectale anticorpul NSE a fost fără expresie în 12, 0% din cazuri, cu expresie slabă și moderată câte 21,0% respectiv și reacție pronunțată în 46,0%. Anticorpul NFP a prezentat în 40,0% din cazuri expresie pronunțată, în 25,0% – reacție moderată, în 22,0% – reacție cu expresie slabă și fără expresie – 13,0%. Pentru anticorpul monoclonal CGA s-a obținut următoarea expresie: reacție pronunțată – în 26,0%, moderată – în 20,0%, ușoară – în 36,0% și fără expresie în 18,0% din cazuri. Expresia SYP s-a repartizat în următorul mod: în 23,0% din cazuri – fără expresie, 27,0% – reacție ușoară, în 22,0% – reacție moderată și în 28,0% – reacție pronunțată.

În segmentul sigmei distale anticorpul NSE a manifestat următoarele rezultate: fără expresie – 10,0%, expresie slabă – 7,0%, moderată – 24,0% și 58,0% – reacție pronunțată. Anticorpul NFP a prezentat în 49,0% din cazuri expresie pronunțată, în 35,0% – reacție moderată, în 10,0% – reacție ușoară și fără expresie – 6,0%. Pentru anticorpul monoclonal CGA s-au obținut următoarele date: reacție pronunțată – în 33,0%, moderată – în 24,0%, ușoară – în 23,0% și fără expresie – în 20,0% din cazuri. Expresia SYP s-a repartizat în următorul mod: fără expresie – în 23,0%, reacție ușoară – în 19,0%, reacție moderată – în 15,0% și reacție pronunțată – în 42,0% din cazuri.

Sigma medie a manifestat următoarea expresie a anticorpului NSE: fără expresie – 4,0%, expresie slabă – 8,0%, moderată – 16,0% și reacție pronunțată – 72,0%. Anticorpul NFP a prezentat expresie pronunțată în 70,0%, reacție moderată – în 17,0%, reacție ușoară – în 13,0% și fără expresie – 0,0% din cazuri. Pentru anticorpul monoclonal CGA s-a obținut următoarea expresie: reacție pronunțată – în 41,0%, moderată – în 22,0%, ușoară – în 28,0% și fără expresie – în 9,0% din cazuri. Expresia SYP s-a repartizat în următorul mod: fără expresie – în 9,0%, reacție ușoară – 20,0%, reacție moderată – 22,0% și reacție pronunțată – 48,0% din cazuri.

La nivelul sigmei proximale anticorpul NSE a manifestat următoarea expresie: fără expresie – 0,0%, expresie slabă – 25,0%, moderată – 16,0% și reacție pronunțată – 59,0%. Anticorpul NFP a prezentat expresie pronunțată în 60,0%, reacție moderată – 20,0%, reacție ușoară – 10,0% și fără expresie – 10,0% din cazuri. Pentru anticorpul monoclonal CGA s-a obținut următoarea expresie: reacție pronunțată – 40,0%, moderată – 36,0%, ușoară – 24,0% și fără expresie – 0,0% din cazuri.

Expresia SYP s-a repartizat în următorul mod: fără expresie – 15,0%, reacție ușoară – 22,0%, reacție moderată – 26,0% și reacție pronunțată – 37,0% din cazuri.

Prin analiza histogramelor de distribuție a pacienților în clase în baza expresiei anticorpilor la nivelul ampulei rectale s-a stabilit, că cel mai relevant în detectarea neuronilor ganglionari este NSE constituind 46%, după care urmează NFP cu 40%. La nivelul sigmei distale valorile acestor anticorpi constituie, 58% pentru NSE și 49% pentru NFP. La nivelul sigmei medii și proximale expresia anticorpilor NSE este de 72% și 70%, iar NFP alcătuiește 59% și 60% respectiv. De menționat, că spre deosebire de expresia anticorpilor la nivelul ampulei rectale și sigmei distale, unde centrul de distribuție a frecvențelor are tendința de a prezenta valoril medii și mici ale expresiei anticorpilor, la nivelul sigmei medii și proximale acesta are înclinație spre valori mari.

Tabelul 3.3. Analiza corelațională a gradului de dependență între expresia anticorpilor monoclonali NSE (1), NFP (2), CGA(3) și SYP (4) la nivelul ampulei rectale

Anticorpi	NSE	NFP	CGA	SYP
NSE	1,00			
NFP	0,72	1,00		
CGA	0,53	0,51	1,00	
SYP	0,53	0,47	0,60	1,00

Analiza corelațională a expresiei anticorpilor monoclonali la nivelul ampulei rectale a stabilit corelații maxime între NSE și NFP ($r = 0,72$)*, NSE și CGA ($r = 0,53$)*, NSE și SYP ($r=0,53$)*, NFP și CGA ($r = 51$)*, CGA și SYP ($r = 0,60$)* (*- $p<0,05$) (tab. 3.3).

Dependențele expresiei anticorpilor la nivelul sigmei distale a stabilit corelații medii între toți anticorpii evaluați: între NSE și NFP ($r = 0,40$)*, NSE și CGA ($r = 0,43$)*, NSE și SYP ($r = 0,34$)*, NFP și CGA ($r = 0,55$)*, NFP și SYP ($r = 0,42$)*, CGA și SYP ($r = 0,44$)* (*- $p<0,05$) (tab. 3.4).

Tabelul 3.4. Analiza corelațională a gradului de dependență între expresia anticorpilor monoclonali NSE (1), NFP (2), CGA(3) și SYP (4) la nivelul sigmei distale

Anticorpi	NSE	NFP	CGA	SYP
NSE	1,00			
NFP	0,40	1,00		
CGA	0,43	0,55	1,00	
SYP	0,34	0,42	0,44	1,00

La nivelul sigmei medii s-au stabilit corelații medii între toți anticorpii evaluați: între NSE și NFP ($r = 0,62$)*, NSE și CGA ($r = 0,49$)*, NSE și SYP ($r = 0,26$)*, NFP și CGA ($r = 0,37$)*, CGA și SYP ($r = 0,46$)*, cu excepția NFP și SYP ($r = 0,20$) (*- $p<0,05$) (tab 3.5).

Tabelul 3.5. Analiza corelațională a gradului de dependență între expresia anticorpilor monoclonali NSE (1), NFP (2), CGA(3) și SYP (4) la nivelul sigmei medii

Anticorpi	NSE	NFP	CGA	SYP
NSE	1,00			
NFP	0,62	1,00		
CGA	0,49	0,37	1,00	
SYP	0,26	0,20	0,46	1,00

Dependențele expresiei anticorpilor la nivelul sigmei proximale a stabilit corelații medii între toți anticorpii evaluați: între NSE și NFP ($r = 0,45$)*, NSE și CGA ($r = 0,56$)*, NSE și SYP ($r = 0,44$)*, NFP și CGA ($r = 0,42$)*, NFP și SYP ($r = 0,32$)*, CGA și SYP ($r = 0,29$)* (*- $p < 0,05$) (tab. 3.6).

Tabelul 3.6. Analiza corelațională a gradului de dependență între expresia anticorpilor monoclonali NSE (1), NFP (2), CGA(3) și SYP (4) la nivelul sigmei proximale

Anticorpi	NSE	NFP	CGA	SYP
NSE	1,00			
NFP	0,45	1,00		
CGA	0,56	0,42	1,00	
SYP	0,44	0,32	0,29	1,00

Analiza regresională, bazată pe analiza corelațională a expresiei anticorpilor la nivelul ampulei rectale, a stabilit pentru corelațiile $r=0,72$, $r=0,53$ și $r=0,53$ a relațiilor NSE–NFP, NSE și CGA și NSE și SYP, că ecuațiile regresiilor sunt: $y=0,54+0,6852x$; $y=0,5206+0,4995x$ și $y=0,5244+0,5091x$, respectiv. La nivelul sigmei distale, analiza regresională a expresiei anticorpilor a stabilit pentru corelațiile $r=0,40$, $r=0,43$ și $r=0,34$ a relațiilor NSE – NFP, NSE și CGA și NSE și SYP, că ecuațiile regresiilor sunt: $y=0,4882+0,3465 x$; $y=0,4356+0,5547x$ și $y=0,8503+0,382x$, respectiv. La nivelul sigmei medii, analiza regresională a expresiei anticorpilor a stabilit pentru corelațiile $r=0,62$, $r=0,49$ și $r=0,26$ a relațiilor NSE–NFP, NSE și CGA și NSE și SYP, că ecuațiile regresiilor sunt: $y=1,1472+0,5528 x$; $y=0,3476+0,632x$ și $y=1,4256+0,2887x$, respectiv. La nivelul sigmei proximale, analiza regresională a expresiei anticorpilor a stabilit pentru corelațiile $r=0,45$, $r=0,56$ și $r=0,44$ a relațiilor NSE – NFP, NSE și CGA și NSE și SYP, că ecuațiile regresiilor sunt: $y=0,8361+0,6341x$; $y=1,0966+0,4664x$ și $y=0,47+0,574x$, respectiv.

Efectuarea analizei clusteriene în baza distanțelor euclidiene a stabilit grade de similitudine/deosebire între pacienți la nivelele: ampulă rectală, sigma distală, sigma medie și sigma proximală, ce au format multiple clustere, însă, datorită multitudinii de variabile evaluate, clusterelor nu pot fi apreciate.

Date similare s-au obținut prin scanarea multidimensională a pacienților în baza expresiei anticorpilor monoclonali neurotropi la diferite nivele evaluate.

Aceasta a condus la efectuarea analizei clusteriene (k-medii), care a stabilit, că cel mai sporit grad de polimorfism la toate nivelele examinate ale colonului îl are anticorpul SYP, cu excepția nivelului sigmei proximale, care reprezintă zona de rezecție, vizual sănătoasă. Deci, formarea clusterelor prin analiza clusteriană, precum și gruparea pacienților prin analiza multidimensională, este bazată pe gradul de similitudine/deosebire al expresiei SYP. Astfel, SYP este cel mai relevant biomarker al integrității structurilor neuro-musculare, ceea ce poate fi utilizat în diagnosticul diferențiat al copiilor cu megacolon congenital, inclusiv în lipsa reacției histochemice cu acetilcolinesterază (Fig. A 2.3).

După cum relevă cercetările imunohistochemice, 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. S-a constatat că expresia anticorpilor NSE, NFP, SYP și CGA în ganglionii mienterici are un caracter diferit în funcție de tipul anticorpului utilizat, specificul histomorfologic al leziunii neuronale intestinale și nivelul de prelevare a materialului, fapt confirmat prin analiza statistică multimodală. 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.

Utilizarea anticorpului monoclonal Smooth Muscle Actin (SMA), care este biomarkerul țesutului muscular, lăsând neimpregnați ganglionii nervoși (Fig. 3.26 A), în unele cazuri de displazie a aparatului ganglio-neuronal, a relevat dereglarea perifocală a expresiei acestui anticorp (Fig. 3.26 B), ceea ce este sugestiv pentru prezența leziunilor asociate: displazia aparatului ganglio-neuronal și miopatia colonică.

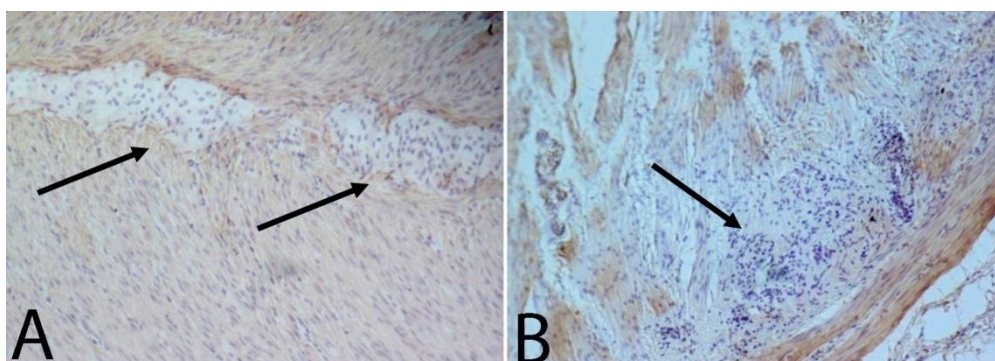


Fig. 3.26. A – Expresie 3+ pentru anti SMA. Reacție IHCh. x10. Ganglioni nervoși mienterici
B – Expresie 3+ pentru anti SMA. Reacție IHCh. x10. Ganglioni nervoși mienterici displazici

Importantă este depistarea miopatiilor asociate displaziilor neuronale intestinale secundare în segmentul suprastenotic, care, în cazul păstrării acestui segment, lămurește persistența

constipației la etapa postoperatorie. Aceste date prezintă interes științifico-practic și pot fi implementate cu succes în evaluarea modificărilor displastice în segmentele suprastenotice de colon la nou-născuții și sugarii operați pentru MH.

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 anticorpii monoclonali utilizați. 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 a demonstrat examenul histochemic al activității AChE prin metoda Karnovsky-Rootz și imunohistochemic în bioplatele prelevate intraoperator, reacția negativă la AChE nu întotdeauna corespunde activității imunohistochemice a marcherilor neuronal, prezentând rezultate fals negative sau fals pozitive. Observația dată nu subapreciază valoarea informativ diagnostică a verificării extemporanee a activității AChE în selectarea nivelului aplicării anastomozei colorectale în MH la nou-născuți și sugari, dar indică la necesitatea interpretării rezultatelor în contextul altor semne clinico-paraclinice limitrofe. Este important de a depista corect intraoperator nivelul optim de rezecție a colonului suprastenotic secundar afectat.

După cum rezultă din cercetările imunohistochemice 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.

Monitoringul biocinozei colonice la nou-născuții cu MH a fost efectuat după schemă: la 5-10 zile (lotul-I), la 10-20 zile (lotul-II) și la 20-30 zile (lotul-III) de internare. Drept martori au servit indicii evaluați la 12 nou-născuți aflați la alăptare naturală, care nu prezentau semne clinice de disfuncții gastrointestinale. Componenta cantitativă și calitativă a microflorei protectoare și a celei tranzitorii la pacienții evaluați este prezentată în tabelul 3.7.

Tabelul 3.7. 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 3.7 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. Practic nu s-a depistat S. Aureus, Klebsiella Spp., Ps. Aeruginosa, Proteus Spp. și Pseudoleuri. De menționat și faptul că colibacilul hemolitic și lactozonegativ nu depășea limita de 10%. 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/g 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., Klebsiella 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 microbial 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. Aceste modificări nu sunt caracteristice pentru biocenoza colonică a nou-

născutului. Apariția lor poate fi legată în bună parte de efectul negativ al colostazei cronice și impactul soluției hipertotonice asupra ecologiei intestinale, schimbându-i pH-ul. Fără îndoială, disbioza intestinală poate fi favorizată și de nerespectarea de către mamă a regulilor de profilaxie a infecției nosocomiale.

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 prolongată a plăgii ombilicale, scăderea indicilor sângelui roșu, devierea formulei leucocitare, prezența semnelor clinice de intoxicare endogenă, dificultul ponderal etc. Toate aceste simptome erau mult pronunțate la copiii cu MH alimentați artificial.

Evaluarea preoperatorie a biocenozei colonice la sugari, comparativ cu copiii sănătoși și nou-născuți cu MH, este prezentată în tabelul 3.8.

Tabelul 3.8. Caracteristica modificării biocinozei intestinale în maladia Hirschsprung la sugari

Tipul microbilor	Norma n=12 Lg CB/gr	Nou-născuți n=15 20-30 zile		Sugari n=15 3-12 luni		P
		Lg CB/gr	Lg CB/gr	Lg CB/gr	Lg CB/gr	
		M	±m	M	±m	
Colibacilul	6,0-8,0	7,8	0,19	5,61	0,22	<0,001
Activ.fermen. normală	7,0-8,0	4,9	0,23	5,28	0,181	<0,001
Hemolitic	<10%	18,32	1,09	25,34	1,452	<0,001
Lactozonegat	<10%	15,29	1,24	23,71	1,823	<0,001
Bifidobacterii	9,0-10,0	4,78	0,193	4,79	0,321	<0,001
Lactobacterii	7,0-8,0	5,21	0,093	4,62	0,24	<0,001
Enterococi	4,0-5,0	7,41	0,071	7,86	0,314	<0,001
Stafilococi	3,0-4,0	6,89	0,145	7,1	0,181	<0,001
Staf. Aurii	<3,0	5,82	0,138	6,9	0,233	<0,001
Pseudoleuri	<4,0	3,66	0,132	5,24	0,151	<0,001
Protei	<3,0	3,76	0,142	4,5	0,132	<0,001
Klebsiela	<4,0	4,15	0,123	4,65	0,253	<0,001
Ps. Aeruginosa	<3,0	4,5	0,218	4,83	0,421	<0,001

Cercetările efectuate atestă că pentru această limită de vârstă este caracteristică disbacterioza intestinală, a cărei grad variază de la grav mediu (gradul I-II), la foarte grav (gradul III-IV). Pentru forma subcompensată și decompensată era proprie disbacterioza de gradul III-IV. Trebuie de menționat agravarea veridică ($P < 0,001$) a disbacteriozei la sugari, atât față de copiii sănătoși, cât și față de nou-născuți ($P < 0,001$). Indiferent de localizarea și extinderea zonei aganglionare, disbacterioza intestinală era mult mai gravă la asocierea enterocolitei obstructive (ECO) (tabelul 3.9). Pentru această grupă de copiii erau comune semnele de intoxicație endogenă, disfuncție alimentară și megadolicocolon decompensat.

Tabelul 3.9. Caracteristica cantitativă și calitativă a microbiocenozei intestinale în MH complicată cu ECO

Tipul microbilor	Norma n=12 Lg CB/g	Lotul-test I (MH) n=49		Lotul-test II (MH+ECO) n=75		P
		Lg CB/g				
		M	±m	M	±m	
Colibacillus (Nr. total) inclusiv cu activitate fermentativă:	7,0-8,0	5,4	± 0,23	4,48	±0,11	<0,001
Normală	7,0-8,0	5,86	± 0,13	4,37	± 0,17	<0,001
Hemolitici (%)	0%	15,8	± 1,52	23,4	± 1,62	<0,001
Lactozonegativi (%)	< 5%	16,3	± 1,6	25,6	± 1,23	<0,01
Bifidobacterium	10-11	6,1	± 0,14	4,2	± 0,12	<0,001
Lactobacillus	6-7	5,2	± 0,21	3,9	± 0,14	<0,001
Bacteroides spp	7-8	6,1	± 0,2	4,2	± 0,1	<0,001
Staphylococcus saprophyticus	7-8	6,2	± 0,1	5,2	± 0,2	<0,001
Enterococcus spp	5-7	5,2	± 0,3	3,8	± 0,4	<0,001
Alte enterobacterii condiționat patogene	0	2,8	± 0,4	3,6	± 0,2	<0,001
Staphylococcus aureus	0	3,1	± 0,1	4,8	± 0,3	<0,001
Staphylococcus epidermidis	< 4	4,8	± 0,3	6,6	± 0,2	<0,001
Bacterii nefermentative	< 4	4,6	± 0,1	5,8	± 0,3	<0,001
Candida	0	3,2	± 0,3	5,7	± 0,2	<0,001
Clostridium difficile	< 3	2,8	± 0,1	5,4	± 0,3	<0,001
Proteus	0	3,2	± 0,1	4,3	± 0,2	>0,05
Klebsiella	0	2,8	± 0,3	4,87	± 0,3	<0,001

În tab 3.9 sunt redate modificările calitative și cantitative ale biocinozei colonice din materialul biologic prelevat la internare de la nou-născuții și sugarii cu MH+ECO, comparativ cu norma de vârstă și a copiilor cu MH fără clinică de ECO. Analiza datelor obținute în urma examinării dismicrobismului intestinal la copiii cu MH, cu sau fără tablou clinic de ECO, denotă că toți pacienții prezintă diferit grad de disbacterioză colonică. În lotul-test I schimbările peisajului microbial se manifestă prin modificări calitative și cantitative ale florei aerobe, prezentând titru relativ scăzut a colibacilului cu activitate fermentativă normală și creșterea substanțială a colibacililor hemolitic și lactozonegativ ($P < 0,001$). Se atestă un deficit cras al bifidobacteriilor pe fundalul unei concentrații normale sau ușor diminuate a lactobacililor. Drept consecință a tulburărilor cantitative în flora protectoare autohtonă are loc înmulțirea și consolidarea florei potențial patogene și patogene, reprezentate de stafilococi, protei, candidă etc. Așa dar, modificările biocinozei intestinale înregistrate în lotul-test I, corespund tabloului clinic de disbioză gr. I-II.

În lotul-test II (MH+ECO) microflora colonică are de suferit modificări serioase, mai ales pe seama deprimării severe a florii protectorii ($P < 0,001$) și creșterea concentrației stafilococilor, proteilor, enterococilor hemolitici. Se înregistrează substituirea colibacililor, lactobacililor și bifidobacteriilor cu

microorganisme din familia Klebsiella, Enterobacter, Clostridium etc.. Modificările biocinotice în MH+ECO corespund disbacteriozei intestinale de gr. III-IV cu risc vital pronunțat, care limitează aplicarea metodelor de examinare radiologică și amână intervenția chirurgicală radicală pe colon.

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%) (Fig. 3.27).

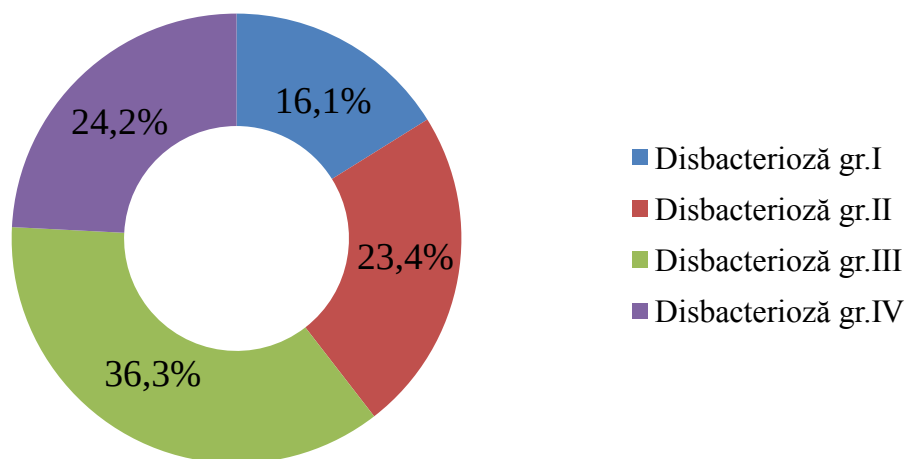


Fig. 3.27. Caracteristica comparativă a gradului disbacteriozei colonice în MH la nou-născuți și sugari.

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. Acest risc crește în prezența infecției concomitente, des întâlnită în malformațiile congenitale la nou-născuți și sugari. Studiul frecvenței și structurii infecției bacteriene la nou-născuții și sugarii operați pentru MH, s-a efectuat conform ordinului nr. 535 „Despre unificarea metodelor microbiologice, utilizate în laboratoarele clinico-diagnostice ale instituțiilor curativ-profilactice”. S-a studiat prezența infecției bacteriene banale în substraturile biologice recoltate din plăgile și focarele supurative (Fig. 3.28).

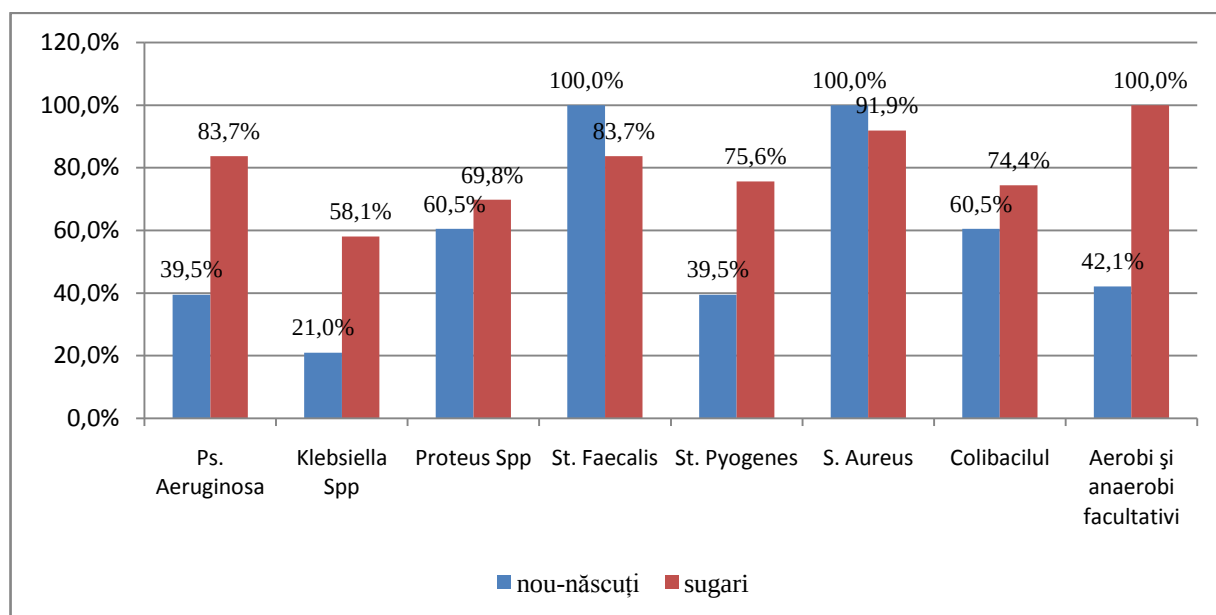


Fig. 3.28. Caracteristica comparativă a frecvenței identificării microorganismelor în substraturile biologice recoltate la nou-născuți și sugari cu MH

Acest examen arată că în materialul investigat au fost depistați un spectru larg de reprezentanți ai microflorei patogene și facultativ patogene ce prezintă pericol real pentru dezvoltarea patologiilor septico-piemice. 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. Dinamica frecvenței și structurii infecției bacteriene la perioada de sugari, denotă că numărul celor cu infecție bacteriană este în creștere. Microflora mai frecvent depistată la această limită de vârstă este: facultativ aerobă și anaerobă (100%), St. aureus (91,9%), St. faecalis (83,7%), Ps. aeruginosa (83,7%), infecția colibacilară (74,4%). Coloniile testate, oglindite în diagrama precedentă, prezintă rezistență sau sensibilitate aparentă față de majoritatea antibioticelor testați, manifestând sensibilitate moderată față de cefalosporinele de generația a III-a, și marcantă față de Tienam. Reprezentanții infecției facultativ anaerobe și anaerobe erau sensibili față de Metragil. Această informație trebuie considerată în schemele empirice de acoperire antibacteriană la nou-născuți și sugarii operați pentru MH.

În 31,4% din cazuri riscul agravării stării la etapa postoperatorie era sporit de prezența TORCH – infecției: 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 deminuate 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 (tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Caracteristica indicilor leucocitelor și limfocitelor la nou-născuți și sugari cu MH la internare

Etapale de examinare	n	P	Leucocite	Limfocite	
			abs	%	abs
			M ±m	M ±m	M ±m
Nou-născuții	8	P ₁	17,2 ±1,5	20,3 ±0,5	3,49 ±0,75
Sugarii	36	P ₂	12,5 ±1,8	18,7 ±0,8	2,33 ±0,32
Martori	12	P ₃	11,8 ±3,1	23,3 ±2,4	2,71 ±0,07
Autenticitatea	P ₁ -P ₃		> 0,05	> 0,05	> 0,05
	P ₂ -P ₃		> 0,05	> 0,05	> 0,05
	P ₁ -P ₂		< 0,05	< 0,05	< 0,05

Analiza indicilor respectivi la internarea pacienților denotă că comparativ cu martorii, în MH la nou-născuți, se înregistrează o leucocitoză pronunțată (17,2 ±1,5) și relativ pronunțată (12,5 ±1,8) la sugari. Devierile cantitative a leucocitelor sunt autentice la nou-născuți comparativ cu sugarii (P<0,05). În același timp, se înregistrează micșorarea procentuală a limfocitelor, care este veridică la sugari (P<0,05) față de nou-născuți. Concomitent, menționăm creșterea absolută a limfocitelor, față de martori, la nou-născuți și scăderea relativă a indicelui limfocitar absolut la sugari. Ca și în cazul leucocitozei, la nou-născuți este veridic crescută valoarea absolută a limfocitelor față de sugari (P<0,05). Disbalanța leuco-limfocitară se reflectă direct asupra indicilor absoluți ai imunității celulare, fapt de care trebuie ținut cont la interpretarea informației obținute.

Rezultatele evaluării imunității celulare la acest contingent de bolnavi, sunt prezentate în tabelul 3.11.

Tabelul 3.11. Caracteristica indicilor imunității celulare la nou-născuți și sugari cu MH la internare

Etapale de examinare	n	P	T total (CD3)		B (CD20)		Th (CD4)		Ts (CD8)		Th/Ts
			%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	
			M ±m	M ±m	M ±m	M ±m	M ±m	M ±m	M ±m	M ±m	
Nou-născuții	8	P ₁	49,3 ±1,3	1,72 ±0,09	25,6 ±0,95	0,89 ±0,07	35,5 ±0,7	1,22 ±0,05	30,2 ±1,2	1,05 ±0,09	1,17 ±0,58
Sugarii	36	P ₂	41,4 ±0,93	1,19 ±0,02	20,1 ±0,75	0,46 ±0,02	36,2 ±0,4	0,84 ±0,12	32,7 ±0,7	0,76 ±0,02	1,1 ±0,57
Martori	12	P ₃	57,5 ±1,5	1,82 ±0,14	11,8 ±1,2	0,32 ±0,09	43,8 ±1,3	1,6 ±0,21	12,5 ±1,2	0,33 ±0,09	3,5 ±1,08
Autentici-tatea	P ₁ -P ₃		<0,001	>0,05	<0,001	>0,05	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05
	P ₂ -P ₃		<0,001	>0,05	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
	P ₁ -P ₂		>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	<0,001	>0,05

Caracteristica modificărilor limfocitelor T și B relevă că la internare nou-născuții și sugarii cu MH prezentau o disbalansă veridică dintre indicii procentuali și absoluți pe toate pozițiile evaluate. 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 ($P > 0,05$). În ce privește indicii absoluți a T-helperilor la sugari, valoarea lor era veridic scăzută, atât față de martori, cât și față de nou-născuți ($P < 0,001$). 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). Micșorarea numărului celulelor T-helperi pe fondalul majorat al celulelor T-supresoare cu micșorarea IR vorbește de un tip imunosupresiv al dezechilibrului imunității celulare. Rezultatele obținute confirmă că internarea tardivă a nou-născuților și sugarilor cu MH, în faza activă a intoxicației endogene și a enterocolitei obstructive, este însoțită de o reducere evidentă a factorilor celulari de protecție imunobiologică. Alterarea imunității celulare poate fi consecință a acțiunii imunodepresante a infecției și a toxinelor, pe fundalul cărora derulează MH. Statutul imun celular la acest contingent de bolnavi este în strânsă legătură cu particularitățile evoluției gravidității și decurgerii nașterii. Imaturitatea funcțională a leucocitelor și limfocitelor la nou-născuți și în primele luni de viață a sugarilor, exprimă deficiența imunității celulare și vulnerabilitatea acestora la infecții.

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 (tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Indicii titrului seric a IgA, IgM și IgG la nou-născuții și sugarii cu MH la internare

Grupele de pacienți	n	P	Indicii		
			IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgG (g/l)
Nou-născuții	8	P1	$0,38 \pm 0,15$	$0,75 \pm 0,04$	$6,4 \pm 0,45$
Sugarii	36	P2	$0,45 \pm 0,06$	$0,87 \pm 0,09$	$7,8 \pm 0,23$
Martorii	12	P3	$0,03 \pm 0,002$	$0,32 \pm 0,03$	$11,05 \pm 0,68$
P1 – P3			$P < 0,05$	$P < 0,001$	$P < 0,001$
P2 – P3			$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$
P1 – P2			$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P < 0,01$

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 ($P < 0,001$). Deoarece IgG se referă la clasa de bază a imunoglobulinelor, responsabile de imunitatea antibacteriană, scăderea conținutului acestora duce la activarea procesului inflamator. Trebuie de menționat că devierile imunocompetenței umorale sunt determinate de afectarea tractului gastrointestinal care cauzează diminuarea capacității de absorbție a proteinelor cu scăderea concentrației IgG. Constatăm și alți factori importanți pentru statutul imunității umorale echilibrate – sinteza IgM în perioada de inițiere a răspunsului imun și activarea procesului de legare a complimentului de IgG. Indicele IgM este apreciat drept criteriu diagnostic important al infecției intrauterine la acești copii. Conform datelor noastre, în sângele periferic al nou-născuților și sugarilor cu MH este crescut nivelul IgA ($P < 0,001$). Concentrația mărită a imunoglobulinelor în sângele periferic al acestor bolnavi presupune un proces inflamator în derulare. Nivelul scăzut al IgG indică la insuficiența imunității pasive și predispune la dezvoltarea complicațiilor bacteriene în perioada postoperatorie.

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.

În studiul respectiv s-a acordat atenție evaluării citokinelor și altor factori nespecifici de protecție (tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Activitatea factorilor nespecifici de protecție biologică a nou-născuților și sugarilor cu MH la internare

Grupele de pacienți	n	P	Indicii					
			IL - 1 β (pg/ml)	IL - 4 (pg/ml)	IL - 8 (pg/ml)	PCR (mg/l)	% act fagocit	Indicile fagocitozei
Nou-născuții	8	P1	62,6 $\pm 5,7$	180,4 $\pm 17,2$	213,7 $\pm 14,5$	73,5 $\pm 12,6$	45,7 $\pm 3,5$	5,5 $\pm 2,2$
Sugarii	36	P2	157,4 $\pm 23,9$	256,2 $\pm 34,5$	480,2 $\pm 29,5$	125,4 $\pm 16,5$	67,8 $\pm 3,5$	8,6 $\pm 1,4$
Martorii	12	P3	5,75 $\pm 0,66$	4,25 $\pm 0,81$	7,6 $\pm 0,62$	0,7 $\pm 0,03$	96,5 $\pm 2,3$	11,8 $\pm 2,5$
P1 – P3			$P < 0,001$	$P < 0,01$	$P < 0,001$	$P < 0,01$	$P < 0,001$	$P > 0,05$
P2 – P3			$P < 0,01$	$P < 0,001$	$P > 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,001$	$P > 0,05$
P1 – P2			$P < 0,001$	$P > 0,05$	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$P < 0,001$	$P > 0,05$

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 sugari ($157,4 \pm 23,9$) față de nou-născuți ($62,6 \pm 5,7$), depășea veridic grupa de control ($P < 0,001$). Fiind o citokină proinflamatoare, produs al macrofagilor activați, IL-1 β , de comun cu IL-4 (antiinflamatorie), stimulează proliferarea anticorpilor specifici în momentul oportun pentru reacția inflamatorie acută, formând condiții favorabile pentru lichidarea acestui proces. Totodată, IL-1 β stimulează producerea IL-8 și a proteinelor-markeri ai fazei inflamatorii acute. După cum arată indicii hemokinei (IL-8), inițial, reacția inflamatorie în MH la nou-născut și sugari, derula adecvat procesului patologic. Totodată, IL-8 asigură hemotaxisul neutrofilelor în zona afectată, și, deci, titrul substanțial ridicat al acesteea favorizează protecția imunobiologică a pacientului.

În studiul nostru proteina C-reactivă (PCR) la internare, atât la nou-născuți, cât și la sugari, a fost vădit sporită, media fiind substanțial majorată ($P < 0,01$; $P < 0,05$) față de martori. Conform acestor indici, chiar dacă la internare nu toți copiii cu MH manifestau focare active de infecție, majoritatea lor erau deja contaminați. În favoarea contaminării bacteriene a nou-născuților și sugarilor cu MH mărturisesc rezultatele evaluării PCR, IL-1 β , IL-4, IL-8 și indicii funcționali scăzuți ai activității fagocitare ($P < 0,001$). Diminuarea procentului activității fagocitare ($45,7 \pm 3,5$ și $67,8 \pm 3,5$) a neutrofilelor concomitent cu scăderea indicelui fagocitozei ($5,5 \pm 2,2$ și $8,6 \pm 1,8$) odată în plus demonstrează potențialul biologic de protecție scăzut al acestor copii în fața agresiiei infecțioase.

Considerăm că studiul factorilor imunobiologici de protecție pune la dispoziția medicului criterii prognostice a unei posibile agravări a stării generale la etapa intra- și postoperatorie, evidențiază preoperator grupa pacienților la care se presupune prezența infecției active și care necesită măsuri curativ profilactice în scopul preîntâmpinării agravării stării și prevenirii dezvoltării complicațiilor.

Argumentarea obiectivă a tacticii diagnostic-curative preoperatorii, elaborarea conduitei pregătirii adecvate pentru intervenția chirurgicală a determinat necesitatea evaluării unor indici ai homeostazei generale a nou-născuților și sugarilor cu MH. În acest context am evaluat statutul 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, superoxiddismutaza (SOD) (tab. 3.14). Sistemile oxidativ și antioxidant sunt elemente patogenice importante în autoîntreținerea răspunsului inflamator sistemic cu potențial de inițiere a sindromului disfuncțiilor organice multiple.

Tabelul 3.14. Indicii peroxidării lipidelor (POL) și activității antioxidante (AAO) la nou-născuții și sugarii cu MH la internare

Indicii evaluați	Unitate de măsură	Lotul de studiu n=38, P ₁	Martori n=12, P ₂	Autenticitatea P ₁ – P ₂
POL ser.	imp/min	2689,0 ±89,5	753 ±6,83	<0,001
POL erit.	imp/min	435 ±21,3	189,12 ±9,64	<0,001
DAM ser.	nmol/ml	11,3 ±0,4	5,2 ±0,06	<0,001
AAO ser.	%	45,7 ±1,9	69,0 ±0,9	<0,001
IPA		4,04 ±0,6	18,0 ±0,27	<0,001
GP	mkmol/min	214 ±0,62	258,0 ±4,5	<0,001
GR	mmol/sec	4,8 ±0,3	6,5 ±0,14	<0,001
C ser.	mkat/e	8,2 ±0,4	7,31 ±0,21	>0,05
C erit.	x10 ⁴ UI/ml	3,9 ±0,17	5,1 ±0,32	<0,01
SOD	un. conv.	17,9 ±0,8	23,5 ±0,4	<0,001

Analiza rezultatelor indicilor peroxidării lipidelor și activității antioxidante la nou-născuții și sugarii internați pentru MH (tab. 3.14) 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 eritocitar, 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 sugarii cu MH arată că indicii menționați își schimbă valoarea în dependență directă de gravitatea patologiei și gradul intoxicației. Toate aceste modificări erau mult mai pronunțate la copii cu forme acute a MH, internați recent post-natal și, care concomitent prezentau în anamneză suferințe fetale, infecții intrauterine, afecțiuni traumatice cranio-cervicale, și alte patologii organice și funcționale de sistem. Cei mai gravi dintre aceștia prezentau semne clinice de intoxicație endogenă, exicoză, dereglări disfuncționale ale sistemelor cardiovascular și bronhopulmonar. Concomitent cu creșterea indicilor cantitativi ai peroxidării lipidelor serice, se înregistrează sporirea evidentă a POL-eritocitare (P<0,001) și dublarea concentrației DAM în ser (P<0,001), care este metabolitul final al acidului arahidonic și reflectă gradul peroxidării lipidelor. Se instalează un dezechilibru dintre procesul de peroxidare a lipidelor și sistemul antioxidant, activitatea enzimatică a căruia se caracterizează prin reducerea indicelui protecției antioxidante (P<0,001). Stresul funcțional al sistemului de protecție antioxidantă a organismului se exprimă prin reducerea activității enzimelor antioxidante celulare, activitatea cărora inhibă semnificativ procesul intracelular de peroxidare a lipidelor (GR - P<0,001 și GP - P<0,001). Mecanismele de protecție antioxidantă sunt afectate de reducerea

activității catalazei eritrocitare (C erit.) ($P<0,01$) și superoxiddesmutazei (SOD) ($P<0,01$), care contribuie la neutralizarea efectului nociv al radicalilor liberi asupra membranelor celulare.

Examenul indicilor activității sistemelor POL și AAO la nou-născuții și sugarii cu MH denotă leziuni grave ale homeostazei fermenților și enzimelor serice și celulare, care distabilizează procesul de oxidoreducere, duce la acumularea radicalilor agresivi OH^- și formarea intermediarilor de proveniență radicală dăunătoare sănătății. Aceste date argumentează importanța factorilor de protecție antioxidantă în pregătire preoperatorie a nou-născuților și sugarii cu MH.

În interpretarea patogeniei MH la nou-născuți și sugari un rol important revine studiului grupului de fermenți celulari: succinatdehidrogenaza (SDH), lactatdehidrogenaza (LDH), glicerofosfatdehidrogenaza (GFDH), diaforaza (D), implicați în metabolismul și transferul energetic intracelular.

Stresul oxidativ și hipoactivitatea enzimelor antioxidante influențează negativ activitatea acestor fermenți celulari (tab. 3.15). 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.

Tabelul 3.15. Indicii activității fermenților SDH, GFDH, LDA, D în MH la nou-născuți și sugari la internare

Etapale de examinare	N	Indicii $M \pm m$			
		SDH, gr/cel $M \pm m$	GFDH, gr/cel $M \pm m$	LDH, gr/cel $M \pm m$	D, gr/cel $M \pm m$
La internare (P_1)	14	$5,6 \pm 0,27$	$6,98 \pm 0,39$	$7,97 \pm 0,34$	$9,2 \pm 0,54$
Martori (P_2)	10	$16,5 \pm 1,9$	$18,1 \pm 1,2$	$13,4 \pm 1,8$	$14,2 \pm 1,3$
Autenticitatea	P_1-P_2	$<0,001$	$<0,001$	$<0,01$	$<0,01$

După cum vedem din tabel, toți fermenții studiați se află într-o stare funcțională oprimată. Informația de mai sus demonstrează că nou-născuții și sugarii cu MH se internează într-o stare gravă, cu afectarea homeostazei intra- și extracelulare de diferit grad, care sub acțiunea pripită a medicului, riscă decompensarea procesului patologic cu eventualul eșec al tratamentului. Pregătirea preoperatorie adecvată a nou-născuților și sugarii cu MH la toate etapele serviciului medical trebuie să prevadă asigurarea menținerii echilibrului homeostatic serios afectat de intoxicația endogenă, patologiiile concomitente și complicațiile survenite. Deci, toate măsurile curative trebuie axate pe întreruperea mecanismelor patogene menționate mai sus, corecția dereglărilor metabolice și menținerea funcției sistemelor de organe vital importante pentru o pregătire preoperatorie optimală. 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.

Analiza rezultatelor obținute în cadrul evaluării clinico paraclinice generale și limitrofe a nou-născuților și sugarilor afectați de MH ne-a determinat să elaborăm schema algoritmului de diagnostic etiopatogenic al patologiei în cauză (Fig. 3.29).

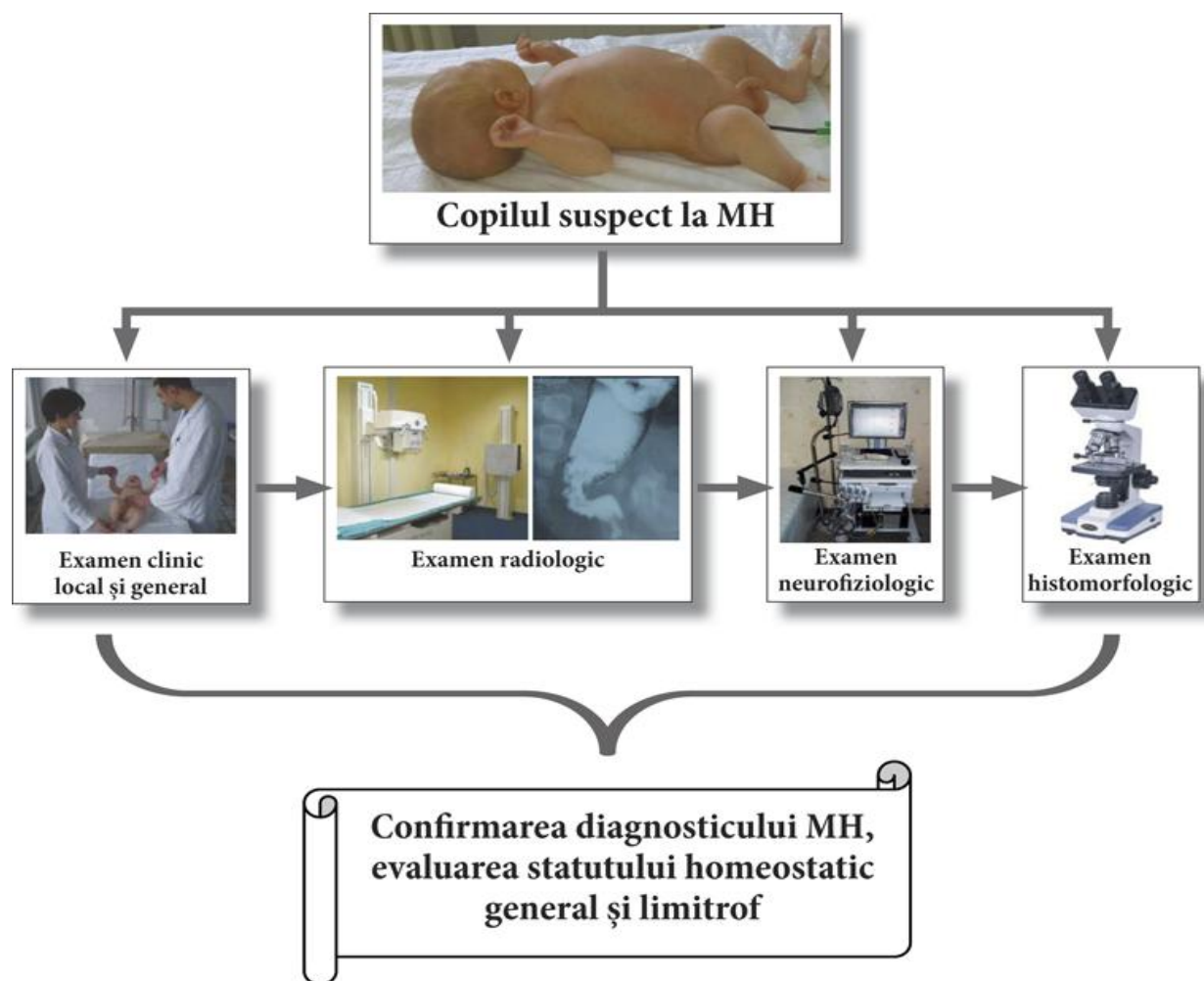


Fig. 3.29. Schema algoritmului de diagnostic etiopatogenic al MH la nou-născuți și sugari.

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, exicoză și implicarea modificărilor patologice funcționale, bronhopulmonare, cardiovasculare, și urodinamice. Rezumând datele anamnestice, am constatat că aceste simptome se manifestau chiar din primele zile de viață în 84,6% din cazuri.

Caracteristic este că personalul medical, la etapa primară, se stăruia în fel și chip să identifice în baza simptomelor sus menționate orice altă patologie cu caracter general sau limitrof în afară de MH. Ca rezultat, depistarea bolii întârzia, fiind stabilită în mediu la vârsta de $6,2 \pm 1,8$ luni. În cazurile când procesul patologic evolua agresiv, ei puteau fi depistați mai devreme – $2,8 \pm 1,3$ luni ($P < 0,001$). A fost semnalat și faptul depistării primare a bolii în jurul la $7,9 \pm 1,5$ luni de viață, când

se asociau complicații extrem de primejdioase pentru copil, așa ca enterocolita obstructivă, disbacterioza de gradele III-IV asociată cu focare active de infecție etc. În consecința acestor lacune diagnostice, în primele zile de viață a copiilor afectați de MH, obstacolul mecanic al tranzitului intestinal, acumularea fecalelor, dilatarea și hipertrofia colonului supraiacent, induc leziuni inflamatorii generale și locale, ulceratii și decubitul mucoasei în segmentul suprastenotic de colon ceea ce impune necesitatea urgentării acțiunilor medico-chirurgicale. La acest nivel rămân în discuție doar volumul și caracterul acestora. În viziunea noastră, semnele clinice generale și loco-regionale în suspecția și, chiar, în stabilirea MH la această limită de vârstă sunt greu de supraestimat. Această părere exprimă și tendința autorilor contemporani din domeniu. Controversate par a fi pozițiile medicilor doar în vizarea rolului și ordinei aplicării diferitor examinări clinico-paraclinice menite să obiectivizeze diagnosticul. Fără a hiperboliza valoarea examenului clinic general și local, credem că erorile conduitei diagnostic-curative ulterioare își au originea anume în atitudinea pripită superficială la examenul primar al pacientului. În această ordine de idei, este important elaborarea și aplicarea unui standard diagnostic care să prevadă implicarea diferențiată a studiului clinico-paraclinic general, radiologic, neurofiziologic, histomorfologic etc (Fig. 3.31).

După cum s-a menționat mai sus, conduita medicilor în diagnosticul MH la nou-născuți și sugari este derutată de complexitatea patologiilor concomitente și complicațiile asociate. În primul rând, s-a constatat că 20,7% dintre aceștea prezentau leziuni hipoxico-traumatice intranatale, 17,6% – afecțiuni septico-piemice cu diferită localizare, 14,5% – aveau semne de infecție bacteriană și virotică congenitală, 12,8% - manifestau hipotrofie congenitală și 5,8% – prematuritate. Toate acestea lăsau amprenta lor clinică asupra evoluției bolii, prezentând pentru medici dificultăți de decizie diagnostică, în special când formele și localizarea zonei primar afectate erau de o extindere minimală. Considerăm important, în vederea evaluării ulterioare a acestor bolnavi, suspectarea clinică a MH pentru a recurge la utilizarea standardului diagnostic propus de noi. În viziunea noastră, particularitățile clinico-evolutive ale MH la nou-născuți și sugari, în mare măsură, sînt determinate de prezența maladiilor concomitente și nu atât de specificul anatomotopografic al zonei afectate de colon.

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. De regulă, diagnosticul era indubitabil în cazurile zonelor extinse de aganglionoza.

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%. Ulterior, prin examen histochimic și histomorfologic, toți nou-născuții cu reflex RRAI negativ au prezentat semne histochimice și histomorfologice specifice MH. În unele cazuri examenul

histomorfologic schimba diagnosticul stabilit în baza examenului neurofiziologic. Aceste date demonstrează valoarea irevocabilă a manometriei anorectale în stabilirea diagnosticului MH la nou-născuți și sugari. 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. Prezența reacției pozitive la AChE, demonstrează valoarea diagnostică a acestui test. Oricum, trebuie de recunoscut că AChE poate fi fals pozitivă sau fals negativă. Deaceia, atât preoperator, cât și, intraoperator trebuie să rezervăm posibilitatea de a folosi evaluarea cantitativă și calitativă a neuronilor intestinali prin aplicarea testului histochemic la NADH-diaforază, imunohistochemic la expresia anticorpilor NSE, NFP, SYP și CGA, sau prin colorația cu azotat de argint după Bielschowsky-Gross.

Concepția noastră în stabilirea diagnosticului MH la nou-născuți și sugari prevede atitudinea prudentă în interpretarea semnelor clinice de constipație severă, meteorism, vomă și a altor simptome de ordin general și local, care pot fi expresia nespecifică a mai multor patologii de care nou-născutul poate fi afectat, printre care poate fi și MH. Pentru a evita eșecurile diagnostice, trebuie respectat algoritmul de diagnostic etiopatogenic, luând copii suspecti sub tutela chirurgului cu aplicarea individual adaptată a examinărilor obiective în argumentare sau excluderea bolii.

După confirmarea diagnosticului, următoarea fază în evaluarea și tratamentul 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 microbian, estimării modificărilor imunobiologice de protecție și activității sistemului POL și AAO, ca factori, care în linii generale reflectă statutul biologic general al copilului la etapele evoluției bolii, folosite drept repere obiective în structurarea acțiunilor tratamentului medico-chirurgical (Fig. 3.30).

Situația de alarmă în care se află organismul nou-născuților și sugarilor afectați de MH impune chirurgului acțiuni urgente de tratament medico-chirurgical. Acest lucru nu poate fi efectuat fără o evaluare a sistemelor biologice generale și locale responsabile de rezervele vitale ale organismului copilului.

Cercetarea dereglărilor microbiocinozei intestinale este de o valoare primordială pentru estimarea momentului și caracterului intervenției chirurgicale. Indicii evaluați la toate etapele derulării bolii demonstrează abateri disbacteriene de la forme ușoare, până la cele mai grave (tab. 3.8). În cazurile de disbacterioză de gradul III și IV, care a fost depistată în 36,3% și, respectiv, 24,2% din cei examinați (Fig. 3.27) era necesară asigurarea măsurilor de combatere medicamentoasă pentru reducerea sau lichidarea ei. În acest plan, deosebit de grav erau pacienții care pe acest fondal au dezvoltat enterocolita obstructivă (tab. 3.9), pentru care operația prezenta

un risc deosebit, deoarece enterocolita provoca inflamația tuturor straturilor peretelui colonic, care la rîndul ei putea să provoace peritonită cu exod letal.

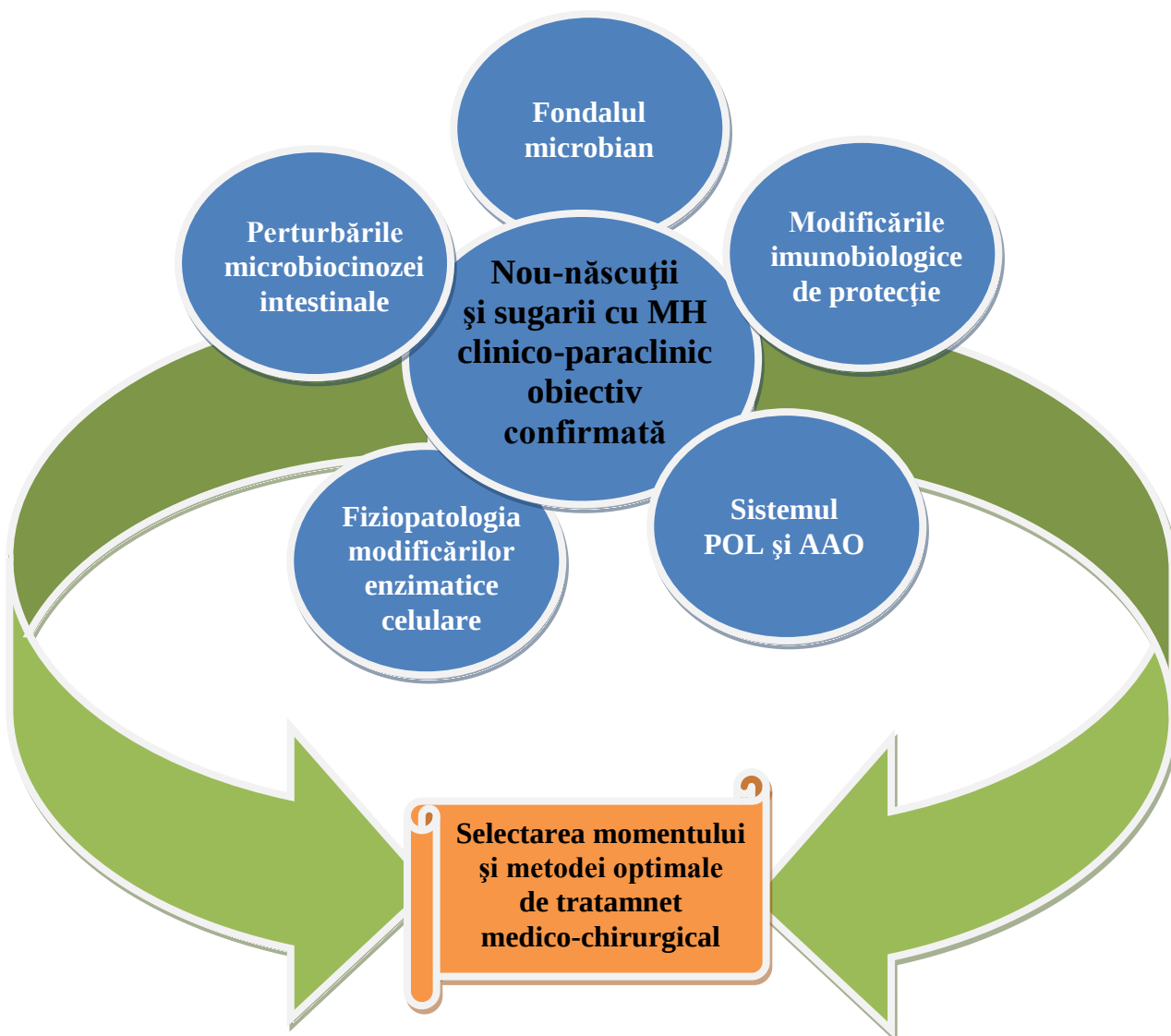


Fig. 3.30. Schema evaluării modificărilor patofiziologice la etapele evoluției MH la nou-născuți și sugari

Evaluarea caracteristicilor frecvenței și structurii infecției bacteriene și virotice la această grupă de copii (Fig. 3.28) demonstrează prezența în diferite substraturi biologice atât a infecției aere, cât și anaerobe, rezistentă la preparatele antibacteriene, sporind riscul dezvoltării procesului septic postoperator. În 31,4% din cazuri riscul evoluției grave a bolii este determinat de TORCH - infecție, care în 18,4% era în fază activă.

Modificările peisajului microbian intestinal și gradul înalt de contaminare bacteriană și virotică a nou-născuților și sugarii cu MH dicta aplicarea unui tratament de corecție, care, reținea asigurarea intervenției chirurgicale radicale. Din cele expuse rezultă, una din particularitățile MH la această limită de vîrstă este riscul dezvoltării proceselor septico-piemice generale și limitrofe recent postoperator și la distanță.

Deoarece rolul de bază în combaterea infecției aparține forțelor imunobiologice de protecție, am evaluat caracteristicile indicilor imunității celulare (tab. 3.11), imunoglobulinele serice (tab. 3.12) și activitatea factorilor nespecfici de protecție biologică (tab. 3.13). După cum era de așteptat, statutul imunobiologic de protecție la acest contingent de bolnavi era autentic diminuat față de copiii sănătoși ($P < 0,001$), fapt ce constituia încă un obstacol pentru intervenția chirurgicală precoce. Se cerea o pregătire generală și locală pentru a fortifica potențialul imunobiologic de protecție al pacientului și a micșora riscul posibilelor complicații.

În acest context, am evaluat statutul homeostatic al organismului în baza unor indici pe care i-am considerat importanți pentru suportarea operațiilor reconstructiv plastice pe cadrul colic. La acest capitol am studiat statutul indicilor peroxidării lipidelor, activității antioxidante, radicalilor liberi oxidativi (tab. 3.14) și enzimelor limfocitare (tab. 3.15). Datele obținute demonstrează că toți fermenții examinați autentic diferă comparative cu copiii sănătoși ($P < 0,001$). Acest fenomen exprimă un stress general grav al întregii ecosisteme funcționale a organismului, care necesită corecție obligatorie la etapa preoperatorie.

Analizând rezultatele probelor și examinărilor efectuate de noi în MH la nou-născuți și sugari, am ajuns la convingerea că înainte de a întreprinde o intervenție chirurgicală de corecție radicală, momentul oportun și metoda optimală de tratament trebuie să fie obiectiv argumentate de un șir de manevre diagnostic, sigure din punct de vedere informativ.

3.10. Concluzii la capitolul III.

1. Cercetările realizate în acest studiu au stabilit că în 84,6% din cazuri, semnele clinice incipiente ale MH la acești pacienți se manifestă din primele zile de viață, însă, stabilirea diagnosticului a avut loc în mediu la vârsta de $6,2 \pm 1,8$ luni. Copiii cu forme severe ale MH au ajuns în instituțiile medicale mai timpuriu ($2,8 \pm 1,3$, $P < 0,001$), pe când, cei cu semne moderate – la $7,9 \pm 1,5$ luni de viață ($P < 0,001$).
2. Indiferent de vârstă, durata bolii, prezența complicațiilor patologiilor de bază etc., pentru MH la nou-născuți și sugari au fost caracteristice: debutul acut al bolii (91,9%), retardarea emisiei meconiale (66,9%), lipsa de durată a scaunului (66,1%), meteorismul (75,0%), voma (47,6%), diareea (46,8%) și un șir de alte manifestări clinice legate de toxicoză (58,9%) și exicoză (45,2%).
3. Monitoringul fundalului premorbid al MH la nou-născuți și sugari a scos în evidență: 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%); peritonită (6,3%) etc..
4. O particularitate de diagnostic, la această limită de vârstă, este comorbiditatea cu alte malformații congenitale și boli genetice (malformații duodenale (4,9%), reno-urinare (17,0%), cardiace (23,2%), sindromul Down (6,1%), care complică diagnosticul și tratamentul patologiei de bază.

5. Particularitățile clinico-evolutive ale MH la nou-născuți și sugari sunt determinate de specificul anatomo-topografic al zonei afectate, de complicațiile asociate, de prezența concomitentă a altor patologii neonatale și malformații congenitale.
6. Examenul radiologic denotă că în 81,4% de cazuri, irigografia scoate în evidență repere diagnostice de valoare caracteristice doar MH (zona de stenoză, extinderea segmentului afectat, simptomul de pâlnie, lipsa reflexului rectoanal și prezența megadolicocolonului suprastenotic).
7. În ce privește imagistica neurofiziologică, considerăm argumentată estimarea RRAI prin manometria anorectală. Rata diagnosticului pozitiv stabilit în baza acestui reflex depășește 90%.
8. S-a stabilit că cel mai informativ, în vederea diagnosticului, este screening-ul histomorfologic, histochimic și imunohistochimic multimodal al biopatelor colonice prelevate pre- și intraoperator. Cea mai operativă rămâne proba la AChE, însă, mai veridică și mai informativ este testul histochimic la NADH-diaforază. Imunomarcarea ganglionilor cu anticorpi monoclonali (NSE, NFP, SYP și CGA), colorația cu azotat de argint, utilizarea anticorpului monoclonal Smooth Muscle Actin (SMA), precum și celelalte probe morfologice aplicate, sunt sugestive pentru caracteristica gradului leziunilor tisulare în segmentul suprastenotic de colon.
9. În urma evaluării biocenozei intestinale, frecvenței și structurii infecției, factorilor imunobiologici de protecție, sistemului oxidativ, antioxidant și enzimatic celular s-au constatat modificări homeostatice grave ($P < 0,001$), care puteau compromite rezultatele intervenției chirurgicale. S-a înregistrat scăderea potențialului imunobiologic de protecție, dezechilibrul sistemului OPL-AAO ($P < 0,001$), activitatea patologică a sistemului fermentativ celular ($P < 0,001$), care, de comun, declanșau mecanisme patologice ce agravau evoluția pre- și postoperatorie a bolii cu risc relevant pentru exodul tratamentului.

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

În rezultatul explorărilor preoperatorii clinico-paraclinice generale și loco-regionale a nou-născuților și sugarilor cu MH am constatat că, indiferent de specificul anatomo-topografic și clinico-evolutiv al bolii, în procesul fizio-patologic au loc modificări homeostatice secundare în toate sistemele biologice.

Din capitolul precedent reiese că morbiditatea preoperatorie, la acest contingent de bolnavi, patogenetic este legată de numeroasele componente organice și funcționale, condiționate de agresiunea toxică, infecțioasă și metabolică, de stresul psihoemoțional și fizic în urma acțiunilor medico-chirurgicale invazive și de impactul nociv al patologiilor concomitente.

Informația materialelor de laborator, relevă că agresiunea plurifactorială provoacă în organism un set complex de reacții fiziologice și patofiziologice cu implicarea sistemelor neurohormonal, enzimatic celular, imunobiologic, citokinic, urmate de complicații poliorganice: pulmonare, cardiace, renourinare, digestive, infecțioase etc.. Suprapunerea lor cu malformațiile asociate, prematuritatea, trauma intranatală etc. complică și mai mult asistența anestetico-chirurgicală a acestor bolnavi.

În contextul modificărilor homeostatice depistate, pregătirea preoperatorie a nou-născuților și sugarilor cu MH cere aplicarea unor măsuri terapeutice combinate pentru a reduce riscul intra- și postoperator. Asistența preoperatorie a fost etiopatogenic individual adaptată specificului anatomotopografic al zonei aganglionare, constantelor biologice obținute și fundalului premorbid. O deosebită atenție s-a acordat profilaxiei și combaterii infecției perinatale, redresării echilibrului hidrosalin, normalizării hipo- și disproteinemiei, anemiei etc..

În studiul nostru, volumul și durata managementului preoperator depindea de vârsta copilului la internare, de gradul urgenței chirurgicale și eventualul risc anestetico-chirurgical.

Pentru cazurile de urgență era prevăzută aplicarea unor măsuri terapeutice de control asupra sindromului disfuncțiilor organice multiple și infecției, acțiuni benefice în asigurarea derulării procesului anestetico-chirurgical.

Spre deosebire de cazurile urgente, acțiunile pregătitoare pentru operațiile programate purtau un caracter previzional, urmărind anticiparea complicațiilor și situațiilor de risc vital.

Oricum, indiferent de situație, 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.

Deci, pornind de la aceste obiective, managementul preoperator utilizat în acest studiu viza: devierile patologice ale hemogramei periferice; metabolismul proteic; gradul

dezechilibrului hidrosalin; peroxidarea lipidelor; statutul funcțional al enzimelor celulare și al factorilor imunobiologici de protecție. Concomitent, se verifica prezența în organism a focarelor active de infecție bacteriană și virotică.

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.. Aceste devieri patologice clinic se manifestau prin tahicardie, tahipnoe, atenuarea tonurilor cardiace, mărirea dimensională a ficatului, micșorarea debitului de urină. Severitatea acestor semne clinico-paraclinice determina consecutivitatea, volumul și durata programului general de pregătire preoperatorie.

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 însemănțate la diferite preparate antibacteriene. Conform acestor rezultate, schema empirică primară de tratament includea administrarea cefalosporinelor de generația III și IV, Tienamului și Metragilului, în diferite combinații. Ulterior, la necesitatea continuării terapiei antibacteriene, se ținea cont de rezultatele însemnărilor de laborator prelevate pe parcursul tratamentului. Ținem să accentuăm, că, de regulă, la terapia antibacteriană se recurgea doar pentru lichidarea focarelor septico-piemice active.

Reeșind din rezultatele examenului statutului imunobiologic de protecție, deosebită atenție s-a acordat redresării capacității biologice de securitate prin transfuzie de sânge, plasmă nativă și proaspăt înghețată, vitaminoterapie (vitamine grupa B, E, D), inactivizare și eliminare a agenților toxici și infecțioși prin perfuzie intravenoasă a soluțiilor de glucoză și saline. Terapia nespecifică de substituție fortifica imunitatea umorală, activa fagocitoza, normaliza funcțional și cantitativ imunitatea celulară.

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 alimentare parenterală și tratament sindromal, care consta în reducerea volumului alimentației enterale, normalizarea echilibrului hidrosalin, minimizarea insuficienței cardio-respiratorii, profilaxia sau combaterea insuficienței hepatice și renale.

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.

Programul de tratament preoperator în restul grupelor de vârstă era determinat de caracterul simptomatiei clinico-paraclinice, extinderea zonei aganglionare, prezența enterocolitei obstructive, asocierea leziunilor organice și funcționale în alte sisteme, prezența malformațiilor concomitente. Astfel, indicație pentru operație nu era vârsta, ci caracterul clinico-evolutiv al bolii și potențialul biologic al organismului, reflectat în statutul funcțional al sistemelor OPL-AAO, enzimatic celular, imunitatea celulară și umorală. După o reechilibrare intensivă a indicilor, urma selectarea momentului oportun și metodei optime de tratament.

Studiul nostru aduce o serie de argumente în favoarea utilizării conceptului de recuperare preoperatorie individual adaptată, utilizând remedii medicamentoase pentru reechilibrarea și menținerea statutului homeostatic general și local la valori funcționale admisibile în asigurarea asistenței anestetico-chirurgicale.

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

4.2. Utilizarea enterosorbentului *Enterogel* și eubioticii *Eubiotic Baby* în restabilirea biocenozei colonice și evaluarea eficienței lor în MH la nou-născuți și sugari

Rezultatele evaluării microbiocenozei intestinale, la toate etapele evoluției bolii, au scos în evidență modificări cantitative ($P < 0,001$) și calitative ($P < 0,001$), a lactobacililor, bifidobacteriilor, colibacililor, a florei intestinale facultativ patogene și patogene. Conform studiului, cauza acestor modificări este colostaza de durată, care crează condiții nefaste pentru dezvoltarea lactobacililor și bifidobacteriilor autohtone, dar favorabile pentru microflora intestinală patogenă și facultativ patogenă. Gradul disbacteriozei era mai pronunțat la nou-născuții cu forme grave ale MH, însoțită de colostază severă și enterocolită obstructivă.

În combaterea disbacteriozei intestinale au fost propuse și utilizate mai multe procedee medico-chirurgicale, 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 ebiotice, pentru ridicarea titrului bifidobacteriilor și lactobacililor.

În cazurile colostazei severe, mai frecvent, se recurgea la aplicarea sigmостomei timpurii, care favoriza pasajul intestinal, dezvoltarea fiziologică a copilului și întrerupea evoluția enterocolitei obstructive. Deși sigmостома crea condiții benefice pentru pregătirea terenului operației radicale, totuși, astfel, se etapiza asistența chirurgicală, cu toate consecințele eventuale.

Luând în considerație caracterul invaziv, problemele legate de îngrijirea și lichidarea sigmостomei, în activitatea noastră ne străduiam să evităm aplicarea ei, în favoarea intubației transanale a segmentului suprastenotic de colon pentru lavaj prolongat cu utilizarea enterosorbentului *Enterogel* și eubioticii *Eubiotic Baby*.

Tehnica intubării colonului s-a efectuat prin utilizarea 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. La pacienților cu zona aganglionară lungă, intubația colonului se efectua cu tubul lubrifiat, prin mișcări glisante, fără forțări, injectând concomitent câte un jet (1-2ml) de soluție salină, până la pătrunderea tubului în segmentul suprastenotic dilatat (Fig. 4.1.A). După atingerea nivelului scontat de intubare, tubul era fixat de centura regiunii pelviene cu un brâu din tifon, în așa mod ca zona perineală să poată fi bine îngrijită. Prin evacuarea conținutului stazat, intubația asigura înlăturarea consecințelor fiziopatologice secundar apărute în rezultatul aganglionezei. Pe o perioadă de 7-10 zile se efectua lavajul intestinal, până la obținerea conținutului intestinal diurn.

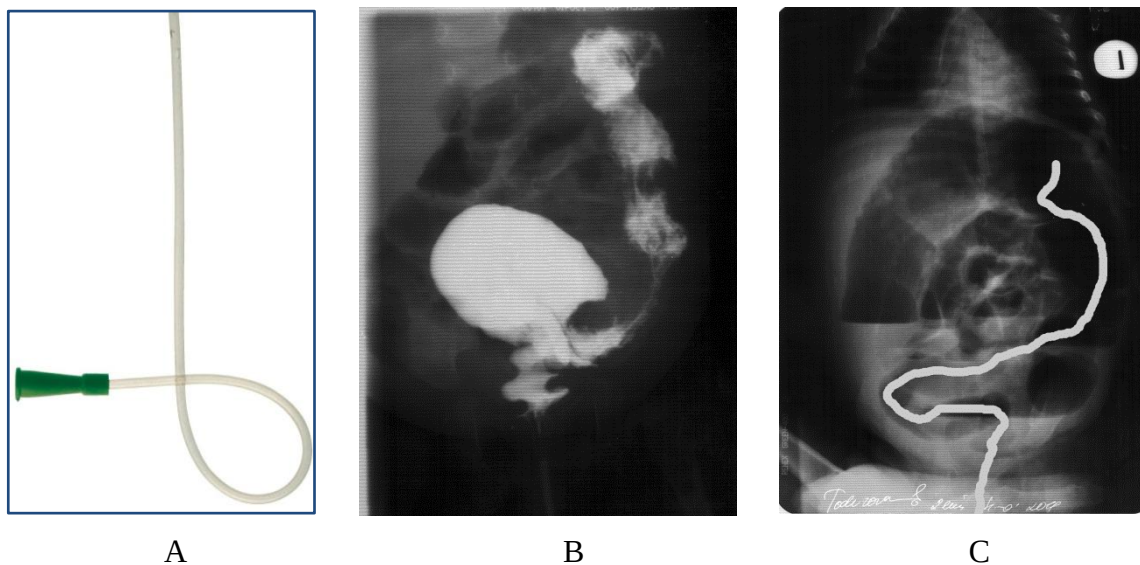


Fig. 4.1. Metoda intubării transanale cu tub flexibil nelaton a zonei aganglionare și suprastenotic delatată la nou-născuții și sugarii cu MH. A – tubul nelaton, B – segmentul afectat de colon, C – prezentarea schematică a intubației

Lavajul colonic se efectua de trei ori pe zi, introducând dozat câte 150-250 ml de soluție salină la o procedură, cu o seringă tip Janet 60 ml. Când scaunul evacuat, după consistență și culoare părea normal, se trecea la etapa următoare - lavaj colonic cu enterosorbentul *Enterosgel*. Preparatul dat prezintă un produs pe baza siliciului organic cu acțiune de reducere și eliminare a toxinelor și alergenilor enterici, absorbția și evacuarea bacteriilor patogene, agenților toxici bacterieni și a microorganismelor devitalizate etc. Medicamentul are potențial multifuncțional, absorbind și eliminând din tractul digestiv deșeurile metabolice și microbiene de orice natură, contribuind la recuperarea și protejarea mucoasei tractului digestiv.

În pregătirea preoperatorie a tractului digestiv, pe parcursul mai multor ani, cu succes am utilizat enterosorbentul natural *Polifepan*, eficiența căruia a fost verificată de noi experimental-microbiologic și argumentată utilitatea lui clinică [3]. Acest preparat se folosește și în prezent la tratarea pacienților cu vârsta mai mare de un an. Datorită caracteristicilor sale biofizice, prescrierea lui nou-născuților și sugarilor întâlnea dificultăți de administrare, atât perorală, cât și locală. *Enterosgelul*, spre deosebire de *Polifepan*, are structură omogenă gelatinoasă, care nu irită mucozitățile intestinale și poate fi ușor administrat chiar și nou-născuților. De aceea, în

pregătirea preoperatorie a nou-născuților și sugarilor cu MH noi am utilizat enterosorbentul *Enterosgel*.

Dozarea și durata terapiei cu *Enterosgel*, administrat per os și prin irigare transanală, erau concordate cu vârsta și greutatea pacientului. Astfel, nou-născuților li se administra 2,5 gr, iar sugarilor – 5 gr, de trei ori pe zi, cu 2 ore înainte de mâncare sau 2 ore după mâncare, pe o perioadă de 10-15 zile. Terapia per orală se efectua concomitent cu intubarea și lavajul cadrului colic cu soluție de NaCl 1%, iar la asigurarea evacuării intestinale cu conținut de o zi, lavajul colonic se asocia cu administrarea endorectală a *Enterosgelului*, nou-născuților – 5 gr și sugarilor – 10 gr, diluate în 50 și respectiv 100 ml de soluție fiziologică, de trei ori pe zi în mediu 7-10 zile.

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. Modul de administrare: nou-născuților – 1 plic de 3 ori/zi per os și, respectiv, aceeași doză prin tub în segmentul suprastenotic; sugarilor – 2 plicuri de 3 ori pe/zi per os și local, după aceeași schemă.

Eficiența tratamentului dat a fost verificată la două loturi a câte 42 de pacienți, în baza marcherilor 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 (tabelul 4.1). A doua grupă a fost pregătită de operație prin intubație colonică prolongată, lavaj recursiv, administrarea *Enterosgelului* și *Eubiotic Baby* local și pe cale orală, după schema prezentată mai sus.

Conform problemei abordate, copiii au fost evaluați clinic și paraclinic după protocolul standard de studiu, care, pe lângă celelalte metode paraclinice de examinare, prevedea studiul modificărilor biocenozei colonice, la debutul și finisarea tratamentului preoperator. Martori au servit 15 nou-născuți și sugari fără semne clinice de disfuncții gastrointestinale cu indicii biocenozei colonice în limitele normei.

Conform analizei lotului de pacienți pregătiți preoperator prin metode tradiționale (tabelul 4.1), gradul disbacteriozei intestinale rămâne practic neschimbat ($P < 0.001$), iar ameliorarea indicilor pe unele poziții este neesențială, expresia lor rămânând patologic modificată față de lotul de control ($P < 0,001$). Peisajul microbial rămâne predominat de culturile bacteriene facultativ patogene și anaerobe pe fondalul titrului scăzut al bifidobacteriilor și lactobacililor. Concomitent, se menține prezența înaltă a colibacililor cu activitate fermentativă patologică (hemolitic, lactozonegativ). Starea generală a copiilor rămânea gravă cu o dinamică slab pozitivă a sindromului de endotoxicoză, dezechilibrului hidrosalin și menținerea enterocolitei. În rezultat,

pregătirea preoperatorie cerea mai mult timp, necesitând administrarea repetată a curelor antibacteriene pentru suprimarea focarele de infecție activă, combaterea intoxicației și reechilibrarea homeostatică, fără a fi siguri în evoluția postoperatorie.

Tabelul 4.1. Evaluarea indicilor microbiocinozei intestinale la nou-născuți și sugari cu MH pregătiți preoperator prin metode medico-terapeutice tradiționale

Tipul microbilor	Lotul test I n=42		Lotul martor n=15	Autenticitatea		
	Până la tratament	După tratament		P ₁ -P ₃	P ₂ -P ₃	P ₁ -P ₂
	Lg CB/gr M ±m, P ₁	Lg CB/gr M ±m, P ₂	Lg CB/gr M ±m, P ₃			
Colibacilul	6,5 ±0,18	6,7 ±0,2	7,1 ±0,3	>0,05	>0,05	>0,05
Activ.fermen.	5,2 ±0,31	5,8 ±0,27	7,1 ±0,3	<0,001	<0,01	>0,05
normală	19,23 ±1,1	12,6 ±0,8	0,65 ±0,02	<0,001	<0,001	<0,001
Hemolitic	13,3 ±1,4	8,7 ±1,2	0,63 ±0,01	<0,001	<0,001	<0,05
Lactozonegat	4,65 ±0,18	6,2 ±0,2	9,8 ±0,2	<0,001	<0,001	<0,001
Bifidobacterii	5,68 ±0,23	6,5 ±0,25	7,5 ±0,4	<0,001	<0,05	<0,05
Lactobacili	7,86 ±0,32	6,28 ±0,18	4,3 ±0,2	<0,001	<0,001	<0,001
Enterococi	6,89 ±0,18	4,79 ±0,12	3,6 ±0,3	<0,001	<0,001	<0,001
Stafilococi	5,65 ±0,14	3,15 ±0,09	1,8 ±0,1	<0,001	<0,001	<0,001
Staf. Aurii	4,26 ±0,13	2,29 ±0,05	1,7 ±0,2	<0,001	<0,01	<0,001
Pseudoleuri	3,89 ±0,11	2,7 ±0,3	1,9 ±0,3	<0,001	>0,05	<0,001
Protei	4,3 ±0,25	2,8 ±0,2	2,1 ±0,09	<0,001	<0,01	<0,001
Klebsiela	4,82 ±0,21	3,1 ±0,13	1,6 ±0,07	<0,001	<0,001	<0,001
Ps. Aeruginosa						

S-a constatat că în pregătirea preoperatorie s-a dovedit a fi mai efektivă metoda combinată care constă în lavajul colonic recursiv, administrarea *Enterosgellui* și *Eubiotic Baby* local și pe cale orală (tabelul 4.2), deoarece ultima veridic asigura corecția disbacteriozei intestinale, atât față de martori, cât și în raport cu copiii tratați prin metode tradiționale (P<0,001). Rezultatele studiului demonstrează că prin metoda elaborată, pregătirea preoperatorie este mai eficientă, durează mai puțin timp, evită utilizarea antibioticelor. Administrarea *Enterosgellui* și *Eubiotic Baby* condiționează creșterea titrului bifidobacteriilor și lactobacililor (P<0,001), esențial reduce formele patologice a colibacilului (hemolitic – 2,3 ±0,16 față de 18, 43 ±1,2, lactozonegativ – 1,4 ±0,12 față de 14,1 ±1,6) și culturilor anaerobe (P<0,001). Important de menționat și reducerea coloniilor de Stafilococ Aureus (P<0,001), a căror activitate sporește riscul complicațiilor septico-piemice la etapa postoperatorie. Datele prezentate în tabelul 4.2 demonstrează avantajele dezvoltării microflorei normale pe fondalul terapiei cu *Enterosgel* și *Eubiotic Baby*, scade riscul proceselor inflamatorii și enterocolitei obstructive.

Avantajul metodei propuse este dezimpacția activă, combateria și profilaxia meteorismului și distensiei abdominale, reducerea absorbției toxinelor intestinale și asigurarea condițiilor clinico-paraclinice optime pentru asistența anestetico-chirurgicală eficientă.

Tabelul 4.2. Evaluarea indicilor microbiocinozei intestinale la nou-născuți și sugari cu MH pregătiți preoperator prin intubație prolongată de colon, lavaj recursiv, administrarea peroral și local a *Enterosgelului* și *Eubiotic baby*

Tipul microbilor	Lotul test II n=42		Lotul martor n=15	Autenticitatea		
	Până la tratament	După tratament		P ₁ -P ₃	P ₂ -P ₃	P ₁ -P ₂
	Lg CB/gr M ±m, P ₁	Lg CB/gr M ±m, P ₂				
Colibacilul	6,2 ±0,11	6,9 ±0,15	7,1 ±0,3	<0,01	>0,05	<0,001
Activ.fermen.	4,8 ±0,29	6,1 ±0,2	7,1 ±0,3	<0,001	<0,01	<0,001
normală	18,43 ±1,2	2,3 ±0,16	0,65 ±0,02	<0,001	<0,001	<0,001
Hemolitic	14,1 ±1,6	1,4 ±0,12	0,63 ±0,01	<0,001	<0,001	<0,001
Lactozonegat	3,92 ±0,19	7,9 ±0,16	9,8 ±0,2	<0,001	<0,001	<0,001
Bifidobacterii	5,57 ±0,21	7,4 ±0,2	7,5 ±0,4	<0,001	>0,05	<0,001
Lactobacili	7,9 ±0,27	4,2 ±0,19	4,3 ±0,2	<0,001	>0,05	<0,001
Enterococi	5,78 ±0,14	2,79 ±0,1	3,6 ±0,3	<0,001	<0,05	<0,001
Stafilococi	4,79 ±0,12	1,18 ±0,06	1,8 ±0,1	<0,001	<0,001	<0,001
Staf. Aurii	3,95 ±0,15	1,3 ±0,02	1,7 ±0,2	<0,001	>0,05	<0,001
Pseudoleuri	4,02 ±0,09	1,7 ±0,1	1,9 ±0,3	<0,001	>0,05	<0,001
Protei	4,5 ±0,22	1,6 ±0,14	2,1 ±0,09	<0,001	<0,01	<0,001
Klebsiela	4,59 ±0,24	0,9 ±0,08	1,6 ±0,07	<0,001	<0,001	<0,001
Ps. Aeruginosa						

Perfecționarea tehnicii de pregătire preoperatorie a dat rezultate bune, în special, la nou-născuți, asigurând pasajului intestinal adecvat, lichidarea obstrucției și enterocolitei obstruative, care au contribuit la creșterea ponderală, profilaxia anemiei, disproteinemiei, dezechilibrului hidrosalin etc.. Prin urmare, pacientul putea fi operativ supus intervenției chirurgicale radicale cu reducerea esențială a riscului vital intra- și postoperator (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

Astfel, studiul nostru aduce o serie de argumente în favoarea utilizării remediilor contemporane de decontaminare biologică și fortificare a biocenozei colonice pentru reginerarea, restabilirea și menținerea barierei mucoasei intestinale. Avantajele utilizării *Enterosgelului* și

Eubiotic Baby constau în ameliorarea echilibrului microflorei intestinale, reducerea titrului coloniilor de microbi facultativ patogeni și patogeni, restabilirea circulației sanguine, lichidând ischemia peretelui intestinal. 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

Rezolvarea chirurgicală în MH la copii evolutiv a folosit mai multe procedee tehnice, descrise în revista literaturii. După cum rezultă din dezbaterile specialiștilor în domeniu, comun pentru toate variantele chirurgicale utilizate actualmente, rămâne rezecția segmentului patologic modificat, restituirea integrității intestinale, asigurarea tranzitului și controlului asupra actului de defecație. În prezent, nu există un set de criterii unanim acceptat pentru selectarea metodei optime de corecție, decizia rămânând la discreția specialistului. Tehnicile avansate de investigare imagistică radiologică și funcțională, de rând cu evaluarea homeostazei metabolice, factorilor imunobiologici de protecție și biocenozei intestinale, au fost de un real folos pentru determinarea celei mai potrivite reconstrucții anatomo-funcționale a cadrului colic și segmentului colo-rectoanal neoformat.

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%).

Repartiția modalităților chirurgicale-tehnice folosite la diferite limite de vârstă este prezentată în tabelul 4.3.

Tabelul 4.3. 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 iliorrectală	0	0	0	1	1 (0,8%)
	0	0	0	3	3 (2,4%)
TOTAL	13 (10,5%)	31 (25,0%)	43 (34,7%)	37 (29,8%)	124

Structura de vârstă a copiilor din ambele loturi, tratați chirurgical, era predominantă 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 intervenți 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 implimentarea, începând cu anul 2008, a unui algoritm de diagnostic a MH la nou-născuți și sugari (Fig. 3.31). Schema diagnostică, conform acestui algoritm, prevedea aplicarea obligatorie a examenului neurofiziologic și histomorfologic la pacienții suspecți pentru MH, fapt care a optimizat diagnosticul precoce și minimalizat vârstă pentru operațiile radicale.

Rata utilizării procedeele chirurgicale-tehnice, raportată la numărul total al pacienților operați, este următoarea: Swenson-Pellerin – 46 (37,1%) copii, Soave-Leoniushkin – 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 aganglioneză ultralungă s-a aplicat colonectomia, dintre care la 3 (2,4%) – cu anastamoză iliorectală după principiul Duhamel și la un copil (0,8%) – anastamoză cecorectală termino-terminală.

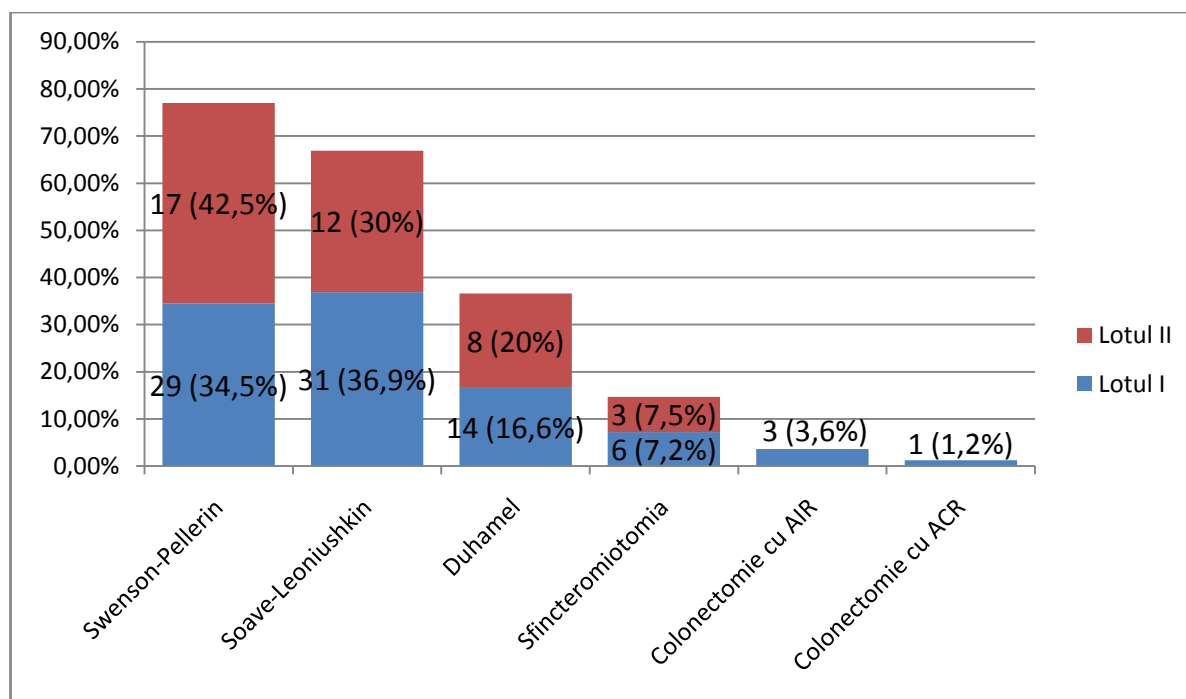


Fig. 4.3. Diagrama comparativă a tehnicilor chirurgicale aplicate în lotul de bază (lotul I) și de referință (lotul II)

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. Deși, operația Duhamel este considerată oportună în rezolvarea MH, numărul mai mic de intervenții chirurgicale la nou-născuți și sugari, 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 ultrascurtă, iar segmentul suprastenotic are o inervație intramurală normală. Colonectomia a fost utilizată diferențiat, în baza rezultatelor biopsiei colonice, prelevate în timpul aplicării colostomei sau ileostomei la nou-născuții 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.

Așa cum am arătat anterior, în prezent, nu există un consens general acceptat de management preoperator al nou-născuților și sugarilor cu MH în ce privește selectarea momentului și procedurii chirurgicale oportune. În contextul acestui studiu, s-au analizat factorii principali de decizie în vederea aprecierii impactului lor asupra riscului anestetico-chirurgical și eficienței curative. În aprecierea gradului de risc pentru intervenția anestetico-chirurgicală, s-au luat în considerație următorii factori: vârsta la momentul evaluării; localizarea și extinderea zonei aganglionare; masa corpului la naștere; deficitul ponderal la momentul evaluării; patologiele concomitente; complicațiile patologiei de bază; malformațiile combinate și asociate; focare active de infecție virotică și bacteriană; statutul metabolic, imunobiologic de protecție și al biocenozei intestinale (tabelul A. 1.2). În funcție de punctaj am stabilit trei grade de risc pentru asistența anestetico-chirurgicală: III – 97-187; II – 54-96; I – 7-53 puncte. Gradul de risc III, cel mai grav, era atribuit pacienților cu dereglări organice și funcționale profunde, în unele cazuri, decompensate, care necesitau aplicarea tratamentului etiopatogenic multimodal. Deși acești pacienți aveau indicații chirurgicale, momentul rezolvării radicale era amânat până la ameliorarea stării. În cazurile când intubația prelungită a cadrului colic și aplicarea terapiei sindromale nu asigurau eficiență curativă, se recurgea la aplicarea stomei, ca unica metodă chirurgicală acceptabilă în aceste situații. Grație managementului terapeutic eficient, în majoritatea cazurilor, pacienții gravi erau trecuți în grupa II și, chiar, I de risc. Concomitent cu deplasarea lor în altă grupă de risc, bolnavii atingeau altă categorie de vârstă la momentul operației radicale.

Comparativ cu grupa III de risc, pacienții din grupele II și I – prezentau abateri metabolice, hemodinamice, imunobiologice, bacteriologice etc. mai ușoare, receptive la tratament medical și puteau fi radical tratați imediat după stabilirea diagnosticului, sau în primele luni de viață.

Testarea respectivă era aplicată fiecărui pacient în parte, calculând scorul și gradul respectiv de risc anestetico-chirurgical.

Caz clinic: Pacientul I.D., 7 zile, născut 05.07.2013, f/m nr. 1-7791, a fost spitalizat la 12.08.2013 cu suspecție la MH pe fundalul sindromului Down. Din anamneză: născut la termen, de la a doua sarcină, care a decurs cu pericol de avort spontan, masa 3150 gr, lungimea 51 cm, forma craniului dolicocefalică, scorul Apgar - 8-9 puncte. Reținerea emisiei meconiale >48 ore. Din primele zile prezenta febră, balonarea abdomenului urmată de vomă cu conținut biliar. Transferul din teritoriu (or. Bălți) a fost determinat de agravarea stării generale, asocierea intoxicației, exicozei și disfuncțiilor poliorganice.

La examenul obiectiv s-au depistat semne clinice caracteristice pentru sindromul Down, enterocolită și infecție bacteriană a nou-născutului. Reținerea evacuării intestinale circa 4 zile, care a necesitat aplicarea clisme.

În procesul examinării paraclinice s-a constatat: malformație congenitală de cord, foramen ovale potent (FOP) >4 mm; hemoragie în glandele suprarenale; hemoragie intraventriculară de gradul II; irigografic – zonă de stenoză cu extindere rectosigmoidală; examenul imunologic pentru agenții infecțioși – citomegalovirus (CMV) IgG – pozitiv (0,578, valoarea prag – 0,300); disbacterioză intestinală de gradul II. Consultația geneticului (10.07.13) – tablou clinic caracteristic trisomiei 21 (sindromul Down).

Analiza generală de sânge (09.07.13): Hb – 112 g/l; Er – $3,5 \cdot 10^{12}/l$; Ind. cul. – 0,96; Ht – 56%; Leu – $12,8 \cdot 10^{12}/l$; nes – 23%; seg – 52%; eoz – 2%; mon – 3%; limf – 18%; Tromb – 216,0; VSH – 35 mm/h. Examenul biochimic (12.07.13): proteina totală – 46; uree – 5,4; glucoza – 4,0; ALAT – 15; ASAT – 43; K^+ – 7,20; Na^+ – 135; Ca^+ – 2,2. Indicii peroxidării lipidelor (12.07.13): POL ser. – 2345,0 imp/min; POL erit. – 386 imp/min; DAM ser. – 10,2 nmol/ml; AAO ser. – 48,2%. Indicii activității fermentative: SDH – 4,5 gr/cel; GFDH – 5,8 gr/cel; LDH – 6,3 gr/cel. Factorii nespecfici de protecție: PCR – 12,2 mg/ml; IgA – 0,15 g/l; IgM – 0,45 g/l; IgG – 5,2 g/l.

În baza datelor clinico-paraclinice a fost calculat riscul intervenției anestetico-chirurgicale în cazul dat (tabelul A 1.3). Conform rezultatului testării, pacientul I.D., f/m nr. 1-7791, prezenta risc înalt pentru operație (risc gr. III – 137 puncte). Reșind din aceasta, pacientul urma să beneficieze de un program de acțiuni recuperative multimodale, pentru reducerea factorilor de risc și programarea corecției chirurgicale la următoarele etape de vârstă. În primul rând, s-a asigurat intubația prolongată suprastenotică pentru decompresie și lavaj colonic cu soluție NaCl 1%, administrarea enterosorbentului *Enterogel* și eubioticii *Eubiotic Baby* după schema descrisă anterior. Astfel am reușit să asigurăm pasajul intestinal adecvat, să lichidăm sursa de intoxicație, să combatem disbacterioza și enterocolita obstructivă, evitând aplicarea colostomei. Paralel cu tratamentul combinat al patologiei de bază, au fost normalizate dereglările metabolice și imunobiologice de protecție. Concomitent au fost sindromal asistate patologiiile și malformațiile asociate, cu stabilizarea statutului medico-biologic general. După instruirea și pregătirea mamei pentru efectuarea lavajului colonic recursiv, copilul a fost externat cu

recomandarea respectării indicațiilor pentru tratament sindromal al patologiei de bază și celor concomitente. Ulterior, la vârsta de 3 luni, pacientul a suportat cu succes intervenția chirurgicală radicală după procedeul Swenson-Pellerin.

Cazul clinic prezentat subliniază necesitatea monitoringului clinico-paraclinic multilateral al nou-născuților cu MH, pentru verificarea riscului intervenției anestetico-chirurgicale și selectarea momentului și variantei chirurgicale oportune de tratament.

Decizia asupra metodei chirurgical-tehnice folosite, într-un caz sau altul, reeșea din aceleași criterii medico-biologice și urmărea 3 obiective de bază: asigurarea prognosticului vital imediat postoperator; profilaxia complicațiilor recent postoperatorii și la distanță; asigurarea prognosticului funcțional optimal al aparatului colorectoanal neoformat.

În soluționarea obiectivelor stabilite s-a ținut cont de:

- efectuarea operației radicale numai bolnavilor cu constante biologice normale sau compensate;
- protejarea intraoperator a integrității neuromusculare a perineului și sfincterului anal;
- conservarea integrală a canalului anal și a mucoasei infrarectale;
- asigurarea integrității loco-regionale a ampulei rectale prin păstrarea aripioarelor laterale, drenajului limfo-vascular și inervației extrinsece;
- profilaxia complicațiilor septico-piemice și a proceselor de cicatrizare defectuoasă;
- antrenarea imediat postoperatorie a mecanismelor funcționale de defecație și contenție.

Evident, tehnicile chirurgicale utilizate, prin specificul lor, nu asigură totalmente dezideratele chirurgului, fiecare din ele având dezavantajele sale anatomo-funcționale. Ca rezultat al leziunilor intraoperatorii organice a formațiunilor neuromusculare limitrofe, are de suferit diureza, actul de defecație și contenție etc.. Orice tehnică chirurgicală are limitele sale în asigurarea efectului curativ scontat. Scopul nostru a fost de a alege tehnica potrivită în fiecare caz aparte, pentru reducerea riscului anestetico-chirurgical și obținerea rezultatelor funcționale prognozate.

Procedeul tehnic Duhamel a fost aplicat la 22 (17,7%) nou-născuți și sugari din lotul de studiu. Așa cum am arătat anterior, această metodă, deși, considerată una din cele mai reușite, cu o rată mică de complicații, este incomodă prin prezența pensei de compresie care împiedică îngrijirea și deranjează copilul, în special, la vârstă fragedă. Prezența pensei de compresie constituie o sursă de durere permanentă cu efect șocogen ce necesită administrarea prelungată a analgeticilor. Spre deosebire de nou-născuți, sugarii suportă mai ușor prezența pensei, însă, oricum senzația de disconfort persistă. Pe lângă aceasta, la etapele următoare de dezvoltare a copilului, în zona anastomozei colorectale se poate forma stenoza, pintene colorectal, sac rezidual, care împiedică evacuarea intestinală, condiționează fecalarea, formarea fecalomilor etc.. Pentru a evita aceste inconveniente am modificat tehnica clasică, recurgând la formarea anastomozei rectocolice în formă de „Z” (Brevet de invenție nr. 724G2 [2, p. 190]). Procedeul

modificat a fost rezultativ în tratarea aganglionezei rectosigmoidale, deși, nu erau contraindicații pentru aplicare și în formele mai extinse ale MH.

De rând cu procedeul deja descris, la 46 (37,1%) nou-născuți și sugari s-a utilizat tehnica Swenson în modificarea Pellerin (Fig. 4.4). 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 scurigare anastamotică sau cicatrizare stenozantă. Modificarea propusă de Pellerin prevede inițial descenderea 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 conexate și se evită riscul dehiscenței anastamotice. Spre deosebire de metoda Duhamel în modificare, procedeul Swenson-Pellerin este mult mai traumatizant și poate provoca leziuni organice serioase ale inervației perineale, sfincterului anal, vezicii urinare, prostatei și sateliților ei. Pentru a le evita, era necesară asigurarea manipulațiilor chirurgicale în limitele capsulei rectale.



Fig. 4.4. Secvențe intraoperatorii. Metoda chirurgical-tehnică Swenson-Pellerin

În comparație cu procedeul Swenson-Pellerin, tehnica Soave-Leoniushkin prevede demucozarea ampulei rectale cu descendare transanală a colonului mobilizat și aplicarea anocolostomei, în mediu, pentru 14 zile cu rezectarea ei ulterioară și aplicarea anastomozelor 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 sfîcterului anal intern (Brevet de invenție 1044G2 [3, p. 198]). 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. Această tehnică nu are restricții în aplicare la nou-născuți și copiii cu vârsta 1-3 luni. Din contra, operațiile erau suportate bine, fără complicații grave locale și generale recent postoperator și la distanță. În unele cazuri, indiferent de vîrstă, în urma sclerozei stratului submucos, apăreau probleme la demucozare, care conduceau la perforarea mucoasei și sporeau riscul complicațiilor inflamatorii.

O altă variantă tehnică de corecție chirurgicală, folosită în acest studiu, a fost sfîcteromiotomia, aplicată la 9 (7,3%) copii cu forma ultrascurtă a MH. De regulă, forma ultrascurtă derula clinic cu semne de constipație severă, rebelă la tratament medical, fără intoxicație și complicații de ordin general. Radiologic, prin irigografie se vizualiza lipsa reflexului rectoanal de adaptație și prezența megadolicocolonului pe stînga. Intervenția chirurgicală minimă (sfîcteromiotomia) era însoțită de prelevarea materialului pentru biopsie cu aprecierea activității AChE. Astfel se argumenta patologia în cauză și necesitatea miotomiei. La 2 (22,2%) din cei 9 copii cu forma ultrascurtă a MH, s-a depistat displazie neuronală intestinală pe segmentul rectosigmoidal, deaceia, miotomia efectuată după procedeul Lynn și Duhamel nu a asigurat însănătoșirea. Ulterior, aceștea au fost supuși intervenției chirurgicale prin acces abdominoperineal.

La 4 (4,8%) copii din lotul de bază, cu zonă aganglionară lungă și ultralungă, la perioada de nou-născut s-a aplicat ilio stomă terminală, care a permis asigurarea tranzitului intestinal, corecția enterocolitei obstructive, profilaxia și combaterea complicațiilor generale și locale. La 7-12 luni/viață, odată cu redresarea indicilor biologici generali și normalizarea ponderală, copiii au fost operați radical, efectuându-se într-un caz colonectomia cu anastomoză cecorectală, iar în altele trei, colonectomia cu rezecția ilionului terminal și anastomoză iliorectală după Duhamel. Postoperator toți copiii au supraviețuit, revenind treptat la alimentație normală, avînd zilnic $7,5 \pm 2,5$ evacuări intestinale.

În baza acestui studiu, considerăm că toate tehnicile chirurgicale de tratare a MH, originale sau modificate, pot fi aplicate rezultativ la nou-născuți și sugari. Metoda corecției chirurgicale și momentul oportun pentru intervenție rămîn la discreția și responsabilitatea chirurgului, care

trebuie să conștientizeze că de aceasta depinde nu numai supraviețuirea, dar și calitatea vieții copilului. Criteriile ce determină timpul și tehnica chirurgicală oportună depind de caracterul comorbidităților, complicațiile survenite, specificul anatomotopografic al zonei primar afectate de aganglioneză, vârsta la care pacientul ajunge în vizorul specialistului, potențialul diagnostic și tehnico-material al instituției medicale.

Copiii diagnosticați cu MH în primele 30 de zile/viață prezintă un potențial real pentru operație radicală precoce, dacă patologia în cauză nu este agravată de enterocolită obstructivă, peritonită și alte complicații grave de ordin general și local. Considerăm că nici masa corporală nu este un criteriu determinant în alegerea timpului potrivit pentru operația radicală, ceea ce nu putem spune despre rolul afecțiunilor inflamatorii concomitente, sepsisul neonatal, viciile digestive, cardiace, urologice majore, consecințele traumei perinatale etc. Anume prezența acestor complicații și comorbidități a contribuit la amânarea operației radicale la 30 (69,8%) din 43 nou-născuți cu MH morfologic confirmată. Totodată, 4 (13,3%) din 30 nou-născuți, care prezentau contraindicații pentru operație radicală precoce, au necesitat aplicarea iliostomei, deoarece sufereau de aganglioneză lungă și ultralungă cu ocluzie odstructivă severă, care nu putea fi cupată prin intubație și lavaj colonic. Ceilalți 26 (86,7%) din 30 nou-născuți cu contraindicații chirurgicale au fost tratați prin metode conservative, intubație înaltă și lavaj colonic, pentru a fi ulterior operați odată cu redresarea stării clinice. Evaluarea în dinamică a acestor copii demonstrează că diagnosticul precoce contribuie esențial la minimalizarea morbidității postoperatorii, chiar dacă operația era amânată și efectuată tardiv.

În celelalte grupe de vârstă, momentul și varianta operației erau determinate de aceeași factori clinico-paraclinici generali și locali. Copiii erau chirurgical tratați pe măsura internării, dacă nu prezentau complicații și patologii concomitente grave. În caz contrar, era prescrisă terapia simptomatică generală și limitrofă pentru atingerea rigorilor preoperatorii.

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 funcție de varianta tehnică aplicată, rezultatele precoce sunt prezentate în tabelul 4.4, conform căruia, complicații recent posoperatorii au fost depistate la 16 (12,9%) din 124 copii operați.

Tabelul 4.4. Complicațiile recent postoperatorii la nou-născuți și sugari cu MH.

Modalitatea chirurgicală-tehnică	Operați	Complicațiile evaluate					Total	
		Ocluzie mecanică	Ileus paraltic	Scurgere anastamotică	Infectarea plăgii	Dehiscenta plăgii	abs	%
Duhamel modificat	22	0	1	0	1	1	3	13,6
Soave-Leoniushkin modificat	43	1	0	0	2	0	3	7,0
Swenson-Pellerin	46	0	2	0	1	1	4	8,7
Colonectomia, anastamoză ileorectală	3	0	1	1	0	0	2	66,7
Colonectomia, anastamoză cecorectală	1	1	0	0	0	0	1	100
Sfincteromiotomia posterioară	9	0	1	0	2	0	3	33,3
Total	124	2	5	1	6	2	16	12,9

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 paraltic – 5 (4,0%) cazuri, scurgerea anastamotică – 1 (0,8%) caz, dehiscenta plăgii și ocluzia mecanică – a câte 2 (1,6%) cazuri. Complicațiile nu prezentau risc vital major, fiind rezolvate fără a recurge la intervenție chirurgicală repetată. 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 cazurile noastre, dehiscentele plăgii erau superficiale, cu lungimea maximală de 2,5 cm, și puteau fi tratate conservativ fără aplicarea suturilor secundare. Ileusul paraltic se manifesta prin semne clinice disfuncționale de tranzit și evacuare intestinală, de regulă, la a 5-a zi postoperator, fiind soluționat prin normalizarea echilibrului hidrosalin și combaterea dereglărilor metabolice. Ocluzia mecanică timpurie s-a depistat, într-un caz, la un copil cu colonectomie și anastamoză cecorectală, în alt caz – după operația Soave-Lioniushkin. Ambele situații derulau pe fundalul parezei intestinale, se manifestau prin vome repetate, lipsa scaunului și stocajul masei baritate la nivelul intestinului subțire. Stimularea activității motorice, în contextul terapiei intensive complexe, a permis reluarea tranzitului.

Rata joasă de complicații recent postoperatorii în lotul de bază se datorează, în primul rând, efectuării intervenției chirurgicale precoce, după un diagnostic argumentat, cu o pregătire preoperatorie de dezimpacție prin lavaj colonic recursiv și administrarea *Enterogel* și *Eubiotic Baby*. În al doilea rând, succesul chirurgical a fost determinat de asigurarea unei terapii multimodale de corecție a dereglărilor metabolice, complicațiilor survenite și afecțiunilor concomitente. În al treilea rând, dar nu mai puțin important, momentul oportun și tehnica chirurgicală optimală au asigurat reducerea riscului complicațiilor recent postoperatorii.

Analiza rezultatelor la distanță în dependență de varianta chirurgical-tehnică și răspândirea zonei aganglionare a fost efectuată în ambele loturi, totuși, o monitorizare sistemică a fost posibilă doar la pacienții din lotul de bază, dispanserizați postoperator în instituția noastră. Celora din lotul de referință li s-a îndreptat un formular special de evaluare pe adresa din fișa medicală. Luând în considerație că numărul de răspunsuri a fost insuficient pentru o analiză reprezentativă, informația nu a fost luată în calcul.

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.

Analizând rezultatele la distanță de 2 ani după operație, în dependență de localizarea zonei aganglionare și varianta chirurgical-tehnică (tab. 4.5), au fost înregistrate diverse modificări patologice cu caracter organic și funcțional care vizau eficiența curativă a metodei aplicate. La această etapă de vârstă în evaluarea postoperatorie s-au analizat devierile patologice care puteau fi stabilite cu certitudine: constipația, enterocolita obstructivă, stenoza anastamotică, 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.

Tabelul 4.5. Complicațiile la 2 ani postoperator la nou-născuții și sugarii operați pentru MH prin diferite tehnici (lotul de bază)

Localizarea zonei aganglionare	Modalitatea chirurgical-tehnică	Copii evaluați	Copii cu complicații		Complicațiile depistate					Total complicații
			abs	%	Constipație	Enterocolită	Stenoza anastamotică	Achalazie a sf. an. intern	Boală prin aderență	abs
Rectosigmoidală și lungă	Duhamel modificat	12	4	33,3	2	1	1	0	1	5
	Soave-Leoniushkin modificat	26	7	26,9	3	1	1	1	2	8
	Swenson-Pellerin	28	9	32,1	2	2	2	3	1	10
Ultralungă	Colonectomia, anastamoză iliorectală	2	2	100	0	2	1	0	1	4
	Colonectomia, anastamoză cecorectală	1	1	100	0	1	1	0	0	2
Ultra-scurtă	Sfincteromiotomia posterioară	4	1	25	1	0	0	0	0	1
Total		73	24	32,9	8	7	6	4	5	30

Rezultatele evaluate ne-au determinat să constatăm că copiii operați pentru MH cu aganglioneză rectosigmoidală și lungă, într-o treime de cazuri, prezentau complicații funcționale și organice. Conform datelor prezentate, nu s-au înregistrat deosebiri cantitative și calitative semnificative a complicațiilor depistate la bolnavii operați prin metodele Duhamel, Soave-Lioniushkin și Swenson-Pellerin. Una din cele mai primejdioase complicații postoperatorii la distanță a fost enterocolita obstructivă, semnalată în 7 (29,2%) cazuri, mai frecvent întâlnită în zonele aganglionare extinse, în cazurile tardiv diagnosticate, cu colostază cronică decompensată asociată cu disbacterioză severă. Constipația postoperatorie, înregistrată în 8 (33,3%) cazuri, se manifesta prin evacuare iregulată sau scaun dur și fracționat, care ușor au fost depășite prin restricții alimentare și/sau administrarea laxativelor. Celelalte complicații purtau caracter organic și erau generate de acțiunea chirurgicală propriu zisă pe regiunea rectoanală și perineală. Stenoza anastamotică, prezentă la 6 (25%) din cei 24 copii cu complicații, s-a dezvoltat în urma încălcării graficului de bujare a zonei de joncțiune a segmentelor de intestin. Reluarea tratamentului conform schemei de bujare a asigurat dilatarea lumenului intestinal fără a interveni chirurgical. Achalazia, prezentă la 4 (16,7%) copii, a fost, nu atât rezultatul intervenției chirurgicale, cât o succesiune a disfuncției preoperatorii a sfîcterului anal intern, corectată prin antrenament funcțional și proceduri fizioterapeutice. Procesele aderențiale, stabilite la 5 (20,8%) pacienți, au fost rezolvate prin măsuri fizioterapeutice și medicamentoase.

Spre deosebire de ceilalți copii, pacienții cu aganglioneză ultralungă, în primii 2 ani după operație se aflau în zona de risc vital din cauza malnutriției, scaunului frecvent, deficitului ponderal, anemiei și retardării în dezvoltarea generală. Situația era ținută sub control datorită dispanserizării, alimentației parinterale și corecției sindromale a dereglărilor metabolice.

Observațiile la distanță asupra pacienților cu rezecție extinsă de colon demonstrează importanța păstrării angulației iliocecale pentru asigurarea unei funcții intestinale mai eficiente în ce privește actul de digestie și asigurarea organismului cu ingredientele nutritive necesare. În cazul nostru, copilul cu rezecție extinsă de colon, cu anastamoză cecorectală, a suportat mult mai bine perioada recent postoperatorie și la distanță, fără a recurge la alimentare parenterală. Atragem atenția că copiii cu forma ultralungă a MH trebuie să beneficieze de tratament sindromal al anemiei, hipovitaminozei, disbacteriozei, hipo- și disproteinemiei etc..

Cazurile de aganglioneză ultrascurtă, tratate prin sfîcteromiotomie posterioară, au fost rezultative cu excepția unui pacient, care, postoperator continua să prezinte episoade clinice de constipație și, periodic, necesita asistență terapeutică.

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 variază, de la caz la caz, în funcție de lungimea zonei aganglionare și varianta chirurgical-tehnică aplicată. În forma ultralungă a aganglionezei colonice, corectată prin colonectomie cu anastamoză ileorectală, frecvența scaunului atinge 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.

Rezultate bune și foarte bune au prezentat 43 (72,9%) copii, 11 (18,6%) – satisfăcătoare și 5 (8,5%) – nesatisfăcătoare. Pacienții cu o funcție foarte bună a actului de defecație și a continenței aveau o evacuare intestinală zilnică, fără semne de fecalare. Cei cu continență bună notau o evacuare controlată cu episoade de fecalare diurnă, care nu necesitau un tratament special cu excepția respectării regimului și igienei personale. În cazurile copiilor cu funcția de continență satisfăcătoare, frecvența scaunului putea fi de 2-3 ori/zi, urmată de fecalare, care, pe lângă un tratament recuperativ, necesita intensificarea controlului asupra caracterului alimentației și deprinderilor habituale. Copiii care nu respectau programul de recuperare manifestau scaun iregular și fecalare zilnică, făcând rezultatele postoperatorii nesatisfăcătoare. De regulă, familia pacientului nu era deranjată de situație, neglijând procedurile medicamentoase și fizioterapeutice obligatorii pentru toți copiii operați pe regiunea colorectoanală și perineală. Experiența noastră demonstrează că actul fiziologic de defecație poate fi normalizat prin respectarea procedurilor medico-terapeutice, a regimului alimentar și igienic.

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 dintre care 3 (7,3%) operați prin colonectomie și anastomoză ileorectală sau cecorectală, 6 (12,2%) – după Duhamel modificată, 17 (43,9%) – după Soave-Lioniushkin și 15 (36,6%) copii operați prin procedeul Swenson-Pellerin. 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, lăsau 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.

4.5. Concluzii la capitolul IV.

1. Studiul de față arată fiabilitatea programului clinico-paraclinic de selectare a momentului oportun în corecția chirurgicală a MH la nou-născuți și sugari. Drept criterii clinico-paraclinice decise a servit: ameliorarea și stabilizarea stării generale; combaterea endotoxicozei și exicozei; redresarea indicilor funcționali ai sistemului respirator și cardiovascular; corecția anemiei ($Hb > 112$), proteinei generale ($7,8 \pm 0,5$ gr/%), proteinogramei (coeficientul A/G 1,4), ionogramei ($Na-132,3 \pm 12,5$ mmol/l, $K- 3,7 \pm 1,2$ mmol/l), sistemului de protecție antioxidantă și a factorilor imunobiologici de protecție.
2. Decizia asupra efectuării operației într-un singur timp sau etapizat era determinată de: caracterul anatomotopografic al MH; malformațiile asociate; patologii concomitente; infecțiile perinatale; enterocolita obstructivă; gradul disbacteriozei intestinale; statutul metabolic și imunobiologic limitrof.
3. În cadrul acestui studiu s-a demonstrat eficiența curativă a intubației preoperatorii prelungite a zonei suprastenotice de colon, pentru decompresie și lavaj recursiv cu soluție NaCl 1%, administrarea enterosorbentului *Enterosgel* și eubioticului *Eubiotic Baby*, pentru decontaminare și restabilirea biocenozei intestinale. În forma ultralungă a MH intubarea colonică este contraindicată în favoarea aplicării urgente a ileostomei.
4. Din experiența noastră rezultă că tratamentul radical precoce al MH la nou-născuți și sugari asigură rezultate organice și funcționale bune recent postoperator și la distanță, diminuează rata complicațiilor și îmbunătățește calitatea vieții. Considerăm că fiecare tehnică chirurgicală în parte, poate satisface integral obiectivele curative și evita complicațiile intra- și postoperatorie, cu condiția conștientizării specificului anatomic al cazului, îndeplinirii programului de pregătire preoperatorie și respectării rigorilor tehnice ale operației.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Managementul de diagnostic și tratament medico-chirurgical în MH la nou-născuți și sugari constituie în continuare o problemă de sănătate publică cu impact major asupra morbidității și mortalității pediatrice. Fiind o anomalie congenitală cu manifestări clinico-paraclinice din primele ore de viață, MH trebuie depistată și rezolvată chiar la vârsta de nou-născut. Din materialele studiului se observă o dinamică pozitivă în diagnosticul și tratarea timpurie a MH. Dacă, până în 2007 în primele 6 luni de viață erau diagnosticați doar 40% din copiii născuți cu MH, atunci, în prezent, acest indice atinge 84,5% din cazuri. Totuși, în pofida realizărilor noastre, trebuie să recunoaștem retardarea diagnosticului și necesitatea optimizării acțiunilor explorative pentru depistarea maladiei, cât mai precoce, preferabil, la perioada de nou-născut, ce ar permite rezolvarea chirurgicală recent postnatal. Din datele lucrării vedem că până în 2007 nici un nou-născut cu MH nu a fost operat, pe când, în ultimul deceniu, aceștea constituie 15,5% din cazuri. Considerăm că eforturile managementului diagnostico-curativ în MH trebuie orientate spre sporirea acestui indice. După cum denotă evaluarea clinico-paraclinică a nou-născuților și sugarii cu MH, eșecul diagnostic în primele luni de viață se răsfrânge asupra biocenozei intestinale, metabolismului și forțelor imunobiologice de protecție, care complică pregătirea preoperatorie, impun acțiuni chirurgicale de etapă și diminuează eficiența curativă. În contextul cercetărilor efectuate, devine evidentă necesitatea perfecționării examenului clinico-paraclinic multilateral al nou-născuților și sugarii cu suspexie la MH. S-a constatat că majoritatea pacienților (84,6%) manifestau semne clinice proprii MH imediat postnatal, însă, diagnosticul era stabilit, în mediu, la vârsta de $6,2 \pm 1,8$ luni. La o evoluție mai moderată a procesului patologic, copilul ajungea în evidența noastră și mai târziu ($9,2 \pm 1,2$ luni). În formele severe ale bolii, din cauza obstrucției intestinale rebele la tratament terapeutic, pacientul vizita chirurgia la o vârstă mai fragedă ($2,8 \pm 1,3$ luni). Trebuie să menționăm că în urma implementării noului algoritm diagnostic, am reușit să implicăm chirurgia în stabilirea diagnosticului, mult mai devreme, la vârsta de $3,4 \pm 1,1$ luni (lotul de bază), față de $9,2 \pm 1,2$ luni (lotul de referință) ($P < 0,001$).

În baza monitoringului clinic am reușit să atestăm polimorfismul simptomatic general și local caracteristic MH la nou-născuți și sugari. În majoritatea cazurilor (91,9%), debutul bolii se manifesta prin dereglarea tranzitului și evacuării intestinale, asocierea toxicozei (58,9%), exicozei (45,2%), prezența ileusului mecanic, enterocolitei obstruative etc. (Fig. 3.1). S-a constatat că 78,2% din copiii cu MH în anamneză au avut retardarea emisiei meconiale mai mult de 24-48 ore. Prezența unor semne clinice generale și locoregionale reflectate în figura 3.1 pune în discuție probabilitatea MH și necesita aplicarea examenului paraclinic special pentru confirmarea sau excluderea bolii. Cele mai caracteristice simptome pentru MH sunt: reținerea emisiei meconiale, constipația severă, balonarea, urmate de vomă, toxicoză, exicoză și enterocolită obstruativă.

Un specific de vârstă în diagnosticul și tratamentul MH la nou-născuți și sugari îl constituie fundalul premorbid, caracterizat prin: prezența afecțiunilor septico-piemice; enterocolitei; peritonitei; prematurității; patologiilor concomitente și asociate; malformațiilor congenitale în alte sisteme de organe etc. (Fig. 3.2, 3.6). Simptomatologia acestor patologii, suprapusă patologiei de bază, crează încă un obstacol în diagnosticul MH la nou-născuți și sugari. Maladiile de fond, deseori, serveau pretext pentru tratament în teritoriu, fapt care făcea să întârzie asistența chirurgicală pentru MH. Tergiversarea diagnosticului rezulta, nu atât din adresarea tardivă la medic, cât din nerespectarea algoritmului evaluării copiilor cu constipație severă de la naștere. Evaluarea structurii și frecvenței simptomelor clinice ale MH la nou-născuți cu forme grave și zonă extinsă de aganglioneză demonstrează prevalarea meteorismului, distensiei abdominale, retenției de durată a evacuării intestinale, vomei cu conținut de stază, diareei cu striuri de sânge și iritației peritoneale. Compararea manifestărilor clinice a MH la pacienții din loturile I și II demonstrează că în ultimii ani se atestă mai rar: prezența fecalomilor (26,2% față de 37,5%), balonarea (66,7% față de 92,5%), toxicoza (48,8% față de 80,0%), exicoza (32,1% față de 72,5%), insuficiența respiratorie (46,4% față de 70,0%) și cardiovasculară (52,4% față de 75,0%). Toate acestea evocă un diagnostic mai precoce al MH, ce face posibil evitarea complicațiilor grave a patologiei de bază. Evidența în dinamică a pacienților a permis să constatăm că în 63,8% din cazuri, agravarea bolii se înregistrează spre sfârșitul perioadei de nou-născut, semnele de bază rămânând scaunul o dată la 3-4 zile, cu necesitatea utilizării clisterelor evacuatorii sau stimularea anală.

În 18,5% din cazuri, nou-născuții, deja la adresarea primară, manifestau enterocolită obstructivă. Complicația dată real amenința viața copilului și necesita acțiuni curative complexe în secția de terapie intensivă. Pentru perioada de sugar erau caracteristice și alte complicații: retardarea în dezvoltarea fizică, pierderea ponderală, anemia și disbacterioza cu toate consecințele lor.

Reieșind din informația analizată, considerăm 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. Explorarea clinică generală și locală pune la dispoziția medicului suficientă informație pentru suspectarea patologiei în cauză, chiar din primele ore de viață ale copilului. Diagnosticul de presumție a MH obligă medicul de a efectua examenul paraclinic multimodal pentru confirmarea sau excluderea patologiei de bază.

În acest context, una din cele mai accesibile și informative metode de evaluare este irigografia, care scoate în evidență semne directe și indirecte proprii MH. Evaluarea irigografică a arătat că 40% din copii, la internare, prezentau megadolicocolon de gradul I, 40,9% - de gradul II și 19,1% - de gradul III. Acest fapt evocă modificări grave în segmentul suprastenotic de colon. Semnele radiologice concludente pentru MH sunt: simptomul de pîlnie localizat la

trecerea colonului aganglionar în cel secundar dilatat; lipsa reflexului rectoanal de adaptare și vizualizarea diferenței dintre colonul primar afectat și cel suprastenotic secundar dilatat. Au fost puse în evidență și alte semne radiologice, care indicau indirect MH: scurtarea canalului anal, dispariția conului rectal, dilatația spațiului retrorectal etc. Atragem atenția că în cazurile grave de enterocolită obstructivă, irigografia este contraindicată. Deși, managementul radiologic este considerat, pe drept, metodă de primă intenție pentru depistarea MH, noi ne-am convins în utilitatea și valoarea informativă a manometriei anorectale în stabilirea diagnosticului precoce la nou-născuți și sugari, metodă mai puțin invazivă decât irigografia. Prin manometria anorectală am evaluat presiunea rectală, profilometria canalului anal și indicii reflexului rectoanal de inhibiție (RRAI). Prezența RRAI, în repetate rânduri (3-4 ori), la diferit volum de gaze injectate, exclude MH, pe când, lipsa lui o confirmă. Determinarea RRAI este o metodă cu specificitate înaltă pentru diagnosticul MH, rata diagnosticului pozitiv stabilit în baza acestui reflex atinge 90%. Trebuie de ținut cont de probabilitatea RRAI fals pozitiv și fals negativ. Deaceea, este necesar de analizat datele electromanometriei anorectale în contextul altor examinări clinico-paraclinice generale și locale.

Statistica valorilor medii a presiunii rectale restante (tabelul 3.1) relevă că la nou-născuții și sugarii 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. Considerăm că manometria anorectală este superioară, în plan diagnostic, examenului irigografic, deoarece reflectă statutul funcțional real al regiunii anorectale și perineale. Deaceea, toți pacienții radiologic suspecti pentru MH necesită examinare electromanometrică a regiunii respective.

Cea mai valoroasă examinare paraclinică, pe drept, poate fi considerată testarea modificărilor histomorfologice în biotătele colonice prelevate la diferite nivele a cadrului colic. Colorația pieselor intestinale cu hematoxelin-eozină a fost utilizată la toți copii operați în baza MH pentru evaluarea prezenței ganglionilor neuronali și a modificărilor morfologice secundare. S-a constatat că la nou-născuți și sugari cu vârsta până la 3 luni (30,6%) modificările histomorfologice prezentau o inflamație productivă în derulare. Grosimea tunicii mucoase și stratul criptal depășeau veridic indicii normali ($p < 0,05$). Totodată, s-a observat creșterea numărului celulelor caliciforme criptale față de epiteliocite. Aceste modificări, posibil, sunt rezultatul edemului intestinal la acțiunea factorilor nocivi (mecanici, bacteriologici, toxici) asupra peretelui colonic. Odată cu agravarea procesului patologic, modificările descrise atingeau o fază distructiv-degenerativă cu diminuarea grosimei tunicii mucoase ($p < 0,01$ și $p < 0,001$) și stratului criptal ($p < 0,05$ și $p < 0,001$) și creșterea numărului celulelor caliciforme la 100 de celule epiteliale ($p < 0,05$ și $p < 0,01$). Coliziunile morfologice demonstrează iritarea mucoasei și

creșterea secreției mucusului în lumenul intestinului afectat de enterocolită obstructivă. S-a observat că, odată cu agravarea stării, rezervele fiziologice ale mucoasei colonice se epuizau. Leziunile degenerativ-distructive implică membrana bazală, peretele vascular și formațiunile neuronale însoțite de îngroșarea și deformarea vaselor, staza limfatică și microtromboză cu dezvoltarea sclerozei difuze și răspândirea ei asupra ganglionilor neuronali. De rând cu modificările inflamatorii descrise, examenul cu azur-eozină arată migrarea bacteriilor din lumenul intestinal în straturile peretelui colonic, ce denotă pierderea funcției de barieră a intestinului.

Colorația cu azotat de argint după Bielschowsky-Gross, probele histochemică și imuno-histochemică a biopstatelor colonice, efectuate după indicații la copiii operați, au scos în evidență leziuni neuronale de diferit grad și caracteristici morfologice în plexurile intramurale Auerbach și Meissner. În procesul inflamator-distructiv, pe lângă ganglionii neuronali, erau implicate fibrele nervoase, care prezentau hipertrofie, fragmentare, poziție contorsionată, concreșteri în straturile musculare și alte modificări condiționate de aganglionoza congenitală și procesul patologic în derulare. Prezența sectoarelor colonice aganglionare confirmă MH, pe când hipoganglionoza, hiperganglionoza, displazia neuronală, pot fi, atât congenitale, cât și secundare, ca rezultat al colostazei și enterocolitei obstructive. Depistarea leziunilor neuronale în segmentul suprastenotic demonstrează importanța biopsiei intraoperatorii în selectarea nivelului corect de rezecție și anastamoză colorectală. Actualmente, medicina practică dispune de probe suficient de informative pentru caracterizarea neuropatiilor intestinale congenitale și dobândite, însă, valoarea lor practică este determinată de operativitatea efectuării lor. Conform datelor noastre, sunt două probe care corespund condițiilor țeitnot în timpul operației: aprecierea histochemică a activității AChE și NADH-diafarazei. Dezavantajul acestor probe constă în probabilitatea rezultatelor fals-pozitive și fals-negative, cu influență nefastă asupra selectării nivelului rezecției de colon. În ultimul timp, am implimentat noi probe pentru verificarea caracterului leziunilor neuronale intestinale, bazate pe examenul imunohistochemic al enolazei neurospecifice (NSE), proteinei neurofilamentare (NF), synaptofizinei (SYP) și cromatograninei (CGA). Imunomarcajul ganglionilor intestinali este o probă valoroasă în aprecierea statutului neuronal în segmentul suprastenotic de colon, însă, din cauza duratei efectuării reacției, rezultatele lor, intraoperator, nu pot influența nivelul rezecției și anastomozei. Optimală ar fi biopsia endoscopică preoperatorie la diferite nivele de colon cu evaluarea imunohistochemică a probelor.

Așadar, stabilirea diagnosticului corect în MH la nou-născuți și sugari necesită studiul clinic și paraclinic multimodal al pacientului cu aplicarea individual adaptată a irigografiei, manometriei anorectale și examenului histomorfologic.

În studierea mecanismelor etiopatogenice ale MH la nou-născuți și sugari un rol deosebit s-a acordat evaluării biocenozei intestinale. Datele analizate denotă că nou-născuții cu MH au titrul colibacilului cu activitate fermentativă normală relativ scăzut, paralel crește substanțial titrul

colibacilului hemolitic și lactozo-negativ ($P<0,001$). Totodată, s-a atestat scăderea Lg CB a bifidobacteriilor și lactobacililor la un gram de mase fecale ($P<0,001$) pe fundalul creșterii indicilor cantitativi ai enterococilor și stafilococilor ($P<0,001$). Crește concentrația *S. Aureus*, *Pseudoleuri-lor*, *Proteus Spp.*, *Klebsiella Spp.* și *Ps. Aeruginosa* ($P<0,001$). După 10-20 zile de boală, de rând cu creșterea titrului total al coloniilor colibacilului, care depășește valorile normale ($7,21\pm0,22$), are loc sporirea 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 ($5,24\pm0,321$ și respectiv $5,43\pm0,24$). În dinamică, disbalansa microflorei intestinale are tendință spre agravare ($P<0,001$), fapt ce denotă o disbacterioză severă cu pericol pentru viața copilului. Cercetările efectuate la sugari arată că pentru acestea este caracteristică disbacterioza gravă (gradul III-IV), îndeosebi, la pacienții cu forma subcompensată și decompensată a bolii. Mult mai gravă era disbacterioza intestinală la asocierea enterocolitei obstruative. Odată cu disbacterioza avansă megadolicocolonul secundar, semnele de intoxicație endogenă, disfuncțiile alimentare și alte modificări de ordin general și local. Informația obținută în acest studiu denotă dezvoltarea disbiozei intestinale în toate cazurile MH la nou-născuți și sugari, gradul căreia variază de la forma ușoară (16,1%) și grav medie (23,4%), la cea gravă (36,3%) și foarte gravă (24,2%). Fenomenele descrise 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. Dezvoltarea pancolitei poate induce periviscerită cu peritonită de contact, care pe fundalul MH prezintă risc major pentru viață. Informația obținută argumentează necesitatea prescrierii unui tratament de corecție a biocenozei intestinale, la etapa preoperatorie, pentru redresarea titrului lactobacililor și bifidobacteriilor și normalizarea cantitativă și calitativă a florei intestinale facultativ patogene și patogene.

Dinamica structurii și frecvenței infecției bacteriene însemnate din diferite remedii biologice a nou-născuților și sugarilor cu MH (Fig. 3.33) arată prezența unui spectru larg de reprezentanți ai microflorei patogene și facultativ patogene. Microflora mai frecvent depistată la această limită de vârstă este: facultativ aerobă și anaerobă (100%), *St. aureus* (91,9%), *St. faecalis* (83,7%), *Ps. aeruginosa* (83,7%), infecția colibacilară (74,4%). Prezența acestei infecții necesită un tratament preoperator medico-biologic general și local pentru reducerea riscului complicațiilor septică și piogene la etapa intra- și postoperatorie.

Deosebit de vulnerabili pentru operație și evoluția postoperatorie erau copiii (31,4%) cu test pozitiv la TORCH - infecție (Cytomegalovirus, Toxoplasmosis, Herpes, Rubeolla, Virusul Spain-Barr), din care 18,4% aveau proces infecțios activ.

Aceste date permit să demonstrăm impactul infecției asupra pregătirii preoperatorii și selectării momentului potrivit pentru operație. Atât infecția bacteriană, cât și cea virotică, pe

fundalul imunității scăzute și a patologiilor concomitente, fără o pregătire specială, amplifică riscul complicațiilor intra- și postoperatorii.

După cum rezultă din studiul realizat, asupra potențialului imunobiologic de protecție la acest contingent de bolnavi, nocivitatea intoxicației fecaloide, în rezultatul MH, duce la modificări cantitative și calitative de proporție a factorilor celulari, umorali și nespecfici de protecție. Se înregistrează leucocitoză pronunțată la nou-născuți ($17,2 \pm 1,5$) și relativ pronunțată ($12,5 \pm 1,8$) la sugari, creșterea absolută a limfocitelor la nou-născuți și scăderea absolută a limfocitelor la sugari. Disbalanța leuco-limfocitară se reflectă direct asupra indicilor absoluți ai imunității celulare, fapt de care trebuie ținut cont la interpretarea informației obținute. Pentru imunitatea celulară a acestor copii este caracteristic 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 ($P > 0,05$). În ce privește indicii absoluți a T-helperilor la sugari, valoarea lor era veridic scăzută, atât față de martori cât și față de nou-născuți ($P < 0,001$). Dezechilibrul dintre T-helperi, care se micșorează, și T-supresori, cu dinamică spre creștere, duce la diminuarea indicelui imunoreglator ($1,17$ la nou-născuți și $1,1$ la sugari, față de $1,8$ la martori), fapt ce indică la un tip imunosupresiv al dezechilibrului imunocelular.

La nivelul imunității umorale se înregistrează modificări serioase exprimate prin creșterea IgA ($P < 0,001$) și IgM ($P < 0,001$) concomitent cu scăderea titrului IgG ($P < 0,001$). Scăderea conținutului IgG este periculoasă prin activarea procesului inflamator, îndeosebi, la nou-născuții cu MH pe fundalul TORCH-infecției.

În studiul nostru un rol important a fost acordat evaluării citokinelor și a altor factori nespecfici de protecție. După cum denotă rezultatele acestui studiu, valorile medii ale interleukinelor evaluate în ambele loturi, depășesc veridic grupul martor ($P < 0,001$). IL-1 β , fiind semnificativ crescută la sugari ($157,4 \pm 23,9$) față de nou-născuți ($62,6 \pm 5,7$), depășea veridic grupa de control ($P < 0,001$). Fiind o citokină proinflamatoare, produs al macrofagilor activați, IL-1 β , de comun cu IL-4 stimulează proliferarea anticorpilor specifici în momentul oportun pentru reacția inflamatorie acută, formând condiții favorabile pentru lichidarea acestui proces. Totodată, IL-1 β stimulează producerea IL-8 și proteinelor-markeri ai fazei inflamatorii acute. După cum arată indicii IL-8 (hemokina), inițial reacția inflamatorie în MH la nou-născut și sugari, derula adecvat procesului patologic. Totodată, IL-8 asigură hemotaxisul neutrofilelor în zona afectată, și, deci, titrul substanțial ridicat al acesteea favorizează protecția imunobiologică a pacientului.

În studiul nostru proteina C-reactivă (PCR) la internare, atât la nou-născuți, cât și la sugari, a fost vădit sporită, media fiind substanțial majorată ($P < 0,01$, $P < 0,05$) față de martori. Conform acestor indici, chiar dacă la internare nu toți copiii cu MH manifestau focare active de infecție, majoritatea lor erau deja contaminați. În favoarea contaminării bacteriene a nou-născuților și sugariilor cu MH mărturisesc rezultatele evaluării PCR, IL-1 β , IL-4, IL-8 și indicii funcționali

scăzuți ai activității fagocitare ($P < 0,001$). Diminuarea procentului activității fagocitare ($45,7 \pm 3,5$ și $67,8 \pm 3,5$) a neutrofilelor concomitent cu scăderea indicelui fagocitozei ($5,5 \pm 2,2$ față de $8,6 \pm 1,8$), odată în plus, demonstrează potențialul biologic de protecție scăzut al acestor copii în fața agresiilor infecțioase.

În elaborarea tacticii diagnostico-curative a MH la nou-născuți și sugari, drept indici de reper au servit: statutul funcțional al peroxidării lipidelor (POL); activitatea antioxidantă (AAO); statutul glutathionreductazei (GR) și glutathionperoxidazei (GP) eritrocitare, catalazei (C). Din informația obținută rezultă că deja la internare nou-născuții și sugarii afectați de MH manifestau activitate patologică a POL seric și eritrocitar ($P < 0,001$) și a produșilor moleculari ai peroxidării lipidelor (DAM) ($P < 0,001$). De menționat și influența stresului oxidativ asupra indicilor cantitativi ai enzimelor antioxidante celulare, care semnificativ diminuează procesul intracelular de peroxidare al lipidelor GR ($P < 0,001$) și GP ($P < 0,001$). Normalizarea acestor procese este unul din obiectivele importante ai pregătirii preoperatorii, deși, măsurile de corecție clinico-paraclinice generale și locale a procesului patologic, deseori, nu-și ating scopul.

De rând cu stresul oxidativ și hipoactivitatea sistemului antioxidant, au fost depistate schimbări patologice în activitatea enzimelor limfocitare (SDH, GFDH, LDH, D), constatându-se scăderea activității lor în majoritatea cazurilor ($P < 0,001$) (tabelul 3.16). În urma pregătirii preoperatorii are loc tendința spre normalizarea activității enzimelor menționate, deși, preoperator indicii rămâneau autentic patologic modificați ($P < 0,001$). Informația de mai sus demonstrează că nou-născuții și sugarii cu MH se internează în clinică într-o stare gravă și operația pripită ar putea decompensa procesul patologic cu eventualul eșec al intervenției chirurgicale.

Deci, nou-născuții și sugarii cu MH se internează în instituția medicală cu modificări homeostatice generale și limitrofe serioase. Pregătirea preoperatorie prevede lichidarea, sau, cel puțin, diminuarea acestor modificări patologice. Pentru a optimiza eficiența tratamentului chirurgical, toate măsurile curative trebuie axate pe întreruperea mecanismelor patogenice ale bolii, operația radicală fiind acceptată în cazurile când pacientul se află într-o stare biologică compensată.

Analiza rezultatelor obținute în cadrul evaluării clinico-paraclinice generale și locale a nou-născuților și sugarilor cu MH a constituit baza elaborării algoritmului de diagnostic etiopatogenic și a schemei de evaluare a modificărilor patofiziologice la etapele evoluției bolii. Respectarea algoritmului evaluării datelor clinico-paraclinice a copiilor suspecți la MH, care include examenul: clinic local și general; radiologic; neurofiziologic și histomorfologic multimodal, permite stabilirea diagnosticului precoce și organizarea managementului medicochirurgical etiopatogenic diferențiat, conform specificului anatomotopografic și clinico-evolutiv al bolii.

În pregătirea preoperatorie s-a ținut cont de schema evaluării modificărilor patofiziologice la etapele evoluției MH. Selectarea momentului și metodei optimale de tratament medico-chirurgical depinde de caracterul și gravitatea perturbărilor microbiocinozei intestinale, fundalul microbial și patologiiile concomitente, localizarea și extinderea zonei aganglionare, modificările factorilor imunobiologici de protecție, homeostaza sistemului POL, AAO și fiziopatologia modificărilor enzimaticice celulare.

Oricum, indiferent de caracterul acestor modificări, pregătirea preoperatorie în MH la nou-născuți și sugari se inițiază și se desfășoară după o schemă etiopatogenic argumentată, care prevede lichidarea intoxicației, redresarea metabolismului, fortificarea imunității și a factorilor imunobiologici de protecție, combaterea complicațiilor survenite și a patologiiilor concomitente.

Normalizarea parametrilor medico-biologici, sanarea patologiiilor și malformațiilor concomitente, corecția disbacteriozei, lichidarea enterocolitei obstructive, toate acestea necesită timp, anume din aceste considerente, majoritatea copiilor cu MH depistată precoce (84,5%) au fost operați în afara perioadei neonatale. Adevăratul baraj pentru intervenția chirurgicală în această perioadă nu era vârsta, ci patologiiile concomitente grave. Soluționarea problemelor legate de pregătirea preoperatorie la acest contingent de bolnavi nu are o singură formulă, căile spre succes fiind dominate, într-un caz sau altul, de extinderea și sediul zonei afectate, forma și gravitatea bolii la momentul internării copilului, prezența enterocolitei obstructive și asocierea leziunilor vital primejdioase în alte sisteme de organe.

În pregătirea preoperatorie, noi am propus aplicarea unei scheme combinate de decontaminare și redresare cantitativă și calitativă a biocenozei intestinale, în baza intubației prelungate a zonei suprastenotice pentru drenare și decompresie cu administrarea enterosorbentului *Enterosgel* și eubioticii *Eubiotic baby*, evitând tratamentul antibacterian și aplicarea sigmostomei. Intubația înaltă și lavajul recursiv al colonului erau benefice pentru profilaxia intoxicației, ameliorarea indicilor dezechilibrului hidrosalin, anemiei, disproteinemiei și altor modificări patologice survenite în urma MH. Aplicarea acestei scheme de tratament preoperator accelera redresarea stării generale a organismului și apropia ziua intervenției chirurgicale radicale.

La selectarea procedurii chirurgicale noi am ținut cont de extinderea și localizarea zonei aganglionare, prezența patologiiilor concomitente și a complicațiilor asociate. Au fost aplicate următoarele tehnici: Swenson-Pellerin – 37,1% (lotul I – 34,5%, lotul II – 42,5%); Soave-Lioniushkin – 34,7% (lotul I – 36,9%, lotul II – 30,0%); Duhamel clasic și modificat – 17,7% (lotul I – 16,6%, lotul II – 20,0%); sfincteromiotomia prin procedeul Duhamel sau Lynn – 7,3% (lotul I – 7,2%, lotul II – 7,5%); colonectomia cu anastamoză iliorectală după Duhamel – 2,4%; colonectomia cu anastamoză cecorectală – 0,8%. În lotul de referință nu a fost operat nici un nou-născut cu MH, pecând, în cel de bază – 13 (15,5%) copii. La vârsta cuprinsă între 1-3 luni în

lotul de referință au fost tratați radical doar 4 (10%) copii, majoritatea (60%) fiind asistați chirurgical la 7-12 luni de viață.

În lotul de bază a crescut numărul pacienților operați la vârsta 1-3 luni – 27 (32,1%) copii și 4-6 luni – 31 (36,9%) copii. În total, în primele 6 luni de viață au fost operați 71 (84,5%) din numărul total al pacienților incluși în lotul de bază.

Absența nou-născuților cu MH în lotul de referință (1990-2007) și numărul redus al pacienților din acest lot operați în primele 6 luni de viață, reflectă deficiențele diagnostice la acea perioadă de timp, ca rezultat al lipsei unui algoritm de evaluare a copiilor cu disfuncții de tranzit și evacuare intestinală în vederea depistării MH. În consecință, marea parte a pacienților, la internare, depășea vârsta de o lună, ajungând în clinică cu complicații și comorbidități, care întârzieau și mai mult rezolvarea chirurgicală.

În perioada anilor 2008-2015 (lotul de bază) în urma implementării metodelor funcționale și histochemice de examinare, s-a reușit optimizarea diagnosticului precoce, fapt ce explică sporirea evidentă a numărului nou-născuților operați pentru MH. Indicațiile pentru operația radicală la perioada de nou-născut erau limitate de specificul clinico-evolutiv al bolii, prezența altor vicii congenitale ale tractului digestiv, care necesitau intervenție chirurgicală și de complicațiile asociate, printre care: enterocolita obstructivă, sepsisul, peritonita etc. Pe lângă factorii de decizie menționați, varianta chirurgical-tehnică depindea de localizarea și extinderea zonei aganglionare. Treisprezece (30,2%) din 43 nou-născuți cu MH histologic confirmată, cu o evoluție clinică compensată, au corespuns criteriilor pentru operație radicală în primele 30 zile/viață. Trei (23,1%) copii au fost tratați prin procedeul Duhamel modificat, 3 copii (23,1%) – prin varianta tehnica Swenson-Pellerin, 5 (38,5%) – operați după Soave-Leoniushkin în modificare, 2 (15,4%) au fost supuși sfincteromiotomiei posterioare după Duhamel sau Lynn. Unsprezece (84,6%) din 13 nou-născuți operați aveau aganglioneză rectosigmoidală (forma clasică) și 2 (15,4%) – aganglioneză ultrascurtă.

Majoritatea pacienților luați în studiu (34,7%) au fost operați între 4-6 luni/viață. Una din cauze fiind adresarea întârziată pentru asistența medicală și migrarea pacienților din loturile precedente cu forme grave ale MH, complicată cu enterocolită obstructivă, intoxicație fecaloidă cronică, retardare în dezvoltarea fizică etc. Ca și în celelalte subgrupe de vârstă, copiii de 4-6 luni au fost operați prin aceleași modalități chirurgical-tehnice: Duhamel în modificare – 6 (13,9%), Swenson-Pellerin – 18 (41,9%), Soave-Leoniushkin în modificare – 16 (37,2%) și sfincteromiotomie – 3 (7,0%) copii. Modalitățile folosite, prin specificul lor tehnic, erau condiționate de caracteristicile individuale ale cazului, cât și de constantele medico-biologice generale și limitrofe ale bolii.

La limita de vârstă 7-12 luni/viață au fost operați 37 (29,8%) copii. Tehnicile aplicate: Duhamel în modificare – 7 (18,9%), Swenson-Pellerin – 13 (35,1%), Soave-Leoniushkin în modificare – 12 (32,4%) și sfincteromiotomie – 1 (2,7%) copii, colonectomie cu anastamoză

cecorectală – 1 (2,7%) și colonectomie cu anastamoză ileorectală – 3 (8,1%). Colonectomia a fost efectuată în formele ultralungi ale MH cu, sau fără afectarea aganglionotică a ileonului terminal. Acești copii au supraviețuit, ajungând să fie operați radical datorită aplicării ileostomei terminale la perioada de nou-născut. Sub protecția stomei a fost asigurată dezvoltarea compensată a copilului și selectarea momentului oportun pentru operație.

La baza tuturor intervențiilor chirurgicale folosite în studiu s-au aflat aceleași criterii medico-biologice generale și limitrofe, care urmăreau atingerea a 3 obiective: asigurarea prognosticului vital imediat postoperator; profilaxia complicațiilor recent postoperatorii și la distanță; asigurarea prognosticului funcțional optimal al aparatului colorectal neformat.

În soluționarea obiectivelor stabilite s-a ținut cont de: efectuarea operației radicale numai bolnavilor cu constante biologice normale sau compensate; respectarea și protejarea intraoperatorie a integrității aparatului ano-sfincterian și perineal; conservarea integrală a canalului anal și a mucoasei infrarectale; respectarea intraoperatorie a integrității loco-regionale a ampulei rectale prin păstrarea aripioarelor laterale, drenajului limfo-vascular și inervației extrinsece; evitarea complicațiilor septico-piemice și deformărilor organice cicatrizante în regiunea anastomozei; debutul recent postoperator al antrenamentului mecanismelor funcționale ale actului de defecație și a continenței.

Fiecare din tehnicile chirurgicale cunoscute au posibilitățile și limitele lor. Scopul nostru a fost de a alege tehnica optimală pentru fiecare caz în parte, care ar asigura evitarea riscului vital intraoperator și obținerea rezultatelor funcționale scontate. Cauzele primordiale care determină când și prin ce metodă trebuie asistați nou-născuții și sugarii cu MH sunt dictate de factorii comorbidității, complicațiile survenite, specificul anatomotopografic al zonei primar afectate de aganglioneză, vârsta la care pacientul ajunge în vizorul specialistului, potențialul diagnostic și tehnico-material al instituției medicale.

Eficiența curativă a tratamentului medico-chirurgical s-a apreciat în baza chestionarului de evidență elaborat în clinică, care includea date despre rezultatele imediat postoperatorii și la distanță. Aceste date reflectă eficacitatea intervenției chirurgicale, în funcție de vârsta la care a fost operat pacientul, lungimea zonei aganglionare, varianta tehnică aplicată etc.. Complicațiile postoperatorii precoce au fost depistate la 16 (12,9%) din 124 copii operați radical, printre care: infectarea plăgii – 6 (4,8%) cazuri; ileus paralic – 5 (4,0%); ocluzie mecanică – 2 (1,6%); dehiscența plăgii – 2 (1,6%) și scurgere anastamotică – 1 (0,8%). Complicațiile date nu au prezentat risc vital major și au fost rezolvate conservator. Apariția lor a avut ca factor cauzal prezența afecțiunilor concomitente, focarelor active de infecție, statutul imunobiologic și metabolic patologic modificat.

Rata joasă de complicații recent postoperatorii se datorează, efectuării intervenției chirurgicale precoce, în baza unui diagnostic argumentat, după o pregătire preoperatorie de dezimpacție prin lavaj colonic recursiv cu administrarea enterosorbentului *Enterosgel* și

eubioticului *Eubiotic Baby*. Succesul chirurgical a fost determinat de asigurarea unei terapii multimodale de corecție a dereglărilor metabolice, complicațiilor survenite și afecțiunilor concomitente, selectarea momentului oportun și tehnicii optime de corecție individual adaptată la caz. Ca rezultat, complicațiile postoperatorii precoce în lotul de bază au fost redus cu 17,9% față de lotul de referință (25,0% și, respectiv, 7,1%).

Complicațiile postoperatorii la distanță au fost evaluate în lotul de bază, deoarece informația obținută în urma evaluării copiilor operați din lotul de referință era incompletă.

La 2 ani după operație au fost evaluați 73 (87,1%) copii, la 4 ani – 59 (71%) și la 6 ani – 41 (49,2%). 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.

Dintre complicațiile depistate la 2 ani după operație, cea mai riscantă a fost enterocolita, depistată la 7 (29,2%) copii. La 8 (33,3%) copii persista constipația care s-a manifestat prin evacuare iregulată sau scaun dur și fracționat. De regulă, această disfuncție postoperatorie ușor se regula prin regim alimentar și/sau administrarea laxativelor. Celelalte complicații au purtat caracter organic determinat de invaziunea chirurgicală propriu-zisă pe regiunea rectoanală. La 6 (25%) pacienți s-a înregistrat stenoza anastamotică, ca rezultat a încălcării graficului de bujare. Achalazia sfincterului anal, depistată la 4 (16,7%) copii, nu a fost rezultatul intervenției chirurgicale, dar o succesiune a disfuncției preoperatorii a sfincterului anal intern. La 5 (20,8%) pacienți s-au manifestat semne clinice ale bolii adezive, tratate fizioterapeutic și medicamentos.

La 4 ani postoperator, în 16 (28,6%) cazuri s-a înregistrat fecalarea cu o frecvență 1-3 ori pe zi. Rezultate excelente și bune au prezentat 43 (72,9%) copii, 11 (18,6%) – satisfăcătoare și 5 (8,5%) – nesatisfăcătoare.

Evaluarea planificată la 6 ani după intervenția chirurgicală a arătat că simptomatologia reziduală a bolii regresa odată cu maturizarea pacientului. În majoritatea absolută a cazurilor (98,2%), copiii erau satisfăcuți de starea sănătății, duceau un mod de viață obișnuit și fără restricții, frecventau instituțiile de învățământ, iar statutul psihoemoțional și autoacceptarea fiind fără abateri de la normă.

Însumând rezultatele studiului dat, constatăm că numai prin respectarea algoritmului diagnostic și schemei de evaluare etiopatogenică a modificărilor patofiziologice la etapele evoluției bolii putem obține optimizarea tratamentului medico-chirurgical și eficienței curative în MH la nou-născuți și sugari. Numai actualizarea shemelor de examinare și tratament, în contextul noilor realizări tehnice și medico-biologice mondiale, poate asigura dezvoltarea și perfecționarea continuă a managementului diagnostic-curativ în MH la nou-născuți și sugari.

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%), camuflete 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 aganglionezei, displaziilor neuronale intestinale asociate și reduc 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 obstructive 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 aganglioneză 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 incontenței 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 anestetico-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. ș. a. Diagnosticul și tratamentul megacolonului congenital prin metode clasice. Experiența personală. În: Jurnalul de chirurgie, Iași, 2007, vol. 3, nr. 2. p. 141-147.
2. Boian G. Sindromul de colostază cronică la copil. Probleme de diagnostic și tratament medico-chirurgical. Chișinău: Tipografia Centrală, 2011. p. 11-34.
3. 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.
4. 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.
5. Boian G., Sinițina L., Boian V. Malformațiile neuronale intestinale congenitale și impactul lor în morbiditatea și mortalitatea nou-născuților operați pentru vicii congenitale. În: A VI-a conferință regională. Zilele neonatologiei moldave. Patologia malformativă neonatală. Iași: Tehnopress, 2013. p. 15-23.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Hanganu E. ș. a. Megacolonul congenital cu manifestare neonatală. Particularități de diagnostic și tratament. În: A VI-a conferință regională. Zilele neonatologiei moldave. Patologia malformativă neonatală. Iași: Tehnopress, 2013. p. 174-181.
11. Гераськин А.В., Дронов А.Ф., Смирнов А.Н. Детская колопроктология: Руководство для врачей. Москва: Контэнт, 2012.
12. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение хронических болезней органов пищеварения. Москва: Медицина, 1990.
13. Грона В.Н. и др. Сравнительная оценка различных способов хирургического лечения болезни Гиршпрунга у детей. Архив клінічної та експериментальної медицини, 2011. Том 20, № 2. с. 157-159.

14. Гудумак Е., Куражос Б., Георгиу Н. К лечению болезни Гиршпрунга у детей. В: VIII конгресс хирургов Украинской ССР. Львов, 1976. с. 142-143.
15. Денисов М.Ю. Стратегия коррекции дисфункции кишечника у детей грудного и раннего возраста. В: Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина, 2008. Том 6, № 3-1. с. 91-96.
16. Дронов А.Ф., Холостова В.В. Эволюция методов диагностики и лечения болезни Гиршпрунга у детей. В: Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии, 2013. № 2. с. 16-19.
17. Киргизов И.В. и др. Особенности изменений микробиоценоза толстой кишки, системы гемостаза и иммунитета у детей с болезнью Гиршпрунга. В: Российский педиатрический журнал, 2009. № 4. с. 32-36.
18. Коробейников Е.Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой. В: Лабораторное дело, 1989, №7. с. 8-9.
19. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. Москва, 1991.
20. Линник А. В. и др. Динамика параметров качества жизни как критерий эффективности разных методов оперативного вмешательства при болезни Гиршпрунга у детей. В: Вопросы диагностики в педиатрии, 2012. Том 4, № 2. с. 29-31.
21. Нарциссов Р.П. Применение п-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека. Архив анат., гистол.и эмбриол. 1969. № 5. с. 85-91.
22. Осадчая О.И., Боярская А.М. Клиническая эффективность применения гастроинтестинальной адсорбции для купирования синдрома эндогенной интоксикации у больных с неспецифическим язвенным колитом. В: Ліки України. 2009; № 6 (132). с. 87-89.
23. Поддубный И.В., Мешков М.В., Майский И.А. Эндотоксикоз в патогенезе послеоперационных осложнений у детей с болезнью Гиршпрунга. В: Журнал Хирургия им. Н.И. Пирогова, 2013. № 12. с. 56-60.
24. Роцин Ю.Н. Медико-биологические основы разработки новых высокоэффективных биопрепаратов из молочнокислых бактерий и их использование в медицинской практике. Диссертация на соискание ученой степени доктора хабилитат медицинских наук. Кишинэу, 1997.
25. Сепиашвили Р.И. "Основы физиологии иммунной системы". Москва: Медицина, 2003.
26. Стрюковский А.Е. и др. Экстренная колостомия в лечении детей с болезнью Гиршпрунга. В: Кубанский научный медицинский вестник, 2010. № 9. с. 137-139.
27. Al-Jazaeri A. et al. The impact of variation in access to care on the management of Hirschsprung disease. In: J Pediatr Surg., 2012; 47 (5). p. 952-955.

28. Ameh E.A. et al. Colostomy in children - an evaluation of acceptance among mothers and caregivers in a developing country. In: *S Afr J Surg.*, 2006; 44 (4). p. 138-139.
29. Antao B., Roberts J. Laparoscopic-assisted transanal endorectal coloanal anastomosis for Hirschsprung's disease. In: *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. Part A.* 2005; 15 (1). p. 75-79.
30. Austin K.M. The pathogenesis of Hirschsprung's disease-associated enterocolitis. In: *Semin Pediatr Surg.*, 2012; 21 (4). p. 319-327.
31. Aworanti O.M. et al. Comparative review of functional outcomes post surgery for Hirschsprung's disease utilizing the paediatric incontinence and constipation scoring system. In: *Pediatr Surg Int.*, 2012; 28 (11). p. 1071-1078.
32. Baltogiannis N. et al. Currarino syndrome associated with Hirschsprung's disease. In: *J Pediatr Surg* 2003; 38. p. 1086-1089.
33. Barshack I. et al. The loss of calretinin expression indicates aganglionosis in Hirschsprung's disease. In: *Journal of Clinical Pathology.* 2004; 57 (7). p. 712-716.
34. Bax M.A. Duhamel Lecture: The Incurability of Hirschsprung's Disease. In: *Eur J Pediatr Surg*, 2006; 16 (6). p. 380-384.
35. Bergeron K.F., Silversides D.W., Pilon N. The developmental genetics of Hirschsprung's disease. In: *Clin Genet.* 2013; 83 (1). p. 15-22.
36. Berrebi D. et al. Duhamel operation vs neonatal transanal endorectal pull-through procedure for Hirschsprung disease: which are the changes for pathologists? In: *Journal of Pediatric Surgery, Volume 42, Issue 4*, 2007. p. 688-691.
37. Bettolli M. et al. Colonic dysmotility in postsurgical patients with Hirschsprung's disease. Potential significance of abnormalities in the interstitial cells of Cajal and the enteric nervous system. In: *Journal of Pediatric Surgery*, 2008; 43. p. 1433-1438.
38. Bodian M, et al. Hirschsprung's disease and idiopathic megacolon. *Lancet*, 1949; 1. p. 6-11.
39. Boley S.J. New modification of the surgical treatment of Hirschsprung's disease. In: *Surgery*, 1964; 56. p. 1015-1017.
40. Bomana F. et al. Advantages of intraoperative semiquantitative evaluation of myenteric nervous plexuses in patients with Hirschsprung disease. In: *Journal of Pediatric Surgery*, 2007; 42. p. 1089-1094.
41. 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.
42. 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.

43. Brentano A. Über einen Fall von Hirschsprungscher Krankheit. In: Verh Dtsch Ges Chir, 1904; 1. p. 265-268.
44. Bristowe J.S. The consequences of long continued constipation. In: BMJ 1. 1885; p. 1085-1088.
45. Brooks A.S., Oostra B.A., Hofstra R.M.W. Studying the genetics of Hirschsprung's disease: unraveling an oligogenic disorder. In: Clin Genet, 2004; 67. p. 6-14.
46. Burki T. et al. Neonatal functional intestinal obstruction and the presence of severely immature ganglion cells on rectal biopsy: 6 year experience. In: Pediatr Surg Int., 2011; 27 (5). p. 487-490.
47. Burleta P. et al. Successful pre-implantation genetic diagnosis for Hirschsprung disease. In: Clin Genet, 2011; 80. p. 403-405.
48. Burzynski G., Shepherd I. T., Enomoto H. Genetic model system studies of the development of the enteric nervous system, gut motility and Hirschsprung disease. In: Neurogastroenterol motil, 2009; 21. p. 113-127.
49. Butler Tjaden N.E., Trainor P.A. The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease. Transl Res., 2013; 162 (1). p. 11-15.
50. Calisti A., Molle P.H., Vallasciani S. Congenital megacolon in neonates and infants: impact of early, one-stage repair on morbidity and surgical complications. In: Pediatria Medica e Chirurgica, 2004; 26 (4). p. 241-244.
51. Cameron J.A.M. On the etiology of Hirschsprung's disease. In: Arch Dis Child, 1928; 3. p. 210-211.
52. Christofferson R. et al. Hirschsprung disease - a rare congenital intestinal disease. New surgical techniques and therapeutic principles of postoperative problems. In: Lakartidningen, 2009; 106 (17). p. 1172-1176.
53. Chumpitazi B.P., Nurko S. Defecation disorders in children after surgery for Hirschsprung disease. In: J Pediatr Gastroenterol Nutr., 2011; 53 (1). p. 75-79.
54. Clermidi P. et al. The challenge of measuring quality of life in children with Hirschsprung's disease or anorectal malformation. In: Journal of Pediatric Surgery, 2013; 48(10). p. 2118-2127.
55. Coerdts W.H., Rastorguev E., Gerein V. Congenital disorders of the colonic innervation. A diagnostic guide. In: Pathologie. 2004; 25 (4). p. 292-298.
56. Coran Arnold G. Response to Orvar Swenson's Hirschsprung's disease - a complicated therapeutic problem: some thoughts and solutions based on data and personal experience over 56 years. In: Journal of Pediatric Surgery, 2004; 39. p. 1454-1455.
57. Corsois L. et al. Synaptophysin expression abnormalities in Hirschsprung's disease. In: Annales de Pathologie, 2004; 24 (5). p. 407-415.
58. Cowles R.A. et al. Neonatal intestinal obstruction simulating meconium ileus in infants with long-segment intestinal aganglionosis: radiographic findings that prompt the need for rectal biopsy. In: Pediatric Radiology, 2006; 36 (2). p. 133-137.

59. Curran T.J., Raffensperger J.G. Laparoscopic Swenson pull-through: a comparison with the open procedure. In: J Pediatr Surg, 1996; 31. p. 1155-1156.
60. Cutait D.E. Technique of rectosigmoidectomy for megacolon. In: Dis Colon Rectum, 1965; 151. p. 107-114.
61. Dalla Valla A. Recherche istologiche su di un caso di megacolon congenito. In: Pediatria, 1920; 28. p. 740-752.
62. Dasgupta R. Transanal pull-through for Hirschsprung disease. In: Seminars in Pediatric Surgery, 2005; 14 (1). p. 64-71.
63. De La Torre L., Langer J.C. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung disease: technique, controversies, pearls, pitfalls, and an organized approach to the management of postoperative obstructive symptoms. In: Semin Pediatr Surgery, 2010; 19 (2). p. 96-106.
64. De Lorijn F. et al. Diagnosis of Hirschsprung's disease: a prospective, comparative accuracy study of common tests. In: Journal of Pediatrics, 2005; 146 (6). p. 787-792.
65. De Lorijn Fleur, Boeckxstaens Guy E., Benninga Marc A. Symptomatology, Pathophysiology, Diagnostic Work-up, and Treatment of Hirschsprung Disease in Infancy and Childhood. In: Pediatric Gastroenterology, 2007; 9. p. 245-253 p.
66. Dickie B. H. et al. The problematic Soave cuff in Hirschsprung disease: Manifestations and treatment. In: Journal of Pediatric Surgery, 2014; 49 (1). p. 77-81.
67. Diniz G., Aktas S., Ortac R. Evaluation of the diagnostic enigma in Hirschsprung disease. In: Minerva Pediatr., 2011; 63 (6). p. 449-457.
68. Doodnath Reshma, Puri Prem. A systematic review and meta-analysis of Hirschsprung's disease presenting after childhood. In: Pediatr Surg Int, 2010; 26. p. 1107-1110.
69. Draus J.M. Jr., Maxfield C.M., Bond S.J. Hirschsprung's disease in an infant with colonic atresia and normal fixation of the distal colon. In: Journal of Pediatric Surgery, 2007; 42 (2). p. 5-8.
70. Duhamel B. Une nouvelle operation pan le megacolon congenital l'abaissement retrorectal et transanal du colon of san application possible au traitement de quelques autres malformation. In: Presse Med, 1956; 64. p. 2249-2250.
71. Ehrenpreis T. Hirschsprung's disease. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1970.
72. Ekema G. et al. Colonic stricture mimicking Hirschsprung's disease: a localized cytomegalovirus infection. In: Journal of Pediatric Surgery, 2006; 41 (4). p. 850-852.
73. Elhalaby E.A. et al. Transanal one-stage endorectal pull-through for Hirschsprung's disease: a multicenter study. In: Journal of Pediatric Surgery, 2004; 39 (3). p. 345-351.
74. El-Sawaf M. et al. Probiotic prophylaxis after pullthrough for Hirschsprung disease to reduce incidence of enterocolitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. In: J Pediatr Surg., 2013; 48 (1). p. 111-117.

75. Engum S.A. et al. Familial Hirschsprung's disease: 20 cases in 12 kindreds. In: *J Pediatr Surg*, 1993; 28. p. 1286-1290.
76. Enríquez Zarabozo E., Núñez Núñez R., Ayuso Velasco R. Anorectal manometry in the neonatal diagnosis of Hirschsprung's disease. In: *Cir Pediatr.*, 2010; 23 (1). p. 40-45.
77. Estevao-Costa Jose, Fragoso Ana Catarina, Campos Miguel. An approach to minimize postoperative enterocolitis in Hirschsprung's disease. In: *Journal of Pediatric Surgery*, 2006; 41. p. 1704- 1707.
78. Fenwick W. Hypertrophy and dilatation of the colon in infants. In: *BMJ*, 1900; 2. p. 564–567.
79. Friedmacher F., Puri Prem. Residual aganglionosis after pull-through operation for Hirschsprung's disease: a systematic review and meta-analysis. In: *Pediatr Surg Int.*, 2011; 27 (10). p. 1053-1057.
80. Frykman P.K., Short S.S. Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention and therapy. In: *Semin Pediatr Surg*, 2012; 21 (4). p. 328-335.
81. Gauderer M.W., Rothstein F.C., Izant R.J. Jr. Ileal atresia with long segment Hirschsprung disease in a neonate. In: *J Pediatr Surg*, 1984; 19. p. 15-17.
82. Georgeson K.E., Fuenfer M.M., Hardin W.D. Primary laparoscopic pullthrough for Hirschsprung's disease in infants and children. In: *J Pediatr Surg*, 1995; 30. p. 1017-1022.
83. Geramizadeh B. et al. Immunohistochemical study of enteric nervous system in hirschsprung's disease and intestinal neuronal dysplasia. In: *Histol Histopathol.*, 2013; 28 (3). p. 345-351.
84. Godbole K. Many faces of Hirschsprung's disease. In: *Indian Pediatrics*. 2004; 41 (11). p. 1115-1123.
85. Goh D.W., Ford W.D., Little K.E. Primary neonatal Duhamel procedure using the ENDO GIA stapler. In: *Aust N Z J Surg*, 1995; 65. p. 120-121.
86. Granero Cendón R. et al. Intestinal neuronal dysplasia: association with digestive malformations. In: *Cir Pediatr*. 2007; 20 (3). p. 166-168.
87. Granström A. et al. Laparoscopic-assisted pull-through for Hirschsprung's disease, a prospective repeated evaluation of functional outcome. In: *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 48, Issue 12, 2013. p. 2536-2539.
88. Griffith C. Congenital idiopathic dilatation of the colon. In: *Am J Med Sci*, 1899; 118. 283 p.
89. Guo W. et al. Diagnostic scoring system of Hirschsprung's disease in the neonatal period. In: *Asian Journal of Surgery*, 2006; 29 (3). p. 176-179.
90. Hackam D.J. et al. Diagnosis and outcome of Hirschsprung's disease: does age really matter?. In: *Pediatric Surgery International*, 2004; 20 (5). p. 319-322.
91. Haricharan R.N. et al. Older age at diagnosis of Hirschsprung disease decreases risk of postoperative enterocolitis, but resection of additional ganglionated bowel does not. In: *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 43, Issue 6, 2008. p. 1115-1123.

92. Harres A.E. Minimally invasive neonatal surgery. In: Journal of Perinatal & Neonatal Nursing. 2007; 21 (1). p. 39-49.
93. Hayes C.E. et al. Rectal suction biopsy to exclude the diagnosis of Hirschsprung disease. In: J Pediatr Gastroenterol Nutr., 2012; 55 (3). p. 268-271.
94. Hiatt R.B. The pathological physiology of congenital megacolon . In: Ann Surg. 1951; 133. p. 313-320.
95. Hirose Ryuichiro et al. A new method of transanal catheter fixation for neonates with long segment-type Hirschsprung's disease. In: Surg Today, 2007; 37. p. 180-182.
96. Hirschsprung H. Struhltragheit Neugeborener in folge von Dilatation and Hypertrophie des colons. In: Jahrbuch Kinderheilkunde, 1888; 27. p. 1-7.
97. Hollwarth M.E. et al. The role of transanal endorectal pull through in the treatment of Hirschsprung's disease: a multicenter study. In: Pediatr Surg Int. 2002; 18. p. 344-346.
98. Holschneider Alexander M., Prem Puri. Hirschsprung's Disease and Allied Disorders. 2008. 138 p.
99. Huang Y., Zheng S., Xiao X. Preliminary evaluation of anorectal manometry in diagnosing Hirschsprung's disease in neonates. In: Pediatr Surg Int, 2009; 25 (1). p. 41-45.
100. Ishikawa N. Experimentelle und klinische Untersuchungen uber die Pathogenese und das Wesen des megacolons. Mitt med Fak kaiserl, Kyushu Univ, 1923; 7. 339 p.
101. Jacobi A. On some important causes of constipation in infants. In: Am J Obstet. 1869; 2. 96 p.
102. Jamieson D.H. et al. Does the transition zone reliably delineate aganglionic bowel in Hirschsprung's disease?. In: Pediatric Radiology, 2004; 34 (10). p. 811-815.
103. Juang D., Snyder C.L. Neonatal bowel obstruction. In: Surg Clin North Am., 2012; 92 (3). p. 685-711.
104. Kanishka Das, Usha Kini, Babu M. K. The distal level of normally innervated bowel in long segment colonic Hirschsprung's disease. In: Pediatr Surg Int, 2010; 26. p. 593-599.
105. Kapur R.P., Kennedy A.J. Transitional zone pull-through: surgical pathology considerations. In: Semin Pediatr Surg., 2012; 21 (4). p. 291-301.
106. Kawahara Hisayoshi et al. Anorectal sleeve micromanometry for the diagnosis of Hirschsprung's disease in newborns. In: Journal of Pediatric Surgery, 2007; 42. p. 2075-2079.
107. Keckler Scott J. et al. Contemporary practice patterns in the surgical management of Hirschsprung's disease. In: Journal of Pediatric Surgery, 2009; 44. p. 1257-1260.
108. Keshtgar A.S. et al. Investigations for incontinence and constipation after surgery for Hirschsprung's disease in children. In: Pediatr Surg Int. 2003; 19. p. 4-8.
109. Kessmann J. Hirschsprung's disease: diagnosis and management. In: American Family Physician, 2006; 74 (8). p. 1319-1322.

110. Kim Anne C. et al. Endorectal pull-through for Hirschsprung's disease - a multicenter, long-term comparison of results: transanal vs transabdominal approach. In: Journal of Pediatric Surgery, Volume 45, Issue 6, 2010. p. 1213-1220.
111. Kobayashi H. et al. Inflammatory changes secondary to postoperative complications of Hirschsprung's disease as a cause of histopathologic changes typical of intestinal neuronal dysplasia. In: Journal of Pediatric Surgery, 2004; 39(2). 152 p.
112. Koszutski T. et al. Diagnostics and treatment of chronic constipation in children--the experience of the department of paediatric surgery. In: Wiadomosci Lekarskie, 2004; 57 (3-4). p. 193-196.
113. Kubota A. et al. Psychosocial and cognitive consequences of major neonatal surgery. In: Journal of Pediatric Surgery, Volume 46, Issue 12, 2011. p. 2250-2253.
114. Lall A., Gupta D. K., Bajpai M. Neonatal Hirschsprung's disease. In: Indian Journal of Pediatrics, 2000, 67 (8). p. 583-588.
115. Langer J. C. et al. One-stage transanal Soave pullthrough for Hirschsprung's disease: a multicenter experience with 141 cases. In: Ann Surg. 2003; 238(4). p. 569-576.
116. Langer J. C. Hirschsprung disease. In: Curr Opin Pediatr, 2013 Jun;25(3). p. 368-374.
117. Langer J. C. Persistent obstructive symptoms after surgery for Hirschsprung's disease: development of a diagnostic and therapeutic algorithm. In: Journal of Pediatric Surgery, 2004; 39 (10). p. 1458-1462.
118. Laughlin D.M., Friedmacher F., Puri P. Total colonic aganglionosis: a systematic review and meta-analysis of long-term clinical outcome. In: Pediatr Surg Int., 2012; 28 (8). p. 773-779.
119. Lee C.C. et al. Clinical impacts of delayed diagnosis of Hirschsprung's disease in newborn infants. In: Pediatr Neonatol., 2012; 53 (2). p. 133-137.
120. Lefèvre J.H., Parc Y. Soave procedure. In: J Visc Surg., 2011; 148 (4). p. 262-266.
121. Lennander K.G. Fall av medfödd (?) dilatation och hypertrofi av flexura simoides hos ett barn (malade de Hirschsprung?). Nord Med Ark, 1900; 11:1.
122. Levin D.N. et al. Inflammatory bowel disease manifesting after surgical treatment for Hirschsprung disease. In: J Pediatr Gastroenterol Nutr., 2012; 55 (3). p. 272-277.
123. Levitt M. A. et al. Hirschsprung disease and fecal incontinence: diagnostic and management strategies. In: Journal of Pediatric Surgery, Volume 44, Issue 1, 2009. p. 271-277.
124. Li A.W. et al. A new modification of transanal Soave pull-through procedure for Hirschsprung's disease. In: Chinese Medical Journal, 2006; 119 (1). p. 37-42.
125. Li N. et al. A rapid lactate dehydrogenase histochemical method for the intraoperative assessment of Hirschsprung's disease. In: Int J Colorectal Dis., 2012; 27 (9). p. 1175-1180.
126. Liem N.T., Hau B.D. Primary laparoscopic endorectal colon pull-through for Hirschsprung's disease: early results of 61 cases. In: Asian Journal of Surgery, 2006; 29 (3). p. 173-175.

127. Limousin I.T. et al. Neonatal diagnostic protocol of the Hirschsprung's disease. In: *Cir Pediatr*, 2008; 21 (4). p. 232-234.
128. Lolah M.A., Sultan T.A., Zalat M.F. Late postoperative complications after single-stage transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. In: *Menoufia Medical Journal*, 2014; 27. p. 274- 277.
129. Luis L.A. et al. Hirschsprung disease: lessons learned from the last 100 cases. In: *Cir Pediatr*, 2006; 19 (3). p. 177-181.
130. Martucciello G. et al. Molecular biology, basic research and diagnosis of Hirschsprung's disease. In: *Pathologie*. 2007; 28 (2). p. 119-124.
131. Martucciello G. Hirschsprung's disease, one of the most difficult diagnoses in pediatric surgery: a review of the problems from clinical practice to the bench. In: *Eur J Pediatr* 2008; 18 (3). p. 140-149.
132. McAlhany Allison, Popovich Debbie. Hirschsprung Disease. In: *Newborn & Infant Nursing Reviews*, Vol 7, No 3, 2007. p. 151-154.
133. McKeown S.J. et al. Hirschsprung disease: a developmental disorder of the enteric nervous system. In: *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2013 Jan-Feb;2(1). p. 113-129.
134. Menezes M., Puri P. Long-term outcome of patients with enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. In: *Pediatric Surgery International*, 2006; 22 (4). p. 316-318.
135. Menezes M., Puri P. Long-term clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease and associated Down's syndrome. In: *Journal of Pediatric Surgery*, 2005; 40 (5). p. 810-812.
136. Menezes Maria, Corbally Martin, Puri Prem. Long-term results of bowel function after treatment for Hirschsprung's disease: a 29-year review. In: *Pediatr Surg Int*, 2006; 22. p. 987-990.
137. Mills Jessica et al. Long-term bowel function and quality of life in children with Hirschsprung's disease. In: *Journal of Pediatric Surgery*, 2008; 43. p. 899-905.
138. Miyahara K, Kato Y, Suzuki R. Anorectal neural crest derived cell behavior after the migration of vagal neural crest derived cells is surgically disrupted: implications for the etiology of Hirschsprung's disease. In: *Pediatr Surg Int.*, 2013; 29 (1). p. 9-12.
139. Moore S.W. Total colonic aganglionosis in Hirschsprung disease. In: *Semin Pediatr Surg.*, 2012; 21 (4). p. 302-309.
140. Morabito A. et al. The impact of Down's syndrome on the immediate and long-term outcomes of children with Hirschsprung's disease. In: *Pediatric Surgery International*, 2006; 22 (2). p. 179-181.
141. Morais M.B. Sdepanian V.L. Tahan S. et al. Effectiveness of anorectal manometry using the balloon method to identify the inhibitory recto-anal reflex for diagnosis of Hirschsprung's disease. In: *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 2005; 51 (6). p. 313-317

142. Muller C.O. et al. Does the radiographic transition zone correlate with the level of aganglionosis on the specimen in Hirschsprung's disease? In: *Pediatr Surg Int.* 2012; 28 (6). p. 597-601.
143. Nah S.A. et al. Duhamel pull-through for Hirschsprung disease: a comparison of open and laparoscopic techniques. In: *J Pediatr Surg.*, 2012; 47 (2). p. 308-312.
144. Nasr A., Langer J.C. Evolution of the technique in the transanal pull-through for Hirschsprung's disease: effect on outcome. In: *J Pediatr Surg.* 2007; 42 (1). p. 36-39.
145. Newgreen D.F. et al. Simple rules for a "simple" nervous system? Molecular and biomathematical approaches to enteric nervous system formation and malformation. In: *Dev Biol*, 2013 Jul 6. pii: S0012-1606(13)00362-X. doi: 10.1016/j.ydbio.2013;06. 29 p.
146. 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.
147. Nouira F. et al. Surgical management of recto-sigmoid Hirschsprung's disease. In: *Acta Chir Belg.*, 2012; 112 (2). p. 126-130.
148. Noviello C. et al. Diagnosis of Hirschsprung's Disease: an age-related approach in children below or above one year Colorectal Disease. In: *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 2010; 12. p. 1044-1048.
149. Núñez R. et al. Rectal irrigation and bowel decontamination for the prevention of postoperative enterocolitis in Hirschsprung's disease. In: *Cir Pediatr*, 2007; 20 (2). p. 96-100.
150. Obermayr F. Development and developmental disorders of the enteric nervous system. In: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10 (1). p. 43-57.
151. O'Donnell A.M., Puri P. Skip segment Hirschsprung's disease: a systematic review. In: *Pediatr Surg Int.*, 2010; 26 (11). p. 1065-1069.
152. Ou-Yang M.C. et al. Concomitant existence of total bowel aganglionosis and congenital central hypoventilation syndrome in a neonate with PHOX2B gene mutation. In: *Journal of Pediatric Surgery*, 2007; 42 (2). p. 9-11.
153. Pan Z.W., Li J.C. Advances in molecular genetics of Hirschsprung's disease. In: *Anat Rec (Hoboken)*, 2012; 295 (10). p. 1628-1638.
154. Parsons S.J., Fenton E., Dargaville P. Clostridium difficile associated severe enterocolitis: A feature of Hirschsprung's disease in a neonate presenting late. In: *J. Paediatr. Child Health*, 2005; 41. p. 689-690.
155. Pastor A. C. et al. Development of a standardized definition for Hirschsprung's-associated enterocolitis: a Delphi analysis. In: *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 44, Issue 1, 2009. p. 251-256.
156. Pellerin D. The surgical treatment of Hirschsprung's disease by resection and exterior anastomosis. In: *J Int Coll Surg*, 1962; 37. p. 591-593.

157. Pena Alberto, Elicevik Mehmet, Levitt Marc A. Reoperations in Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Surgery* (2007) 42. 1008-1014 p.
158. Peres L.C., Cohen M.C. Sudden unexpected early neonatal death due to undiagnosed Hirschsprung disease enterocolitis: a report of two cases and literature review. In: *Forensic Sci Med Pathol*, 2013 Jul 11.
159. Pini Prato A. et al Hirschsprung's disease: what about mortality? In: *Pediatr Surg Int.*, 2011; 27 (5). p. 473-478.
160. Podevin G. et al. Technical problems and complications of a transanal pull-through for Hirschsprung's disease. In: *European Journal of Pediatric Surgery*, 2006; 16 (2). p. 104-108.
161. Pratap A., Gupta D.K., Shakya V.C. Analysis of problems, complications, avoidance and management with transanal pull-through for Hirschsprung disease. In: *J Pediatr Surg*, 2007; 42 (11). p. 1869-1876.
162. Pratap A., Shakya V.C., Biswas B.K. Single-stage transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease: perspective from a developing country. In: *Journal of Pediatric Surgery*, 2007; 42 (3). p. 532-535.
163. Prato Alessio, Gentilino Valerio, Giunta Camilla Hirschsprung's disease: 13 years' experience in 112 patients from a single institution. In: *Pediatr Surg Int*, 2008; 24. p. 175-182.
164. Puri P., Gosemann J.H. Variants of Hirschsprung disease. In: *Semin Pediatr Surg.*, 2012; 21 (4). p. 310-318.
165. Qingfeng Sheng, Zhibao Lv, Xianmin Xiao. Re-operation for Hirschsprung's disease: experience in 24 patients from China. In: *Pediatr Surg Int.* 2012; 28. p. 501-506.
166. Rahman N., Chouhan J., Gould S. Rectal biopsy for Hirschsprung's disease--are we performing too many? In: *Eur J Pediatr Surg*, 2010; 20 (2). p. 95-97.
167. Ralls M.W., Coran A.G., Teitelbaum D.H. Reoperative surgery for Hirschsprung disease. In: *Semin Pediatr Surg*, 2012; 21 (4). p. 354-363.
168. Regadas F.S.P et al. Avaliacao manometrica e ultra-sonografia do canal anal e retro antes e apos a resseccao circular de mucosa retal com anopexia mecanica. In: *Rev bras Coloproct*, 2004; 24(2). p. 144-152.
169. Rehman Y. et al. Low incidence of enterocolitis and colonic mucosal inflammation in Norwegian patients with Hirschsprung's disease. In: *Pediatr Surg Int*, 2009; 25 (2). p. 133-138.
170. Rehman Y., Emblem R., Bjornland K. Transanal resection of colon for Hirschsprung's disease. In: *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening*. 2005; 125 (17). p. 2358-2359.
171. Rintala R.J., Pakarinen M.P. Long-term outcomes of Hirschsprung's disease. In: *Semin Pediatr Surg*, 2012; 21 (4). p. 336-343.
172. Roed-Petersen K. Harald Hirschsprung and congenital aganglionosis. *Ugeskr Laeger*, 2007; 169 (35). 2866 p.

173. Ruttenstock Elke, Puri Prem. Systematic review and meta-analysis of enterocolitis after one-stage transanal pull-through procedure for Hirschsprung's disease. In: *Pediatr Surg Int*, 2010; 26. p. 1101-1105.
174. Ruysch F. *Observationum anatomico-chirurgicarum centuria*. Amstelodami. 1691.
175. Saleh W. et al. Management of Hirschsprung's disease: a comparison of Soave's and Duhamel's pull-through methods. In: *Pediatric Surgery International*, 2004; 20 (8). p. 590-593.
176. Sandegard E. Hirschsprung's disease with ganglion cell aplasia of the colon and terminal ileum. Report of a case treated with total colectomy and ileoanostomy. In: *Acta Surg Scand*, 1953; 106. p. 367-376.
177. Sapin E. et al. Transanal coloanal anastomosis for Hirschsprung's disease: comparison between endorectal and perirectal pull-through procedures. In: *European Journal of Pediatric Surgery*, 2006; 16 (5). p. 312-317.
178. Sarsu S.B., Karakuş S.C., Erdem A.U. Colon perforation caused by a foreign body in Hirschsprung disease. In: *J Pediatr Surg*, 2012 Oct; 47 (10). p. 15-17.
179. Sauer C.J., Langer J.C., Wales P.W. The versatility of the umbilical incision in the management of Hirschsprung's disease. In: *Journal of Pediatric Surgery*, 2005; 40 (2). p. 385-389.
180. Sharma Shilpa, Gupta Devendra K. Hirschsprung's disease presenting beyond infancy: surgical options and postoperative outcome. In: *Pediatr Surg Int*, 2012; 28. p. 5-8.
181. Sharp N.E. et al. The prevalence of Hirschsprung disease in premature infants after suction rectal biopsy. In: *J Surg Res*, 2013 Apr 19. pii: S0022-4804(13)00300-4. doi: 10.1016/j.jss.2013.03.88 p.
182. Shayan K., Smith C., Langer J.C. Reliability of intraoperative frozen sections in the management of Hirschsprung's disease. In: *Source Journal of Pediatric Surgery*, 2004; 39 (9). p. 1345-1348.
183. Sheikh M.A., Akhtar J., Ahmed S. Complications / problems of colostomy in infants and children. In: *Journal of the College of Physicians & Surgeons- Pakistan*, 2006; 16 (8). p. 509-513.
184. Shen D.H. et al. Detection of intestinal bifidobacteria and lactobacilli in patients with Hirschsprung's disease associated enterocolitis. In: *World J Pediatr.*, 2009; 5 (3). p. 201-205.
185. Sheng Q., Lv Z., Xiao X. Re-operation for Hirschsprung's disease: experience in 24 patients from China. In: *Pediatr Surg Int.*, 2012; 28 (5). p. 501-506.
186. 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.
187. Singh S.J. et al. Mortality due to constipation and short-segment Hirschsprung's disease.

- In: *Pediatric Surgery International*, 2004; 20 (11-12). p. 889-891.
188. Smigiel R. et al. The role of ret gene in the pathogenesis of Hirschsprung disease. In: *Medycyna Wieku Rozwojowego*, 2004; 8 (3 Pt 2). p. 663-675.
 189. Soave F. A new surgical technique for treatment of Hirschsprung's disease. In: *Surgery*, 1964; 56. p. 1007-1014.
 190. Staines W.A. et al. Fast evaluation of intraoperative biopsies for ganglia in Hirschsprung's disease. In: *J Pediatr Surg*. 2007; 42 (12). p. 2067-2070.
 191. State D. Surgical treatment for idiopathic congenital megacolon (Hirschsprung's disease). In: *Surg Gynecol Obstet*, 1952; 95. p. 201-212.
 192. Stensrud K., Emblem R., Bjørnland K. Functional outcome after operation for Hirschsprung disease - transanal vs transabdominal approach. In: *J Pediatr Surg*, 2010; 45 (8). p. 1640-1644.
 193. Stensrud K.J., Emblem R., Bjørnland K. Late diagnosis of Hirschsprung disease - patient characteristics and results. In: , 2012; 47 (10). p. 1874-1879.
 194. Suita S. et al. Hirschsprung's disease in Japan: analysis of 3852 patients based on a nationwide survey in 30 years. In: *Journal of Pediatric Surgery*, 2005; 40 (1). p. 197-201.
 195. Svarich V.G. X-ray diagnosis of different forms of Hirschsprung's disease in children. In: *Vestn Rentgenol Radiol*, 2006; (4). p. 29-32.
 196. Swenson O., Fisher J.H., MacMahon H.E. Rectal biopsy as an aid in the diagnosis of Hirschsprung's disease. In: *N Engl J Med*, 1959; 253. p. 632-635.
 197. Swenson O., Neuhauser E.B.D., Pickett L.K. New concepts of etiology, diagnosis, and treatment of congenital megacolon (Hirschsprung's disease). In: *Pediatrics*, 1949; 4. p. 201-209.
 198. 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.
 199. Sy E.D. et al. Hirschsprung's disease, a rare precipitating factor in neonatal perforated Meckel's diverticulum. In: *Journal of Pediatric Surgery*, 2006; 41 (7). p. 1319-1321.
 200. Tam P.K., Garcia-Barceló M. Genetic basis of Hirschsprung's disease. In: *Pediatr Surg Int.*, 2009; 25 (7). p. 543-558.
 201. Tander B. et al. Is there a hidden mortality after one-stage transanal endorectal pull-through for patients with Hirschsprung's disease? In: *Pediatr Surg Int.*, 2007; 23 (1). p. 81-86.
 202. Tannuri Aoun et al. Transanal endorectal pull-through in children with Hirschsprung's disease - technical refinements and comparison of results with the Duhamel procedure. In: *Journal of Pediatric Surgery*, 2009; 44. p. 767-772.
 203. Teitelbaum D.H. et al. A decade of experience with the primary pull-through for Hirschsprung disease in the newborn period: a multicenter analysis of outcomes. In: *Ann Surg*, 2000; 232. p. 372-380.

204. Temple S. J., Shawyer A., Langer J. C. Is daily dilatation by parents necessary after surgery for Hirschsprung disease and anorectal malformations? In: *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 47, Issue 1, 2012. p. 209-212.
205. Thapar N. New frontiers in the treatment of Hirschsprung disease. In: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009; 48 Suppl 2. p. 92-94.
206. Theocharatos S., Kenny S.E. Hirschsprung's disease: current management and prospects for transplantation of enteric nervous system progenitor cells. In: *Early Hum Dev*, 2008; 84 (12). p. 801-804.
207. Tiffin M.E., Chandler L.R., Faber H.K. Localized absence of ganglion cells of the myenteric plexus in congenital megacolon. In: *Am J Dis Child*, 1940; 59. p. 1071-1082.
208. Tittel K. Über eine angeborene Missbildung des Dickdarmes. In: *Wien Klin Wochenschr*, 1901; 14. p. 903-907.
209. Tournier-Astruc C. et al. Enterocolitis as a complication of late-diagnosed Hirschsprung disease. In: *Arch Pediatr*. 2012; 19 (8). p. 819-822.
210. Treves F. Idiopathic dilatation of the colon. In: *Lancet*, 1898; 1. p. 276-279.
211. van Kuyk E. M. et al. Defecation problems in children with Hirschsprung's disease: a biopsychosocial approach. In: *Pediatr Surg Int*, 2000; 16. p. 312-316.
212. Wade R.B., Royle N.D. The operative treatment of Hirschsprung's disease: a new method. In: *Med J Aust*. 1927; 14. p. 137-141.
213. Wang J.S. et al. Unexpected mortality in pediatric patients with postoperative Hirschsprung's disease. In: *Pediatric Surgery International*, 2004; 20 (7). p. 525-528.
214. Wang J.X., Dahal G.R. Hirschsprung's disease management: from multi staged operation to single staged transanal pull-through. In: *Nepal Med Coll J.*, 2009; 11 (2). p. 138-142.
215. Wang N.L. et al. Experience with primary laparoscopy-assisted endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. In: *Pediatric Surgery International*, 2004; 20 (2). p. 118-122.
216. Watanatittan S., Suwatanaviroj A., Limprutithum T. Association of Hirschsprung's disease. 1991.
217. Weihong Guo, Qinming Zhang, Yongwei Chen. Diagnostic Scoring System of Hirschsprung's Disease in the Neonatal Period. In: *Asian Journal Of Surgery*, Vol 29, N 3, 2006. p. 176-179.
218. Wester T. et al. Postoperative obstructive symptoms are common after Rehbein's procedure for Hirschsprung's disease. In: *European Journal of Pediatric Surgery*, 2006; 16 (2). p. 100-103.
219. Wester T., Rintala R.J. Early outcome of transanal endorectal pull-through with a short muscle cuff during the neonatal period. In: *Source Journal of Pediatric Surgery*. 2004; 39 (2). p. 157-160.
220. Whitehouse F.R., Kernohan J.W. Myenteric plexus in congenital megacolon. In: *Arch Int Med*, 1948; 82. p. 75-111.

221. Wildhaber Barbara E., Pakarinen Mikko, Rintala Risto J. Posterior Myotomy/Myectomy for Persistent Stooling Problems in Hirschsprung's Disease. In: Journal of Pediatric Surgery, Vol 39, No 6 (June), 2004. p. 920-926.
222. Wildhaber B.E., Teitelbaum D.H., Coran A.G. Total colonic Hirschsprung's disease: a 28-year experience. In: Journal of Pediatric Surgery, 2005; 40 (1). p. 203-206.
223. Wilkinson D.J., Edgar D.H., Kenny S.E. Future therapies for Hirschsprung's disease. In: Semin Pediatr Surg., 2012; 21 (4). p. 364-370.
224. Wu Xiaojuan et al. Patterns of postoperative enterocolitis in children with Hirschsprung's disease combined with hypoganglionosis. In: Journal of Pediatric Surgery, 2009; 44. p. 1401-1404.
225. Yamataka A. et al. Laparoscopy-assisted transanal pull-through at the time of suction rectal biopsy: a new approach to treating selected cases of Hirschsprung disease. In: Journal of Pediatric Surgery, 2006; 41 (12). p. 2052-2055.
226. Yeung A.K., Di Lorenzo C. Primary gastrointestinal motility disorders in childhood. In: Minerva Pediatr, 2012; 64 (6). p. 567-584.
227. Yokoi Akiko et al. The preliminary study of modified Swenson procedure in Hirschsprung disease. In: Journal of Pediatric Surgery, Volume 44, Issue 8, 2009. p. 1560-1563.
228. Yong Chen et al. Transanal endorectal pull-through versus transabdominal approach for Hirschsprung's disease: A systematic review and meta-analysis. In: Journal of Pediatric Surgery, Volume 48, Issue 3, 2013. p. 642-651.
229. Zganjer M. et al. Hirschsprung's disease and Rehbein's procedure - our results in the last 30 years. In: Coll Antropol, 2006; 30 (4). p. 905-907.
230. Zhang Shu-Cheng, Bai Yu-Zuo, Wang Wei. Long-term outcome, colonic motility, and sphincter performance after Swenson's procedure for Hirschsprung's disease: a single-center 2-decade experience with 346 cases. In: American Journal of Surgery. 2007; 194. p. 40-47.
231. Zuelzer W.W., Wilson J.L. Functional intestinal obstruction on a congenital neurogenic basis in infancy. In: Am J Dis Child, 1948; 75. p. 40-64.

ANEXA 1. TABELE

Tabelul 1.1. Indicii amplitudinei și duratei RRAI la nou-născuții și sugarii cu constipație funcțională, suspecți la MH.

Loturile de pacienți	Valorile amplitudinei și duratei RRAI la nou-născuți și sugari							
	5 ml		10 ml		15 ml		20 ml	
	mmHg	sec	mmHg	sec	mmHg	sec	mmHg	sec
RRAI pozitiv cu indici normali (n=29)	8,6±0,5	10,7±0,2	11,4±0,5	12,0±0,4	12,3±0,4	12,5±0,3	13,8±0,9	12,8±0,2
RRAI pozitiv cu indici diminuați (n=19)	5,6±0,4	10,3±0,5	7,3±0,8	10,7±0,6	9,5±0,7	11,2±0,4	10,3±0,5	11,5±0,6
RRAI pozitiv cu indici majorați (n=11)	10,4±0,6	10,6±0,3	13,3±0,4	12,4±0,2	14,2±0,6	13,6±0,5	15,9±0,4	13,9±0,3
Martori (n=15)	8,4±0,6	10,3±0,4	11,2±0,5	11,9±0,3	12,1±0,6	12,2±0,4	13,9±0,7	12,7±0,5
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001								
P ₁ – RRAI pozitiv cu indici normali; P ₂ – RRAI pozitiv cu indici diminuați; P ₃ – RRAI pozitiv cu indici majorați; P - martori								

Tabelul 1.2. Parametrii de selecție și gradul de risc pentru intervenția anestetico-chirurgicală la nou-născuți și sugari cu MH

Nr.	Factorii de influență	Punctajul
1	vârsta la momentul evaluării:	
	1-30 zile	10
	1-3 luni	7
	4-6 luni	5
	7-12 luni	2
2	localizarea și extinderea zonei aganglionare:	
	Ultralungă	20
	Lungă	17
	Rectosigmoidală	10
	Ultrascurtă	5
3	masa corpului la naștere:	
	<2,5kg	15
	2,5-3 kg	10
	>3 kg	0
4	dificitul ponderal la montul evaluării:	
	>10%	17
	6-10%	10
	<5%	5
	0	0
5	patologiile concomitente:	
	>2	16
	2	14
	1	8
	0	0
6	complicațiile patologiei de bază:	
	>2	18
	2	16
	1	9
	0	0
7	malformațiile combinate și asociate:	
	>2	19
	2	16
	1	8
	0	0
8	focare active de infecție virotică și bacteriană:	
	>2	19
	2	17
	1	7
	0	0
10	statutul metabolic:	
	patologic modificat normal	20 0
11	statutul imunobiologic de protecție	
	patologic modificat normal	18 0
12	Gradul disbacteriozei intestinale:	
	gradul IV	15
	gradul III	11
	gradul II	7
	gradul I	4
	norma	0
Gradurile de risc: III– 97-187; II– 54-96; I – 7-53.		

Tabelul 1.3. Exemplu de calcul al gradului de risc anestetico-chirurgical pentru pacientul I.D., 7 zile, f/m nr. 1-7791, din 12.08.2013

Nr.	Factorii de influență	Punctajul
1	vârsta la momentul evaluării: 1-30 zile 1-3 luni 4-6 luni 7-12 luni	<u>10</u> 7 5 2
2	localizarea și extinderea zonei aganglionare: Ultralungă Lungă Rectosigmoidală Ultrascurtă	20 17 <u>10</u> 5
3	masa corpului la naștere: <2,5kg 2,5-3 kg >3 kg	15 10 <u>0</u>
4	dificitul ponderal la montul evaluării: >10% 6-10% <5% 0	17 10 <u>5</u> 0
5	patologiile concomitente: >2 2 1 0	<u>16</u> 14 8 0
6	complicațiile patologiei de bază: >2 2 1 0	<u>18</u> 16 9 0
7	malformațiile combinate și asociate: >2 2 1 0	19 <u>16</u> 8 0
8	focare active de infecție virotică și bacteriană: >2 2 1 0	19 <u>17</u> 7 0
10	statutul metabolic: patologic modificat normal	<u>20</u> 0
11	statutul imunobiologic de protecție patologic modificat normal	<u>18</u> 0
12	Gradul disbacteriozei intestinale: gradul IV gradul III gradul II gradul I norma	15 11 <u>7</u> 4 0
Gradurile de risc: III– 137 puncte		

ANEXA 2. MATERIALE GRAFICE

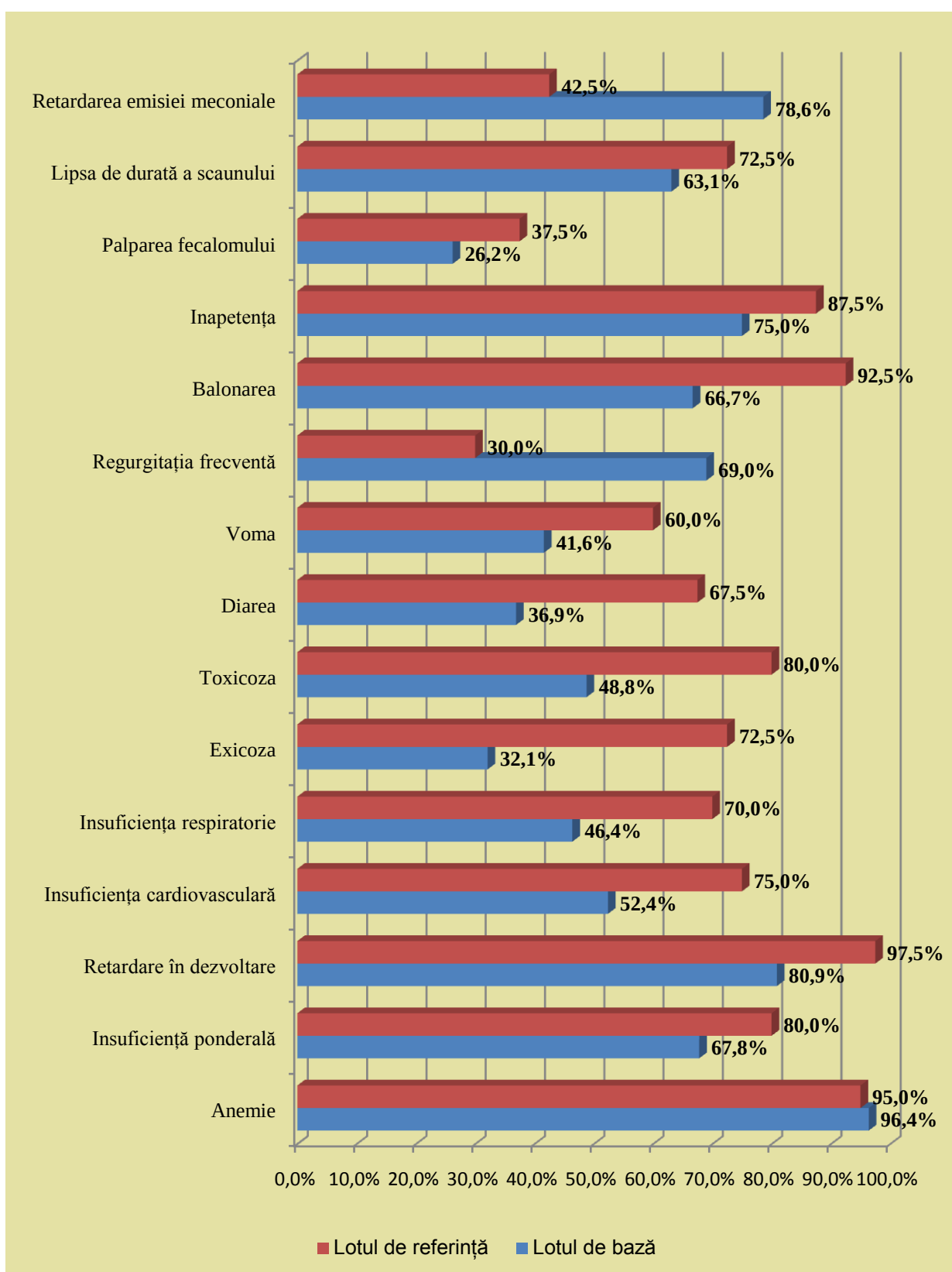
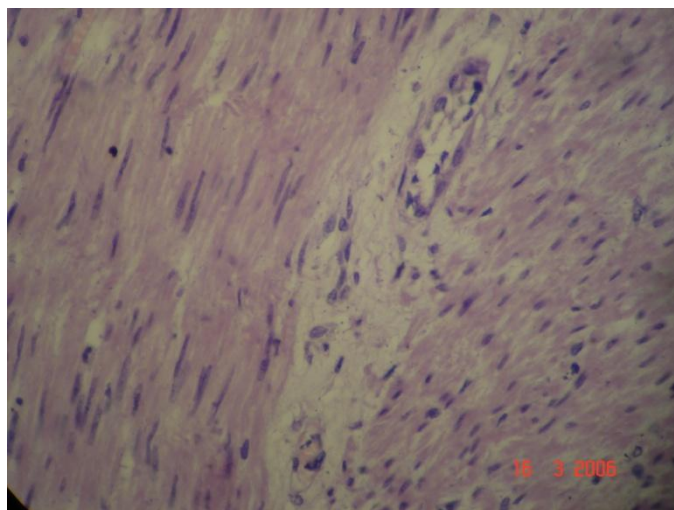


Fig. 2.1. Simptomele clinice mai frecvent atestate în debutul MH la nou-născuți și sugari în intervalul anilor 2008-2015 și 1990-2007



A



B

Fig. 2.2. Intestinul gros, colorația cu hematoxiniln eozină x200.

A – lanțul de ganglioni neuronali în plexul nervos intramural Auerbach la copil sănătos.

B - ganglioni neuronali în plexul mienteric.

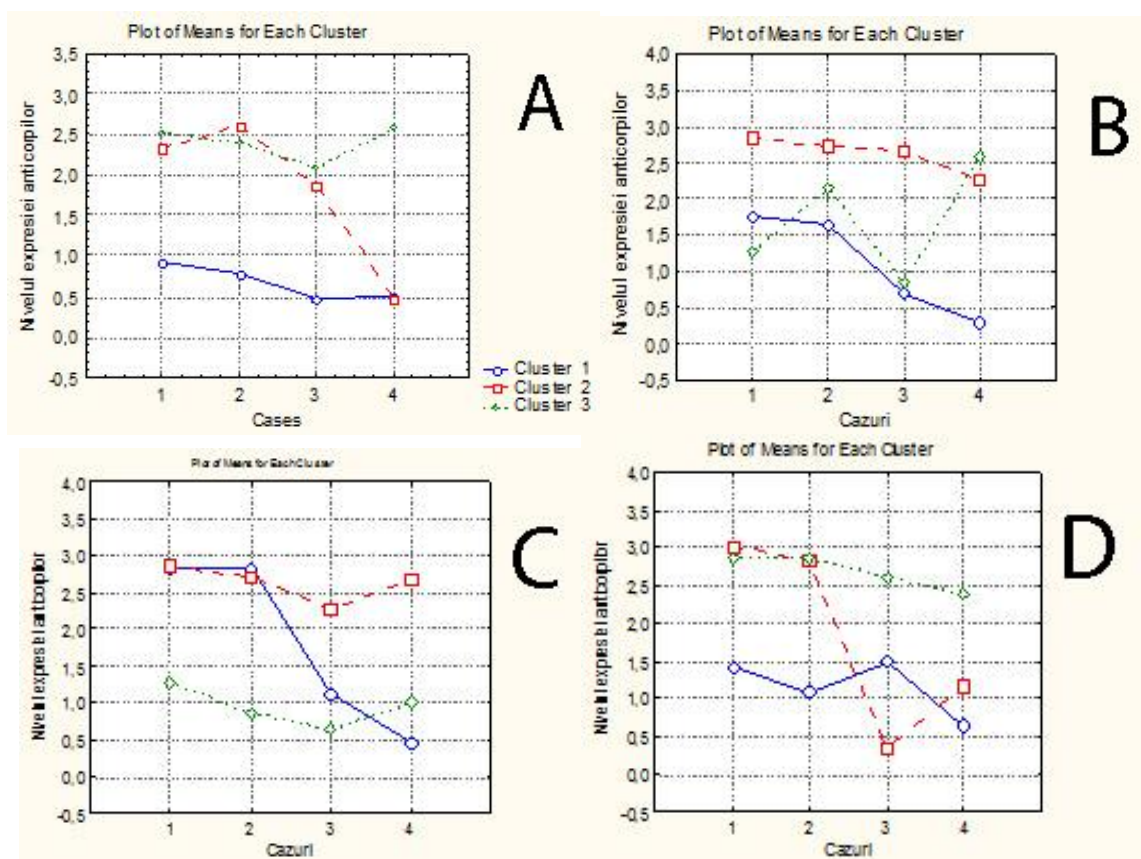


Fig. 2.3. Analiza clusteriană (k-medii) la nivelul ampulei rectale (A), sigmei proximale (B), sigmei medii (C), sigmei distale (D).

ANEXA 3. MATERIAL ILUSTRATIV INTRAOPERATOR

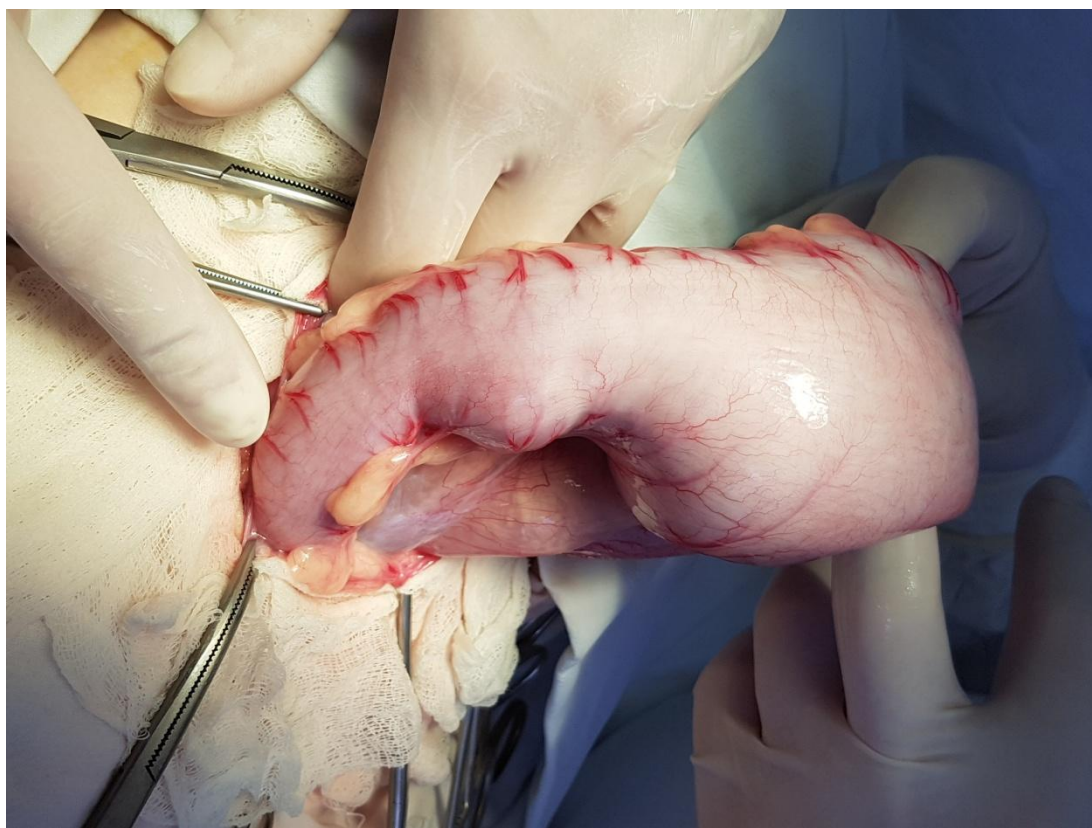


Fig. 3.1. MH. Aganglioneză sigmoidală. Megadolicocolon.

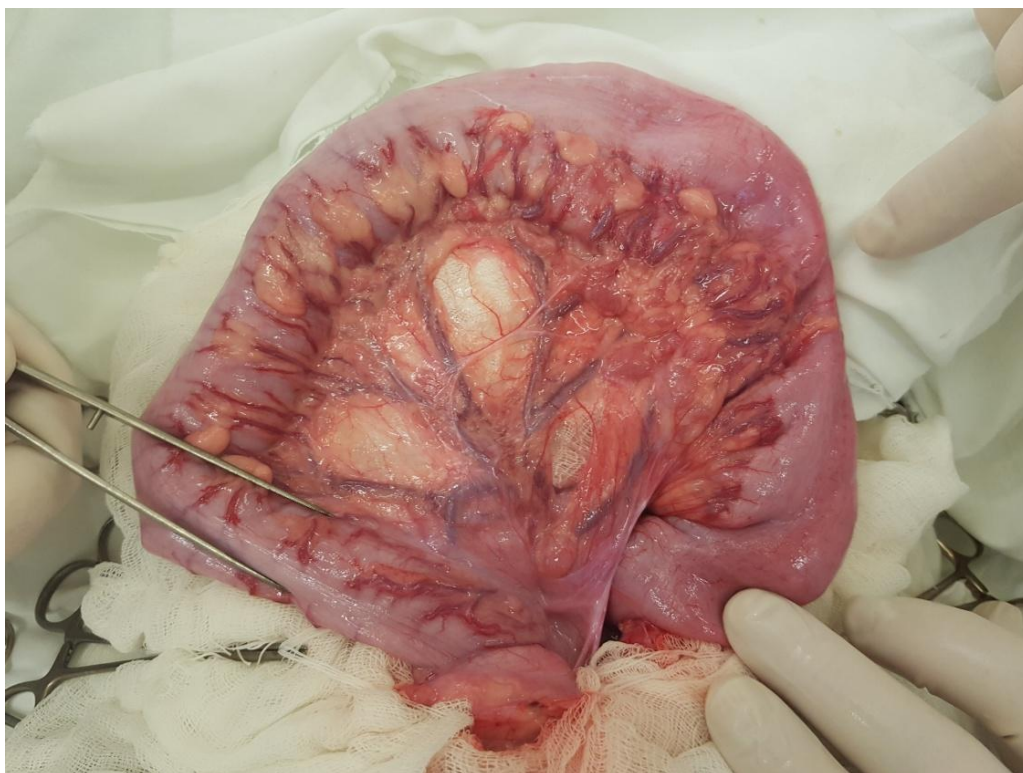


Fig. 3.2. Aganglioneză rectosigmoidală, megadolicosigma.



Fig. 3.3. Segmentului patologic modificat scheletizat.



Fig. 3.4. Aganglioneză rectală cu megadolicosigmă.

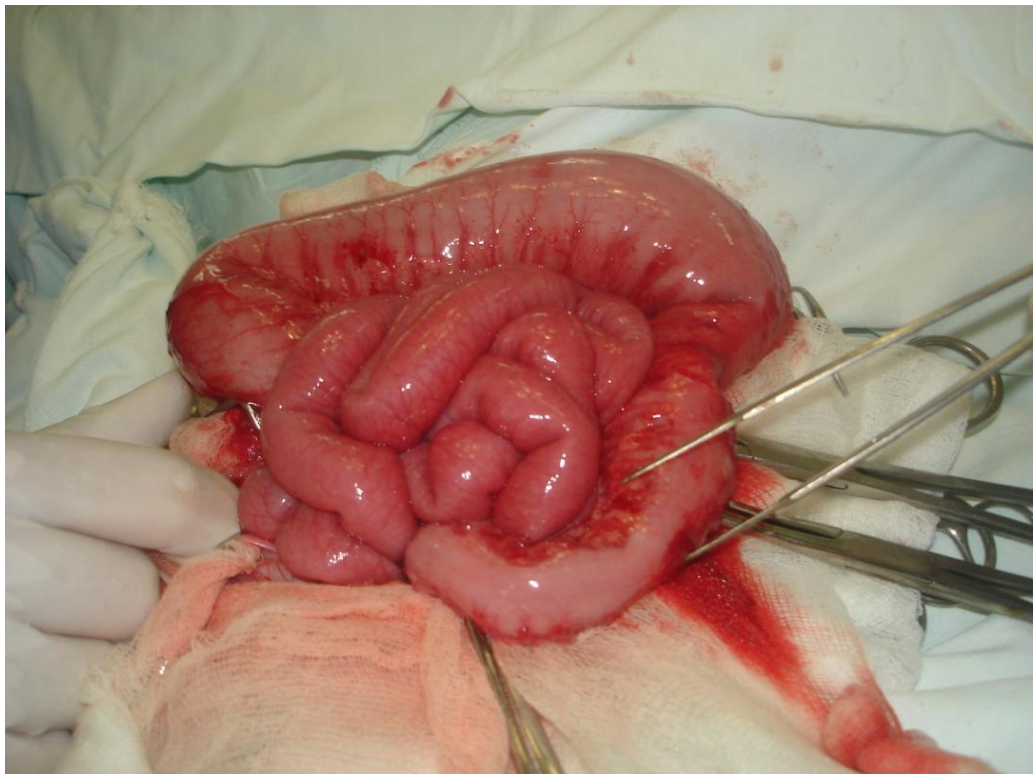


Fig. 3.5. Zonă extinsă de aganglioneză cu megadolicocolon supragenotic.

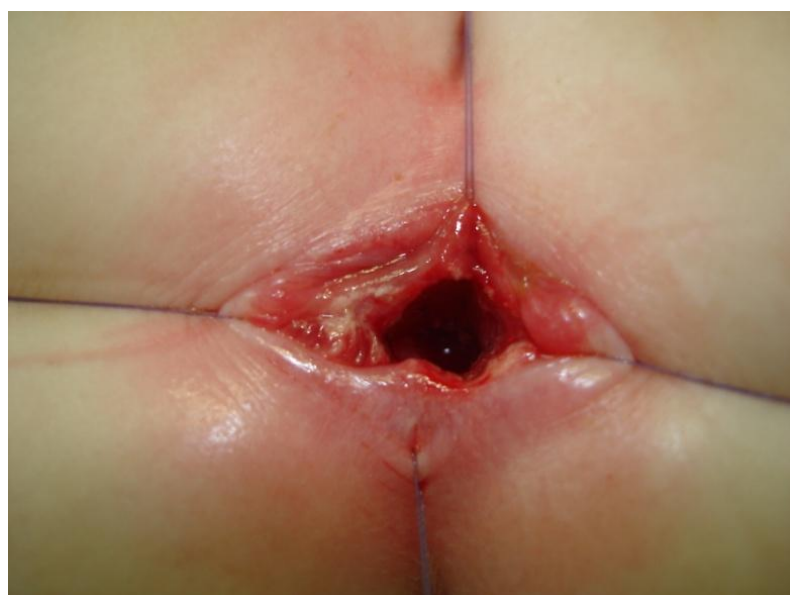
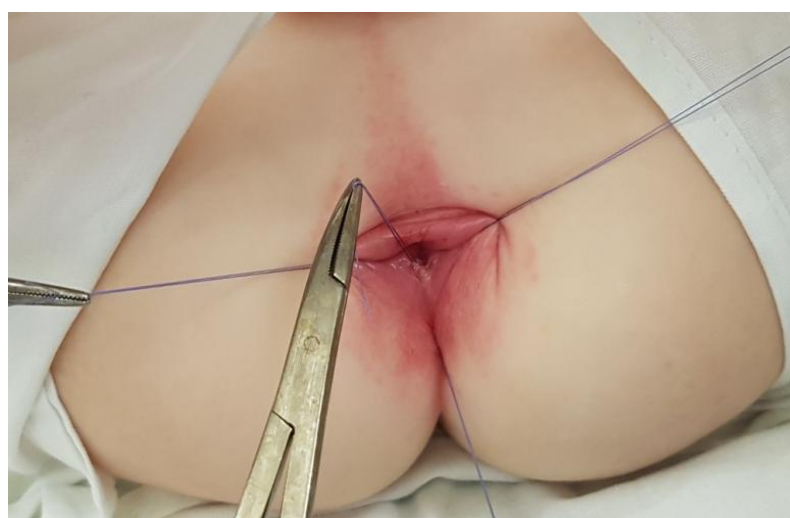
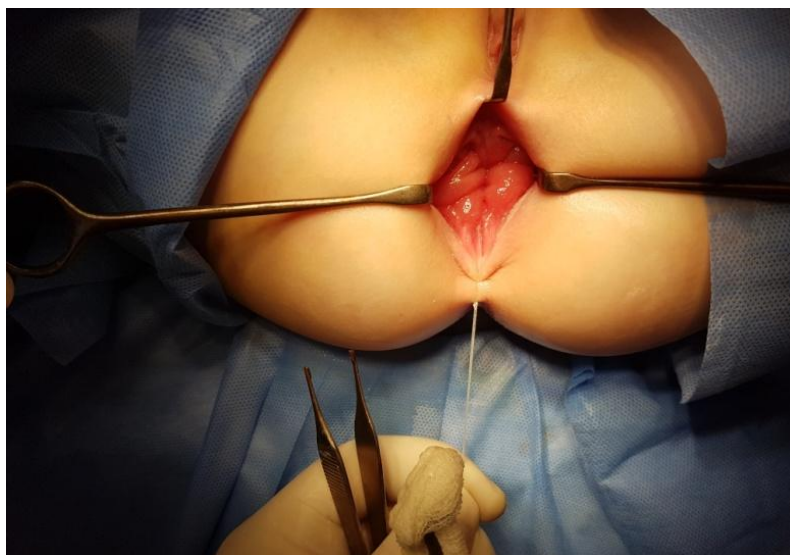


Fig. 3.6. Etape ale operației în forma ultrascurtă a MH.

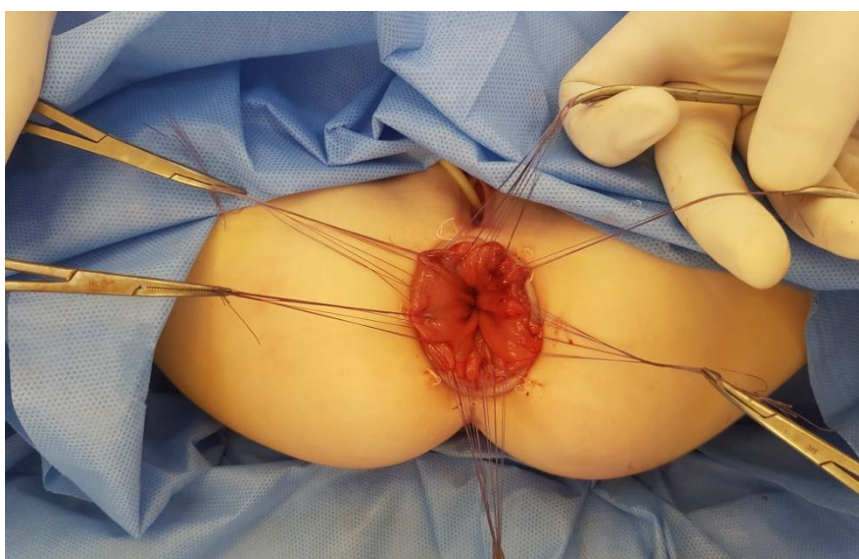
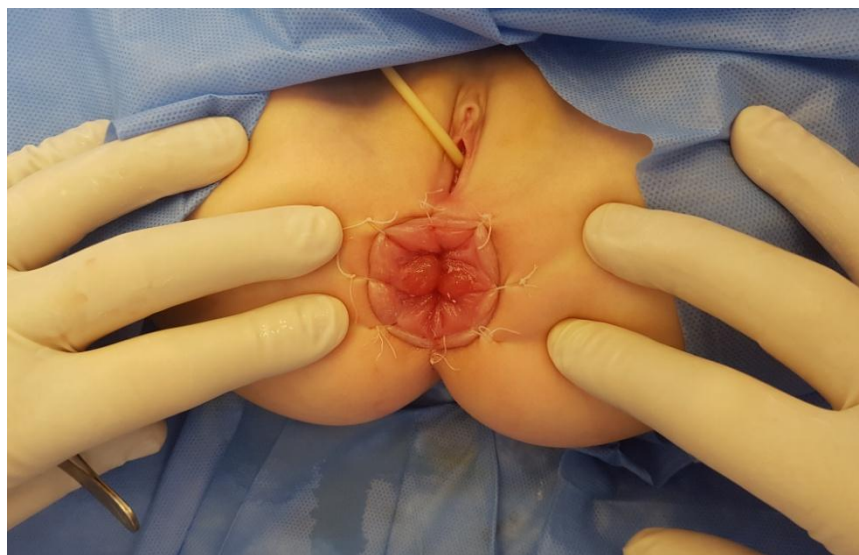


Fig. 3.7. MH. Etape din operația De La Torre-Mondragon.



Fig. 3.8. MH. Etape din operația De La Torre-Mondragon (Continuare).

ANEXA 4. DREPT DE AUTOR ȘI INOVAȚII



REPUBLICA MOLDOVA
 Agenția de Stat pentru
 Proprietatea Intelectuală

CERTIFICAT
 DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR
 DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ Nr. 5605
 DIN 02.05.2017

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
 și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
 de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General

CHIȘINĂU

Seria: OȘ (operă științifică)
 Numărul de înregistrare: 5605
 Data înregistrării: 04.04.2017
 Numărul cererii: 347
 Denumirea obiectului: „ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC
 ETIOPATOGENIC AL MALADIEI HIRSCHSPRUNG
 LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI”
 Autor: Boian Veaceslav IDNP: 0971712486157
 Titularul drepturilor patrimoniale:
 Boian Veaceslav IDNP: 0971712486157

L.S. 

Sef Directie Drept de Autor

AGENȚIA DE STAT
 PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ
 A REPUBLICII MOLDOVA
 ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
 ПО ИНТЕЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
 РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

Fig.4.1. Certificat drept autor, AGPI-MD nr. 347 din 04.04.2017. Algoritmul de diagnostic etiopatogenetic al maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari.



REPUBLICA MOLDOVA
 Agenția de Stat pentru
 Proprietatea Intelectuală

CERTIFICAT
 DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR
 DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ Nr. 5607
 DIN 02.05.2017

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
 și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
 de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General

CHIȘINĂU

Seria: OȘ (operă științifică)
 Numărul de înregistrare: 5607
 Data înregistrării: 04.04.2017
 Numărul cererii: 348
 Denumirea obiectului: „PROFILAXIA ȘI COMBATAREA
 PREOPERATORIE A ENTEROCOLITEI
 OBSTRUCTIVE ÎN MALADIA HIRSCHSPRUNG
 LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI”
 Autor: Boian Veaceslav IDNP: 0971712486157
 Titularul drepturilor patrimoniale:
 Boian Veaceslav IDNP: 0971712486157

L.S. 

Sef Directie Drept de Autor

AGENȚIA DE STAT
 PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ
 A REPUBLICII MOLDOVA
 ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
 ПО ИНТЕЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
 РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

Fig.4.2. Certificat drept autor, AGPI-MD nr. 348 din 04.04.2017. Profilaxia și combaterea preoperatorie a enterocolitei obstructive în maladia Hirschsprung la nou-născuți și sugari.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUTUL MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM&C)

str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel + 373 22 52-36-61
www.mame-copilul.md e-mail: mamecop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ИМСУ ИМ&Р)

ул. Буревиста, 93
MD-2062, мун. Кишинев
Тел + 373 22 52-36-61
www.mame-copilul.md e-mail: mamecop@gmail.com

APROB
Director IMSP IM&C
Dr. în șt. med., conf. univ.
Serghei GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ETIOPATOGENIC AL MALADIEI HIRSCHSPRUNG LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI”

2. De cine a fost propusă: BOIAN V., cerc. științific

3. Unde a fost implementată: Secția de chirurgie nou-născuților la IMSP IM și C.

4. Surse de informație:

- Diniz G., Aktas S., Ortac R. Evaluation of the diagnostic enigma in Hirschsprung disease. In: Minerva Pediatr., 2011; 63 (6). p. 449-457.
- Guo W. et al. Diagnostic scoring system of Hirschsprung's disease in the neonatal period. In: Asian Journal of Surgery, 2006; 29 (3). p. 176-179.
- Limousin LT. et al. Neonatal diagnostic protocol of the Hirschsprung's disease. In: Cir Pediatr., 2008; 21 (4). p. 232-234.

5. Anul implementării: 2017.

6. Rezultatul implementării: Metoda propusă permite cu certitudine diagnosticul maladiei Hirschsprung la nou-născuți și sugari.

7. Eficacitatea implementării: (1) algoritmul diagnostic propus permite identificarea sigură a maladiei Hirschsprung în perioada de nou-născuți și sugari; (2) combinarea examenului loco-regional, radiologic, neurofiziologic și histomorfologic multimodal permite evitarea erorilor diagnostice; (3) diagnosticul precoce în baza algoritmului propus asigură reducerea ratei complicațiilor patologiei de bază și creșterea ponderii tratamentului radical în perioada de nou-născut și sugar.

Director pe știință, inovare și transfer tehnologic
dr. hab. med. prof. univ. N. REVENCO

Secretar științific
Dr. în șt. med., conf. univ. A. BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.444

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUTUL MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM&C)

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 444

acordată în conformitate cu art. 16 al 1-lea nr. 138-XV din 10.05.2001

data 16 ianuarie 2017

Nume, Prenume: Boian Veaceslav

Reprezentant inovație: ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ETIOPATOGENIC AL MALADIEI HIRSCHSPRUNG LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI

(autoritate de examinare)

L.S.

Director IMSP IM&C
Dr. în șt. med., conf. univ.
Serghei GLADUN

„ 20 ” 01 2017

Fig.4.3. Certificat de inovator Nr.444

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUTUL MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM&C)

str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel + 373 22 52-36-61
www.mame-copilul.md e-mail: mamecop@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ИМСУ ИМ&Р)

ул. Буревиста, 93
MD-2062, мун. Кишинев
Тел + 373 22 52-36-61
www.mame-copilul.md e-mail: mamecop@gmail.com

APROB
Director IMSP IM&C
Dr. în șt. med., conf. univ.
Serghei GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „EXAMENUL MANOMETRIC ANORECTAL ÎN ARGUMENTAREA MALADIEI HIRSCHSPRUNG LA NOU-NĂSCUȚI”

2. De cine a fost propusă: BOIAN V., cerc. științific

3. Unde a fost implementată: Secția de chirurgie nou-născuților la IMSP IM și C.

4. Surse de informație:

- Huang Y., Zheng S., Xiao X. Preliminary evaluation of anorectal manometry in diagnosing Hirschsprung's disease in neonates. In: Pediatr Surg Int, 2009; 25 (1). p. 41-45
- Kawahara Hisayoshi et al. Anorectal sleeve micromanometry for the diagnosis of Hirschsprung's disease in newborns. In: Journal of Pediatric Surgery, 2007; 42. p. 2075-2079.

5. Anul implementării: 2017.

6. Rezultatul implementării: Metoda propusă permite diminuarea ratei rezultatelor fals-negative sau fals- pozitive în diagnosticul maladiei Hirschsprung la nou-născuți.

7. Eficacitatea implementării: (1) permite efectuarea examenării la nou-născuți și prematuri gr.1; (2) reduce rata rezultatelor fals-negative și fals- pozitive; (3) este o metodă cu specificitate înaltă pentru diagnosticul MH, rata diagnosticului pozitiv stabilit în baza acestui reflex atinge peste 90%.

Director pe știință, inovare și transfer tehnologic
dr. hab. în șt. med. prof. univ. N. REVENCO

Secretar științific
Dr. în șt. med., conf. univ. A. BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.445

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUTUL MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IM&C)

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 445

acordată în conformitate cu art. 16 al 1-lea nr. 138-XV din 10.05.2001

data 17 ianuarie 2017

Nume, Prenume: Boian Veaceslav

Reprezentant inovație: EXAMENUL MANOMETRIC ANORECTAL ÎN ARGUMENTAREA MALADIEI HIRSCHSPRUNG LA NOU-NĂSCUȚI

(autoritate de examinare)

L.S.

Director IMSP IM&C
Dr. în șt. med., conf. univ.
Serghei GLADUN

„ 22 ” 01 2017

Fig.4.4. Certificat de inovator Nr.445

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

ИНСТИТУТ МЕДИКО-САНИТАРНА ПУБЛИКА
ИНСТИТУТ МАМЕИ ШИ КОПИЛУИ
(IMSP IMȘC)

str. Burebista, 93
MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 32-36-61;
www.imspcopil.md e-mail: imspcopil@gmail.com

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМЯР)

ул. Буребиста, 93
MD-2062, мун. Кишинев
Тел. + 373 22 32-36-61;
www.imspcopil.md e-mail: imspcopil@gmail.com

APROB

Director IMSP IMȘC
Dr. în științ. med., conf. univ.
Serghei GLADUN

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „PROFILAXIA ȘI COMBATAREA PREOPERATORIE A ENTEROCOLITEI OBSTRUCTIVE ÎN MALADIA HIRSCHSPRUNG LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI”

2. De cine a fost propusă: BOLAN V., cerc. științific

3. Unde a fost implementată: Secția de chirurgie nou-născuților a IMSP IM și C.

4. Surse de informație:

- Frykman PK, Short SS Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention and therapy. Semin Pediatr Surg. 2012 Nov;21(4): p. 328-35.
- Versalovic J. The human microbiome and probiotics: implications for pediatrics. Ann Nutr Metab. 2013;63 Suppl 2: p. 42-52.

5. Anul implementării: 2017.

6. Rezultatul implementării: Metoda propusă permite profilaxia și combaterea enterocolitei obstructive la nou-născuții și sugarii cu maladia Hirschsprung.

7. Eficacitatea implementării: (1) metoda propusă permite decontaminarea biologică și fortificarea biocinazei colonice la nou-născuții și sugarii cu maladia Hirschsprung; (2) avantajele utilizării *Enterogelului* și *Eubiotic Baby* constau în ameliorarea echilibrului microflorei intestinale, reducerea titrului coloniilor de microbi facultativ patogeni și patogeni, restabilirea circulației sanguine, lichidând ischemia peretelui intestinal; (3) decontaminarea selectivă a tractului digestiv este un element cheie în profilaxia infecției postoperatorii în toate grupele de pacienți afectați de maladia Hirschsprung.

Director pe știință, inovare și transfer tehnologic
dr. hab. în ști. med. prof. univ. N. REVENCO

Secretar științific
Dr. în ști. med. A. BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.446

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
REPUBLICII MOLDOVA

ИНСТИТУТ МЕДИКО-САНИТАРНА ПУБЛИКА
ИНСТИТУТ МАМЕИ ШИ КОПИЛУИ
(IMSP IMȘC)

MD - 2062, Chișinău, str. Burebista, 93

Certificat de inovator

Nr. 446

conform cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

data 23 ianuarie 2017

Nume, Prenume: Bolan Veaceslav

Pentru inovația: „PROFILAXIA ȘI COMBATAREA PREOPERATORIE A ENTEROCOLITEI OBSTRUCTIVE ÎN MALADIA HIRSCHSPRUNG LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI”

(inventor / coinventor)

(denunțat)

Director IMSP IMȘC
Dr. în științ. med., conf. univ.
Serghei GLADUN

„ 25 ” 01 2017

Fig.4.5. Certificat de inovator Nr.446

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN
mun. Chișinău nr. 12

24.12.2018

Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Maladia Hirschsprung la copii”

În vederea asigurării unui standard de calitate a actului medical, în temeiul prevederilor Hotărârii Guvernului nr.694 din 30.08.2017 Cu privire la organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale,

ORDON:

1. Se aprobă Protocolul clinic național „Maladia Hirschsprung la copii”, conform anexei.
2. Conducătorii instituțiilor medico-sanitare vor organiza implementarea și monitorizarea eficienței utilizării Protocolului clinic național „Maladia Hirschsprung la copii”, în cadrul asistenței medicale acordate populației.
3. Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale va organiza asigurarea pieței farmaceutice din Republica Moldova cu medicamentele și dispozitivele necesare, incluse în Protocolul clinic național „Maladia Hirschsprung la copii”, aprobat prin prezentul ordin.
4. Compania Națională de Asigurări în Medicină se va ghida de prevederile Protocolului clinic național „Maladia Hirschsprung la copii”, în organizarea și executarea atribuțiilor funcționale.
5. Agenția Națională pentru Sănătate Publică va organiza:
 - 1) evaluarea instituționalizării Protocolului clinic național „Maladia Hirschsprung la copii”, în cadrul evaluării și acreditării instituțiilor medico-sanitare;
 - 2) evaluarea respectării prevederilor Protocolului clinic național „Maladia Hirschsprung la copii”, în cadrul controalelor efectuate în instituțiile medico-sanitare, contractate în sistemul asigurării obligatorii de asistență medicală;
 - 3) asigurarea suportului consultativ-metodic, de comun cu IMSP Institutul Mamei și Copilului, în implementarea Protocolului clinic național „Maladia Hirschsprung la copii” în activitatea instituțiilor medico-sanitare;
 - 4) plasarea Protocolului pe pagina WEB a Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale.
6. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Colegiile de Medicină vor organiza implementarea Protocolului clinic național „Maladia Hirschsprung la copii”, în activitatea didactică a catedrelor respective.
7. Controlul executării prezentului ordin se atribuie dnei Rodica Scutelnic, secretar de stat.

Ministru Svetlana CEBOTARI

Protocol clinic național „Diagnosticul și tratamentul maladii Hirschsprung la copii”. Chișinău, 2017

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

**DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL
MALADIEI HIRSCHSPRUNG LA COPII**

Protocol clinic național

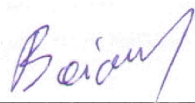
Chișinău - 2017

Fig.4.6. Protocol național ”Diagnosticul și tratamentul maladii Hirschsprung la copii”

DECLARAȚIA
PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctor sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Boian Veaceslav



19 ianuarie 2017



CURICULUM VITAE

Numele și prenumele

Boian Veaceslav Gavril

Data și locul nașterii

24.08.1976, R. Moldova,
or. Ștefan-Vodă

Cetățenia

R. Moldova

Studii

1983-1993

Liceul teoretic român-francez "Gh. Asachi"

1993-1999

USMF "Nicolae Testemițanu"

1999-2002

Rezidenția specialitatea "Chirurgie", Catedra
FEC MF Chirurgie USMF "Nicolae Testemițanu",
Chișinău, R. Moldova

2002-2004

Secundariat clinic, specialitatea "Chirurgie pediatrică"

Activitatea

profesională

2002-2006

Cercetător științific stagier, Laboratorul științific de corecție
chirurgicală a viciilor congenitale la copii

2006- 2016

Cercetător științific , Laboratorul științific de corecție
chirurgicală a viciilor congenitale la copii

2017- prezent

Șef laborator științific de corecție chirurgicală a viciilor
congenitale la copii

Domeniul de interes

științific

Chirurgie laparoscopică, miniminvasivă, chirurgie plastic
reconstructivă, patologia colorectanală și perineală,
malformațiile congenitale la copii

Limbi străine

franceza - nivel mediu, engleza - nivel mediu, rusa - fluent

Date de contact

Republica Moldova, or. Chișinău, MD-2002, str. Burebista 38,
ap.33

Tel. +(373) 794 49903, e-mail: vboiandr@mail.ru