

**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: 617.55-007-053.1-089.844(043.2)

NEGRU ION

**OPTIMIZAREA METODEI DE PLASTIE A DEFECTELOR
CONGENITALE ALE PERETELUI ABDOMINAL ANTERIOR**

321.14 - CHIRURGIE PEDIATRICĂ

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2019

Teza a fost elaborată la Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică și laboratorul de infecții chirurgicale în colaborare cu laboratorul de „Inginerie tisulară și culturi celulare” al Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova și Universitatea «Ovidius» din or. Constanța (România).

Conducător științific:

Babuci Stanislav, dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător

Conducător științific cotutelă:

Tica Constantin, dr. șt. med., profesor universitar, Universitatea „Ovidius” (Constanța, România)

Consultant științific:

Nacu Viorel, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar

Referenți oficiali:

Hotineanu Adrian - dr. hab. șt. med., profesor universitar

Gorbatyuk Olga M. - dr. hab. șt. med., profesor universitar (Kiev, Ucraina)

Componența Consiliului științific specializat:

Ghidirim Gheorghe, președinte, dr. hab. șt. med., profesor universitar, academician AȘM,
Om emerit

Jalbă Alexandru, secretar, dr. șt. med., conferențiar universitar

Ciubotaru Anatol, membru, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Râvneac Victor, membru, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Tănase Adrian, membru, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Ionescu Nicolae-Sebastian, membru, dr. șt. med., profesor universitar (București, România)

Bataev Saidkhasan M., membru, dr. hab. șt. med., cercetător șt. principal (Moscova, Rusia)

Susținerea va avea loc la 22 mai 2019, ora 14⁰⁰ în ședința Consiliului științific specializat D 321.14-09 al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (MD 2004, Chișinău, Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, bir. 204).

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

Autoreferatul a fost expediat la _____2019

Secretar științific al Consiliului științific specializat

dr. șt. med., conf. univ.

Jalbă Alexandru

Conducător Științific

dr. hab. șt. med., conf. cercet.

Babuci Stanislav

Conducător Științific cotutelă

dr. med., prof. univ.

Tica Constantin

Consultant științific

dr. hab. șt. med., conf. univ.

Nacu Viorel

Autor

Negru Ion

©Negru Ion, 2019

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei. Interesul clinicienilor și al chirurgilor pediatri din întreaga lume față de defectele congenitale ale peretelui abdominal anterior la nou-născuți este justificat, acestea fiind unele dintre cele mai grave patologii, întrucât complicațiile care le însoțesc prezintă un pericol grav, uneori fatal, pentru copil. [7, 18]. Fiziopatologia defectelor congenitale ale peretelui abdominal continuă să fie subiect de dispută care la moment se rezumă la elucidarea modificărilor care apar la nivelul intestinului dezvoltat în afara cavității abdominale. S-a constatat că acesta este afectat de un proces inflamator “chimic” însoțit de un edem masiv, motilitate slabă, stază gastrointestinală [4].

Deși în ultimele decenii strategiile de corecție chirurgicală a defectelor congenitale ale peretelui abdominal anterior au evoluat considerabil, prognosticul lor rămâne sever. Decesul în gastroschizis poate avea loc prenatal, neonatal precoce sau tardiv, ca urmare a ocluziilor intestinale aderențiale, asocierii perturbărilor hepatice. Hipotermia, pierderea de lichide, sepsisul, greutatea mică la naștere, vârsta gestațională influențează semnificativ riscul decesului în caz de defecte congenitale ale peretelui abdominal. Unii autori raportează un indice al mortalității postnatale în caz de defecte congenitale ale peretelui abdominal de 5,9-23,4 % [1, 15], în unele țări ale lumii valorile acestui indice atingând 28 % [2] sau chiar 80% [17]. O supraviețuire semnificativă, de 90-97%, este înregistrată în gastroschizisul simplu [11], față de 10% în gastroschizisul complex [10].

Închiderea primară a defectelor congenitale ale peretelui abdominal anterior cu disproporție viscerabdombinală fără tensiune este, de obicei, problematică din cauza dimensiunilor mici ale cavității abdominale și deteriorării complexului musculofascial regional, cât și volumului sporit al anselor intestinale din cauza edemului și depunerilor fibroase. În acest context, în plastia peretelui abdominal la copii cu gastroschizis și omfalocel au fost propuse și implementate mai multe procedee chirurgicale reconstructive de corecție a defectelor fasciale [3], folosirea a diverse materiale protetice sintetice și biologice [8, 9, 12, 13], cât și metode combinate [5, 6]. Dezavantajele metodelor propuse, rata sporită a complicațiilor precoce și celor tardive, inclusiv dezvoltarea obstrucției intestinale aderențiale [16], reprezintă un motiv de îngrijorare și un argument important în favoarea elaborării a noi soluții de rezolvare a problemei date, inclusiv rezolvarea prenatală a acestor malformații [14].

Scopul studiului: Ameliorarea rezultatelor tratamentului afecțiunilor malformative ale peretelui abdominal prin elaborarea și testarea unor xenogrefe biologice.

Obiectivele cercetării:

1. De a evalua rezultatele clinico-paraclinice ale afecțiunilor malformative ale peretelui abdominal cu identificarea factorilor de risc congenitali și dobândiți care au influențat prognosticul bolii.
2. De a stabili rolul modificărilor morfohistologice a țesuturilor loco-regionale în fiziopatologia defectelor malformative ale peretelui abdominal anterior și de a estima rolul lor în asocierea unor complicații postoperatorii.
3. De a studia gravitatea și rolul modificărilor histopatologice ale anselor intestinale modificate în etiopatogenia, evoluția și exodul gastroschizisului la nou-născuți.

4. De a efectua o analiză comparativă a tehnicilor chirurgicale utilizate în afecțiunile malformative ale peretelui abdominal anterior în funcție de modificările histologice obținute și în baza lor de a testa unele țesuturi biologice care ar putea fi utilizate în plasticie.
5. De a argumenta morfopatologic avantajele și dezavantajele utilizării grefelor biologice decelularizate, în tratamentul chirurgical al afecțiunilor malformative ale peretelui abdominal anterior în model experimental.

Inovația și originalitatea științifică a rezultatelor obținute

- A fost determinată eficiența comparativă și argumentată morfopatologic utilizarea diferitor grefe biologice în reconstrucția defectelor experimentale și congenitale ale peretelui abdominal.
- În baza unei analize retrospective a cazurilor de defecte congenitale ale peretelui abdominal anterior internate în secția de chirurgie neonatală a IMSP Institutul Mamei și Copilului a fost stabilită incidența malformațiilor congenitale asociate cu gastroschisis și omfalocel, cât și al altor factori de risc care au influențat semnificativ evoluția nefavorabilă a bolii și rata sporită a mortalității în aceste malformații grave.
- A fost efectuată estimarea și argumentarea științifică a modificărilor morfopatologice ale anselor intestinale eviscerate la nou-născuții cu gastroschisis și rolul lor în patogeneza dereglărilor persistente de peristaltism și de tranzit intestinal, care în unele cazuri influențează semnificativ prognosticul bolii.
- A fost efectuată o evaluare complexă a particularităților morfopatologice regionale ale defectului congenital al peretelui abdominal la nou-născuți cu gastroschisis și omfalocel, cât și a modificărilor morfopatologice ale complexelor placentare în aceste malformații.

Problema științifică rezolvată în teză constă în analiza comparativă a eficienței utilizării diferitor grefe biologice: membrana amniotică, pericardul bovin, fascia lata la bovine și al peritoneului parietal bovin în reconstrucția defectelor experimentale și congenitale ale peretelui abdominal cu scop de ameliorare a rezultatelor tratamentului chirurgical al acestor malformații.

Semnificația teoretică:

- Modificările regionale în gastroschisis sunt dominate de o disconcordanță de maturizare marcantă a elementelor musculofasciale și ganglioneuronale adiacente defectului parietal.
- Rezultatele acestui studiu a permis de a constata spectrul modificărilor structurale în ansele intestinale eviscerate și de a argumenta științific responsabilitatea lor pentru dereglările persistente de peristaltism și tranzit intestinal, în unele cazuri grave, acestea având un caracter ireversibil.
- Peritoneul bovin parietal fixat în formaldehidă 0,5%, dispunând de o biocompatibilitate și biorezistență acceptabilă, oferă o consolidare stabilă în închiderea defectelor majore ale peretelui abdominal în model experimental, în același timp procesul inflamator cronic pe fondalul fenomenelor degenerative reprezintă un dezavantaj important în stabilitatea proprietăților mecanice și a funcționalității neoperitoneului format după înlocuirea treptată a implantului.

- Utilizarea grefei de pericard bovin induce degenerescenta și resorbția treptată neuniformă a implantului cu neformarea țesutului conjunctiv și neovascularizare, aceste procese oferind o rezistență acceptabilă cu proprietăți de stabilizare a peretelui abdominal.
- Acțiunea iritantă și inflamatorie nesemnificativă a grefelor de fascie bovină preservată în formaldehidă asupra anselor intestinale permite utilizarea ei în închiderea defectelor fasciale abdominale, fiind plasată în contact direct cu conținutul abdominal

Valoarea aplicativă a rezultatelor:

- S-a constatat că membrana amniotică prelucrată cu glutaraldehidă sau formalină oferă o stabilitate mai mică comparativ cu cea crioprezervată în cazurile de utilizare în calitate de substituent temporar util al peritoneului în defectele peretelui abdominal, această membrană fetală având proprietăți reparativ-regenerative marcante.
- Ținând cont de structura arhitecturală a sacului omfalocelului descrisă de noi, în cazurile de omfalocel de dimensiuni majore cu disproporție visceroperitoneală există condiții favorabile pentru procesele reparative ale sacului, acest fapt justificând conduita conservativă în formele date ale malformației.
- Rezultatele obținute sunt utilizate în efectuarea cercetărilor și elaborarea de grefe noi în laboratorul Inginerie tisulară și culturi celulare, catedra Anatomie topografică și chirurgie operatorie.
- Rezultatele obținute justifică utilitatea grefelor acelulare de fascie bovină ca o alternativă în calitate de implant biologic xenogen în chirurgia reconstructivă a defectelor peretelui abdominal, această opțiune necesitând studii imunologice comparative și clinice suplimentare.

Aprobarea rezultatelor științifice. Teza a fost discutată și aprobată la:

- Conferință de Chirurgie Pediatrică dedicată jubileului de 100 ani de la nașterea Academicianului Natalia Gheorghiu, (Chișinău, 2014);
- Al 8-lea Congres Național al Societății Române de Chirurgie Pediatrică "Urgențe chirurgicale la copil" (Timișoara, 2016);
- Conferința Internațională de Chirurgie Pediatrică, (Chișinău, 2017);
- Al V-lea congres Internațional de medicină și farmacie al studenților și tinerilor cercetători științifici "BIMCO 2018" (Cernăuți, 2018);
- Congresul internațional de chirurgie pediatrică WOFAPS „Integrated approach for better children' outcomes – avoiding disability” (București 2018);

Publicații la tema tezei. În baza rezultatelor studiului efectuat au fost publicate 14 lucrări științifice, inclusiv 9 articole.

Structura tezei: Teza este expusă pe 128 pagini și este structurată în: introducere, 5 capitole, concluzii, recomandări, bibliografia conținând 324 surse bibliografice, fiind documentată cu 8 tabele, 73 figuri și 20 anexe.

Cuvinte cheie: Defecte congenitale ale peretelui anterior abdominal, sindrom de dismotilitate intestinală persistentă, grefe biologice, intervenție reconstructivă.

CONȚINUTUL TEZEI

INTRODUCEREA conține informații referitor la actualitatea problemei abordate, scopul și obiectivele lucrării, inovația și originalitatea științifică a rezultatelor obținute, cât și semnificația teoretică și valoarea aplicativă a rezultatelor.

1. CONCEPȚII CONTEMPORANE ÎN CORECȚIA CHIRURGICALĂ A DEFECTELOR CONGENITALE ALE PERETELUI ABDOMINAL ANTERIOR LA NOU- NĂSCUȚI

Capitolul I este dedicat analizei revistei literaturii de specialitate și include 5 subcapitole, care reflectă aspectele etiopatogenetice, clinico-diagnostice și evoluția strategiilor de corecție chirurgicală în defectele congenitale ale peretelui abdominal. Concomitent sunt descrise concepțiile științifice în aplicarea clinică a grefelor bioprotetice în chirurgia reconstructivă a peretelui abdominal.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Caracteristica generală a materialului de cercetare.

Lucrarea a fost efectuată în laboratorul de infecții chirurgicale la copii în colaborare cu laboratorul «Inginerie tisulară și culturi celulare» al Universității de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu» și Universitatea «Ovidius» din or. Constanța (România).

Realizarea scopului și a obiectivelor acestei lucrări a avut la bază o analiză retrospectivă descriptivă a materialului clinic general și rezultatele tratamentului aplicat în diverse forme de defecte congenitale ale peretelui abdominal (gastroschisis și omfalocel) tratați în secția de chirurgie neonatală a IMSP Institutul Mamei și Copilului pe perioada anilor 2005-2016 și evaluarea rezultatelor unui studiu morfopatologic complex, aflat la baza studiului experimental de plastie a defectelor congenitale și celor induse chirurgical ale peretelui abdominal pe animale de laborator.

Pentru o descriere veridică a aspectelor epidemiologice, particularităților clinico-evolutive și rezultatelor tratamentului copiilor cu gastroschisis și omfalocel reprezentativitatea numărului necesar de pacienți ce necesită de a fi incluși în acest studiu descriptiv a fost calculat după următoarea formulă de calcul (Spinei L. et al., 2006):

$$n = (Z)^2 \frac{P(1 - P)}{e^2}$$

Unde:

Incidența constituie în mediu 0,015

Z = 1,96 pentru intervalul de încredere de 95,0%

e = 0,05 – eroarea acceptabilă de 5,0%

n = (1,96² x 0,015 x 0,985) : 0,05² = 21

Design-efect n = x 1,5 = 34, rata de 10,0% de non-răspuns (34:0,9)=38 – eșantion reprezentativ.

Ipoteza cercetării a inclus 3 întrebări principale, inclusiv:

- Care sunt cauzele principale ale evoluției nefavorabile a defectelor congenitale ale peretelui abdominal la nou-născuți?
- Care este substratul morfopatologic al sindromului de dismotilitate intestinală persistentă cu evoluție nefavorabilă la nou-născuți cu gastroschisis?
- Rolul membranei amniotice umane și a unor xenogrefe bovine în plastia defectelor peretelui abdominal.

Lucrarea include 4 studii, inclusiv:

- 1) Studiul I - studiul descriptiv al analizei retrospective, care a relevat caracteristica epidemiologică și evaluarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical al copiilor cu diverse forme de gastroschisis și omfalocel în funcție de metoda utilizată;
- 2) Studiul II - studiul clinico-morfopatologic al anșelor intestinale eviscerate la nou-născuți cu gastroschisis și asocierea sindromului de dismotilitate intestinală persistentă;

- 3) Studiul III - studiul clinico-morfopatologic al modificărilor regionale la nou-născuți cu defecte congenitale ale peretelui abdominal (gastroschisis și omfalocel) și al complexelor placentare;
- 4) Studiul IV - evaluarea biocompatibilității locale a membranei amniotice umane și a xenogrefelor bovine (pericard, fascie și peritoneu) în model experimental pe animale mici (iepuri) și mari (porci);

Cercetarea lotului de studiu s-a axat pe analiza următorilor parametri: vârsta maternă, vârsta de gestație la naștere, greutatea corporală, prematuritatea.

Examenul de laborator convențional a inclus hemoleucograma, coagulograma, analiza biochimică a sângelui, evaluarea echilibrului acido-bazic, investigații microbiologice. Metodele de diagnostic au inclus ecografia organelor interne, ecografia cordului, neurosonografia și examenul radiologic.

Studiul morfopatologic complex a inclus 22 cazuri de gastroschisis supuși intervenției chirurgicale în primele 24 de ore și decedați în primele 5-12 zile postoperator, care au fost selectați din lotul general de pacienți cu gastroschisis la care a dominat simptomatologia clinică de dereglări persistente de motilitate intestinală atât în perioada preoperatorie, cât și postoperator, fără date de ocluzie intestinală mecanică sau enterocolită ulcero-necrotică.

Acest studiu a fost completat cu investigații histomorfopatologice și imunohistochimice, care au avut ca scop evaluarea spectrului și gravității modificărilor morfopatologice ale țesuturilor din regiunea defectului congenital al peretelui abdominal la 20 nou-născuți cu gastroschisis. Investigațiile morfopatologice ale lotului de studiu cu omfalocel au fost efectuate la 18 nou-născuți cu această malformație cu vârsta gestațională 37- 40 săptămâni, masa ponderală 2850-3780 g, dintre care cu omfalocel major necompliat 4 cazuri și 14 cazuri cu omfalocel minor și mediu necompliat. Examenul a inclus analiza regiunii limitrofe cu structurile tisulare abdominale, prelevate la 1,5 - 3 cm de la bolta omfalocelului și sectoare din foițele embrionale.

Evaluarea modificărilor morfopatologice ale complexelor placentare în caz de defecte congenitale ale peretelui abdominal a fost efectuată în 10 cazuri de gastroschisis și 10 cazuri de omfalocel.

2.2 Caracteristica și metodologia modelului experimental

Studiul experimental, a fost efectuat pe animale n=71 (iepuri n=55, porci n=16). Defectul peretelui abdominal anterior a fost creat chirurgical prin excizia structurilor musculofasciale și a peritoneului, având dimensiuni de 10 x 5 cm. (fig. 1A), intervenția fiind realizată chirurgical în condiții aseptice sub anestezie generală. Cavitatea abdominală a fost închisă prin fixarea implantului biologic de stratul fascial-peritoneal retromuscular, folosind fir absorbabil continuu (acid poliglicolic) 5-0. În toate cazurile, implantul a fost protejat prin suturarea pielii. În lotul de studiu cu utilizarea membranei amniotice în plastia defectului abdominal au fost incluși 20 de iepuri de rasa Californian, cu masa corporală de 2300-2500 g., animalele fiind repartizate în 4 loturi a câte 5 animale în funcție de metoda de prelucrare și de aplicare a implantului: lotul 1 - membrana amniotică prelucrată cu glutaraldehidă de 0,1% protejată în exterior cu preparatul *Stypro*; lotul 2 - membrană amniotică prelucrată cu formaldehidă de 0,5%, lotul 3 – membrană amniotică criopreservată, în lotul de control în reconstrucția peretelui abdominal a fost utilizată plasă neresorbabilă de poliester de tipul *Erceokaque*. În lotul de studiu cu închiderea defectului peretelui abdominal cu grefă de pericard bovin prezervată în formaldehidă 0,5% (fig. 1B) au fost incluse 10 animale (iepuri de rasă *Chinchila* cu greutatea de 2,3-2,5 kg) și 5 iepuri de aceeași rasă și greutate la care s-a folosit în calitate de implant grefă de fascie bovină prezervată în formaldehidă 0,5%.

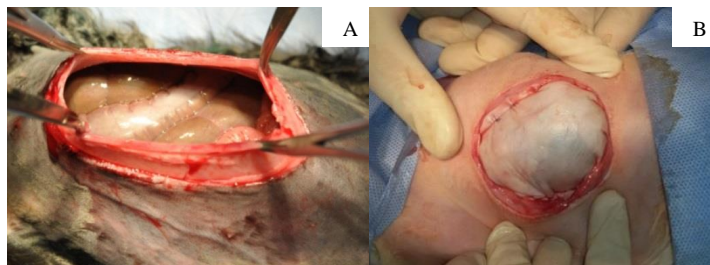


Fig. 1. A - aspect macroscopic al defectului peretelui abdominal cu implicarea tuturor straturilor anatomice; B - aspectul macroscopic al grefei de pericard bovin prelucrată cu formalină 0,5% după închiderea defectului peretelui abdominal anterior.

Animalele supuse experimentului cu utilizarea grefei de pericard bovin au fost divizate în grupuri a câte 5: lotul 1 – eutanaziate după 32 de zile postoperator și lotul 2 – după 75 de zile, iar în lotul 3 – au fost incluse animalele la care defectul abdominal a fost închis folosind grefa de fascie bovină și care au fost eutanaziate după 78 zile de la intervenție. Studiul experimental de plastie a defectului peretelui abdominal cu utilizarea peritoneului parietal bovin a fost efectuat pe un eșantion de 10 iepuri de rasă Californian cu greutatea de 2,3-2,5 kg, animalele fiind eutanaziate și supuse cercetărilor morfopatologice la 32 de zile (lotul 1) și 75 de zile (lotul 2) după intervenție.

Prelevarea de membrană amniotică umană a fost efectuată imediat după nașterea fătului prin cezariană, pentru a evita contaminarea complexului ombilico-placental prin căile de naștere, de la donatori maturi de 25-35 de ani, după obținerea consimțământului pentru prelevare, cu respectarea legislației în vigoare (Legea nr. 42 din 06.03.2008 privind transplantul de organe, țesuturi și celule umane). Membrana amniotică după separare se plasează în mediu de decontaminare care conține: RPMI (HiMedia), lincomicină, vancomicină (World Medicine), gentamicină (KRKA), hepes (HiMedia) 1 ml, este incubată la +4⁰C timp de 12 ore, după care este secționată în fâșii de dimensiunile necesare și plasată într-un container dublu în soluție de Glicerol (Alchimia) de 50% cu RPMI (HiMedia) și păstrată în congelator la -80⁰C. Altă metodă de procesare a membranei amniotice, pericardului, fasciei și peritoneului bovin a fost conservarea grefoanelor în soluții slabe de glutaraldehidă (0,1%) și formalină - 0,5%. Conservarea grefei se face în soluție 0,5% formaldehidă neutralizată pH 7,3-7,4, preparată pe soluție izotonică de clorură de sodiu la temperatura + 4⁰C.

Controlul serologic se efectuează pentru următoarele teste:- Ac HIV 1+2, Ac HCV, HBV: (Ag HBs),(Ac anti HBs), sifilis. Până la utilizare, la prelevare și după procesare se fac teste bacteriologice de stabilire a sterilității prin utilizarea a câte 2 ml de lichid de transport și a 3-4 porțiuni mici de țesut 5 x 5 mm din diferite sectoare ale grefei în Thioglycolate Medium (HiMedia) și Sabouraud Dextroze Broth (HiMedia). Incubarea timp de 7-10 zile pentru a obține rezultate finale. Plastia defectului peretelui abdominal cu utilizarea grefelor decelularizate a fost efectuată pe porci de rasă Landrace cu vârsta de 5 săptămâni (10 animale), la care a fost indus chirurgical defectul peretelui abdominal de dimensiuni 10 x 5,0 cm cu implicarea tuturor straturilor, inclusiv a peritoneului, ulterior, animalele au fost eutanaziate după 90 zile de la intervenție.

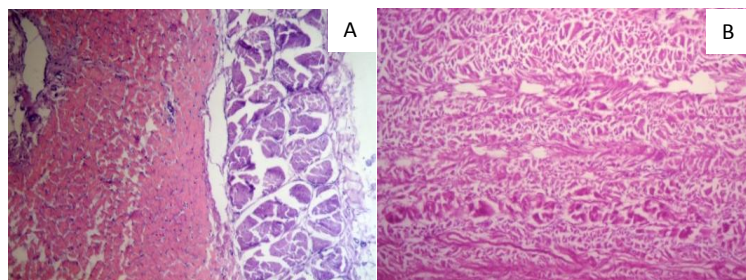


Fig. 2. Aspectul histologic al pericardului bovin până la decelularizare (A), cu structura păstrată diferențiată conjunctiv fibrilară de diversă densitate cu evidențiere certă a componentei celulare - nucleare × 100 Colorație VG și după decelularizare (B) cu punerea în evidență a fasciolelor de țesut conjunctiv aceluare ordonate printre care se atestă aspectele matricii extracelulare . × 25. Colorație H-E

Procesul de decelularizare a alogrefelor bovine (peritoneu, pericard, fascie) a fost precedat de o decontaminare timp de 6 ore în cocktail de antibiotice: gentamicină (KRKA), lincomicină (World Medicine), amfotericina B (World Medicine) cu RPMI (HiMedia). Pentru decelularizare a fost utilizată soluție sterilă de SDS de 0,5% (HiMedia) în volum necesar pentru a obține țesuturi acelulare. Soluția se schimbă fiecare 24 ore timp de 72 de ore. După decelularizare, în condiții sterile membrana se spală abundant cu sol. NaCl 0.9% , după care se decontaminează repetat timp de 24 de ore în cocktailul de antibiotice, eficiența decelularizării fiind confirmată histologic (fig. 2).

2.3 Metode de investigare

Studiul morfopatologic complex, efectuat în secția de anatomie patologică a IMSP Institutul Mamei și Copilului, a inclus 22 cazuri de gastroschisis supuși intervenției chirurgicale și decedați în primele 12 zile postoperator, care au fost selectați din lotul de pacienți descris mai sus la care a dominat simptomatologia clinică de dereglări persistente de motilitate intestinală. Acest studiu a fost completat cu investigații histomorfopatologice și imunohistochimice care au avut ca scop evaluarea spectrului și gravității modificărilor morfopatologice ale țesuturilor din regiunea defectului congenital al peretelui abdominal la 20 nou-născuți cu gastroschisis. Investigațiile morfopatologice ale lotului de studiu cu omfalocel au fost efectuate la 18 nou-născuți cu această malformație cu vârsta gestațională 37-40 săptămâni, masa ponderală 2850-3780 g, dintre care cu omfalocel major necompliat 4 cazuri și 14 cazuri cu omfalocel minor și mediu necompliat. Examenul a inclus analiza regiunii limitrofe cu structurile tisulare abdominale, prelevate la 1,5-3 cm de la bolta omfalocelului și sectoare din foițele embrionale. Evaluarea modificărilor morfopatologice ale complexelor placentare în caz de defecte congenitale ale peretelui abdominal a fost efectuată în 10 cazuri de gastroschisis și 10 cazuri de omfalocel. În realizarea studiului dat fază s-au utilizat explorările histomorfologice prin aplicarea metodelor clasice în 100% cazuri și selectiv cele histochemice și imunohistochimice.

Material pentru explorările histomorfologice și imunohistochimice au servit probele tisulare (câte 6-8 probe) în limite de la 0,5 x 0,3 x 0,2 până la 1,0 x 1,0 x 0,5 cm prelevate din piese anatomo-chirurgicale ale peretelui intestinului subțire și colonic, fiind supuse analizei 264 blocuri de parafină secționate în serii (22 cazuri). De asemenea pentru explorările histopatologice au fost utilizate câte 5-6 probe tisulare prelevate din țesuturile regionale în caz de gastroschisis (20 cazuri), cât și din țesuturile limitrofe abdominale și peretele omfalocelului (18 cazuri) și câte 7-8 probe din complexele placentare (cordon, membrane, discul placentar) în ambele malformații (câte 10 cazuri).

Pentru cercetările histomorfologice prin metoda clasică și histochemică prealabil probele tisulare s-au fixat în sol. Formol de 10% timp de 6-12 ore, ulterior fiind procesate conform protocolului standard pentru investigațiile histomorfologice utilizând histoprocesarea (firma „Diapath”) și rețeaua de colorație automatizată (firma „Raffaello”) a testelor histomorfologice. Testele histologice sau obținute prin confecționarea secțiunilor la microtomul semi-automat SLEE MAINZ-CUT 6062 cu grosimea de 2,5 – 3μ. La etapa de colorație s-au utilizat metodele: *hematoxilină-eozină* (H&E) și selectiv *Van Gieson* (VG) spre evidențierea fibrelor colagene, Orceină spre evidențierea fibrelor elastice și *Azur-Eozină* (A&E) spre testarea prezenței florei micotico-bacteriene. Pentru aplicarea reacției imunohistochimice, probele tisulare prealabil s-au fixat în sol. *Formol tamponat* (pH 7,2-7,4) timp de 12-24 ore, ulterior fiind procesate conform standardului histologic, la etapa de colorație derularea procedurii conform standardului pentru examenul imunohistochimic, utilizând anticorpus primar monoclonal *Neurofilament Protein (NF)* și sistemului de vizualizare *En Vision TM*. Examinarea reacției imunohistochimice se efectua la microscopul « Micros» la amplificările ×2,5, ×10, ×20, ×40, pentru estimarea expresiei

reacției utilizându-se scara: 0 – 3+: 0 – fără reacție, + reacție slabă, ++ reacție moderată și +++ reacție pronunțată.

3. PROFILUL CLINICO-PARACLINIC ȘI SPECTRUL MODIFICĂRILOR MORFOPATOLOGICE ÎN DEFECTELE CONGENITALE ALE PERETELUI ABDOMINAL ANTERIOR

3.1 Caracteristica statutului clinico-paraclinic în defecte congenitale ale peretelui abdominal anterior (gastroschisis și omfalocel)

În perioada anilor 2005-2016 în secția de chirurgie neonatală a CNȘP “Natalia Gheorghiu” au fost internați 64 de pacienți cu gastroschisis și 59 cu omfalocel. Studiul a permis de a constata că cele mai multe cazuri de gastroschisis (10 cazuri) au fost înregistrate în anii 2006, cel mai mic număr de pacienți (2 copii) fiind înregistrat în 2012. Numărul maxim de cazuri de omfalocel a fost constatat în 2005 și în anul 2008 (10 copii), pe când în anul 2007 a fost internat doar un singur copil cu această malformație, iar în 2012 și 2014 – câte 2 cazuri. Repartiția după sex a permis de a determina că mai frecvent aceste malformații sunt constatate la băieți (gastroschisis – 59,37%, omfalocel – 64,41%). În acest studiu au predominat nou-născuții prematuri cu gastroschisis cu vârsta medie de gestație $33,74 \pm 0,43$ săptămâni (40 cazuri – 62,50%) și cu greutatea medie de $2022,45 \pm 82,78$ g, cu un interval de la 720 g (26 săptămâni) până la 3200 g (36 săptămâni). Greutatea medie a nou-născuților la termen ($38,23 \pm 0,19$ săptămâni) cu gastroschisis (24 cazuri) a fost semnificativ mai mare și a constituit $2673,04 \pm 73,48$ g ($p < 0,001$), în 6 cazuri greutatea fiind până la 2500 g, constatându-se un retard de dezvoltare intrauterină a fătului. În 30 cazuri (46,87%) a fost determinat gastroschisis cu disproporție viscer-abdominală semnificativă.

În lotul de pacienți cu omfalocel au predominat nou-născuții de sex masculin (64,41%), născuți la termen ($38,96 \pm 0,15$ săptămâni) – 45 copii, greutatea medie ($3241,00 \pm 63,95$ g) fiind semnificativ mai mare comparativ cu pacienții cu gastroschisis născuți la termen ($p < 0,001$). Lotul prematurilor a fost constituit din 14 copii ($34,64 \pm 0,66$ săptămâni) cu greutatea medie de $2476,18 \pm 207,27$ g, semnificativ mai mică comparativ cu cei nou-născuți la termen ($p < 0,001$), prematurii cu omfalocel având o greutate mai mare comparativ cu cei cu gastroschisis ($p < 0,05$). Ponderea pacienților cu gastroschisis internați în stare gravă și extrem de gravă la momentul internării a constituit 89,06% și 72,88% - în lotul de copii cu omfalocel.

În funcție de dimensiuni, omfalocelul de dimensiuni mici a fost constatat la 33 (55,93%) nou-născuți, omfalocel mediu – 17 (28,81%) cazuri, omfalocelul de dimensiuni majore și gigant fiind observat la 9 (15,25%) pacienți.

Analiza structurii morbidității la nou-născuții cu gastroschisis au permis de a pune în evidență predominarea malformațiilor tractului digestiv (65,62%) și cele cardiovasculare (43,75%), urmate de malformații urogenitale (28,12%), malformații bronhopulmonare (7,81%) și cele neurochirurgicale (3,12%), la 28 pacienți (43,75%) fiind diagnosticate 2 sau mai multe malformații congenitale la același pacient.

Spectrul de malformații congenitale coexistente la nou-născuți cu omfalocel a fost reprezentat de malformațiile tractului digestiv (50,85%), viciile congenitale cardiovasculare (30,51%), malformațiile urogenitale (11,86%), malformațiile neurochirurgicale și cele bronhopulmonare fiind constatate cazuistic. În 24 cazuri (48,68%) de omfalocel au fost depistate malformații multiple. În 4 (6,78%) cazuri a fost diagnosticat omfalocelul sindromal, constatat la nou-născuți cu artrogripoză (2 cazuri), pentada Cantrel (1 caz) și sindromul Beckwith-Wiedemann (1 caz).

Conform concluziilor anatomopatologice, de rând cu prematuritatea și malformațiile asociate, evoluția nefavorabilă a bolii în cazurile de gastroschisis a fost influențată și de alte stări patologice, printre care: peritonita congenitală (aseptică și septico-infecțioasă), întâlnită în toate

cazurile de gastroschisis, sepsisul (59,37%), encefalopatia hipoxico-discirculatorie (35,94%), infecția intrauterină cu generalizarea procesului inflamator septic (32,81%), aspirația lichidului amniotic cu dezvoltarea atelectaziilor focare și pneumoniei (23,44%), dezvoltarea enterocolitei (25%), traumatismul obstetrical (7,81%)

Analiza protocoalelor anatomopatologice ne-a permis de a constata că în cazurile de omfalocel, de rând cu stările patologice concomitente descrise mai sus, entitățile nozologice care au determinat exodul nefavorabil al bolii au fost:

- traumatismul natal cu hemoragie intraventriculară și edem cerebral – 2 cazuri;
- encefalopatie hipoxico-discirculatorie – 5 cazuri;
- infecție intrauterină – 6 cazuri;
- aspirația lichidului amniotic cu dezvoltarea atelectaziilor și pneumoniei - 7 cazuri;
- enterocolită – 6 cazuri.
- peritonită progresantă – 11 cazuri.

În majoritatea cazurilor cu evoluție nefavorabilă (12 cazuri) au fost constatate 2 sau mai multe dintre stările patologice enumerate.

Așadar, rezultatele studiului ne-au permis de a constata că defectele congenitale ale peretelui abdominal (gastroschisis și omfalocel) au fost întâlnite mai frecvent la nou-născuții de sex masculin, cazurile de gastroschisis fiind asociate predominant cu vârsta de gestație prematură și greutatea mică a nou-născuților, comparativ cu lotul de pacienți cu omfalocel unde au predominat nou-născuții la termen cu greutate normală. Rezultatele studiului actual au permis de a stabili rate semnificativ sporite ale malformațiilor congenitale asociate atât în lotul bolnavilor cu gastroschisis (53,12%), cât și în cel cu omfalocel (61,02%), spectrul acestora fiind dominat de malformațiile tractului digestiv și cele cardiovasculare, care împreună cu prematuritatea, greutatea mică la naștere, sindromul de compartiment și generalizarea procesului infecțios-septic, au influențat semnificativ evoluția și prognosticul nefavorabil al bolii.

3.2 Profilul histomorfopatologic regional al defectului congenital al peretelui abdominal anterior la nou-născuți cu gastroschisis

Scopul studiului dat a constatat în evaluarea particularităților morfopatologice regionale ale defectului congenital al peretelui abdominal la nou-născuți cu gastroschisis și omfalocel.

Rezultatele investigațiilor histomorfopatologice, efectuate în 20 de cazuri, au permis de a constata o gamă largă de modificări structural-vicioase de origine displazică și inflamatorie, dezvoltate în diverse perioade de timp. Microanatomic, la marginea zonei defectului musculofascial al peretelui abdominal, localizat în toate cazurile analizate în dreapta cordonului ombilical, a fost atestată prezența unui inel de pliu conjunctiv lax și/sau fibroziv, dotat cu o rețea vasculară arterio-venoasă alcătuită din capilare și vase de calibrul mic. Spre abdomenul regional, pe parcursul rețelei vasculare, în aria țesutului muscular abdominal se dispersează fâșii sau platouri conjunctive, ce trec lent în fasciile intramusculare sau direct în tecile conjunctive musculare, unele cu aspecte cicatriciale.

Astfel, la acest nivel se formează puncte de trecere sau de „joncțiune” dintre două tipuri de structuri tisulare. La nivelul așa-numitei „joncțiuni” se atestă prezența componentelor vasculomusculare și fascicule trunchiare nervoase, formând o joncțiune fibroneuromusculară, care, în opinia noastră, are un rol morfofuncțional predictiv în reglarea proceselor trofice și regenerative cu semnificație în intervențiile de plastie. La nivelul zonei pliului conjunctiv sunt prezente procese inflamatorii, cicatriciale precum și elemente amniolichidiene care, nimerind în plaga de plastie, pot contribui la apariția unor complicații inflamatorii la acest nivel.

Examinările histomorfopatologice ale musculaturii abdominale de la graniță cu joncțiunea fibroneuromusculară au relevat prezența unor procese displazice.

La testarea imunohistochimică (IHC) a probelor din toate elementele investigate, în 45 % din cazuri s-a atestat o expresie pronunțată a anticorpului NFP cu o reacție de 3+, în 15 % o expresie cu reacție mixtă de 3+ și 2+ , iar în 40 % de 3+ și nulă „0”.

Rețeaua nervoasă a stratului muscular de asemenea prezenta structuri neurale displazice, care, deși manifestau o expresie pronunțată a anticorpului, erau localizate adesea haotic, în fâșii trunchiare înguste și încovoiate, mici insulițe sau grupuri de fibre nervoase.

Rezultatele studiului histomorfopatologic convențional, completat cu metoda imunohistochimică, ne permit a conchide că modificările regionale în gastroschizis sunt dominate de o disconcordanță de maturizare marcantă a elementelor musculofasciale și ganglioneuronale, indiferent de termenul de gestație, asociată cu dezordonarea miocitelor și a fasciculelor musculare, cu hipertrofia miocitelor, cu dereglări ale intensității de expresie imunohistochimică a structurilor neuronale, dovadă a prezenței unor dereglări funcționale neuromusculare atât în preajma defectului, cât și la distanță.

3.3 Aspecte morfologice și histopatologice ale omfalocelului la nou-născuți

În acest lot de studiu au fost incluși 18 nou-născuți cu omfalocel, cu vârsta gestațională de 37 - 40 săptămâni (s/g), cu masa ponderală de 2850-3780 g, la naștere fiind apreciați cu 7-8 puncte după scorul Apgar. Diametrul omfalocelului a variat între 3,5 cm și 12 cm, având un perete neuniform translucid. În 11 (61,1 %) cazuri s-a atestat prezența rețelei vasculare, trasată radial sau spiralat în aria peretelui, mai frecvent la boltă și adiacent zonei limitrofe cutanate de rezecție. În 7 (38,9 %) cazuri rețeaua vasculară era mai compactă, înglobată într-un cordon gelatinos (cordonul ombilical propriu-zis), de densitate sporită, cu sau fără varicozități vasculare, trecând pe parcurs, *per continuitatem*, în cordonul ombilical. În zona bazală, peretele omfalocelului se prezintă neuniform îngroșat, mat sau albicios. Unele vase, pe parcursul traiectului capătă o nuanță violacee de diversă intensitate datorată țesutului gelatinos, inclusiv la nivelul cordonului ombilical din aria omfalocelului.

Microarhitectural, în vecinătatea defectului, între componentele muco-fibro-vasculară și muco-conjunctivă s-au atestat elemente miocitare și fibrocitare, dispersate atât haotic, cât și ordonate în fascicule, formând un strat fibro-muscular lax spre bolta omfalocelului. La nivelul mediu, componenta fibrilar-miocitară era mai ordonată, pe unele arii cu aspect fasciculat. Ulterior a fost constatată prezența unui strat fascicular fibromuscular comparativ mai dens, cu predilecție de origine conjunctiv-fibrilară sau fasciculată. Pe toată suprafața internă era prezent mezoteliul, indiferent de volumul acestuia, spre periferie urmând stratul de țesut conjunctiv lax dotat cu o rețea vasculară abundentă. Spre periferie, componenta gelatinoasă putea fi circumscrisă, în proporție diferită, de elemente celulare fibrocitar-fibroblastice, printre care puteau fi întâlnite mici capilare și angioblaste. La exterior a fost depistat un strat epitelial pavimentos scuamos care, spre apexul omfalocelului, involucra într-un strat pluristratificat sau unistratificat de amniocite.

Structurile vasculare, în special cele din cordonul ombilical, manifestau procese displazice ale musculareii vasculare. Componenta musculo-fibro-vasculară avea, pe alocuri, aspect fibro-celular haotic, fiind constituită din fibrocite, miocite și mucocite cu lacuri mici gelatinoase, inclusiv în zona adiacentă orificiului omfalo-abdominal.

În celelalte zone, cu o deficiență a componentelor fibro-celulare și fibrocitar-musculare ordonate sau cu aspect lax, în special la nivelul apical al omfalocelului, au fost observate degenerescențe alterative și hidropice, cu formarea unor lacuri seroase.

La explorarea zonei musculare abdominale din imediata apropiere a orificiului omfalocelic s-a atestat o dereglare evidentă a componentelor tisulare musculare, conjunctive și celulo-adipoase manifestată prin aspectul structurizat amorf, neregulat.

În 7 (38,9 %) cazuri a fost constatată prezența unui proces inflamator la nivelul structurilor omfalocelului, cu predilecție în cazurile când procesele inflamatorii vizau structurile complexului placentar. Procesul inflamator avea o intensitate diferită, cu predilecție în zonele medii și apicale ale omfalocelului, fiind mai accentuat în cazurile rezolvate chirurgical în a 3 – 5 -a zi de la naștere. Concomitent a fost depistat un proces inflamator pronunțat în partea internă și mai puțin accentuat în zonele intermediare sau superficiale. În aceste cazuri putea fi observată și o reacție a peritoneului visceral intestinal.

Rezultatele acestui studiu confirmă într-o anumită măsură ipoteza înaintată de unii autori conform căreia omfalocelul se dezvoltă secundar din cauza unor dereglări de migrare și de maturizare a mioblastelor. În caz de omfalocel necomplicat, de dimensiuni majore, cu disproporție visceroperitoneală semnificativă, ținând cont de structura arhitecturală a sacului, există condiții favorabile pentru procesele reparative cu epitelizarea treptată a sacului și transformarea în hernie ventrală. Acest fapt justifică conduita conservativă în formele date ale malformației, ceea ce explică rata scăzută a letalității în lotul studiat. În afectarea intraamniotică există riscul de penetrare a componentului infecțios-inflamator al omfalocelului, îndeosebi în cazurile rezolvate cu întârziere, cu o posibilă contaminare postnatală.

3.4. Rolul modificărilor structurale intestinale în evoluția sindromului de dismotilitate intestinală la nou-născuți cu gastroschizis

Scopul acestui studiu a fost estimarea modificărilor structurale ale anselor intestinale eviscerate la nou-născuții cu gastroschizis și rolul lor în patogeniza și exodul bolii.

În urma explorărilor histomorfologice ale probelor prelevate din ansele eviscerate ale intestinului subțire și gros, în pofida aspectelor macroscopice de anse intestinale voluminoase, cu pereți îngroșați comparativ cu segmentele intraabdominale, a fost atestată o hipoplazie a intestinului cu 15 % în 9 cazuri și cu 25 % în 13 cazuri.

Procesele inflamatorii de la nivelul peritoneului visceroparietal, constatate în toate cazurile, aveau un caracter productiv, proliferativ și fibroblastic, cu prezența unei inflamații acute purulente, cu formarea abceselor, cu predilecție la nivelul anselor eviscerate. Procesele inflamatorii productive, constatate în 13 cazuri, s-au manifestat prin leziuni sub formă de exsudat fibrinos, invadat de fibroblaste și cu un component celular limfo-plasmocitar. Pe suprafața peritoneală a anselor intestinale, în unele cazuri cu implicarea mezoului, putea fi observată o neovascularizare sub formă de „teci” parțiale.

Au fost atestate elemente amniolichidiene, în special scuamă și elemente meconiale, ceea ce denotă faptul că inflamația peritoneală visceroparietală este un proces inflamator mixt, în care frecvent sunt implicate structurile neuronale ganglionare.

Procesele inflamatorii, atât cele productive fibroblastice cu prezența pseudochisturilor scuamoase, cât și cele acute, implicau frecvent zona mezenterială a intestinului, pe alocuri sub formă de platouri fibroblastice.

S-a constatat că la îngroșarea peretelui anselor intestinale eviscerate contribuie procesele productive proliferative din tunica seroasă visceroperitoneală. În 3 cazuri seroasa intestinală era vascularizată puternic, fiind observată o rețea vasculară abundentă, uneori de tip sinusoidal, ectaziată cu aspect angiomas, cu prezența granuloamelor cu simplaste polinucleare de tipul corpilor străini, cu implicarea mezoului. În intestinul subțire eviscerat a fost atestată prezența zonală și segmentară doar a unui strat muscular, cu predilecție a celui intern circular ordonat, cel extern fiind marcat de hipoplazie sau aplazie zonală, în unele cazuri având aspect de fascicule dispersate cu semne de hipertrofie moderată (fig. 3). Modificări structurale similare au fost depistate și în musculatura intestinului gros eviscerat (6 cazuri). Astfel, în unele zone musculatura internă se prezenta sub formă de fascicule musculare.

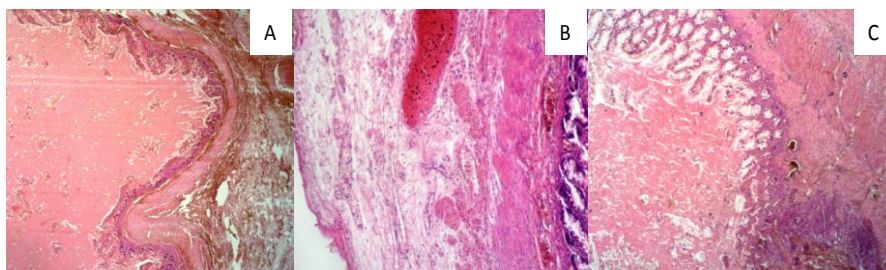


Fig. 3. Modificări structurale depistate în ansele intestinale eviscerate: A - aspectul histologic în secțiune al intestinului subțire eviscerat dilatat (explicații în text) cu zona de hipoplazie și aplazie a musculareii externe. $\times 25$. Color. H&E; B - Musculara externă a intestinului subțire în fascicule disperse cu aspect de hipertrofie moderată. $\times 50$. Color. H&E; C - Aspecte oblice ale fasciculelor musculare ale tunicii musculare interne a intestinului gros eviscerat cu aspect de lumen dilatat. $\times 25$. Color. H&E.

Conform rezultatelor studiului de evaluare a reacției imunohistochemice cu anticorp monoclonal neurotrop NFP, neurofilament proteina reprezentând unul dintre markerii maturității celulelor neuronale, în 17 cazuri structurile nervoase de la nivelul anselelor eviscerate ale intestinului subțire prezentau o reacție neuniformă a structurilor fasciculare nervoase și ganglioneuronale. În aceste cazuri, la nivelul ganglionilor mienterici puteau fi observați neuroni cu reacție 3+ și neuroni cu reacție 0. Modificări similare au fost constatate și la nivelul anselelor eviscerate ale intestinului gros. În același timp, în 6 cazuri la nivelul colonului intraabdominal a fost determinat aspectul anatomic normal al structurilor nervoase, în 11 cazuri - repartiția haotică a structurilor fasciculare și ganglionare, manifestată prin ectopia unor fascicule, neuroni în aria tunicii musculare cu expresia variată a NFP, iar în 5 cazuri - repartiția anatomică redusă a structurilor nervoase mienterice cu expresia NFP de 3+.

Rezultatele studiului ne permit să conchidem că modificările structurale ale musculaturii netede intestinale, constatate la nou-născuții cu gastroschizis, sunt responsabile de disfuncțiile contractilității fazice ale anselelor intestinale eviscerate, acestea influențând semnificativ proprietățile mecanice active și evoluția bolii

Modificările de tip displastic cu dismaturitate ganglioneuronală și disganglioză intestinală descrise de noi, dereglările inflamatorii și distrofice depistate în ansele intestinale la nou-născuții cu gastroschizis explică parțial dereglările persistente de peristaltism și de tranzit intestinal, cu instalarea ileusului paralic persistent și complicații nefavorabile la copiii operați pentru gastroschizis.

3.5 Estimarea modificărilor morfopatologice ale complexelor placentare la nou-născuți cu defecte congenitale ale peretelui abdominal anterior (gastroschizis și omfalocel)

Scopul acestui studiu a fost de a evalua modificările morfopatologice ale complexelor placentare la nou-născuți cu gastroschizis și omfalocel.

Examenul macroscopic al complexelor placentare a permis de a constata prezența malformațiilor de formă în 2 cazuri, reprezentate de placentă bilobată și placentă cu lob suplimentar, și a anomaliilor de inserție a cordonului ombilical în 7 cazuri, dintre care în 3 cazuri acesta era inserat marginal, în 2 cazuri - membranic și în 2 cazuri periferic.

Investigațiile histomorfologice au relevat în 4 cazuri prezența amniotitei subacute meconiofagice corioamniotice și parietale, caracterizată prin reacție cu macrofage și prezența abundentă a macrofagelor îmbibate cu meconiu, inclusiv în zona deciduală parietală, acest fapt confirmând o hipoxemie intrauterină cronică. Prezența proceselor inflamatorii acute de tip ascendent a fost determinată în 3 cazuri, caracterizate printr-o inflamație leucocitară difuză, cu sau fără semne de amniotită meconiofagică, cu implicarea membranelor și corioamniotului placentar. În 2 cazuri a fost constatată implicarea vaselor ombilicale cu prezența endoflebitei și

endoarteritei, ultima elucidând prezența infecției intrauterine la făt. În baza modificărilor atestate ținem să conchidem că în caz de omfalocel, în complexe placentare este prezentă o displazie a corionului vilozitar asociată cu angiopatie arterio-venoasă de tip varicoasă și hipertrofico-stenozantă arterială. Modificările vasculare atestate la acest nivel, în opinia noastră, pot fi prezente din start, în ansamblu cu deficiența componentului conjunctiv stromal, sau pot fi o consecință a omfalocelului. În funcție de dimensiuni acesta poate induce fenomenul hipertensiv în vena ombilicală cu reflecție asupra vascularizării coriale, determinând spasmul hipertrofic al rețelei arteriale. Corelația etiopatogenetică dintre sincițiul vilozitar și deficiența componentului conjunctiv vilozitar sau aspectul lax al acestuia poate fi apreciată ca un factor patogenetic, această ipoteză necesitând un studiu aparte.

Rezultatele studiului nostru confirmă faptul că defectele congenitale ale peretelui abdominal sunt consecința unor perturbări suportate în ontogeneză la etapa conceptului fetal. Modificările morfopatologice ale complexului placentar sunt determinate de unele condiții nefavorabile de implantare și de diferențiere embrion-placentară și embrionară, reprezentând, în opinia noastră, o blastopatie cu retard al efectului clinic.

4. STUDIU DE FEZABILITATE A UTILIZĂRII UNOR IMPLANTURI BIOLOGICE ÎN RECONSTRUCȚIA DEFECTELOR PERETELUI ABDOMINAL ÎN MODEL EXPERIMENTAL

4.1. Analiza rezultatelor tratamentului chirurgical al copiilor cu afecțiuni malformative ale peretelui abdominal anterior

Majoritatea pacienților cu gastroschisis (59 cazuri) au fost supuși intervenției chirurgicale (tab. 1), cu excepția la 5 nou-născuți cu grade avansate de prematuritate și cu malformații congenitale multiple concomitente incompatibile cu viața.

Majoritatea copiilor (56 cazuri) au fost supuși intervenției chirurgicale în primele 24-48 ore, iar restul 3 – în primele 72 ore, toți pacienții beneficiind de o pregătire preoperatorie în serviciul de terapie intensivă.

Rata mortalității generale a pacienților cu gastroschisis a constituit 81,25% (52 cazuri), pe cînd rata postoperatorie a constituit 79,66% (47 cazuri).

Tabelul 1. Procedeele tehnice utilizate în corecția chirurgicală a gastroschizisului

Metoda	Numărul de cazuri	Numărul de cazuri de deces
Închidere fascială primară	21	17
Procedeul Bianchi	8	2
Închiderea primară a defectului cu mînușă	15	15
Închiderea primară cu plasă sintetică	7	5
Tratament etapizat cu închidere amînată	8	8
Total	59	47

Rata de supraviețuire a nou-născuților cu gastroschisis după tratamentul chirurgical a constituit 18,75% (12 cazuri), toți pacienții fiind operați în primele 24 ore, inclusiv: în 4 cazuri fiind practică închiderea fascială primară, în 6 cazuri - procedeul Bianchi și în 2 cazuri plastia defectului abdominal fiind utilizată plasa sintetică.

Din numărul total de copii cu omfalocel incluși în lotul de studiu (59 cazuri) în 49 de cazuri s-a recurs la corecția chirurgicală a malformației, 10 copii fiind supuși tratamentului conservativ. Incidența mortalității generale a constituit 25,42% (15 copii). Din numărul total de nou-născuți cu omfalocel decedați majoritatea lor au fost supuși tratamentului chirurgical (13 cazuri), dintre care 2 copii au fost reoperați în baza dezvoltării aderențelor postoperatorii.

Așadar, procedeul Bianchi permite o îmbunătățire evidentă a rezultatelor tratamentului în cazurile de gastroschizis fără o disproporție viscerabdombinală semnificativă, pe când în formele de gastroschizis cu disproporție viscerabdombinală metodele tradiționale sunt caracterizate de rezultate modeste. Ținând cont de particularitățile modificărilor structurale și morfofuncționale ale defectului malformativ, de faptul că rezultatele tratamentului chirurgical la distanță sunt influențate de mai mulți factori de risc congenitali și dobândiți, constatate și descrise în capitolele respective, aceste date subliniază încă o dată actualitatea unui studiu de elaborare a noi metode de rezolvare chirurgicală a defectului congenital al peretelui abdominal anterior.

4.2 Evaluarea histologică a eficienței membranei amniotice umane utilizată în reconstrucția experimentală a defectelor peretelui abdominal anterior

Rezultatele acestui studiu, efectuat pe 20 de iepuri de rasa Californian, ne-a permis de a constata că la 4 animale din lotul de control (a fost utilizată plasă neresorabilă de poliester de tipul *Erceokaque*) s-a constatat infectarea postoperatorie a plăgii, dintre care dehiscența suturilor de fixare a plasei sintetice a fost observată într-un caz, soldată cu moartea animalului. La 2 animale din lotul 1 (a fost utilizată membrana amniotică prelucrată cu glutaraldehidă de 0,1% protejată în exterior cu preparatul *Stypro*) a fost constatată infectarea și dehiscența plăgii cu eventrația anselor intestinale, un animal decedând. Dehiscența parțială a plăgii fără semne de infectare cu dezvoltarea herniei incizionale a fost constatată la 3 animale din lotul 1 și la 2 din lotul 2 (a fost utilizată membrană amniotică prelucrată cu formaldehidă de 0,5%), în lotul 3 (a fost utilizată membrană amniotică criopreservată) dehiscența parțială a suturilor de fixare fiind înregistrată într-un singur caz. Dehiscența plăgii postoperatorii a fost determinată de cele mai multe ori de ruperea implantului la nivelul suturilor de fixare sau mai rar în regiunile centrale.

Investigațiile histologice ale probelor prelevate în loturile de studiu au atestat modificări comune și particulare ale morfogenezei proceselor reparativ-regenerative la nivelul țesuturilor și o corelație dintre țesuturile animalului și implantul biologic. Aceasta din urmă se manifesta asincron prin neformarea granulațiilor de divers grad de maturizare, exprimată de elementele fibroblastice, și ale angiogenezei cu persistarea reacției inflamatorii la granița implantului, caracterizată de un raport divers al componentei celulare extrinseci și intrinseci, cu predominarea celulelor polimorfonucleare (PMN).

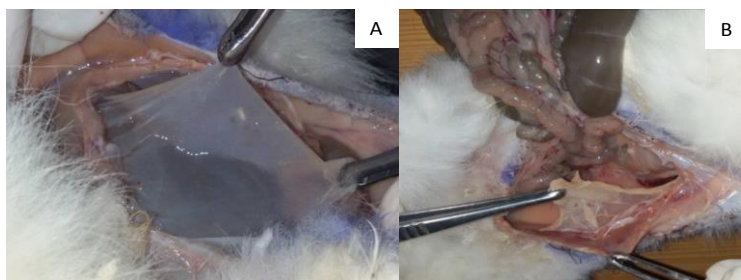


Fig. 4. A - aspect macroscopic al membranei amniotice crioprezervată fixată la stratul musculo-fascial cu păstrarea integrității suturilor de fixare la a 7-a zi după intervenție; B - Se constată ruptura parțială membranei amniotice prelucrată cu formalină la a 7-a zi la nivelul suturilor de fixare. Organele cavității peritoneale fără aderențe

Examinările probelor tisulare, prelevate de la nivelul liniei de contact cu plasa sintetică (lotul de control), nu a relevat prezența reacțiilor deterșive sau formarea simplastelor gigante polinucleare, ultimele fiind prezente la nivelul suturilor. În aceste cazuri, la nivelul liniei de

contact cu plasa sintetică a fost pusă în evidență o regenerare activă, manifestată prin granulații bogate în celule fibroblastice și capilare. Modificările peritoneului visceral intestinal la animalele lotului de control prezentau procese reactive sau proliferative.

La animalele din lotul 1, pe arii vaste, la nivelul liniei de sutură dintre planul musculo-peritoneal al peretelui abdominal și membrana amniotică s-a atestat neoformarea țesutului de granulație în platouri cu un grad de maturizare diferit, cu prezența redusă a PMN, ultimele mai accentuate la granița cu stratul conjunctiv al membranei amniotice. Aceasta alterna cu zone caracterizate prin particularități de ancorare celular-mezenchimală proliferativă, penetrantă în matricea conjunctivă a membranei amniotice, atingând limita stratului compact, uneori fiind observată și fascicularea acestuia.

În aria țesutului granular neoformat au mai fost observate simplaste celulare polinucleare frecvent adiacent zonei musculare, caracterizate prin elemente miocitare hipertrofice deformate, distrofie și celule gigante polinucleare de origine miogenă ce reflectă procesele regenerative ale musculareii. Simplaste gigantocelulare s-au atestat și adiacent de suturi, asociate cu reacție de corp străin. În zonele cu dehiscentă parțială a suturilor de fixare a amniosului peritoneul a relevat reacție inflamatorie exsudativă seroasă-macrofagală polimorfocelulară asociată cu procese active proliferative fibroblastice. În prezența coloniilor microbiene procesul inflamator peritoneal a relevat prezența peritonitei viscerale proliferativ-fibroblastice focale.

Un alt fenomen observat în corelațiile țesuturilor granulare neoformate cu membrana amniotică, în special în prezența degenerescenței stratului amniocitar, l-a constituit accentuarea celulară la nivelul stratului conjunctiv compact al implantului, acestea devenind mai pronunțate, cu aspect de migrație liberă sau condiționată în lanț. Pe unele arii a fost observată penetrarea fibroblastelor din zona granulațiilor prin apariția la acest nivel a unor fisuri prin care se putea observa o tendință de pătrundere a componentului celular. Concomitent, în zonele cu procese regenerative active, în aria granulațiilor, s-au atestat doar reziduuri ale acestora sub formă de fascicule conjunctive dense cuprinse de fibroblaste cu aspect spiralat.

În probele prelevate în cazurile de dehiscentă a suturilor de fixare a membranei amniotice, la nivelul peritoneului adiacent, inclusiv în cele cu detașare a membranei amniotice, s-au depistat granulații masive monstruoase cu procese active proliferative fibroblastice. Peritoneul parietal la distanță era fără modificări inflamatorii, fiind prezent doar un edem moderat reactiv.

În lotul 2, în coraport cu suprafața de contact a amniosului, au fost atestate procese reparativ-regenerative și de corelație a țesuturilor cu implantul analogic ca și în lotul 1. În zona platourilor de granulație, în divers raport, au fost prezente elementele PMN cu eozinofilie accentuată, cu predilecție în zonele de suprapunere cu epiteliul amniocitar. Pe unele arii granulațiile, interpuse între musculară și amnios, erau excesive. În lotul 2, comparativ cu lotul 1, componenta amniocitară a amniosului manifesta degenerescență, iar pe alocuri aceasta era absentă. În diverse arii din vecinătatea musculareii puteau fi observate simplaste gigante polinucleare de origine musculară diferențiate în cordoane de muguri din mioblaste. La suprapunerea cu suprafața epitelial-celulară, ca și în cazurile precedente, au fost constatate semne de detersiune a amniosului, în unele zone – calcifieri focare ale epiteliului, fiind întâlnite zone de detașare parțială a amniosului și de înglobare în granulații.

Investigațiile histologice n-au atestat în lotul 3 deviații semnificative ale proceselor reparativ-regenerative ale componentelor tisulare și ale corelațiilor dintre țesuturi și implantul amnios.

În majoritatea cazurilor (4 cazuri) din lotul 3 de studiu, ansele intestinale nu prezentau modificări patologice, cu excepția unui caz când în regiunea mezenterială au fost observate modificări inflamatorii nesemnificative.

Astfel, rezultatele acestui studiu a permis atestarea unor particularități ale morfogenezei proceselor reparativ-regenerative ale țesuturilor fibrilar-musculare animale și ale corelațiilor cu membrana amniotică umană utilizată ca implant. S-a constatat că histogeneza proceselor regenerative este comparabilă cu histogeneza normală, caracterizându-se prin formarea țesutului conjunctiv manifestată la a 7-a zi prin neformarea granulațiilor imature proliferativ-celulare și mature fibrovasculare. În aceeași perioadă, histogeneza proceselor regenerative în corelațiile cu implantul avea un aspect mozaic, zonal retardat, caracterizat prin persistarea activă a proceselor inflamatorii exsudative, degenerescente și infiltrative celulare prin prezența PMN, mai accentuate în loturile 1 și 2 comparativ cu lotul 3. Acest fenomen, în opinia noastră, poate fi influențat atât de metoda de prelucrare a implantului cât și de particularitățile fiziologice individuale ale animalelor. După cum se observă în studiul de față, regenerarea prin substituire cu țesut conjunctiv decurge sincron cu regenerarea elementelor fibrilar-musculare.

Membrana amniotică poate fi considerată un substituent temporar util al peritoneului și un adjuvant antiaderențial promițător în intervențiile reconstructive ale defectelor peretelui abdominal cu disproporție visceroabdominală, rezultatele obținute justificând necesitatea continuării studiilor clinice de evaluare a eficacității și siguranței aplicării acestui material biologic.

4.3 Implantul peritoneal bovin în reconstrucția defectelor majore ale peretelui abdominal anterior în model experimental

Rezultatele acestui studiu au permis de a constata că în ambele loturi de studiu, perioada postoperatorie a decurs fără complicații septice, dehiscență fascială a plăgii postoperatorii. La animalele ambelor loturi de studiu au fost observate proeminări (bombări) sectoriale de diferite dimensiuni ale peretelui abdominal anterior, mai bine fiind observate în timpul preparării.

La animalele lotului martor astfel de bombări nu au fost observate. De obicei, implantul era bine consolidat cu țesuturile marginale din jurul defectului parietal al gazdei. Pe suprafața implantului puteau fi observate vase sanguine subțiri, un număr mai mare de vase fiind observat în zonele periferice ale implantului la animalele lotului 2. În 2 cazuri din lotul 2 de studiu au fost observate sectoare subțiate semnificativ, localizate în zona centrală a implantului. La deschiderea cavității peritoneale oarecare modificări patologice ale organelor cavității abdominale nu au fost observate, cu excepția unor aderențe fine, ușor detașabile între ansa intestinală și implant, constatate în 2 cazuri din lotul 1 și 1 caz din lotul 2.

Investigațiile histopatologice, efectuate în *lotul 1* de studiu, au relevat procese reparativ-regenerative destul de eficiente, caracterizate prin predominarea fenomenelor de cicatriciere conjunctivă. La nivelul consolidării țesuturilor gazdei și a grefei peritoneale bovine implantată putea fi observată prezența unui țesut de neformare bogat în fibre colagene și țesut conjunctiv lax cu apariția vascularizării sanguine și limfatice.

În lotul 2 de studiu (75 de zile după operație) aspectele histomorfologice ale proceselor reparative-regenerative ale țesuturilor gazdei sunt comparabile cu histogeneza proceselor evaluate în normă, nefiind atestate procese regenerative anormale. La nivelul liniei de consolidare s-a atestat o trecere lentă de la țesuturile gazdei la grefa de peritoneu bovin, ultima fiind încrustată în țesutul conjunctiv neformat ceea ce a reflectat procese reparative-regenerative analogice celor atestate în lotul 1 prin activitatea acestora în mare parte sincronă cu cele evaluate la nivelul țesuturilor gazdei.

Analiza rezultatelor obținute ne permite de a conchide că peritoneul bovin parietal fixat în formaldehidă 0,5% dispune de o biocompatibilitate și biorezistență acceptabilă, corelațiile dintre țesuturile gazdă și grefă, cât și neformarea structurilor fibrilar-celulare și neovascularizarea pe suprafața implantului, reflectând procese reparative-regenerative favorabile și oferind o

consolidare stabilă a implantului biologic în închiderea defectelor majore ale peretelui abdominal în model experimental. Peritoneul bovin fixat în formaldehidă 0,5% induce un proces inflamator cronic de diversă intensitate, care pe fondalul fenomenelor degenerative reprezintă un dezavantaj important în stabilitatea proprietăților mecanice și a funcționalității neoperitoneului format după înlocuirea treptată a implantului. Implantul de peritoneu bovin fixat în formaldehidă 0,5% nu induce dezvoltarea unui proces aderențial intraabdominal, dovadă promițătoare în favoarea utilizării acestui material biologic în procedeul de poziționare intraperitoneală în spațiul retromuscular (retrorectal) a acestei grefe biologice cu acoperirea conținutului abdominal în operațiile reconstructive ale peretelui cavității abdominale. În lotul de studiu cu utilizarea implantului de peritoneu bovin decelularizat au fost obținute unele rezultate mult mai eficiente privind procesele de fibrilogeneză (fibroză). Formarea chistului probabil este un rezultat al acumulării masei fibrinoase dintre țesutul gazdă și grefă.

4.4 Răspunsul celular local în plastia defectului abdominal cu pericard bovin și fascie bovină prezervate în formaldehidă în model experimental pe iepuri

Nici unul din animalele supuse experimentului nu a decedat. Complicații septice sau dehiscenta plăgii nu a fost constatată nici într-un caz, pe când semne de hernie incizională postoperatorie au fost constatate la un singur animal din lotul 2 (eutanaziate după 75 de zile).

Examenul macroscopic al suprafeței externe a implantului a constatat că aceasta era aderată la stratul subcutanat printr-un strat subțire de țesut fibros neovascularizat, fiind observate vase sanguine îndeosebi în zonele periferice ale implantului, procesul de vascularizare fiind mai accentuat în lotul 2 de studiu. La 2 animale din lotul 1 au fost constatate aderențe dense multiple între implant și ansele intestinale, la 3 animale fiind observate aderențe nenumeroase fine și ușor detașabile.

În lotul 2 de studiu a fost constatată restructurarea țesuturilor de granulații și a granulațiilor fibro-vasculare într-un țesut conjunctiv ordonat, pe diverse arii cu prezența unor aspecte dezordonate. În probele prelevate din regiunea liniei de consolidare a fost stabilită formarea unei zone intermediare de țesut conjunctiv bine diferențiat, uneori cu prezența unor reziduuri în calcifiere pe suprafața peritoneală.

La animalele lotului 3 de studiu a fost observată bombarea nesemnificativă a zonei cu defect parietal închis cu grefă de fascie bovină, având dimensiuni până la 1,5-2,5 cm, la prepararea ulterioară constatându-se o extindere moderată a implantului fără sectoare de dehiscentă a liniei de sutură. Pe ambele suprafețe subcutanată și peritoneală a implantului puteau fi observate vase sanguine neoformate. Pe suprafața peritoneală, circumferențial, pe linia de sutură au fost atestate sectoare gălbuie, care s-au dovedit a fi zone de calcinoză. Surprinzător, dar în lotul 3 aderențe între implant și ansele intestinale nu au fost constatate, în 2 cazuri fiind observate câteva aderențe fine, ușor detașabile interintestinale.

În cadrul evaluării statistice a proceselor morfopatologice s-a determinat că procesul detersiv nu prezintă o deosebire statistică ($p > 0,05$), pe când nivelul PMN în lotul de studiu cu utilizarea pericardului bovin decelularizat a manifestat cel mai înalt grad ($p \leq 0,05$), iar lotul martor prezintă cel mai redus grad de PMN ($p < 0,05$). La studiul statistic al nivelului prezenței granulațiilor mature și imature în xenogrefele de pericard, peritoneu și fascie bovină prelucrate cu formaldehidă s-a constatat că nivelul granulațiilor în loturile 1 și 3 este similar, relevând o deosebire statistică la nivel de 5% ($p < 0,05$) de loturile 2 și 4. La evaluarea statistică a nivelului remodelării fibroplastice s-a determinat că lotul martor prezintă un nivel înalt al acestui proces, deosebindu-se statistic ($p < 0,05$) cu nivelul acestuia în loturile 1 și 2, pe când comparativ cu lotul 3 nu este relevată deosebire statistică ($p > 0,05$), astfel, manifestându-se un nivel înalt al remodelării fibroplastice în lotul 3.

Conform datelor statistice morfopatologice s-a stabilit, că nivelul prezenței simplastelor gigantocelulare în loturile de studiu nu prezintă o deosebire statistică ($p > 0,05$).

La evaluarea nivelului anormalităților țesutului neoformat în xenogrefele de pericard, peritoneu și fascie bovină prelucrate cu formaldehidă, s-a determinat un nivel redus de anormalități ale țesutului neoformat în lotul 3, care de rând cu lotul 4 (martor) se deosebesc cu suport statistic ($p > 0,05$), de loturile 1 și 2 ce au prezentat un nivel înalt de anormalități.

5. EVALUAREA COMPARATIVĂ A POTENȚIALULUI DE REGENERARE ÎN UTILIZAREA UNOR XENOGREFE BOVINE DECELULARIZATE ÎN RECONSTRUCȚIA DEFECTELOR PERETELUI ABDOMINAL ANTERIOR ÎN MODEL EXPERIMENTAL

5.1 Evaluarea *in vivo* a xenogrefelor acelulare de fascie bovină în reconstrucția defectelor peretelui abdominal în model experimental pe porci

Scopul acestui studiu a fost evaluarea fezabilității utilizării fasciei bovine în substituția experimentală a planului fascial cu scop de reconstrucție în defectele majore ale peretelui abdominal anterior în model experimental.

În lotul de animale experimentale nu au fost constatate complicații postoperatorii sau cazuri de hernie incizională ventrală. În toate cazurile plaga postoperatorie s-a cicatrizat primar. În procesul de mobilizare, în regiunea defectului peretelui abdominal închis cu grefă decelularizată de fascie bovină s-a atestat o zonă de țesut fibros dens acoperit cu țesut adipos.

Examenul histologic al pieselor prelevate la linia de frontieră între implant și țesuturile gazdei a relevat un tablou variat manifestat prin prezența grefei de fascie parțial înglobată în țesut conjunctiv neoformat și în țesut celulo-adipos secundat de prezența unui proces inflamator polimorfocelular cu predilecție limfocitar, cu neoformarea structurilor pseudofoliculare limfoide.

În unele arii a fost atestată incrustarea implantului în masa de țesut conjunctiv neoformat, care avea un caracter mult mai fibrozant spre suprafața externă comparativ cu zonele interne direcționate spre cavitatea peritoneală.

În toate probele investigate, la diferite nivele, pe proiecția implantului în masa țesutului neoformat se atestau reziduuri de implant agresate de componentul celular polimorfocelular și de simplaste celulare polinucleare, fapt ce pledează pentru o diversă reactivitate celulară inflamatorie cu prezența unei evoluții a fibrogenezei latente, periodice. Adiacent, în aria țesutului conjunctiv erau prezente structuri pseudo-foliculare și foliculare limfoide. Modificările respective au avut un aspect mozaic și haotic, inclusiv pe toată aria. Într-un caz, în ariile orientate spre suprafața internă au fost observate zone de aderențe cu suprafața ficatului și zone de calcinoză a implantului.

Rezultatele acestui studiu experimental permit de a conchide că implantul decelularizat de fascie bovină este caracterizat de o reacție inflamatorie polimorfă, preponderența spectrului celular indicând dominarea proceselor de regenerare activă cu remodelarea țesuturilor și invadarea celulelor gazdă, țesuturile implantului xenogen fiind supuse unei degradări treptate și substituite cu țesutul conjunctiv neoformat al gazdei. Rezultatele obținute justifică utilitatea grefelor acelulare de fascie bovină ca o alternativă în calitate de implant biologic xenogen în chirurgia reconstructivă a defectelor peretelui abdominal, această opțiune necesitând studii imunologice comparative și clinice suplimentare.

5.2 Particularitățile de regenerare tisulară a xenogrefelor decelularizate de pericard bovin utilizate în reconstrucția defectelor peretelui abdominal anterior în model experimental

În lotul 1 de studiu nu s-au înregistrat complicații postoperatorii, inclusiv hernii incizionale ale peretelui abdominal anterior. În toate 3 cazuri plăgile postoperatorii s-au cicatrizat primar. După mobilizarea suprafeței externe a zonei de aplicare a grefei de pericard bovin nu au fost

constatate bombări, zona dată fiind destul de compactă din conținutul țesutului fibros pe care s-a dezvoltat țesut adipos. La deschiderea cavității abdominale nu s-au depistat aderențe. La revizia macroscopică, grefa se prezenta ca o fâșie deformată, ondulată, de culoare cafeniu-pal, mai accentuată la margini, cuprinsă de țesut conjunctiv, mai exprimat din partea peritoneală.

În lotul 2 de studiu careva complicații nu au fost înregistrate, plaga postoperatorie cicatrizându-se primar. La deschiderea cavității abdominale s-a constatat aderarea lobului stâng al ficatului la regiunea inciziei operatorii (2 cazuri), în toate 3 cazuri omentul fiind aderat intim la suprafața internă a implantului. În cavitatea abdominală nu au fost observate aderențe interintestinale.

Rezultatele examenului histologic efectuat în lotul 1 de studiu a permis de a constata că la capete grefa era cuprinsă de țesut conjunctiv fibros vascularizat. La limita dintre grea și țesutul propriu se observa prezența unei reacții invazive focale sau zonale fibrilar-celulare, cu predominarea fibroblastelor din partea țesutului conjunctiv neformat și cu penetrare în divers raport în marginile grefei. La acest nivel s-au evidențiat și modificări granulomatoase, cu predilecție din partea zonei peritoneale, de diverse dimensiuni, cu simplaste celulare polinucleare, unele cu necroză în centru, altele cu calcinoză. Frecvent în aria granuloamelor s-au atestat fragmente de țesut asemănător cu grea. În toate 3 cazuri au fost depistate focare caracteristice de metaplazie cartilajinoasă și osoasă manifestate prin sectoare hipercelularizate, cu prezența fibroblastelor și a unor insulițe de țesut condric și trabecular imature, plasturi de țesut osos trabecular în proporții diferite în zona dintre grea și țesuturile gazdei, care uneori puteau fi observate și în zonele centrale.

5.3 Evaluarea fezabilității peritoneului parietal bovin decelularizat în reconstrucția defectelor peretelui abdominal. Studiu experimental.

Toate animalele au supraviețuit după operația de reconstrucție a defectului complet al peretelui abdominal, perioada postoperatorie evoluând fără complicații. Plaga postoperatorie s-a cicatrizat primar. Cazuri de dezvoltare a herniilor incizionale nu au fost constatate, xenogrefa biologică aderând intim la țesuturile înconjurătoare. La deschiderea cavității abdominale s-a constatat aderarea sectorială a omentului la grea. Careva aderențe interintestinale sau aderarea anșelor intestinale la grea de peritoneu bovin nu au fost observate. Nu au fost constatate nici dezvoltarea fistulelor intestinale.

Particularitățile comune cu loturile precedente au constat în faptul că grea de peritoneu bovin decelularizat, în rezultatul proceselor regenerative devine captată în masa de țesut conjunctiv neformat, devenind un țesut protector și concomitent o matrice mai mult temporară. Sub acțiunea componentei polimorfocelulare se produc diverse procese degenerescente ale implantului și menținerea în regim activ a proceselor de fagocitare-evacuare a detritusului implantic și ale proceselor regenerative ce induc neformarea țesutului conjunctiv.

Conform evaluării statistice a proceselor morfopatologice s-a determinat că procesul detersiv nu prezintă o deosebire statistică ($p > 0,05$), pe când PMN au fost depistate la un nivel sporit cu suport statistic ($p \leq 0,05$). În cadrul studiului statistic al nivelului prezenței granulațiilor nu s-a determinat o deosebire statistică între loturile de studiu ($p > 0,05$), cu toate că lotul martor a prezentat cel mai redus nivel al granulațiilor ($p < 0,05$). La fel și în cazul studierii nivelului procesului de remodelare fibroplastică nu s-a determinat deosebire statistică între loturi ($p > 0,05$). Conform datelor statistice morfopatologice s-a stabilit că nivelul prezenței simplastelor gigantocelulare în lotul 3 este similar aceluiași proces din lotul martor cu deosebire statistică între loturi ($p < 0,05$). Conform rezultatelor obținute s-a stabilit că cel mai înalt nivel de anormalități ale țesutului neformat s-a atestat în loturile 1 și 2, pe când loturile 3 și 4 prezintă

cel mai redus nivel al acestui proces, statistic semnificativ deosebit de primele două loturi ($p < 0,05$)

Așadar, în timp, procesele inflamatorii direcționate de gazdă spre remodelarea grefei odată cu distanțiere spre zonele centrale diminuează în intensitate, reziduurile de grefă fiind observate cu predilecție în zonele centrale comparativ cu cele marginale în care persistă o matrice polimorfocelulară care invadează grefa. Prin diminuarea proceselor inflamatorii și substituirea lor prin modificări sclero-cicatriciale sau țesut celulo-adipos, prezența unor reziduuri de implant acellularizat relevă că acesta poate fi prezent fără a provoca un sechestru sau un granulom piogen.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii

1. Ținând cont de particularitățile modificărilor structurale și morfofuncționale ale defectului malformativ, de faptul că rezultatele tratamentului chirurgical la distanță sunt influențate de mai mulți factori de risc congenitali și dobândiți, constatate și descrise în capitolele respective, aceste date subliniază încă o dată actualitatea unui studiu de elaborare a noi metode de plastic a defectului congenital al peretelui abdominal anterior.
2. Rezultatele studiului actual a permis de a stabili rate semnificativ sporite ale malformațiilor congenitale asociate atât în lotul bolnavilor cu gastroschisis (53,12%), cât și în cel cu omfalocel (61,02%), spectrul acestora fiind dominat de malformațiile tractului digestiv și cele cardiovasculare, care împreună cu prematuritatea, greutatea mică la naștere, sindromul de compartiment și generalizarea procesului infecțios-septic, au influențat semnificativ evoluția și prognosticul nefavorabil al bolii.
3. Modificările structurale ale musculaturii netede intestinale, asociate cu modificările displazice, dismaturitatea ganglioneuronală și disganglioza intestinală, de rând cu modificările inflamatorii și distrofice depistate în ansele intestinale la nou născuți cu gastroschisis, sunt implicate direct în disfuncțiile de contractilitate disfazică a anselor intestinale eviscerate și responsabile de dereglările persistente de peristaltism și transit intestinal cu instalarea ileusului paralytic persistent și cu implicații nefavorabile în evoluția și exodul bolii.
4. Modificările regionale în gastroschisis sunt dominate de o disconcordanță de maturizare marcantă a elementelor musculofasciale și ganglioneuronale, indiferent de termenul de gestație, asociată cu dezordonarea miocitelor și a fasciculelor musculare, cu hipertrofia miocitelor, cu dereglări ale intensității de expresie imunohistochimică a structurilor neuronale, dovadă a prezenței unor dereglări funcționale neuromusculare atât în preajma defectului, cât și la distanță.
5. În caz de omfalocel necomplicat, de dimensiuni majore, cu disproporție viscerabdormală semnificativă, ținând cont de structura arhitecturală a sacului, există condiții favorabile pentru procesele reparative cu epitelizarea treptată a sacului și transformarea în hernie ventrală, fapt ce justifică conduita conservativă în formele date ale malformației, ceea ce explică rata scăzută a letalității în lotul studiat.
6. Utilizarea membranei amniotice prelucrată cu glutaraldehidă și formalină în calitate de implant, în pofida durabilității, rezistenței biomecanice și biocompatibilității acceptabile, nu oferă o stabilitate pe termen lung, în acest context, membrana amniotică criopreservată având unele avantaje, care de rând cu o activitate reparativ-regenerativă marcată, poate fi considerată un substituent temporar util al peritoneului și un adjuvant antiaderențial promițător în intervențiile reconstructive ale defectelor peretelui abdominal cu disproporție viscerabdormală.

7. Necătând la calitățile acceptabile de rezistență și durabilitate a grefelor de peritoneu și pericard bovin decelularizat au fost constatate unele dezavantaje severe, cum ar fi dezvoltarea unui proces inflamator cronic semnificativ, procesele de metaplazie osteocartilaginoasă, care pot contribui la dezvoltarea unor complicații severe, în acest context utilizarea grefelor aceluare de fascie bovină a fost caracterizată de dezvoltarea unor procese de regenerare activă cu remodelarea țesuturilor regionale și invadarea celulelor gazdă, țesuturile implantului fiind supuse unei degradări treptate și substituite cu țesut conjunctiv neformat al gazdei, acest fapt justificând eficiența comparativă a acestui material biologic xenogen ca opțiune alternativă în plastia defectelor congenitale ale peretelui abdominal.

Recomandări practice

1. Persistența sindromului de dismotilitate intestinală la nou-născuții cu gastroschisis servește ca indicație pentru amânarea corecției chirurgicale radicale a malformației, în aceste cazuri impunându-se necesitatea biopsiei peretelui intestinal.
2. Caracterul proceselor reparative determinate în structura arhitecturală a sacului embrional în omfalocel justifică conduita conservativă în formele severe cu disproporție visceroabdominală ale malformației, determinând o rată comparativ scăzută a letalității în acest lot de pacienți.
3. În afectarea intraamnională există riscul de penetrare a componentului infecțios-inflamator al omfalocelului, îndeosebi în cazurile rezolvate cu întârziere, cu o posibilă contaminare postnatală.
4. Membrana amniotică umană criopreservată poate fi utilizată în calitate de substituent temporar al peritoneului la nou-născuții cu gastroschisis cu asocierea sindromului de dismotilitate intestinală persistentă și un adjuvant antiaderențial promițător în intervențiile reconstructive ale defectelor peretelui abdominal cu disproporție visceroabdominală.
5. Ținând cont de disponibilitatea, particularitățile proprietăților de histocompatibilitate locală cu crearea condițiilor favorabile pentru migrarea și atașarea celulelor gazdă în xenogrefele bovine decelularizate de pericard, fascie și peritoneu, utilizarea acestora contribuie la facilitarea dezvoltării țesuturilor proprii, astfel contribuind la menținerea durabilității și rezistenței mecanice pe perioade îndelungate de timp după reconstrucția defectelor majore ale peretelui abdominal anterior, în acest context fascia bovină comparativ având unele avantaje.

BIBLIOGRAFIE

1. Calcagnotto H., Muller A.L., Leite J.C. et al. Associated factors for perinatal mortality in gastroschisis. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2013. 35(12):549-53.
2. Eggink B.H., Richardson C.J., Malloy M.H. et al. Outcome of gastroschisis: a 20-year case review of infants with gastroschisis born in Galveston, Texas. *J. Ped. Surg.* 2006. 41:1103-8.
3. Fuentes S., Marti E., Delgado M.D., Gomez A. Management of the sequelae of severe congenital abdominal wall defects. *Arch. Plast. Surg.* 2016. 43:258-64.
4. Goncalves F.L.L., Bueno M.P., Schmidt A.F. et al. Treatment of bowek in experimental gastroschisis with a nitric oxide donor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. 212:383. e1-7.
5. Hernandez Siverio N., Lopez-Tomassetti M., Fernandez E., Mario Troyano Luque J. Gastroschisis: primary closure using umbilical cord strengthened by a polypropylene mesh. *J. Perinat. Med.* 2007. 35(3):249-51.
6. Ikoma N., Chen L., Andrassy R.J. Tehnical note: component separation technique with double-layered biologic mesh placement for neonate with large gastroschisis. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2014. 67(9):e230-1.
7. Ionescu S., Mocanu M., Andrei B. ș.a. Diagnosticul difețial al defectelor de perete abdominal – omfalocel versus gastroschisis. *Chirurgia (Bucur.).* 2014. 109(1):7-14.

8. Jiang W., Zhang J., Lv X. et al. Use of small intestinal submucosal and acellular dermal matrix grafts in giant omphaloceles in neonates and a rabbit abdominal wall effect model. *J. Pediatr. Surg.* 2016. 51:386-73.
9. Lambropoulos V., Mylona E., Mouravas V. et al. Repair of postoperative abdominal hernia in a child with congenital omphalocele using porcine dermal matrix. *HPC. Case Rep.* 2016. Art. ID 1828751. 5 pag. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1828751>
10. Marven S., Owen A. Contemporary postnatal surgical management strategies for congenital abdominal wall defects. *Semin. Pediatr. Surg.* 2008. 17:222-35.
11. Molik K.A., Gingalewski C.A., West K.W. et al. Gastroschisis: A plea for risk categorization. *J. Pediatr. Surg.* 2001. 36:51-5.
12. Poussier M., Deneve E., Blanc P. et al. A review of available prosthetic material for abdominal wall repair. *J. Chir. Visc.* 2013. 150:55-62.
13. Risby K, Jakobsen MS, Qvist N. Congenital abdominal wall defects: staged closure by dual mesh. *J Neonat Surg.* 2016; 5:2.
14. Roelof L.A.J., Geutjes P.J., Hulsbergen-van de Kaa C.A. et al. Prenatal coverage of experimental gastroschisis with a collagen scaffold to protect the bowel. *J. Pediatr. Surg.* 2013. 48:516-24.
15. Sangkhathat S., Patrapinyokul S., Chiengkriwate P. et al. Infectious complications in infants with gastroschisis: an 11 year review from a referral hospital in southern Thailand. *J. Pediatr. Surg.* 2008. 43:473-8.
16. van Eijck F.C., Wijnen R.M., van Goor H. The incidence and morbidity of adhesions after treatment of neonates with gastroschisis and omphalocele: a 30-year review. *J. Pediatr. Surg.* 2008. 43(3):479-83.
17. Бисалиев Б.Н. Оптимизация лечения гастрошизиса. Автореф. дисс. к.м.н. Москва. 2011. 20 с.
18. Сеидбекова Ф.О. Врождённые пороки развития желудочно-кишечного тракта среди новорождённых города Баку. „Світ медицини та біології”. 2013. 3:130-2.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE, ȘTIINȚIFICO-METODICE, DIDACTICE LA TEMA TEZEI

- **Articole în diferite reviste științifice din străinătate recunoscute**
 1. Бабуч С., Тика К., Петроввич В., Сеницина Л., Жалбэ А., **Негру И.** Структурные изменения кишечной стенки в реализации синдрома нарушения моторики кишечника у детей с гастрошизисом. В: Российский Вестник Детской Хирургии, Анестезиологии и Реаниматологии. Москва, Россия 2016, 6(4), с.13-19. ISSN 2219-4061.
 2. Gudumac E., Babuci S., Petrovici V., Nacu V., Tica C., **Negru I.** Histological evaluation of the efficiency of human amniotic membrane used in experimental reconstruction of the anterior abdominal wall defects. În: Jurnalul Pediatriei. Timișoara, România, 2016, vol. XIX, nr. 75-76, p. 69-78. ISSN 2360-4557.
 3. Gudumac E., Babuci S., Tica C., Petrovici V., Nacu V., Ionescu C., **Negru I.** Comparative cellular local response in abdominal defect plastic surgery with bovine pericardium and bovine fascia preserved in formaldehyde in experimental rabbits. În: ARS Medica Tomitana Constanța, România, 2017, p. 83-93. ISSN 1841-4036.
- **Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:**
 - *categoria B*

4. Babuci S., Malai A., **Negru I.** Contemporary concepts in laparoschisis. În: Anale științifice ale Asociației Chirurgilor Pediatri "Natalia Gheorghiu". Chișinău, 2013, p. 21-26. ISSN 1857-0631.
5. Babuci S., **Negru I.** Concepții științifice în aplicarea clinică a membranei amniotice în chirurgia reconstructivă (rev. lit.). În: Arta Medica. Chișinău, 2016, 1(58), p. 26-29. ISSN 1810-1852.
6. **Negru I.** Profilul histomorfopatologic regional al defectului congenital al peretelui abdominal anterior la nou-născuți cu gastroschizis. În: Arta Medica. Chișinău, 2017, 3(64), p. 33-37. ISSN 1810-1852
- **Articole în culegeri științifice naționale**
7. Babuci S., Petrovici V., Nacu V., **Negru I.** Particularitățile modificărilor histomorfologice ale țesuturilor regionale în gastroschizis la nou-născuți. În: Arta Medica. Rezumatele conferinței științifice Nicolae Anestiadi – nume etern al chirurgiei basarabene. Chișinău, 2016, 3(60):24. ISSN: 1810-1852.
8. Babuci S., Petrovici V., Nacu V., **Negru I.** Aspecte morfopatologice în omfalocelul necompliat la nou-născuți, În: Arta Medica. Rezumatele conferinței științifice Nicolae Anestiadi – nume etern al chirurgiei basarabene. Chișinău, 2016. 3(60):25. ISSN: 1810-1852.
- **Articole în materialele congreselor, conferințelor, simpoziunelor științifice internaționale în republică:**
9. **Negru I.** Particularities of tissue regeneration of decellularized bovine pericardium xenografts used in the reconstruction of the anterior abdominal wall defects in the experimental model. În: Moldavian Journal of Pediatric Surgery. Pediatric Surgery International Conference "Performances and Perspectives in the Pediatric Surgery Development". Chișinău, 2017, p. 71-76. ISSN 2587-3210.
10. **Negru I.** In vivo evaluation of xenogeneic acellular bovine fascia grafts in the reconstruction of abdominal wall defects in swine experimental model. În: Moldavian Journal of Pediatric Surgery. Pediatric Surgery Int. Conf. "Performances and Perspectives in the Pediatric Surgery Development". Chișinău, 2017, p. 66-70 ISSN 2587-3210.
- **Teze în materialele congreselor, conferințelor, simpoziunelor științifice internaționale peste hotare:**
11. Бабуч С., Петрович В., Наку В., **Нергу И.** Применение амниотической мембраны в экспериментальной реконструкции брюшной стенки. В: Российский Вестник Детской Хирургии, Анестезиологии и Реаниматологии. Приложение. Материалы II съезда детских хирургов России. Москва, 2016, с. 35. ISSN 2219-4061.
12. **Negru I.** Particularitățile morfopatologice ale rețelei ganglioneuronale mienterice intestinale la nou-născuți cu gastroschizis. În: Jurnalul Pediatriului. Al 8-lea Congres Național al Societății Române de Chirurgie Pediatrică” Urgențe chirurgicale la copil”. Timișoara, România, 2016, vol. XIX, supliment 1, p. 101. ISSN 2360-4557.
13. **Negru I.** Aspecte morfopatologice ale anșelor intestinale eviscerate în gastroschizis la nou-născuți. În: Jurnalul Pediatriului. Al 8-lea Congres Național al Societății Române de Chirurgie Pediatrică” Urgențe chirurgicale la copil”. Timișoara, România, 2016. vol. XIX, supliment 1, p. 25. ISSN 2360-4557.
- **Manuale pentru învățământul universitar:**
14. Babuci S., Malai A., **Negru I.** Gastroschisis. În: Babuci S. Patologia chirurgicală abdominală la copii. Chișinău: F.E-P. „Tipografia Centrală”, 2013, p. 34-45. ISBN 978-9975-53-567-0.

15. Babuci S., Malai A., **Negru I.** Omfalocel. În: Babuci S. Patologia chirurgicală abdominală la copii. Chișinău: F.E-P. „Tipografia Centrală”, 2013, p. 46-57. ISBN 978-9975-53-567-0.

LISTA ABREVIERILOR

H&E – hematoxină-eozină
VG – Van Gieson
A&E – Azur-Eozină
NFP – neurofilament proteină
RMN – rezonanță magnetică nucleară
PMN – celule polimorfonucleare
IL – interleukina
HLA – antigene leucocitare umane
bFGF – factorul bazic de creștere a fibroblastelor
EGF – factorul epidermic de creștere
TGFβ – factorul transformator de creștere
VEGF – factorul de creștere vasculoendotelial
TNF – Tumor Necrosis Factor
mmHg – milimetri coloana de hidrargium
Ac HIV 1+2 – anticorpi HIV 1+2
Ac HCV – anticorpi hepatită virală C
HBV – hepatita virală B
Ag HBs – antigenul HBS
Ac anti HBs – anticorpi anti HBs
IHC – imunohistochimie
s/g – săptămâni de gestație
PSO – proceduri standarde operaționale existente în laborator

ADNOTARE

Negru Ion

Optimizarea metodei de plastie în corecția chirurgicală a defectelor congenitale ale peretelui abdominal anterior

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2019

Structura tezei: Teza este expusă pe 128 pagini și este structurată în: introducere, 5 capitole, concluzii, recomandări, bibliografia conținând 324 surse bibliografice, fiind documentată cu 8 tabele, 73 figuri și 20 anexe.

Cuvinte cheie: Defecte congenitale ale peretelui anterior abdominal, sindrom de dismotilitate intestinală persistentă, grefe biologice, intervenție reconstructivă.

Domeniul de studiu: chirurgie pediatrică.

Scopul lucrării: Ameliorarea rezultatelor tratamentului afecțiunilor malformative ale peretelui abdominal prin elaborarea și testarea unor xenogrefe biologice.

Obiectivele studiului au inclus evaluarea rezultatelor clinico-paraclinice ale afecțiunilor malformative ale peretelui abdominal cu identificarea factorilor de risc congenitali și dobândiți care au influențat prognosticul bolii; stabilirea rolului modificărilor morfohistologice a țesuturilor loco-regionale și estimarea lor în asocierea unor complicații postoperatorii; studierea modificărilor histopatologice ale anselor intestinale modificate și rolul lor în etiopatogenia, evoluția și exodul gastroschisisului la nou-născuți; analiza comparativă a tehnicilor chirurgicale utilizate în afecțiunile malformative ale peretelui abdominal anterior ca argument pentru testarea unor grefe biologice care ar putea fi utilizate în plastie; argumentarea morfopatologică a avantajelor și dezavantajelor utilizării grefelor biologice decelularizate în tratamentul chirurgical al afecțiunilor malformative ale peretelui abdominal anterior în model experimental.

Inovația și originalitatea științifică a rezultatelor obținute. A fost stabilită incidența malformațiilor congenitale asociate cu gastroschisis și omfalocel, cât și al altor factori de risc care au influențat semnificativ evoluția nefavorabilă a bolii. Au fost estimate modificările morfopatologice ale anselor intestinale eviscerate la nou-născuți. S-au studiat particularitățile morfopatologice regionale ale defectului congenital al peretelui abdominal la nou-născuți cu gastroschisis și omfalocel. A fost determinată eficiența comparativă argumentată morfopatologic a utilizării diferitor grefe bioprotetice în reconstrucția experimentală a defectelor peretelui abdominal.

Problema științifică importantă soluționată în teză constă în analiza comparativă a eficienței membranei amniotice, pericardului bovin, fasciei bovine și a peritoneului parietal bovin în reconstrucția defectelor peretelui abdominal cu scop de ameliorare a rezultatelor tratamentului chirurgical al acestor malformații.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a rezultatelor. A fost constatat spectrul modificărilor structurale ale anselor intestinale eviscerate responsabile pentru dereglările persistente de peristaltism și tranzit intestinal. A fost descrisă structura arhitecturală și procesele reparative ale sacului embrional, justificând conduita conservativă în omfalocelul major și gigant cu proporție viscerabdrominală. A fost efectuată o constatare comparativă a stabilității membranei amniotice prelucrată cu glutaraldehidă sau formalină și cea criopreservată în cazurile de utilizare în calitate de substituent temporar al peritoneului în defectele abdominale. A fost stabilită biocompatibilitatea și biorezistența peritoneului bovin parietal fixat în formaldehidă 0,5% și decelularizat în închiderea defectelor majore ale peretelui abdominal în model experimental, cât și dezavantajele neoperitoneului format după înlocuirea treptată a implantului. S-a constatat că utilizarea grefei de pericard bovin oferă o rezistență acceptabilă cu proprietăți de stabilizare a peretelui abdominal, iar acțiunea iritantă și inflamatorie nesemnificativă a grefelor de fascie bovină preservată în formaldehidă asupra anselor intestinale permite utilizarea ei în închiderea defectelor fasciale abdominale, fiind plasată în contact direct cu conținutul abdominal.

Rezultatele cercetărilor efectuate la tema tezei au fost reflectate în 14 lucrări științifice, inclusiv 9 articole.

АННОТАЦИЯ

Негру Ион

Оптимизация метода пластической хирургической коррекции врожденных дефектов передней брюшной стенки

Кандидатская диссертация по медицине, Кишинев, 2019

Структура диссертации: Диссертация содержит 128 страницы и составлена из: введения, 5 глав, выводов, рекомендаций, библиографии, содержащей 324 библиографических источников, 8 таблиц, 73 фигуры и 20 приложения.

Ключевые слова: врожденные дефекты передней брюшной стенки, синдром персистентного нарушения кишечной моторики, биологические трансплантаты, реконструктивное вмешательство.

Специальность: Детская хирургия.

Цель статьи: Улучшение результатов лечения врожденных заболеваний брюшной стенки путем разработки и тестирования биологических ксенотрансплантов.

Задачи исследования: Задачи исследования включали оценку результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований детей с аномалиями развития передней брюшной стенки, с выявлением врожденных и приобретенных факторов риска, которые повлияли на прогноз заболевания; определение роли морфогистологических изменений регионарных тканей и их оценка в ассоциации послеоперационных осложнений; изучение гистологических изменений в поражённых петлях кишки и их роль в этиопатогенезе, эволюции и исходе гастрошизиса у новорожденных; сравнительный анализ хирургических методов лечения используемых при лечении аномалий передней брюшной стенки как аргумент для тестирования биологических имплантатов, который может быть использован в пластики; морфогистологическая аргументация преимуществ и недостатков в использовании биологических имплантатов в хирургическом лечении аномалий передней брюшной стенки в эксперименте.

Инновация и научная оригинальность полученных результатов. Была установлена частота врожденных пороков развития связанных с гастрошизисом и омфалоцеле, а также другие факторы риска, которые значительно повлияли на неблагоприятное прогрессирование заболевания. Были изучены морфопатологические изменения висцерированных кишечных петель у новорожденных с гастрошизисом. Были изучены региональные морфопатологические особенности врожденного дефекта брюшной стенки у новорожденных с гастрошизисом и омфалоцеле. Была определена и морфологически обоснована сравнительная эффективность использования различных биозащитных трансплантатов при экспериментальной реконструкции дефектов брюшной стенки.

Важная научная задача рассматриваемая в данной работе является значительный и сравнительный анализ эффективности амниотической мембраны, бычьего перикарда, бычьей фасции и бычьей париетальной брюшины при реконструкции дефектов брюшной стенки с целью улучшения результатов хирургического лечения этих пороков развития.

Теоретическая значимость и прикладная ценность результатов. Был обнаружен спектр структурных изменений в выпотрошенной кишечной петле ответственной за персистентные расстройства кишечной перистальтики и транзита. Было описано архитектурное строение и репаративные процессы зародышевого мешка, при обосновании консервативного подхода в крупном и гигантском омфалоцеле с висцерально-абдоминальной пропорцией. Была определена сравнительная стабильность амниотической мембраны, которая была обработана глутаральдегидом или формалином и криоконсервированная в случае использования в качестве временного заместителя брюшины в брюшных дефектах. Были установлены биосовместимость и биостойкость бычьей париетальной брюшины обработанная в 0,5% формальдегида и децелюляризация при закрытии крупных дефектов брюшной стенки на экспериментальной модели, а также недостатки необрюшины образованной путем постепенной замены имплантата. Было обнаружено что использование трансплантата бычьего перикарда обеспечивает приемлемые свойства устойчивости и стабилизации брюшной стенки, а незначительное раздражающее и воспалительное действие трансплантатов бычьих фасций сохраненных в формальдегиде на кишечную петлю позволяет ее использование в закрытии дефектов фасции брюшной полости, находясь в прямом контакте с брюшным содержимым.

Результаты исследований на тему диссертации были отражены в 14 научных статьях, в том числе 9 статьи.

ANNOTATION

Negru Ion

Optimization of the plastic surgery methods in the surgical correction of congenital defects of the anterior abdominal wall

PhD thesis in medical sciences, Chisinau, 2019

Thesis structure: The thesis is exposed on 128 typewritten pages, it contains introduction, 5 chapters, conclusions, recommendations, 8 tables, 73 figures and 20 annexes. The bibliography includes 324 bibliographic references.

Key words: Congenital anterior abdominal wall defects, persistent intestinal dysmotility syndrome, biological grafts, reconstructive intervention.

Field of study: Pediatric surgery.

Purpose of the study: Improving the treatment results of malformative pathology of the abdominal wall by developing and testing biological xenografts.

Objectives of the study: The objectives of the study included the evaluation of the clinical results of abdominal wall malformations with the identification of congenital and acquired risk factors that influenced the prognosis of the disease; establishing the role of morphohistological changes of loco-regional tissues and their estimation in the association of postoperative complications; studying the histopathological changes of the modified intestines and their role in the etiopathogenesis, evolution and exodus of gastroschisis in neonates; comparative analysis of surgical techniques used in anterior abdominal wall malformations as an argument for testing of some biological grafts that could be used in plastics; morphopathological argumentation of the advantages and disadvantages of decellularized biologic grafts used in the surgical treatment of malformative diseases of the anterior abdominal wall in the experimental model.

Innovation and scientific originality of the results obtained. The incidence of congenital malformations associated with gastroschisis and omphalocele was determined, as well as other risk factors that significantly influenced the unfavorable disease evolution and the increased mortality rate in these serious malformations. The morphopathological changes of the eviscerated intestinal loops in neonates with gastroschisis and their role in the pathogenesis of persistent disturbances of bowel peristalsis and intestinal transit were evaluated, as well as a complex evaluation of the regional morphopathological features of the congenital abdominal wall defect in neonates with gastroschisis and omphalocele. The comparative and morphologically justified efficiency of use of various bioprotective allografts in the experimental reconstruction of the abdominal wall defects was determined.

The important scientific problem solved in the thesis consists in the comparative analysis of the efficiency of the amniotic membrane, bovine pericardium, bovine fascia and bovine parietal peritoneum in the reconstruction of the abdominal wall defects in order to improve the results of the surgical treatment of these malformations.

Theoretical significance and applicative value of the results. The spectrum of structural changes of eviscerated intestinal loops responsible for persistent bowel peristalsis and intestinal transit disorders was found. The architectural structure and reparative processes of the embryonic sac was described, justifying the conservative tactics in major and giant omphalocele with visceroparietal proportion. There was made a comparative finding of the stability of the amniotic membrane treated with glutaraldehyde or formalin, and cryopreserved amniotic membrane as a temporary substitute for the peritoneum in abdominal defects. The biocompatibility and bioresistance of the parietal bovine peritoneum treated in 0.5% formaldehyde was determined and decellularized parietal bovine peritoneum in the closure of the major abdominal wall defects in experimental model, as well as the disadvantages of the neoperitoneum formed after the gradual replacement of the implant. It has been found that the use of the bovine pericardium graft provides acceptable resistance with some properties of stabilizing the abdominal wall, and insignificant irritant and inflammatory action of the bovine fascia graft preserved in formaldehyde on intestinal loops allows its use in the closure of abdominal fascial defects, having direct contact with the abdominal contents.

The results of the thesis research were reflected in 14 scientific papers, including 9 reviewed articles.

NEGRU ION

**OPTIMIZAREA METODEI DE PLASTIE A DEFECTELOR
CONGENITALE ALE PERETELUI ABDOMINAL ANTERIOR**

321.14 - CHIRURGIE PEDIATRICĂ

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 20.03.2019

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar digital.

Tiraj 100 ex.

Coli de tipar.: 1,8

Comanda nr. 87

Centrul Editorial "Depol Promo" SRL

mun. Chișinău str. Independenței 40

e-mail: depol_promo2mail.ru

<http://www.digitalprint.md>

tel: 069170303 / 022573432