

**MINISTERUL SANĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE
TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.36/.361-007-053.1-089-053.2(043.2)

GHEORGHE GÎNCU

**MANAGEMENTUL MEDICO-CHIRURGICAL ÎN MALFORMAȚIILE
CONGENITALE ȘI AFECȚIUNILE CHIRURGICALE ALE SISTEMULUI
HEPATO-BILIAR LA COPII**

321.14 – CHIRURGIE PEDIATRICA

Teza de doctor habilitat în științe medicale

Consultant științific:

Gudumac Eva,

Acad. dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Consultant științific:

Razumovschi Alexandr,

Acad. dr. hab. șt. med., prof. univ., Moscova

Autor:

Gîncu Gheorghe

Chișinău, 2025

©Gîncu Gheorghe, 2025

CUPRINS

ADNOTARE	5
ANNOTATION	6
PEȘIOME	7
LISTA TABELELOR	8
LISTA FIGURILOR	10
LISTA ABREVIERILOR	18
INTRODUCERE	20
1. CARACTERISTICA DE ANSAMBLU A MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ȘI AFECȚIUNILOR CHIRURGICALE ALE SISTEMULUI HEPATO-BILIAR LA COPII	33
1.1. Sindromul de colestază – noțiuni, epidemiologie, etiologie, diagnostic.....	33
1.2. Atrezia căilor biliare	39
1.3. Chistul congenital de coledoc	47
1.4. Sindromul de hipertensiune portală la copii	51
1.5. Concluzii și sinteze la capitolul 1	71
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	73
2.1. Metodologia cercetării. Caracteristica generală a cercetării, design-ul studiului, criterii de includere/excludere	73
2.2. Caracteristica clinică.....	76
2.3. Metode de investigație	79
2.4. Metode de prelucrare statistică a rezultatelor	83
2.5. Sinteza capitolului.....	84
3. PROFILUL CLINICO-PARACLINIC AL COPIILOR DIAGNOSTICAȚI CU COLESTAZĂ NEONATALĂ: EVALUAREA STRUCTURII NOZOLOGICE, METODELOR DIAGNOSTICE ȘI DE MANAGEMENT.....	86
3.1. Caracteristica generală a copiilor cu colestază neonatală	86
3.2. Caracteristica manifestărilor clinice, a indicilor de laborator și a investigațiilor instrumentale.....	89
3.3. Abordări diagnostice și terapeutice inovatoare pentru sindromul CN și rezultatele aplicării acestora, tratamentul și evoluția pacienților cu CN	93
4. ATREZIA CĂILOR BILIARE LA COPII: TEHNICI ȘI METODE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT, EVALUAREA REZULTATELOR	96
4.1. Manifestările clinice, diagnosticul, evoluția și formele clinice ale ACB	98
4.2. Investigațiile de laborator și instrumentale utilizate în diagnosticul ACB	109
4.3. Diferențierea diagnostică a ACB	125
4.3.1. Managementul preoperator și tratamentul chirurgical al pacienților cu ACB	127
4.3.2. Transplantul hepatic	139

4.3.3. Managementul postoperator în ACB.....	141
4.4. Complicațiile postoperatorii la pacienții operați pentru ACB	143
4.5. Concluzii și sinteză la capitolul 4	150
5. CHISTUL CONGENITAL DE COLEDOC: ABORDĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE, EVALUAREA REZULTATELOR.....	152
5.1. Caracteristica generală, clasificare, manifestări clinice ale pacienților cu chistul congenital de coledoc	152
5.2. Diagnostic paraclinic și diferențial al CCC	160
5.3. Tratamentul medico-chirurgical al CCC.....	168
5.4. Concluzii și sinteză la capitolul 5	180
6. HIPERTENSIUNEA PORTALĂ LA COPII.....	182
6.1. Caracteristica de ansamblu a copiilor cu hipertensiune portală.....	182
6.2. HTP prehepatică	184
6.3. HTP intrahepatică	189
6.4. HTP suprahepatică	193
6.5. HTP mixtă.....	193
6.6. Etapele dezvoltării HTP	194
6.7. Manifestări clinice la copii cu HTP	209
6.8. Explorările paraclinice	213
6.9. Tratamentul HTP	229
6.9.1. Profilaxia primară a hemoragiei variceale în hipertensiunea portală	230
6.9.2. Tactica medico-chirurgicală în hemoragia acută la pacienții cu HTP	233
6.9.3. Tratamentul endoscopic în hemoragiile esofagiene	239
6.9.4. Profilaxia secundară a hemoragiei variceale	243
6.9.5. Tratamentul chirurgical al HTP.....	244
6.10. Concluzii și sinteză la capitolul 6	254
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	256
BIBLIOGRAFIE	261
ANEXE.....	278
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	286
CV-UL AUTORULUI.....	287

ADNOTARE

Gîncu Gheorghe „Managementul medico-chirurgical în malformațiile congenitale și afecțiunile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii”. Teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2025.

Structura tezei: Teza a fost expusă pe 300 de pagini: introducere, 6 capitole, concluzii și recomandări, bibliografia 279 surse, 8 anexe, 245 pagini text de bază, 178 de figuri, 29 de tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 74 de lucrări științifice, 4 brevete de invenție și 5 certificate de inovator.

Cuvinte-cheie: Colestază neonatală, atrezia căilor biliare, chistul congenital de coledoc, hipertensiune portală la copil, anomalii congenitale

Scopul studiului: Optimizarea tehnicilor de diagnostic și tratament în anomaliile congenitale și afecțiunile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii.

Obiectivele studiului: 1. Stabilirea incidenței anomaliilor congenitale și afecțiunilor chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copil. 2. Elaborarea procedeele de diagnostic a pacienților cu anomalii congenitale și afecțiuni chirurgicale ale sistemului hepato-biliar în scopul selectării perioadei optime de tratament chirurgical.

3. Elaborarea algoritmilor de diagnostic și prognozare a complicațiilor în anomaliile congenitale ale sistemului hepato-biliar la copil. 4. Aprecierea modificărilor hemodinamice, metabolice în hipertensiune portală la copil.

5. Estimarea eficacității algoritmilor de diagnostic și tratament propuse, în comparație cu procedeele nestandardizate de management. 6. Optimizarea tehnicilor chirurgicale în afecțiunile și anomaliile congenitale ale sistemului hepato-biliar în baza evaluării clinico-imagistice și bioumorale.

Noutatea științifică: În premieră în Republica Moldova a fost elaborat un model integrat de diagnostic și tratament bazat pe stratificarea pacienților, algoritmi de predicție a complicațiilor și tehnici chirurgicale, optimizând conduita terapeutică și chirurgicală în patologiiile hepato-biliare la copii.

Problema științifică importantă soluționată în teză: Lucrarea prezintă o analiză a anomaliilor congenitale și afecțiunilor chirurgicale hepato-biliare la copii, dezvoltând un algoritm inovator pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii portale, cu impact pozitiv asupra prognosticului, hemoragiilor digestive, morbidității și mortalității pediatrice.

Semnificația teoretică: Cercetarea a identificat factorii de risc și particularitățile clinice ale afecțiunilor hepato-biliare pediatrice, optimizând diagnosticul diferențial, abordarea terapeutică personalizată și monitorizarea evoluției prin investigații biochimice și imagistice. Algoritmul propus a redus complicațiile și durata spitalizării.

Valoarea aplicativă: Implementarea algoritmului inovator a permis diagnosticarea și corectarea rapidă a malformațiilor hepato-biliare, îmbunătățind tratamentele. Tehnicile minim invazive, susținute de imagistică modernă, au redus complicațiile și au accelerat recuperarea, iar standardizarea intervențiilor și șuntarea porto-sistemică au optimizat gestionarea hipertensiunii portale la copii.

Implementarea rezultatelor: Rezultatele studiului sunt aplicate în activitatea Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Acad. Natalia Gheorghiu”, Spitalul Clinic Municipal de Copii nr. 3 „Valentin Ignatenco” și spitalele clinice din Bălți și Cahul.

ANNOTATION

Gîncu Gheorghe, "Medical and Surgical Management of Congenital Malformations and Surgical Conditions of the Hepato-Biliary System in Children." Doctor Habilitated Thesis in Medical Sciences, Chişinău, 2025.

Structure of the thesis: The thesis consists of 300 pages, including an introduction, 6 chapters, conclusions and recommendations, a bibliography with 279 sources, 8 annexes, 245 pages of main text, 178 figures, and 29 tables. The results were published in 74 scientific papers, 4 patents, and 5 innovator certificate.

Keywords: Neonatal cholestasis, biliary atresia, congenital choledochal cyst, pediatric portal hypertension, congenital anomalies.

Study purpose: To optimize diagnostic and treatment techniques for congenital anomalies and surgical conditions of the hepato-biliary system in children.

Study objectives: 1. Establish the incidence of congenital anomalies and surgical conditions of the hepato-biliary system in children. 2. Develop diagnostic methods for patients with congenital anomalies and surgical conditions of the hepato-biliary system to determine the optimal timing for surgical treatment. 3. Create diagnostic algorithms and complication forecasting for congenital anomalies of the hepato-biliary system in children. 4. Assess the hemodynamic and metabolic changes in pediatric portal hypertension. 5. Evaluate the effectiveness of the proposed diagnostic and treatment algorithms compared to non-standardized management methods. 6. Optimize surgical techniques for congenital anomalies and hepato-biliary conditions based on clinical-imagistic and biochemical evaluations.

Scientific novelty: For the first time in Moldova, an integrated diagnostic and treatment model was developed, including patient stratification, complication prediction algorithms, and surgical techniques, optimizing therapeutic and surgical management of hepato-biliary pathologies in children.

Significant scientific problem solved: The study provides an analysis of congenital anomalies and surgical conditions of the hepato-biliary system in children, developing an innovative algorithm for the diagnosis and treatment of portal hypertension with a positive impact on prognosis, digestive hemorrhages, pediatric morbidity, and mortality.

Theoretical significance: The research identified risk factors and clinical features of pediatric hepato-biliary conditions, optimizing differential diagnosis, personalized therapeutic approaches, and disease monitoring through biochemical and imaging investigations. The proposed algorithm reduced complications and hospital stay duration.

Practical value: Implementing the innovative algorithm enabled rapid diagnosis and correction of hepato-biliary malformations, improving treatments. Minimally invasive techniques supported by modern imaging reduced complications and accelerated recovery, while standardizing interventions and porto-systemic shunting optimized the management of pediatric portal hypertension.

Implementation of results: The study results are applied in the activities of the National Scientific-Practical Center of Pediatric Surgery "Acad. Natalia Gheorghiu," the Municipal Children's Clinical Hospital No. 3 "Valentin Ignatenco," and the clinical hospitals of Bălţi and Cahul.

РЕЗЮМЕ

Гынку Георге «Медико-хирургическое ведение врожденных пороков и хирургических заболеваний гепатобилиарной системы у детей». Диссертация на соискание степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2025.

Структура диссертации: Работа изложена на 300 страницах, включая введение, 6 глав, рекомендации, библиографию с 279 источниками, 8 приложения, 245 страниц основного текста, 178 рисунков и 29 таблиц. Результаты были опубликованы в 74 научных работах, 4 патентах и 5 свидетельствах новатора.

Ключевые слова: Неонатальный холестаз, атрезия желчных путей, врожденная киста холедоха, портальная гипертензия у детей, врожденные пороки.

Цель исследования: Оптимизация методов диагностики и лечения врожденных пороков и хирургических заболеваний гепатобилиарной системы у детей.

Задачи исследования: 1. Определение распространенности врожденных пороков и хирургических заболеваний гепатобилиарной системы у детей. 2. Разработка методов диагностики пациентов с врожденными пороками гепатобилиарной системы для выбора оптимального времени хирургического лечения. 3. Создание алгоритмов диагностики и прогнозирования осложнений при врожденных пороках гепатобилиарной системы у детей. 4. Оценка гемодинамических и метаболических изменений при портальной гипертензии у детей. 5. Оценка эффективности предложенных диагностических и лечебных алгоритмов в сравнении с нестандартизированными методами. 6. Оптимизация хирургических техник при врожденных пороках и заболеваниях гепатобилиарной системы на основе диагностических данных.

Научная новизна: впервые в Республике Молдова разработана интегрированная модель диагностики и лечения, основанная на стратификации пациентов, алгоритмах и хирургических техниках, оптимизирующая терапевтический и хирургический подход при гепатобилиарных патологиях у детей.

Важная научная проблема, решенная в диссертации: Работа представляет собой анализ врожденных пороков и хирургических заболеваний гепатобилиарной системы у детей, разработав инновационный алгоритм диагностики и лечения портальной гипертензии, с положительным воздействием на прогноз, кровотечения из ЖКТ, детскую заболеваемость и смертность.

Теоретическая значимость: Исследование выявило факторы риска и клинические особенности гепатобилиарных заболеваний у детей, оптимизируя дифференциальную диагностику, персонализированные терапевтические подходы и мониторинг заболеваний через исследования. Предложенный алгоритм сократил осложнения и продолжительность госпитализации.

Практическая ценность: Внедрение инновационного алгоритма обеспечило быструю диагностику и коррекцию врожденных пороков гепатобилиарной системы, улучшив лечение. Минимально инвазивные техники, поддерживаемые современными визуализационными методами, снизили осложнения и ускорили восстановление, а стандартизация вмешательств и порто-системное шунтирование оптимизировали ведение при портальной гипертензии у детей.

Внедрение результатов: Результаты исследования применяются в работе Национального научно-практического центра детской хирургии “Acad. Natalia Gheorghiu”, Муниципальной детской клинической больницы № 3 “Valentin Ignatenco” и клинических больниц в Бельцах и Кагуле.

LISTA TABELELOR

Tabelul 3.1. Etiologia colestazei în grupul de studiu	90
Tabelul 3.2. Frecvența semnelor și simptomelor decelate la pacienții cu CN.....	90
Tabelul 3.3. Semnele clinice în dependență de cauza colestazei neonatale	91
Tabelul 3.4. Factorii de risc asociați colestazei neonatale în observațiile studiului.....	91
Tabelul 3.5. Indicii de laborator în patologii ce determină colestaza neonatală.....	92
Tabelul 3.6. Semnele ecografice prezente la copii cu CN.....	93
Tabelul 3.7. Schema vitaminoprofilaxiei/terapii la copii cu CN	95
Tabelul 4.1. Exprimarea clinică în dependență de forma ACB și vârsta copilului	102
Tabelul 4.2. Anomaliile și afecțiunile asociate ACB sindromale.....	104
Tabelul 4.3. Evoluția complicațiilor în dependență de forma ACB și vârsta copilului.....	105
Tabelul 4.4. Investigațiile clinico-paraclinice utilizate în diagnosticul ACB.....	106
Tabelul 4.5. Indicii hemoleucogramei al pacienților cu ACB.....	110
Tabelul 4.6. Modificările biochimice în ACB.....	113
Tabelul 4.7. Semnele USG caracteristice pentru ACB.....	115
Tabelul 4.8. Diagnosticul diferențial în atrezia căilor biliare cu patologii non-chirurgicale....	126
Tabelul 5.1. Simptomatologia CCC	156
Tabelul 5.2. Hemoleucograma CCC.....	157
Tabelul 5.3. Modificările biochimice în CCC în diagnosticul primar.....	158
Tabelul 5.4. Modificările biochimice în CCC în reintervențiile chirurgicale	159
Tabelul 6.1. Etiologia hipertensiunii portale prehepatice.....	185
Tabelul 6.2. Repartizarea bolnavilor cu HTP intrahepatică	189
Tabelul 6.3. Varicele în funcție de tipul evolutiv	208
Tabelul 6.4. Manifestări clinice în HTP	210
Tabelul 6.5. Hemoleucograma HTP prehepatic	213

Tabelul 6.6. Hemoluecograma în HTP	213
Tabelul 6.7. Modificările biochimice în HTP.....	215
Tabelul 6.8. Incidența pacienților conform clasificării CHILD-PUGH	228
Tabelul 6.9. Ligaturarea endoscopică a varicelor esofagiene în dependență de forma HTP	232
Tabelul 6.10. Aprecierea severității HDS la copiii cu erupție variceală.	236

LISTA FIGURILOR

Fig. 3.1. Repartizarea după vârstă și gen a copiilor cu CN	87
Fig. 3.2. Reprezentarea grafică a pacienților cu CN pe genuri, în valori absolute și procentuale.	87
Fig. 3.3. Distribuția copiilor cu CN după reședință.....	88
Fig. 3.4. Greutatea la naștere a copiilor cu CN	88
Fig. 3.5. Vârsta de gestație a copiilor cu CN.....	89
Fig. 4.1. Indicii demografici pentru Republica Moldova	96
Fig. 4.2. Dinamica evoluției morbidității ACB	97
Fig. 4.3. Reprezentarea grafică a lotului copiilor cu CN.....	97
Fig. 4.4. Raport fete/băieți în ACB.....	98
Fig. 4.5. Raport urban / rural în ACB.....	98
Fig. 4.6. Formele clinice ale ACB	99
Fig. 4.7. Clasificarea Societății Japoneze de Chirurgie Pediatrică a ACB (anul 2000)	100
Fig. 4.8. Icter și hepatomegalie pronunțată (ACB)	101
Fig. 4.9. Sindromul hemoragipar (ACB).....	101
Fig. 4.10. Ascită cu evidențierea tabloului vascular abdominal (ACB).....	103
Fig. 4.11. Vârsta copiilor la stabilirea diagnosticului de ACB în perioada anilor 2000-2023	107
Fig. 4.12. Scalocolorometria (cardul de culoare a scaunului)	108
Fig. 4.13. Scaune acolice în ACB.....	108
Fig. 4.14. Asocierea sindromului hemoragic cu modificarea scaunului în ACB	109
Fig. 4.15. Sindromul Allagile	110
Fig. 4.16. Cordonul triunghiular la ecografie abdominală	115
Fig. 4.17. Vezica biliară aplaziată și lipsa coledocului la ecografie abdominală	115
Fig. 4.18. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică	117
Fig. 4.19. RMN în regim colangiografic	117

Fig. 4.20. Scintigrafia hepatică dinamică	118
Fig. 4.21. Infiltrație edematoasă și fibroză periportală accentuată.....	119
Fig. 4.22. Absența arborelui biliar intrahepatic în ACB embrionar	119
Fig. 4.23. ACB cu aplazia pancreasului	119
Fig. 4.24. Hemoragia intracerebrală	120
Fig. 4.25. Vezicula biliară hipoplaziată cu modificări fibrotice (H&E, x200).....	123
Fig. 4.26. Proliferarea ductală și trombi biliari (H&E, x200)	124
Fig. 4.27. Hipoplazia colecistului.....	129
Fig. 4.28. Colecistocolangiografia intraoperatorie	129
Fig. 4.29. Fibrozarea periportală în ACB	129
Fig. 4.30. Colecistocolangiografie intraoperatorie	129
Fig. 4.31. Prepararea plăcii ductale	130
Fig. 4.32. Aplicarea anastomozei intestinale termino-lateral	130
Fig. 4.33. Anastomoză pe ansa Roux	130
Fig. 4.34. Colecist dimensional normal în ACB cu diminuarea dimensională postalimentară...131	
Fig. 4.35. Cordoane fibroase în locul căilor biliare extrahepatice.....	131
Fig. 4.36. Redarea dimensională în aplicarea portoenterostomie (T-L și T-T) la copii	132
Fig. 4.37. Tratament chirurgical la pacienții cu ACB	133
Fig. 4.38. Mortalitatea la pacienții cu ACB.....	134
Fig. 4.39. Evoluția deceselor și a cazurilor tratate la bolnavii cu ACB.....	134
Fig. 4.40. Aplicarea anastomozei pe ansa Roux.....	137
Fig. 4.41. Aspect comparativ al copilului cu ACB în stare decompensată pre-transplant	140
Fig. 4.42. Aspect comparativ al copilului cu ACB la 8 ani post-transplant	140
Fig. 4.43. Durata spitalizării pacienților cu ACB	141
Fig. 4.44. Distribuția internărilor și reinternărilor a pacienților cu ACB	142

Fig. 4.45. Distribuția conform numărului de internări și reinternări în ACB.....	142
Fig. 4.46. Colangită septică postoperatorie	146
Fig. 4.47. Sindromul hepato-pulmonar în perioada postoperatorie	148
Fig. 5.1. Evoluția diagnosticului CCC după vârstă	152
Fig. 5.2. Raport după gen în CCC	153
Fig. 5.3. Structura lotului pacienților cu CCC după mediul de reședință, %	154
Fig. 5.4. Formele CCC conform clasificării Todani.....	154
Fig. 5.5. Repartiția conform clasificării Todani	155
Fig. 5.6. Distribuția conform localizării CCC	155
Fig. 5.7. Chist congenital de coledoc postnatal	160
Fig. 5.8. CCC la 1 an și 4 luni	160
Fig. 5.9. Chist congenital de coledoc la 6 luni	160
Fig. 5.10. CCC Todani Ia (sludge biliar, pacient 4 luni)	161
Fig. 5.11. CCC Todani Ib	161
Fig. 5.12. CCC Todani Ic	161
Fig. 5.13. CCC Todani IV	161
Fig. 5.14. CCC Todani 4a.....	162
Fig. 5.15. CCC Todani IV	163
Fig. 5.16. Boala Caroli (Todani V).....	163
Fig. 5.17. CCC Todani IV	164
Fig. 5.18. Boala Caroli (Todani V).....	164
Fig. 5.19. CCC Todani IV	164
Fig. 5.20. CCC Todani II.....	164
Fig. 5.21. CCC Todani Ic	165
Fig. 5.22. Boala Caroli	165

Fig. 5.23. Scintigrafie hepatică dinamică	166
Fig. 5.24. CCC Todani IV	168
Fig. 5.25. Disecția și prepararea chistului coledocian	168
Fig. 5.26. Prepararea chistului din interior	168
Fig. 5.27. Etapele exciziei CCC Todani 1	170
Fig. 5.28. Macropreparat postoperator CCC Todani 1a	170
Fig. 5.29. Lavajul porțiunilor proximală și distală a CCC	171
Fig. 5.30. Distribuția pacienților cu CCC conform tratamentului chirurgical.....	171
Fig. 5.31. Hepatico-jejuno-anastomoză T-L și T-T în CCC Todani I, IVb.....	173
Fig. 5.32. Coledocojejunoanastomoza în CCC	174
Fig. 5.33. Multiple concremente din lumenul căilor biliare superioare la copil de 1.5 ani.....	175
Fig. 5.34. Aspirația conținutului chistic	175
Fig. 5.35. Mobilizarea chistului.....	176
Fig. 5.36. Efectuarea portoenterostomiei Todani 4	176
Fig. 5.37. Colecist cu mucoasa hipertrofiată, hialinoza, reminiscențe de structuri glandulare mici chistice. Chist de coledoc cu pereți îngroșați și multiple structuri dispersate cu pattern microductal (H&E, x200).	178
Fig. 6.1. Diagnosticarea HTP după vârstă	182
Fig. 6.2. Repartiția HTP pe gen	183
Fig. 6.3. Repartiția HTP pe mediu de trai.....	183
Fig. 6.4. Repartiția HTP în dependență de forma clinică	184
Fig. 6.5. HTP prin aflus. Angiodisplazie aorto-v.lienală (diagnostic patomorfologic)	184
Fig. 6.6. Cateter de silicon pentru cateterizarea venei ombilicale	186
Fig. 6.7. Cateterul ombilical în vena cavă superioară	186
Fig. 6.8. Cateterul ombilical în atriul drept	186

Fig. 6.9. Cateterul ombilical în vena lienală.....	186
Fig. 6.10. Multiple ramificații ale venei portă.....	187
Fig. 6.11. Tromboza venei portă	187
Fig. 6.12. Bloc prehepatic, cavernom portal.....	188
Fig. 6.13. Tromboza venei portă, copil în vârstă de 16 luni.....	188
Fig. 6.14. Cavernom portal, copil în vârstă de 3 ani	188
Fig. 6.15. Repartiția pacienților cu HTP intrahepatică, în dependență de localizare	189
Fig. 6.166. HTP intrahepatică. Ciroza hepatică. Boala Wilson.....	190
Fig. 6.177. Ciroza hepatică virală.....	190
Fig. 6.188. HTP intrahepatic. Carcinom hepatocelular	190
Fig. 6.19. HTP presinusoidală. FCF. Pacient în vârstă de 8 ani	191
Fig. 6.20. HTP presinusoidală. Polichistoză hepatică.	191
Fig. 6.21. HTP intrahepatică sinusoidală. Ciroza autoimună	192
Fig. 6.22. HTP intrahepatică sinusoidală. Ciroza autoimună	192
Fig. 6.23. HTP intrahepatică postsinusoidală. FH periportală.....	192
Fig. 6.24. HTP intrahepatică postsinusoidală. Boala venoocluzivă.	192
Fig. 6.25. HTP suprahepatică. Sindromul Budd-Chiari	193
Fig. 6.26. HTP suprahepatică. Boala venoocluzivă.....	193
Fig. 6.27. HTP suprahepatică. Sindromul Budd-Chiari pretransplant.....	193
Fig. 6.28. HTP suprahepatică. Sindromul Budd-Chiari	193
Fig. 6.29. HTP forma mixtă hepatică și suprahepatică.....	194
Fig. 6.30. HTP forma mixtă prehepatică și hepatică	194
Fig. 6.31. Localizarea varicelor după nivel	195
Fig. 6.322. HTP intrahepatică. Boala venoocluzivă.....	197
Fig. 6.333. HTP intrahepatică. Ciroza biliară.....	197

Fig. 6.344. Dezvoltarea varicelor superioare, medii și inferioare în HTP	198
Fig. 6.35. HTP Forma mixtă. Deformare sinusoidală a venei mezenterice inferioare cu varice rectosigmoidale și hemoragii rectale pe parcursul a 12 ani	201
Fig. 6.36. HTP intrahepatică în fibroză hepatică	202
Fig. 6.37. HTP prehepatică cu redirecționarea fluxului sangvin în patul retroperitoneal	202
Fig. 6.38. HTP intrahepatică. Formarea colateralelor prin vasculogeneză.....	204
Fig. 6.39. HTP prehepatic segmentară. Tromboza venei splenice și infarctul splenic.....	205
Fig. 6.40. HTP prehepatic. Cavernom portal.....	205
Fig. 6.41. HTP prehepatic segmentară	206
Fig. 6.42. HTP prehepatic tromboza venei portă. Stare după splenectomie.....	206
Fig. 6.43. HTP prehepatic cu redirecționarea fluxului la nivelul superior	206
Fig. 6.44. HTP prehepatică cu splenomegalie pronunțată	209
Fig. 6.45. HTP intrahepatică complicată cu ascită	209
Fig. 6.46. Varice esofagiene gradul 2. Treimea inferioară a esofagului	211
Fig. 6.47. Varice esofagiene gradul 3. Treimea medie a esofagului	211
Fig. 6.48. Insuficiență hepatică complicată cu ascita. HTP intrahepatic (ciroza biliară)	211
Fig. 6.49. Vasculopatia peretelui toraco-abdominal în HTP intrahepatică	211
Fig. 6.50. Varice esofagiene în 1/3 superioară. Vârsta copilului 9 luni	217
Fig. 6.51. Varice esofagiene. Vârsta copilului 1 an și 3 luni.....	217
Fig. 6.52. Repartiția pacienților cu HTP după gradul varicelor esofagiene	218
Fig. 6.53. Cavernom portal.....	220
Fig. 6.54. Transformarea cavernoasă a venei porte	220
Fig. 6.55. Hiperplazia peretelui superior a vezicii biliare	220
Fig. 6.56. Doppler Duplex color a patului prehepatic cu aprecierea indicilor în HT	221
Fig. 6.57. Elastografia splinei cu aprecierea rigidității crescute în faza incipientă a HTP	223

Fig. 6.58. Elastografia hepatică cu aprecierea gradului patului de fibroză hepatică în HTP intrahepatic	223
Fig. 6.59. Elastografia hepatică cu aprecierea gradului de fibroză hepatică în HTP forma intrahepatică.....	224
Fig. 6.60. Mezentericoportografia. Bloc prehepatic cu redirecționarea fluxului sangvin în varicele esofagiene	225
Fig. 6.61. Mezentericoportografia (anomalii ale venelor viscerale). Paucitatea venoasă a patului splanhni.....	225
Fig. 6.62. Modelarea vascularizării splanhnice în HTP prehepatic	225
Fig. 6.63. Dereglări severe în vascularizarea hepatică în cadrul fibrozei congenitale severe a ficatului.....	227
Fig. 6.64. HTP intrahepatică în cadrul aplaziei lobului stâng al ficatului	227
Fig. 6.65. HTP selectivă cu tromboza venei lienale	227
Fig. 6.66. HTP intrahepatică în cadrul bolii venoocluzive a ficatului.....	227
Fig. 6.67. Sonda Blackmore pentru copii preșcolari, școlari și adolescenți	233
Fig. 6.68. Cateterul Foley și sonda Blackmore pentru stoparea hemoragiei până la 2 ani.....	233
Fig. 6.69. Varice esofagiene la EDS. Ligaturarea varicelor esofagiene	237
Fig. 6.70. Repartiția pacienților internați cu varice gradul II-III.....	240
Fig. 6.71. Șunturi HTP	246
Fig. 6.72. Schema șuntului mezoportal	247
Fig. 6.73. Rex-șunt în funcțiune	247
Fig. 6.74. Prepararea venei jugulare interne	247
Fig. 6.75. Redirecționarea fluxului sangvin în varicele esofagiene în HTP prehepatică	248
Fig. 6.76. Restabilirea perfuziei transhepatice după aplicarea șuntului mezoportal	248
Fig. 6.77. Aplicarea șuntului mezoportal	248

Fig. 6.78. Tratatamentul HTP.....	249
Fig. 6.79. Anastomoza spleno-renală	250
Fig. 6.80. Șuntul spleno-renal.....	250
Fig. 6.81. Etapele aplicării șuntului mezocaval.....	251
Fig. 6.82. Hemoragia acută din varicele gastrice	252
Fig. 6.83. Varice gastrice pe curbura mare a stomacului	252
Fig. 6.84. Rezecția în bloc a varicelor gastrice.....	252
Fig. 6.85. Splenectomia, hipersplenism cu deformități anatomice.....	252
Fig. 6.86. Șunt mezoportal funcțional	253
Fig. 6.87. Șunt mezoportal funcțional (1).....	253
Fig. 6.88. Șunt splenorenal funcțional (2)	254
Fig. 6.89. Șunt mezoportal funcțional (3).....	254

LISTA ABREVIERILOR

ACB – Atrezia căilor biliare
ACHB – Anomalii congenitale hepato-biliare
ALT – Alanin aminotransferază
APBDU – Uniune pancreatobiliară ductală anormală
AST – Aspartat aminotransferază
BD – Bilirubina directă
BI – Bilirubina indirectă
BT – Bilirubina totală
CCC – Chistul congenital de coledoc
CN – Colestaza neonatală
CPGRE – Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică
CT – Tomografie computerizată
FA – Fosfataza alcalină
FGDS – Fibrogastroduodenoscopie
GGTP – Gama-glutamil-transpeptidaza
HTP – Hipertensiune portală
IFN – Icter fiziologic neonatal
IRM – Rezonanță magnetică nucleară
MRCP – Colangiopancreatografie prin rezonanță magnetică
MCHB – Malformații congenitale hepatobiliare
OEVN – Obstrucția extrahepatică a venei portă
PELD - Pediatric End-stage Liver Disease
PFIC – Colangită familială intrahepatică progresivă
RSFN – Rata de Supraviețuire a Ficatului Nativ
SC – Sindrom de colestază
SH – Scintigrafia hepatică
SHD – Scintigrafia hepatică dinamică
SHP – Sindromul hepato-pulmonar
SHR – Sindromul hepato-renal
ȘPS – Șunt porto-sistemic
TIPSS – Șuntul porto-sistemic intrahepatic trans-jugular
TPGS – Polietilenglicolul 1000 succinat

USG – Ultrasonografie

VEGDS – Videoesofagogastroduodenoscopia

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate. Anomaliile congenitale și afecțiunile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copil constituie unul din cele mai complicate compartimente ale chirurgiei pediatrice și prezintă o cauză majoră a morbidității și mortalității în societatea contemporană, fiind și o problemă importantă socio-economică. Actualitatea acestei probleme este impusă de evoluția, complicațiile asociate și prognosticul nefavorabil al patologiilor hepato-biliare, fiind totodată a șasea cauză a letalității și a opta după efectul economic [184; 237; 246].

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, letalitatea în patologiile zonei hepato-bilio-pancreatice are o tendință spre creștere, fapt ce justifică necesitatea studiilor aprofundate în domeniul dat. Marea majoritate a autorilor [10,91,245] confirmă numeroasele complicații survenite, care fac ca în 50% din cazuri evoluția să fie trenantă, necesitând un tratament medical și chirurgical prompt, intensiv, personalizat. Aceasta justifică interesul larg și permanent pentru buna cunoaștere a acestei patologii. Chiar dacă în ultimele decenii s-au elaborat și dezvoltat tehnici și metodologii care favorizează diagnosticul precoce cât și profilaxia complicațiilor, acestea sunt insuficiente rămânând în continuare la stadiul de deziderat, având la bază cel puțin trei factori - patologia, pacientul, medicul – care influențează direct și indirect evoluția bolii, determinând incontrollabilitatea științifică previzibilă a diagnosticului. Studiile recente ne demonstrează că cercetările anilor 1990-2000 rămân actuale și până în prezent, atât la nivel global cât și la noi în R. Moldova [10; 76]. Menționăm la necesitatea unei sinteze a studiilor efectuate în anomaliile congenitale și afecțiunile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii cât și elaborarea noilor tehnici de diagnostic și tratament.

În literatura de specialitate sunt raportate date concludente care menționează că anomaliile congenitale ale sistemului hepato-biliar sunt rezultatul tulburărilor în perioada embriologică, fapt demonstrat de particularitățile clinice, morfopatologice și de prognosticul evolutiv divers, care constituie o problemă medico-chirurgicală severă științifică și medico-practică. Astfel, modificările zonei hepato-biliare în perioada de embriogeneză duc alterări severe în structura anatomo-funcțională a ficatului urmată de dereglarea tuturor funcțiilor hepatice.

Rămâne o problemă până în prezent embriologia malformativă a sistemului hepato-biliar. Amprenta modificărilor congenitale poate fi exprimată mult mai tardiv chiar dacă sunt prezente antenatal sau în perioada neo-natală, lăsând în umbră cauza apariției diverselor variații a anomaliilor sistemului hepato-biliar. Statisticile arată că specificarea variantelor comune, dar și a celor alternative ale modificărilor embriologice rămâne discutabilă.

Marea majoritate a autorilor [21,61,82,185] preocupați de corecția anomaliilor congenitale a sistemului hepato-biliar, susțin unanim că descifrarea etiologică a patologiilor sistemului hepato-biliar, dar și diagnosticul precoce, modalitățile tratamentului medico-chirurgical și termenul optim de rezolvare chirurgicală, sunt departe de a fi soluționate. Studiile arată că aceste dificultăți sunt condiționate atât de etiologia multifactorială, cât și de prezența unei game foarte largi de patologii, care au la bază sindromul de colestază, au o evoluție ocultă, dar și manifestări clinice specifice.

Asocierea cu multiple anomalii ale sistemului cardiovascular, a aparatului digestiv, sistemului nervos central, reno-urinar și a locomotorului ne indică tulburări în embriogeneză care pot avea ca factor cauzal stări genetice, infecțioase, hormonale, dar și influența factorilor externi.

Studiile actuale, pe loturi mari de pacienți demonstrează multitudinea și diversitatea situațiilor patologice care evoluează într-un spațiu anatomic relativ restrâns subhepatic, impunând necesitatea de a discuta diversele tehnici chirurgicale și variantele acestora din punctul de vedere al realizării lor.

Diversitatea rezultatelor cercetărilor științifice pe problema afecțiunilor sistemului hepato-biliar la copil, ne demonstrează încă o dată actualitatea acestui studiu, confirmând și mai mult necesitatea rezolvării chiar și parțiale la etapa actuală. Astfel, în pofida studiilor recente, etiopatogenia, fiziopatologia, diagnosticul și tactica chirurgicală în anomaliile și afecțiunile sistemului hepato-biliar rămân insuficient elucidate. În practica chirurgicală lipsesc studii complexe care ar permite stabilirea diagnosticului clinic, imagistic, biochimic și imunologic care ar putea aborda atât rolul unui diagnostic precoce, cât și a profilaxiei complicațiilor și a prevenirii instalării insuficienței hepatice.

În literatura de specialitate se întâlnesc studii clinico-paraclinice divizate, fragmentate care nu permit diversificarea metodologică a modificărilor intrahepatice, reieșind din particularitățile anatomo-fiziologice și clinice, de multitudinea aspectelor medico-chirurgicale în sindromul de colestază, a disfuncției hepato-celulare care duc la instalarea hipertensiunii portale la copil. În pofida creșterii ponderale a patologiilor sistemului hepato-biliar, nu este suficient elucidată structura nozologică, frecvența, rolul anomaliilor congenitale, dereglărilor genetice și metabolice ce conduc la apariția sindromului HTP.

Există studii controversate referitor la valoarea diagnostică a tehnicilor imagistice, metodelor chirurgicale de tratament, necesitatea aplicării șuntului porto-sistemic și stabilirea criteriilor transplantului hepatic. Majoritatea autorilor [62,77,95,116] menționează că până în prezent nu este definitivată durata tratamentului conservator și al celui chirurgical, selectarea vârstei oportune pentru intervenția chirurgicală, dar și conduita pregătirii preoperatorii și a programului de recuperare postoperatorie.

Diversitatea manifestărilor clinice nu întotdeauna reflectă gradul dereglărilor homeostatice în instalarea sindromului de hipertensiune portală la copii. Asocierea intoxicației cronice, hiperbilirubinemiei, hipertensiuni hepatice urmate de dereglarea barierelor imunobiologice, metabolismului proteic, mediatorilor lipidici, hidroelectrolitici, cât și debutul afectării sistemului nervos central necesită un studiu aprofundat.

Sunt departe de a fi soluționate atât rolul modificărilor sistemului neurohormonal, endocrin, radicalilor oxidotoxici în instalarea encefalopatiei hepatice la copil, cât și profilaxia lor.

Obținerea rezultatelor curative compromise influențează negativ, atât elaborarea metodelor de diagnostic, dar și tehnicilor medico-chirurgicale de tratament fapt ce atestă sporirea morbidității, letalității și invalidizării la copii.

Studiile arată că HTP prezintă factorul etiologic de bază care determină indicațiile rezolvării chirurgicale. Menționăm că managementul medical și tactica tratamentului chirurgical depind în mare măsură de forma blocului circulator, de starea funcțională a ficatului și stadiul de activare celulară în patologia dată. În literatura modernă a autorilor autohtoni [36,81,84,95] sunt abordate, atât aspectul clinic cât și modificările hepatice în afectarea sistemului hepato-biliar, dar puține fragmente sunt elucidate cu rezultate și eficacitatea tratamentului chirurgical a copiilor cu sindromul HTP evaluat în timp.

Ameliorarea rezultatelor tratamentului în anomaliiile congenitale și afecțiunile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii prin optimizarea tehnicilor de diagnostic în maladii chirurgicale este piatra de temelie în chirurgia pediatrică. Este oportună necesitatea elaborării unui algoritm de diagnostic și tratament, care ar permite nu numai diferențierea diferitor forme a HTP, dar și aprecierea stării funcționale hepatice, rezolvare chirurgicală, tratament și variantele optime de corecție a HTP.

În formele HTP intrahepatice marea majoritate a autorilor la nivel global [91,95,164] preferă operațiile de deliberare, ca transecția esofagului și a stomacului cu devascularizarea acestor zone.

Sunt preferate, în cazurile excepționale, de urgență gastrotomia, cu suturarea venelor și regiunilor cardiace esofagiene. Unii autori [95,106,216] nu exclud această tactică și în intervențiile programate. Totodată, intervențiile date nu reduc hipertensiunea portală și prezintă un efect temporar, nu reduc recidivele episoadelor hemoragice gastro-esofagiene.

Este demonstrat că anastomozele porto-sistemice reduc substanțial HTP, rezolvând problema. În mai multe lucrări [59,95,118,215] se menționează că anastomozele porto-sistemice în hipertensiunea portală prehepatică cu păstrarea organelor au prioritate substanțială față de cele porto-sistemice cu splenectomie.

În numeroase cercetări [53,169,212] este argumentată părerea de reducere a fluxului portal după aplicarea șuntului porto-sistemic total care are un impact negativ asupra funcției ficatului la copil și poate provoca encefalopatia, conducând la progresul insuficienței hepatice cronice și deces.

Reieșind din cele relatate, tehnicile de dozare a diminuării fluxului hepatic, cu păstrarea perfuziei transhepatice are menirea de ameliorare a rezultatelor de șuntare porto-sistemică. Un rol important îl are mărimea și unghiul de înclinație a șuntului porto-sistemic, fapt ce ar păstra perfuzia transhepatică. La nivel mondial nu este caracterizată funcția anastomozelor porto-sistemice cât și caracteristicile funcționale în dependență de nivelul aplicării șuntului, mărimea anastomozei vasculare, particularităților reconstructive la pacienții cu păstrarea sau înlăturarea splinei.

Reieșind din problemele abordate anterior, absența unui protocol definitivat european cât și în țară, argumentează actualitatea temei și necesitatea unui studiu clinico-paraclinic aprofundat multidisciplinar cu aprecierea vectorului complexului de cercetări științifice.

Scopul studiului:

Optimizarea tehnicilor de diagnostic și tratament în anomaliile congenitale și afecțiunile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii.

Obiectivele studiului:

1. Stabilirea structurii și incidenței anomaliilor congenitale și afecțiunilor chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii.
2. Elaborarea procedeeleor de diagnostic, de apreciere a gradului de afectare biologică a pacienților cu anomalii congenitale și afecțiuni chirurgicale ale sistemului hepato-biliar în scopul selectării perioadei optime de tratament chirurgical.
3. Elaborarea algoritmilor de diagnostic și prognozare a complicațiilor în anomaliile congenitale și afecțiunile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii.
4. Aprecierea modificărilor hemodinamice, metabolice în hipertensiunea portală la copii.
5. Estimarea eficacității algoritmilor de diagnostic și tratament elaborate în urma studiului, în comparație cu procedeele nestandardizate de management.
6. Optimizarea tehnicilor chirurgicale în afecțiunile și anomaliile congenitale ale sistemului hepato-biliar în baza evaluării clinico-imagistice, bioumorale.

Ipoteza de cercetare:

Integrarea unui model inovator de diagnostic și tratament pentru anomaliile congenitale și afecțiunile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii va conduce la rezultate terapeutice semnificativ îmbunătățite. Acest model presupune stratificarea pacienților în funcție de criterii clinico-evolutive, utilizarea algoritmilor de predicție a complicațiilor, precum și aplicarea

tehnicilor chirurgicale minim invazive susținute de investigații biochimice și imagistice avansate. Implementarea acestor elemente va permite o diagnosticare precoce, o abordare terapeutică personalizată și reducerea riscurilor asociate, cum ar fi hemoragiile digestive și complicațiile postoperatorii. Mai mult, optimizarea conduitei terapeutice va avea un impact direct asupra morbidității și mortalității pediatrice, oferind totodată o scurtare semnificativă a duratei spitalizării și o creștere a calității vieții pacienților. Această abordare integrată reprezintă o soluție superioară metodelor nestandardizate utilizate anterior, aducând o valoare adăugată domeniului medical prin standardizarea intervențiilor și aplicarea unor metode avansate de tratament chirurgical, adaptate particularităților fiecărui caz.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese:

Metodologia de cercetare utilizată în cadrul tezei se bazează pe integrarea unor tehnici avansate și multidisciplinare pentru a studia și trata anomaliile congenitale și afecțiunile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii. Structura investigațiilor a fost construită pe o abordare complexă, incluzând analiza clinică, investigațiile biochimice și imagistice, stratificarea pacienților în funcție de tipul, severitatea și vârsta acestora, precum și aplicarea algoritmilor inovatori pentru diagnosticarea precoce și prognoza complicațiilor. Alegerea acestor metode a fost justificată prin necesitatea de a optimiza conduita terapeutică și de a reduce incidența complicațiilor, morbiditatea și mortalitatea asociate.

Un aspect esențial al metodologiei a fost utilizarea investigațiilor imagistice avansate, cum ar fi ecografia, tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică, pentru a facilita diagnosticarea precisă a malformațiilor hepato-biliare și hipertensiunii portale pediatrice. Acestea au fost completate de investigații biochimice, care au oferit informații valoroase pentru evaluarea gradului de alterare biologică al pacienților și alegerea momentului optim pentru intervenția chirurgicală. Totodată, aplicarea tehnicilor chirurgicale minim invazive susținute de simularea computerizată a demonstrat eficiența în reducerea riscului complicațiilor postoperatorii și accelerarea procesului de recuperare.

Algoritmii de diagnostic și tratament elaborat în cadrul cercetării au fost validați prin comparația cu metodele nestandardizate utilizate anterior, demonstrând superioritatea lor în optimizarea abordării terapeutice. Standardizarea intervențiilor chirurgicale și elaborarea criteriilor etiopatogenetice și de vârstă au fost aplicate pentru a optimiza tehnicile chirurgicale și managementul hipertensiunii portale pediatrice. Aceste proceduri inovatoare au permis reducerea duratei spitalizării, a riscului hemoragiilor digestive și îmbunătățirea prognosticului general al pacienților.

Metodologia propusă se distinge prin caracterul integrat și inovator, fiind construită pe baza celor mai recente descoperiri în domeniul imagisticii medicale, bioumorelor și chirurgiei pediatrice. Rezultatele obținute confirmă eficacitatea acestei abordări multidisciplinare în tratarea patologiilor complexe ale sistemului hepato-biliar la copii.

Elementul științific inovator:

În cadrul studiului dat în premieră a fost elaborat un algoritm de diagnostic precoce la nou-născuți pentru atrezia căilor biliare, datorită utilizării metodelor și tehnologiilor avansate de imagistică, teste de laborator inovatoare sau chiar noi modalități de screening neonatal.

Explorarea factorilor de risc și etiopatologici, a datelor epidemiologice, a rolului influenței mediului înconjurător, în cadrul studiului, au permis de a eficientiza atât diagnosticul cât și selectarea tehnicilor chirurgicale în ACB.

Utilizarea noilor tehnici chirurgicale, a procedeeleor minim invazive în tratamentul atreziei căilor biliare la copii, ne-a permis de a obține un prognostic favorabil în afecțiunea dată.

Elaborarea și implementarea noilor strategii de management pre- și postoperator, cât și a programelor de îngrijire multidisciplinară, a strategiilor nutriționale individualizate, au contribuit la ameliorarea prognosticului la pacienții cu atrezie a căilor biliare.

În premieră, în baza studiului dat, dar și prin optimizarea strategiilor de imunosupresie, a fost elaborat programul de conduită pre- și post-transplant hepatic la copii cu ACB, fapt ce permite reducerea considerabilă a riscului de rejet hepatic.

Pentru prima dată a fost promovată colaborarea internațională și stabilit un parteneriat strategic cu centre de cercetare și clinici de înalt profesionalism, cât și stagii la locul de efectuare a transplantului hepatic, care au facilitat atât schimbul de cunoștințe, cât și experiența în selectarea tacticii medicale individualizate la copii cu atrezia căilor biliare. În cadrul studiului au fost stabilite parteneriate amiabile cu centre de cercetare din București-România, Roma-Italia, Barcelona-Spania, Paris-Franța, Istanbul-Turcia, etc. (Anexa 1).

În baza studiului dat au fost abordate strategii noi de tratament concentrate pe medicina diferențiată în funcție de caracteristicile individuale ale fiecărui pacient, ținând cont de profilul genetic, severitatea bolii, starea generală de sănătate și comorbidități.

În cadrul studiului a fost implementat un element inovator în abordarea interdisciplinară, cu integrarea organică a experienței medico-chirurgicale din diverse domenii - chirurgia transplantului hepatic, agenție de transplant, hepatologie, genetică, citologie, biologia moleculară și imagistică medicală, pentru o înțelegere aprofundată a etiopatogeniei bolii, cât și a opțiunilor terapeutice, care au avut un impact pozitiv semnificativ în ameliorarea calității vieții la copiii cu anomalii congenitale hepato-biliare.

În premieră au fost implementate tehnici chirurgicale minim invazive, cum ar fi biopsia hepatică percutanată cu ghidare ecografică și elastografia hepatică tranzitorie în scopul reducerii riscului de complicații postoperatorii și ameliorării substanțiale a calității vieții și a rezultatelor postoperatorii.

A fost efectuată o analiză comparativă a manoperelor clinice, modificărilor morfologice hepatice în HTP și în malformațiile congenitale, dar și afecțiunilor chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii. Sunt elaborate criterii de diagnostic diferențial al malformațiilor congenitale la copii, algoritmul de diagnostic și tratamentul HTP în cadrul acestor patologii.

Acumularea experienței în tratamentul medico-chirurgical, ne-a permis în premieră de a efectua o analiză a rezultatelor diferitor șunturi porto-sistemice la copiii cu malformații congenitale și anomalii chirurgicale ale sistemului hepato-biliar, dar și a variantelor anastomozelor, în dependență de șuntarea fluxului portal cu păstrarea ori înlăturarea splinei, diametrului anastomozelor, dar și particularităților constructive.

A fost demonstrată superioritatea Rex-șuntului cu păstrarea splinei, cât și a șuntului mezo-portal cu autotransplantul venei jugulare interne, fapt ce a permis instalarea anastomozelor mijlocii cu păstrarea fluxului vascular magistral, păstrând, totodată, perfuzia porto-hepatică și menținând stabil starea funcțională a ficatului postoperator. S-a demonstrat că splenectomia concomitent cu aplicarea șuntului nu a influențat decompresia sistemului portal, nu a ameliorat funcția hepatică și nu a stabilizat procesul patologic, dar a crescut riscul trombozei patului splanhnic.

A fost confirmat rolul diametrului optimal al anastomozei porto-sistemice, fapt ce a permis păstrarea fluxului în vena portă, dar și perfuzia transhepatică, asigurând totodată funcționalitatea ficatului.

Însemnătatea practică a lucrării

Elaborarea și implementarea în practică a algoritmului de diagnostic a contribuit esențial la evaluarea precoce a afecțiunilor date, modificând considerabil rezultatul tratamentului chirurgical în anomalii congenitale hepato-biliare la copii.

Implementarea tacticii medico-chirurgicale inovatoare în tratamentul atreziei căilor biliare, forma intra-hepatică prin utilizarea tehnicilor avansate de imagistică, dar și de simulare computerizată au redus riscul complicațiilor postoperatorii, îmbunătățind semnificativ recuperarea pacienților.

Au fost elaborate criterii de diagnostic diferențial în anomalii congenitale și afecțiunile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii, și în baza lor a fost elaborat un algoritm de diagnostic și tratament în sindromul HTP, reieșind din datele etiologiei și mecanismelor patogenetice ale acestora. Prezentul algoritm de diagnostic constituie volumul minimal necesar de

examinări care permite în scurt timp și efektiv de a stabili diagnosticul, de a aprecia tactica de tratament și varianta optimală de corecție a HTP.

Au fost confirmate clinic și paraclinic diferite forme ale afecțiunilor congenitale și a anomaliilor chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copil. Datele cu examinările morfologice ale ficatului și căilor biliare, fapt ce a permis selectarea tacticii optime de tratament medico-chirurgical, dar și prognozarea rezultatelor tratamentului.

Datele clinice și paraclinice ale particularităților morfologice în cazul modificărilor sistemului hepato-biliar la copii au permis elaborarea noilor tactici de diferențiere a HTP în rezultatul acestor patologii.

Au fost elaborate și documentate cele mai optime variante de șuntare porto-sistemică și corecție a HTP în anomaliile congenitale și afecțiunile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii. S-a demonstrat clinic și paraclinic că unul dintre cele mai fiziologice șunturi este cel mezo-portal și cu autotransplantul venei jugulare interne cu diametrul mijlociu, iar la pacienții cu modificări anatomo-topografice s-a aplicat șuntul spleno-renal proximal latero-lateral, urmat mai apoi de șuntul mezenterico-caval cu caracteristicile date. Totodată, s-a constatat că riscul dezvoltării encefalopatiei după aplicarea corectă a șuntului a fost minimal.

Din studiul dat reiese că, aplicarea șunturilor porto-sistemice la bolnavii cu HTP prehepatică este eficace în profilaxia hemoragiilor gastro-esofagiene, totodată, în cazul HTP intrahepatice șuntul porto-sistemic poate preîntâmpina hemoragiile gastro-esofagiene dar nu și stabilizarea procesului patologic.

Am demonstrat că hemoragia gastro-esofagiană în ciroza hepatică a fost rar întâlnită, pe când probabilitatea dezvoltării encefalopatiei după șuntare rămâne înaltă, fapt ce necesită noi cercetări referitor la șuntarea sistemului portal în ciroza hepatică. Au fost stabilite criteriile care au permis aprecierea posibilității păstrării perfuziei porto-hepatice în anastomozele cu diametru mic, fapt ce a contribuit la profilaxia dezvoltării encefalopatiei hepato-portale și la progresia insuficienței hepatice cronice. În baza algoritmului elaborat au fost depistate complicațiile, dar și cauza deceselor postoperatorii.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

În studiul dat s-a realizat o analiză detaliată a anomaliilor congenitale și afecțiunilor chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii, cu stratificare după tipul de malformație, severitate și vârstă, comorbidități, anomalii asociate, etc.

Totodată, a fost calculată incidența specifică a sindromului de colestază, CCC, ACB, oferind o imagine mai clară a prevalenței afecțiunilor în rândul populației pediatrice.

Au fost detaliat analizați factorii de risc în instalarea HTP, fapt ce a contribuit la înțelegerea etiopatogeniei HTP la copii.

Au fost elaborate protocoale de diagnostic standardizate, care au avut la bază date clinice, imagistice și de laborator, pentru a identifica cu precizie modificările sistemului biliar și hepatocelular cu evaluarea severității lor în malformațiile congenitale hepato-biliare la copii.

Evaluarea biomarkerilor specifici a permis o apreciere importantă a gradului de alterare hepatocelulară la pacienții cu sindromul de colestază și HTP.

În atrezia căilor biliare a fost confirmat riscul complicațiilor și tactica medico-chirurgicală individualizată în scopul evitării tergiversării transplantului hepatic la copii.

Rezultatele studiului au permis elaborarea unui algoritm de diagnostic și de evaluare a erupțiilor variceale în hipertensiunea portală, având la bază datele clinice, imagistice, care au avut ca scop evitarea hemoragiilor tractului digestiv.

Algoritmul elaborat a permis de a identifica pacienții cu risc crescut de complicații, fapt ce a permis de a complexa tratamentul și a optimiza managementul postoperator.

În special, s-a demonstrat o acuratețe semnificativă a algoritmului în predicția complicațiilor postoperatorii în atreziile căilor biliare, în chistul congenital de coledoc, fapt ce a permis o mai bună planificare a strategiilor de tratament.

Cercetările indicilor hemodinamici și a proceselor metabolice asociate cu hipertensiunea portală la copii, au fost comparate cu cele clinice, imagistice, facilitând diagnosticul bine argumentat.

Analiza comparativă a algoritmului elaborat a demonstrat superioritatea lui față de metodele actuale de diagnostic și tratament.

Tehnicile chirurgicale minim invazive în corectarea anomaliilor congenitale ale sistemului hepato-biliar, au fost utilizate în baza unor criterii bine documentate care au condus la reducerea morbidității și mortalității postoperatorii.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.

La pacienții incluși în studiu au fost demonstrați factorii de risc, care au permis de a concretiza particularitățile clinico-evolutive, dar și paraclinice în afecțiunile hepato-biliare la copil.

În cadrul studiului a fost elaborat, obiectiv argumentat și implementat în practica curentă programul de diagnostic, diagnostic diferențial și de tratament medico-chirurgical etiopatogenetic la copiii cu sindromul de colestază, ACB, CCC și HTP.

Conduita diagnostic-curativă elaborată în baza studiului clinico-paraclinic multimodal ne-a permis diferențierea diagnostică și evaluarea efectivă a patologiilor sistemului hepato-biliar.

A fost demonstrat rolul investigațiilor biochimice și examinărilor paraclinice în scopul diagnosticului diferențial și evaluării în dinamică a pacienților cu afectare hepato-biliară.

Implementarea algoritmului de diagnostic și tratament etiopatogenetic în baza criteriilor de vârstă, particularităților anatomo-fiziologice cu afectarea sistemului hepato-biliar pe fondul comorbidităților a contribuit la evaluarea corectă a pacientului pediatric și, ca urmare, a diminuat timpul însănătoșirii, a redus complicațiile, letalitatea, invaliditatea, cu minimalizarea cheltuielilor pentru asistența medicală la acest contingent de bolnavi.

Au fost publicate recomandări metodice care reflectă malformațiile sistemului hepato-biliar ce sunt utilizate în practica curativă și cea metodică-didactică.

Implementarea rezultatelor.

Rezultatele studiului științific sunt utilizate în activitatea clinică și practică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Acad. Natalia Gheorghiu”, secția chirurgie toraco-abdominală, chirurgie urgentă, reanimare chirurgicală, diagnostic funcțional, urologie, nefrologie, gastro-enterologie, cât și în spitalul municipal nr. 3 „Valentin Ignatenco”, consultațiile municipale de copii din municipiul Chișinău, spitalele clinice regionale din Cahul și Bălți.

Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul congreselor, conferințelor, seminarelor și workshop-urilor atât naționale, cât și internaționale (sunt redată în CV-ul autorului).

Publicații.

În baza lucrării au fost publicate 1 monografie monoautor, 2 monografii colective, 7 articole în reviste științifice în reviste din străinătate recunoscute, 1 articol în reviste științifice în reviste de profil categoria B+, 6 articole în reviste științifice în reviste de profil categoria B, 6 articole în reviste științifice în reviste de profil categoria C, 5 articole în culegeri științifice în lucrările conferințelor științifice, 13 articole în culegeri științifice în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională, 1 articol în culegeri științifice în lucrările conferințelor științifice naționale, 6 teze în culegeri științifice în lucrările conferințelor științifice internaționale, 22 teze în culegeri științifice în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională, 1 teză în culegeri științifice în lucrările conferințelor științifice naționale, 3 lucrări științifico-metodice și didactice.

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele științifice obținute în cadrul acestui studiu sunt conforme cu metodologia științifică adecvată domeniului de cercetare, prezintă date și concluzii corect interpretate, aduc o

contribuție originală și valoroasă în aria tematică abordată, fiind confirmate prin obținerea a 4 adeverințe înregistrate la Agenția de Stat pentru Proprietate Intelectuală de Inovație.

1. **Seria OȘ, numărul de înscriere 8152.** Hipertensiunea portală. Managementul diagnostic-chirurgical optimizat al copiilor cu malformații congenitale în Republica Moldova.
2. **Seria OȘ, numărul de înscriere 8153.** Atrezia căilor biliare la copii. Optimizarea managementului diagnostic-chirurgical la copii cu malformații congenitale și afecțiunile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar în Republica Moldova.
3. **Seria OȘ, numărul de înscriere 8154.** Profilul clinico-paraclinic al copiilor diagnosticați cu colestază neonatală: evaluarea structurii nozologice, metodelor diagnostice și de management în Republica Moldova.
4. **Seria OȘ, numărul de înscriere 8155.** Managementul chistului congenital de coledoc la copii în Republica Moldova.

Și 5 certificate de inovator :

1. Algoritm de diagnostic și prognozare a complicațiilor în afecțiunile și malformațiile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii.
2. Tactica medico-chirurgicală în ACB la copii.
3. Optimizarea managementului diagnostic-chirurgical a pacienților cu risc crescut de complicații ale erupțiilor variceale în HTP.
4. Tactica medico-chirurgicală în HTP la copii.
5. Tactica medico-chirurgicală în chistul congenital de coledoc la copii.

Aplicarea rezultatelor cercetărilor în practică.

Rezultatele studiului științific, metodele complexe de diagnostic și principiile de tratament sunt aplicate în activitatea clinică și practică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Acad. Natalia Gheorghiu”, secția chirurgie toraco-abdominală, chirurgie urgentă, reanimare chirurgicală, diagnostic funcțional, urologie, nefrologie, gastro-enterologie, în activitatea spitalului clinic orășenesc Nr.13 „N.Filatov” din Moscova. Rezultatele, de asemenea, sunt aplicate în spitalul municipal nr.3 „Valentin Ignatenco”, consultațiile municipale de copii din municipiul Chișinău, spitalele clinice regionale din Cahul și Bălți și în procesul didactic-pedagogic al Catedrei de chirurgie, traumatologie și ortopedie, anesteziologie și reanimare pediatrică USMF “Nicolae Testemițanu”, al catedrei de chirurgiei pediatrică a Universității de Medicină „Н.И. Пирогов (РНИМУ)” din Moscova.

Sumarul compartimentelor tezei.

Introducerea tezei subliniază actualitatea și importanța problemei cercetate, anomaliile congenitale și afecțiunile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii, care reprezintă una dintre cele mai complexe și semnificative provocări ale chirurgiei pediatrice. Aceste afecțiuni constituie o cauză majoră a morbidității și mortalității, având un impact profund asupra sănătății publice și economiei. În acest context, lucrarea descrie scopul și obiectivele cercetării, noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute, valoarea lor științifică și aplicativă, precum și aprobarea acestora în cadrul diferitelor forumuri științifice. Totodată, se evidențiază necesitatea unor cercetări aprofundate pentru îmbunătățirea metodelor de diagnostic și tratament, aspect reflectat în sumarul compartimentelor tezei.

Capitolul 1. „Caracteristica de ansamblu a malformațiilor congenitale și afecțiunilor chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii”. Acest capitol oferă o descriere cuprinzătoare a malformațiilor congenitale și afecțiunilor chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii, analizând în profunzime etiologia, mecanismele patogenetice și factorii de risc asociați. De asemenea, sunt prezentate date epidemiologice relevante, care evidențiază prevalența acestor afecțiuni în diferite categorii de vârstă, alături de caracteristicile clinice specifice. Capitolul subliniază importanța diagnosticului precoce și aplicarea unor strategii de tratament adecvate pentru a preveni complicațiile pe termen lung, cu accent pe impactul asupra morbidității și mortalității pediatrice.

Capitolul 2. „Materiale și metode de cercetare”. Capitolul descrie metodologia utilizată în cadrul cercetării, incluzând selecția materialului de studiu, descrierea tehnicilor de imagistică avansată (ecografie, tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică) și investigațiile biochimice aplicate. Sunt detaliate metodele de stratificare a pacienților, care iau în considerare tipologia și severitatea afecțiunilor, alături de vârsta și starea biologică a acestora. Alegerea acestor metode este justificată prin necesitatea de a optimiza conduita terapeutică, de a reduce incidența complicațiilor și de a îmbunătăți rezultatele pe termen lung.

Capitolul 3. „Profilul clinico-paraclinic al copiilor diagnosticați cu coleastă neonatală: evaluarea structurii nozologice, metodelor diagnostice și de management”. În acest capitol sunt prezentate detalii legate de colestaza neonatală, o afecțiune complexă și cu potențial letal, analizând structura nozologică, caracteristicile clinice și evolutive ale pacienților. Se discută metodele diagnostice utilizate, inclusiv imagistica și testele biochimice relevante, și strategiile de management, cu accent pe personalizarea tratamentului pentru fiecare caz în parte. Importanța diagnosticului precoce este subliniată alături de rolul abordării terapeutice specifice în prevenirea complicațiilor severe.

Capitolul 4. „Atrezia căilor biliare la copii: tehnici și metode de diagnostic și tratament, evaluarea rezultatelor”. Acest capitol se concentrează pe analiza atreziei căilor biliare, una dintre cele mai grave afecțiuni ale sistemului hepato-biliar pediatric. Sunt detaliate tehnicile și metodele de diagnostic, precum și strategiile de tratament chirurgical, incluzând proceduri precum operația Kasai și transplantul hepatic. Capitolul evaluează rezultatele clinice ale intervențiilor, subliniind importanța identificării și tratării precoce pentru a îmbunătăți prognosticul și calitatea vieții pacienților.

Capitolul 5. „Managementul chistului congenital de coledoc: abordări diagnostice și terapeutice, evaluarea rezultatelor”. Capitolul analizează chistul congenital de coledoc, o afecțiune rară, dar cu implicații semnificative asupra sănătății pacientului. Sunt prezentate metodele diagnostice, inclusiv imagistica avansată, și strategiile de tratament chirurgical, cu accent pe excizia completă a chistului pentru a preveni complicațiile, inclusiv riscul de malignizare. Rezultatele tratamentului chirurgical sunt evaluate, subliniind eficacitatea abordării personalizate.

Capitolul 6. „Hipertensiunea portală la copii” Ultimul capitol analizează hipertensiunea portală pediatrică, o afecțiune complexă cu multiple cauze și consecințe severe. Se discută etiologia, manifestările clinice și metodele de diagnostic utilizate, inclusiv evaluarea biochimică și imagistică a modificărilor hemodinamice. Strategiile de tratament includ tehnici chirurgicale și management medical, iar evaluarea rezultatelor subliniază rolul intervenției precoce și abordării multidisciplinare în prevenirea complicațiilor severe.

Concluzii generale și recomandări sunt prezentate în detaliu, subliniind importanța optimizării tehnicilor de diagnostic și tratament în anomaliile congenitale și afecțiunile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copii. Studiul a demonstrat că utilizarea tehnicilor avansate de imagistică, investigațiile biochimice și metodele de stratificare a pacienților au contribuit semnificativ la îmbunătățirea prognosticului și reducerea complicațiilor asociate.

Concluziile generale subliniază necesitatea unui diagnostic precoce și a unui tratament personalizat pentru a preveni complicațiile severe. Studiul a evidențiat importanța colaborării internaționale și a parteneriatelor strategice cu centre de cercetare și clinici de înalt profesionalism, facilitând schimbul de cunoștințe și experiență în selectarea tacticii medicale individualizate.

Recomandările includ implementarea unor strategii de management pre- și postoperator, precum și a programelor de îngrijire multidisciplinară și nutrițională individualizată. Acestea au contribuit la ameliorarea prognosticului pacienților cu atrezie a căilor biliare și alte afecțiuni hepato-biliare. De asemenea, se subliniază necesitatea utilizării tehnicilor chirurgicale minim invazive pentru a reduce riscul de complicații postoperatorii și pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacienților.

1. CARACTERISTICA DE ANSAMBLU A MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ȘI AFECȚIUNILOR CHIRURGICALE ALE SISTEMULUI HEPATO-BILIAR LA COPII

1.1. Sindromul de colestază – noțiuni, epidemiologie, etiologie, diagnostic.

Cercetările din domeniu au demonstrat că colestaza este definită ca reducerea formării bilei sau a fluxului biliar, care este rezultatul retenției componentelor biliari atât în ficat, cât și în căile biliare. Conform etiologiei, este clasificată în colestază biliară (obstructivă, căi biliare extra- sau intrahepatice) și hepatocelulară (defect în transportul membranelor, embriogeneză, sau disfuncție metabolică) [70; 133].

Clinic la nou-născuți, sindromul de colestază sau colestaza neonatală (CN) este caracterizată prin icter, hiperbilirubinemie și scăderea sau absența drenării bilei în intestin. Este confirmat că CN nu este niciodată benignă comparativ cu icterul neonatal fiziologic care, de obicei, se poate rezolva într-o perioadă de 2 săptămâni postnatal, iar în caz contrar ne poate indica prezența unei afecțiuni subiacente severe [89]. Afecțiunea dată poate fi cauzată de o multitudine de cauze cum ar fi: anomalii congenitale hepato-biliare, bolile ereditare, infecții, dereglări metabolice, medicamente. Totodată, o gestionare promptă și adecvată este importantă în prevenirea complicațiilor pe termen lung, în special ciroza și insuficiența hepatică [70; 213].

La nivel global prevalența sindromului de colestază la nou-născuți constituie între 0,2 și 6,4 cazuri la 1000 de nou-născuți vii, dar poate varia în funcție de etnie, regiune geografică, dar și de factorii de risc. În SUA, ea reprezintă 1:2500 de nou-născuți vii, în Asia de Est-1:2000, Rusia- între 1,5 și 3 cazuri la 1000 de nașteri vii, România-1 la 1000 de nou-născuți vii [70; 132; 238]. În Republica Moldova-1.1 la 1000 nou-născuți vii.

Printre patologiile care se pot manifesta cu colestază neonatală, atrezia căilor biliare (ACB) reprezintă una dintre cauzele cele mai frecvente și mai severe, fiind raportate în 35-41% cazuri, urmată de etiologii non-ACB ca: colestaza familială intrahepatică progresivă 10%, naștere prematură 10%, afecțiuni metabolice și endocrine 9-17%, sindromul Alagille 2-6%, boli infecțioase 1-9%, mitocondriopatii 2%, sludge biliar 2% și în rest cauze idiopatice 13-30% [111; 144; 166]. Destul de frecvent etiologia rămâne necunoscută la mulți nou-născuți și poate fi asociată cu prematuritate, alimentație parenterală, infuzia intravenoasă de lipide de soia folosită în alimentația parenterală. S-a demonstrat că diagnosticul de colestază neonatală este în marea majoritate a cazurilor întârziat și vârsta medie la care este stabilit diagnosticul de ACB este de aproximativ 60 de zile în SUA și Germania [190; 243]. Reieșind din aceste considerente este necesar ca fracția bilirubinei conjugate să fie determinată la orice nou-născut, care prezintă icter

mai mult de 14 zile, dar și peste 21 de zile la nou-născuții prematuri cu sau fără scaun acolic, fapt care constată primul pas în diagnosticul de CN [89; 270].

Este confirmat științific că un nivel al bilirubinei conjugate care depășește 1 mg/dL (17 μ mol/L) atunci când bilirubina totală este mai mică de 5,0 mg/dL (85,5 μ mol/L), sau o fracție de bilirubină conjugată mai mare de 20% în contextul unei bilirubine totale >5,0 mg/dL, reprezintă markeri biologici concludenți pentru colestaza neonatală [89]. Totodată, unele studii sugerează că în primele cinci zile de viață, valorile bilirubinei conjugate de 0,3–0,4 mg/dL (aproximativ 5 μ mol/L) sau o proporție de 10% din bilirubina totală indică necesitatea excluderii colestazei neonatale [72]. În evaluarea diagnosticului, sunt reprezentative ultrasonografia dinamică pre- și postprandială, biopsia hepatică, precum și scintigrafia hepato-biliară. În cazurile neconcludente, următorul pas constă în efectuarea colangiografiei intraoperatorii sau a colangiopancreatografiei retrograde endoscopice (CPGRE) [89; 177].

O altă cauză de dezvoltare a CN este Sindromul Alagille (SA) determinat de mutații în gena JAG-1 (90%) sau în gena codificatoare a receptorului NOTCH-2 (10%). Manifestările clinice întâlnite în SA sunt: datele faciale tipice ca fruntea lată, ochi adânciți, bărbia ascuțită, fapt ce conferă feței un aspect triunghiular (77-98%), emriotoxonul ocular (61-88%), anomalii cardiace (85-97%) și vertebrele „în fluture” (39-87%) [121; 175; 234]. SA la histopatogenie hepatică prezintă paucitatea ducturilor biliare interlobulare și absența proliferării biliare ductulare întâlnite în AB.

Modificările chistice, ectatice a ducturilor biliare intra- și/sau extrahepatice, reprezintă încă o cauză a CN (2-3%), stări care necesită rezolvare chirurgicală [111] (malformații confirmate prin CPGRE și/sau CPRM). Astfel, debutul în perioada neonatală a colangitei sclerozante se va caracteriza la CPGRE printr-un grad diferit de modificări stenotice și dilatări focale ale căilor biliare intrahepatice cu rarefierea ramurilor segmentare [86].

Cercetările relevă că hepatita neonatală idiopatică cu celule gigante reprezintă un diagnostic diferențial important, stabilit după excluderea altor cauze de colestază neonatală (CN) [232]. De asemenea, entitățile nozologice non-colestatice, precum sindromul Dubin-Johnson și sindromul Rotor, trebuie diferențiate de CN, întrucât aceste afecțiuni se manifestă prin hiperbilirubinemie directă, însă fără afectarea excreției acizilor biliari serici. Diagnosticul și diferențierea acestora se realizează prin estimarea profilului coproporfirinelor urinare [102; 130; 214].

Mai mulți autori [48,89,111,180] au demonstrat că colestaza intrahepatică familială progresivă reprezintă un grup heterogen de tulburări autozomal recesive caracterizate prin mutații în genele sistemului de transport hepatocelular al acizilor biliari ce condiționează disfuncții în

formarea bilei. În jur de 10% din noi-născuții cu CN suferă de CIFP-1 și CIFP-2. Aceste două forme, de obicei, apar în primele luni de viață, pe când CIFP-3 debutează mai târziu în copilărie. O trăsătură caracteristică a acestor patologii este activitatea normală a GGT seric sau chiar scăzută în CIFP-1 și CIFP-2, dar crescută în CIFP-3 [89; 122].

CN este cauzată și de un șir de afecțiuni metabolice, printre cele mai des decelate fiind fibroza chistică (FC), carența de α 1-antitripsină. Copiii cu FC se prezintă mai des cu ileus meconial sau steatoree cu retard în dezvoltare, iar 5% din ei manifestă CN [220], fapt ce necesită stabilirea atât a datele anamnestice, caracterul alimentației, dar și momentul primei defecații, deoarece tranzitul de meconiu întârziat poate fi caracteristic pentru pacienții cu FC [70].

Modificările ereditare de sinteză a acizilor biliari se întâlnesc la peste 2% din copiii cu coleastă persistentă. Astfel, la acești copii colestaza este rezultatul producției inadecvate a acizilor biliari primari, fapt ce cauzează o acumulare a acizilor biliari aberanți hepatotoxici, dar și a metaboliților intermediari care și duc la afectarea fluxului biliar. Ca rezultat al dereglărilor enzimatică, are loc acumularea de metaboliți specifici, biomarkeri care sunt evaluați prin estimarea colanoizilor urinari (acizi biliari și alcoolii biliari), iar la majoritatea pacienților, medicația per os cu acizi biliari primari (acidul colic și nu ursodezoxicolic) duce la normalizarea funcției hepatice [88; 257]. Dezechilibrul metabolismului lipidic, inclusiv boala Gaucher și Nieman-Pick tip C reprezintă peste 1% din pacienții cu CN [89].

O serie de afecțiuni autozomal recisive ca boala Wolman și boala de depozitare a esterilor de colesterol sunt patologii rare cu o incidență estimată de 1 la 40000 de noi-născuți vii [264]. Este confirmat că ambele patologii au ca factor cauzal insuficiența lipazei acide lizozomale, enzimă responsabilă de degradarea esterilor colesterolici și a trigliceridelor. Deficitul acesteia determină creșterea nivelurilor serice de LDL și trigliceride, precum și acumularea intralizozomală a esterilor colesterolici, a trigliceridelor și a altor lipide în diverse țesuturi, în special în macrofage. Aceste patologii duc la steatoză microveziculară, fapt demonstrat de biopsia hepatică [89].

Studiile din domeniu au raportat date concludente care au confirmat că dereglările mitocondriale se manifestă timpuriu cu afectare hepatică, dar și a altor organe și sisteme ca cel muscular sau nervos etc. Un studiu recent a raportat că la peste 2% din copiii cu CN s-au decelat hepatopatii mitocondriale [111]. Pentru un diagnostic concludent, sunt necesare corelări între datele clinice, paraclinice, imagistice, histopatologice și imunohistochimice, inclusiv evaluarea biomarkerilor complexelor enzimatică ale lanțului respirator mitocondrial, atât în biopsia hepatică, cât și în cea musculară [89].

Totodată, colectarea corectă a datelor, anamnezei bolii, indicarea debutului icterului, a modificărilor pigmentației materiei fecale, în special scaune palide sau acolice și culoarea

hipercromă a urinei indică prezența ACB. Conform unui studiu, a fost confirmat că scaunele acolice au fost identificate de către lucrătorii medicali doar în 63% din cazuri [14]. Una dintre metodele care s-a dovedit a fi efectivă cu o sensibilitate de 95,2%, este folosirea unor cartonașe de culoare a scaunului, metodă ce a permis aprecierea pigmentației scaunului (scalocolormetria) [47].

Mai mulți autori [70,89,180] au demonstrat că, asocierea prematurității, imposibilitatea alimentării enterale, cu utilizarea de durată a nutriției parenterale ce conține lipide de soia poate duce la colestază, așa-numita colestază asociată nutriției parenterale. Fenomenul dat reprezintă un obstacol major în evaluarea unui nou-născut cu colestază, și este foarte util ca persoanele implicate în tratamentul acestor copii să aprecieze timpul și momentul inițierii nutriției parenterale în raport cu alte evaluări a concentrației de bilirubină directă în ser, în special dacă aceasta precede inițierea nutriției parenterale [70].

Palparea abdomenului poate decela, o hepatomegalie fermă, semn care va suspecta o afecțiune hepatică, inclusiv diagnosticul de atrezie biliară. Splenomegalia în atrezia biliară, clinic este decelată după 1 lună de la naștere, dacă este prezentă la o vârstă fragedă de 2-4 săptămâni, este necesar identificarea altor afecțiuni, cum ar fi tulburările de stocare a bilei sau boli hematologice.

Studiul dat denotă că evaluarea pacientului cu CN include estimarea multor biomarkeri în ser, care ar confirma afectarea funcției hepatice. Aceasta include măsurarea nivelurilor bilirubinei totale (BT), alaninaminotransferazei (ALT), aspartataminotransferazei (AST), fosfatazei alcaline (FA), gamma-glutamyltranspeptidazei (GGTP), timpului de protrombină (PT), raportului internațional normalizat (INR), glucozei, albuminei, precum și a markerilor suplimentari ai funcției renale, precum ureea și creatinina. Creșterea nivelului seric al AST, dar fără creșterea semnificativă a markerilor de ALT, BT sau BD indică preponderent un proces hematologic sau afecțiuni ale țesutului muscular. Este demonstrat că AST este o enzimă prezentă în eritrocite și miocite, iar concentrațiile de GGTP cresc în timpul colestazei și sunt în mod fiziologic mai ridicate la nou-născuți comparativ cu copiii mai mari [148].

S-a demonstrat că unele afecțiuni colestatice pot prezenta valori normale sau scăzute ale GGTP, inclusiv colangita familială intrahepatică progresivă (PFIC) de tip 1 (deficitul de ATP8B1) și tip 2 (deficit de ABCB11), în tulburările de sinteză a acidului biliar (BASD) și în caz de deficiență a proteinelor cu joncțiune strânsă (tight junction protein) de tip 2 [41; 99]. Unele afecțiuni, precum sindromul Alagille (SA) și colestaza familială progresivă tip 3 (PFIC3, cauzată de deficiența ABCB4), pot prezenta valori ale GGTP în limite normale, în timp ce în ACB se observă o creștere semnificativă a nivelului GGTP. O coagulopatie severă, care nu răspunde la administrarea parenterală de vitamina K și este disproporționată față de gradul leziunii hepatice,

poate indica, destul de frecvent, boala hepatică gestațională autoimună, o boală metabolică sau sepsis [70].

În diagnosticul afecțiunilor zonei hepato-biliare, ecografia abdominală joacă un rol major, fiind o investigație imagistică de primă linie, simplă și neinvazivă. Aceasta permite evaluarea prezenței leziunilor obstructive ale căilor biliare vizibile, a chistelor coledociene, dar și a afecțiunilor hepatice avansate, precum și a anomaliilor vasculare și/sau splenice. În cadrul studiului nostru, am constatat că detectarea permeabilității căilor biliare extrahepatice reprezintă obiectivul principal al evaluării diagnostice în colestaza sugarului.

Pentru a confirma permeabilitatea căilor biliare se utilizează scintigrafia hepato-biliară (SHB), care prezintă atât o specificitate scăzută (68,5-72,2%) cât și o valoare diagnostică joasă din cauza unei largi varietăți etiologice posibile exprimate prin limitarea fluxului biliar, ca: paucitatea ducturilor biliare interlobulare, hepatită neonatală idiopatică, greutate mică la naștere și nutriție parenterală [127]. Totodată, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPGRE) s-a dovedit a fi eficientă în diagnosticul AB, prezentând o sensibilitate 86-100%, și o specificitate 87-94%, o valoare predictivă pozitivă 88-96%, și o valoare predictivă negativă 100%. Pentru efectuarea acestei investigații este necesară prezența unui endoscopist experimentat, echipament endoscopic specializat pentru sugari și anestezie generală, iar superioritatea CPGRE față de alte tipuri de colangiografie nu a fost pe deplin demonstrată [70]. Referitor la valoarea diagnostică a colangiopancreatografiei prin rezonanță magnetică (MRCP) în diagnosticul AB evaluat la un număr mare de sugari și nou-născuți cu colestază a raportat o specificitate de 36% și o sensibilitate de 99% [70]. Cercetările arată că dificultățile în diagnosticul diferențial dintre icterul colestatic intrahepatic și cel mecanic sunt raportate și la pacienții adulți, la cei cu ciroză hepatică, fapt demonstrat de studiile colaboratorilor clinicii 2 Chirurgie „Constantin Țîbîrnă” - Anghelici Gh., Pisarenco S et al., în baza investigațiilor a 15 pacienți. Astfel, USG a demonstrat o sensibilitate de doar 65%, iar printre cele mai eficiente metode s-au dovedit a fi CPGRE și MRCP [5].

Studiile din domeniu [152,182] relevă că piatra de temelie a evaluării diagnosticului sugarilor cu icter colestatic rămâne adesea biopsia hepatică, ce trebuie interpretată de un morfopatolog experimentat. Examinarea histopatologică permite stabilirea diagnosticului corect în 90–95% dintre cazuri, contribuind astfel la evitarea intervențiilor chirurgicale inutile la pacienții cu afecțiuni hepatice. Printre tehnicile de diagnostic ale afecțiunilor hepatice sunt examinările histopatologice care ne indică caracteristicile histologice clasice ale obstrucției biliare, proliferarea ductelor biliare, dopuri biliare, a fibrozei portale sau perilobulare și la edeme, dar cu păstrarea arhitecturii lobulare hepatice de bază. În hepatita neonatală idiopatică, dispoziția lobulară, componentele inflamatorii sunt decelate în zonele portale, pe când ductele biliare sunt mici sau

nemodificate. Totodată, unele tulburări, modificări structurale care pot imita AB din punct de vedere histologic sunt întâlnite în colestaza asociată nutriției parenterale, în fibroza chistică, în deficitul de alfa-1-antitripsină, etc. [72; 142].

Statisticile denotă că chistul congenital de coledoc reprezintă încă o cauză a CN și poate fi diferențiat prin ultrasonografie de alte cauze obstructive, în starea dată căile biliare sunt tipic dilatate sau chistice, pe când vezica biliară nu este aplaziată, dar afecțiunea și malformația dată va fi diferențiată de AB tipul I caracterizată prin ectazie suprastenotică a coledocului [72; 97; 157].

Chiar și virușii hepatotropi A, B și C care nu asociază colestază neonatală în unele cazuri izolate de asociere a infecției pot prezenta colestază neonatală [72]. A fost confirmat faptul că sifilisul, rubeola, toxoplasmoza și virusul herpes pot asocia colestază neonatală, tulburări de coagulare și retard în creștere. Nou-născuții cu astfel de infecții pot prezenta icter în primele 24 de ore de viață [72; 142].

Totodată, afecțiunile care au fost asociate cu colestaza neonatală continuă să se reducă datorită tehnicilor moderne de genetică medicală. Astfel, studiile arată că în ultimii ani, printre cele mai studiate cauze ale colestazei neonatale se numără bolile metabolice și tulburările de transport a bilei și de sinteză a acizilor biliari [180; 236]. Menționăm că nou-născuții suspecti cu diagnostic prezumtiv de colestază vor fi evaluați prin ecografie abdominală în dinamică fapt ce va permite de a evalua dimensiunea, poziția și compoziția ficatului, numărul și dimensiunea splinei, prezența ascitei, și cel mai important, stabilirea cauzelor obstrucției extrahepatice (inclusiv chist congenital de coledoc, tumoare, litiază biliară) [72].

Studiile din domeniu relevă că abordarea terapeutică a colestazei neonatale trebuie să fie holistică și să includă 3 etape: precoce, etapa cronică și cea terminală. Diagnosticul precoce și inițierea terapiei pentru cauzele tratabile ale colestazei sunt cruciale în limitarea leziunilor hepatice ca fibroza, dar și în prevenirea leziunilor cerebrale și ale altor sisteme. Menționăm că acidul colic, aprobat de FDA în SUA în 2015, administrat per os este eficient în multe tulburări ale sintezei acidului biliar prin înlocuirea acidului biliar primar și blocarea sintezei intermediarilor toxici.

Alt preparat ca nitisinona blochează 4-hidroxi-fenilpiruvat-dioxigenaza și previne acumularea intermediarilor toxici cum ar fi acidul maleilacetoacetic și acidul fumarylacetoacetic în tirosinemia ereditară tip 1. Prin urmare, metoda dată va fi inițiată imediat ce se va diagnostica tirosinemia. Printre factorii care previn progresia bolii la copiii cu galactozemie se numără evitarea lactozei, galactozei, fructozei, sucrozei și sorbitolului. În PFIC tip 1, PFIC tip 2 și sindromul Alagille, întreruperea chirurgicală a circulației entero-hepatice — prin realizarea unui derivații biliare externe parțiale — poate duce la ameliorarea pruritului, la diminuarea colestazei, precum

și la optimizarea dezvoltării fizice, în marea majoritate a cazurilor fără fibroză hepatică avansată [98; 202; 235].

Studiile au confirmat că copiii subponderali sau care prezintă o coleastă destul de severă necesită utilizarea formulelor de lapte praf care conțin trigliceride cu lanțuri medii (MCT) sau suplimente de ulei MCT, preparate care sunt asimilate adecvat în intestinul subțire în absența concentrațiilor de acizi biliari intraluminali.

Sugarii cu coleastă însoțită de steatoree persistentă și consum crescut de oxigen, necesită administrarea unei cantități minime de energie de 125% - 140% din necesarul caloric recomandat, bazat pe greutatea corporală ideală. Totodată, sugarii cu coleastă necesită suplimente de vitamine și monitorizarea atentă a statusului vitaminelor liposolubile (A, D, E și K) pentru a preveni deficiențele care pot fi periculoase pentru viață (de exemplu, hemoragia intracraniană din cauza coagulopatiei determinate de deficitul de vitamina K) sau care pot duce la morbidități majore ale sistemelor scheletale, muscular și nervos.

Programul de imunizare a copiilor trebuie accelerat, iar vaccinurile vii vor fi administrate de la vârsta de 6 luni. La copiii la care boala este diagnosticată în stadiul final, iar transplantul hepatic este inevitabil, vaccinarea va fi contramandată. Cercetările relevă că una din metodele de screening pentru CN este: scalocolorometria, sau în mod alternativ, o aplicație mobilă (cum ar fi PoopMD), utilizând camera smartphone-ului și un algoritm de recunoaștere a culorilor pentru a identifica scaunele acolice. Într-un test pilot al acestui software, PoopMD a reușit să diferențieze cu exactitate scaunele acolice de cele normale în rândul utilizatorilor [73].

1.2. Atrezia căilor biliare

Atrezia căilor biliare (ACB) sau atrezia biliară (AB), reprezintă o patologie hepatică, care se caracterizează prin impermeabilitatea căilor biliare sau prin absența lor, ceea ce duce la dezvoltarea sindromului de coleastă cu apariția ulterioară a cirozei biliare. ACB este determinată de un proces progresiv inflamator, distructiv-sclerozant, fibrozant-continuu, cu obliterarea căilor biliare endoluminal atât intra - cât și extrahepatic. Conform datelor literaturii, se întâlnește în 5 până la 32 cazuri la 100000 de nou-născuți vii. La genul feminin se întâlnește mai des decât la cel masculin, raportul fiind de 1,27:1 [42; 43; 113; 165; 253].

Din punct de vedere a embriologiei, sistemul biliar debutează la a 4-a săptămână, din diverticulul hepatic al intestinului primitiv anterior. Mai apoi, are loc diferențierea componentelor craniale și caudale ca: coledocul, vezica biliară, ductul cysticus, care se dezvoltă din segmentul caudal. Căile biliare intrahepatice și ducturile proximale extrahepatice se dezvoltă din segmentul cranian.

AB reprezintă una dintre cele mai frecvente și severe cauze de CN. Copiii prezintă clinic: hiperbilirubinemie conjugată, creșterea activă a transaminazelor, a GGT, dar și prezența scaunului palid și acolic. Efectuarea USG abdominale cât mai precoce are ca scop excluderea altor leziuni obstructive extrahepatice ca chistul congenital de coledoc, litiaza biliară, sludge biliar. Hipoplazia sau aplazia vezicii biliare sunt sugestive pentru ACB. Totodată, în majoritatea cazurilor, decelerarea unei structuri anatomice ≤ 15 mm în lungime, cu margini neregulate, dar și absența unui perete bine definit va exclude prezența unei vezicule biliare normale [12]. Pentru a decela contracția fiziologică a vezicii biliare este important efectuarea USG pre și post alimentar. Prezența unei structuri triunghiulare ecogenice periportale (>3 mm în grosime) în hilul hepatic numită și „semnul cordonului triunghiular” este asociată cu o specificitate (73-100%) și sensibilitate (98-100%) destul de înaltă în ACB [212], iar evaluarea fluxului arterial hepatic subcapsular prin ultrasonografia Doppler color prezentată ca o metodă inofensivă care permite diferențierea AB de alte cauze ale CN [66; 137].

Statisticile denotă că potrivit ghidului elaborat de North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition în 2004, standardul de aur în diagnosticul ACB este biopsia hepatică percutanată. În 2017 European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition a demonstrat că standardul de aur în diagnosticul ACB îl reprezintă colangiografia intraoperatorie completată de examinarea histologică a rămășițelor fibroase ductale. Interpretarea biopsiei hepatice este dependentă de experiența morfopatologului, astfel precizia diagnosticului variază între 50% și 99% [68; 160].

Studiile arată că mulți copii cu atrezia căilor biliare (ACB) par inițial sănătoși și se dezvoltă normal, ceea ce determină adesea părinții, dar și cadrele medicale, să considere icterul ca fiind fiziologic sau asociat alimentației la sân. [160]. ACB prin prisma unor cazuri clinice a fost raportată de Aprodu G. et al., indicând o rată de supraviețuire de 47-60% la 5 ani și de 25-35% la 10 ani, anterior apariției transplantului hepatic ca opțiune pentru copii cu patologie hepatică terminală [9; 76].

Cercetările arată că etiologia ACB rămâne a fi neelucidată până la urmă, fiind înaintate mai multe ipoteze ca cea virală, imună, a anomaliilor congenitale genetice. Deci, nu există o părere unică referitor la etiologia ACB, dar o multitudine de opinii contraversate la nivel global [142; 278]. Din punct de vedere anatomic ACB se clasifică în: forma sindromală (aprox. 13%), care se asociază cu diferite anomalii congenitale ca polisplenia, asplenia, situs inversus, vena portă preduodenală; cât și forma nonsindromală (aprox. 87%) [278].

Clasificarea franceză raportează 4 tipuri de AB și nipono-britanică – 3 tipuri.

Tipul I când are loc obliterarea doar a ductului coledoc și acest tip corespunde și cu tipul I al clasificării nipono-britanice.

Caracteristic pentru tipul II ale ambelor clasificări, este prezența unui chist în poarta hepatică și obliterarea coledocului.

În ACB de tip III după clasificarea franceză și nipono-britanică, are loc obliterarea ductelor hepatice drept și stâng însă celelalte căi extrahepatice sunt permeabile.

Pentru tipul IV este caracteristică obstrucția tuturor căilor biliare extrahepatice cu păstrarea permeabilității celor intrahepatice. Acest tip de AB în clasificarea nipono-britanică este inclus în tipul III [278].

Sunt cunoscute două forme clinice: forma fetală și embrionară. Forma embrionară se întâlnește în 30% - este cea mai gravă, iar tabloul clinic este însoțit la naștere de icter progresiv. Microscopic nu sunt depistate ductele biliare nici în hilul hepatic iar intrahepatic se apreciază rarefierea ductelor hepatice cu ramificarea periportală și forma perinatală sau „dobândită”. În cele mai dese cazuri este solitară și apare în rezultatul unei obliterații dobândite, ca urmare a unei infecții virale [57; 142; 183; 206].

Diagnostic

La unii pacienți cu AB a fost raportată prezența unui cartilaj hialin pericoledocian, însă care s-a dovedit a fi un semn nespecific acestei patologii și reprezintă mai degrabă o formă a heterotopiei sau o metaplazie a țesutului conjunctiv [11]. Un semn caracteristic ACB este „semnul fluxului subcapsular hepatic” apreciat la ecografia Doppler color ce constă într-un semnal de flux arterial hepatic care ajunge la suprafața capsulei hepatice [33].

Lee [141] a descris prezența acestui semn ca fiind util în diferențierea diagnostică dintre ACB și alte cauze de icter neonatal cu o sensibilitate de 100% și specificitate relativ mică de 86%. Ulterior, El-Guindi [69] prezintă o specificitate și sensibilitate de 96,3% pentru același semn [33]. Un studiu de screening compus din 2 etape bazat pe testarea bilirubinei directe la 124385 de noi-născuți, a avut o sensibilitate de 100%, specificitate 99,9%, VPP 5,9% și VPN 100%. Rezultatul acestui model de screening a fost diagnosticul mai timpuriu al ACB cu vârsta medie a copiilor care au urmat portoenterostomia la 36 de zile, comparativ cu 56 de zile la copiii care nu au participat în acest studiu [101].

Metalopeptidaza-7 matriceală, o proteină implicată în remodelarea matricei extracelulare, regenerarea hepatică și ambele răspunsuri antifibrotic și profibrotic, s-a dovedit a fi un biomarker specific ACB [52]. Concentrația medie a acestei proteine, a fost de 2,86 ng/mL la noi-născuții sănătoși; 11,47 ng/mL la subiecții cu coleastăz non-AB și 121,1 ng/mL la pacienții cu ACB, demonstrând o sensibilitate de 98,67%, specificitate de 95% și VPN de 98,28% [101]. Zhou et al.,

au identificat că nivelul de taurocolat are o sensibilitate și specificitate de 79,1% și 62,5% în diagnosticul ACB [52]. Un semn clinic important în diagnosticul ACB este scaunul pal sau acolic în primele săptămâni de viață. Japonia a devenit prima țară care a folosit acest semn în crearea unui test de screening bazat pe un card de culoare a scaunului, care permite atât medicilor cât și părinților să identifice și să raporteze dereglările de culoare a scaunului la copii. Alte țări precum Taiwan și Canada la fel au analizat eficacitatea acestui tip de screening de detectare timpurie a ACB [52]. În studiul din Taiwan, această metodă a demonstrat o sensibilitate de 97% și specificitate de 99% în diagnosticul ACB [173].

Pe de altă parte, această metodă de screening este simplă și eficientă din punct de vedere al costurilor, însă poate genera dificultăți în interpretarea culorilor intermediare ale scaunului de către părinți și personalul medical [160]. Mai multe studii au identificat că interleukina-8 este un potențial biomarker în diagnosticul ACB [67]. Pentru diferențierea diagnostică sunt utilizați parametrii ecografici hepatici ca: semnul cordonului triunghiular, morfologia anormală a vezicii biliare, inclusiv lipsa contracției vezicii biliare după alimentație orală, nevizualizarea canalului biliar comun, diametrul arterei hepatice, raportul diametrului arterei hepatice și a venei porte, și fluxul de sânge subcapsular. Totodată, niciuna din investigațiile date nu poate confirma în mod independent diagnosticul. De menționat, că mai mulți sugari cu ACB prezintă o vezică biliară mică sau nedetectabilă [67].

Este demonstrat că heterotaxia abdominală (situs inversus), ficatul situat median, polisplenia, asplenia, vena portă preduodenală cresc suspiciunea pentru ACB sindromală. Totodată, un tablou ecografic care nu diferă de cel normal, nu exclude prezența ACB nonsindromale. Ultrasonografia este o procedură simplă și non-invazivă, utilizată pe scară largă, care este deosebit de utilă în diagnosticul chistului de coledoc, dar care, totodată, poate sugera și prezența atreziei căilor biliare. În 1996, Choi et al., au raportat semnul cordonului triunghiular, care reprezintă o zonă de ecogenitate sporită anterior de bifurcația venei portă, care reprezintă placa ductală sau rămășițele fibrotice ale arborelui biliar extrahepatic. Această semn a demonstrat o sensibilitate și specificitate de 73% și respectiv 100% în diagnosticul ACB [104]. Sensibilitate și specificitatea altor semne ecografice caracteristice ACB au fost: anormalitatea peretelui veziculei biliare (91% și 95%), de formă (70% și 100%) și absența coledocului (93% și 92%) [104].

O meta-analiză efectuată în baza a 17 studii și 1444 copii incluși a demonstrat o precizie înaltă a semnelor cordonului triunghiular în diagnosticul ACB demonstrând o specificitate de 85% și sensibilitate de 97% [260]. Prezența în poarta hepatică a macro- (> 5 mm) sau microchistului (≤ 5mm) la USG a fost raportată ca semn specific în ACB având o specificitate de 98-99%. Totuși,

aceste chisturi sunt întâlnite la un număr redus de copii, ceea ce determină o sensibilitate scăzută, de aproximativ 25%. Adicional, majoritatea cazurilor de AB cu microchist corespund tipului III de ACB iar unele cazuri asociate cu macrochist corespund tipului I de ACB [273].

Alte semne ecografice care ar putea fi de folos în diagnosticul ACB sunt mărirea nodulului limfatic hepatic hilar (>6 mm) și mărirea în diametru a arterei hepatice. Însă, aceste semne au fost studiate în doar câteva centre și sunt considerate ca indicatori de suport în diagnosticul AB [74; 273].

Progresia fibrozei hepatice la copiii cu ACB este mai rapidă decât în cazul altor cauze de coleastă neonatală (CN). Evaluarea rigidității hepatice poate fi utilă în identificarea ACB la nou-născuții cu hiperbilirubinemie conjugată, în special la cei la care examinarea prin ultrasonografie convențională este negativă [273]. În prezent, elastografia se află în faza de studiu pentru diagnosticul atreziei biliare (AB) și are o valoare clinică mai importantă în aprecierea stadiului fibrozei hepatice, contribuind la prognoza postoperatorie după intervenția Kasai [146; 273].

În prezent, au fost raportate câteva cazuri în care colecistocolangiografia percutanată eco-ghidată, utilizând microbule ca substanță contrastantă, a fost folosită ca metodă mai puțin invazivă comparativ cu colangiografia laparoscopică. Totuși, această metodă necesită o vezică biliară bine umplută și rămâne încă puțin studiată în ceea ce privește valoarea sa diagnostică și riscul complicațiilor, în comparație cu colangiografia intraoperatorie [273].

O meta-analiză comparativă a metodelor neinvazive de diagnostic ca USG, scintigrafia hepatică și MRCP a prezentat o sensibilitate de 74,9%, 93,4% și 89,7% pentru fiecare metodă respectiv, specificitate de 93,4%, 69,2% și 64,7% ceea ce demonstrează o utilitate majoră a acestor metode în diagnosticul ACB [104; 252].

Un alt studiu efectuat de aceeași autori [244] în 2018, care au comparat 7 metode de diagnostic a ACB, bazându-se pe datele a 38 de cercetări, a identificat că cea mai mare precizie diagnostică o reprezintă biopsia hepatică percutanată, demonstrând o sensibilitate de 98% și o specificitate de 93%. În diagnosticul ACB, GGT are o sensibilitate și specificitatea de 80% și respectiv 79% [105].

Au fost raportate studii care au apreciat nivelul de GGT în lichidul amniotic la 18-19 săptămâni de gestație, nivelul căruia în cazul dezvoltării normale a arborelui biliar este crescut. Prin urmare, un nivel scăzut al GGT este sugestiv pentru o obstrucție biliară timpurie [176]. La copii cu ACB, bilirubina-delta se formează atunci când bilirubina conjugată se leagă covalent de calbumina serică într-un mod de transesterificare non-enzimatică [258]. Konishi et al., într-un studiu prospectiv multicentric au studiat rolul oxisterolilor urinari în ACB și au identificat o

creștere semnificativă a 27-hidroxicolesterolului la copiii cu ACB comparativ cu cei colestatici non-ACB [131].

Scintigrafia dinamică hepatobiliară a demonstrat o sensibilitate foarte înaltă (98%) cu o specificitate de 37-74% și o precizie totală de 67% în cazul diagnosticării ACB. Astfel, în timp ce prezența excreției exclude ACB, absența ei nu confirmă acest diagnostic [158]. Chen et al., raportează în cazul efectuării MRCP în diagnosticul ACB o sensibilitate (100% vs. 81%) și VPN peld(100% vs. 89%) net superioară la copiii prematuri comparativ cu cei născuți la termen dar o specificitate (77% vs. 86%) și VPP (46% vs. 76%) [48].

Colangiografia intraoperatorie rămâne în continuare un standard de aur în diagnosticul ACB [158]. Aprodu G., susține ideea că odată ce copilul este suspect pentru ACB, intervenția chirurgicală este singura modalitate disponibilă pentru un diagnostic definitiv (colangiografia intraoperatorie) și tratament chirurgical (operația Kasai) [76].

Tratament

Este acceptat de majoritatea autorilor [60,91,215] faptul că operația Kasai efectuată la vârsta ≤ 30 de zile îmbunătățește semnificativ rata de supraviețuire a ficatului nativ [160]. O meta-analiză comparativă a portoenterostomie laparoscopice și deschise care a inclus 19 studii a arătat că laparoscopia asigură un control mai bun a hemoragiei și a revenirii mai rapide a pacientului la dieta normală, însă nu au fost identificate diferențe între durata de spitalizare, complicații, colangită și nu în ultimul rând RSFN (Rata de Supraviețuire a Ficatului Nativ) [109].

Într-un studiu canadian efectuat pe 312 copii operați pentru ACB, dintre care la 21 din ei operația Kasai a fost efectuată la o vîrstă ≤ 30 de zile, necesitatea efectuării transplantului hepatic la aceștia a fost mult mai mică pentru o perioadă de observație de 10 ani. Similar, în Franța 59 din 695 de noi-născuți au fost operați la aceeași vîrstă și au avut ceea mai mică necesitate de transplant pentru o perioadă de 15 ani [176; 225]. Formele „congenitale” a ACB care reprezintă aproximativ 16-30% din cazuri, apar înaintea nașterii copilului în primul trimestru de sarcină și de obicei sunt asociate cu anomalii congenitale majore cardiace, renale sau sindroame genetice [176; 181].

ACB perinatală care reprezintă 84% din cazuri, se dezvoltă după naștere, noi-născuți fiind aparent sănătoși în primele săptămâni de viață [176]. Succesul operației Kasai este evaluat după clearance-ul icterului și după supraviețuirea copilului cu ficatul nativ: Rata de Supraviețuire a Ficatului Nativ (RSFN). Registrul Japonez al Atreziei Biliare raportează că aproximativ 53% de copii ajung la vîrsta de 10 ani cu ficatul nativ. RSFN până la 10 ani în Anglia și Wales în 2011 a fost 40% [192]. Razumovskiy et al., raportează supraviețuirea copiilor cu ficat nativ pe parcursul la 1 an de 82,7%, 2 ani – 57,72%, 3 ani 49,6%, 5 ani – 42,1%, 10 ani și mai mult 33,25%, cele mai dese complicații postoperatorii, fiind episoadele de colangită (42,3%) și HTP (47,75%) [277].

Același grup de autori în frunte cu Razumovskiy A., au elaborat o tehnică operatorie a intervenției Kasai, efectuând o minilaparotomie sau mini-acces, care s-a dovedit a fi mai rapidă ($69 \pm 12,97$ min), timpul mai mic petrecut în secția ATI ($1,27 \pm 0,55$ zile), timpul drenării cavității abdominale minimal ($5,86 \pm 2,39$ zile), lipsa în grupul pacienților operați după această metodă a complicațiilor ca proces aderențial, perforație de intestin, hemoragie digestivă în comparație cu metoda deschisă sau cea laparoscopică [82; 276]. RSFN este influențată negativ de prezența hipertensiunii portale, polisplenia și atrezia completă a căilor biliare extrahepatice [120].

Necâtând la faptul că operația Kasai oferă o ameliorare a icterului la unii copii cu ACB, problemele cu care se confruntă acești copii variază de la afectarea calității vieții până la evenimente grave care pun viața în pericol [142]. Au existat numeroase încercări de a îmbunătăți rezultatele operației prin modificarea tehnicilor chirurgicale, dar acestea rămân nesatisfăcătoare și nu ajung la 60%, de aceea unica salvare a acestor copii este transplantul hepatic. Transplantul hepatic este o operație majoră cu morbiditate semnificativă și necesită imunosupresie pe tot parcursul vieții [142]. Din aceste considerente, este nevoie de tratamente inovatoare, dezvoltarea cărora la momentul actual se efectuează pe două căi: tratament farmacologic care blochează sau ameliorează boala sau care repară sau înlocuiește direct țesuturile ducturilor biliare afectate [142].

La etapa actuală în stadiu de cercetare sunt doua medicamente dezvoltate pentru tratamentul colestazei la copii: maralixibat și odevixibat, care sunt inhibitori ai transportatorului ileal al acizilor biliari. Prin inhibiția acestui transportor se poate reduce returul acizilor biliar către ficatul colestatic, în așa mod asigurând reducerea sau întârzierea afectării hepatice asociate cu hepatotoxicitate și colangiopatie datorată acumulării acizilor biliari [123].

Tratamentul adjuvant are la fel un rol important în tratamentul ACB. Inflamația este considerată un factor cheie în patogeneza majorității cazurilor de ACB [29; 142]. Din aceste considerente, corticoterapia este indicată în tratamentul ACB demonstrând eficacitatea sa în majoritatea studiilor și crescând rata clearance-ului icterului la 66% din copii care au suportat operația Kasai [29; 250]. Cel mai des utilizat este prednisolonul 4-5 mg/kg/zi, urmat de dexametazon început la a 5-a zi postoperator (0,3 mg/kg de 2 ori/zi timp de 5 zile, 0,2 mg/kg timp de 5 zile și 0,1 mg/kg timp de 5 zile) [29]. Deși administrarea steroizilor contribuie la ameliorarea stării după portoenterostomie, unele studii arată că impactul acestora este semnificativ asupra creșterii și dezvoltării. Acești copii au lungime, greutate și circumferința capului semnificativ mai mici decât în grupul placebo [3; 233].

Chen et al., într-un studiu randomizat au testat efectul preventiv al antibioticelor intravenoase în cazul colangitei postoperatorii și au ajuns la concluzia că antibioticoterapia pe termen lung (14 zile) poate fi înlocuită pe termen scurt (7 zile), demonstrând diferențe

ne semnificative în incidența colangitei, clearance-ul icterului și a RSFN [44]. Unul din factorii care afectează succesul operației Kasai este forma embrionară sau sindromală a ACB în comparație cu cea perinatală, deoarece această formă se dezvoltă mai timpuriu. În cazul formei embrionare de ACB este recomandat efectuarea transplantului hepatic fără a precede la operația Kasai [50; 192].

Takeda et al., pe un lot de 125 copii cu transplant hepatic efectuat pentru ACB după operația Kasai, dintre care 10 au fost operați laparoscopic, raportează o rată mai mică a complicațiilor post-transplant la acești copii comparativ cu cei operați deschis [198; 227].

Relaparotomia la pacienții la care portoenterostomia nu a avut un succes este cotraindicată deoarece sporește morbiditatea transplantului hepatic efectuat ulterior [150; 224]. Pentru a estima prognosticul la pacienții cu boală hepatică terminală și pentru a acorda prioritate recipienților de transplant hepatic a fost conceput scorul PELD (Pediatric End-stage Liver Disease) care se calculează în baza vârstei, nivelurilor de bilirubină și albumină, INR și a retardului în creștere [162; 163]. Cea mai frecventă indicație de transplant hepatic la copii este ACB fapt demonstrat de o cohortă de 14452 de copii transplantați în Europa între anii 1968-2017, reprezentând 39% din aceștia [61].

Syrkina et al., într-un studiu pe 83 de copii împărțiți în 2 grupe: la 36 de copii a fost efectuat transplantul primar și 47 de copii au trecut prin etapa paliativă de portoenterostomie după Kasai, a observat o diferență semnificativă între aceste grupuri demonstrând în primul grup indicatori mult mai buni ai dezvoltării neuro-psihoice pe parcursul primului an după operație comparativ cu cei care au urmat tratament în 2 etape [245; 279].

Incidența colangitei poate ajunge la 50% în primii doi ani postoperator [185]. În țările în curs de dezvoltare, unde sistemele de sănătate nu pot asigura costurile transplantului de ficat dar și suferă de deficitul de donatori de organe, centralizarea managementului noi-născuților cu ACB poate reduce semnificativ nevoia de transplant hepatic [56]. Tudor Lucian Pop a remarcat faptul că evoluția favorabilă postoperatorie precoce la copiii operați pentru atrezia căilor biliare într-un final este marcată de complicații majore în perioada tardivă ca: ciroza hepatică și hipertensiunea portală care impun efectuarea transplantului hepatic, acesta fiind opțiunea de elecție pe termen lung [4].

Totuși, paradigma tratamentului în caz de ACB poate fi schimbată și odată cu avansarea în domeniul transplantologiei, transplantul hepatic va deveni unica etapă în tratamentul ACB până când mecanismele fiziopatologice ale ACB nu vor fi pe deplin cunoscute și va fi dezvoltat un tratament primar al acestei boli [60; 225].

1.3. Chistul congenital de coledoc

Chistul congenital de coledoc (CCC) reprezintă dilatații congenitale ale arborelui biliar. Deși sunt diagnosticate la pacienți de toate vârstele, primar sunt depistate la copii, în particular la populația asiatică cu o incidență de 1:13000 în raport cu populația din Vest de 1:100000. CCC este o patologie extrem de rară care se manifestă prin dilatarea ducturilor biliare intra- și/sau extrahepatice. Fetele sunt mai predispuse cu un raport de 4:1 față de băieți. Aproximativ în 80% cazuri, CCC este diagnosticat la nou-născuți. În timp ce CCC se consideră o patologie congenitală, etiologia sa exactă rămâne incomplet cunoscută [219]. Deși chisturile canalelor biliare au fost descrise pentru prima dată în jurul anilor 1720, etiologia, fiziopatologia, cursul natural și opțiunile de tratament ale bolii rămân controversate. Incidența acestor chisturi este în creștere, iar diagnosticul lor a devenit mai facil datorită progreselor recente în domeniul imagisticii medicale [126].

În 1969, Babitt descrie o uniune pancreatobiliară ductală anormală (APBDU – anomalous pancreatobiliary ductal union) la 3 copii cu CCC, considerând această anomalie ca o posibilă cauză etiologică a CCC. APBDU reprezintă o uniune a ductului pancreatic și a coledocului în afara peretelui duodenal și proximal de papila Vater. Aceasta conduce la refluxul sucului pancreatic în coledoc și determină o inflamație cronică, deteriorarea peretelui ductului biliar și modificări chistice. APBDU este prezentă în 90% cazuri de pacienți cu CCC. Prezența CCC în absența APBDU este asociată cu alte modificări patologice care includ disfuncția sfincterului Oddi, obstrucție biliară distală sau o fragilitate a peretelui ductului biliar.

Clasificarea actuală a CCC propusă de Todani et al., identifică 5 tipuri de CCC:

Tip I – dilatare fusiformă sau sferică a arborelui biliar extrahepatic (80-90% din CCC) și are următoarele subtipuri:

Tip IA – vezica biliară pornește direct din CCC cu dilatarea arborelui biliar extrahepatic

Tip IB – dilatarea focală a unui segment al coledocului în absența APBDU

Tip IC – dilatarea fusiformă a coledocului și ductului hepatic comun în prezența APBDU

Tip II – diverticul al sistemului biliar extrahepatic (rar, 2% din CCC) poate fi confundat în timpul colangiografiei cu duplicația veziculei biliare.

Tip III – reprezintă de fapt un coledococel localizat în peretele duodenal în regiunea joncțiunii pancreatobiliare (4% în CCC din cauza unor caracteristici ca: distribuția egală între gene, incidența mică de malignizare și cazuri rare de APBDU).

Tip IV – dilatări chistice multiple care pot implica căile biliare intra- și extrahepatice (15-20% din CCC) și se divizează în 2 subtipuri:

Tip IVA – dilatare biliară extrahepatică cu cel puțin o dilatare chistică intrahepatică

Tip IVB – dilatări multiple extrahepatice fără implicație intrahepatică

Tip V – cunoscută ca și boala Caroli, reprezintă dilatații chistice intrahepatice și căi biliare extrahepatice neafectate [174].

Ectaziile chistice intrahepatice, bilobare, segmentare sau difuze au fost descrise pentru prima dată în 1958 de Caroli (astăzi denumită boala Caroli). În 1977, Todani și Komi au modificat clasificarea lui Alonso Lej cu boala Caroli, adăugând încă două tipuri noi, 4A și 4B, fiind propus un sistem practic și unitar de clasificare a dilatațiilor chistice, localizate sau difuze, ale căilor biliare intra și extrahepatice. Dintre diferitele tipuri, doar 15-35% din total chisturile coledocale sunt chisturi de tip IV, tipul I fiind cea mai mare comună reprezentând 50–80% [231]. CCC se poate manifesta prin semne clinice variate dar deseori cu dureri abdominale nespecifice. La copii, triada clasică Sineque se întâlnește sporadic: icter, dureri abdominale și masă palpabilă în hipocondrul drept [117]. De asemenea, pot fi observate: colangită, pancreatită, hipertensiune portală prin comprimarea venei portă, funcție hepatică alterată, dereglări de coagulare [205]. Icterul este caracteristic CCC de tip I și IV, în care are loc refluxul sucului pancreatic în arborele biliar ce determină formarea de calculi biliari și dopuri proteice [117; 249].

Manifestările clinice a CCC la nou-născuți și sugari diferă (<1 an) în comparație cu copiii cu vârsta cuprinsă între 1-18 ani. Deseori, se pot prezenta cu icter, scaun acolic, pe când copiii mai mari se prezintă cu dureri abdominale. Comparativ cu adulții, copii cu CCC prezintă deseori formațiune de volum abdominală și APBDU.

Diagnosticul CCC este, de obicei, efectuat cu ajutorul USG chiar din perioada intrauterină, însă sunt folosite și tehnicile imagistice avansate ca CT, IRM în regim colangiografic în scop de diferențiere diagnostică preponderent pentru CCC Tip I de Tip IVA [219; 263]. Metodele mai invazive, precum colangiografia transhepatică percutanată sau CPGRE, deși prezintă o sensibilitate mai mare, sunt utilizate mai rar din cauza caracterului lor invaziv și a ratei crescute de complicații, precum colangita, hemoragia, perforația sau pancreatita [75; 128; 204]. MRCP este o investigație non-invazivă și are o sensibilitate și specificitate înaltă 70-100% și respectiv 90-100% în diagnosticul CCC [12; 219]. În literatura de specialitate, unii autori [65,229,230] susțin că la pacienții cu chisturi coledociene, USG este singurul diagnostic imagistic necesar. Efectuarea anastomozei enterico-biliară în porțiunea inferioară a ductului hepatic comun este mai sigură și are un risc mai mic de complicații.

Investigațiile de laborator în majoritatea cazurilor pun în evidență creșterea BT preponderent din contul BD, GGTP și FA, fapt ce confirmă atât sindromul de colestază extrahepatică cât și nivelul de afectare a funcției hepatice. Creșterea timpului de protrombină este determinată de colestază.

Diagnosticul diferențial se realizează cu diverse afecțiuni ale sistemului hepato-biliar, în special cu forma chistică a atreziei căilor biliare. Întrucât, icterul neonatal obstructiv este determinat, de obicei, de atrezia căilor biliare sau de chistul congenital de coledoc, diferențierea este deosebit de dificilă. [49; 219]. Managementul acestor 2 patologii este complet diferit și prin urmare un diagnostic prompt este un moment foarte critic [108]. CCC este asociat cu un risc crescut de malignizare (>50%), tratamentul definitiv fiind excizia completă a chistului [20].

Cercetările anterioare au confirmat că pacienții cu chist congenital de coledoc au un risc crescut de colangiocarcinom și carcinom al vezicii biliare. Datele actuale sugerează un risc de malignitate de la 6 până la 30% la adulții cu CCC. Factori multipli, inclusiv vârsta pacientului, tipul de chist, constatările histologice și localizarea, au un impact asupra prognosticului. Informațiile privind rezultatele pe termen lung după excizia chistului sunt limitate. Cu toate acestea, datele recente din literatură sugerează un risc crescut pe tot parcursul vieții de până la 4% de malignizare în perioada postoperatorie [13; 153].

Tratamentul medico-chirurgical necesită individualizare în funcție de tip:

Tipul I – rezecția arborelui biliar extrahepatic, colecistectomie și hepatico-jejunoanastomoză cu ansa Roux-en-Y, în scopul restabilirii pasajului biliar;

Tipul II – diverticulectomie sau excizie simplă de chist sub protecția unui drenaj Kehr;

Tipul III – rezecția coledococelului prin sfincterotomie endoscopică;

Tipul IV – excizia dilatației chistice a coledocului, hepatico-jejunoanastomoză asociată cu rezecție hepatică atunci când dilatațiile chistice intrahepatice sunt unilaterale [137].

Tipul V boala Carroli – chisturile intrahepatice pot fi limitate la un singur segment sau lob și răspândite difuz care implică întregul arbore intrahepatic. Boala chistică unilobară se tratează cu hepatectomie anatomică și bypass bilio-enteric în absența cirozei și a HTP. În cazul afectării bilobare, se indică tratament non-operator care prevede agenți litolitici, tratament simptomatic, antibiotic sau, după caz, drenaj percutanat și supraveghere activă în vederea malignizării. Transplantul hepatic ortotopic nu este indicat în mod profilactic, dar este tratamentul de elecție la pacienții cu simptome severe asociate cu ciroză hepatică sau HTP [219].

O tactică important de urmat în excizia chistului este incizia transversală a peretelui anterior al CC, astfel încât, poate fi vizualizat peretele interior al chistului. Aceasta permite eliberarea chistului de țesuturile adiacente fără a le trauma. Dacă chistul este foarte inflamătat, iar aderențele sunt foarte dense, se excizează mucoasa chistică, fără disecția peretelui în întregime. O excizie adecvată a mucoasei este asigurată prin coagularea cu argon-plasmă, reducând la minim afectarea structurilor adiacente [179].

Pentru a preveni dezvoltarea postoperatorie a pancreatitei și/sau a chistului rezidual, rezecția coledocului trebuie efectuată cât mai aproape de joncțiunea pancreaticobiliară ductală. În forma chistică a CCC, porțiunea distală a coledocului este foarte îngustă, încât poate părea orb și nu poate fi identificat, fapt ce exclude probabilitatea dezvoltării unui chist rezidual. O situație mai complicată este în cazul CCC fusiform, deoarece porțiunea distală a coledocului este dilatată în regiunea joncțiunii ductale pancreaticobiliare, existând o probabilitate înaltă de dezvoltare a unui chist rezidual. Aceasta la rândul său poate duce la dezvoltarea ulterioară a pancreatitei recurente, apariția calculilor în chistul rezidual, sau a malignizării. Rezecția ductului hepatic comun se efectuează la locul de trecere în calibrul normal al acestuia. În cazul în care după excizia formațiunii chistice va rămâne mucoasă chistică, aceasta va crește riscul modificărilor maligne.

Mulți autori [129; 207; 255] susțin părerea că hepatico-jejunostomia (HJ) și hepaticoduodenostomia (HD) sunt tehnici de reconstrucție biliară utilizate în mod obișnuit după excizia chistului congenital de coledoc. Conform studiilor, HD a fost sugerată a fi o alternativă mai fiziologică în timpul reconstrucției. În acest sens, HD a oferit mai puțin timp operator și spitalizare decât cu HJ. Nu au fost înregistrate complicații după HD în comparație cu alte anastomoze biliodigestive.

Excizia CCC poate fi realizată prin laparoscopie, chiar și la copiii cu vârsta de la 3 luni sau masa corpului doar de 6 kg [138; 140; 255]. Această metodă este asociată cu o durată mai mare a intervenției însă, cu o durată mai mică a spitalizării [147]. Razumovskiy A. Yu. et al., au ajuns la concluzia că standardul de aur în tratamentul CCC este efectuarea unei minilaparotomii sub rebordul costal drept care este asociată cu o rată mai mică de complicații postoperatorii, comparativ cu metoda laparoscopică, dar și cu o durată mai mică a intervenției și rezultate cosmetice satisfăcătoare [28; 46; 196].

În epoca modernă, abordarea chirurgicală a pacienților pediatrici s-a bucurat de inovații semnificative în ceea ce privește tehnicile minim invazive. În sinteza dată a literaturii de specialitate, discutăm progresele chirurgiei pediatrice, inclusiv strategiile laparoscopice, laparoscopice cu o singură incizie și robotice, cu accent pe rezultatele clinice ale pacienților supuși acestor proceduri. Prezintănd o privire de ansamblu asupra perlelor tehnice evidențiate de pionierii acestor proceduri, examinăm beneficiile și limitările diferitelor tehnici minim invazive și analizăm utilitatea și eficacitatea laparoscopiei și roboticii comparativ cu tehnicile deschise. În plus, subliniem importanța experienței și competențelor chirurgului în gestionarea acestei malformații congenitale și explorăm importanța curbei de învățare chirurgicală în abordările minim invazive în excizia CCC [119].

Vârsta mică a pacienților și diagnosticul precoce, favorizează rezultate mult mai bune decât la copiii mai mari, la care se atestă multiple complicații. O cercetare statistică a raportat că 7% din pacienții cu CCC au decedat în urma dezvoltării complicațiilor severe: obstrucție mecanică rezultată din formarea calculilor biliari, colangită soldată cu sepsis, insuficiență hepatică, hipertensiune portală sau carcinom [45].

Problema chistului congenital de coledoc a fost abordată și elucidată de prof. Hotineanu A., care confirmă că această patologie este o problemă a chirurgiei pediatrice, însă la aprox. 20% este diagnosticat la pacienți în perioada adultă. Într-un studiu elaborat în 2010, autorul raportează caracterul rar al patologiei cu o medie anuală de $1,3 \pm 0,2$ pacienți și atestarea în cadrul clinicii catedrei Chirurgie nr. 2 a următoarelor forme de CCC (12 pacienți): Tip I (8 pacienți), Tip IVA (1 pacient) și Tip IVB (3 pacienți). În perioada postoperatorie precoce, au fost înregistrați 11 pacienți fără complicații și 1 caz de letalitate prin septicemie abdominală. Evoluția pe termen lung a fost monitorizată la pacienții tratați fie prin chist-jejunoanastomoză, fie prin excizia completă a chistului cu hepatico-jejunoanastomoză ulterioară. Autorul a constatat rezultate semnificativ superioare în cazul exciziei complete a chistului coledocian, acești pacienți neprezentând recurențe ale colicilor biliare sau ale sindromului dispeptic, reducând necesitatea tratamentului simptomatic ulterior. [103; 112; 217].

O experiență bogată în tratamentul CCC în România, au prezentat-o autorii: Târcoveanu E., Popovici A., Andronescu P.D., Zamfir T. Târcoveanu E., susține că CCC este o patologie rară și trebuie suspectată la copii și adulții în cazul apariției unui sindrom biliar recurent. Intervenția chirurgicală trebuie să vizeze excizia completă a chistului, având în vedere riscul potențial de complicații, inclusiv malignizarea [65; 230].

Contribuții importante la diagnosticarea și aprecierea tacticii de tratament a CCC au fost aduse de marii chirurghi autohtoni, precum Natalia Gheorghiu, Eva Gudumac, Gheorghe Ghidirim, Vladimir Hotineanu, Adrian Hotineanu, Nicolae Curlat, Igor Mișin, Gheorghe Rojnoveanu etc, care au confirmat, în marea majoritate a studiilor din domeniu, originea congenitală a dilatărilor chistice a căilor biliare intra și extrahepatice.

1.4. Sindromul de hipertensiune portală la copii

Hipertensiunea portală (HTP) este cauzată de o creștere patologică a presiunii în sistemul venos portal. Aceasta este definită ca creșterea peste 5 mmHg a presiunii în v. portă sau creșterea peste 10 mmHg a gradientului de presiune între v. portă și v. hepatică. Hemoragia prin erupție variceală este asociată cu un gradient mai mare de 12 mmHg [167]. În dependență de nivelul obstacolului, HTP poate fi clasificată în prehepatică, intrahepatică și posthepatică [90]. La rândul

său, HTP intrahepatică este divizată în presinusoidală, sinusoidală și postsinusoidală. Simptomele tipice a HTP sunt splenomegalia și trombocitopenia diagnosticate incidental, varice esofagiene de diferit grad și episoade de hemoragii gastrointestinale. Ascita, icterul și encefalopatia hepatică sunt simptome rare în diagnosticul primar al HTP la copii [91; 188; 200].

Obstrucția extrahepatică a venei portă (OEV) este principala cauză de HTP la copii care se manifestă și persistă în perioada copilăriei, adolescenței și adultului [247]. Tromboza venei portă poate fi o consecință a unei flebite cauzate de omfalită sau cateterism ombilical, patologii locoregionale sau intervenții chirurgicale, factori sistemici dar cele mai multe cazuri (50%) sunt idiopatice [91; 168; 171]. A fost demonstrat că de cele mai dese ori, hipertensiunea portală este un sindrom apărut prin instalarea unui obstacol în teritoriul porto-cav (în dependență de nivelul blocului hepatic), perturbând astfel circulația spre ficat și ulterior spre inima. În alte cazuri, aceasta poate fi determinată de creșterea debitului portal prin mărirea afluxului de sânge în acest teritoriu cauzat de o comunicare directă între vasele arteriale și venoase aferente (angiodisplazie congenitală), expunând patul venos la o presiune înaltă, anormală [134; 247].

Un grup de autori chinezi [21; 182] au efectuat un studiu clinico-patologic al rezultatelor biopsiei hepatice efectuată la 64 de copii cu HTP cu vârsta cuprinsă între 1,3 ani și 14 ani, media de 6,3 ani. Principalele manifestări clinice au fost: hemoragie digestivă 50 de cazuri (78,1%); splenomegalie 59 de cazuri (92,2%); hepatomegalie 5 cazuri; febră 8 cazuri. La USG și CT s-a depistat transformarea cavernoasă a venei portă în 57 de cazuri (89,1%); 8 cazuri au indicat ciroză hepatică. Examinarea histopatologică a țesutului hepatic a celor 57 de cazuri cu transformare cavernoasă a venei portă s-a manifestat, în principal, cu modificări morfologice legate de hipertensiune portală iar 6 cazuri au fost asociate cu alte leziuni hepatice. Dintre cele 7 cazuri de HTP, 2 cazuri au fost de fibroză hepatică congenitală, 2 cazuri de ciroză micronodulară, 1 caz de ciroză biliară cauzată de atrezie biliară extrahepatică, 1 caz de hiperplazie regenerativă nodulară și 1 caz de hipertensiune portală non-sclerozantă. Aceasta demonstrează că etiologia hipertensiunii portale la copii este diferită de cea a adulților, iar biopsia țesutului hepatic este un mijloc important de diagnostic.

Tudor Lucian Pop, afirmă că cea mai frecventă cauză de HTP la copii reprezintă tromboza v. portă, prin asocierea factorilor locali ca cateterizarea v. ombilicale și generali ca sepsis, deshidratare sau trombofilie [66].

Un aport considerabil în problema HTP în R. Moldova au adus colaboratorii catedrelor de Chirurgie a USMF „N. Testemițanu”: Hotineanu A., Cazacov V., Anghelici Gh., Mișin I. care s-au remarcat prin numeroase lucrări științifice publicate atât în țară cât și la nivel internațional. eși aceste studii au avut ca obiect al cercetării pacientul adult, iar etiologia hipertensiunii portale

(HTP) a fost predominant intrahepatică — spre deosebire de forma prehepatică frecventă la copil — ele au stat la baza înțelegerii complicațiilor HTP, a metodelor locale de management disponibile, precum și a tehnicilor chirurgicale care au fost ulterior integrate și în chirurgia pediatrică. Deși rară la adulți, HTP extrahepatică a fost raportată de către Cazacov V. într-un caz clinic, fiind secundară unui chist de pancreas rezolvat după înlăturarea acestuia [36; 240]. Un alt caz raportat de HTP extrahepatică a fost cauzată de tromboza parțială a v. portă la un pacient cu peritonită în faza terminală [39; 221].

Actualmente există un protocol clinic național în tratamentul hipertensiunii la adult care a fost elaborat de către autorii menționați: Cazacov V., Hotineanu V., Hotineanu A., Lupașcu I. În prezent, la etapele de evaluare se află un protocol pentru HTP având în vedere particularitățile clinico-evolutive și opțiunile de tratament în chirurgia pediatrică.

Sistemul portal are numeroase colaterale care realizează o interconexiune cu circulația sistemică. Creșterea presiunii portale reprezintă factorul inițial și cel mai important în dezvoltarea colateralelor porto-sistemice. Formarea de colaterale este un proces complex care implică deschiderea, dilatarea și hipertrofia canalelor vasculare preexistente [169; 172]. Este posibil ca în dezvoltarea vaselor colaterale să fie implicată și neoangiogeneza activă [159]. Demn de remarcat este faptul că în ultimele decenii, conceptul care descria vasele colaterale drept o rețea pasivă preexistentă, a fost modificat printr-o definiție cu un caracter mult mai dinamic [32]. În prezent, marea majoritate a publicațiilor descriu vasele colaterale drept o rețea cu funcție adaptivă și capacitate de creștere în dependență de deficitul de perfuzie sangvină. Pentru dezvoltarea colateralelor sunt destinate acele locuri în care venele ce drenează sângele în sistemul portal sunt în juxtapunere imediată cu venele ce se varsă în vena cava superioară sau inferioară [77].

Formarea șunturilor portosistemice este responsabilă de erupția varicelor gastroesofagiene, pe de o parte, însă din alt punct de vedere joacă un rol însemnat în patogeniza circulației hemodinamice, evoluției encefalopatiei hepatice, ascitei prin excluderea din circuit a funcțiilor hepatice [124]. Astfel, vasele colaterale ar putea fi clasificate în trei grupe embriologice:

1. Plexul gastro-esofagian și plexul hemoroidal - la nivelul joncțiunii eso-gastrice se stabilesc legături între venele gastrice (tributare sistemului port) și venele esofagiene (tributare sistemului cav prin intermediul venelor azygos); la nivel rectal există anastomoze între venele hemoroidale superioare tributare v. mezenterice inferioare și venele hemoroidale mijlocii și inferioare (afluenți ai venei hipogastrice);

2. Venele ombilicale sau paraombilicale (vena Burow), precum și recanalizarea venelor de la nivelul ligamentelor rotund și falciform (circulația fetală obliterate);

3. Plexul porto-renal, venele de Retzius, intervenții de conectare a patului portal cu venele lombare ascendente, azygos, renale și venele suprarenale, șunturi spleno-renale și porto-renale.

S-a constatat că cele mai importante sectoare pentru dezvoltarea vaselor colaterale porto-sistemice sunt:

1. Venele submucoasei esofagiene, furnizate de către vena gastrică stângă care se varsă în vena cavă superioară prin vena azygos. La acest nivel există două plexuri venoase, unul submucos, numit „intrinsec”, dezvoltat mai ales în 1/3 inferioară a esofagului și care comunică cu venele gastrice și altul „extrinsec” - plexul venos periesofagian (situat imediat sub adventice). Cele două sisteme comunică prin vase „perforante”, prevăzute cu valvule care, în mod normal, permit circulația sângelui în sens unidirecțional, spre plexul periesofagian [83; 84];
2. Venele paraombilicale, deși în mod normal acestea rămân a fi nefuncționale, ele pot fi prezentate drept anastomoze între partea ombilicală a venei porte stângi și venele epigastrice de la nivelul peretelui abdominal anterior care se drenează în vena cavă superioară sau inferioară, care în circumstanțe speciale pot forma paraombilical „capul de meduză Gorgona”;
3. Venele de la nivelul submucoasei rectale, furnizate de către vena mezenterică inferioară prin vena rectală superioară și care se varsă în venele iliace interne prin vena rectală mijlocie; Șunturile spleno-renale; Venele gastrice scurte care comunică cu plexul esofagian. Mai mult decât atât, în ficatul cu structură alterată, există un flux colateral semnificativ în venele mici, care conectează ramurile venei porte cu cele ale venei hepatice.

Astfel, în momentul când colateralele încep să se dezvolte, afluxul venos portal va crește din cauza vasodilatației patului splanhnic. Fluxul portal crescut va reprezenta un factor declanșator ce va contribui la menținerea și agravarea hipertensiunii portale [2]. În HTP venele se dilată, valvulele își pierd continența și fluxul se inversează. Drenajul venos este în final, spre sistemul azygos și vena cavă superioară.

Complicația cea mai frecventă a HTP este ruptura spontană a peretelui varicelui, cu hemoragie importantă. Studiile au demonstrat o frecvență mare a hemoragiilor din varicele localizate în 1/3 medie și inferioară a esofagului. Sa constatat că la 96% din pacienții cu HTP prehepatică se dezvoltă varice esofagiene [1; 155; 251] și mai devreme sau mai târziu acești bolnavi vor prezenta evolutiv sângerări prin erupție variceală. Fiecare episod hemoragic crește riscul decesului cu 20%, iar mortalitatea primului episod hemoragic variază între 1-20% [85]. Reluarea hemoragiei este o complicație obișnuită la bolnavii cu HTP, unii autori [87; 187]

consideră că 40% din pacienți ce nu primesc tratament farmacologic, endoscopic sau chirurgical prezintă cel puțin un episod hemoragic recurent în primele 72 de ore de la episodul inițial, pentru ca la 7 zile, procentul să ajungă la 60%.

În majoritatea cazurilor cele mai importante dilatații venoase sunt la nivelul esofagului și fundului gastric (plexul submucos), însă studii angiografice au demonstrat existența ectaziilor venoase la nivelul întregului sistem mezenteric. În urma dezvoltării colateralelor și progresarea hipertensiunii portale are loc dezvoltarea varicelor la diferit nivel. Există o relație exponențială între presiunea portală și fluxul de sânge prin venele colaterale, precum și paralelismul între prezența și dimensiunile varicelor formate și creșterea fluxului de sânge prin aceste vene. În unele cazuri (5%) creșterea fluxului sanguin în colaterale și creșterea presiunii portale nu se asociază cu dezvoltare formațiunilor varicoase [114].

Există doua faze ale hipertensiunii portale: faza compensată și faza decompensată. S-a stabilit că hipertensiunea portală a fost diagnosticată în faza compensată la aproximativ 30% din pacienți iar în 70% din cazuri în faza decompensată, fiind diagnosticată, în majoritatea cazurilor, ocazional prin prezența varicelor esofagiene, hemoragiilor din varicele esofagiene și a splenomegaliei [96]. La aproximativ 10% din pacienți s-a înregistrat hemoragie repetată în primele 7 zile după prima hemoragie, ceea ce indică un prognostic nefavorabil. Odată ce a fost suportată hemoragia primară, riscul sângerării repetate se păstrează. În paralel, este necesar de menționat că fluxul hepatic portal redus care are loc în virtutea inducerii șunturilor porto-cavale, duce la atrofia celulelor hepatice parenchimotoase ce iarăși ar cauza o mărire a presiunii la nivelul v. portă.

Manifestările clinice ale hipertensiunii portale la copii

Manifestările clinice caracteristice pentru HTP sunt foarte variate dar se exprimă preponderent prin splenomegalia sau hepato-splenomegalia diagnosticată incidental la USG. Apariția hemoragiilor tractului digestiv superior stabilește diagnosticul de HTP în 50-90% cazuri. La copii, de regulă, aceasta hemoragie provine din varicele esofagiene cu prezența hematemezei, anemiei, hipotensiunii, tahicardiei [118]. Un alt semn caracteristic HTP este apariția desenului vascular pronunțat pe peretele abdominal. Prezența circulației colaterale dezvoltate, vascularizație în „cap de meduza” (periombilical) este caracteristic pentru copii cu HTP intrahepatică, având o incidență de 8-12% [116].

Afectarea hepatică este rar întâlnită la copii, fiind preponderent caracteristică forma prehepatică a HTP. Aprecierea dimensiunilor ficatului are o valoare majoră în cazul formelor hepatice și mixte a HTP. Mărirea dimensiunilor hepatice, de obicei, reprezintă un semn al unei patologii hepatocelulare, cu toate acestea, în cazul cirozei hepatice – ficatul prezintă neregularități

impalpabile. În unele cazuri, ficatul poate fi apreciat ca având caracter nodular ce este un semn cert de prezență a hipertensiunii portale intrahepatice [15]. La examinarea copiilor cu fibroză hepatică înăscută, ficatul poate fi mărit în dimensiuni, ajungând chiar până la nivelul cristei iliace superioare. Cu toate acestea, nu doar patologia intrahepatică poate determina apariția hepatomegaliei, dar și maladiile ce pot induce apariția unei hipertensiuni portale suprahepatice.

Dezvoltarea splenomegaliei reprezintă o manifestare clinică obligatorie în cazul hipertensiunii portale de orice formă. De regulă această manifestare este descoperită primar, chiar și înaintea apariției hemoragiei [203]. Icterul apare în cazul unei patologii hepatice avansate, iar în cazul obstrucției extrahepatice a v. portă pacienții pot prezenta o ușoară creștere a nivelului total a bilirubinei. În cazul în care copilul cu hipertensiune portală prezintă un icter avansat, atunci acest semn determină o decompensare hepatică vădită.

Apariția ascitei ca consecință a perturbării hemodinamice sistemice și transudației lichidului reținut din vasele splanhnice dilatate în cavitatea peritoneală este diagnosticată la etapa de decompensare. De regulă aceasta se dezvoltă în cazul hipertensiunii portale sinusoidale și postsinusoidale. În unele cazuri lichidul transsudat se poate infecta spontan în lipsa unei intervenții chirurgicale, cu dezvoltarea ulterioară a peritonitei bacteriene de origine intestinală ce se dezvoltă în urma procesului de translocare bacteriană. De regula, în urma dezvoltării peritonitei bacteriene, prognosticul este rezervat.

Instalarea encefalopatiei hepatice are la bază șuntarea fluxului sangvin prin ocolirea perfuziei transhepatice, interacțiunea metaboliților intestinali cu sistemul nervos, disfuncția hepatocelulară și alterarea funcției neurotransmițătorilor. Clinic se manifestă prin iritabilitate, letargie, somnolență [21]. Encefalopatia reprezintă un semn net ce demonstrează prezența afecțiunii hepatice avansate. De obicei, manifestările clinice a encefalopatiei sunt greu de apreciat la copilul mic. Cu toate acestea, apariția unui astfel de semn clinic indică necesitatea majoră de transplant hepatic [221]. Dintre manifestările clinice de ordin general în cazul hipertensiunii portale sinusoidale și postsinusoidale pot fi evidențiate: suflu ombilical (în cazul recanalizării venei ombilicale), steluțe vasculare (în HTP intrahepatică), ginecomastie, atrofie testiculară, eritem palmar (în cazul HTP intrahepatică prin perturbare degradării estrogenilor la nivel hepatic), hipocratism digital [17].

Diagnosticul hipertensiunii portale la copii

Investigațiile necesare pentru diagnosticul HTP sunt foarte variate, datorită faptului că acesta reprezintă un sindrom patologic complex ce apare ca consecință a mai multor maladii. Diagnosticul de hipertensiune portală se stabilește în urma sintezei datelor clinice și a rezultatelor

investigațiilor paraclinice. În cazul suspectării unei afecțiuni hepato-biliare este necesară efectuarea unui set întreg de investigații pentru determinarea corectă a cauzei HTP [239]. Explorările paraclinice includ explorările de laborator: analiza generală a sângelui, valoarea hematocritului, leucocitele și trombocitele. În HTP este prezentă leucopenia, trombocitopenia și anemia. Valoarea normală a trombocitelor într-o splenomegalie severă necesită suplimentar o evaluare hematologică foarte atentă înainte de a efectua o splenectomie. Hematocritul va fi redus în hemoragiile cronice sau când volumul de plasmă este sporit.

Se pot aprecia modificări ale timpului de protrombină și nivelul fibrinogenului plasmatic. Nivelul fibrinogenului plasmatic < 100 mg/dl indică deteriorarea funcției ficatului, preponderent a funcției de sinteză. Ficatul este unicul sintetizator de uree în organism și nivelul scăzut de uree în sânge servește ca semn de modificări severe hepatice. Nivelul ridicat al ureei în sânge la pacienții cirofici indică la o insuficiență renală semnificativă comparativ cu cea suspectată. Aceeași legătură este caracteristică și pentru creatinina serică. Pacienții cu o afecțiune avansată hepatică, cu o masă ponderală scăzută și cu un nivel înalt al creatininei serice indică frecvent la insuficiență renală.

O creștere directă a fracției de bilirubină, un nivel scăzut de albumină, și un timp îndelungat de coagulare a protrombinei indică la o afectare semnificativă a hepatocitelor și posibil o ciroză, fiind caracteristică pentru formele intrahepatice și mixte de HTP [51]. Nivelul înalt de amoniac în serul sangvin indică o șuntare portosistemică majoră (prin colaterale și postoperatorii) și se poate întâlni la toate formele de HTP. Activitatea sporită a transaminazelor caracterizează o suferință hepatocelulară acută și totodată, este utilizată ca un indice a instalării hepatitei, dar nu permite diferențierea etiologică a hepatitei. Creșterea activității fosfatazei alcaline și GGTP indică la severitatea colestazei [16].

Colangiopatia datorată cavernomului portal (CCP) este cea mai severă complicație a OEVP, în cazul când colateralele pronunțate produc schimbări în sistemul biliar atât extra- cât și intrahepatic, ceea ce creează dificultăți în management din punct de vedere chirurgical [211]. Deși, OEVP este o patologie non-cirotică și cu rezultate favorabile, colangiopatia este diagnosticată doar în cazul pacientului simptomatic cu icter sau colangită. Modificările în sistemul biliar progresează și devin ireversibile chiar și în caz de aplicare a unui șunt venos. Un grup de 72 de copii au fost examinați prin MRCP/MRPV/USGE și la 66 (92%) s-a stabilit diagnosticul de CCP, 61 (85%) din ei au fost asimptomatici. Parametrii biochimici nu au permis diferențierea CCP asimptomatice de grupul non-CCP. La acești copii, din cauza înlocuirii venei portă și a ramurilor ei prin colaterale, aplicarea șuntului mezo-portal nu este metoda optimă de tratament, oferind locul unui șunt total sau selectiv portosistemic [211].

Markerii asociați cu disfuncția endotelială, cum ar fi vWF-Ag, NO și CEC, pot fi cei mai aplicabili în prognozarea HTP la toți copii indiferent de etiologia HTP, deoarece disfuncția endotelială este observată în HTP secundară patologiei atât intra- cât și extrahepatice, deși în prezent, nu există studii care ar verifica corelația dintre NO, vWF-Ag și CEC cu complicațiile HTP [226].

Ultrasonografia hepatică și a patului vascular prehepatic este procedura screening inițială pentru depistarea HTP de orice nivel. Starea v. portă este una din cele mai importante în concluzionarea diagnosticului. Ultrasonografia Doppler permite evaluarea vaselor circuitului splanhnic și a v. cavă cu afluenții ei. În caz de transformare cavernoasă a v. portă, este foarte important de a nu confunda v. portă cu o colaterală vasculară dominantă largă prezentă la acest nivel, care va fi apreciată eronat ca v. portă [145; 154].

Ultrasonografia Doppler este folosită pentru a studia ficatul și de a confirma că parenchimul acestuia este normal în toate aspectele, detectarea limfaticelor hepatice, identificarea ramurilor portale intrahepatice cu o atenție în particular a ramurii stângi a v. portă și a recesului lui Rex, variațiile anatomice posibile, studierea compartimentului venos abdominal (v. mezenterică superioară, v. lienală, confluența spleno-mezenterică), prezența unui șunt spleno-renal spontan și alte aspecte variabile ca: ducturi biliare intrahepatice dilatate (colangiopatie portală secundară), varice a veziculei biliare împreună cu prezența calculilor și al sludge-ului biliar [63]. Aspectul rinichilor poate oferi informație utilă, deoarece copii cu fibroza hepatică congenitală mai pot avea polichistoză renală și alte anomalii ale rinichilor. Este remarcabil faptul că, prezența unei îngroșări a peretelui superior al vezicii biliare este un semn veridic de HTP prehepatică (semnul Razumovskiy). Cazacov V., a determinat o corelație semnificativă între tromboza v. portă cu scorul Child C, splenomegalie >20 cm și un flux portal <15 cm/s [38; 241; 242].

Pentru evaluarea și monitorizarea HTP la copii a fost propusă ca metodă neinvazivă elastografia lienală bidimensională care s-a dovedit a fi fezabilă și reflectă prezența și gradul varicelor esofagiene și este utilă în monitorizarea HTP pre- și postoperator [259; 262] {Yoon, 2017 #377}. Un alt studiu a demonstrat eficacitatea elastografiei lienale în caz de OEPV comparativ cu elastografia hepatică, fiind unica metodă care a prognozat prezența varicelor esofagiene [135; 271].

Ecografia endoscopică poate detecta prezența varicelor într-un stadiu incipient înainte ca acestea să poată fi detectate endoscopic. În cazul prezenței varicelor, ecografia endoscopică poate măsura grosimea peretelui varicelui, care este predictivă în caz de hemoragie și poate detecta vasele comunicante esofagiene care sunt predictive pentru recidiva varicelor după ligaturare [164].

Un aport considerabil în diagnosticul HTP inclusiv la copii l-a adus Țîmbală C., care a studiat rolul ecografiei Doppler Duplex Color și altor metode de diagnostic remarcându-se prin elaborarea și aplicarea în practică a unui protocol eficient de examinare imagistică [228; 265]. Endoscopia digestivă superioară (EDS) este metoda care permite evaluarea varicelor, diagnosticul acestora atât în stadiu incipient cât și în stadii avansate și încadrarea lor în grupe de risc. Recunoașterea prezenței varicelor este simplă: sunt ca niște proeminente sinuoase cu traiect longitudinal, uneori cu aspect tortuos sau de șirag de mărgele, uneori chiar pseudotumoral de culoare albăstruie. EDS oferă posibilitatea de a identifica alte surse de hemoragie, de exemplu ulcer peptic, gastrita hemoragică și altele [55; 216].

Pentru pacienții cu o hemoragie digestivă superioară, endoscopia este primul pas în evaluarea sursei hemoragiei. S-a determinat că o creștere a presiunii din interiorul varicelui mai mult de 18 mmHg reprezintă un risc major ca această hemoragie declanșată să nu poată fi stopată. Clasificarea severității varicelor este bazată pe mărimea, extinderea și culoarea lor. De regulă, varicele ce au un diametru mai mic vor avansa în diametru, pe când cele mai mari au un risc înalt de hemoragie. Riscul hemoragiei variceale primare este dependent de:

- Dimensiunile varicelor mai mari de 5mm;
- Apariția petelor de culoare roșie pe pereții varicelor;
- Presiunea portală mai mare de 9-10mmHg (1. 6kPa);
- Creșterea presiunii intravariceale mai mult de 16mmHg;
- Funcția alterată a ficatului.

Investigația endoscopică permite excluderea și altor patologii ca boala ulceroasă, ectazia vasculară gastrică antrală, sindromul Mallory-Weiss, tumorile maligne ce ar putea determina cauza hemoragiei. Videocapsula endoscopică s-a dovedit a fi o metodă alternativă EDS pentru screening-ul și supravegherea varicelor esofagiene la copii [187]. Angiografia convențională este o modalitate invazivă care are câteva indicații ca metodă de diagnostic la copiii cu HTP în cazurile de apreciere a tacticii chirurgicale. Excepții fac angiodisplaziile congenitale (întâlnite rar) și comunicarea arterio-venoasă în abdomen sau ficat. De asemenea, vizualizarea angiografică este metoda esențială ce se efectuează înaintea ocluzionării endovazale a varicelor.

Mezentericoportografia rămâne standardul de aur în explorarea vaselor sangvine în hipertensiune portală la majoritatea pacienților. Tomografia computerizată spiralată cu angiografie în faza venoasă și arterială, IRM, oferă informație detaliată despre circuitul splanhnic, anatomia ficatului și inclusiv ducturile biliare. Avantajele tomografiei computerizate cu angiografie în faza

venoasă și arterială este efectuarea rapidă a investigației cu obținerea unor imagini fidele HTP [100].

Hammner et al., au efectuat o analiză comparativă între CT cu Arterio-Portografie/Arterio-Splenografie (CT AP-AS) și CT, IRM cu contrast. CT AP-AS a identificat prezența în mai multe cazuri a unui șunt spleno-renal și a oferit o caracterizare mai precisă a sistemului portal extra/intrahepatic, a venelor spleno-mezenterice, detectării varicelor și suplinirii lor în comparație cu CT/IRM cu contrast [100; 151].

Un grup de autori [68,106,149] au evaluat asocierea între măsurările gradientului presiunii venoase hepatice, rezultatele histopatologice, indicatori clinici ai HTP la copii și au ajuns la concluzia că HTP nu corelează semnificativ cu gradul de fibroză hepatică, chiar mai mult, nu este asociată cu prezența varicelor sau cu un istoric de hemoragie variceală. Prin urmare, spre deosebire de adulți, măsurarea gradientului nu prezice cu exactitate copiii care prezintă risc de complicații a HTP. Encefalopatia hepatică minimă afectează aproximativ 50% din copii cu OEVP și se poate aprecia prin titrarea amoniacului seric, EEG, examinare neurofiziologică [53]. Aprecierea statutului psihoneurologic este obligatoriu în scopul diagnosticării complicațiilor SNC. Cefalee, diminuarea memoriei, agresivitate, labilitate emoțională, evitarea contactului denotă severitatea și profunzimea procesului.

Tratamentul medical al hipertensiunii portale

Scopul principal în managementul acut al copiilor cu HTP și hemoragie gastrointestinală constă în suportul perfuziei fără a cauza o transfuzie excesivă. Nivelul hemoglobinei trebuie să fie la nivelul minim acceptabil care permite o stabilitate hemodinamică, 70-80 g/dl, transfuziile peste acest nivel pot cauza o presiune venoasă crescută și în consecință la creșterea hemoragiei din varice. În mod similar, nivelul trombocitelor trebuie să fie la nivelul minim acceptabil care previne riscul de hemoragie spontană (cel puțin >20000/mcl) [125].

Managementul profilactic al complicațiilor HTP la copii rămâne discutabil și nu există un consens în privința profilaxiei medicamentoase sau endoscopice. La Simpozionul Satelit Pediatric Baveno VI pe Profilaxia Primară, consensul a fost atins doar în utilizarea bypass-ului meso-Rex la copiii cu OEVP și nu au fost propuse recomandări pentru utilizarea profilaxiei endoscopice sau farmacologice [139; 215]. Prin urmare, farmacoterapia la copii este inițiată de mai mulți autori [84,90,156] la copii care au suportat un episod de hemoragie (profilaxie secundară).

De obicei, tratamentul medical de profilaxie în HTP este inițiat înainte de primul episod hemoragic. Tratamentul profilactic reduce riscul hemoragiei inițiale de la 30% până la 20%. Se utilizează medicamente din grupa β -blocantelor neselective: propranololul influențează în mai

multe aspecte fiziologia HTP prin scăderea fracției de ejeție, în consecință scăderea fluxului portal ($\beta 1$) și, totodată, induce vasoconstricție în circulația splanhnică ($\beta 2$) [110]. La copii, doza de administrare orală a propranololului pentru a atinge efectul terapeutic variază între 0,6-8 mg/kg/zi divizată în 2 sau 4 prize (doza maximă 320 mg/zi la pacienții fără ascită și 160 mg/zi la cei cu ascită) [106].

Administrarea pe termen lung al IPP a demonstrat un risc scăzut de hemoragie prin erupție variceală care rezultă din protecția varicelor esofago-gastrice care sunt expuse mediului acid și la alimente. Totodată, o administrare de lungă durată poate fi asociată cu infecții respiratorii și al tractului gastrointestinal, carența vit. B12, hipomagnezie și fracturi osoase [58].

Echilibrul hidro-electrolitic rămâne un element extrem de provocator în managementul HTP la copii. Ca urmare a vasodilatației splanhnice și a scăderii volumului sangvin arterial, se activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron ceea ce determină retenția sodiului. Diureticul de prima linie în acest caz este spironolactona. Doza inițială la sugari/copii este de 1 mg/kg/zi divizată în 2 prize, doza maximală fiind 6 mg/kg/zi în 2 prize. La adolescenți doza inițială este de 100-200 mg/zi în 2 prize, doza maximă de 400 mg/zi. În caz de ascită cu volum mic la pacienții <50 kg, doza inițială poate fi de 50 mg/zi o priză [106]. Efectele adverse ale spironolactonei pot fi: hiperazotemia, hipokaliemia, hiperkaliemia, hiponatriemia, hiperglicemia, hipocalcemia, ginecomastie ș.a.

În caz de encefalopatie hepatică, medicamentul de prima linie este lactuloza care și-a demonstrat eficacitate în prevenirea encefalopatiei hepatice în comparație cu placebo [212]. Acesta este o dizaharidă non-absorbabilă cu efect laxativ care servește la reducerea producției intestinale de amoniac prin schimbarea balanței microbiomului intestinal spre bacteriile non-ureazice. Se administrează p/o câte 2,5-10 ml (1,7-6,7 g) pe zi în doze divizate, ajustându-se până la apariția a 2-3 scauze/zi. La adolescenți 40-90 ml pe zi în doze divizate până la apariția a 2-3 scaune pe zi [106].

Un alt medicament eficient în encefalopatia hepatică este L-ornitin-L-aspartatul (LOLA, Hepa Merz) administrat p/o sau i/v care micșorează producerea de amoniac prin furnizarea unui substrat alternativ pentru ciclul ureei. Forma granulată se administrează câte ½ plic de 2 ori pe zi. La copii de vârstă fragedă (0-3 ani) nici o metodă radicală chirurgicală nu poate fi aplicată din cauza calibrului mic și redus al venelor. Prin urmare, tratamentul medicamentos rămâne măsura de bază.

Tratamentul endoscopic al hipertensiunii portale la copii

Ligaturarea endoscopică a varicelor (LEV) a devenit tratamentul de elecție și de prima linie în cazul varicelor esofagiene atât pentru hemoragia acută cât și pentru ligaturarea lor în cadrul profilaxiei primare și secundare [78]. Supravegherea periodică endoscopică rămâne a fi un aspect critic de management. În cadrul profilaxiei primare, ligaturarea variceală se efectuează în 3 situații: în cazul prezenței unui risc înalt de hemoragie (varice mari cu spoturi roșii); în cazul intoleranței la terapia cu β -blocante sau apariția complicațiilor utilizării β -blocantelor; în cazul pacienților care nu răspund la tratamentul cu β -blocante [87].

O analiză a opțiunilor și variantelor de tehnică hemostatică utilizate în hemoragia variceală a fost efectuată de către Cazacov V. în cadrul catedrei Chirurgie nr. 2, în baza unui studiu restrospectiv, pe un număr de 432 de pacienți. Metoda principală aplicată în hemoragie acută variceală a fost ligaturarea endoscopică a varicelor esofagiene (LEVE), LEVE + sclerozare/Blakemore/obliterarea varicelor cu histoacril și suturarea transgastrică a flebectaziilor esofago-gastrice. Autorii studiului [6,8,37] au obținut un rezultat de hemostază endoscopică primară în 88,5% cazuri și au concluzionat că metoda LEVE este metoda de elecție. Tratamentul optim al pacientului cu varice esofagiene constă din 3 etape distincte: prevenirea primului episod hemoragic, tratamentul hemoragiei active, prevenirea recurențelor hemoragice după hemostază.

Prof. Anghelici Gh., a prezentat rezultatele hemostazei endoscopice fibrin-adezive primare în hemoragiile variceale obținute la baza clinicii 2 Chirurgie „Constantin Țîbîrnă” pe un lot de 968 de pacienți, obținând un rezultat în controlul hemoragiei demn de apreciat la 98,7% din pacienți, demonstrând eficiența metodei hemostazei endoscopice cu adeziv fibrinic [6]. Tot în cadrul aceleiași clinici, au fost stabilite erorile și dificultățile care apar în tratamentul hemoragiilor digestive superioare la pacienții cu HTP. Autorii [6,8,37] au evidențiat rolul aprecierii adecvate a stării pacientului cu hemoragie din varice esofagiene la care pierderile de sânge sunt nemijlocit din sistemul portal comparativ cu hemoragiile din alte surse la care se reflectă obiectiv volumul pierderilor de sânge. Deseori, starea lor este subapreciată și determină întârzierea restituirii pierderilor sangvine cu consecințe grave asupra circulației portale care poate induce insuficiența hepatică ireversibilă. Alte erori stabilite au fost: evitarea lavajului gastric și ligaturarea doar a varicelor cu sursă hemoragică [7].

Prognostarea erupției variceale se realizează prin urmărirea particularităților dilatărilor varicoase:

După culoare: vene sub aspectul unui mănunchi de fire roze – 1 punct; vene sub aspect de trunchi sau noduri roșii – 2 puncte; vene de culoare roșu-albăstrui – 3 puncte.

În dependență de mărime: diametrul 0,3 cm – 1 punct; diametrul între 0,3-0,5 cm – 2 puncte; diametrul mai mare de 0,5 cm – 3 puncte.

În dependență de lungimea venelor: de la joncțiunea esofago-gastrică până la porțiunea de mijloc a esofagului – 1 punct; până la treimea medie – 2 puncte; până la treimea superioară – 3 puncte.

În dependență de gradul de îngustare a lumenului esofagian datorită venelor: îngustarea 1/3 din lumen – 1 punct; îngustarea 2/3 din lumen – 2 puncte; dehiscența cardiei – 3 puncte.

În dependență de suma acumulată se disting următoarele 4 grade de severitate a dilatărilor varicoase ale venelor esofagului: Gradul I – 3-6 puncte; Gradul II – 7- 8 puncte; Gradul III – 9-10 puncte; Gradul IV – 11-12 puncte.

În timpul LEVE, varicele este aspirat într-un aplicator cu inele amplasate pe exterior de la capătul flexibil al endoscopului, ulterior inelul de cauciuc este împins peste acest varice care provoacă o strangulare al acestuia. Inelul se elimină de sine stătător după 7-10 zile cu o cicatrizare minimală și cu o ulcerăție mai mică comparativ cu scleroterapia [24-26].

Măsurile prevăzute pentru un pacient cu HDS includ: excluderea alimentației per os, regim strict de pat, toți pacienții cu HDS necesită internare în secția de TI, tratament hemostatic local, transportarea bolnavilor se va efectua cu transport specializat după stoparea hemoragiei cu aplicarea sondei Blakemore sau Minnesota; pentru pacienții cu HDS severă se va monta sonda urinară pentru monitorizare diurezei, preferabil menținerea diurezei peste 20 ml/oră (după 12 ani); montarea sondei nazo-gastrice de aspirație preferabil cu diametrul de cel puțin 14 Fr (poate obiectiva prezența sângelui proaspăt sau modificat în cavitatea gastrică și facilitează drenajul gastric în vederea unei examinării endoscopice de calitate); pentru pacienții cu HDS prin erupție variceală, instabili hemodinamic, cu cooperare normală la care examenul endoscopic nu este disponibil în următoarele 24 ore se va monta sonda Blakemore sau Minnesota, aceasta va putea fi utilizată cu balonașele esofagian și gastric timp de maxim 24 ore, umflate în exclusivitate cu aer, volumul fiind calculat în dependență de vârstă; la copiii până la 2 ani se poate aplica cateterul Foley cu tracțiune ușoară și fixare facială.

Momentul când trebuie efectuată endoscopia în caz de hemoragie: când pacientul este stabil hemodinamic și conținutul gastric este evacuat, examenul endoscopic se va efectua în primele 24 ore de la internare, după evaluarea și reechilibrarea hemodinamică a pacientului; pacienții cu hemoragie severă sau moderată cu comorbidități importante vor fi evaluați endoscopic în primele 24 ore de la internarea în secția TI, în cazul hemoragiilor masive și, în special, a hemoragiilor variceale se indică evaluarea endoscopică de urgență după tentativa de reechilibrare hemodinamică în primele 6-12 ore de la internare. Studiul efectuat de Bello et al., sugerează că la pacienții

pediatrici cu HDS și hipertensiune portală, EDS poate fi efectuată după 12-24 de ore fără a pune în pericol viața pacientului, facilitând o mai bună stabilizare, tratament clinic inițial și optimizare a resurselor [18].

În baza experienței acumulate timp de 20 de ani în tratamentul HTP și managementul riscului hemoragic variceal, Cazacov V., et al., au concluzionat că tratamentul combinat chirurgical și endoscopic este de elecție în micșorarea riscului hemoragic și îmbunătățirea succesului terapeutic [40].

Aproximativ 10% din hemoragiile cauzate de HTP au loc din varice care se dezvoltă la nivelul stomacului. Fundul stomacului se drenează prin venele gastrice scurte în v. lienală. Tromboza v. lienale, mai numită și hipertensiune portală stângă, rezultă în apariția varicelor gastrice izolate fără prezența varicelor esofagiene [191]. Pe de altă parte, venele gastrice pot comunica cu venele submucoasei esofagiene, ducând la formarea de varice gastroesofagiene care se drenează în sistemul venei azygos [23].

Varicele gastrice se clasifică în dependență de localizare și raportul cu varicele esofagiene. După clasificarea Sarin [208], varicele gastrice se împart în:

- Varicele gastroesofagiene tip I (VGE1) sunt continuarea varicelor esofagiene și se extind cu 20-50 mm inferior de joncțiunea eso-gastrică de-a lungul curburii mici a stomacului;
- Varicele gastroesofagiene tip II (VGE2) care se extind de la joncțiunea eso-gastrică până la fundul stomacului;
- Varicele gastrice izolate tip I (VGI1) care se localizează în fundul gastric în absența varicelor esofagiene;
- Varicele gastrice izolate tip II (VGI2) localizate în oricare alte părți ale stomacului.

De regulă, varicele gastrice apar tardiv în evoluția HTP și cel mai des după apariția varicelor esofagiene. Cele mai frecvente forme sunt VGE1 (70%), care apar concomitent cu varicele esofagiene de calibru mare. Hemoragia este mai frecventă din tipurile VGE2 și VGI1 [178]. Rata sângerărilor din varicele gastrice și varicele esofagiene este, probabil, comparabilă. În majoritatea cazurilor de VGE1, odată cu întreprinderea măsurilor de obliterare a varicelor esofagiene, dispar și varicele gastrice din vecinătate. În cazul persistenței varicelor gastrice în pofida obliterării celor esofagiene, rata mortalității crește semnificativ ca urmare a hemoragiei variceale. Rata mortalității la pacienții cu VGE2 este de 6 ori mai mare decât la cei cu VGE2 primare. Aceasta reflectă stadiul avansat al patologiei hepatice și prezența HTP cu evoluție malignă la pacienții cu VGE2 secundare. Hemoragiile din VGI1 sunt, de obicei, masive și prezintă

un pericol vital major. Principale obiective ale terapiei varicelor gastrice sunt controlul hemoragiei acute și prevenirea resângerării precoce, care se asociază cu o rată crescută a mortalității. Diagnosticul endoscopic al hemoragiei acute din varicele gastrice poate fi dificil din cauza vizualizării precare în caz de hemoragie activă sau din cauza sângelui acumulat [149]. O raritate întâlnită în HTP reprezintă varicele duodenale care se consideră a se dezvolta în caz de HTP prehepatică [80; 221].

Tratamentul chirurgical al hipertensiunii portale

La momentul actual „standardul de aur” în tratamentul HTP prehepatice la copii reprezintă efectuarea șuntului mezo-portal/mezo-Rex/șuntul De Ville de Goyet (efectuată pentru prima dată în 1992) [59; 261]. Inițial acest șunt a fost propus pentru tratamentul trombozei venei portă după transplant hepatic pediatric, indicațiile cărui s-au extins rapid pentru tratamentul HTP prehepatice la copiii cu cavernom portal în condițiile unui ficat sănătos [161]. Operația constă în ocolirea porțiunii trombozate a v. portă prin aplicarea unei grefe vasculare între v. mezenterică superioară și recesul lui Rex, care este parte al sistemului portal stâng și în perioada antenatală face parte din calea venoasă ombilicală formată din v. ombilicală, recesul lui Rex și ductul Arantius [63].

Prima descriere detaliată pas cu pas a tehnicii standard de efectuare a șuntului mezo-Rex a apărut în 2014 efectuată de către Jean De Ville De Goyet et al., [63] deși a fost descrisă 2 decenii înainte de aceasta. Toți copiii cu HTP prehepatică sunt considerați potențiali candidați pentru efectuarea șuntului mezo-Rex și toți trebuie să urmeze protocolul standard de diagnostic clinic, de laborator și imagistic după cum urmează [71]. Cu toate că este rar asociată la copii, trombofilia trebuie să fie exclusă printr-un studiu detaliat al sistemului de coagulare care include timpul protrombinei, timpul tromboplastinei parțial activate, INR, anti-trombina III, factorii II, V, VII și X, proteina C și S, mutații a factorului V Leiden, factorul II protrombina și metilen-tetra-hidrofolat-reductaza [152]. Preoperator se efectuează USG Doppler al abdomenului în scopul evaluării circulației portale și a particularităților anatomice ale vaselor, și a vaselor gâtului pentru evaluarea v. jugulare interne permeabilitatea și diametrul pentru a preleva grea venoasă din aceste vene [218]. Opțional se indică CT cu angiografie și biopsie hepatică pentru a confirma că parenchimul hepatic este normal și sănătos, în caz contrar efectuarea șuntului este contraindicată. Copii cu hemoragie recentă din varice de grad avansat sunt supuși eradicării variceale înainte de intervenție chirurgicală. Cei care au varice stabile chiar și de grad avansat dar fără date de risc major al unei hemoragii în termen scurt sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală (odată ce varicele vor regresa spontan după o intervenție reușită). Pentru pacienții care sunt tratați cu b-blocanți, tratamentul va fi suspendat în ziua intervenției [63].

Reieșind din particularitățile anatomo-fiziologice ale copilului, grefele sintetice sunt folosite doar în cazuri excepționale (obliterare completă, sclerozarea șuntului, tromboza, stenoza). În literatura de specialitate, sunt date de utilizare a grefelor sintetice la copii care pe viitor din cauza creșterii copilului necesită reintervenție chirurgicală pentru înlocuirea acestora [81].

Aplicarea șuntului mezo-portal prezintă avantaje semnificative față de procedeele clasice de șuntare porto-sistemică, întrucât permite nu doar oprirea hemoragiei și reducerea marcată a hipertensiunii portale, ci și restabilirea completă a perfuziei transhepatice. Aceasta conduce la îmbunătățirea funcției hepatice și a statusului neurologic central, aspect evidențiat prin ameliorarea manifestărilor psiho-neurologice precum: reducerea cefaleei, îmbunătățirea memoriei, creșterea capacității de efort, stabilizarea stării psiho-emoționale și ameliorarea funcției cognitive. Inițial, șuntul mezo-portal a fost posibil de efectuat în 30-34 % cazuri, însă o dată cu avansarea tehnico-materială a devenit posibilă la aproximativ 2/3 din pacienții cu hipertensiune portală [254].

O alternativă a șuntului prin bypass mezo-portal reprezintă Rex șunt prin transpoziție, care reprezintă o anastomoză directă între vena portă stângă și una dintre venele circuitului portal vena lienală, v. gastrică stângă, vena mezenterică inferioară, v. gastroepiploică dreaptă [272]. Un alt grup de autori [64,269] a propus șuntul gastro-portal care constă în anastomoza venei gastrice stângi cu v. portă stângă cu scop de a păstra v. jugulară internă și au obținut rezultate bune postoperator la 8 copii.

Unii autori [248,268,272] consideră de preferință refacerea în caz de tromboză a șuntului mezo-Rex, așa zis re-Rex șunt în loc de derivatele portosistemice, demonstrând rezultate bune postoperator și atingând o rată de succes de 93,3%. Pe de altă parte, există alte studii care demonstrează contrariul și indică la un beneficiu mai mare a unui șunt spleno-renal Warren comparativ cu operațiile de reșuntare mezo-portală, atingând un succes de doar 50% a permeabilității șuntului, o rată mai mare de hemoragie repetată, varice esofagiene și o reducere în dimensiuni mult mai mică comparativ cu șuntul Warren [268]. Superina et al., într-un studiu comparativ dintre șuntul mezo-Rex și șunturile spleno-renale au concluzionat că ambele metode sunt efective în egală măsură în rezolvarea simptomelor HTP dar datorită restabilirii circulației portale șuntul mezo-Rex are adițional și beneficii metabolice [136].

O revizie sistematică și o meta-analiză a 851 de lucrări a fost efectuată cu scopul de a compara eficacitatea șuntului mezo-portal și a șunturilor porto-sistemice care a demonstrat lipsa diferenței în complicațiile șuntării, mortalitate sau hemoragie digestivă postoperatorie chiar și pe termen lung [256]. Terapia anticoagulantă postoperatorie joacă un rol important în menținerea permeabilității șuntului venos, îmbunătățind considerabil circulația sângelui prin șunt. Studiile au

demonstrat o creștere semnificativă a fluxului venos prin șunt la pacienții care au primit anticoagulante postoperator (heparină în combinație cu clopidogrel) [266].

Opțiunile chirurgicale alternative în caz de imposibilitatea efectuării unui bypass mezo-portal sunt șunturile decompressive, procedeele de devascularizare și în final transplantul hepatic.

În prezent, sunt cunoscute peste 23 de variații chirurgicale de decompresie a gradientului portal. Preferința procedurii chirurgicale este determinată pentru fiecare pacient individual în dependență de starea funcțională a peretelui vascular și nivelul etiologic al hipertensiunii portale.

Șunturile chirurgicale decompressive se împart în:

- Șunturile selective care asigură decompresia varicelor gastroesofagiene și a splinei, dar mențin hipertensiunea portală și respectiv fluxul venos portal spre ficat;
- Șunturile sistemice portale parțiale care reduc presiunea portală până la 10mmHg sau mai puțin, dar permit pasajul fluxului portal;
- Șunturile sistemice portale totale care efectuează o decompresie totală a hipertensiunii portale.

Șunturile recomandate de mai mulți autori [27,59] în caz de imposibilitatea efectuării unui șunt mezo-portal sau eșuarea acestuia sunt șunturile selective sau șunturile spleno-renale distale. În 2017, echipa de chirurghi în frunte cu Razumovskyi A. Yu., au prezentat rezultatele tratamentului și a experienței chirurgicale în HTP la copii pe parcursul a 28 de ani bazată pe un total de 789 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 2,5 luni – 17 ani. Au fost efectuate 791 de operații la 764 de copii inclusiv 27 de reintervenții. În majoritatea cazurilor (767 operații) au fost efectuate diferite variante de șuntare porto-sistemică, 81 de copii au urmat un șunt mezo-portal, la 24 copii s-a efectuat procedeul de devascularizare Sugiura. Autorii au remarcat rezultatele excelente obținute în urma efectuării șuntului mezo-portal, în special, restabilirea perfuziei portale hepatice care a fost net superioară comparativ cu alte metode de șuntare inclusiv cele selective în cazul cărora a fost demonstrată o scădere progresivă a acesteia cu timpul până la dispariția completă a fluxului hepatopetal prin colaterale. Conform datelor obținute în acest studiu, doar 34,6% din copii au fost eligibili pentru a efectua șuntul mezo-portal, menționând o diferență majoră cu datele din SUA (85-90%) și Europa de Vest (75-80%), fiind în corelare cu cele din Europa de Est (40-50%). Această statistică după părerea autorilor [92-95; 197] reflectă etiologia locală a HTP prehepatice și anume rata crescută a cateterizărilor v. ombilicale, sepsis ombilical la diferite populații [92-95; 197].

În 1999, Deshmukh, a propus o alternativă tehnică a șuntului spleno-renal și anume o anastomoză termino-laterală dintre v. mezenterică inferioară și v. renală stângă la pacienții cu o

anatomie dificilă peri-portală sau peri-pancreatică [62]. Aceasta se realizează la pacienții pentru care probabil este prea dificil de a expune vena lienală, sau de a preveni dezvoltarea pancreatitei.

În prezent, este cunoscut faptul că anastomozele porto-cavale sunt metoda radicală de diminuare a HTP și preîntâmpinare a hemoragiei din varicele esofagiene. Totodată, aceste intervenții reduc considerabil fluxul venos portal, de aceea ele sunt considerate antifiziologice fiind urmate de o letalitate înaltă (15-40%), risc ridicat 22-33% de dezvoltare a encefalopatiei hepato-portale. Cel mai des întâlnite complicații în perioada postoperatorie sunt hemoragiile digestive, tromboza șuntului, insuficiența hepatică acută și encefalopatia hepato-portală [209]. Recidivele HDS survin în cazul decompresiei neadecvate sau în tromboza șuntului sau al întregului sistem portal. Aceste complicații survin în 8-12% după aplicarea cu succes a șuntului porto-sistemic [22; 189].

Tromboza acută a anastomozei se întâlnește în 3-13% [22; 85; 210]. În unele cazuri poate fi consecință a pancreatitei acute postoperatorii la aplicarea șuntului spleno-renal, cauzată de trauma pancreasului în timpul preparării v. lienale; poate fi cauzată de tromboza continuă din regiunea vasului anastomozat, și de sigur poate fi rezultatul diminuării sau încetării fluxului sanguin în sistemul port din cauza decompresiei abuzive a sistemului portal, această diminuare în consecință poate provoca și insuficiență hepatică acută; dereglările hemostatice parvenite în urma hemoragiei preoperatorii și în timpul operației [267]. Aceste complicații se întâlnesc mult mai des după intervenții de urgență. În alte cazuri poate fi cauzată de erori tehnice, dimensiunile necorespunzătoare a șuntului și materialul folosit la aplicarea lui. Encefalopatia hepato-portală după aplicarea șuntului este o complicație severă în perioada postoperatorie care este cauzată mai ales în anastomozele porto-cavale.

Complicațiile trombotice porto-mezenterice postoperatorii la pacienții cu HTP au pus bază unui studiu efectuat de prof. Cazacov V., pe un lot de 387 de pacienți operați (8 cu șunt selectiv), care a identificat tromboza axului venos spleno-portal la 46 de pacienți (11,9%) la diferite etape de monitorizare postoperatorie. Aplicând o terapie anticoagulantă și antiagregantă după un protocol conceput în cadrul catedrei Chirurgie nr. 2, autorul a obținut dispariția trombului și/sau recanalizarea venei portă și creșterea fluxului portal în 89,3% [35]. O altă complicație majoră raportată de Cazacov V., reprezintă encefalopatia portală care a fost înregistrată la pacienții la care s-au efectuat anastomoze portosistemice (11 pacienți): 8 spleno-renale distale și 3 porto-cavale. Operația preferabilă în HTP la adulți cu splenopatie portală rămâne splenectomia cu deconectare azygo-portală Hassab – Kaliba metodă practică și laparoscopic, avantajele și eficacitatea căreia au fost remarcate în ambele clinici ale Catedrei nr. 2 [8; 34]. În anul 1967, W. D. Warren a propus șuntul spleno-renal distal care constă în anastomoza termino-laterală a v. lienale cu v. renală

stângă, astfel împărțind abdomenul în două arii ceea ce asigură o decompresie gastro-splenică și păstrarea fluxului mezenteric portal [222].

Analiza rezultatelor șuntului spleno-renal distal a demonstrat că supraviețuirea la 5 ani este de 80-90%, cu o letalitate postoperatorie vădit scăzută la 6-13%. Cauza letalității este deseori pancreatita postoperatorie legată de trauma pancreasului în prepararea v. lienale pe un segment lung. Una din complicațiile severe a șuntului distal spleno-renal este tromboza anastomozelor și recidiva precoce a HDS 18-30% [201]. Racikov V. E., a descris dezvoltarea chiloperitoneului rezistent la tratament conservativ la copiii cu șunt spleno-renal distal, invocând cauza că în bazinul venelor mezenterice se menține o tensiune înaltă [170]. Razumovskyi A. Yu., susține părerea că în cazul intervențiilor vasculare la copii cu HTP prioritate se acordă anastomozelor selective, deoarece după șuntarea v. lienale datorită menținerii hipertensiunii regionale în v. mezenterică superioară se menține și fluxul hepato-petal ceea ce diminuează riscul encefalopatiei porto-hepatice postoperatorii [194].

În anii 70 ai secolului trecut mai mulți autori au fost preocupați de aplicarea șuntului spleno-renal distal la copiii ca Maksoud J. G., Rogders B. M., Busuttil R. W., care au indicat la efectul decompresiv excelent, lipsa encefalopatiei portosistemice și lipsa insuficienței hepatice postoperatorii la copiii cu șunt spleno-renal distal [30; 31; 156]. Este demn de menționat că unii autori [193,248] susțin că după operația de șuntare la copii se menține riscul de spasm și strangulare a v. lienale ce poate cauza tromboza și recidiva HDS în 82%. Această complicație este mai des întâlnită la copiii operați cu vârsta sub zece ani. Ultrasonografia doppler-duplex color este cea mai informativă metodă de diagnostic, urmată de EDS importantă în stadializarea bolii și tratamentul complicațiilor [199]. O dată ce hemoragia acută variceală poate fi controlată prin intervenții endoscopice, soluția definitivă în controlul HTP în caz de OEVP este chirurgicală prin șuntare.

Datele referitoare la șunturile parțiale indică un control echivalent al hemoragiilor asemănător cu cel în șunturile totale și un control mai bun al hemoragiei decât în metoda TIPS. Un șunt porto-sistemic parțial este realizat prin anastomoze latero-laterale de diferit tip între vase cu un diametru de 6-8 mm. Acestea reduc gradientul presiunii portale până la aproximativ 12 mmHg și asigură controlul hemoragiei din varice esofagiene. Abilitatea de a menține fluxul portal prin intermediul șunturilor parțiale se manifestă printr-o incidență mai redusă de encefalopatie și insuficiență hepatică în comparație cu șunturile portale totale sistemice [274; 275].

Șunturile sistemice portale totale sunt orice șunturi >10 mm în diametru între vena portă sau una din afluenții ei principali și vena cavă inferioară sau una din afluenții ei. Cel mai des utilizat șunt sistemic portal total este cel porto-caval latero-lateral care se efectuează prin

anastomoza directă a v. portă și segmentul infrahepatic inferior al venei cave inferioare. Acest șunt nu doar asigură decompresia totală a hipertensiunii portale, dar controlează excelent hemoragia variceală și, totodată, decompresia sinusoidelor hepatice și ameliorează ascita.

Însă totodată, indicațiile pentru efectuarea șuntului porto-caval latero-lateral sunt foarte limitate. El poate fi folosit la pacienții cu hemoragie masivă care se asociază cu ascita, sau în cazul pacienților cu sindromul Budd-Chiari cu necroza progresivă a hepatocitelor. În cazul celor din urma, șuntul porto-caval latero-lateral va asigura decompresia sinusoidelor și va diminua afectarea progresivă a ficatului. Operațiile alternative prin șunturi sistemice portale totale sunt șunturile mezo-cavale sau mezo-renale >10 mm în diametru. Șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular (TIPSS) reprezintă o metodă ce are ca scop direcționarea sângelui din circulația portală prin parenchimul hepatic în circulația sistemică, astfel creând un șunt porto-sistemic. A devenit cea mai populară metodă de decompresie în anii 1990 și este efektivă, curent fiind o metodă în perspectivă la copiii după vârsta de 15 ani [64].

Una dintre cele mai mari probleme ale TIPSS a fost riscul elevat de dezvoltare a encefalopatiei hepatice, care a fost confirmată și de studiile curente. Riscul general al encefalopatiei hepatice post-TIPSS constituie 34% în comparație cu 19% care au urmat terapia endoscopică, rezultând un epizod de novo sau agravarea encefalopatiei hepatice la 1 din 8 pacienți cu TIPSS. Deci, trebuie de luat în considerație că TIPSS, deseori, se folosește ca mijloc de salvare la pacienții cu patologie hepatică avansată, la care intervențiile farmacologice au eșuat. Ei pot prezenta elemente de afectări ischemice ale ficatului, sepsis și dereglarea echilibrului hidroelectrolitic ca rezultat al sângerării și/sau resuscitării.

În majoritatea studiilor [106,135,167], TIPSS a fost descrisă ca metodă folosită pentru tratamentul hemoragiilor recurente refractare la terapia endoscopică. Rata resângerării variceale de 19% în TIPSS este comparată cu 47% în terapia endoscopică. Cu toate acestea, se pare că TIPSS nu are prioritate asupra terapiei endoscopice în ce privește rata generală de mortalitate. Riscul mai înalt de resângere și deces s-a atestat la 40% din pacienții din grupul C după scorul Pugh. Un studiu retrospectiv recent cu o durată de peste 11 ani, a determinat că acest grup are o rată de mortalitate mai mică decât cei tratați prin metoda endoscopică.

O meta-analiză recentă care a inclus 17 studii cu un număr total de 284 de pacienți a avut scopul evaluarea rezultatelor tehnice, clinice și permeabilitatea TIPS în HTP la copii. Astfel, studiul demonstrează că TIPS reprezintă un tratament fezabil și sigur în caz de HTP la copii, raportând dezvoltarea encefalopatiei hepatice doar în 2,9% cazuri [107]. Procedul de devascularizare sau operația Sugiura [223], constă în înlăturarea adecvată a venelor joncțiunii

gastro-esofagiene, care cuprinde porțiunea distală a esofagului aproximativ 7-8 cm până la jumătatea superioară a stomacului.

În unele studii japoneze, după procedeul Sugiura se estimează controlul hemoragiei în peste 90% cazuri [115]. Studiile din vest raportează rata de rehemoragie în circa 30-40% cazuri, cel mai probabil legate de faptul că procedeul de devascularizare este mai puțin agresiv [19; 143; 186]. O combinație a procedurii Sugiura cu scleroterapia endoscopică a varicelor poate fi o metodă de elecție la copiii cu contraindicații stabilite pentru efectuarea unei proceduri de șuntare portosistemică, demonstrând rezultate mai bune comparativ cu operația Sugiura de sine stătător [195].

Procedeele de devascularizare și deconectare azygo-portală au fost studiate și raportate inclusiv în clinica Catedrei de Chirurgie nr. 1 „N. Anestiadi”, de colectivul de autori Acad. Ghidirim Gh., Mișin I., Gagauz I. Autorii au studiat metodele de deconectare limitată (Tanner) și extinsă (Hassab și Sugiura) și au demonstrat că operațiile de deconectare azygo-portală extinse sunt efective și de elecție în controlul de durată a varicelor eso-gastrice comparativ cu procedeele limitate [79]. Incidența apariției insuficienței hepatice și a encefalopatiei este mai diminuată după aceste intervenții, probabil din cauza menținerii mai bune a fluxului portal. Indicațiile curente pentru utilizarea procedurii de devascularizare, după opinia autorilor [94,95,136], este imposibilitatea de a efectua o anastomoză vasculară porto-sistemică. Astfel, se utilizează des la pacienții cu hemoragii acute, stări de hipercoagulare. Calitatea vieții pacienților operați pentru HTP s-a dovedit a fi mult mai bună postoperator, exprimându-se printr-o creștere semnificativă a nivelului statusului emoțional și general [54].

1.5. Concluzii și sinteze la capitolul 1

1. Capitolul 1 reflectă istoricul studiilor date și al statisticilor la nivel global și din Republica Moldova privind anomaliile congenitale și afecțiunile dobândite ale zonei hepato-biliare la copii în vârstă de 0-18 ani.
2. Multitudinea cercetărilor din domeniul dat la nivel global și național au determinat angajamentul savanților pentru abordarea continuă și eficientă asupra sănătății copiilor și a reducerii dizabilităților și invalidizării, cât și profilaxia cronicizărilor la vârsta adultului.
3. Grație eforturilor savanților, asistenței tehnice performante, atât la nivel global cât și în Republica Moldova au fost înregistrate realizări importante pentru ameliorarea sănătății copiilor în vârstă 0-18 ani. Totodată, dacă morbiditatea postoperatorie și numărul deceselor s-au redus considerabil, mai persistă probleme la nivel global ce necesită rezolvare iar multe studii sunt neconcludente.

4. Rapoartele globale atestă necesitatea focusării eforturilor științifice pe diagnosticul antenatal al nou-născutului, copilului de vârstă fragedă, vârstă școlară având ca scop anticiparea complicațiilor în adolescență.
5. Nivelul actual al mortalității copiilor 0-18 ani la nivel internațional și național este asociat și cu nivelul socio-economic de trai, care afectează semnificativ sănătatea copiilor. Statisticile relevă că numărul de decese și dizabilități în Republica Moldova este mai înalt comparativ cu cel mediu european (4.5 la 1500).
6. La nivel național sunt necesare cercetări bazate pe dovezi inclusiv imagistice, genetice, bioumorale, bacteriologice, deci multidisciplinare menite să amelioreze siguranța sănătății copiilor, să reducă recidivele, cronicizările, fapt ce impune intensificarea cercetărilor.
7. Conform studiilor recente, patologiile malformative și cele dobândite ale zonei hepato-biliare influențează semnificativ creșterea și dezvoltarea copiilor din grupurile de risc și cauzează sechele pe termen lung.
8. Chiar dacă la nivel global cercetările se focusează preponderent pe reducerea mortalității sunt necesare noi studii multidisciplinare pentru a aborda factorii de risc de profilaxie a recidivelor complicațiilor, a morbidității postoperatorii - subiecte mai puțin studiate, dar care au ca scop elaborarea noilor tehnici de diagnostic, diagnostic diferențial, tratament medico-chirurgical, de profilaxie a morbidității postoperatorii și de ameliorare a prognosticului atât timpuriu, cât și la distanță. Sunt necesare studii care ar permite elaborarea noilor tehnici de diagnostic, optimizarea tehnicilor chirurgicale și metodelor de profilaxie.
9. Astfel, incidența înaltă a afecțiunilor malformative și dobândite la copii de vârstă 0-18 ani, dificultățile de diagnostic antenatal, diagnosticului tardiv, a diagnosticului diferențial, de tratament medico-chirurgical, lacunele existente în elucidarea etiopatogeniei, a mecanismului etiopatofiziologice ale bolii, riscul ridicat în instalarea complicațiilor, invalidizării, mortalității în special postoperatorii, ne-au determinat să efectuăm un studiu multiplanic, multidisciplinar, clinic, imagistic, bioumoral, genetic și bacteriologic.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Metodologia cercetării. Caracteristica generală a cercetării, design-ul studiului, criterii de includere/excludere

A fost efectuat un studiu observațional, descriptiv, integral în perioada anilor 2000-2023 care reflectă rezultatele tratamentului a unui lot de 1160 pacienți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani cu anomalii congenitale și afecțiuni chirurgicale ale sistemului hepato-biliar diagnosticați, tratați și evaluați pre- și postoperator în Centrul National Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu” în secțiile de Chirurgie generală, Chirurgie urgentă, Chirurgia nou-născutului, Chirurgie septica, Reanimare chirurgicală, Patologia nou-născutului, Reanimare prematură, Reanimare somatică, Secția de gastrologie și hepatologie, în laboratorul genetic IM și C și secția de Chirurgie toraco-abdominală a Spitalului Municipal Nr. 13 „N. Filatov” din Moscova. Pe parcursul studiului în diferite secții 342 de pacienți au fost internați repetat, 253 internați de 3 ori, 272 de 4 și mai multe ori. Designul studiului include examinările clinice, paraclinice miniminvasive, citologice, patomorfologice care ne-au permis stabilirea diagnosticului și aprecierea tacticii corecte de evaluare (Anexa 2).

Etapizarea tacticii de lucru ne-a permis elaborarea unei strategii conform căreia afecțiunile chirurgicale hepato-biliare au fost divizate pe criterii clinice:

- Anomalii congenitale ale sistemului biliar în asocieri cu sindromul de colestază
- Afecțiuni chirurgicale hepato-celulare
- Hipertensiune portală.

Studiul dat se bazează pe un program de lucru elaborat pe principiile ipotezei conform căreia afecțiunile sistemului hepato-biliar au avut tablou clinic de:

- Colestaza a nou-născutului,
- Afecțiuni metabolice ale parenchimului hepatic,
- Afecțiuni chirurgicale ale sistemului hepato-biliar,
- Hipertensiunea portală la copii.

Aceasta ne-a permis sistematizarea și realizarea studiului interdisciplinar, având ca scop stabilirea corectă a diagnozei, a aprecierii tratamentului medico-chirurgical etiopatogenetic individualizat. Stabilirea corectă a diagnosticului, a rezervelor organismului în creștere au stat la baza elaborării algoritmului de tratament în anomaliile congenitale hepato-biliare la copii, având ca reper următoarele principii:

- datele anamnestice la momentul adresării la medic în clinica noastră;
- expresia clinică a patologiei;

- rezultatele examenului clinico-paraclinic;
- stabilirea diagnosticului diferențiat;
- selectarea individuală a tacticii medico-chirurgicale;
- aprecierea rezultatelor post-operatorii, inclusiv a mortalității postoperatorii, a recidivelor, dar și evaluarea calității vieții.

Factorul important în aprecierea tacticii medico-chirurgicale a fost examenul clinico-paraclinic individual adaptat pentru fiecare unitate nozologică în parte, fapt ce a jucat rolul principal în corectitudinea diagnosticului (rezultate de laborator, rezultate imagistice, examen histo-morfologic). Înțelegerea mecanismelor pato-fiziologice și pato-morfologice ne-a permis stabilirea corectă a diagnozei atât în maladiile hepato-biliare în asociere cu alte patologii, cât și în apariția complicațiilor precoce și tardive. Elaborarea principiilor diagnostico-curative au reflectat rolul corectitudinii diagnosticului, diagnosticului diferențial, a tacticii medico-curative de la caz la caz la cei cu afecțiuni hepato-biliare congenitale și patologii chirurgicale dobândite.

Criteriile generale de includere în studiu au fost:

1. Vârsta pacienților cuprinsă între 0 și 18 ani
2. Pacienți diagnosticați și confirmați cu anomalii congenitale hepatobiliare
3. Prezența sindromului de colestază
4. Pacienți diagnosticați cu hipertensiune portală
5. Pacienții internați cu hemoragie digestivă superioară
6. Diagnosticul clinic de afectare hepato-biliară
7. Pacienții diagnosticați cu cateterizarea venei ombilicale, tromboza venei porte și prezenței cavernomului portal
8. Prezența scaunului acolic și a urinei hipercrome, a hepatosplenomegaliei
9. Prezența consințământului informat al părinților.

Criteriile de excludere în studiu au fost:

1. Vârsta depășită de 18 ani
2. Pacienții cu hepatite virale și parazitare
3. Refuzul de participare în studiu sau indisponibilitatea de supraveghere pe parcursul studiului.

Complexitatea studiului a fost determinată de integrarea metodologiilor științifice bazate pe principiul „Medicina bazată pe dovezi”, care a avut ca scop de a argumenta obiectiv tactica medico-chirurgical pentru fiecare patologie hepato-biliara în parte.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului dat, cercetările au inclus 2 etape: cea descriptivă și clinică. La etapa descriptivă au fost selectați pacienții cu anomalii hepato-biliare și afecțiuni chirurgicale reieșind din specificul patologiei, vârsta copilului, severitatea maladiei, timpul intervenției chirurgicale și rezultatele postoperatorii. Realizarea etapei clinice s-a bazat atât pe criteriile etiopatogenetice de diagnostic, cât și cel de diagnostic diferențial, a tacticii de tratament medico-chirurgical, de evaluare postoperatorie și a calității vieții la etapele precoce și în timp. La baza studiului a stat selectarea pacienților și repartizarea lor pe grupuri cu ajutorul nozologiilor, cât și manifestărilor clinice și tacticii chirurgicale.

La etapele realizării ipotezei de lucru, a fost efectuată reevaluarea suplimentară a criteriilor de includere în cercetare pentru confirmarea diagnosticului și aprecierea definitivă a tacticii operatorii și conduitei în perioada postoperatorie.

Corectitudinea tacticii medico-chirurgicale în dependență de patologia hepato-biliară și afecțiunile chirurgicale la copii a fost efectuată după principiul de analiză și sinteză selectivă a rezultatelor tratamentului atât pre-, intra-, și postoperatoriu, cit și rezultatele imediate și la distanță, fiind apreciate recidivele, ceea ce ne-a permis revizuirea unor tactici ulterioare în elaborarea recomandărilor practice.

Prioritatea ipotezei date constă în selectarea și estimarea investigațiilor clinico-paraclinice multidisciplinare, care au avut ca scop detectarea patologiilor hepato-biliare, dar și asigurarea tratamentului medico-chirurgical etiopatogenetic individualizat, adaptat de la caz la caz.

Toți pacienții cu afecțiuni hepato-biliare au fost repartizați în loturi nozologice separate, stabilindu-se, totodată, incidența lor în grupul de cercetare. În baza studiului a fost elaborat algoritmul de diagnostic și tratament nozologic individualizat al copiilor cu anomalii congenitale și afecțiuni chirurgicale ale sistemului hepato-biliar. În stabilirea tacticii de tratament etiopatogenetic individualizat, ne-am bazat pe examenele clinico-paraclinice multidisciplinare, pe datele imagistice moderne, cele genetice, histomorfologice, bacteriologice, etc.

Pentru stabilirea diagnosticului de bază a fost necesar de a evalua criteriile care au permis diferențierea diagnostică a entităților nozologice, în special a celor cu tablou clinic similar. Aprecierea gradului de alterare a mecanismelor patofiziologice și patomorfologice ale afecțiunilor sistemului hepato-biliar a fost necesară pentru a aprofunda investigațiile și de a le integra multidisciplinar.

Un impact important asupra conduitei la copiii cu anomalii congenitale și afecțiuni chirurgicale ale ficatului au avut complicațiile patologiei de bază, care au necesitat o abordare chirurgicală individualizată în funcție de tipul acestora și momentul în care au apărut. Un

monitoring continuu clinico-paraclinic al pacienților, a permis o profilaxie a complicațiilor, dar și a evaluării evoluției la necesitate.

De comun cu complicațiile asociate, evoluția patologiei de bază a fost agravată și de afecțiunile concomitente care au influențat direct evoluția bolii, dar și, durata de spitalizare.

Datele epidemiologice ale structurii morbidității hepatobiliare și anomaliilor hepatobiliare, ne indică o creștere a patologiei chirurgicale hepatobiliare, inclusiv anomaliile congenitale.

Perioada de spitalizare a variat de la 12 la 78 zile, cu o medie de 36 zile/pat.

2.2. Caracteristica clinică

Elaborarea criteriilor de includere a copiilor luați în cercetare ne-a permis de a analiza corectitudinea tacticii medico-chirurgicale pentru o perioadă de 24 de ani, care a fost secționată în 3 etape.

La prima etapă a studiului pentru lotul de bază al studiului au fost selectați 1160 de pacienți. Din acest lot, 293 pacienți au fost diagnosticați cu icter neonatal prelungit.

La a doua etapă a studiului din 1160 au fost diagnosticați cu sindromul de colestaza 595 pacienți, dintre care: Hepatite perinatale, virale, bacteriene, specifice - 217 pacienți, Maladii metabolice – 192 pacienți, Neoplazmele ale sistemului hepato biliar, inclusiv metastaze - 64 pacienți, Colestază condiționată de alimentarea parenterală totală - 52 pacienți, Fibroza congenitală a ficatului – 8 pacienți, Fibroza chistică a ficatului – 6 pacienți, Colangită sclerozantă primitivă - 4 pacienți, Sindromul Alagiile - 4 pacienți, Boala venoocluzivă - 8 pacienți, Hepatite toxice - 8 pacienți, Hepatite autoimune - 6 pacienți, Boala Wilson - 6 pacienți, Carenta alfa-1 antitripsina - 4 pacienți, Hepatită idiopatică - 16 pacienți. Dintre pacienții monitorizați, 378 de bolnavi aflați în evidență au necesitat abordare chirurgicală în cadrul managementului terapeutic instituit.

La a treia etapă a studiului, din 1160 pacienți, eșantionul principal a fost constituit din 272 pacienți, dintre care : 187 pacienți cu HTP, 49 pacienți cu ACB, 36 pacienți cu CCC. Analiza complexă a studiului a identificat peste 2824 de internări în diferite secții din care, 342 de pacienți au fost internați repetat, 253 internați de 3 ori, 272 de 4 și mai multe ori. Din 2824 de internări, 648 au fost de urgență. Internarea de urgență a fost condiționată de hemoragii acute prin erupție variceală, ACB, asocierea sindromului de colestază în CCC, insuficiența hepatică. Prelucrarea datelor anamnestice raportată la timpul adresării a inclus pacienții cu vîrsta de la 14 zile pînă la 18 ani.

Studierea morbidității copiilor cu ACHB (anomaliile congenitale hepatobiliare) și a adresării lor după ajutor medical de urgență și programat pe parcursul la 24 de ani denota ca anual au solicitat

asistenta medicala consultativa a chirurgului în condiții de ambulator și staționar în mediu 123 copii dintre care 82 au fost cu 3- 6 adresări.

Morbiditatea cauzată de patologii hepato-biliare conform studiului dat este în creștere, fapt ce se datorează creșterii ponderii anomaliilor congenitale cât și ameliorării diagnosticului. Menționăm că, prezența hepatomegaliei sau splenomegaliei nu reflectă gradul de intervenție a modificărilor etiopatogenetice și sunt necesare examinări multidisciplinare în stabilirea diagnosticului.

Prin examenul interdisciplinar care a fost efectuat la 28 copii, am diagnosticat afecțiuni rar întâlnite ca sindromul Alagiile – 4 pacienți, Boala Wilson – 6 pacienți, Colangită sclerozantă primitivă - 4 pacienți, Boala venoocluzivă - 8 pacienți, Hepatite autoimune - 6 pacienți, care au avut ca factor cauzal modificări genetice, metabolice, infecțioase, și care au impus monitorizarea lor în dinamică, cu o rezolvare chirurgicală individualizată. Diagnosticarea patologiilor non-chirurgicale ne demonstrează necesitatea dispensarizării copiilor cu afecțiuni hepato-celulare și cromozomiale pentru acordarea tratamentului chirurgical la etape optime. Acest grup de pacienți evaluat pe parcursul anilor a impus stabilirea tacticii medico-chirurgicale individualizate și aprecierea criteriilor de tratament chirurgical specializat, științific argumentat.

Evaluarea copiilor cu ACHB în Republica Moldova denotă la o multitudine a diviziunilor nozologice, unele cu manifestări clinico-evolutive obscure care la etapa clinico-paraclinică, pe motive obiective, dar și subiective au fost tardiv diagnosticate, deseori ignorate, fapt ce a avut un impact nefast asupra calității vieții și, ca urmare, a crescut atât morbiditatea, cât și mortalitatea cauzată de insuficiența hepato-biliară la pacienți adulți.

Prezența multiplelor patologii hepato-biliare în lumea pediatrică, cu factori etiologici diversificați și expresie clinică diferită indică necesitatea elaborării și implementării unui registru național de evidență strictă a bolnavilor cu afecțiuni hepato-biliare, iar multitudine anomaliilor congenitale hepato-biliare și a afecțiunilor chirurgicale menționează necesitatea concentrării acestor pacienți și evaluarea lor în centre specializate. Pornind de la conștientizarea severității acestor patologii, a fost necesară colaborarea strânsă cu medicii neonatologi, pediatri, gastroenterologi, infecționiști, hepatologi, hematologi, geneticieni, medici de familie, etc. la care de obicei se fac primele adresări ale acestor bolnavi.

La a doua etapă a studiului din lotul inițial de 595 de copii cu sindrom de colestază, 217 pacienți diagnosticați cu hepatite perinatale, virale, bacteriene și specifice au fost excluși, analiza fiind realizată pe un eșantion de 378 pacienți. Repartiția pacienților după grupele de vârstă a reflectat predominarea copiilor de vârstă fragedă (sugarilor, nou-născuților și preșcolarilor) care a constituit 276 (73 %), iar cei de vârstă școlară și adolescenții - 102 (27 %). Acești indici vin în

contradicție cu rapoartele anterioare referitor la morbiditatea afecțiunilor sistemului hepato-biliar, dar corelează cu statisticile europene. Aceste date reflectă diversitatea viziunilor asupra anomaliilor hepato-biliare la copil și se datorează respectării principiilor europene de clasificare și evidența a patologiilor hepato-biliare, implementate în Republica Moldova, argumentând totodată necesitatea atât a screeningului, cât și necesitatea consultului chirurgului pediatru la etapele precoce a pacienților cu patologii ale sistemului hepato-biliar. Marea majoritate a adresărilor de urgență a fost în stare gravă- 648(67%) și au necesitat internare în secția de reanimare și terapie intensivă. La pacienții dați au fost decelate modificări hepato-celulare severe, cât și cele de colestază, insuficiența hepatică, hemoragiei acute prin erupția varicelor esofagiene, având ca factor cauzal obstrucția căilor biliare, citoliza hepatică, ascita refractară, anomalii congenitale a venei porte, insuficiență hepatică, etc.

Repartiția după gen a demonstrat o frecvență mai sporită la fetițe 210(55%) , fiind mai evidentă în ACB și CCC. În studiul dat au prevalat pacienți din zona rurală 236 (62.4%) în comparație cu urbană 142 (37.6%), fapt ce indică la subestimarea semnelor caracteristice afecțiunilor hepato-biliare în copilărie ceea ce a condus la retardarea diagnosticului.

Avansarea progresivă a modificărilor patologice ireversibile hepatocelulare în ACB, apariția icterului pronunțat în chistul congenital de coledoc și hemoragiile prin erupția varicelor esofagiene pot fi explicate și prin neglijența părinților, dar ținem să menționăm că și colegii din medicina de familie nu au dus bună evidență, ignorând simptomele timpurii, fapt ce a condus la un diagnostic tardiv. S-a confirmat lipsa conlucrării cu o analiză detaliată a cazurilor grave care urmează a fi evaluate în consiliu de comun cu gastrologul, hepatologul, infecționistul, chirurgul, etc. O atenție deosebită necesită evaluarea clinico-evolutivă a hipertensiunii portale, a cărei complicații pot fi fatale pentru copil.

În studiul dat am demonstrat că la 148 (79%) pacienți cauza hipertensiunii portale a fost tromboza venei porte și la 39 (21%) copii - o anomalie congenitală. Copiii cu afecțiunea dată necesită diagnostic și tratament precoce având ca scop aprecierea varicelor esofagiene și profilaxia hemoragiilor.

Reieșind din studiul dat, s-a confirmat că cauzele hipertensiunii portale intrahepatice la 51 de bolnavi au fost anomaliile congenitale ale tractului biliar, la 31 de bolnavi- afecțiunile metabolice și 6 bolnavi- forma mixtă. Hipertensiunea portală suprahepatică, ca rezultat al bolii veno-ocluzive și sindromul Budd-Chiari, au fost decelate la 10 bolnavi. Datele anamnestice au confirmat că la 26 copii incluși în studiu diagnosticați cu hipertensiune portală, au suportat intervenții chirurgicale anterioare în spațiul lojei prehepatice, ficat și căile biliare, inclusiv și transplant hepatic.

Studiile au demonstrat că hipertensiunea portală a evoluat concomitent cu unele patologii, ca refluxul gastro-esofagian, gastro-duodenită, polichistoză renală, malformații ale sistemului cardio-vascular. Astfel, lipsa simptomelor clasice, prezența manifestărilor clinice obscure, stabilirea diagnosticului tardiv, dificultăți ale diagnosticului diferențial, adresarea tardivă la medic, au condus la elaborarea unui management chirurgical depășit cu asocierea complicațiilor severe, deseori prezentând un prognostic rezervat.

Multitudinea manifestărilor clinice generale și locale, caracteristice afecțiunilor hepato-biliare, au fost prezente la toți pacienții evaluați în studiu. Datele biomorale și a investigațiilor paraclinice au fost sistematizate și evaluate pentru fiecare lot de pacienți, reieșind din modificările etiopatogenetice ale maladii.

La pacienții care au avut loc dificultăți de diagnostic a fost necesar consultul medicului genetician, endocrinolog, hematolog, dar și efectuarea examinărilor de înaltă performanță, cât și evaluarea testelor specifice de laborator. Formarea loturilor de cercetare au avut la bază particularități etio-patogenetice, durata bolii, complicațiile asociate, vârsta pacientului, cât și rezultatul tratamentului.

Strategia medico-chirurgicală a fost apreciată în dependență de indicațiile rezolvării chirurgicale programate sau urgente, de severitatea procesului patologic, de durata pregătirii preoperatorie etc. La 86 (31%) pacienți a fost condiționată limitarea repleției volemică, intervenind chirurgical pe fundalul modificărilor severe și insuficienței multiorganice.

La pacienții cu hemoragii prin erupție variceală în HTP a fost selectată o tactică promptă cu identificarea sursei hemoragice, iar rezolvarea chirurgicală a fost efectuată pe fundalul hemoragiei acute la 34 (18%) pacienți, fapt ce ne-a permis stoparea hemoragiei și un prognostic favorabil.

Restabilirea fluxului biliar exprimată prin diminuarea esențială a icterului, prezența scaunului colorat, normalizarea indicilor biochimici și diminuarea hipertensiunii portale exprimate prin lipsa varicelor esofagiene în timp, diminuarea dimensională a splinei cu restabilirea numărului de trombocite, au fost evaluate la 378 bolnavi, de menționat faptul că toți acești bolnavi au fost monitorizați până la vârsta de 18 ani.

2.3. Metode de investigație

Reieșind din scopul și obiectivele studiului dat, toți copiii aflați în studiu au fost evaluați clinico-paraclinic etapizat: pre-, intra-, post-operator și la distanță. Conform vârstei și afecțiunilor date, au fost elaborate și implementate metode noi de diagnostic și tratament, care au permis

minimizarea impactului nociv. Rezultatele date au avut la bază argumentarea etiopatogenetică, clinico-evolutivă, atât proprie, cât și comparativă, acumulată în urma studiilor de sinteză.

Sinteza și analiza explorărilor a fost sistematizată conform nozologiilor, gradului de afectare sistemică (hepato-celular, biliar, vascular, limfatic), a manifestărilor clinice care au permis evaluarea structurală, anatomo-etiotopatogenetică a MCHB la copil, fapt ce ulterior ne-a permis confirmarea diagnosticului etio-patogenetic. Sinteza manifestărilor clinico-evolutive în anomaliile congenitale a influențat pozitiv selectarea optimă și rapidă a metodelor de diagnostic și aprecierea tacticii medico-curative cu indicarea volumului intervenției chirurgicale la o etapa concretă.

Reieșind din forma și manifestările clinice, algoritmul examinărilor pentru bolnavii cu MCHB au fost sistematizate în 3 grupuri:

- în primul grup au fost incluși 52 pacienți cu manifestări clinice post natale care au necesitat intervenție chirurgicală deja în perioada neonatală, date confirmate pato-fiziologic, histomorfologic, etc.
- în al doilea grup au fost incluși 93 pacienți cu anomalii congenitale cu o expresie clinică tardivă, care au necesitat evaluare activă în dinamică, dar și tratament chirurgical diferențiat;
- în al treilea grup au fost incluși 143 pacienți internați în reanimarea chirurgicală de urgență cu hemoragie din varicele esofagiene, pe fundalul hipertensiunii portale și care au necesitat intervenție de urgență.

Metodele de examinare pentru pacienții din primul grup au inclus:

- evaluarea clinică a pacientului cu culegerea anamnezei eredo-colaterale;
- evaluarea antecedentelor premorbide (decurgerea sarcinii) și manifestările icterului fiziologic, icterului fiziologic prelungit;
- sumarul și biochimia urinei;
- biomarkerii în ser (fracțiile bilirubinei, G-glutamyltranspeptidaza, transaminazele, coagulograma, lactat dehidrogenaza, feritina, echilibrul acido-bazic);
- markerii virali hepatici;
- markerii pentru excluderea hepatitelor neonatale;
- ecografia abdominală, în special zona pre-hepatică, parenchimul hepatic, căile biliare, splina;
- video-gastro-duodenoscopia;
- doppler duplex color cu aprecierea fluxului sangvin portal intra- și suprahepatic;
- scintigrafia dinamică hepatică cu TC99M;

- RMN în regim colangiografic și cu administrare de substanță de contrast la pacienții cu modificări parenchimotoase și dereglări de evacuare a bilei;
- CT pentru evaluarea fluxului sangvin și aprecierea reperelor anatomice;
- elastografia splinei și a ficatului;
- examinarea citologică, histopatologică și imunohistologică a materialului biopsiat prin puncție transcutanată și prelevat intra-operator;

Pentru grupul 2 de pacienți, tehnicile diagnostice au permis excluderea anomaliilor genetice, metabolice, dar și aprecierea funcției hepatice, gradului de severitate a exprimării procesului patologic, evaluarea statutului somatic general, periodicitatea, durata și caracterul manifestărilor clinice, aprecierea capacității intelectuale, care au fost corijate la etapa clinică de evoluție a maladii. Analiza și sistematizarea datelor obținute au stat la baza elaborării unui algoritm de diagnostic diferențial și de tratament medico-chirurgical la copiii cu MCHB.

Pacienții grupului dat au fost evaluați în dinamică pe o perioadă de 4 ani și au fost rezolvați chirurgical în cazul asocierii complicațiilor, dar și a decompensării stării generale (Boala polichistică a ficatului, Sindromul Alagile, Boala Caroli, etc.). La pacienții lotului studiat s-a estimat carența alfa-1-antitripsinei și a mediatorilor lipidici, excluderea glicogenozelor, devierii enzimelor serice, modificarea concentrației de ceruloplasmină și de cupru în ser, etc. În scopul evaluării citolizei hepatocelulare, dar și progresării procesului de fibroză a parenchimului hepatic, s-a efectuat puncția hepatică transcutanată la 64 de pacienți, iar excluderea patologiilor concomitente atât a sistemului uro-genital, hematologic, cât și endocrin s-a evaluat prin: biopsia măduvei osoase, urografia excretorie intravenoasă, examenul sistemului endocrin, citologic, etc. La pacienții suspectați cu masă de volum intrahepatic s-a evaluat alfa fetoproteina, lactat dehidrogenaza, creatinina, fibrinogenul etc. Investigațiile imagistice: mezentericoportografia, tomografia computerizată cu angiografie în faza venoasă și arterială, RMN în regim colangiografic și examinarea citologică ne-au permis selectarea tratamentului etiopatogenetic, medicamentos și ulterior, rezolvarea chirurgicală a procesului patologic.

Grupul 3 a fost denumit ca „Urgențe chirurgicale” în care au fost incluși copiii cu anomalii congenitale ale sistemului hepato-biliar. Astfel, lotul de bază l-au constituit pacienții la care patologia de bază s-a complicat cu hipertensiune portală cu hipersplenism, insuficiență hepatică acută cu asocierea sindromului hepato-renal, hemoragii acute prin erupția varicelor gastro-esofagiene etc.

Totodată, un număr important de bolnavi ai lotului dat au constituit copiii cu hipertensiune portală prehepatică - 148 (79%), care au fost divizați în 2 subgrupe: cei la care a fost cateterizată

vena ombilicală- 112 (75%) și cei la care cateterizarea nu s-a efectuat - 30 (20%), HTP segmentară 6 (5%). Mezentericoportografia și tomografia computerizată cu angiografie în faza venoasă și arterială a evidențiat redirectionarea fluxului sangvin în spațiul splanhnic și ne-a permis selectarea metodei chirurgicale și nivelul de aplicare a șuntului porto-sistemic. Ecografia doppler duplex color a vaselor magistrale a patului prehepatic cu evaluarea perfuziei transhepatice și a fluxului în venele hepatice a fost efectuată la toți copiii preoperator, postoperator și la etapele de evaluare în dinamică. Cunoscând diametrul vascular, viteza circuitului sangvin, cantitatea fluxului prehepatic și cantitatea fluxului posthepatic, s-a apreciat nivelul blocării și a mecanismelor de compensare a fluxului circulant. La pacienții la care a avut loc asocierea hipertensiunii portale prehepatice cu cea portală intrahepatică, a fost efectuată scintigrafia hepatică pentru aprecierea gradului de modificare al parenchimului hepatic.

Investigațiile imagistice efectuate la toate 3 loturi de pacienți au avut un rol decisiv atât în stabilirea, cât și diferențierea diagnosticului. Tomografia computerizată cu angiografie ne-a permis de a evalua circuitul sanguin și aprecierea gradului de formare a colateralelor, structurii hepatice, splenice și renale. Examinările au fost indicate după obținerea rezultatelor clinico-paraclinice, fapt ce nu ne-au oferit informație definitivă în diferențierea diagnosticului. În pofida informației ample, pentru definitivarea diagnosticului la unii pacienți, a fost efectuată biopsia hepatică transcutanată cu evaluarea histo-patologică în dinamică. Modificările histo-morfologice ale pieselor țesutului hepato-celular au fost confirmate și prin metoda histochimică, date comparate și completate cu microscopia electronică.

Dereglarea funcției de excreție a bilei a necesitat aprecierea fracțiilor bilirubinei, γ -glutamyltranspeptidazei, celuloplasminei, cuprului și aprecierea citolizei hepato-celulare-investigații care au fost evaluate în dinamică. Funcția de sinteză proteică a ficatului de asemenea a impus evaluarea în dinamică, care a avut ca scop corecția în dependență de biomarkerii modificați.

Peroxidarea lipidelor și sistemul antioxidant a fost evaluat prin estimarea radicalilor liberi și derivaților oxigenului atât în plasmă cât și în eritrocite, sistemului antioxidant (SAO) enzimatic: prin estimarea superoxidismutazei (SOD), dialdehidei malonice (DAM), glutation-peroxidazei (GP), glutation-reductazei (GR).

Starea sistemului imunobiologic a fost apreciat prin estimarea imunității celulare, umorale la toate etapele ce evaluează patologiiile sistemului hepato-biliar. În sângele periferic s-au evaluat leucocitele, cât și limfocitele T și B, iar eficacitatea imunoreglării a fost apreciată prin corelarea T-helper și T-supresor. Pentru aprecierea cantitativă a T și B limfocitelor s-a utilizat metoda imunofluorescenței indirecte prin evaluarea anticorpilor monoclonali respectivi. Funcționalitatea

B limfocitelor a fost stabilită în raport cu nivelul cantitativ de imunoglobuline (IgA, IgM, IgG, IgE) prin metoda imunodifuziei radiale după Mancini.

Evaluarea activizării enzimelor succinat-dehidrogenaza (SDH), α -glicerofosfatdehidrogenaza (α -GPDH); diaforaza (D), lactat-dehidrogenaza (LDH), fosfotaza alcalina (PAI) și fosfataza acidă a fost efectuată după metoda histo-chimică Nartsisov R. P.

Analiza rezultatelor biochimice a fost efectuată la FP-901, fiind utilizate trusele standard „LAB systems” (Finlanda). La toți copiii cu hiperbilirubinemie a fost apreciată celuloplasma prin metoda A. B. Serol și B. M. Neciaeva (1991). Componenta spectrală aminoacidică în plasmă a fost efectuat la analizatorul automat al aminoacizilor „Hitachi-835” (Japonia), în baza căreia au fost calculați indicii metabolismului aminoacidic: corelarea concentrației molare a aminoacizilor cu lanț ramificat și a aminoacizilor aromatici (EALR/EAAR), care în literatură este cunoscut ca și coeficientul Fisher (CF), suma concentrației molare a tuturor aminoacizilor liberi în plasmă (EAA).

Modificările electrolitice au fost evaluate fotometric prin estimarea microelementelor (Fe^{2+} , Cu^{+} , Zn^{+} , Mg^{+}) cât și a electrolitilor (Na^{2+} , Ca^{2+} , K^{+} , Mg^{2+} , Cl^{-} , P) în ser, elementele sangvine figurate și în urină.

2.4. Metode de prelucrare statistică a rezultatelor

În scopul prelucrării statistice a materialului luat de cercetare, a fost elaborat un chestionar specific cu indicarea datelor atât teritorial-administrative, cât și socio-demografice, evaluarea stării generale la internare, datelor anamnestice, prezența afecțiunilor concomitente, caracterul complicațiilor, rezultatele investigațiilor clinico-paraclinice și eficiența tratamentului pre-, intra- și postoperator și în timp la 1–3-5 ani.

Rezultatele chestionarului au fost procesate digital cu ajutorul funcțiilor și modulelor programelor „Statistical Package for the Social Science” (SPSS) versiunea 16.0 pentru Windows (SPSS Inc., Belmont, CA, USA, 2008) și Microsoft Office Excel 2019 prin proceduri statistice descriptive și inferențiale.

Prelucrarea statistica a rezultatelor studiului dat a fost efectuată conform criteriului Student, analiza regredientă, de corelație, metoda componentelor principale. Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată computerizat cu utilizarea setului metodic statistic „Statistica 7.0”, Compania Stat Soft INC (SUA) 2006.

Astfel, rezultatele evaluării în dinamică, indicatorii de proporție, valorile medii au fost prelucrate matematico-statistic pentru analiza comparativă a valorilor.

Realizarea scopului și a obiectivelor studiului a necesitat analiza comparativă în dinamică a rezultatelor obținute în loturile de pacienți, având drept criterii de bază manifestările clinice ca:

- Prezența icterului neonatal;
- Prevalarea bilirubinei directe;
- Prezența scaunului acolic și a urinei hipercrome;
- Hepatosplenomegalia;
- Hemoragia digestivă superioară;
- Gradul insuficienței hepatice;

1. Metode descriptive:

- Media, mediana și modul: pentru a descrie distribuția
- Proporții și procente: pentru a descrie variabilele categoriale (ex: gen, tipul de malformație).
- Tabele de frecvență: pentru a prezenta distribuția frecvențelor variabilelor.
- Grafice: histograme, diagrame cu bare și diagrame cu puncte, pentru a vizualiza distribuția datelor.

2. Metode analitice:

- Testul de contingență T Pearson χ^2 : pentru a compara frecvențele a două grupuri.

2.5. Sinteza capitolului

În capitolul dat sunt elucidate în detaliu metodologia și rezultatele unui studiu multitudine în anomaliile congenitale hepatobiliare la copii. Scopul acestui studiu a fost evaluarea factorilor declanșatori ale acestor anomalii, cât și particularitățile tratamentului lor, ce a influențat considerabil calitatea vieții. Metodologia dată a inclus evaluări clinice și paraclinice, pre-, intra-, post-operator, dar și monitorizarea pacienților la distanță, fiind identificate modele predictive pentru ameliorarea prognosticului.

Rezultatele explorărilor au fost sistematizate în funcție de nozologie, de gradul de afectare sistemică, dar și de prevalența manifestărilor clinice, având ca scop diagnosticarea anatomică și etiopatogenetică a anomaliilor congenitale hepatobiliare la copii. Metodele analitice utilizate au inclus teste T, regresie liniară, regresie logistică și analiză de supraviețuire.

În funcție de manifestările clinice și necesitățile de evaluare și tratament, pacienții au fost repartizați în 3 loturi. Fiecare lot a inclus metode specifice de examinare, iar pentru fiecare pacient s-au utilizat tehnici de diagnostic specifice, adaptate fiecărui caz în parte.

Rezultatele studiului, prin analiza sistematizării statistice, inclusiv prin analiza comparativă a valorilor, au fost evaluate în dinamică. Metodele de prelucrare statistică au inclus proceduri descriptive și inferențiale, precum teste T, regresie liniară, regresie logistică și analiză de supraviețuire.

Studiul dat a furnizat detalii relevante despre anomaliile hepatobiliare la copii, contribuind totodată la optimizarea managementului clinic, paraclinic al acestor pacienți. Această abordare multidisciplinară a studiului dat a permis o înțelegere mai profundă a etiologiei și mecanismului patogenetic, cât și a evoluției acestor afecțiuni, oferind, totodată, date concludente, argumentate pentru un tratament adecvat și personalizat.

3. PROFILUL CLINICO-PARACLINIC AL COPIILOR DIAGNOSTICAȚI CU COLESTAZĂ NEONATALĂ: EVALUAREA STRUCTURII NOZOLOGICE, METODELOR DIAGNOSTICE ȘI DE MANAGEMENT

3.1. Caracteristica generală a copiilor cu coleastă neonatală

În perioada anilor 2000-2023, din lotul general de 1160 pacienți au fost evaluați 680 de pacienți, cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, cu coleastă neonatală care au fost diagnosticați și tratați în cadrul Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Acad. Natalia Gheorghiu”.

Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost:

1. Icter persistent > 14 zile pentru copii născuți la termen
2. Icter persistent > 21 zile pentru copii născuți prematur
3. BD > 1 mg/dL (17 μ mol/L) în combinație cu BT < 5.0 mg/dL (85,5 μ mol/L)
4. BD > 20% dacă BT este > 5.0 mg/dL (85,5 μ mol/L)

Criteriile de excludere a pacienților în studiu au fost:

1. Vârsta > 18 ani
2. Pacienții cu hepatite virale și parazitare
3. Refuzul de participare în studiu sau indisponibilitatea de supraveghere pe parcursul studiului.

Reieșind din criteriile de includere și excludere stabilite, 3 pacienți au fost excluși din studiu din cauza datelor incomplete în fișele de observație date, prin urmare lotul de studiu a constituit 680 de copii cu CN. Rezultatele studiului au inclus datele investigațiilor clinice și paraclinice.

Vârsta copiilor a fost cuprinsă între 0 și 123 de zile, o mediană de 71 de zile și intervalul intercuartilic de 21 de zile. Vârsta pacienților de gen masculin (a avut o mediana de 67 de zile cu intervalul intercuartilic de 18 zile), iar mediana pacienților de gen feminin (62 de zile cu intervalul intercuartilic de 17 zile), deci au predominat cei de gen masculin. (Fig. 3.1)

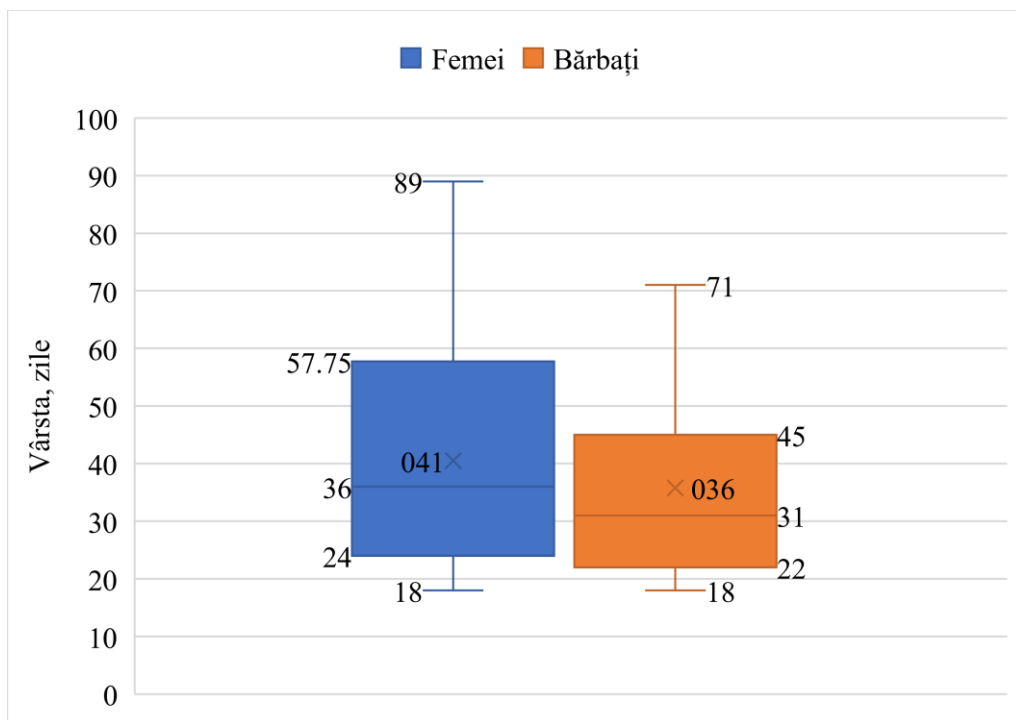


Fig. 3.1. Repartizarea după vârstă și gen a copiilor cu CN

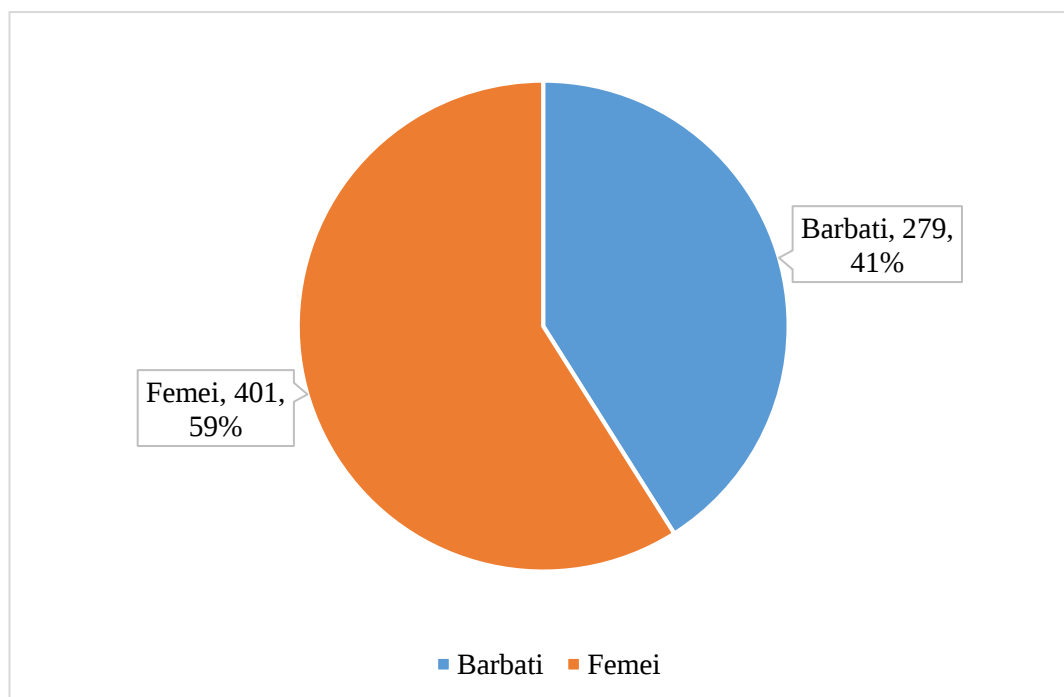


Fig. 3.2. Reprezentarea grafică a pacienților cu CN pe genuri, în valori absolute și procentuale

Din numărul total de pacienți în lotul de studiu au fost evaluate 401 (59,0%; ÎÎ 95% [55,3-62,7]) fete și 279 (41,0%; ÎÎ 95% [37,3-44,7]) băieți, raportul dintre fete și băieți a constituit 1,43:1. (Fig. 3.2)

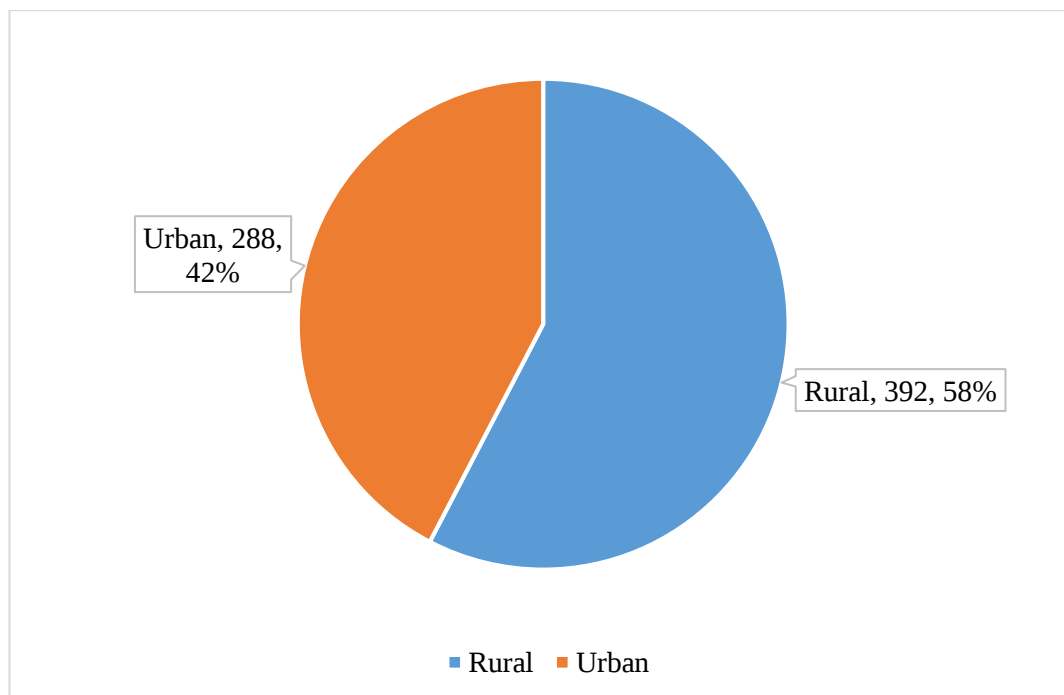


Fig. 3.3. Distribuția copiilor cu CN după reședință

Distribuția copiilor după reședință în mediul rural și urban a fost de 392 (57,6%; Î 95% [53,9-61,4]) și, respectiv 288 (42,4%; Î 95% [38,6-46,1]) de copii. (Fig. 3.3)

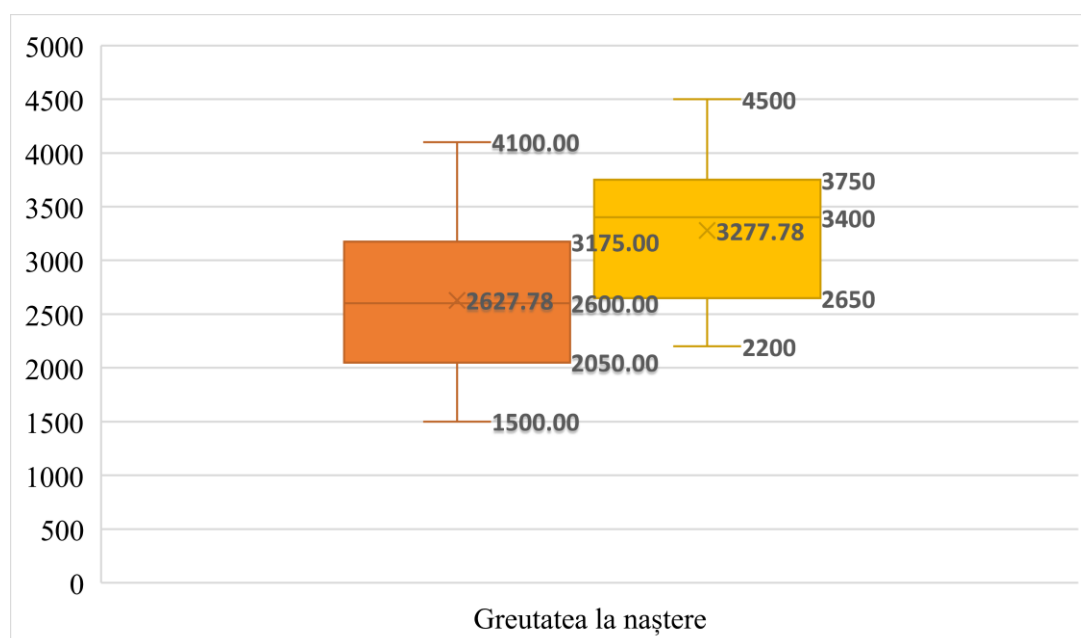


Fig. 3.4. Greutatea la naștere a copiilor cu CN

Greutatea la naștere a variat între 1500 g și 4500 g, media fiind (de 3200 g și intervalul intercuantilic 644 g) (Fig. 3.4)

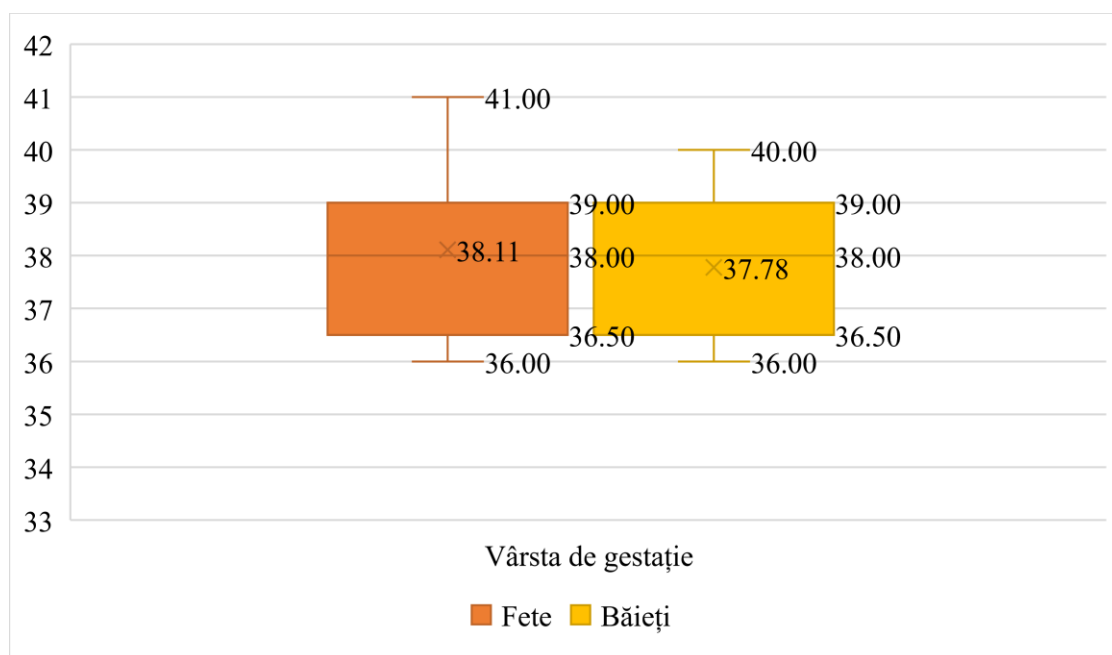


Fig. 3.5. Vârsta de gestație a copiilor cu CN

Vârsta de gestație a fost cuprinsă între 36 și 41 de săptămâni, respectiv 204 (30,0%; Î 95% [26,6-33,4]) de copii au fost prematuri și 476 (70,0%; Î 95% [66,6-73,4]) născuți la termen. (Fig. 3.5)

3.2. Caracteristica manifestărilor clinice, a indicilor de laborator și a investigațiilor instrumentale

În lotul pacienților luați în cercetare (680 de pacienți) cu colestază au fost decelate următoarele patologii care au determinat colestaza neonatală: 49 de pacienți cu atrezia căilor biliare, 36 pacienți cu chist congenital de coledoc, 409 pacienți cu colestază condiționată de hepatită perinatală și metabolică, 64 neoplazme, 4 -sindrom Alagille, 4 -colangită sclerozantă primitivă, 14 anomalii chistice, 8 -Boala venoocluzivă, 8 hepatite toxice, 6 hepatite autoimune, 6 Boala Wilson, 4 pacienți cu carența de α 1-antitripsină, 52 condiționată de alimentare parenterală totală și 16 pacienți cu colestază idiopatică. Etiologia colestazei în grupul de studiu este reprezentată în Tabelul 3.1.

Comparând datele obținute cu cele din literatura de specialitate, ACB în lotul de studiu nu este cea dominantă ce ar determina colestaza neonatală. Menționăm că aceasta este rezultatul dificultăților de diagnostic și lipsei unor metode de diagnostic la diferite etape ale studiului. În lotul dat, analizând cauzele CN, s-a evidențiat numărul mare de copii cu diagnosticul de colestază

idiopatică, ceea ce la moment denotă lipsa unor panee genetice care ar micșora numărul copiilor cu acest diagnostic neconcludent.

Tabelul 3.1. Etiologia colestazei în grupul de studiu

Nr.	Diagnostic clinic	Abs.	P, %	ÎI 95%
1	Atrezia căilor biliare	49	7,2	5,2–9,3
2	Chist congenital de coledoc	36	5,3	3,6–7,1
3	Colestază condiționată de hepatită perinatală și metabolică	409	60,1	56,3–63,9
4	Neoplazme hepatobiliare	64	9,4	7,2–11,7
5	Anomalii de excreție (sdr Alagilli, CSP)	8	1,2	0,4–2,3
6	Anomalii chistice hepatobiliare	14	2,1	1,0–3,3
7	Boala venoocluzivă	8	1,2	0,4–2,3
8	Hepatite toxice	8	1,2	0,4–2,3
9	Hepatite autoimune	6	0,9	0,2–1,9
10	Boala Wilson	6	0,9	0,2–1,9
11	Carență de α 1-antitripsină	4	0,6	0,02–1,4
12	Colestază condiționată de alimentație parenterală totală	52	7,6	5,6–9,7
13	Colestază idiopatică	16	2,4	1,2–3,7
	Total	680	-	-

În Tabelul 3.2 este reprezentată o sinteză a frecvenței semnelor și simptomelor prezente la copiii cu CN.

Tabelul 3.2. Frecvența semnelor și simptomelor decelate la pacienții cu CN

	Semne și simptome	Abs.	P, %	ÎI 95%
1	Icter	671	98,6	97,8-99,5
2	Scaun acolic periodic	408	60,0	56,3-63,7
3	Urină hipercromă	421	61,9	58,3-65,6
4	Prurit	557	81,9	79,0-84,8
5	Hemoragie	76	11,2	8,8-13,5
6	Dismorfism facial	43	6,3	4,5-8,2

Cele mai des întâlnite simptome la pacienții cu CN au fost icterul 671 (98,6%; ÎI 95% [97,8-99,5]), scaunul acolic periodic 408 (60,0%; ÎI 95% [56,3-63,7]), urină hipercromă 421 (61,9%; ÎI 95% [58,3-65,6]), prurit 557 (81,9%; ÎI 95% [79,0-84,8]), hemoragie 76 (11,2%; ÎI 95% [8,8-13,5]), dismorfism facial 43 (6,3%; ÎI 95% [4,5-8,2]).

În Tabelul 3.3 sunt evidențiate semnele și simptomele în dependență de diagnosticul clinic stabilit.

Tabelul 3.3. Semnele clinice în dependență de cauza colestazei neonatale

Diagnostic clinic	Atrezia căilor biliare	Chist congenital de coledoc	Colestaza tranzitorie	Carența α 1-antitripsină	Patologie metabolică	Colestază idiopatică	P, gl=5
Semne clinice	49	30	424	6	18	324	
Icter	49	20	280	4	15	303	$\chi^2=100,1$; p=0,000
Scaun acolic periodic	49	30	168	4	12	145	$\chi^2=102,2$; p=0,000
Urină hipercromă	49	30	147	5	14	176	$\chi^2=129,4$; p=0,000
Prurit	49	30	226	4	15	233	$\chi^2=77,9$; p=0,000
Hemoragie	24	15	14	1	5	17	$\chi^2=189,1$; p=0,000
Dismorfism facial	14	6	7	1	6	9	$\chi^2=115,9$; p=0,000

Pentru CN au fost identificați următorii factori de risc enumerați în Tabelul 3.4: nutriția parenterală mai mult de 7 zile la 135 (19,9%; ÎÎ 95% [16,9-22,9]) copii, sepsis 68 (10,0%; ÎÎ 95% [7,7-12,3]) copii, dereglări hemodinamice și respiratorii 84 (12,4%; ÎÎ 95% [9,9-14,8]) de copii.

Tabelul 3.4. Factorii de risc asociați colestazei neonatale în observațiile studiului

Factori de risc	Abs.}	P, %	ÎÎ 95%
Nutriție parenterală > 7 zile	135	19,9	16,9-22,9
Sepsis neonatal	68	10,0	7,7-12,3
Dereglări hemodinamice și respiratorii (ventilație artificială)	84	12,4	9,9-14,8

În Tabelul 3.5, sunt redate valorile medii ale indicilor de laborator în funcție de patologia determinată.

Tabelul 3.5. Indicii de laborator în patologiile ce determină colestaza neonatală

Diagnostic clinic	Atrezia căilor biliare	Chist congenital de coledoc	Colestaza tranzitorie	Carența α 1-antitripsină	Patologie metabolică	Colestază idiopatică
Indice de laborator						
Bilirubina totală (mcmol/l)	240±59,8	160±87,4	144±52,9	142±50,6	130±41,4	142±39,1
Bilirubina directă (mcmol/l)	164±32,2	64±42,0	70±41,2	98±45,3	42±13,4	54±15,8
Bilirubina indirectă	76±46,0	96±78,2	74±41,4	44±20,7	88±32,2	88±27,6
AST	59±43,7	53±32,2	44±27,6	54±34,5	35±27,6	36±34,5
ALT	86±32,2	64±27,6	53±20,7	60±23,0	34±13,8	38±18,4
GGTP	544±184,0	410±94,3	340±87,4	420±170,2	330±82,8	340±64,4
FA	1220±414,0	730±174,8	415±156,4	640±197,8	400±142,6	380±133,4
Protrombina	19±9,2	17±6,9	18±2,99	18±6,9	17±6,9	18±7,4
Fibrinogen	459±161,0	549±105,8	380±80,5	390±84,1	400±115	360±78,2
Creatinina	1,2±0,69	1,1±0,46	1,1±0,46	1,3±0,69	1,4±1,15	1,2±0,69
Ureea	31±11,5	28±9,2	26±6,9	24±6,9	25±6,9	24±4,6
Hemoglobina	7,2±5,9	8,4±6,7	9,5±4,8	9,5±4,8	9,6±5,1	8,9±4,4

Ecografia abdominală, a decelat următoarele modificări ale parenchimului hepatic: modificări ale structurii și omogenității parenchimului hepatic; modificări ale căilor biliare extra- și intrahepatice: chisturi biliare, semnul cordonului triunghiular; morfologia anormală a vezicii biliare: aplazia/hipoplazia vezicii bilare, lipsa contracției vezicii biliare după alimentație orală, nevizualizarea coledocului, heterotaxia abdominală (situs inversus), ficat median, polisplenia, asplenia, vena portă preduodenală (Tabelul 3.6).

La copiii la care examenul ecografic abdominal nu a prezentat semne concludente de o patologie sau nu au fost suficiente date pentru diferențiere diagnostică, dar și pentru a confirma diagnosticul USG s-au efectuat alte tehnici imagistice ca: tomografia computerizată în regim angiografic și MRCP.

În scopul diferencierii diagnostice tomografia computerizată a fost efectuată la 424 de pacienți cu colestază, care a fost elocventă la 36 de pacienți diagnosticați cu chist congenital de coledoc și 56 pacienți cu neoplazme, 8 pacienți cu polichistoză hepatică și la 8 pacienți cu boala venoocluzivă. RMN în regim colangiografic s-a dovedit a avea o specificitate mai înaltă 78-85%,

care a fost efectuată la 318 pacienți și caracteristică pentru atrezia căilor biliare – 32 pacienți, fibroza congenitală a ficatului – 8 pacienți, boala Alagille – 4 pacienți, fibroza chistică – 6 pacienți. Scintigrafia hepatică a fost efectuată la 114 de pacienți avînd o specificitate în dereglările funcționale hepatice cu implicarea excreției biliare.

Tabelul 3.6. Semnele ecografice prezente la copiii cu CN

Semn ecografic	Abs.	P, %	ÎÎ 95%
Modificări structurale ale parenchimului hepatic	68	10,0	7,7-12,3
Chist biliar	36	5,3	3,6-7,0
Cordon triunghiular	32	4,7	3,1-6,3
Aplazia/hipoplazia v. biliare	26	3,8	2,4-5,3
Absența contracției v. biliare	34	5,0	3,4-6,6
Nevizualizarea coledocului	38	5,6	3,9-7,3
Heterotaxia abdominală (situs inversus)	2	0,3	0,0-0,7
Polisplenie	7	1,0	0,3-1,8
Ficat median	24	3,5	2,1-4,9
Venă portă preduodenală	2	0,3	0,0-0,7

3.3. Abordări diagnostice și terapeutice inovatoare pentru sindromul CN și rezultatele aplicării acestora, tratamentul și evoluția pacienților cu CN

Icterul la copil reprezintă un simptom ce necesită o evaluare medicală atentă, deoarece poate indica prezența unor patologii chirurgicale grave, cu potențial letal dacă tratamentul nu este aplicat în timp util și corect. Este esențial să se diferențieze tipurile de icter și să se identifice cauza acestuia, fie că este vorba de icter datorat alimentației naturale sau de icter obstructiv. Inițial pacienții cu CN necesită un tratament nespecific, bine-țintit, reieșind din modificările patofiziologice severe, dar și necesitățile crescute ale organismului în creștere. Pentru a ameliora rezultatele în evaluarea și tratamentul copiilor cu CN, în cadrul CNȘPCP „N. Gheorghiu” au fost realizate și implementate noi metode de diagnostic și tratament, optimizate și incluse în algoritmul de conduită al copiilor cu CN (anexa 7).

Necesitatea diagnosticului timpuriu și precis a ACB care se manifestă cu CN și reprezintă o patologie gravă cu potențial letal, a determinat în premieră pentru R. Moldova implementarea

screening-ului prin testul de apreciere a culorii scaunului și elaborarea unor recomandări metodice pentru familiarizarea personalului medical, dar și a părinților copiilor cu CN.

În baza cardului de culoare elaborat de Perinatal Services of BC Children's Hospital a fost elaborat un card de culoare similar și implimentat în secțiile implicate în tratamentul nou-născuților și repartizate părinților acestora. Valoarea aplicării practice a acestei metode de screening a fost confirmată prin creșterea numărului adresărilor pentru un consult chirurgical atât din partea medicilor, cât și din partea părinților, ceea ce a permis de a stabili un diagnostic precoce și a îmbunătățit rezultatele tratamentului inițiat la timp, Rezultatele screeningului sunt elucidate mai detaliat în capitolul 4 al tezei date.

În baza cercetării au fost argumentate: observarea culorii scaunului, dozarea serică a bilirubinei totale, directe, consultația obligatorie a chirurgului pediatru pentru fiecare nou-născut cu icter prelungit. Aceasta a pus baza implimentării unui algoritm de conduită a pacienților cu CN care a fost aplicat în cadrul CNȘPCP „N. Gheorghiu” și în alte subdiviziuni a IMSP Institutul Mamei și Copilului, cât și a tuturor instituțiilor implicate în acordarea asistenței medicale a nou-născuților.

În cadrul etapelor studiului, am evaluat și ajustat tratamentul general aplicat cu scopul de a reduce complicațiile colestazei cronice. Tratamentul a fost indicat în dependență de factorul etiopatogenetic și a inclus pregătirea preoperatorie, iar în cazul depistării infecțiilor virale a fost inițiată terapia antivirală. Antibioticoterapia a fost adaptată la instalarea complicațiilor septice. La toți pacienții au fost indicate hepatoprotectoare și antioxidante, cu estimatarea și corecția deficitului de vitamine (Tabelul 3.7), lipide, proteine, atât în contextul retardului în creștere, cât și al dezvoltării copilului.

Studiul a arătat că pacienții cu CN necesită un aport caloric sporit cu circa 25% din aportul caloric normal din cauza malabsorbției lipidelor cauzată de excreția redusă de acizi biliari, acești copii suferind de steatoree. Alimentația enterală prin sondă nazo-gastrică a fost esențială, însă, a fost necesară și o suplinire parenterală deseori cu alimentare nocturnă. În alimentație au fost utilizate amestecuri și uleiuri vitaminizate cu conținut de trigliceride cu lanț mediu care nu necesită acizi biliari pentru absorbție și pătrund prin difuzie pasivă din TG în circuitul sistemului portal hepatic, ocolind calea limfatică. Recuperarea satisfăcătoare este posibilă doar în absența malnutriției, mai ales la pacienții terminali și cei care urmează să fie transplantați hepatic.

Aportul adecvat de proteine (2-3g/kg/zi pentru copii) a fost instituit treptat, hiperamoniemia asociindu-se în stadiile finale ale insuficienței hepatice.

Tabelul 3.7. Schema vitaminoprofilaxiei/terapii la copii cu CN

Vitamina	Manifestări clinice	Tratament/profilaxie
Vitamina A	Xeroftalmie, keratomalacie, hemeralopie	5.000-25.000 UI/zi
Vitamina D	Rahitism, osteomalacie	vit. D3: 0,05 – 0,3 mcg/kg/zi
Vitamina E	Degenerare neuromusculară progresivă (oftalmoplegie, dereglarea sensibilității vibratorii și tactile, astenie musculară)	D–alfa tocoferol polietilen glicol– 1000–succinat: 15-25 IU/zi
Vitamina K	Coagulopatii, hemoragii	Fitomenandionă 2,5–5 mg – de 2 ori pe săptămână
Vitamina B	Glosită, cheilită, neuropatii periferice, iritabilitatea	0,3-0,5 mg/zi

Pentru favorizarea fluxul biliar, reducerea leziunilor colestatice s-a utilizat acidul ursodezoxicolic, eficient în doze de 10-12 mg/kg zilnic administrat în 2 prize preferențial înainte de somn. Ținem să menționăm că indicarea acidului ursodezoxicolic a avut indicații doar după excluderea ACB.

4. ATREZIA CĂILOR BILIARE LA COPII: TEHNICI ȘI METODE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT, EVALUAREA REZULTATELOR

ACB prin severitatea sa și prin evoluție cu pericol vital, reprezintă un capitol dificil al chirurgiei pediatrice. Prevalența crescută a afecțiunilor hepato-biliare, variată din punct de vedere etiopatogenetic și influențată de asocierea complicațiilor, reprezintă probleme socio-economice semnificative atât în Republica Moldova cât și în țările dezvoltate.

Conform datelor din cadrul studiului, epidemiologia ACB în R. Moldova în perioada anilor 2000-2023, a identificat o frecvență medie de 1 la 17 500 nou-născuți vii, valoare comparabilă cu statisticile internaționale, cu o creștere a incidenței ACB, preponderent caracteristică pentru perioada anilor 2011-2023 (Fig. 4.1).

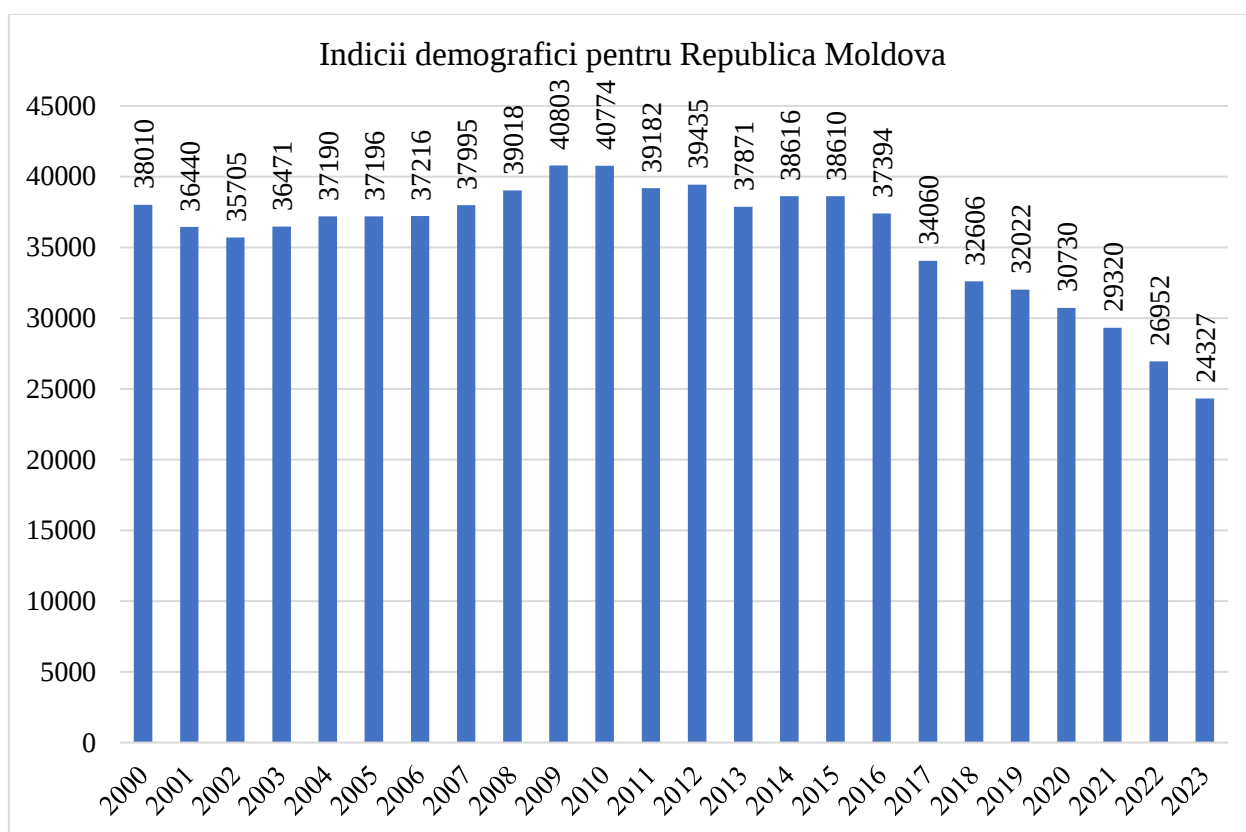


Fig. 4.1. Indicii demografici pentru Republica Moldova

Studiul dat, a evidențiat perioade cu o incidență mai mică a patologiilor hepato-biliare la copii comparativ cu țările vecine și UE, dar totodată și o rată crescută de deces în rândul nou-născuților de cauze hepatice neidentificate, ceea ce indică la nediagnosticarea acestor patologii în această perioadă și a impus realizarea studiului respectiv.

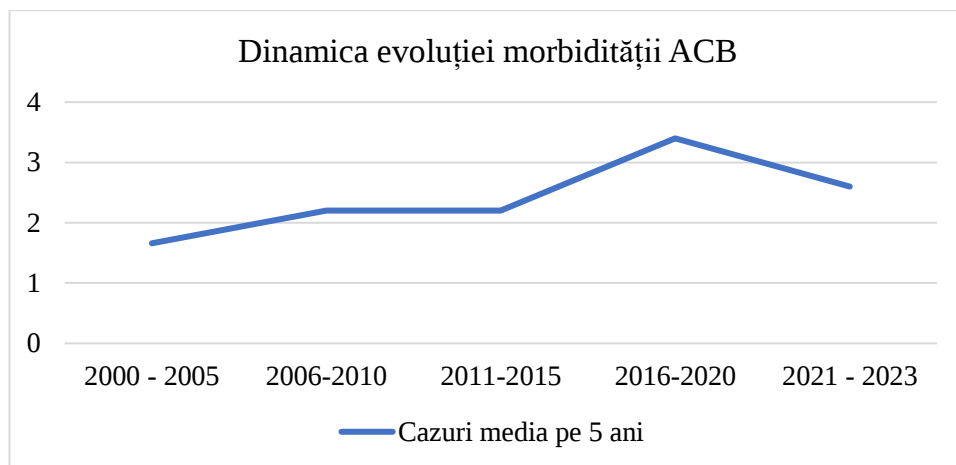


Fig. 4.2. Dinamica evoluției morbidității ACB

Pe parcursul studiului, s-a constatat că anual în Republica Moldova, se nasc 2-3 copii cu atrezia căilor biliare. Frecvența numerică a fost direct proporțională cu indicele demografic din Republica Moldova (Fig. 4.1, Fig. 4.2). Totodată, în anul 2015 s-au născut 5 copii cu atrezia căilor biliare, frecvența dată fiind inexplicabilă.

Pe parcursul perioadei de studiu, au fost evaluați 680 de pacienți cu sindrom de CN, dintre care, datele clinico-paraclinice și citologice au permis de a diagnostica ACB la 49 (7,2%; ÎI 95% [5,3-9,1]) pacienți.

În lotul copiilor diagnosticați cu ACB, 12 (1,8%; ÎI 95% [0,9-2,7]) au prezentat forma embrionară, iar la 37 (5,4%; ÎI 95% [3,8-7,0]) a fost decelată forma perinatală. Dinamica evoluției morbidității a indicat prezența ACB la 49 (7,2%) din 680 pacienți cu CN (Fig. 4.3)

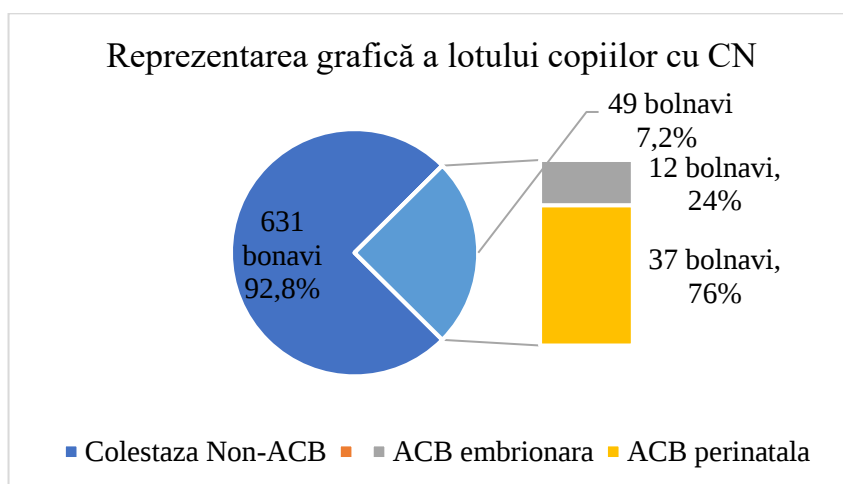


Fig. 4.3. Reprezentarea grafică a lotului copiilor cu CN

Din Fig. 4.4. se observă o frecvență ușor mai înaltă la fetele 28 (57,1%; ÎÎ 95% [43,3-71,0]) pacienti comparativ cu băieții 21 (42,9%; ÎÎ 95% [29,0-56,7]) pacienti, alcătuind un raport de 1 la 1,45. Raportul urban\rural a constituit 1 la 4.(Fig. 4.5).

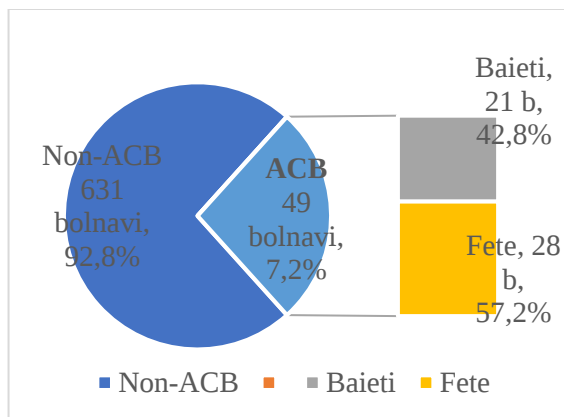


Fig. 4.4. Raport fete/băieți în ACB

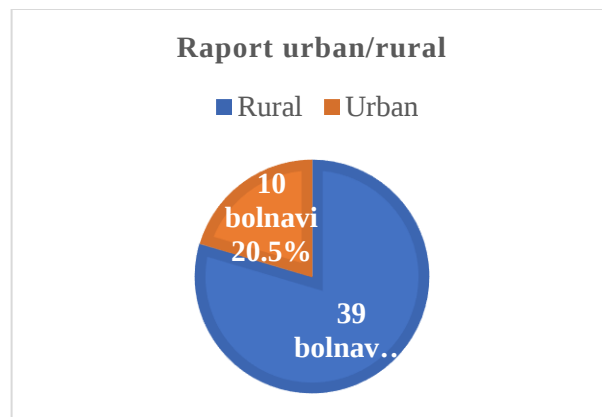


Fig. 4.5. Raport urban / rural în ACB

Nici la un pacient nu a fost stabilit diagnosticul prezumtiv intrauterin. 45 (91,8%; ÎÎ 95% [84,2-99,5]) copii s-au născut la termen dintre care doar 3 (6,1%; ÎÎ 95% [0,0-12,8]) subponderali, cu masa corporală de la 2 kg 300 la 2 kg 700, 3 (8,2%; ÎÎ 95% [0,5-15,8]) copii s-au născut prematuri. Doi copii cu ACB s-au născut prematur (34-1, 36-1, săptămâni, cu masa corporala 1.900 si 2.100g respectiv). Datele obținute au indicat la normoponderalitate postnatala și lipsa datelor ce ar suspecta ACB. Ulterior, datorită dereglărilor metabolice și a malnutriției, a fost înregistrat un retard în dezvoltarea acestor copii. Anamneza sarcinii a identificat prezența toxicozei la 18 (36,7%; ÎÎ 95% [23,2-50,2]) mame, dintre care șase în primul trimestru. Din anamneza eredocolaterală, la 2 (4,1%; ÎÎ 95% [0,0-9,6]) copii s-a identificat istoricul familial a bolii înregistrat la frate/soră.

Diagnosticul a fost dificil, în special la cei care urmează nutriția parenterală de durată, la care este asociat sepsisul și hepatita neonatală, fapt ce poate corela cu prezența scaunului acolic.

Mediana spitalizării perioperatorii a fost de 98 zile (interval intercuartilic [IQR]: 75–135 zile). Diferența a fost statistic semnificativă ($p = 0.03$).

4.1. Manifestările clinice, diagnosticul, evoluția și formele clinice ale ACB

Pacienții din lotul de studiu, au fost repartizați în 2 subgrupuri conform formei clinice: embrionară și perinatală (Fig. 4.6).

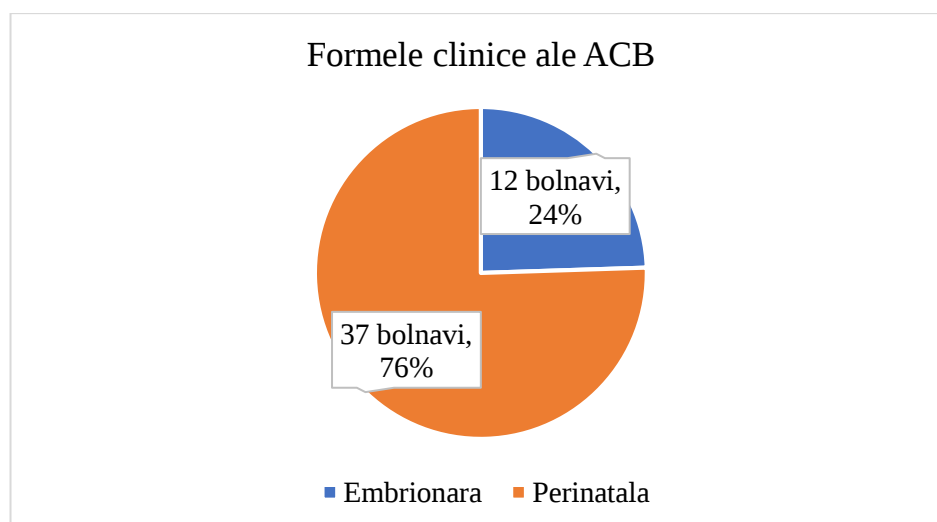


Fig. 4.6. Formele clinice ale ACB

Cu forma embrionară, sau fetală, au fost diagnosticați 12 pacienți (24,5%; ÎÎ 95% [12,4-36,5]) date ce indică la o morbiditate inferioară comparativ cu statistica europeană, fapt ce confirmă nediagnosticarea formelor intrahepatice în ACB. După exprimarea clinică, forma embrionară a fost cea mai gravă, determinată imediat după naștere de icter progresiv continuu cu aprecierea importantă a diminuării numerice a ductelor biliare intrahepatice, cu ramificarea periportală a celor extrahepatice, sau chiar și cu lipsa acestora în hilul hepatic.

Forma embrionară diagnosticată la 12 pacienți (24,5%; ÎÎ 95% [12,4-36,5]) în majoritatea cazurilor a fost sindromală și asociată cu alte anomalii congenitale (Tabelul 4.1). La 7 (58,3%; ÎÎ 95% [4,49-24,09]) pacienți au fost diagnosticată infecție congenitală cu CMV confirmată prin titre înalte de IgG către CMV. Nivelul înalt al bilirubinei directe imediat de la naștere a fost caracteristic pentru toate cazurile de ACB forma embrionară.

Menționăm că 8 (16,3%; ÎÎ 95% [5,98-26,68]) pacienți cu forma embrionară au fost evaluați în secții specializate în patologia nou-născutului, fiind diagnosticați cu ACB la vârsta cu mediana de 89 de zile și intervalul intercuartilic de 22 de zile, iar consultația chirurgului a fost efectuată la mediana de 85 de zile cu intervalul intercuartilic de 21 de zile.

Atrezia biliară embrionară a prezentat prognostic nefavorabil postoperator (Kasai), fapt ce tergiversează transplantul hepatic, fiind prezente accidente intraoperatorii, dar și complicații în perioada postoperatorie. Datele studiului ne indică la necesitatea transplantului hepatic, fără efectuarea intervenției Kasai în perioada postnatală precocă. Ținem să menționăm ca la 3 copii din studiu transplantul hepatic a fost efectuat în absența operației Kasai având o evoluție benefică cu minimalizarea imunosupresiei cu „Prograf” 0.25mg la 12 ore, condiționată de prematuritatea sistemului imun la copii.

Forma perinatală a fost decelată la 37 (75,5%; ÎÎ 95% [63,5-87,6]) pacienți și a prezentat drept factor cauzal obliterări dobândite, ca urmare probabilă a unei infecții virale confirmate la 31 (63,3%; ÎÎ 95% [49,8-76,8]) pacienți. La 34 (69,4; ÎÎ 95% [56,5-82,3]) copii a fost stabilit diagnosticul de ACB după excluderea icterului fiziologic prelungit.

Conform clasificării societății japoneze de chirurgie pediatrică (anul 2000, Japonia), în lotul de studiu, au fost identificate următoarele tipuri de ACB (Fig. 4.7):

- Tip 1 - atrezia coledocului: 2 (4,1%; ÎÎ 95% [0,0-9,6]) pacienți. La ambii pacienți intraoperator s-a apreciat bilă în vezica biliară;
- Tip 2:
 - 2a - atrezia ductului hepatic comun: 1 (2,0%; ÎÎ 95% [0,0-6,0]) pacient;
 - 2b - atrezia coledocului, ductului hepatic comun, ductului cistic și a vezicii biliare cu păstrarea permeabilității ductelor în hilul hepatic: 5 (10,2%; ÎÎ 95% [1,7-18,7]) pacienți;
- Tip 3 - atrezia coledocului, ductului hepatic comun și a ducturilor hepatice drept și stâng (fără aprecierea vizuală a ductelor biliare în hilul hepatic), asociată cu aplazia vezicii biliare și fără conținut biliar în lumenul acestuia: 44 (89,8%; ÎÎ 95% [81,3-98,3]) pacienți. La 3 (6,1%; ÎÎ 95% [0,0-12,8]) pacienți intraoperator s-a apreciat conținut de bila în vezica biliară.

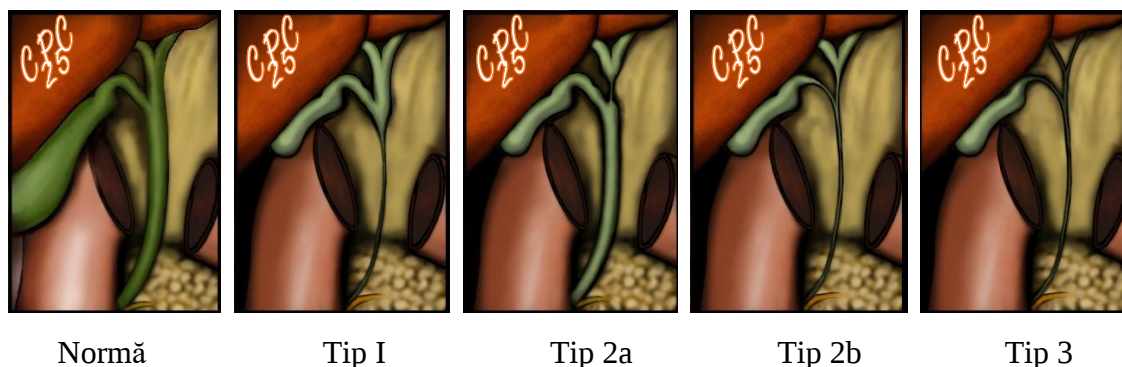


Fig. 4.7. Clasificarea Societății Japoneze de Chirurgie Pediatrică a ACB (anul 2000)

Modificările macroscopice ale ficatului observate intraoperator la copiii cu ACB au fost: hepatomegalia severă, modificări structurale micronodulare ale parenchimului hepatic dar și culoarea brună-verzuie a acestuia determinată de colestază severă. Modificările microscopice observate la prelevarea biopsatelor hepatice au fost redată de prezența pigmentilor biliari în hepatocite și trombi biliari în canaliculele biliare, numărul redus al ductelor biliare lobulare.

Manifestările clinice ACB

Manifestările clinice decelate la copii diagnosticați cu ACB, au fost: icterul colestatic, scaun acolic și urină hipercromă ce au fost înregistrate în dependență de forma clinică, în primele zile de viață în caz de formă embrionară și la 3 săptămâni, după excluderea icterul fiziologic prelungit în cazul formelor perinatale.

La copiii cu forma perinatală, a fost observată o stare clinico-paraclinică inițial relativ satisfăcătoare, fiind activi și având o creștere și dezvoltare aparent normală pe parcursul primelor săptămâni sau în unele cazuri luni de viață, ceea ce nu s-a observat la copii cu forma embrionară, aceștia fiind într-o stare clinică agravată practic de la naștere.

La 22 (44,9%; ÎI 95% [31,0-58,8]) pacienți a fost înregistrată apariția periodică a scaunelor colorate. Pe măsura progresării bolii, scaunele au devenit acolice, urina hipercromă și a apărut pruritul.

Prezența icterului colestatic la nou născut și sugar, a impus stabilirea diagnosticului prezumptiv de ACB pînă la identificarea altor cauze de CN.

În cazurile de diagnostic tardiv pacienții au modificări faciale, deficit staturo-ponderal, și datorită prezenței în exces a pigmentului biliar poate determina colorarea verzuie a dinților care a fost înregistrată la 1 (2,0%; ÎI 95% [0,0-6,0]) pacient diagnosticat cu ACB după 11 luni din viață.

Hepatomegalia, deficitul de creștere (malabsorbția lipidelor), pruritul, coagulopatia exprimată prin sindrom hemoragic cauzat de carența vitaminei K, splenomegalia, apariția semnelor de insuficiență hepatică și ascită denotă o stare avansată a bolii și indică la diagnosticul tardiv al acesteia (Fig. 4.8-4.9).



Fig. 4.8. Icter și hepatomegalie pronunțată (ACB)



Fig. 4.9. Sindromul hemoragipar (ACB)

Tabelul 4.1. Exprimarea clinică în dependență de forma ACB și vârsta copilului

Denumirea	nr.	Perin.	Embr.	1 luna	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	8 luni	≥10 luni
Sindromul de colestază	49	37	12	44	5						
Scaun acolic	49	37	12	49							
Periodicitatea scaunelor acolice	6	6	0	4	2						
Urina hipercromă	49	37	12								
Hepatomegalie	49	37	12	4	22	23					
Splenomegalie	49	37	12	12	16	8	10	2	1		
Prurit	49	37	12	8	14	16	8	2	1		
Suprafața ficatului este îndurată, neregulată	44	33	11		6	10	14	12	2		
Coagulopatie	46	34	12		8	20	14	3	1		
Sindromul hemoragic	46	34	12			12	18	10	6		
Hipoalbuminemie	44	33	11		4	18	20	1	1		
Ascită	44	33	11		4	18	20	1	1		
Expresie vasculară pronunțată	38	30	8			3	6	8	14	7	
Varice esofagiene	6	4	2							2	4
Facies Hipocratic	36	25	11				4	10	12	8	2
Hemoragie VE	2	2								1	1
Hemoragii intracraniene	3	1	2	3							
Malnutriție	30	18	12		4	6	8	12			
Eritem palmar	4	3	1						1	2	1

Manifestările clinice decelate în grupul de studiu, au fost exprimate în dependență de forma ACB și vârsta pacienților când a fost diagnosticată ACB (Tabelul 4.1). În forma embrionară, expresia clinică a fost determinată de apariția timpurie a simptomelor grave comparativ cu forma perinatală. Caracteristice au fost hepatosplenomegalia, colestază severă, prurit, malnutriție proteino-energetică, varice esofagiene și hemoragii intracraniene. Caracteristic pentru forma perinatală, a fost prezența periodicității scaunului acolic, ceea ce nu s-a observat la pacienții cu

forma embrionară de ACB la care simptomele de colestază au fost identificate la naștere. Apariția varicelor esofagiene în primul an de viață a fost observată la ambele grupe de pacienți, începând cu luna a 8-a de viață.

La examinarea clinică a abdomenului, pe măsura avansării bolii și a expresivității insuficienței hepatice, au fost observate expresia vasculară pronunțată a peretelui abdominal, mărirea în volum al abdomenului din contul hepato-splenomegaliei și apariției ascitei, la palparea ficatului s-a apreciat îndurația parenchimului, suprafață neregulată și margine rotundă (Fig. 4.10).

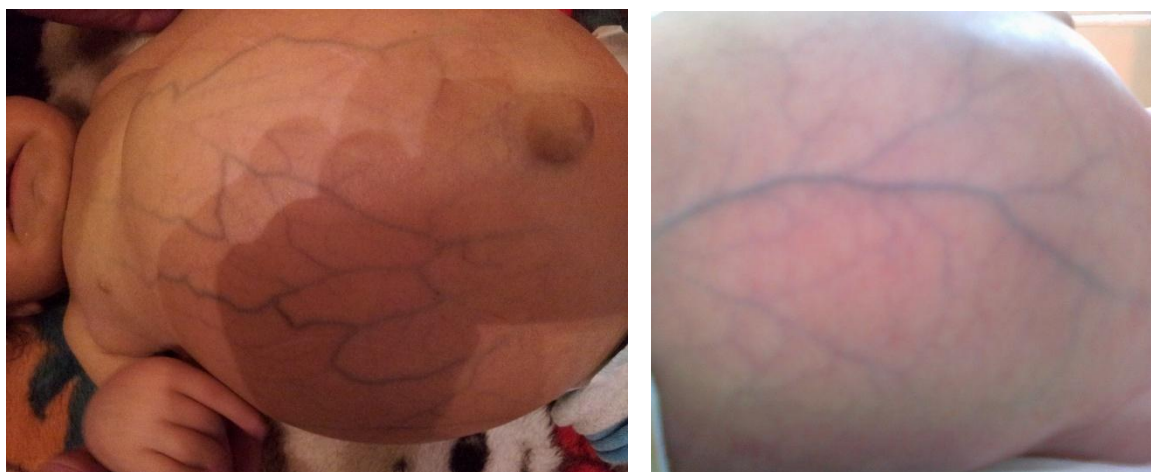


Fig. 4.10. Ascită cu evidențierea tabloului vascular abdominal (ACB)

În baza rezultatelor studiului dat, a fost confirmat faptul că ACB frecvent este asociată cu alte anomalii congenitale, fapt care a sugerat o patogeneză prenatală, iar prezența leziunilor inflamatorii progresive a căilor biliare la copii cu atrezie biliară izolată, nu exclude expunerea perinatală la un factor toxic-nociv. În viziunea noastră dereglarea embriogenezei căilor biliare începând cu a 3-a săptămână de gestație are la bază o etologie multifactorială, dar procesului infecțios în perioada intrauterină îi revine un rol decisiv în patogeniza ACB.

Analiza studiului a permis de a pune în evidență prezența patologiilor concomitente la pacienții cu ACB, înregistrate la 19 (38,8%; ÎI 95% [25,1-52,4]) pacienți: polisplenie, mal rotație de intestin, hernie inghinală, hernie ombilicală, situs inversus, hipoplazia venei cave inferioare, vena portă situată preduodenal, anomalii cardiovasculare și genito-urinare (Tabelul 4.2). Prezența anomaliilor asociate ACB a indicat la un prognostic nefavorabil, prematuritatea fiind un factor dominant.

Tabelul 4.2. Anomaliile și afecțiunile asociate ACB sindromale

Denumire patologiilor asociate	Abs.	P, %	Î 95%	Forma embr.	Forma perin.
Polisplenie	2	4,1	0,0-9,6	2	0
Persistența foramenului oval	7	14,3	4,5-24,1	5	2
Defectul septului ventricular	3	6,1	0,0-12,8	2	1
Malrotație intestinului subțire	2	4,1	0,0-9,6	0	2
Situs inversus	1	2,0	0,0-6,0	1	0
Ectopia venei portă	2	4,1	0,0-9,6	1	1
Hernia inghinală	9	18,4	7,5-29,2	5	4
Hernia ombilicală	11	22,4	10,8-34,1	6	5
Anomalii genito-urinare	2	4,1	0,0-9,6	1	1
Malformația venei cave inferioare	1	2,0	0,0-6,0	1	0

La 38 (77,6%; Î 95% [65,9-89,2]) copii cu ACB au fost diagnosticate modificări topo-anatomice a vezicii biliare, dintre care aplazia vezicii biliare la 16 (32,7%; Î 95% [19,5-45,8]) copii și hipoplazia vezicii biliare -19 (38,8%; Î 95% [25,1-52,4]) copii.

Pe parcursul studiului, la 3 (6,0%; Î 95% [0,0-12,6]) copii au fost înregistrate formațiuni chistice periportale fapt ce a impus diferențierea diagnostică cu CCC. La 2 (4,0%; Î 95% [0,0-9,4]) copii cu icter colestatic sever diagnoza preoperatorie a fost CCC, fiind confirmată ACB după efectuarea colecistocolangiografiei intraoperatorie. În viziunea noastră apariția sau înregistrarea formațiunii chistice periportale indică la multiple anomalii congenitale a căilor biliare și au o evoluție posoperatorie mai complicată având un pronostic rezervat.

Evoluție

În mediu, la vârsta de 5 săptămâni a copiilor cu ACB excreția bilei a fost absentă complet, fapt ce confirmat prin evoluția clinică, modificările biochimice, DDC, la VES, RMN, iar prezenta hiperbilirubinemiei concomitent cu scaunele acolice au fost înregistrate la toți 49 bolnavi din studiu. Dinamica accelerată de distrucție hepatocelulară a fost complicată cu ciroză hepatică biliară, HTP intrahepatică, ascita, varice esofagiene cu hemoragie digestivă superioară, hemoragie digestivă inferioară. (Tabelul 4.3) Malabsorbția vitaminelor liposolubile a contribuit la dezvoltarea anemiei, malnutriției și retardului ponderal și psihoemoțional, rahitismul, xantomul palmelor, dereglări neuromusculare.

Sângerarea mucoaselor, preponderent scaun de culoare închisă, apariția xantoamelor a indicat la deficitul vitaminei K și dereglări severe în indicii coagulogramei. La 6 (12,2%; Î 95% [3,1-21,4]) copii a fost înregistrată în primele 6 săptămâni hemoragia mucoaselor explicată prin deficitul vitaminei K.

Prevalarea destrucției hepato-celulare, a impus o diferențiere diagnostică cu hepatitele virale, rușeola, infecție cu CMV. O altă caracteristică pentru icterul mecanic a fost stagnarea în creștere a copilului, fapt ce a fost explicat prin malabsorbția lipidelor.

Tabelul 4.3. Evoluția complicațiilor în dependență de forma ACB și vârsta copilului

Denumirea	nr.	perin	embr	1 luna	2 luni	3 Luni	4 luni	5 Luni	6 luni	8 luni	≥10 luni
Ciroză biliară	34	24	10				2	13	15	4	
Splenomegalie	49	37	12	12	16	8	10	2	1		
HTP intrahepatică	49	37	12	12	16	8	10	2	1		
Ascită	44	33	11		4	18	20	1	1		
Varice esofagiene	6	4	2							2	4
Hemoragie VE	2	2								1	1
Malabsorbția vitaminelor liposolubile	46	34	12		8	20	14	3	1		
Malnutriție	30	18	12		4	6	8	12			
Rahitismul	24	18	6		8	12	4				
Eritem palmar	4	3	1						1	2	1
Dereglări neuromusculare	30	20	10			4	6	5	8	7	
Pancitopenie	38	27	11			8	10	8	20	2	

Analiza datelor obținute în studiu, a indicat la faptul că apariția complicațiilor depinde de forma ACB și răspunsul la tratamentul medico-chirurgical. Pacienții cu ACB extrahepatică au prezentat dezvoltarea constantă a icterului și ciroză timpurie, netratată, careia a fost urmată de complicații severe cu un prognostic rezervat în primele 8 luni de viață. În ACB forma embrionară, non-sindromală, instalarea modificărilor ireversibile de ciroză biliară au avut loc mai târziu, prognosticul fiind mai favorabil comparativ cu forma sindromală.

Modificările structural anatomice, distructia hepato-celulara, si compresia cailor biliare intrahepatice conditioneaza aparitia ascitei, HTP complicate cu varice esofagiene, fapt ce prezinta pericol vital pentru acesti copii.

Analiza studiului a identificat la 18 (36,7%; ÎÎ 95% [23,2-50,2]) pacienți , cu o deviație standard de 12.13 $\mu\text{mol/L}$, creșterea valorilor acidului levoglutamic pînă la 125 $\mu\text{mol/L}$ (norma 5-30 $\mu\text{mol/L}$), dar și pentru 18 (36,7%; ÎÎ 95% [23,2-50,2]) pacienți, cu o deviație standard de 5.41 $\mu\text{mol/L}$ diminuarea aminoacidului levoprolina sub 60 $\mu\text{mol/L}$ (norma 100 - 400 $\mu\text{mol/L}$). Aceste devieri au confirmat un dezechilibru metabolic complex secundar ca rezultat al obstrucției ductelor biliare și insuficienței hepatice progresive conceput în perioada de embriogeneză, la pacienți cu ACB.

Diagnostic ACB

Pentru stabilirea diagnosticului de ACB a fost necesară o analiză minuțioasă a factorilor etiopatogenetici, examinărilor clinico-paraclinice și interacțiuni interdisciplinare. În lipsa la moment a unor semne patognomone sau a unui test diagnostic standardizat, fiecare examinare și-a avut aportul în stabilirea diagnosticului de ACB (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Investigațiile clinico-paraclinice utilizate în diagnosticul ACB

Denumirea investigației	Abs.	P, %	ÎÎ 95%
Examenul clinic	49	100,0	100,0
Anamneza eredocolaterală	49	100,0	100,0
Evoluția sarcinii	49	100,0	100,0
Studii de laborator a componentelor sangvine	49	100,0	100,0
Scalocolurometria	34	69,4	56,5-82,3
VES	49	100,0	100,0
USG doppler duplex color a patului prehepatic	49	100,0	100,0
Scintigrafia hepatică statică și dinamică	32	65,3	52,0-78,6
IRM în regim colangiografic	26	53,1	39,1-67,0
TC cu angiografie	28	57,1	43,3-71,0
Evaluarea histologică a parenchimului hepatic prin biopsie percutană	12	24,5	12,4-36,5

Prezența colestazei după 21 zile postnatal a indicat necesitatea examinării în scopul excluderii ACB. Evaluarea inițială a pacientului a implicat aprecierea icterului, prezența scaunelor

acolice și a urinei hipercrome. Icterul neonatal sclero-tegumentar a fost apreciat la toți copiii din studiu cu agravare progresivă din contul bilirubinei directe și a ridicat problema diagnosticului ACB. La toți copiii diagnosticați cu ACB a fost înregistrat prezența meconiului, scaunul acolic, începând cu a 3-8 zi de viață, însă unii copii cu ACB au prezentat periodic scaun pigmentat până la 4-5 săptămâni postnatal.

Caracterul alternant al scaunelor pigmentate și a celor acolice, a complicat semnificativ diferențierea diagnostică și a impus o monitorizare zilnică a caracterului scaunului prin implementarea scalocolurometriei (aprecierea culorii scaunului după cardul de culoare elaborat) la toți pacienții după finalizarea perioadei de icter neonatal prelungit. Acest fapt a confirmat ipoteza caracterului distructiv sclerizant continuu al ACB. Apariția pigmentației scaunului, după administrarea acidului ursodezoxicolic, a spasmoliticeilor și a fenobarbitalului a orientat diagnosticul spre procese inflamatorii hepatice în detrimentul colestazei obstructive.

Identificarea la copil a scaunelor acolice, urinei hipercrome, hepatomegaliei, pruritului cutanat a determinat transferul copilului în centrul chirurgical specializat.

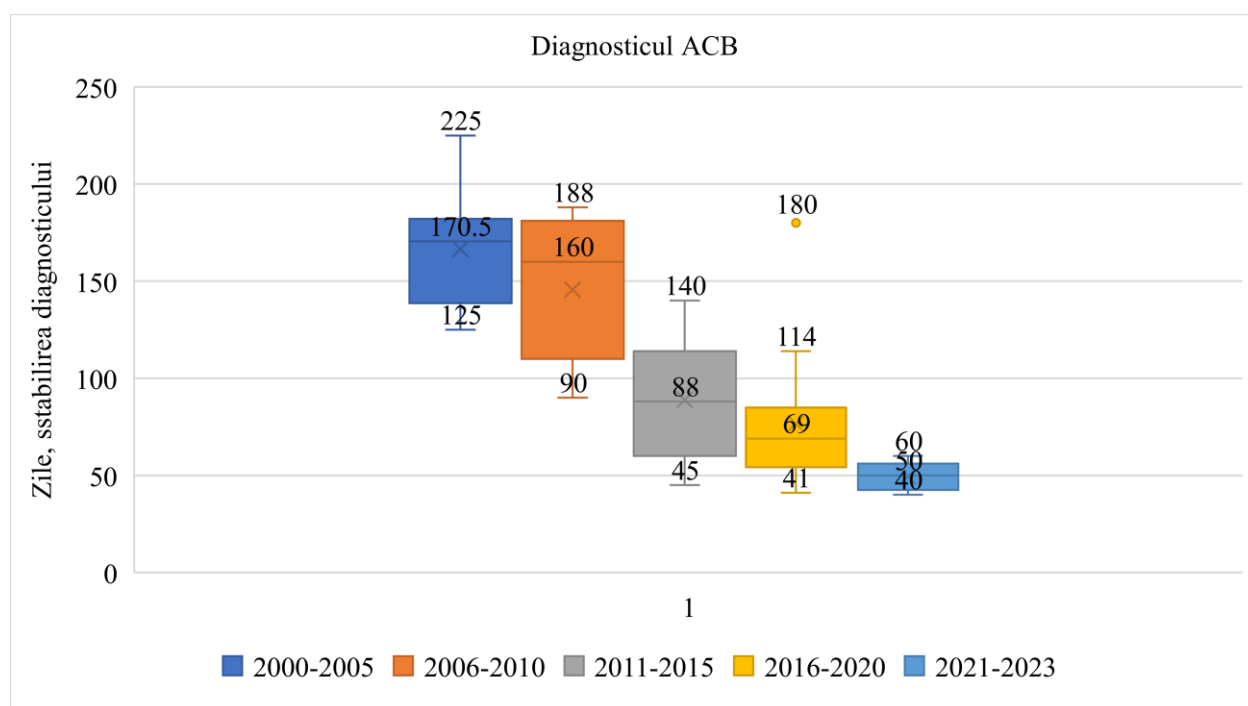


Fig. 4.11. Vârsta copiilor la stabilirea diagnosticului de ACB în perioada anilor 2000-2023

Diagnosticul de ACB a fost stabilit între 40 și 225 zile, mediana fiind de 160 de zile și intervalul intercuartilic de 45 de zile, fapt ce a determinat un diagnostic tardiv reflectat și prin rezultatele modeste ale tratamentului chirurgical. De menționat că în ultimii 10 ani mediana a

constituit 72 de zile și intervalul intercuartilic de 19 zile. Acest fapt indică la o ameliorare considerabilă a diagnosticului cu rezultate avantajoase a tratamentului chirurgical. (Fig. 4.11)

Testul de evaluare a culorii scaunului (Scalocolorometria)

Începând cu anul 2015, toți copiii cu suspecție la atrezia căilor biliare au fost investigați prin testul de evaluare a culorii scaunului. (Fig. 4.12). Prezența la copil a scaunului de culoare asemănătoare culorilor din imaginile 1, 2 și 3, a fost catalogat drept scaun acolic, patologic, care a indicat la lipsa drenajului biliar în intestin și a determinat suspecția pentru ACB. În atrezia căilor biliare prezența scaunului la nivelul culorilor 1, 2 și 3 a fost catalogată ca scaun acolic, patologic care a indicat lipsa eliminării bilirubinei prin căile biliare și a sugerat atrezia căilor biliare.

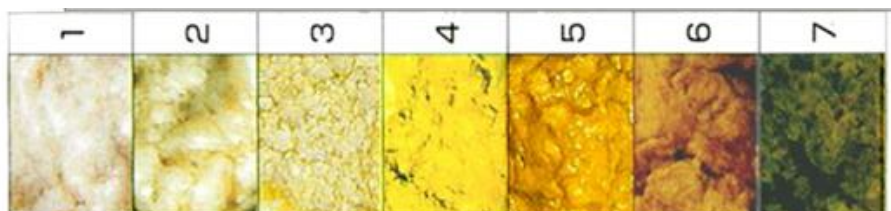


Fig. 4.12. Scalocolorometria (cardul de culoare a scaunului)

Metoda dată a constat în evaluarea zilnică pe o perioadă de două săptămâni a culorii scaunului prin fotografierea acestora și compararea lor cu imaginea de referință de către medici și părinți (Fig. 4.13).



Fig. 4.13. Scaune acolice în ACB

Din 49 de pacienți diagnosticați cu atrezia căilor biliare, scalocolorometria a fost pozitivă (scaun acolic) la 47 (95,9%; ÎI 95% [90,4-100,0]) dintre ei (adevărate pozitive) și la 2 (4,1%; ÎI 95% [0,0-9,6]) pacienți s-a înregistrat scaun hemoragic (fals negative). Sensibilitatea testului fiind 95,9% (47/49).

La 595 de sugari diagnosticați cu sindromul de colestază scalocolorimetria a indicat prezența scaunului colorat la 369 (62,0%; ÎI 95% [58,1-65,9]) pacienți (adevărate negative), fapt ce ne-a permis excluderea atreziei căilor biliare. La 226 (38,0%; ÎI 95% [34,1-41,9]) din pacienți diagnosticați cu hepatite perinatale, metabolice, neoplazme, alimentare totală parenterală, testul a fost fals pozitiv, sugerând în mod eronat prezența bolii. Specificitatea testului rămâne de 62% (369/595).

Această metodă de screening a demonstrat un grad major de informativitate, prezentând o sensibilitate și specificitate de 95% și respectiv 62%.

Apariția scaunului de culoare neagră sau vișinie (Fig. 4.14), înregistrată la 26 (53,1%; ÎI 95% [39,1-67,0]) pacienți – 14 (28,6%; ÎI 95% [15,9-41,2]) preoperator și 12 (24,5%; ÎI 95% [12,4-36,5]) postoperator care a indicat la asocierea sindromului hemoragic ce reprezintă o complicație severă și a corelat cu stabilirea tardivă a diagnosticului și asocierea complicațiilor severe de coagulare având un prognostic rezervat.

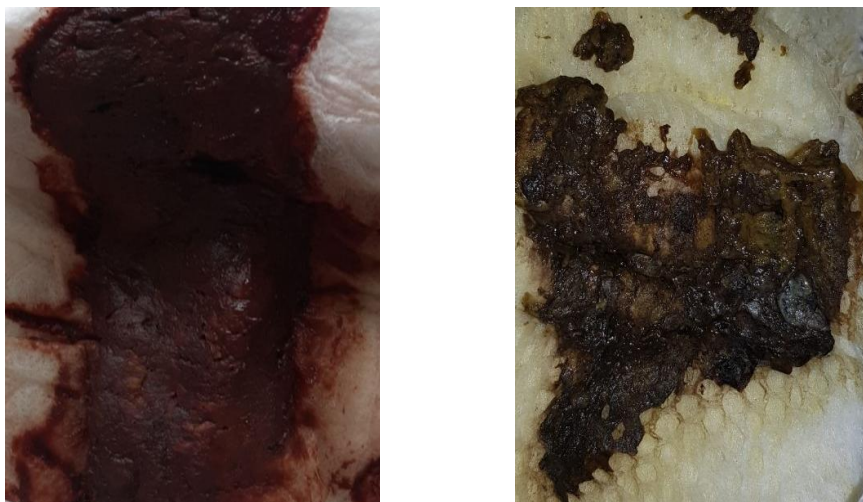


Fig. 4.14. Asocierea sindromului hemoragic cu modificarea scaunului în ACB

4.2. Investigațiile de laborator și instrumentale utilizate în diagnosticul ACB

Investigațiile de laborator obligatorii pentru fiecare pacient suspect cu ACB au inclus: analiza generală a sîngelui, analiza generală a urinei, biochimia desfășurată a sîngelui, coagulograma, efectuate în dinamică, dar și aprecierea grupei sangvine, Rh factor și a testelor de compatibilitate a sîngelui. (Tabelul 4.5)

Tabelul 4.5. Indicii hemoleucogramei al pacienților cu ACB

Elementul sangvin	Media	Valori de referință
Eritrocite	3,6	4-4,4 x 10 ¹² /l
Nesegmentate	9	1-3 %
Segmentate	50	28-48 x %
Eozinofile	3	0 %
Limfocite	36	37-61 %
Monocite	8	5-9 %
Hematocritul	32	36,0-42,0 %
Hemoglobina	98	110-132 g/l
Leucocite	12	6,6-11,2 x 10 ⁹ /l
Numărătoarea trombocitelor	240	150-400 x 10 ⁹ /l
VSH	24	5-11 mm/h

În primele trei săptămâni au fost caracteristice modificări neînsemnate în indicii hemoleucogramei ceea ce a indicat la un proces inflamator incipient generalizat în asociere cu anemie ușoară.

Evaluarea biochimică în ACB

Examinările biochimice efectuate, au arătat că acestea nu permit stabilirea etiologiei CN și diferențierea ACB, însă unele au fost utile în diferențierea patologiei parenchimatoase de cea a căilor biliare dar nespecifici nici uneia dintre acestea, ACB fiind deseori confundată cu alte cauze de CN ca sindromul Allagile (Fig. 4.15), boala Caroli etc.

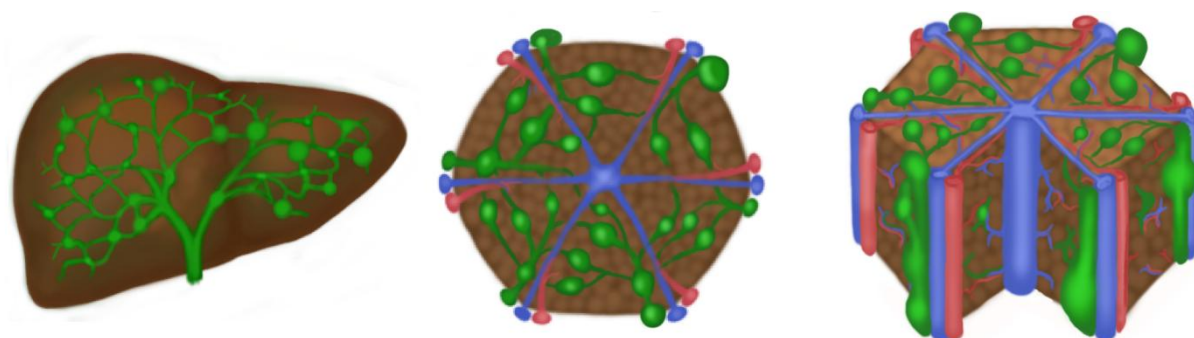


Fig. 4.15. Sindromul Allagile

Hiperbilirubinemia directă, creșterea transaminazelor, GGTP, FA, colesterolului, amilazei, beta-lipoproteidelor, 5-nucleotidazei au condiționat afectarea severă hepatică.

Totodată, hiperbilirubinemia ambelor fracții induce o modificare secundară, caracteristică pentru colestaza intrahepatică sau în obstrucții biliare tardive, pe când valorile minore ale bilirubinei în ser au fost caracteristice pentru atrezia biliară. La 6 (12,2%; ÎI 95% [3,1-21,4]) pacienți cu ACB a fost apreciată bilirubina serică legată covalent de albumină, cunoscută ca bilirubină delta sau biliproteină. Prezența cantităților mari de delta bilirubină a indicat la o colestază de lungă durată, iar masa delta a bilirubinei în sângele cordonului ombilical sau ser la nou născut prezintă un semn veridic ce ne indică la colestază antenatală fapt ce confirmă prezenta formei embrionare a ACB.

Pentru ACB s-a dovedit a fi caracteristică o creștere importantă a nivelului bilirubinei serice și a fosfatazei alcaline, alfa-fetoproteinei, lipoproteinei X. Creșterea transaminazelor serice, și a GGTP, colesterolului, a indicat la un diagnostic tardiv.

La etapa apariției distrucției hepatocelulare și în caz de afectare severă a parenchimului hepatic, s-a apreciat hiperbilirubinemia directă, creșterea transaminazelor, GGTP, FA, LDH, colesterolului, amilazei, betalipoproteinei, fosfolipidelor, 5-nucleotidazei, indici invers proporționali cu indicii protrombinei, a fibrinogenului, timpului de coagulare, albuminei și proteinelor totale.

Corelarea testelor clinico-paraclinice a fost utilă în diferențierea diagnostică de hepatitele neonatale, prezentând o specificitate de 84%. Creșterea activității GGTP a precedat hiperbilirubinemia. Concentrația bilirubinei serice la valori medii, cât și a transaminazelor ALAT, ASAT în valori medii a indicat la prezența icterului fiziologic prelungit. Asocierea acestor indici cu nivelul scăzut de protrombină, hipoproteinemie, hipoalbuminemie, dar și creșterea fosfatazei alcaline, lecitinaminopeptidaza s-a dovedit a fi un predecesor veridic pentru ACB.

În cadrul studiului în singele nou-născutului a fost estimată evaluarea nivelului de anticorpi a claselor IgG, IgM în afecțiunile virale și obținute următoarele rezultate : CMV (IgM 1-3 UA/mL, IgG 48-110 UA/mL), herpes virus (IgM 1-3 UA/mL, IgG 10-250 UA/mL), virusul varicelo-zosterian (IgM 1,3-3,8 UA/mL, IgG 200-380 UA/mL).

Menționăm că la 38 (77,6%; ÎI 95% [65,9-89,2]) copii s-a diagnosticat CMV, 14 (28,6%; ÎI 95% [15,9-41,2]) herpes virus, 2 (4,1%; ÎI 95% [0,0-9,6]) virusul varicelo-zosterian.

Sinteza hepatică a fost confirmată de către următorii indici: timpul protrombinic, timpul tromboplastinei parțial activate, proteina totală și albumina serică, este rareori afectată în stadiile inițiale ale atreziei biliare. Identificarea acestor modificări paralel cu hiperbilirubinemie este caracteristică pentru un diagnostic tardiv. Dereglările coagulogramei indică la avansarea modificărilor cu diminuarea funcției de sinteză hepatică și a diagnosticului tardiv în ACB.

Titrarea anticorpilor TORCH (toxoplasmoza, rubeola, citomegalovirusul și virusul herpes simplex) a fost efectuată la toți copii cu icter colestatic și este necesară în investigarea infecției intrauterine ceea ce determină apariția icterului postnatal. Prezența icterului la naștere impune diferențiere diagnostică și efectuarea unui screening test la carența de alfa 1-antitripsină. Copiii cu această afecțiune sunt homozigoți, prezentând mutație în locusul Pi (codificator al alfa1-antitripsinei) cu genotip PiZZ. Examenul preoperator indică determinarea alfa1-antitripsinei și fenotip. Carența de alfa 1- antitripsină poate fi un factor cauzal al hipoplaziei căilor biliare, care nu pot fi identificate la colangiografie. Nivelurile scăzute de alfa 1- antitripsină sau un fenotip pozitiv elimină necesitatea manipulațiilor inutile și altor examinări.

Carența de alfa1-antitripsina, galactozemia, tirozinemia, bolile endocrine, hematologice, impun efectuarea investigațiilor moderne de urgență pentru diferențierea diagnostică.

La 2 (4,1%; ÎI 95% [0,0-9,6]) copii a fost suspectată carența alfa1-antitripsinei, fapt ce a indicat la afectarea căilor biliare , ulterior fiind stabilit diagnosticul de hipoplazia a căilor biliare la un copil , iar la altul – ACB forma embrionară. Carența alfa1-antitripsinei, indică la ineficiența operației Kasai și prezintă indicații absolute pentru transplantul hepatic.

La toți pacienții incluși în studiu au fost înregistrate valori evident crescute de acizi biliari, având un interval de la 88-200 $\mu\text{mol/L}$ (norma $<20 \mu\text{mol/L}$). Prezența lipoproteinei x 83–240 mg/dL (normă 12-40 mg/dL) în atrezia biliară, este un test specific, însă prezența acesteia la 1/3 din cazuri cu hepatită metabolică neonatală necesită efectuarea unui diagnostic diferențial.

Acest studiu a confirmat creșterea concentrației bilirubinei serice totale preponderant din contul bilirubinei directe în 80% ce a confirmat obstrucția severă în evacuarea pasajului bilei, indicând la prezenta ACB complicate cu proces de destrucție hepato-celular.

Ținem să menționăm că la 1 (2,0%; ÎI 95% [0,0-6,0]) copil confirmat cu ACB, inițial indicii bilirubinei serice au fost în normă, cu o ușoară creștere a transaminazelor ALAT, ASAT cu indici între 80 și 140 U/dl.

La 8 (16,3%; ÎI 95% [6,0-26,7]) copii cu ACB cu hiperbilirubina conjugată nu a fost înregistrată o simptomatologie clară de destrucție hepato-celulară, dar creșterea timpului de coagulare și a colesterolului, fosfolipidelor în dinamica cu scăderea protrombinei a impus o evidență strictă a indicilor biochimici cu confirmarea ulterioară a ACB (Tabelul 4.6).

Explorările de laborator au confirmat că în icterul fiziologic, concentrația bilirubinei serice a fost neînsemnat mărită, în special a fracției indirecte, pe când concentrațiile serice de alanin aminotransferază (ALT) și aspartat aminotransferază (AST) nu au deviat de la normă. A fost prezent un nivel scăzut al factorilor de protrombină, hipoproteinemie, hipoalbuminemie, dar și creșterea concentrației de lecitinaminopeptidază, fosfatază alcalină, 5-nucleotidază (Tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. Modificările biochimice în ACB

Denumirea	1 luna	2 luni	3 luni
bilirubina directă (μmol/L)	74,2±18,6	95,2±23,1	160,3±39,2
bilirubina indirectă (μmol/L)	32,1±7,7	84,2±20,3	144,1±35,0
ALT (μmol/L)	42,3±10,5	82,7±20,3	143,2±35,0
AST (μmol/L)	48±11,9	78,4±18,9	121,3±29,4
GGTP (U/L)	180±44,1	395±96,6	540±132,3
fosfataza alkalină (U/L)	560±137,2	740±181,3	980±240,1
LCTG (μmol/L)	188±46,2	340±83,3	714±175,0
colesterolul (mmol/L)	4,5±1,4	6,8±1,4	13,4±3,5
amilaza (U/L)	92±22,4	160±39,2	240±58,8
beta-lipoproteine (mmol/L)	5,6±1,4	4,3±1,4	2,8±0,7
fosfolipide (mmol/L)	3,4±0,7	2,1±0,7	1,6±0,7
5 nucleotidaza (U/L)	41,2±9,8	52±12,6	64,5±16,1
bilioproteina (mg/dL)	1,8±0,7	3,4±0,7	4,8±1,4
Alfafetoproteina (ng/ml)	16±4,2	94±23,1	140±34,3
lecitinaminopeptidaza (U/L)	140±34,3	160±39,2	172±42,0
lipoproteina X (μmol/L)	2,8±0,7	3,6±0,7	4,6±1,4
protrombină (%)	72±17,5	68±16,8	62±15,4
fibrinogen (g/L)	2,4±0,7	1,93±0,7	1,8±0,7
albumina (dg/L)	32±7,7	30±7,7	25±6,3
proteine totale (dg/L)	62±15,4	50±12,6	42±10,5

În pofida faptului că inițial nivelul seric total al bilirubinei poate fi mai mic de 7 mg / dl, în ser AST și ALT au niveluri, de la ușor la moderat ridicate (de la 100 la 200 de unități / dl), cu dezvoltarea ulterioară a hipercolesterolemiei iar nivelurile serice ale g-glutamyltransferazei (GGT) sunt în normă.

Analiza studiului a identificat la un copil cu atrezie biliară prezența hiperbilirubinemiei conjugate împreună cu lipsa generală a simptomelor și semnelor clare de destrucție hepatocelulară.

Nivelul bilirubinei serice și a fosfatazei alcaline, alfafetoproteinei sau lipoproteinei X au fost crescute semnificativ, urmate de o creștere moderată a transaminazelor serice, cât și a gama glutamil transpeptidazei, a colesterolului.

Investigațiile imagistice ACB

În cadrul studiului nostru USG a fost efectuată la toți copiii cu sindrom de colesta internă în CNCP “Natalia Gheorghiu”. Prezența anomaliilor vezicii biliare și căilor biliare loco-regional și topo-anatomic, de structură și formă, dimensiuni și funcționalitate au fost diagnosticate la 38 (77,6%; ÎI 95% [65,9-89,2]) din copiii cu ACB. Am constatat că inflamația periductală s-a dovedit a fi predecesorul colangiopatiei obstructive. Acest litigiu a fost veridic în 75%, caracteristic pentru expunerea factorilor infecțioși, preponderent în forma “embrionară” ce a avut o valoare pentru aprecierea tacticii medico-chirurgicale.

USG a identificat la 32 (65,3%; ÎI 95% [52,0-78,6]) pacienți anomalii de dezvoltare concomitente cu depistarea modificărilor arborelui biliar, anomalii cardiace sau mal rotații. USG s-a dovedit a fi valoroasă în aprecierea morfologiei ficatului, a căilor biliare preponderent extrahepatice, cu evidențierea hipoplaziei, aplaziei sau conturarea unei forme neregulate a colecistului și a permis identificarea cauzelor anatomice de obstrucție biliară. Menționăm că în studiul nostru, datele USG au fost caracteristice doar pentru un copil (2,0%; ÎI 95% [0,0-6,0]) cu ACB când a fost înregistrată sclerozarea canalelor biliare intrahepatice. Diminuarea numerică și dimensională a ductelor biliare a fost caracteristică pentru ambele forme ACB. Astfel, USG nu a fost o metodă de reper în stabilirea diagnosticului, dar totuși este mai accesibilă din punct de vedere tehnic și mai puțin costisitoare. Se caracterizează ca un examen rapid neinvaziv, punând în evidență atât structura parenchimului hepatic cât și a sistemului biliar.

Inițial, ecografia abdominală fost efectuată la 4 ore de la ultima alimentare și o oră post-alimentar la toți copiii suspecți de ACB. La 16 (32,7%; ÎI 95% [19,5-45,8]) copii nu au fost identificate modificări de dimensiuni, topo-anatomice, sau densitate intravezicală, iar la 4 (8,2%; ÎI 95% [0,5-15,8]) cazuri a fost decelată diminuarea vezicii biliare postalimentar și apariția codurilor la nivelul corpului și gâtului. Ulterior s-a constatat prezenta ACB supracolicistică fapt ce ne permite să concluzionăm că secreția conținutului din vezica biliară este reflector și nu poate fi veridică pentru diferențierea diagnostică în ACB. Caracteristic pentru ACB este colecistul este diminuat în dimensiuni cu multiple curvuri.

Depistarea cordonului triunghiular (“triangular cord sign”) (Fig. 4.16) la ultrasonografie a fost specific pentru 26 (53,1%; ÎI 95% [39,1-67,0]) pacienți cu atrezia căilor biliare și s-a dovedit a fi un marker imagistic al atreziei biliare.

Modificările topo-anatomice și structurale ca cordoanele fibroase persistente și șanțul portal evidențiate în atrezia biliară, pot fi uneori identificate prin tehnici ultrasonografice performante. Prezența anomaliilor ecografice ca: vena portă preduodenală, asplenie sau polisplenie, cordon fibros în proiecția colecistului precizează prezența atreziei biliare.

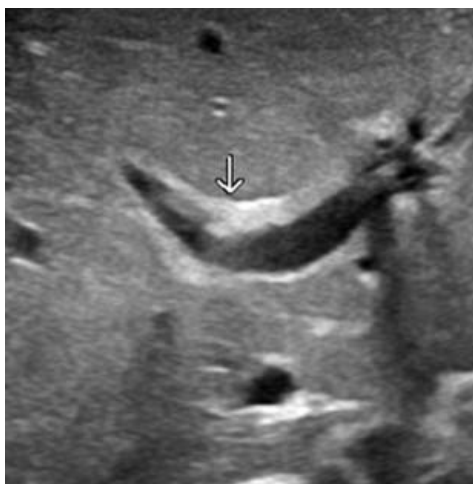


Fig. 4.16. Cordonul triunghiular la ecografie abdominală



Fig. 4.17. Vezica biliară aplaziată și lipsa coledocului la ecografie abdominală

Tabelul 4.7. Semnele USG caracteristice pentru ACB

Denumirea	nr. pac.	1 luna	2 luni	3 Luni	4 luni	5 Luni	6 luni
Modificări structurale a parenchimului hepatic	49	6	20	23			
Hepatomegalie	49	4	22	23			
Inflamația periductală	22	12	8	2			
Aplazia-hipoplazia vezicii biliare	35	35					
Conturul neregulat al vezicii biliare	30	21	9				
Dereglări structurale ale vezicii biliare	30	21	9				
Lipsa modificărilor dimensionale a VB postalimentare	42		42				
Diminuare dimensiunilor postalimentare	7	5	2				
Prezența cordonului triunghiular	26	20	6				
Cordon fibros în proiecția VB și căilor biliare	24	14	8	2			
Prezența șanțului portal	18	9	8	1			
Vena portă preduodenală	2	1	1				
Polisplenie	2		2				
Splenomegalie	49	12	16	8	10	2	1
Ascita	44		4	18	20	1	1

Examenul cu Doppler duplex color a impus descrierea detaliată a traiectului biliar atât intrahepatic cit și extrahepatic (hepatic comun, colecist și cistic, coledocului), pe tot traiectul cu

aprecierea lumenului, permeabilității, grosimii peretelui și spațiului periductal, având o însemnătate considerabilă în diferențierea diagnostică. Caracteristic s-a dovedit a fi prezenta triadei în poarta ficatului – vena porta, artera hepatică și ductul hepatic comun. (Fig. 4.17) Prin ultrasonografia Doppler a arterei hepatice, a fost calculat „indicele de rezistență”. Deci, a furnizat date concludente despre deteriorarea continuă a ficatului după intervenția Kasai, iar metodele matematice, precum regresia liniară multivariată, au fost utile în stabilirea rezultatelor portoenterostomie, dar a indicelui de prognostic în atrezia biliară.

Endoscopia digestivă superioară în ACB

Tehnica imagistică ca endoscopia digestivă superioară a fost efectuată la 49 de copii în scopul vizualizării papilei Vater, mucoasei duodenale și aprecierea bilei libere în duoden. Absența bilei în duoden și stomac a fost diagnosticată la 42 (85,7%; ÎI 95% [75,9-95,5]) de pacienți (pozitiv). La 4 (8,2%; ÎI 95% [0,5-15,8]) pacienți endoscopia digestivă superioară efectuată în primele 24 zile post-natal a identificat prezența bilei în duoden și la 3 (6,1%; ÎI 95% [0,0-12,8]) pacienți a fost confundată hiperbilirubinemia mucoasei duodenale cu prezența bilei (flas negativ) astfel endoscopia digestivă superioară a avut o sensibilitate de 85,7% (42/49). Din 110 pacienți cu colestaza perinatală la 88 (80,0%; ÎI 95% [72,5-87,5]) pacienți endoscopia digestivă superioară a identificat prezenta bilei în duoden și stomac (adevărat negativ). La 22 (20,0%; ÎI 95% [12,5-27,5]) de pacienți, cu alimentare parenterală totală hepatite metabolice chist congenital de coledoc bilă nu a fost depistată, sugerând în mod eronat prezența bolii (fals pozitivă). Evaluarea în dinamică cu utilizarea altor metode clinico paraclinice ne-a permis excluderea ACB. Specificitatea testului fiind de 80% (88/110) și s-a dovedit a fi o tehnică crucială în stabilirea diagnosticului. Menționăm că efectuarea EDS în primele 3 săptămâni de la nașterea ne poate indica prezenta bilei în duoden, fapt ce poate fi explicat prin definitivarea ACB ca un proces sclerozant continuu, și nu poate exclude ACB în primele 28 zile. Concluzionăm că EDS are indicații absolute după 28 de zile postnatal. În studiul dat la patru (3,6%; ÎI 95% [0,1-7,1]) copii a fost constatată prezența bilei în primele 24 zile postnatal. La examinarea în dinamică la două luni de viață nu au fost depistate eliminări bilioase. La vizualizarea papilei Vater s-a constatat o areflexie, hipotonie și hipoplazie a sfincterului papilar extern la bolnavii cu atrezia căilor biliare.

În literatura de specialitate [89,115,160] în diferențierea diagnostică a ACB este recomandată CPGRE (colangiopancreatografie retrogradă endoscopică), colangiografia transhepatică percutană. În studiul nostru colangiografia transhepatică s-a dovedit a fi mai puțin informativă în ACB datorită prezenței stenozei ducturilor și dificultăților tehnice în efectuarea ei. Fiind o metodă invazivă ca și colangiografia percutană, ea poate fi recomandată în prezența

dilatării ductelor arborelui biliar, deoarece este manipulație destul de sofisticată, care necesită abilități tehnice și înzestrate tehnico-materială specializată, urmată de complicații postprocedurale. (Fig. 4.18).

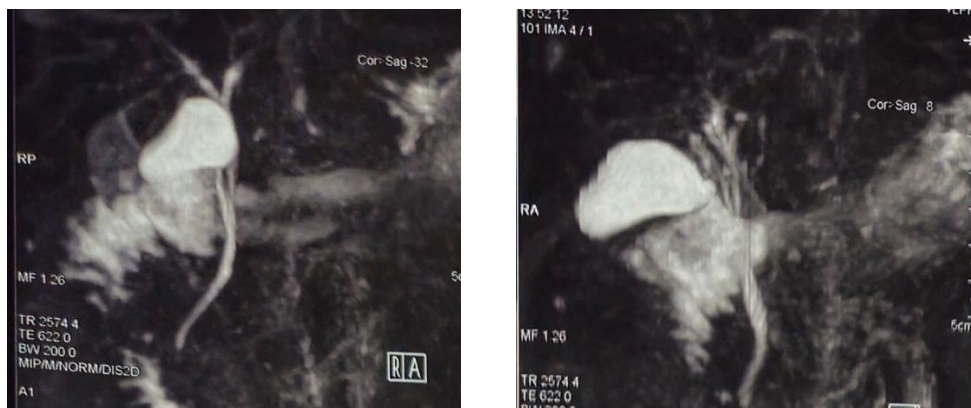


Fig. 4.18. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică

În studiul nostru RMN în regim colangiografic s-a dovedit a fi mai accesibilă și mai informativă în diagnosticul diferențial comparativ cu CPGRE (Fig. 4.19).



Fig. 4.19. RMN în regim colangiografic

Scintigrafia hepatobiliară

Scintigrafia hepatobiliară a fost efectuată la 34 (69,4%; ÎI 95% [56,5-82,3]) copii suspecți la atrezia căilor biliare. Fiind utilizat farmaceuticul cu izotopi $Tc-99m$ (technetiu 99m).

La 16 (32,7%; ÎI 95% [19,5-45,8]) pacienți suspecți la ACB cu 5 zile înainte de investigație a fost administrat fenobarbitalul. În cazul ACB s-a constatat o hiperacumulare a radiofarmaceuticului în parenchimul hepatic atât la administrarea fenobarbitalului cât și în lipsa acestuia. Metoda s-a dovedit a fi mai specifică în sindromul de colestază non-chirurgicală, confirmând prezența fluxului biliar pentru confirmarea afectării congenitale metabolice, colangita sclerozanta primitivă, sindromul Gilbert etc. Prezența radio-farmaceuticului în intestin la copilul cu vârsta de 30 de zile confirmă permeabilitatea ductală și exclude atrezia biliară. Lipsa

radiofarmaceuticului în lumenul intestinal peste 8 ore postalimentar de la administrare, în special la administrarea fenobarbitalului, ne sugerează la o obstrucție biliară cauzată de atrezia biliară. De menționat că dereglarea pasajului biliar este caracteristica pentru copii prematuri cu masa corporală sub 2 kg și pentru normoponderali aflați la alimentare parenterală deplină. La acești copii excreția farmaceuticului în duoden poate fi absentă, și nu ne permite diferențierea diagnostică.



Fig. 4.20. Scintigrafia hepatică dinamică

Scintigrafia hepatobiliara dinamica în atrezia biliară extrahepatică, s-a dovedit a fi mult mai informativă în comparație cu scintigrafia statică (Fig. 4.20). În termenul dat scintigrafia cu Tcm99 a demonstrat o acumulare a radiofarmaceuticului în ficat dar fără pasaj în tractul biliar. Scintigrafia hepatobiliara dinamică a avut un rol decisiv în diferențierea diagnostică. În icterul obstructiv, farmaceuticul a fost înglobat în canalele biliare primare și excreția sa în duoden a lipsit. În icterul hepato-celular farmaceuticul s-a acumulat neînsemnat în celule hepatice, dar la prezența unui proces de distrucție hepato-celulară avansat și s-a vizualizat excreția în duoden.

În studiul dat, la 2 (4,1%; ÎI 95% [0,0-9,6]) bolnavi a fost efectuată scintigrafia hepatică dinamică care a confirmat ACB.

Studiul dat a arătat că efectuarea scintigrafiei hepatobiliare dinamice necesita abilități anestezice înalte, deoarece la 3-3.5 ore sub anestezie generală și administrarea bolului alimentar în timpul anesteziei prin sonda esofagiană contravine principiilor anesteziei. Administrarea fenobarbitalului- 5 mg/kg pe zi, timp de 5 zile înaintea efectuării scintigrafiei s-a dovedit a fi informativă preponderent pentru patologiile non-chirurgicale.

Imagistica prin rezonanță magnetică în ACB

IRM preferențial, în regim colangiografic s-a dovedit a fi mai informativă în comparație cu metodele precedente dar după cum am menționat nu este patognomonică.

În ACB la IRM în regim colangiografic a identificat o infiltrație edematoasă și fibroză periportală accentuată, asociată cu dilatarea venei portă și a venelor lobare, cât și diminuarea segmentară dimensională și numerică a ductelor biliare intrahepatice. (Fig. 4.21)

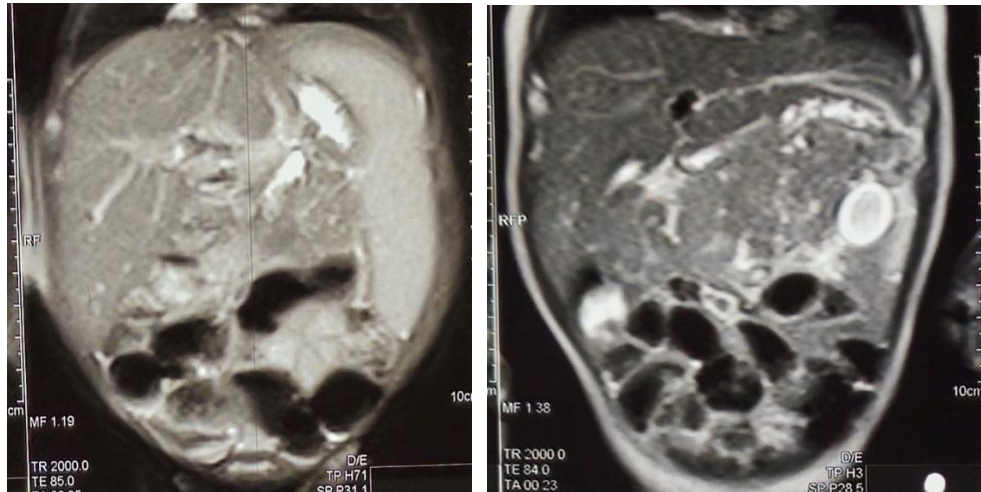


Fig. 4.21. Infiltrație edematoasă și fibroză periportală accentuată

Semnele caracteristice pentru ACB au fost:

1. Absența vizualizării arborelui biliar intra- și extrahepatic
2. Diminuarea dimensională a colecistului
3. Structura internă a parenchimului hepatic multinodulară, înserată cu multipli noduli regenerativi și sectoare de fibroză, splenomegalie, ascită, sunt semnele esențiale în stabilirea diagnosticului de ACB. (Fig. 4.22; Fig. 4.23)



Fig. 4.22. Absența arborelui biliar intrahepatic în ACB embrionar

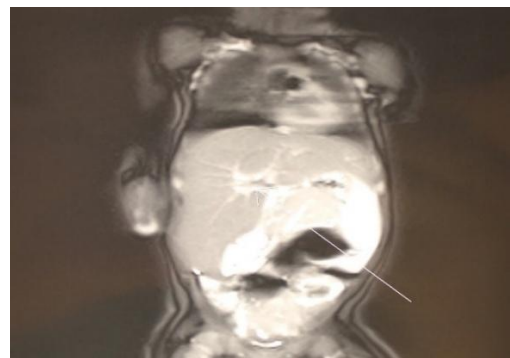


Fig. 4.23. ACB cu aplazia pancreasului

O informație amplă am obținut la IRM la pacienți cu anomalii asociate cu hipoplazie de pancreas, polisplenie.

Tomografia computerizată în ACB

Tomografia computerizată multifazică cu reconstrucție 3D din cadrul studiului nostru s-a dovedit a fi o investigație imagistică valoroasă în evaluarea preoperatorie a copiilor cu atrezie biliară. Informații anatomice detaliate au fost utile pentru ghidarea strategiilor chirurgicale, pentru optimizarea rezultatelor și îmbunătățirea prognosticului pe termen lung. Necesitatea diagnosticării în perioada neonatală a anomaliilor concomitente ACB impune managementul multidisciplinar al pacientului, cu scopul reducerii complicațiilor apărute pe parcurs. La unii pacienți, preoperator a fost identificată delimitarea anatomica în obstrucțiile biliare intrahepatice care a permis de a selecta și de a planifica aplicarea portoenterostomie cu identificarea variantelor vasculare a parenchimului hepatic abordarea chirurgicală personalizată care au avut ca scop evitarea complicațiilor vasculare. Totodată, un rol decisiv a avut CT cu contrast în evaluarea indirectă a fibrozei hepatice prin măsurarea gradului de impregnare a parenchimului hepatic cu agentul de contrast. Menționăm la necesitatea minimalizării expunerii copilului la radiații prin utilizarea tomografiei computerizate dacă nu sunt indicații documentare. Prin tehnica imagistică dată am decelat prezența hemoragiilor intra-cerebrale la 4 pacienți.

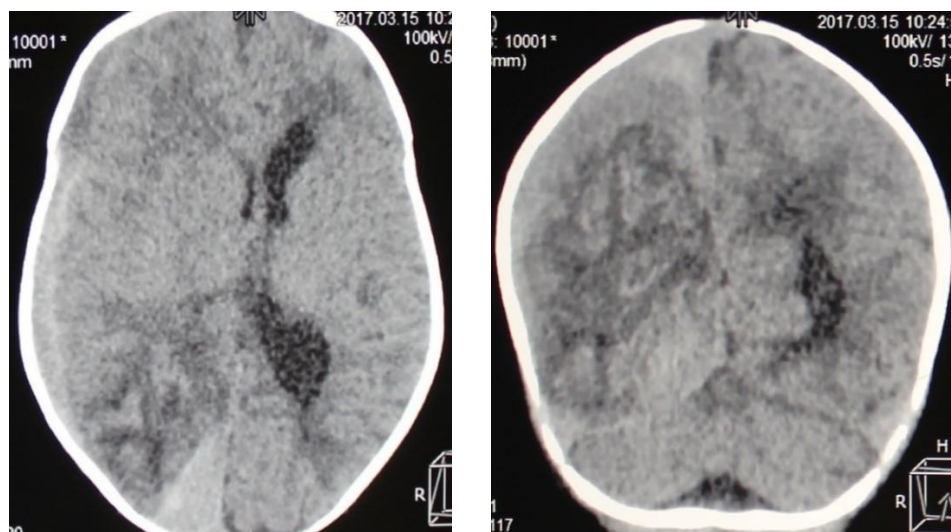


Fig. 4.24. Hemoragia intracerebrală

Hemoragia intracerebrală a fost diagnosticată la 4 copii din studiu, 2 fiind supuși intervenției neurochirurgicale pre Kasai, 1 copil supus transplantului hepatic inițial, 1 copil decedat. (Fig. 4.24)

Biopsia hepatică în ACB

Biopsia hepatică a fost considerată cea mai informativă și una dintre cele mai optime metode de diagnosticare a atreziei căilor biliare. Pe parcursul studiului au fost efectuate 58 de biopsii hepatice la pacienți cu ACB. La 40 (69,0%; ÎI 95% [57,1-80,9]) pacienți a fost confirmat diagnosticul de ACB. În 10 (17,2%; ÎI 95% [7,5-27,0]) cazuri a fost efectuată biopsia transcutanat preoperator, la 39 (67,2%; ÎI 95% [55,2-79,3]) pacienți intraoperator din marginea anterioară a lobului drept și la 9 (15,5%; ÎI 95% [6,2-24,8]) pacienți biopsia a fost efectuată postoperator. Din 49 biopsii hepatice diagnosticul a fost confirmat la 40 (81,6%; ÎI 95% [70,8-92,5]) pacienți (pozitiv). La 9 (18,4%; ÎI 95% [7,5-29,2]) pacienți biopsia hepatică nu a identificat ACB (fals negativ). Sensibilitatea biopsiei hepatice în studiul nostru a fost de 81,6% în ACB.

Conform datelor de literatură [158,182], sensibilitatea citologică în ACB este de 90-95%. La 9 pacienți nu a fost diagnosticat ACB fapt ce indică necesitatea anatomopatologilor specializați în patologiiile hepato-biliare și conlucrarea acestora cu medicii geneticieni pentru excluderea patologiiilor metabolice.

Studiile moderne demonstrează prezența anomaliilor plăcii ductale la 85% dintre pacienții cu atrezie biliară, evidențiind colangita obstructivă care debutează în perioada fetală.

Explorările histopatologice relevă că marea majoritate a copiilor cu ACB au prezentat modificări fibrotice avansate ale parenchimului hepatic. Totodată, la examinarea cordonului fibros a fost decelat lumenul prematur al ductelor biliare. În prezent există o multitudine de clasificări bazate pe particularitățile anatomice ale acestor rămășițe biliare fibroase.

S-a constatat că cel mai des a fost obliterat sistemul ductal extrahepatic, iar în 20% cazuri vezica biliară, ductul cistic, coledocul au fost permeabile. Analiza studiului arată că 82% copii cu atrezie biliară se nasc la timp cu o greutate corporală în limitele normei.

În baza studiului dat putem confirma că biopsia hepatică are priorități și neajunsuri. Totodată, menționăm că în studiul nostru, biopsia hepatică nu a fost o metoda absolută în diagnosticul ACB. Diferențierea diagnostică de stenoza căilor biliare extrahepatice, chistul congenital de coledoc s-a dovedit a fi piatra de temelie în aprecierea tacticii medico-chirurgicale și o problemă în definitivarea diagnosticului. Biopsia ecoghidată transcutanată în scopul diferențierii diagnostice s-a dovedit a fi prioritară față de biopsia deschisă a ficatului. La rândul său biopsia prin laparotomie este mai veridică datorită selectării locului și controlului pătrunderii

acului în parenchimul ficatului. Identificarea gradelor medii de proliferare ductala impune efectuarea citologiei de un medic specializat în domeniul examinărilor preparatelor hepatobiliare, astfel încât ar exclude patologia neobstructiva, având un impact semnificativ în colaborarea morfopatologului cu medicul clinician.

Sensibilitatea biopsiei hepatice percutanate în diagnosticul ACB, a fost de 72%, comparativ cu 82% în biopsia intraoperatorie fapt ce s-a dovedit a fi insuficient pentru aprecierea indicațiilor absolute în intervenția chirurgicală și a impus corelarea diagnosticului cu alte metode minim invazive, astfel am constatat că indicațiile pentru intervenția chirurgicală nu se pot baza doar pe constatările patologice într-o probă de biopsie hepatică.

Prezența proliferării ductelor biliare cu identificarea fibrozei hepatice în biopsia hepatică și aprecierea icterului persistent confirmă diagnosticul de ACB.

Atrezia căilor biliare se caracterizează prin prezența arterelor în tractul portal, în absența ductelor biliare intrahepatice, și prin identificarea dopurilor bilioase în canalele biliare la nivelul triadelor hepatice. De asemenea, se observă stază biliară în canaliculi și celule, edem și fibroză la nivelul triadelor hepatice, tumefacție, vacuolizare și descuamare a epiteliului căilor biliare, infiltrat inflamator celular și creșterea numerică a celulelor hepatice gigante. Reieșind din originea ACB, la acești pacienți s-au diagnosticat și alte anomalii a plăcii ductale. S-a constatat că tracturile portale imature fetale nu prezintă lumen biliar interlobar, caracteristic fiind prezența arterei hepatice localizate central înconjurată de structuri biliare ductale. Astfel, ACB prezintă o patologie greu de diagnosticat, inclusiv și pentru cel mai experimentat anatomopatolog.

Prezența trombilor biliari în lumenul căilor biliare interlobulare și proliferarea neoductulară în spațiile portale periferice indică cu certitudine la ACB. Totodată pentru diferențierea diagnostică cu sindromul trombilor biliari, carența alfa 1-antitripsină și hepatitele neonatale este indicată o biopsie repetată.

Analiza histologică a studiului ne permite să concluzionăm că la sugarii cu vârsta sub 2 luni, colestaza biliară obstructivă (ACB) deseori se manifestă prin modificări histologice cu aspect difuz, iar realizarea unei biopsii într-un stadiu prea timpuriu în procesul diagnostic poate indica un rezultat incorect, cu tendința de a fi fals negativ. Această constatare în care se conturează o suspiciune de obstrucție, a impus efectuarea investigațiilor necesare, inclusiv repetarea biopsiei hepatice. În literatura de specialitate, deseori, este remarcat faptul că forma fetală sau embrionară a ACB poate fi asociată cu o malformație cunoscută sub denumirea de "malformația ductelor plate" atunci când se realizează o biopsie.

Deteriorarea sistemului ductal, evidențiat în analiza microscopică este rezultatul unei inflamații treptate a ductelor biliare cu transformare fibroasă și rudimentară. Varietatea tablourilor histologice denotă caracterul progresiv al pierderii permeabilității plăcii ductale.

Macroscopic, vezica biliară poate prezenta aplazie sau hipoplazie, fiind înlocuită de un cordon fibros (Fig. 4.25).

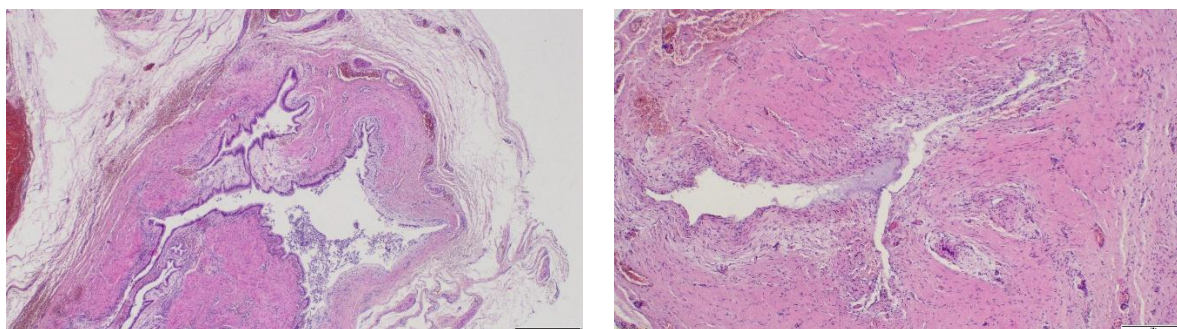


Fig. 4.25. Vezicula biliară hipoplaziată cu modificări fibrotice (H&E, x200)

La secțiune, ficatul poate avea o culoare verde închisă și un aspect nodular, cu evoluție ulterioară spre ciroză portală obstructivă. La nivel microscopic, au fost identificate trei tipuri de structuri biliare: ducturi biliare preexistente, ducturi colectoare și glande biliare. Ducturile colectoare comunică cu sistemul biliar intrahepatic și facilitează drenajul după portoenterostomia hepatică. În cazul persistenței fluxului biliar, aceste ducturi se transformă în ducturi biliare interne la nivelul hilului hepatic în câteva luni.

Proliferarea ducturilor biliare și prezența dopurilor de bilă în canalele intrahepatice, depistate în biopsia hepatică, reprezintă cele mai specifice indicii în favoarea diagnosticului ACB. De asemenea, prezența fibrozei în zona portală, a edemului și a infiltrării mielocitare sunt modificări caracteristice pentru ACB. Mărirea evidentă în volum a hepatocitelor și canaliculelor biliare la examenul histologic indică gradul de colestază intracelulară și intracanaliculară. De menționat, că staza biliară și proliferarea ductală la examenul histologic sunt specifice și altor patologii, cum ar fi infecția cu citomegalovirus, deficitul de alfa-1-antitripsină, sindromul Alagille, sepsisul și fibroza chistică, în special la copiii de vârstă fragedă.

În secțiunile histologice, se atestă noduli de culoare verzuie. În unele cazuri, cavitățile chistice sunt umplute cu bilă, numite și "lacuri biliare", predominant localizate în hilul hepatic. Nu s-au descris conexiuni între aceste cavități și arborele biliar intrahepatic. De asemenea, se constată o creștere a prezenței pigmentilor biliari în hepatocite și canalele periportale. Caracteristică este

explozia de hepatocite și transformarea acestora în celule gigante, împreună cu acumularea de cupru în hepatocite.

A fost caracteristică hipoplazia ductelor biliare intrahepatice de trei tipuri:

1. lumen absent înlocuit de un cordon fibros,
2. lumen cu multiple incluziuni minore, de obicei mai mici de 50 de microni, în jurul cordonului fibroinflamator,
3. lumen central, uneori cu bilă, corespunzând unui duct alterat.

Există o asociere a lumenului central cu schimbări inflamatorii și fibrozare în jurul peretelui ductal. Locul cel mai afectat este, în general, poarta hepatică, cu obliterare fibroasă a arborelui biliar distal. Noduli cartilaginoși pot fi întâlniți și în poarta hepatică. Degenerarea epitelială, împreună cu fibroza și inflamația în hipoplazia și aplazia vezicii biliare, reprezintă, de asemenea, un indiciu esențial în ACB.

Analiza histologică a rezultatelor studiului ne-a permis concluzionarea că ACB generează transformări patologice, afectând sistemul biliar atât la nivel intrahepatic, cât și extrahepatic. Aceste modificări se manifestă prin îngustarea, distorsionarea și deformarea ductelor biliare. (Fig. 4.26) Deși unii specialiști argumentează că sistemul biliar intrahepatic suferă consecințe secundare, rezultând din obliterarea ductelor biliare extrahepatice în timpul dezvoltării ficatului.

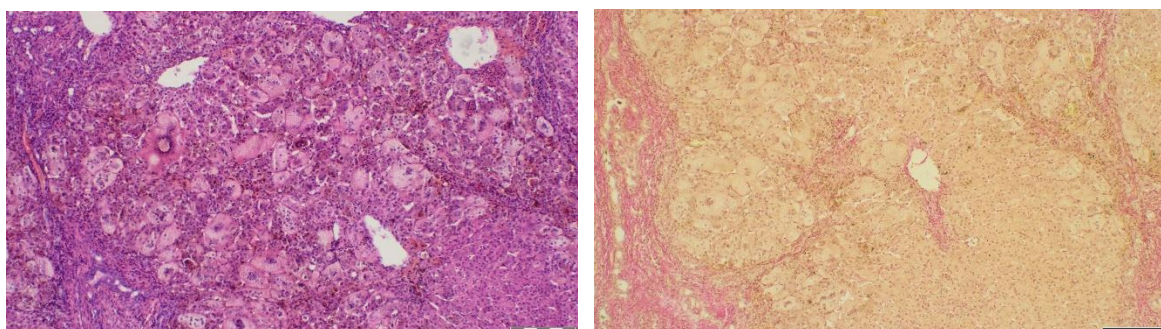


Fig. 4.26. Proliferarea ductală și trombi biliari (H&E, x200)

Prezența trombilor biliari în lumenul căilor biliare interlobulare, ori a ductelor primare și proliferarea neoductulă în spațiile portale periferice indică cu certitudine la ACB. Ținem să menționăm ca biopsia hepatică nu este o metoda absolută în diagnosticare ACB. Diferențierea diagnostică de stenoză a căilor biliare extrahepatice, chistul congenital de coledoc este o problemă în stabilirea diagnosticului.

Inițial, se menține structura lobulară a ficatului. Proliferarea ductelor biliare este urmată de o coleastă marcantă în zona centrozonală și de o reacție intensă a celulelor gigante. În zona

portală, se observă edem și rarefierea ductelor biliare, iar în stadiile avansate, aceste ducte dispar, fiind înlocuite de cordoane fibroase. Fibroza portală se extinde ulterior în zona intralobulară, reprezentând un semn autentic al cirozei biliare. Aceste modificări nu sunt întotdeauna specifice perioadei neonatale, necesitând repetarea biopsiei la intervale de 21 de zile.

Procesul continuu și distructiv al obliterării căilor biliare, printr-un mecanism sclerozant, afectează inițial căile biliare extrahepatice normale. Acest fenomen duce la distrugerea ductelor și creează obstacole în diagnosticul ACB. Explicația constă în prezența ductelor extra și intrahepatice normale în primele trei săptămâni de viață, care ulterior suferă modificări structurale profunde, evoluând către obliterare completă. Astfel, am explicat periodicitatea scaunului pigmentat la 28% dintre copiii cu ACB în primele 4 săptămâni după naștere. Diagnosticul tardiv condiționează insuccesul operației Kasai în ACB, condiționat de obliterarea ducturilor intrahepatice.

Diagnosticarea atreziei căilor biliare este adesea problematică din cauza suprapunerii datelor specifice hepatitei neonatale, atât la nivel macroscopic, cât și microscopic. Caracteristicile hepatitei neonatale includ dezorganizarea cu necroză lobulară, prezența unui infiltrat cu celule mononucleare, celule mari cu multiple nuclee și proliferarea ductelor biliare. Dificultățile de diagnostic persistă chiar și în cazul biopsiilor hepatice marginale, fără a menționa biopsia prin punctia percutanată.

4.3. Diferențierea diagnostică a ACB

Diagnosticul ACB reprezintă un proces complex și de durată, având în vedere diversitatea patologiilor inflamatorii, infecțioase, metabolice, genetice, sindromale, parazitare, care impun un diagnostic diferențial conform algoritmul de diagnostic elaborat (Tabelul 4.8). Necesitatea diferențierii se întâlnește și în cazul unor patologii chirurgicale rare, precum anomaliile obstructive de coledoc, perforația spontană a ductului biliar, sindromul bilei hiperdense, chistul congenital de coledoc, fibroză congenitală a ficatului.

Ultrasonografia și IRM sunt tehnici imagistice utile, ce evidențiază dilatarea ductului biliar comun (>5mm), chistul congenital de coledoc și modificările înregistrate ale arborelui excretor. Ecografic, perforația biliară spontană prezintă lichid în cavitatea peritoneală și o masă ecogenă la nivelul fisurii transversale a ficatului.

La prematuri este prezent sindromul bilei vâskoase, ecografic fiind decelată dilatarea arborelui biliar cu bilă hiperdensă, ce necesită în marea majoritate colangiografia percutanată și rezervarea chirurgicală pentru eliberarea ductelor biliare de obstrucție.

Tabelul 4.8. Diagnosticul diferențial în atrezia căilor biliare cu patologii non-chirurgicale

Medical	Investigație cheie	Chirurgical	Investigație cheie
“TORCH” infecții toxoplasma, CMV, hepatită, sifilis	Serologia	Malformația coledocului	USG și MRCP
Carența α1-antitripsină	Electroforeza proteinelor	Sindromul bilei vâskoase	USG, MRCP
Sindromul Alagille	Semne clinice (ex. facies anormal), EchoCG, Rx coloanei vertebrale, Teste genetice	Perforația biliară spontană	USG și scanare radioizotopică
Fibroza chistică	Testul transpirației, Teste genetice	Tumori	USG și CT
Colestaza asociată nutriției parenterale	Anamneză Biopsie hepatică	! În situații de incertitudine diagnostică este încurajată explorarea chirurgicală la copii cu icter, la care diferențierea diagnostică între patologii chirurgicale și nonchirurgicale este incertă, știind că acești copii necesită tratament chirurgical în primele 60 zile de viață.	
Colestaza intrahepatică progresivă familială	Biopsie hepatică, teste genetice, GGTP scăzut, istoric familial		
Cauze metabolice: ex. Galactosemia	Nivelul de Gal-1-PUT		

Diagnosticul diferențial se va efectua și cu sindroamele icterice, în afectările medicamentoasă a ficatului, dereglările congenitale de transport (Crigler-Najar, Rotor, Dubin-Johnson, galactozemie, tirozinemie, deficit de alfa-1-antitripsină), hepatită neonatală, hepatită cu celule gigante, hepatită cu citomegalovirus și fibroză chistică.

Conform studiului nostru prezența icterului persistent peste 30 de zile postnatal, cât și creșterea valorii bilirubinei conjugate a fost caracteristic în peste 90% pacienți cu atrezia căilor biliare. Ținem să menționăm că diferențierea diagnostică cu hepatita nou-născutului prezintă o problemă în primele 30 zile de viață a copilului. Astfel diferențierea diagnostică în cadrul studiului a indicat necesitatea evaluării active în dinamică cu efectuarea biopsii hepatice, aprecierea markerilor virali, scintigrafie hepatică, endoscopie superioară, tomografie computerizată și RMN în regim colangiografic.

Hipoplazia biliară specifică sindromului Alagille reprezintă o provocare în diferențierea diagnostică, deseori urmată de erori în diagnosticare, în special în distingerea dintre sindromul

Alagille și atrezia căilor biliare extrahepatice. Caracteristicile clinice diferă, incluzând expresia facială specifică, patologia coloanei vertebrale și afectarea sistemului oftalmic.

Analiza studiului efectuat arată că, în pofida vârstei copilului supus intervenției chirurgicale, evoluției postoperatorie, modificările patogenetice intra și extra hepatice condiționează prognosticul rezervat pe termen lung. În primul an de viață 75% din pacienți au indicație directă pentru transplantul hepatic.

În cadrul studiului s-a confirmat că restabilirea pasajului biliar, diminuarea bilirubinemiei, prezența scaunelor colice și dispariția urinei hipercrome în primele 30 zile sugerează un rezultat favorabil al tratamentului chirurgical. Rezultatul acestuia depinde de forma ACB - embrionară sau perinatală, de evitarea puseelor de colangită și menținerea unui pasaj biliar adecvat.

4.3.1. Managementul preoperator și tratamentul chirurgical al pacienților cu ACB

Selectarea tacticii medico-chirurgicale în ACB a prezentat o evoluție treptată, înaintea operației Kasai. Până la mijlocul sec. XX, ACB a fost catalogată ca o patologie incurabilă, cu o rată de supraviețuire de cel mult 5% la copii care depășeau vârsta de 1 an. Menționăm că până la vârsta de 1 an, supraviețuirea fără rezolvarea chirurgicală prin tehnica Kasai ridică semne de întrebare cu privire la corectitudinea diagnostică. [97;105]. Inițial, singura soluție pentru tratamentul ACB a fost operația Kasai, însă, odată cu implementarea transplantului hepatic la copiii cu vârsta sub un an, a apărut o a doua alternativă terapeutică. Tratamentul chirurgical are scopul de a restabili fluxul biliar normal, fie prin tehnica Kasai, fie prin transplant hepatic. Evaluarea corectă a formei ACB, a stării pacientului și a modificărilor peretelui căilor biliare este esențială în selectarea tacticii de tratament. [60;74;82]

În pofida implementării ingineriei tisulare, nici în prezent nu au fost propuse alte metode de tratament ACB. Pregătirea preoperatorie a inclus administrarea parenterală a vitaminelor liposolubile (A, D, K, E), a trigliceridelor cu lanț mediu ca sursă de grăsimi, și a desensibilizantelor, având ca scop diminuarea pruritului cutanat. Odată suspectată, ACB prezintă contraindicații pentru administrarea acidului urso-dezoxicholic. Datele anamnestice ale pacienților cu ACB din studiul nostru au arătat că la 90% pacienți a fost indicat acid urso-dezoxicholic în perioada neonatală. Carența vitaminei K a fost una dintre cauzele dereglării sistemului de coagulare, fapt ce dictează administrarea acesteia la apariția simptomelor specifice ACB: scaun acolic, urină hipercromă și hepatomegalie.

Pregătirea preoperatorie a inclus și administrarea orală de metronidazol, în doză de 10 mg/kg pe zi, împărțită în două prize. La 16 (32,7%; ÎI 95% [19,5-45,8]) pacienți operați prin

tehnica Kasai, 48 de ore preoperator a fost indicată antibioticoterapia cu kanamicină sulfat, asociată cu clisme evacuatorii (Carlo Erba Glicerolo Bambini). De asemenea, antibiotice cu spectru larg au fost administrate preoperator.

Preoperator, obligatoriu, atrezia căilor biliare trebuie diferențiată de stenoză biliară hiperpigmentară (datorită melaninei) sau de hemosideroza hepatică, care poate evolua în contextul hipertensiunii portale cu varice esofagiene și hemoragie prin erupție variceală, hemoroizi cu sângerare inferioară, ascită și insuficiență hepatică.

Menționăm că, pe parcursul etapelor intervenției chirurgicale, se va menține temperatura corporală în limitele 36,5°-37°C, fapt ce va permite menținerea indicilor homeostatici. Pacientul va fi amplasat pe masa de operație în poziție dorsală, cu fixarea de pernuțe la spate, ceea ce va facilita efectuarea evaluărilor radiologice, în special a colangiografiei intraoperatorii.

Cercetările au demonstrat că, la 12 copii (24,5%; ÎI 95% [12,4-36,5]), abordul laparotomic a fost extins, realizându-se o incizie de 1 cm sub rebordul costal drept, pornind de la linia axilară anterioară până la marginea medială a mușchiului abdominal drept. La 5 copii (10,2%; ÎI 95% [1,7-18,7]), incizia a fost extinsă până la marginea mușchiului rect stâng. În scopul vizualizării complete a câmpului operator, ficatul a fost mobilizat. Asocierea patologiilor concomitente, cum ar fi vena portă preduodenală și polisplenia, indică și confirmă diagnosticul de atrezie a căilor biliare.

Intraoperator, ficatul prezenta o culoare brun-verzuie, iar subcapsular au fost apreciate multiple teleangiectazii. Colecistul era hipoplaziat/aplaziat, deseori intrahepatic și deformat, cu pereții fibrozați și conținând secreții mucoase (Fig. 4.27). Structurile hilare, ductele biliare și segmentele lor erau edematoase, cu sectoare de fibroză și cordoane fibroase. Mărirea în dimensiuni a ficatului cu suprafața neregulată, micronodulară, de culoare maro închise sau verzuie, fibrozat, rugos, a confirmat diagnosticul tardiv, indicând la gradul de afectare severă dar și de durată a icterului.

Vezica biliară rudimentară sau aplazia acesteia au fost prezente la 15 copii (30,6%; ÎI 95% [17,7-43,5]), ceea ce a confirmat anomaliile congenitale severe ale tractului biliar. La 4 pacienți, dimensiunile vezicii biliare erau în limitele normale cu conținut albicios-mucos, ceea ce a constituit un semn veridic în favoarea atreziei căilor biliare supracolecistice. Totodată, suprafața netedă de culoare brună a indicat prezența patologiilor nonchirurgicale, fapt ce a indicat necesitatea diferențierii diagnostice cu hepatita neonatală și metabolică.

Indiferent de dimensiunile și conținutul colecistului, s-a efectuat colecistocolangiografie intraoperatorie (Fig. 4.28), utilizând un cateter cu diametrul de 4-6 Fr, cu administrarea a 2-3 ml

de substanță de contrast (Vizipac sau Ultravist). Cateterul a fost fixat cu suturi în chiset. De asemenea, biopsia hepatică marginală a segmentelor 6 și 7 a fost obligatorie.



Fig. 4.27. Hipoplazia colecistului



Fig. 4.28. Colecistocolangiografia intraoperatorie

La 4 pacienți, colecistul a fost situat intrahepatic, fapt ce a impus mobilizarea acestuia pentru efectuarea colecistocolangiografiei. În studiul respectiv, efectuarea colecistocolangiografiei nu a fost posibilă la 7 pacienți (14,3%; ÎI 95% [4,5-24,1]), din cauza modificărilor severe ale căilor biliare extrahepatice și a lipsei lumenului ductului cistic (Fig. 4.29; Fig. 4.30).

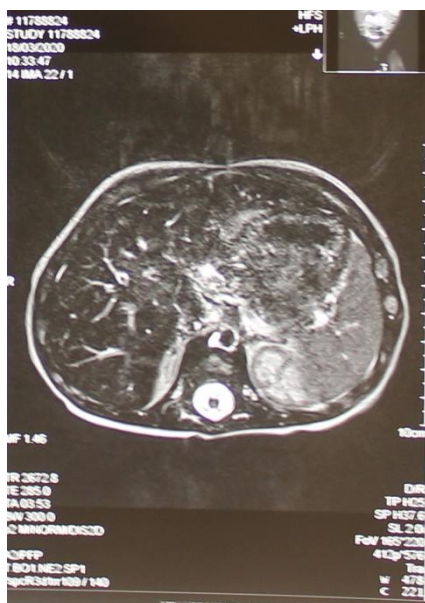


Fig. 4.29. Fibrozarea periportală în ACB

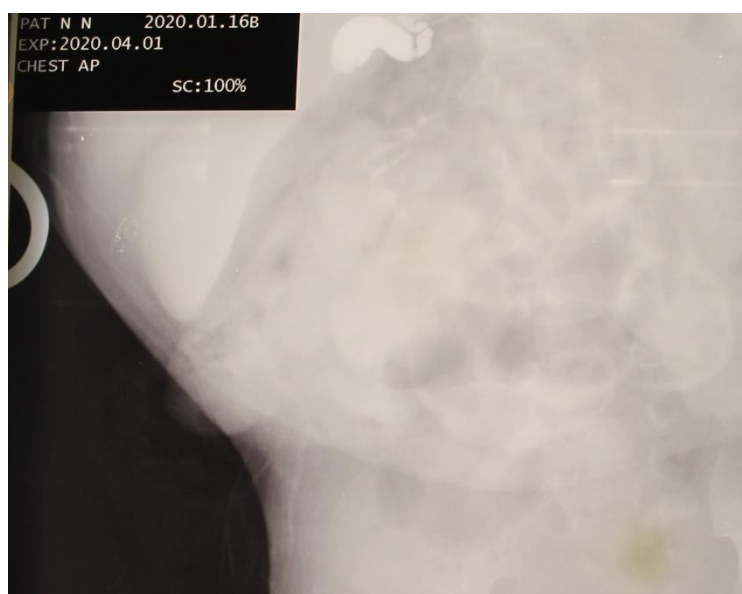


Fig. 4.30. Colecistocolangiografie intraoperatorie

La 29 (79,6%; Î 95% [68,3-90,6]) copii, coledocul a fost hipoplaziat și fibrozat, fapt ce a redus lumenul vizualizat după efectuarea colecistocolangiografiei.

La etapele operative, după suturarea și rezecția ligamentului falciform și a ligamentului triangular, a fost mobilizat intestinul în partea inferioară a abdomenului la 25-30 cm de la duoden și pregătit pentru formarea ansei Roux (Fig. 4.31; Fig. 4.32; Fig. 4.33).

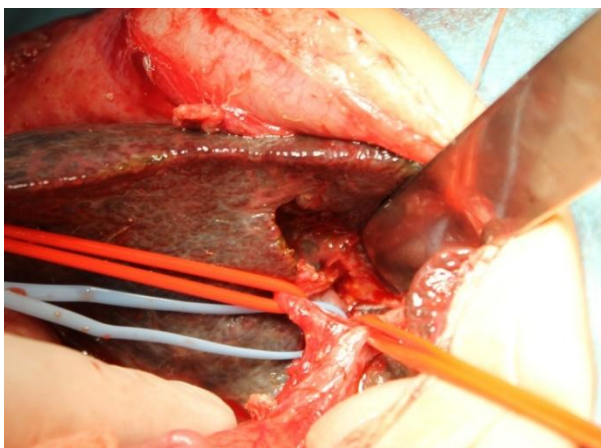
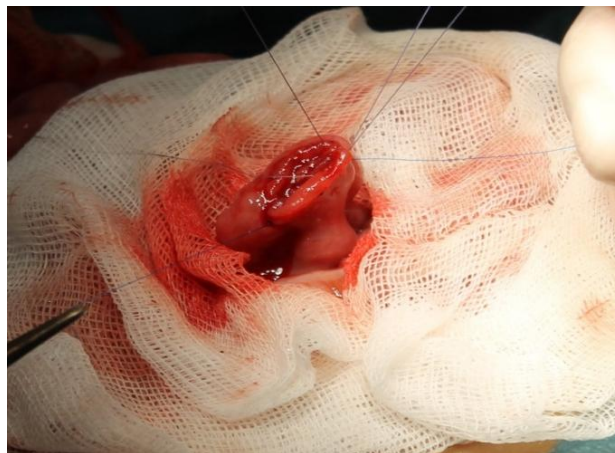


Fig. 4.31. Prepararea plăcii ductale



**Fig. 4.32. Aplicarea anastomozei
intestinale termino-lateral**



Fig. 4.33. Anastomoză pe ansa Roux

Pătrunderea substanței de contrast în parenchimul hepatic la un pacient a fost interpretată eronat din cauza modificărilor anatomice ale căilor biliare extrahepatice și ale ductelor hepatice conectate la vezica biliară (Fig. 4.34; Fig. 4.35). Din experiența noastră, am concluzionat că

modificările reconstructive ale tractului biliar pot duce la rezultate nesatisfăcătoare în drenajul biliar.

La un pacient, în zona plăcii ductale, a fost depistată o formațiune chistică în ligamentul hepatoduodenal. Contrastarea acestei formațiuni chistice în timpul colecistografiei a fost urmată de infiltrarea substanței de contrast în ficat. Chistul respectiv a fost un limfocel care comunica cu sistemul limfatic intrahepatic, dar nu a influențat opțiunea corectă de aplicare a portoenterostomie.



Fig. 4.34. Colecist dimensional normal în ACB cu diminuarea dimensională postalimentară



Fig. 4.35. Cordoane fibroase în locul căilor biliare extrahepatice

Prezența comunicării vezicii biliare cu duodenul prin intermediul coledocului stenozat care în 10% ar permite pătrunderea substanței de contrast în duoden nu adevărește aplicarea hepatoenterostomie. Nu am optat nici la un bolnav pentru colecistoenterostomie. Această tactică nu reduce colangitele postoperatorii și reieșind din etiopatogenia atreziei căilor biliare aplicarea portoenterostomie are indicații absolute și reprezintă cea mai originală operație în ACB.

Portoenterostomia ne-a permis drenarea inițială a bilei prin ductele biliare hipoplaziate. Asigurarea conectării la sistemul ductelor biliare intrahepatice primare pe termen lung a fost înregistrată la 5 pacienți (10,2%; Î 95% [1,7-18,7]) cu ACB extrahepatică.

Succesul intervenției și drenajul adecvat al sistemului biliar după operația Kasai a depins de diagnosticul precoce al ACB. Majoritatea autorilor [56,63,105] susțin intervenția de aplicare a portoenterostomie în primele 60 de zile postnatale pentru copiii născuți la termen și în primele 90 de zile pentru copiii prematuri. Pregătirea atentă a plăcii ductale și evitarea electro-coagulării micro-hemoragiilor parenchimatoase sunt esențiale pentru menținerea permeabilității căilor biliare din placa ductală și a fluxului biliar. A atenție deosebită s-a acordat regiunilor situate la orele 1 și 9 a plăcii ductale, care corespund anatomo-topografic emergenței ductelor hepatice stîng

și drept. De asemenea, monitorizarea postoperatorie ținută are un efect benefic asupra succesului operației Kasai.

În studiul nostru, 4 (8,2%; ÎI 95% [0,5-15,8]) pacienți au fost supuși intervenției chirurgicale până la 90 de zile, ulterior 1 (2,0%; ÎI 95% [0,0-6,0]) pacient necătînd la evoluția postoperatorie benefică a necesitat transplant hepatic. La 4 (8,2%; ÎI 95% [0,5-15,8]) pacienți cu vîrsta între 3.5 și 6.2 ani portoenterostomie este funcțională. 13 (26,5%; ÎI 95% [14,2-38,9]) pacienți cu vîrsta medie de $335 \pm 28,9$ zile (interval între 140 zile și 570 zile), supuși intervenției chirurgicale Kasai au necesitat transplantul hepatic, dintre care 5 (10,2%; ÎI 95% [1,7-18,7]) pacienți au decedat post-transplant.

Identificarea și prepararea ductului biliar comun a fost posibilă la 2 (4,1%; ÎI 95% [0,0-9,6]) pacienți, ambii ulterior fiind transplantați. Acest fapt ne permite să concluzionăm continuitatea procesului distructiv-sclerozant și necesitatea aplicării portoenterostomie.

Tehnica chirurgicală a portoenterostomie pe ansă Roux-en-Y, termino-terminală sau termino-laterală a fost metoda standard care a fost utilizată în reconstrucția căii biliare în caz de ACB și este redată în Fig. 4.36. Segmentul jejunal a fost secționat la o distanță de aproximativ 10 cm de la ligamentul Treitz, realizându-se o anastomoză termino-laterală între capătul proximal al ansei și poarta hepatică pe un segment de aproximativ 5 cm. Ulterior, la 20–25 cm distal de acest punct, se efectuează anastomoza jejun-jejună de reconectare a continuității tubului digestiv.

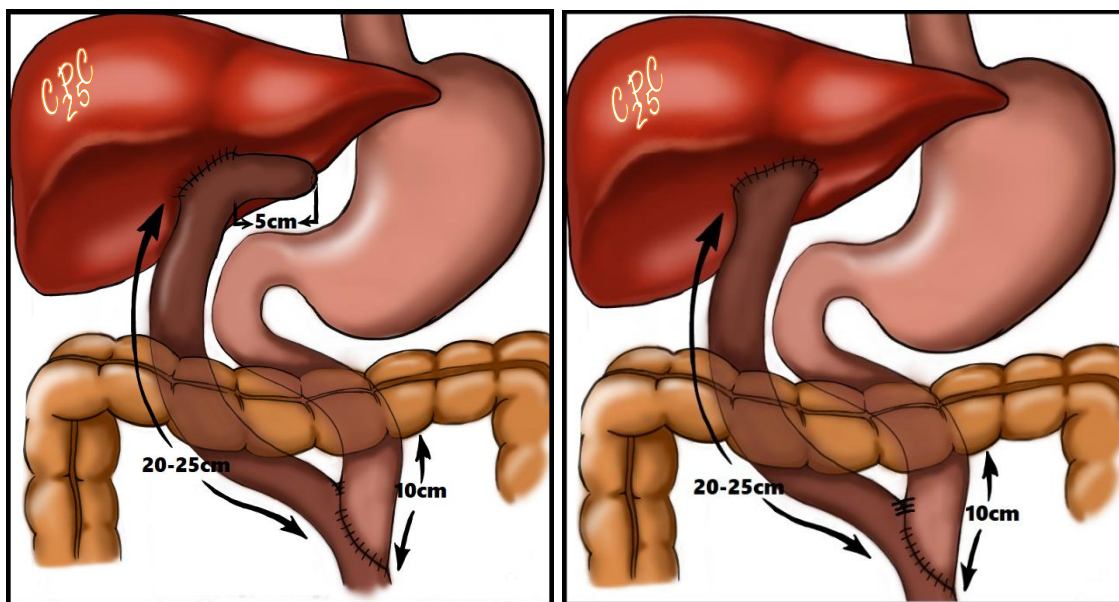


Fig. 4.36. Redarea dimensională în aplicarea portoenterostomie (T-L și T-T) la copii

Rezultatele studiului nostru au demonstrat ineficiența operației Kasai în prevenirea colangitelor postoperatorii și progresia sclerozării căilor biliare intrahepatice. Drenarea adecvată

a bilei, cu un nivel de 10 mg bilirubină/24h, a fost considerată un succes al tratamentului chirurgical la 9 pacienți (18,4%; ÎI 95% [7,5-29,2]). Totuși, această apreciere nu a garantat succesul în cazul celor 4 copii (8,2%; ÎI 95% [0,5-15,8]) care au necesitat transplant hepatic.

Un factor important în succesul operației Kasai a fost pregătirea adecvată a căilor biliare la nivelul plăcii ductale înainte de aplicarea portoenterostomie, obținerea continuității tranzitului intestinal prin configurația Y de la Roux fixată trans-mezocolic și adaptarea corectă a anastomozei intestinale termino-laterale, cu profilaxia refluxului entero-portal.

În pofida diagnosticului precoce și respectării stricte a tuturor rigorilor de aplicare a portoenterostomie, în studiul nostru doar 5 copii (4,1%; ÎI 95% [0,0-9,6]) nu au necesitat transplant hepatic până la vârsta de 5 ani, comparativ cu 25-30% în datele literaturii.

La 20 (40,8%; ÎI 95% [27,06-54,58]) copii diagnosticați cu ACB a fost efectuată operația Kasai, vârsta medie fiind de $114 \pm 15,87$ zile, situată între 78 și 147 zile. Din 20 de copii supuși intervenției chirurgicale Kasai, 13 (26,5%; ÎI 95% [14,16-38,90]) au fost transplantați. 7 (14,2%; ÎI 95% [4,49-24,09]) copii nu au fost supuși transplantului hepatic, dintre care 2 (4,08%; ÎI 95% [0,00-9,61]) au decedat (Fig. 4.37).

Menționăm că 22 (44,9%; ÎI 95% [31,0-58,8]) copii din perioada anilor 2000- 2012 au decedat postoperator (Fig. 4.38; Fig. 4.39).

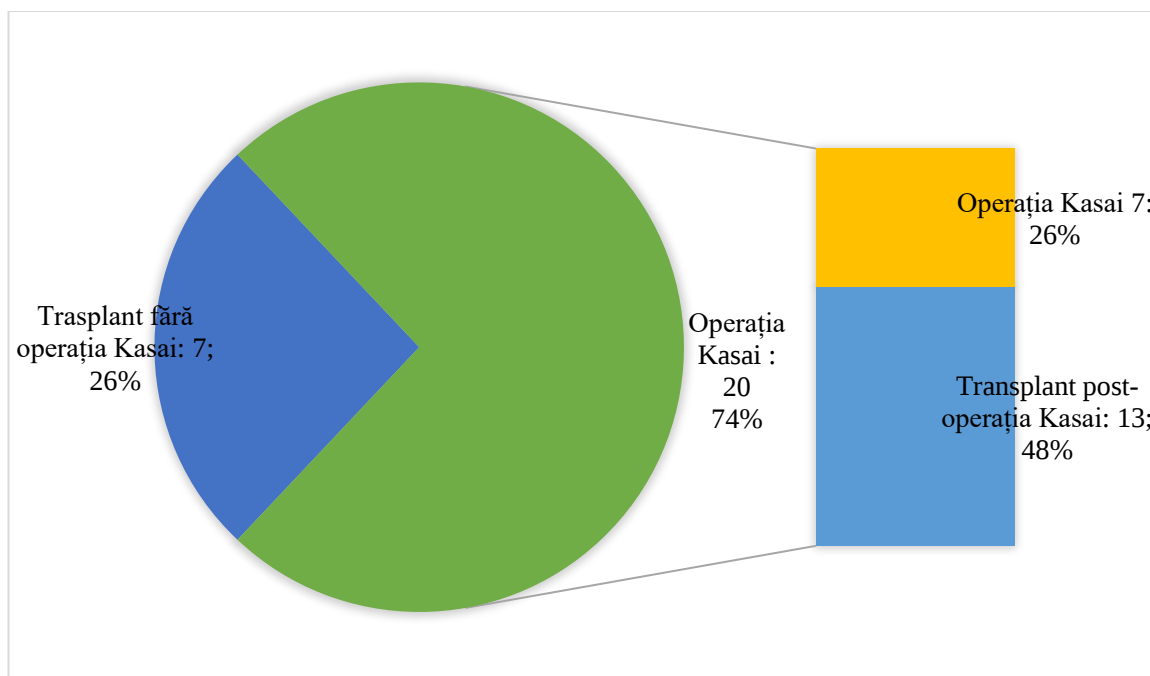


Fig. 4.37. Tratament chirurgical la pacienții cu ACB

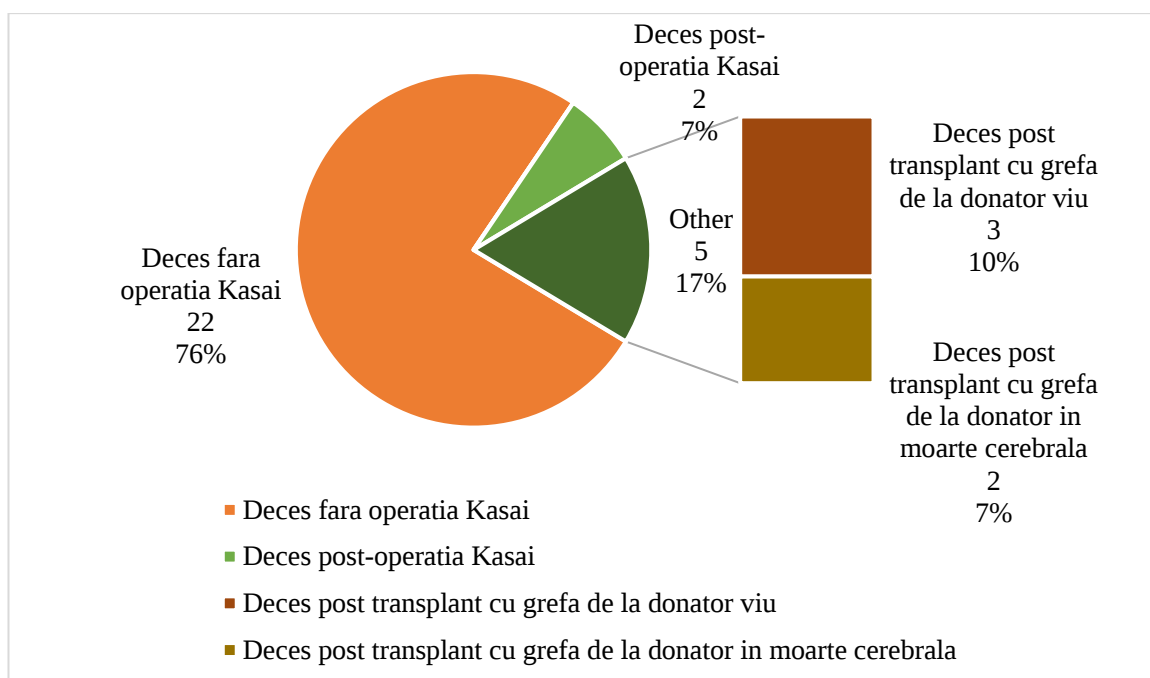


Fig. 4.38. Mortalitatea la pacienții cu ACB

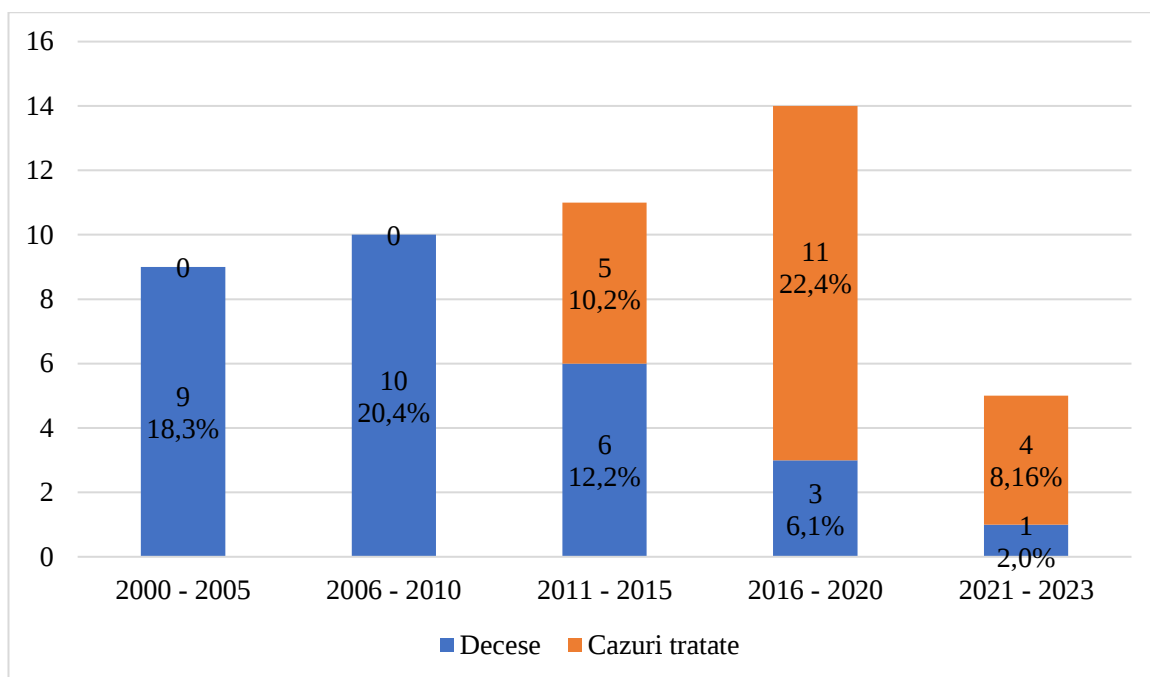


Fig. 4.39. Evoluția deceselor și a cazurilor tratate la bolnavii cu ACB

Portoenterostomia termino-laterală

În absența confirmării permeabilității ductale, s-a recurs la disecția portală și s-a efectuat reconstrucția biliară prin procedeul Kasai. Un criteriu important în aplicarea portoenterostomie a fost obținerea unui acces larg la fisura hepatică transversală și aplicarea portoenterostomie extinse. O condiție obligatorie pentru accesul la placa ductală a fost mobilizarea ficatului către peretele

abdominal anterior. Pentru succesul aplicării operației Kasai, portoenterostomia a fost divizată în două etape principale:

Inițial s-a efectuat prepararea portală, recomandându-se utilizarea lupelor medicale +3-3.5 și acordarea unei atenții deosebite la excizia maselor fibroase, în special în cazul apariției bilei prin ductele filiforme. Etapa dată a debutat cu mobilizare vezicii biliare rudimentare sau hipoplaziate cu scopul identificării ductelor biliare fibrozante. Artera cistică a fost ligaturată și secționată. Incizia peritoneului a avut loc de-a lungul marginii laterale a ligamentului hepatoduodenal în scopul vizualizării adecvate a ductelor biliare și arterelor hepatice. Nu a fost utilizat electrocauterul, având ca motivație complicațiile în coagularea spontană vazoductală și afectării fluxului limfatic postoperator. După prepararea ductului cistic disecția coledocului a fost posibilă la 10 pacienți -60%, iar la 7 pacienți 40% de cazuri s-a dovedit a fi un cordon sclerozat fibros. După prepararea predudodenală a coledocului, ultimul a fost ligaturat și secționat supradudodenal.

Scopul final al intervenției a fost excreția bilei, realizată prin secționarea completă a plăcii ductale, fără utilizarea electrocauterizării pentru a preveni coagularea căilor biliare, în special la orele 9 și 1, în proiecția ductelor biliare intrahepatice drept și stâng. După prepararea plăcii ductale, a fost importantă pregătirea terenului pentru aplicarea stomei. De asemenea, sensibilitatea venei porte, care poate fi situată predudodenal și are un traiect atipic în acest spațiu anatomic restrâns, a fost un factor de risc pentru accidente intraoperatorii. În acest sens, s-a aplicat o ligatură de siguranță prin foramenul Winslow și s-a amplasat în jurul ligamentului hepatoduodenal pentru a asigura hemostaza în cazul accidentării venei porte. Criteriile de acces au inclus vizualizarea originii venei ombilicale, bifurcația venei porte și posibilitatea preparării lobului caudal în partea posterioară a venei porte. Este de menționat că, deși nu întotdeauna s-a reușit vizualizarea macroscopică a excreției bilei și prezența bilei în proiecția plăcii ductale, perioada postoperatorie a decurs favorabil deseori a decurs favorabil, asigurând succesul intervenției chirurgicale.

Prepararea plăcii ductale este determinată de ramurile stângă și dreaptă ale arterei hepatice și, inferior, de bifurcația venei porte. În timpul intervenției, am optat întotdeauna pentru aplicarea buclelor de siguranță, care au facilitat vizualizarea extinsă a plăcii ductale și au asigurat prevenirea accidentelor intraoperatorii. Am constatat că deplasarea ușoară a arterelor hepatice, prin tracția atentă, a fost crucială pentru aprecierea cordonului fibros situat ventral de bifurcația venei porte. Aceste manevre au permis o vizualizare amplă a hilului hepatic, esențială pentru o intervenție chirurgicală de succes. Secționarea conului fibros a fost efectuată având ca punct de referință bifurcația venei porte. Hemostaza în cazul hemoragiilor la prepararea plăcii ductale a fost realizată prin compresie instrumentală cu un tifon îmbibat cu vasoconstrictori sau burete hemostatic-

tahocomb. Pentru ameliorarea perfuziei transhepatice arterele hepatice au fost eliberate la fiecare 10 minute.

Confirmarea etiopatogenetică a afectării virale intrauterine a fost prezența ganglionilor limfatici hiperplaziați în hilul ficatului, fapt ce a impus secționarea atentă a lor. Hiperplazia lobului pătrat al ficatului a fost caracteristică pentru ACB și a impus excizia parenchimului hepatic pentru vizualizarea adecvată a fisurii transversale.

Prepararea plăcii ductale a prezentat un moment crucial în aplicarea portoenterostomie și impune rezecarea ramurilor mici ale venei porte localizate la baza plăcii ductale. În cazul în care conul fibros nu este identificat în șanțul hilar, s-a continuat prepararea prudentă, deoarece absența lui este o raritate.

Pentru vizualizarea plăcii ductale în partea ei superioară au fost aplicate suturi pe buza anterioară cu prepararea conului fibros superior de venă porta. Prepararea arterelor hepatice s-a efectuat până la bifurcația lor în parenchimul hepatic, fapt ce a indicat limitele plăcii ductale.

Menționăm că nu este recomandată rezecția parenchimului hepatic pentru a evita secționarea capsulei Glisson și perturbarea drenajului biliar. Aplicarea suturilor fine de 6.0 pe marginile laterale ale conului fibros a permis o vizualizare clară și o preparare adecvată a ductelor biliare filiforme. Excizia masei fibroase portale se realizează cu foarfece cu vârful subțire, plasate perpendicular pe marginea conului fibros, pentru a asigura o disecție precisă și evitarea leziunilor în structurile adiacente. Finalizarea etapei portale a operației s-a realizat cu aplicarea unui tampon încălzit cu NaCl 0,9% la nivelul hilului hepatic, după o irigare precoce.

Prognosticul tardiv necesită examinarea citologică a formațiunilor biliare secționate și a vezicii biliare rudimentare, precum și evaluarea dimensiunilor canaliculelor biliare. Vizualizarea permeabilității microscopice a ductelor biliare la nivelul anastomozei prin examen extemporaneu indică la ACB extrahepatică și influențează rezultatul postoperator.

Pentru restabilirea integrității sistemului biliar și a tractului digestiv, o serie de autori [3,198] au utilizat stomacul, duodenul, jejunul, iliocecul și apendicele. Variabilitatea tehnicilor de reconstrucție a tractului biliar a avut ca scop prevenirea complicațiilor postoperatorii, în special evitarea colangitei. Rezultatele procedurilor tehnice precum izolarea completă a tractului biliar de intestinul funcțional (Sawaguchi), crearea unei stome externe sau aplicarea unei valve anti-reflux pe ansa jejunală în cadrul intervenției Roux în Y (Fig. 4.40) nu au avut rezultate favorabile, stimulând astfel inițierea unor tehnici chirurgicale diverse.

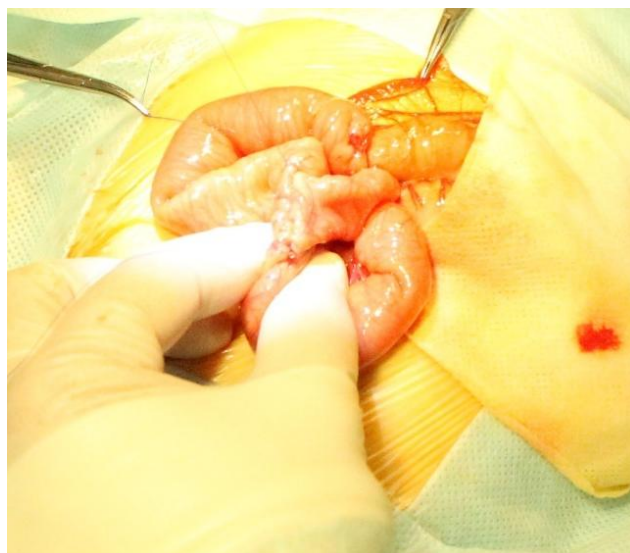


Fig. 4.40. Aplicarea anastomozei pe ansa Roux

Cu scopul aplicării portoenterostomie și pregătirii ansei Roux în Y , jejunul proximal a fost secționat la distanța de 10-15 cm de la ligamentul Treitz. O ligaturare inversată a închis marginea distală a jejunului, iar prin realizarea jejunojejunostomiei termino-laterale la 25-30 cm distanță de la marginea inversată a jejunului distal s-a asigurat continuitatea intestinală. În studiul nostru nu a fost oportună aplicarea anastomozei jejunojejunale la o distanță mai mare de 30 cm, deoarece aceasta nu facilitează profilaxia refluxului intestinal și apariția colangitelor. De asemenea în scopul prevenirii formării unei anastomoze incorecte sub formă de T, ansa Roux s-a suturat cranian cu ilionul pe o porțiune de 8 cm de la anastomoză, evitând refluxul din ilion în ansa Roux și staza bilei în ansă.

Totodată, ansa Roux a fost adaptată țesutului fibros al plăcii ductale secționate anterior, trecând-o prin apertura avasculară creată în mezocolonul transvers. Bontul jejunal a fost deschis pe marginea antimezenterică la 3 cm. Fixarea portoenterostomie a fost prin aplicarea suturilor absorbabile continue și întrerupte 6-0 (vycril, PDS, poliglactin, maxon). La colțul buzei posterioare au fost aplicate două fixatoare, ulterior, buza posterioară a fost fixată cu o sutură neîntreruptă, iar buza anterioară cu suturi întrerupte, formând un lumen jejunal care cuprindea suprafața secționată a țesutului fibros. Reconstrucția într-un singur strat reprezintă o diferență unică față de procedeul original al lui Kasai.

Aplicarea corectă a acestor suturi a fost de durată și a inclus încorporarea completă în lumenul stomei intestinale a canalelor biliare filiforme, încât fixarea anterioară a bontului intestinal să cuprindă toata aria plăcii ductale preparate. Deseori, am recurs la deplasarea atentă a venei porte pentru a expune în întregime șanțul hilar. Fiecare a doua sutură s-a realizat în peretele dorsal al jejunului deschis, asigurând o anastomoză cât mai largă cu includerea completă a

suprafeței fibroase secționate. După corectarea defectului mezenteric al ansei Roux ultima a fost fixată la fereastra mezenterică, având ca scop diminuarea tensiunii asupra ansei Roux și evitarea herniei interne, dar și excluderea colestazei prin compresie extrinsecă. Cu scop de hemostază pe suprafața fisurii hepatice s-a aplică un tampon care este atent înlăturat. În cazul menținerii hemoragiei, pentru fiecare vas separat s-au aplică suturi nerezorbabile 7-0.

Din studiul prezentat reiese că operația Kasai este recomandată a fi efectuată o singură dată, iar ulterior se va recurge la transplantul hepatic. În studiul nostru, la 2 (4,1%; ÎI 95% [0,0-9,6]) copii la care s-a efectuat reconstrucția operației Kasai, intervenția a fost urmată de transplant hepatic la 3 și 5 luni după reconstrucție.

Portoenterostomia termino-terminală

La 2 (4,1%; ÎI 95% [0,0-9,6]) copii cu ACB a fost aplicată portoenterostomia termino-terminală. Aceasta constă în aplicarea atentă a suturilor cu fir de Dexon 5-0 pentru a realiza tracțiunea între țesutul conjunctiv de la intrarea venei porte și primei ramificații a arterei hepatice în ficat. Tehnică dată a fost repetată la nivelul stratului seromuscular al buclei jejunale. Suturele întrerupte au fost aplicate în zona posterioară a masei fibroase portale rezecate, atât la buza inferioară, cât și la vârful buclei jejunale, cu utilizarea obișnuită a firului Dexon 5-0 cu ac atraumatic de 11 mm. Pentru suturarea intestinului, au fost utilizate suturi jejunale în tehnică Lembert inversată. Portoenteroanastomoza posterioară a fost urmată de îndepărtarea clemei intestinale de pe bucla jejunală. Controlul hemoragiei a intestinului secționat s-a realizat prin electrocoagulare. Pentru a evita leziunile țesutului hepatic în zona fisurii transversale, suturile vor fi adaptate cu mare atenție.

Lungimea ansei Roux în Y a fost de 25 cm fapt ce a permis protejarea portoenterostomei de conținutul intestinal. Partea anterioară a capătului jejunal a fost suturată la suprafața lobului pătrat al ficatului, formând marginea anterioară a fisurii transversale secționate. Pentru inversarea capătului jejunal al anastomozei, a fost utilizată sutura continuă cu Dexon 5-0. Drenarea lojei subhepatice s-a efectuat prin plasarea în foramenul Winslow unui dren Penrose de 2 mm, printr-o incizie separată a peretelui abdominal. Drenarea cavității abdominale s-a realizat prin alt dren Penrose, amplasat prehepatic, și printr-o incizie separată în peretele abdominal. Omentul a fost utilizat pentru a proteja locul biopsiei hepatice și fisura transversală a ficatului. Închiderea planului operator a fost realizată prin suturarea pe straturi prin suturi întrerupte 4-0.

4.3.2. Transplantul hepatic

Transplantul hepatic a fost efectuat la 20 (40,8%; ÎÎ 95% [27,06-54,58]) pacienți cu ACB, dintre care la 13 (26,5%; ÎÎ 95% [14,16-38,90]) pacienți după operația Kasai. S-a recurs direct la transplantul hepatic în 7 (14,2%; ÎÎ 95% [4,49-24,09]) cazuri de ACB din care 2 (4,08%; ÎÎ 95% [0,00-9,61]) au fost diagnosticați cu forma embrionară, 5 (4,1%; ÎÎ 95% [0,0-9,6]) pacienți fiind diagnosticați tardiv la vârsta de 6 și 9 luni. 5 (4,1%; ÎÎ 95% [0,0-9,6]) pacienți posttransplant, au decedat, dintre care 2 (4,08%; ÎÎ 95% [0,00-9,61]) forma embrionară și 3 (6,1%; ÎÎ 95% [0,0-12,8]) diagnosticați tardiv, 1 din 3 pacient transplantat după operația Kasai. În forma embrionară de atrezie a căilor biliare, analiza studiului a demonstrat că efectuarea transplantului hepatic primar, în absența intervenției Kasai, s-a asociat cu o incidență redusă a complicațiilor post-transplant și a exercitat un impact favorabil asupra evoluției clinice și prognosticului pe termen lung.

Indicațiile pentru transplantul hepatic au fost :

- drenajul biliar inadecvat după portoenterostomia primară,
- ciroză biliară,
- prezența insuficienței hepatice urmată de retard fizic și intelectual.

Transplantul hepatic a fost efectuat la vârsta medie a pacienților $220 \pm 55,9$ zile, fiind situate între 146 zile și 575 zile.

Din lotul de studiu format din 49 pacienți cu ACB, 29 (59,2%; ÎÎ 95% [45,4-72,9]) au decedat. 5 (10,2%; ÎÎ 95% [1,7-18,7]) pacienți au decedat posttransplant, perioada postoperatorie prezentând o medie de $48 \pm 11,9$ zile, situată între 1 zi și 96 zile.

Transplantul de la donator în viață a fost realizat la 8 (16,3%; ÎÎ 95% [6,0-26,7]) copii, iar la 12 (4,1%; ÎÎ 95% [0,0-9,6]) copii transplantul a fost realizat de la donator cadaveric. Nu am constatat diferență în starea copiilor posttransplant. La un pacient (2,0%; ÎÎ 95% [0,0-6,0]), donator în viață, rejetul grefei a fost supraacut, la 3 (6,1%; ÎÎ 95% [0,0-12,8]) - acut și la unul (2,0%; ÎÎ 95% [0,0-6,0]) - subacut. La 2 (4,1%; ÎÎ 95% [0,0-9,6]) pacienți posttransplant a fost înregistrat rejetul cronic al grefei, care au fost tratați prin indicare de medicamente imunosupresive (Tacrolimus 2,5mg x 2 ori + Sirulimus 3mg de 2 ori + Metilprednisolon). Astfel, avem 15 (30,6%; ÎÎ 95% [17,7-43,5]) copii cu transplant hepatic în viață și 5 (10,2%; ÎÎ 95% [1,7-18,7]) copii decedați. Rata de supraviețuire post-transplant la copii cu ACB la 1 an este de 80% (Fig. 4.41; Fig. 4.42).



Fig. 4.41. Aspect comparativ al copilului cu ACB în stare decompensată pre-transplant



Fig. 4.42. Aspect comparativ al copilului cu ACB la 8 ani post-transplant

La congresul mondial al societății internaționale de transplant hepatic Seul 2016, a fost recomandată efectuarea transplantului hepatic la copiii cu ACB după vârsta de 1 an sau la copii cu masa corporală peste 10 kg. În anul 2017, această ipoteză a fost respinsă de Societatea europeană de transplant hepatic la copii (Președinte Jean De Ville de Goyet), demonstrând rezultate excelente de transplant hepatic la copii cu vârsta de 4-6 luni. Datorită prematurității sistemului imun al recipientului, prelevarea grefei de la un părinte este urmată de minimalizarea imunosupresiei 0,25 mg *2/zi de Tacrolimus.

Ținem să menționăm că insuficiența de donatori în perioada copilăriei reprezintă o problemă socială importantă, iar transplantul poate fi complicat cu infecții, tumori precum și pericolul de rejet. Astfel, conform studiului nostru transplantul hepatic rămâne tratamentul definitiv în ACB, cu o rată de supraviețuire de peste 60% la 5 ani. Indiferent de succesul intervenției chirurgicale în atrezia căilor biliare (procedura Kasai), transplantul hepatic este indicat în peste 80% la 10 ani de viață, fiind considerat tratamentul definitiv în atrezia căilor biliare, în varianta primară, fie după procedura Kasai, sau în cazul asocierii complicațiilor.

În scopul excluderii complicațiilor postransplant la 17 (34,7%; ÎÎ 95% [21,4-48,0]) pacienți s-au efectuat puncții repetate ale grefei hepatice prin următoarele metode:

1. Transcutanată - 62 (55,4%; ÎI 95% [46,2-64,6]) cazuri
2. Laparoscopică – 6 (5,4%; ÎI 95% [1,2-9,5]) cazuri

Menționăm că puncția transcutanată programată a fost efectuată la 17 (34,7%; ÎI 95% [21,4-48,0]) pacienți în prima lună, la 15 (30,6%; ÎI 95% [17,7-43,5]) pacienți a treia lună posttransplant, 16 (32,7%; ÎI 95% [19,5-45,8]) pacienți la un an. La 8 (16,3%; ÎI 95% [6,0-26,7]) pacienți au fost efectuate 14 puncții transcutanate și 6 laparoscopice în cazul apariției complicațiilor, pericolului de rejet avînd totodată și scop diagnostic.

4.3.3. Managementul postoperator în ACB

Postoperator, toți copii au fost evaluați în serviciul de terapie intensivă, fiind menținuți sub respirație dirijată de la 24 până la 96 de ore.

Pasajul intestinal s-a restabilit la a 2-a zi postoperator la 3 (6,1%; ÎI 95% [0,0-12,8]) bolnavi, la alții 14 (28,5%; ÎI 95% [15,93-41,21]) la a 3 zi postoperator, și la 10 (20,4%; ÎI 95% [9,1-31,7]) bolnavi pasajul s-a stabilit la a 4-a și a 5-a zi postoperator. La 11 (22,4%; ÎI 95% [10,8-34,1]) copii alimentarea enterală a fost administrată la 8 zile postoperator, scaunul fiind înregistrat după a 10-a zi postoperator. Asocierea complicațiilor postoperatorii a condiționat anularea alimentației enterale în perioada postoperatorie la 11 (22,4%; ÎI 95% [10,8-34,1]) copii care ulterior au decedat. Alimentația enterală a fost inițiată la 24 de ore de la extubare prin sonda nazogastrică avînd ca scop stimularea secreției biliare, nutrițional dar și un efect favorabil asupra funcției hepatice.

Mediana de internare a copiilor supraviețuitori a fost de 42 zile (IQR: 35,9–48,2 zile) (Fig. 4.43).

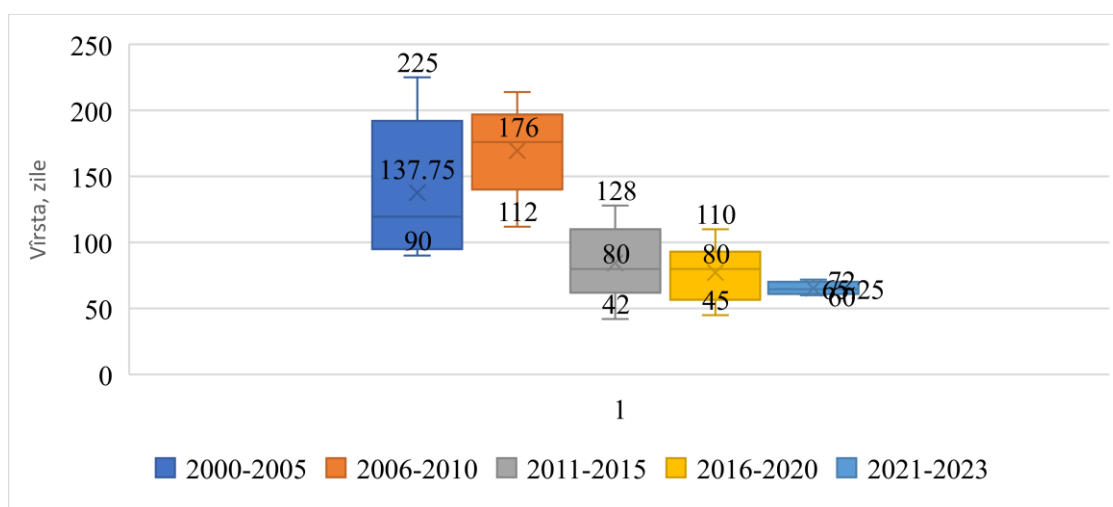


Fig. 4.43. Durata spitalizării pacienților cu ACB

Rezultatele studiului au arătat că 38 (77,6%; ÎI 95% [65,9-89,2]) copii au fost internați repetat, dintre care 12 (24,5%; ÎI 95% [12,4-36,5]) - de 3 ori și 8 (16,3%; ÎI 95% [6,0-26,7]) - de 4 și mai multe ori. (Fig. 4.44; Fig. 4.45).

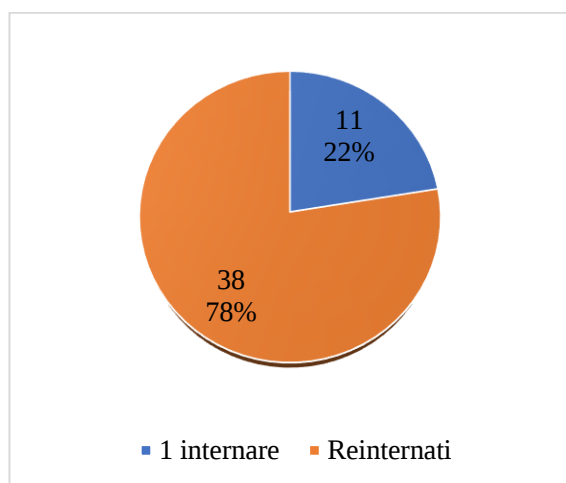


Fig. 4.44. Distribuția internărilor și reinternărilor a pacienților cu ACB

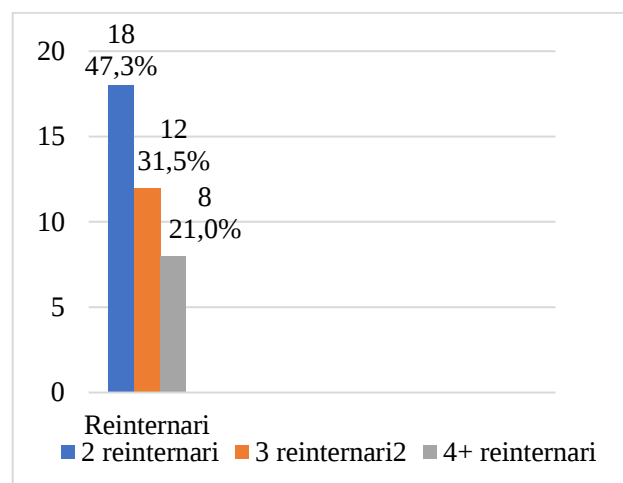


Fig. 4.45. Distribuția conform numărului de internări și reinternări în ACB

Postoperator, zilnic a fost efectuat testul de evaluare a culorii scaunului în paralel cu colectarea probelor de scaun pentru aprecierea funcției ficatului de evacuare a bilei. Biomarkerii sângelui au fost estimați la fiecare trei zile, având ca scop evaluarea dinamică a homeostaziei și tuturor indicilor biochimici. Postoperator, pacienții au beneficiat de tratament cu acidul ursodezoxicolic (20-30 mg/kg zilnic în 2 prize), a fenobarbitalului- 5-10 mg/kg zilnic, fapt ce a permis activarea enzimele microzomale ale reticulului endoplasmatic hepatocitar pe termen lung. Antibioticoterapia a fost indicată intravenos pe o perioadă de 21 de zile, iar mai apoi per oral pe parcursul întregii spitalizări. Monitorizarea indicilor homeostaziei și celor metabolici, echilibrului acido-bazic au fost evaluați la necesitate și obligatoriu șapte zile postoperator.

Administrarea concomitentă a colereticelor, corticosteroizilor și a antibioticelor s-a dovedit a fi o metodă sigură de profilaxie a colangitelor postoperatorii. Ursodiolul care are efect coleolitic și hepatoprotector, a fost unul valoros pentru acest grup de pacienți. Reușita intervenției chirurgicale a fost indicată de prezența bilei în scaun, prin diminuarea icterului și absența episoadelor de colangită în prima lună postoperator, semnalând un prognostic favorabil.

În cazul diminuării secreției de bilă nu a fost indicată reconstrucția portoenterostomie și nu s-a recurs la drenarea arborelui biliar percutanat transhepatic, dar s-a optat pentru transplantul hepatic.

Prezența traumatismului operator în primele 3 luni de viață, pe fundalul modificărilor hepatice severe, homeostatice și dereglărilor biochimice, au impus corectarea lor și stimularea

barierei imune. Vitaminoterapia a înregistrat un efect antioxidant eficient, care a permis stimularea coagulării, fiind esențială în tratamentul postoperator. Utilizarea la a 3-a zi postoperator, de vitamine ABIDEK per oral a stimulat efectul metabolic, coleretic, imunomodulator și gastroprotector, etc.

Menționăm că ,diminuarea sindromului colestatic și revenirea indicilor biochimici în limitele normale în primele 6 luni postoperator indică o supraviețuire pe termen lung. Prezența hiperbilirubinemiei cu distrucția hepatocelulară progresivă a indicat necesitatea introducerii pe lista de așteptare și pregătirea pentru transplantul hepatic. În cazul prezenței icterului pe perioada de 1 an și a distrucției hepatocelulare, s-a recurs la transplantul hepatic. Eficiența intervenției chirurgicale se va evalua prin prezența scaunului colorat la a 10-a zi postoperator, iar la 6 luni bilirubina totală nu va depăși 50 $\mu\text{mol/l}$.

Utilizarea corticosteroizilor

La pacienții luați în cercetare utilizarea corticosteroizilor s-a caracterizat prin efectul lor antiinflamator, imunosupresiv, fapt ce a permis diminuarea edemului, dar și sporirea sintezei collagenului, având proprietatea de a inhiba migrarea monocitelor, limfocitelor, reducând astfel formarea cicatricelor, dar și un posibil efect coleretic, prin stimularea fluxului biliar la administrarea fracției libere a sărurilor biliare.

Copiii rezolvați prin operația Kasai au urmat tratament cu corticosteroizi administrat intravenos pe o perioadă de 10-14 zile postoperator, urmată, mai apoi, de administrarea lor enterală, cu reducerea graduală a dozei în următoarele două săptămâni. Aceasta a permis o profilaxie a colangitelor, creșterea fluxului biliar și ameliorarea semnificativă a perioadei postoperatorii.

La 2 (4,1%; ÎI 95% [0,0-9,6]) copii, corticosteroizii au fost indicați postoperator timp de șase săptămâni. În pofida contradicțiilor în literatura de specialitate, noi nu am obținut rezultate semnificative în contramandarea transplantului hepatic datorită administrării corticosteroizilor.

Cu toate că mecanismul acțiunii corticosteroizilor nu este elucidat complet, rezultatele satisfăcătoare ale acestui tratament justifică necesitatea administrării lor. Ținem să menționăm necesitatea reducerii graduale a dozelor de glucocorticoizi timp de 2-3 săptămâni.

4.4. Complicațiile postoperatorii la pacienții operați pentru ACB

Analiza studiului dat ne indică că la prezența cirozei biliare în cazul insuccesului operației Kasai cu instalarea hipertensiunii portale intrahepatice, apariția varicelor esofagiene, servesc drept indicații absolute pentru includerea pe lista de așteptare a transplantului hepatic.

Conform studiului nostru, prognosticul rămâne rezervat, dar în mare măsură este dependent de timpul când a fost efectuată operația Kasai. Acest fapt indică necesitatea diferențierii diagnostice a atreziei căilor biliare cu coleastăză neonatală la prematur și stabilirea diagnosticului în primele 60 zile de viață.

La prematuri cu ACB restabilirea fluxului biliar nu exclude necesitatea efectuării transplantului hepatic în primul an de viață.

Indiferent de abilitățile profesionale ale chirurgului, o complicație destul de severă în perioada postoperatorie este eșecul portoenterostomiei, care se manifestă prin persistența scaunelor acolice și creșterea hiperbilirubinemiei, afectând funcția hepatică prin distrucție hepatocelulară. În perioada imediat postoperatorie se poate crea impresia unui rezultat pozitiv prin diminuarea hiperbilirubinemiei și ameliorării stării generale, însă rezultatul intervenției chirurgicale poate fi apreciat după 14 zile postoperatorii. La 9 (18,4%; ÎI 95% [7,5-29,2]) pacienți nu a fost înregistrată ameliorarea semnificativă după intervenția chirurgicală. Această situație a fost atribuită progresului evident al procesului de fibroză și absenței expunerii ductelor biliare în lumenul portoenterostomie, unica opțiune în acest caz fiind transplantul hepatic. Restabilirea fluxului biliar la 10 zile postoperator, este suficient pentru normalizarea nivelului bilirubinei în limitele normale, oferind un prognostic favorabil pe termen lung. Este important de subliniat că, și în cazul în care drenajul este asigurat, la 50% dintre acești copii ficatul dezvoltă ciroză, confirmată de biopsia ficatului, iar în 4 (8,2%; ÎI 95% [0,0-15,8]) cazuri, a fost indicat un transplant hepatic în primii doi ani. În restul situațiilor, funcția hepatică rămâne în limitele normale o perioadă semnificativă, fiind înregistrate modificări funcționale pe termen lung.

Unele complicații postoperatorii, ca fistula biliară, infecția țesuturilor moi, obstrucția intestinală, hernierea ansei Roux și invaginația intestinală, pot impune necesitatea reintervenției chirurgicale. Subliniem că, supraviețuirea pe termen lung, de peste 10 ani după operația Kasai nu depășește 10%, adesea fiind asociată cu prezența unei fibroze semnificative, dar și a cirozei confirmate prin biopsie. Monitorizarea ținută și intervențiile prompte sunt esențiale în gestionarea acestor situații complexe, pentru ameliorarea calității vieții pacienților.

Colangita bacteriană

În cazurile unei operații aparent reușite, la unii pacienți perioada postoperatorie se poate complica cuolangită bacteriană, una dintre cele mai frecvente și grave complicații asociate indiferent de tactica chirurgicală, abilitățile profesionale și înzestrarea tehnică materială. Pe parcursul a doi ani de la intervenția chirurgicală,olangită bacteriană a fost înregistrată la 16 (32,7%; ÎI 95% [19,5-45,8]) copii, prezența florei intestinale în asociere cu excreția biliară și

obstrucția parțială a tractului biliar reprezentând condițiile ideale pentru dezvoltarea colangitei. Postoperator, manifestările clinice sunt asociate cu diminuarea fluxului biliar și apariția icterului progresiv, letargie, iritabilitate și febră.

Febra asociată în perioada postoperatorie, deseori inexplicabilă, prezintă simptomul principal al debutului colangitei, fapt ce reprezintă o deficiență în diagnosticul patologiei menționate.

Biomarkerii au evidențiat hiperbilirubinemia, leucocitoza cu deviere spre stânga, creșterea nivelului de proteină C reactivă, fosfatazei alcaline și a transaminazelor, iar GGT a depășit semnificativ valorile normale. Datele de laborator nu au fost prezente imediat, astfel încât la copiii cu atrezia de căi biliare (ACB) postoperator febra este considerată un semn al colangitei, în absența altor explicații. Dezvoltarea ulterioară a insuficienței hepatice, instalarea hipertensiunii portale, apariția hypersplenismului și a cirozei reprezintă pericolul de viață pentru acești bolnavi. La 16 (32,7%; ÎI 95% [19,5-45,8]) bolnavi cu colangită postoperatorie, s-a înregistrat Triada Charcot (durere, icter, febră). Apariția colangitei a fost divizată în două categorii: timpurie și tardivă. Colangita timpurie a fost înregistrată la 11 (22,4%; ÎI 95% [10,8-34,1]) pacienți și a avut ca factor cauzal ineficiența portoenterostomei, cu înregistrarea triadei Charcot în primele 30 zile postoperator. Colangita tardivă a apărut la 5 (10,2%; ÎI 95% [1,7-18,7]) bolnavi, înregistrată până la patru luni postoperator. Prognosticul colangitei timpurii, în pofida administrării medicamentoase etiopatogenetice, a inclus obligatoriu antibioticoterapia cu spectru larg pe o perioadă de 6 săptămâni, administrarea corticosteroizilor, tratamentul de substituție și infuzional postoperator, prognosticul fiind rezervat în 90%. Toți acești bolnavi au prezentat indicații pentru transplantul hepatic.

Factorii favorizanți pentru dezvoltarea colangitei s-au dovedit a fi colestaza pe fundalul imunodeficienței și contaminării bacteriene prin comunicarea directă dintre intestin și ductele biliare intrahepatice, manifestată prin febră, leucocitoză, VSH crescut, bilirubină, transaminazelor crescute, flebita venei porte, dereglările drenajului limfatic la nivelul hilului hepatic, cât și translocarea bacteriană sistemică. La 14 (28,6%; ÎI 95% [15,9-41,2]) cazuri, a fost prezentă flora G negativă și G pozitivă (*Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* etc). Evoluția progresivă colangitei diagnosticată la 2 (4,1%; ÎI 95% [0,0-9,6]) bolnavi a asociat șocul septic și deces.

Una dintre cele mai eficiente tehnici de profilaxie a colangitei postoperatorii a fost menținerea drenajului biliar corespunzător. Tratamentul de urgență a inclus administrarea intravenoasă a antibioticelor cu spectru larg, pe o perioadă de 21-30 zile, în asociere cu corticosteroizi pentru diminuarea edemului periductal și coleretici pentru menținerea fluxului biliar. La copii la care fluxul biliar nu a fost reluat timp de 7 zile postoperator, prognosticul a fost

rezervat, și a servit ca bază pentru includerea pacienților pe lista de așteptare a transplantului hepatic. Menționăm că încercările de restabilire a fluxului biliar prin intervenție chirurgicală tergiversează și complică considerabil posibilitatea transplantului hepatic.

La examenul histologic efectuat la 4 (8,2%; ÎI 95% [0,5-15,8]) copii postoperator (3-5 luni), s-a decelat un proces inflamator acut cu infiltrație celulară la nivelul triadelor portale și periportale, implicând și epiteliul ductelor biliare și cu prezența dopilor biliari. La pacienții diagnosticați la etapele tardive cu colangite postoperatorii, la examenul histologic, s-a decelat un proces fibrotic avansat sau chiar ciroză biliară. Microabcse intrahepatice au fost prezente la 4 (8,2%; ÎI 95% [0,5-15,8]) pacienți decedați (Fig. 4.46).

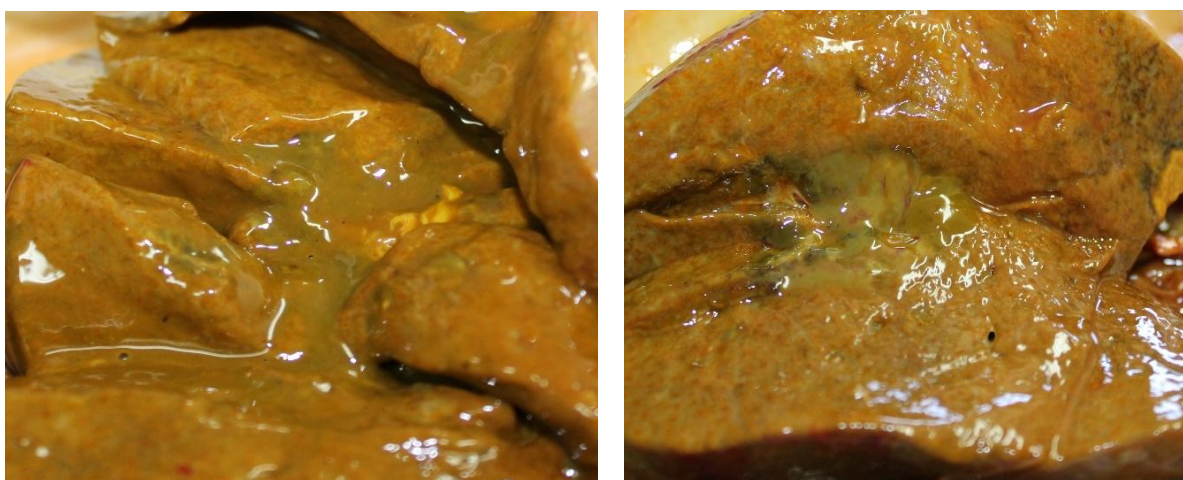


Fig. 4.46. Colangită septică postoperatorie

Remarcăm că normalizarea indicilor de stază biliară la 6 luni postoperator, cu refacerea fluxului biliar a redus considerabil instalarea colangitelor.

Hipertensiunea portală în ACB

Cercetările au demonstrat că atrezia biliară nu prezintă un proces însoțit de modificări hepatice severe la etapele timpurii. În formele clinice avansate ale atreziei de căi biliare (ACB), se decelează un grad înalt al fibrozei hepatice, care a fost identificat preoperator. La marea majoritate a pacienților, fibroza prezintă un proces continuu, care a asociat ciroză hepatică, afectând, totodată, și rezultatele favorabile în operația Kasai. Hipertensiunea portală (HTP) a fost identificată la 24 (49,0%; ÎI 95% [35,0-63,0]) pacienți și a reprezentat una dintre cele mai severe complicații tardive. Studiile relevă că aceleași complicații pot fi prezente chiar și la pacienții care au avut rezultate favorabile postoperator (anicterici). Indiferent de funcționalitatea portoenterostomie, la 14 (28,6%; ÎI 95% [15,9-41,2]) pacienți s-a dezvoltat hipertensiunea portală, dar și un grad diferit de fibroză

hepatică, deseori fiind asociată cu colangită. Tromboza venei porte a fost diagnosticată la 19 (38,8%; ÎI 95% [25,1-52,4]) pacienți, pe când asocierea varicelor esofagiene a fost caracteristică pentru 28 (57,1%; ÎI 95% [43,3-71,0]) pacienți.

Hemoragiile din varicele esofagiene s-au decelat la 22 (44,9%; ÎI 95% [31,0-58,8]) copii, fapt ce a cauzat și decesul acestor copii.

Din lotul pacienților rezolvați chirurgical prin operația Kasai, varice esofagiene au fost înregistrate la 4 (8,2%; ÎI 95% [0,5-15,8]) din ei care ulterior au fost rezolvați prin transplantul hepatic, iar 2 (4,1%; ÎI 95% [0,0-9,6]) cu hemoragie din varicele esofagiene au decedat post-transplant. La 2 (4,1%; ÎI 95% [0,0-9,6]) pacienți s-au identificat varice esofagiene care au avut ca factor cauzal bloc intrahepatic, ascită refractară și care ulterior au decedat. Varice esofagiene de gradul 1-2 au fost înregistrate la 1 (2,0%; ÎI 95% [0,0-6,0]) copil posttransplant la care hipertensiunea portală a fost rezultatul rejetului subacut al grefei. Doi (4,1%; ÎI 95% [0,0-9,6]) copii au beneficiat de clampare endoscopică a varicelor esofagiene sub anestezie generală. Tratamentul medical și reechilibrarea volemică au fost obligatorii după intervenția endoscopică, iar utilizarea sondei Blaeckmore-Sengstaken a reprezentat o alternativă în stoparea hemoragiei acute în timpul transportării la instituții specializate. Prezența varicelor esofagiene în hipertensiunea portală intrahepatică, cât și a episoadelor de hemoragie recurentă au indicat gradul avansat de afectare fibrotică parenchimatousă, urmat de necesitatea transplantului hepatic. Putem concluziona că, hipertensiunea portală pre-hepatică instalată post transplant a necesitat o abordare selectivă, fiind necesar aplicarea șuntului mezoportal pentru menținerea perfuziei transhepatice.

La pacienții cu hipertensiune portală și ACB a fost diagnosticată gastroduodenopatia, iar 65% dintre ei, rezolvați chirurgical au prezentat, un retard fizic și intelectual. Disfuncția hepatică cauzează dereglări hormonale, ca întârzierea menarhei și chiar amenoreea. Hipersplenismul a fost decelat la peste 30% dintre pacienții cu portoenterostomie, crescând, totodată, riscul hemoragiilor gastrointestinale.

Splenomegalia a reprezentat un simptom veridic de instalare a hipertensiunii portale, în special postoperator la copiii cu atrezia de căi biliare (ACB). Hipertensiunea portală prehepatică a fost consecința trombozei venei porte, una dintre complicațiile asociate intervenției chirurgicale la nivelul patului hepatic, complicate cu trombocitopenie, anemie și leucopenie (pancitopenie).

Complicații metabolice și nutriționale

Am demonstrat că reducerea fluxului biliar a determinat malabsorbția lipidelor, proteinelor, substanțelor minerale, a vitaminelor liposolubile (A, D, E, K), prezentând o coagulopatie dependentă de vitamina K, cât și rahitism, osteomalacie și osteoporoză (32%), stare

care a necesitat utilizarea de vitamine pe cale parenterală. Copiii diagnosticați cu sindromul de colestază și, în special, cu atrezia căilor biliare au beneficiat de ABIDEK pre- și post-operator, în două prize, conform vârstei. Pacienții cu absența totală sau parțială a fluxului biliar, au beneficiat de alimentarea cu amestecuri nutritive cu un conținut de trigliceride cu lanț mediu, iar monitorizarea nivelului vitaminelor la toți pacienții a fost esențială pentru menținerea lor în limitele normei.

Chisturile intrahepatice

Chisturile intrahepatice reprezintă o complicație ce a fost înregistrată la doi pacienți cu ACB în perioada postoperatorie.

Am confirmat că apariția acestor chisturi a fost asociată cu crizele de colangită. Un (2,0%; ÎI 95% [0,0-6,0]) copil cu chisturi ale căilor biliare intrahepatice tip C și care postoperator, a asociat colangita periodică, a fost rezolvat prin transplantul hepatic (donator viu).

Sindromul hepato-pulmonar

Deși operația Kasai efectuată în primele 60 zile duce la un prognostic favorabil, pot apărea consecințe severe ca șunturile portosistemice, care vor genera hipoxie cronică secundară și formarea anormală a șunturilor arterio-venoase pulmonare, cu dezvoltarea numeroaselor colaterale. Confirmarea diagnosticului se va obține prin scintigrafia pulmonară, indicată la prezența simptomelor precum cianoza, dispneea, hipoxia sau degetele Hipocratice. În studiul nostru la 2 copii am confirmat prezența sindromului hepato-pulmonar la etapele tardive, ireversibile soldate cu decesul pacienților (Fig. 4.47).



Fig. 4.47. Sindromul hepato-pulmonar în perioada postoperatorie

Dezechilibrul metabolic în parenchimul hepatic, cât și în celule endoteliale la pacienții cu ciroză hepatică pot cauza hipertensiunea pulmonară la copii. În asocierea constatărilor date, un rol deosebit s-a dovedit a avea suprasolicitarea substanțelor vasoactive ca endotelina și prostaglandina F2. Complicațiile s-au asociat cu sincopă și decesul la 2 pacienți. În confirmarea diagnosticului, dopplerografia cardiacă cu aprecierea presiunii în vena pulmonară sugerează diagnosticul.

Malignități

Conform datelor literaturii de specialitate [153,200] pacienții operați cu atrezie biliară pot dezvolta diverse complicații, ca tumori maligne, inclusiv hepatocarcinomul, hepatoblastomul, colangiblastomul, etc. Monitorizarea atentă a pacienților cu ACB după operația Kasai poate preveni potențialele malignități. În studiul nostru nu s-au identificat pacienți cu degenerări maligne.

Prognostic

Pentru un prognostic favorabil este foarte importantă asistență medicală a echipei de anestezie și reanimare, respectând un protocol de recuperare postoperatorie în cadrul unui centru specializat, ceea ce include elemente cheie în succesul tratamentului chirurgical. Un factor esențial în obținerea succesului este restabilirea completă în primele 90 de zile a drenajului biliar cu normalizarea bilirubinei ce permite o ameliorare a stării generale a pacientului și evitarea decompensării hepatice. Analiza studiului a confirmat ca prognosticul în atrezie biliară netratată este deseori nefavorabil, cu decesul copiilor chiar în primul an de viață, având drept cauză insuficiența hepatică, iar operația Kasai, deși nu asigură vindecarea definitivă la toți pacienții, totuși prelungește semnificativ durata vieții. Confirmăm că copiii cu atrezie biliară rezolvați prin hepatoportoenteroanastomoză, pot prezenta frecvent un grad înalt de insuficiență hepatică reziduală, fiind predispuși la transplant hepatic. Peste 50%, la 5 ani postoperator au dezvoltat varice esofagiene, necesitând ligaturare endoscopică, iar 15% dezvoltă hemoragii variceale, 10% chiar cu bilirubina serică normalizată, au asociat ciroza biliară și necesită transplant hepatic. Conform studiului, după operația Kasai supraviețuiesc 10% din pacienți.

Studiul dat arată că succesul procedurii Kasai este influențat de mai mulți factori: vârsta la care s-a intervenit chirurgical, calitatea disecției și transecției la nivelul hilului hepatic, severitatea bolii hepatice, tratamentul postoperator și de apariția complicațiilor postoperatorii, preponderent colangita. Pacienții luați în studiu au fost clasificați în funcție de vârstă în trei categorii, unde primele două loturi nu prezintă riscul de a dezvolta insuficiența hepatică, în timp ce cel de-al treilea lot a prezentat un risc crescut. Datele studiului dat a demonstrat că rezolvarea

chirurgicală în primele 8-12 săptămâni a prezentat rezultate satisfăcătoare, iar menținerea postoperatorie a scaunelor acolice indică la un prognostic nefavorabil și decesul în termen de un an în lipsa transplantului hepatic. Operația efectuată după vârsta de 90 de zile influențează semnificativ și duce la un prognostic nefavorabil datorită evoluției procesului sclerozant-distructiv în arborele biliar și a distrucției hepatocelulare avansate. Menționăm că în prezent forma embrionară a ACB diagnosticul după 120 zile de boală, servesc indicații pentru transplantul hepatic.

Atât starea macroscopică, cât și histopatologică a ficatului la pacienții cu atrezie biliară, rezolvarea chirurgicală de peste 100 de zile, relevă prezența cirozei biliare în 40%, dintre care 28% au fost rezolvați prin transplant hepatic în primii 2 ani de viață.

Studiul dat confirmă că permeabilitatea ductală a influențat rezultatele, astfel pacienții cu vezică biliară permeabilă (tipul B) au prezentat rezultate mai bune decât cei cu obliterare fibroasă completă (tipul A) sau în absența conului fibros (tipul C, întâlnit mai rar).

Din cercetarea dată reiese că mortalitatea crescută în ciroza biliară progresivă ne indică la necesitatea transplantului hepatic precoce, în special la copiii cu greutatea corporală de peste 10 kg și vârsta de peste 1 an.

Scorul de evaluare a riscului PELD permite de a stabili gravitatea cirozei biliare, dar și identificarea pacienților eligibili pentru transplant, dar nu este acceptat pentru copiii cu vârstă sub 1 an și care prezintă complicații severe.

4.5. Concluzii și sinteză la capitolul 4

1. Atrezia biliară este cea mai frecventă cauză de icter obstructiv extrahepatic în perioada neonatală, impunând intervenția precoce prin portoenterostomia Kasai. Forma embrionară reprezintă o indicație absolută pentru transplant hepatic primar, întrucât tehnica Kasai este inefficientă și poate compromite ulterior fezabilitatea transplantului hepatic.
2. În atrezia căilor biliare examinarea prin video endoscopie superioară, doppler duplex color, scintigrafie hepato-biliară dinamică, RMN în regim colangiografic și biopsie hepatică s-au dovedit a fi esențiale în stabilirea diagnosticului. Aceste tehnici imagistice au permis identificarea corectă a ACB, oferind o evaluare funcțională detaliată a arborelui și a fluxului biliar.
3. Operația Kasai (portoenterostomia) în forma perinatală a ACB efectuată cât mai precoce (până la 45 zile postnatal) crește considerabil reușita intervenției chirurgicale. În cazul reușitei operației Kasai, recuperarea este de durată, iar în absența complicațiilor indicii biochimici se normalizează pe parcursul a 6 luni.

4. Rata de supraviețuire pe termen lung după operația Kasai rămâne în general redusă. Doar 10% dintre pacienți supraviețuiesc 10 ani în lipsa transplantului hepatic. Succesul intervenției chirurgicale Kasai este multifactorial și dependent de vârsta pacientului la momentul intervenției, acuratețea disecției și transecției la nivelul hilului hepatic, severitatea leziunilor parenchimotoase hepatice, conduita postoperatorie, precum și gestionarea adecvată a colangitelor recurente în perioada de recuperare.
5. În forma embrionară de atrezie biliară și diagnosticul tardiv (după vârsta de 150 zile), asociate cu modificări structurale parenchimotoase și distrucție hepato-celulară complicată cu insuficiență hepatică, transplantul hepatic devine opțiunea terapeutică exclusivă.
6. Explorarea laparoscopică cu colangiografie, cât și colangiografia transhepatică percutanată și colangiografia retrogradă endoscopică nu aduc un sprijin cert chirurgului, pe când colangiografia intraoperatorie prezintă un examen esențial și obligatoriu în atrezia căilor biliare.
7. Examenul histopatologic este imperativ pentru toți pacienții pediatrici supuși intervențiilor chirurgicale în cazul atreziei căilor biliare. Nediferențierea, absența căilor biliare extrahepatice sau transformarea acestora în cordoane fibroase justifică necesitatea intervenției chirurgicale și oferă informații esențiale pentru stabilirea planului terapeutic adecvat.

5. CHISTUL CONGENITAL DE COLEDOC: ABORDĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE, EVALUAREA REZULTATELOR

5.1. Caracteristica generală, clasificare, manifestări clinice ale pacienților cu chistul congenital de coledoc

Chistul congenital de coledoc se definește ca o patologie caracterizată prin dilatarea variată a arborelui biliar care poate fi localizat atât extrahepatic cât și intrahepatic. Structura primară a acestui chist, destul de frecvent, poate avea un aspect de anevrism sacular sau o dilatație la nivelul căilor biliare principale, mai rar intrahepatice, ca urmare a defecțiunilor morfogenetice care duc la perturbarea fluxului biliar și, în final, la obstrucția variabilă a căilor biliare principale.

Formarea diferitor tipuri de chisturi de coledoc poate fi explicată prin mecanisme patofiziologice, ca disfuncția sfincterului Oddi, dereglări ale embriogenezei, modificarea funcțională a plexurilor nervoase Meisner-Auerbach, fapt ce confirmă originea congenitală ale CCC.

Studiul dat se bazează pe cercetările tratamentului a 36 pacienți cu chist congenital de coledoc diagnosticați, evaluați și tratați în perioada anilor 2000-2023, constatând o frecvență redusă în raport cu datele din literatura de specialitate, fiind 1 la 23.831, fapt ce nu exclude ideea omiterii diagnosticului de CCC. Aceste date sunt confirmate și prin frecvența mai înaltă a CCC la maturi în raport cu copii. În țările europene frecvența CCC în lumea pediatrică este de 1:10.000.

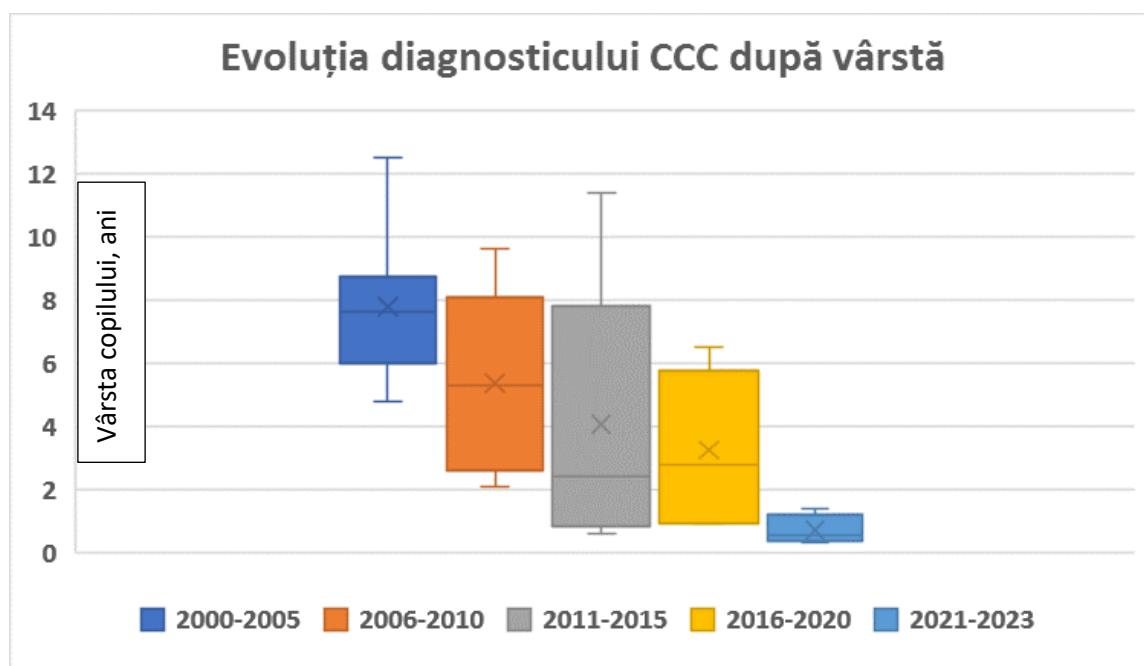


Fig. 5.1. Evoluția diagnosticului CCC după vârstă

Evoluția diagnosticului CCC după vârstă (Fig. 5.1):

- În primul an de viață au fost diagnosticați 5 pacienți (13,9%; ÎÎ 95% [2,6-25,2]).
- La vârsta preșcolară au fost diagnosticați 9 pacienți (25,0%; ÎÎ 95% [10,9-39,1]).
- La vârsta școlară au fost diagnosticați 18 pacienți (50,0%; ÎÎ 95% [33,7-66,3]).
- În perioada adolescenței au fost diagnosticați 4 pacienți (11,1%; ÎÎ 95% [0,8-9,6]).
- Nici un pacient nu a fost diagnosticat antenatal cu alte anomalii.

Analiza studiului evidențiază prevalența pacienților de vârstă școlară 18 (50,0%; ÎÎ 95% [33,7-66,3]), cât și preșcolară 9 (25,0%; ÎÎ 95% [10,9-39,1]), date caracteristice pentru anii 2006-2015. În perioada adolescenței au fost diagnosticați 4 (11,1%; ÎÎ 95% [0,8-9,6]) copii cu CCC. Menționăm că optimizarea diagnosticului și stabilirea corectă a tacticii medico-chirurgicale începând cu anul 2016, au permis ca 5 (13,9%; ÎÎ 95% [2,6-25,2]) pacienți să fie diagnosticați până la 1 an de viață, dar curba diagnosticării CCC prezintă o diminuare evidentă a vârstei, fapt ce indică la modificarea tacticii de diagnostic și tratament a CCC.

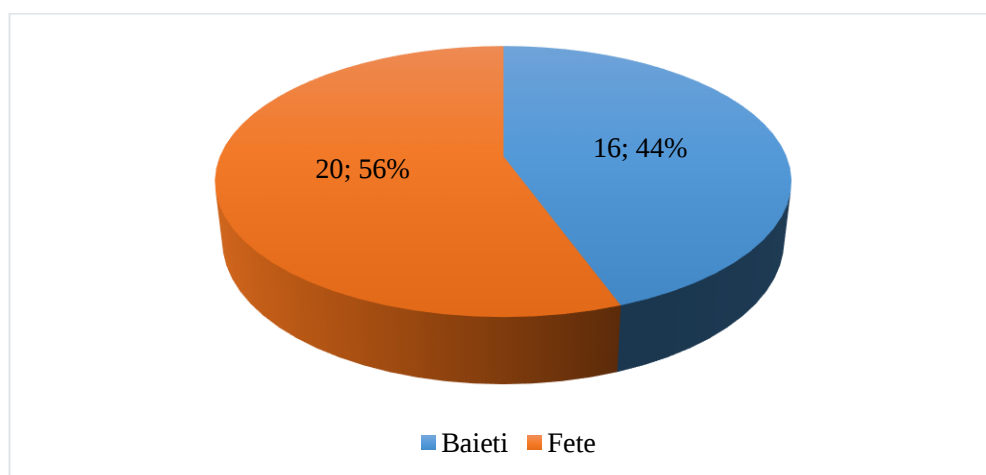


Fig. 5.2. Raport după gen în CCC

Datele studiului indică prevalența pacienților din mediul rural 20 (55,6%; ÎÎ 95% [39,3-71,8]) pacienți dintre care 11 (50,6%; ÎÎ 95% [15,5-45,6]) sunt de gen feminin și 9 (25,0%; ÎÎ 95% [10,9-39,1]) gen masculin (Fig. 5.2). Din mediul urban au fost diagnosticați 16 (44,4%; ÎÎ 95% [28,2-60,7]) pacienți, 9 (25,0%; ÎÎ 95% [10,9-39,1]) și 7 (19,4%; ÎÎ 95% [6,5-32,4]) băieți. Statisticile arată o prevalență ușoară a chistului congenital de coledoc în mediu rural (Fig. 5.3) și a genului feminin, raportul fiind de 1:1,25.

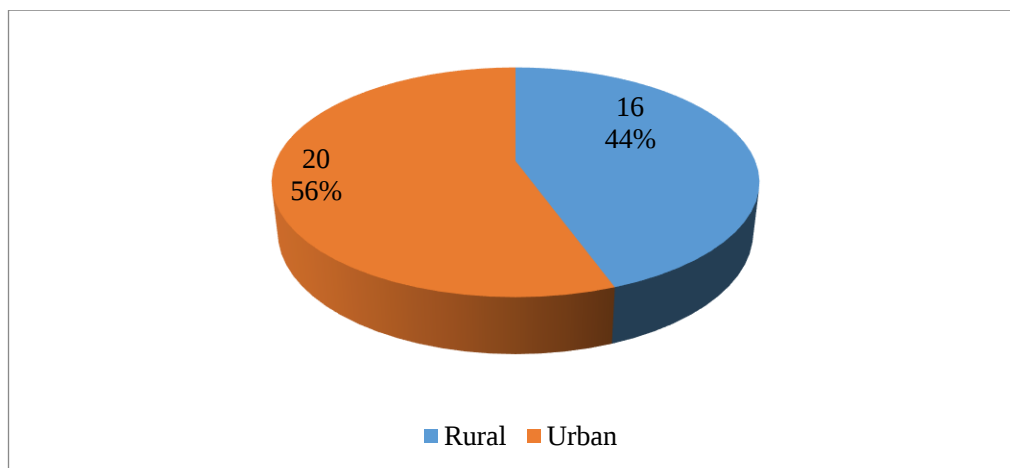


Fig. 5.3. Structura lotului pacienților cu CCC după mediul de reședință, %

În prezent, în majoritatea școlilor avansate de chirurgie hepato-biliară se aplică clasificarea Todani, 1977 (Fig. 5.4), clasificare ce a fost utilizată și în acest studiu - 5 forme, în dependență de localizarea anatomică a deformării chistice.

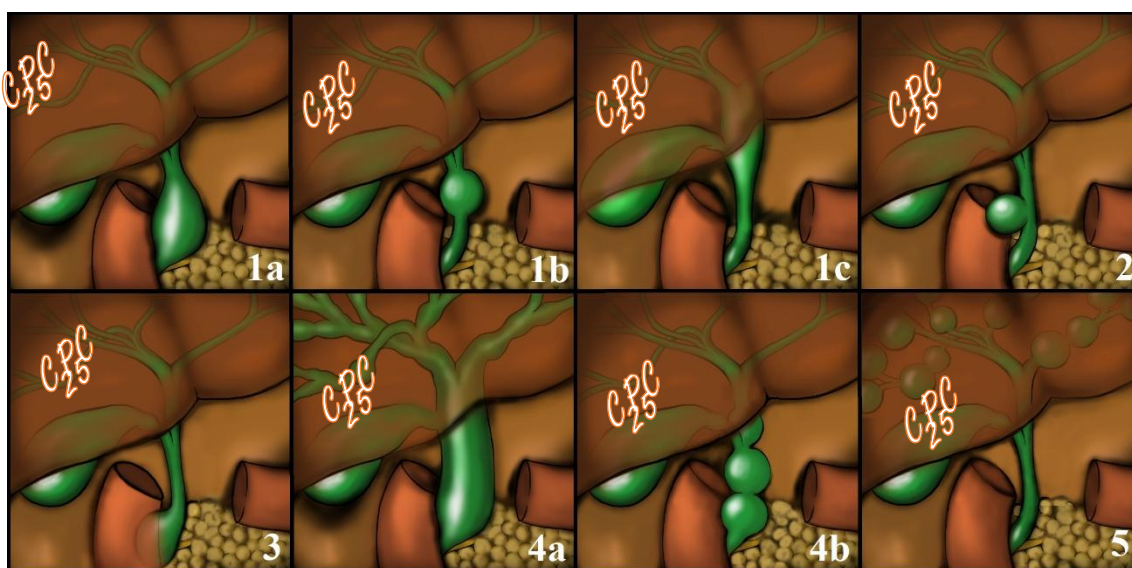


Fig. 5.4. Formele CCC conform clasificării Todani

Repartizarea pacienților conform clasificării Todani (Fig. 5.5):

Todani I – dilatarea fuziformă a ductului extrahepatic – 23 (63,9%; ÎÎ 95% [48,2-79,6])

Ia: Dilatația coledocului în ansamblu – 16 (44,4%; ÎÎ 95% [28,2-60,7])

Ib: Dilatația segmentară a coledocului – 2 (5,6%; ÎÎ 95% [0,0-13,0])

Ic: Dilatația difuză a căilor biliare principale – 5 (13,9%; ÎÎ 95% [2,6-25,2])

Todani II – dilatarea diverticulară a coledocului – 2 (5,6%; ÎÎ 95% [0,0-13,0])

Todani III – dilatarea chistică a ductului biliar preduodenal – coledococel - 3 (8,3%; ÎÎ 95% [0,0-17,4])

Todani IV – dilatarea intra și extra hepatică a ductului biliar - 6 (16,7%; ÎÎ 95% [4,5-28,8])

IVa: chist multiple intra și extrahepatice – 4 (11,1%; ÎÎ 95% [0,8-21,4])

IVb: chist multiple la căile biliare extrahepatice – 2 (5,6%; ÎÎ 95% [0,0-13,0])

Todani V - chisturi a căilor biliare în exclusivitate intrahepatice, multifocale ale ductelor biliare segmentare (boala Caroli) – 2 (5,6%; ÎÎ 95% [0,0-13,0])

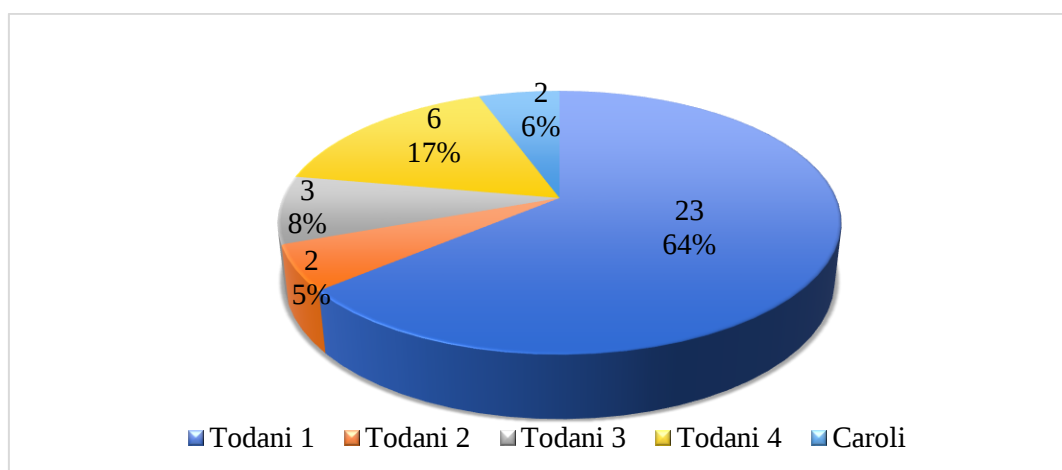


Fig. 5.5. Repartiția conform clasificării Todani

Prelucrarea statistică a evidențiat o prevalență a formei Todani 1 - 23 (63,9%; ÎÎ 95% [48,2-79,6]) la bolnavii cu CCC, urmată de Todani 4 – 6 (16,7%; ÎÎ 95% [4,5-28,8]), iar cea mai rar întâlnită a fost Todani 5 - 2 (5,6%; ÎÎ 95% [0,0-13,0]) și Todani 2 – 2 (5,6%; ÎÎ 95% [0,0-13,0]), ambele forme fiind înregistrate în egală măsură.

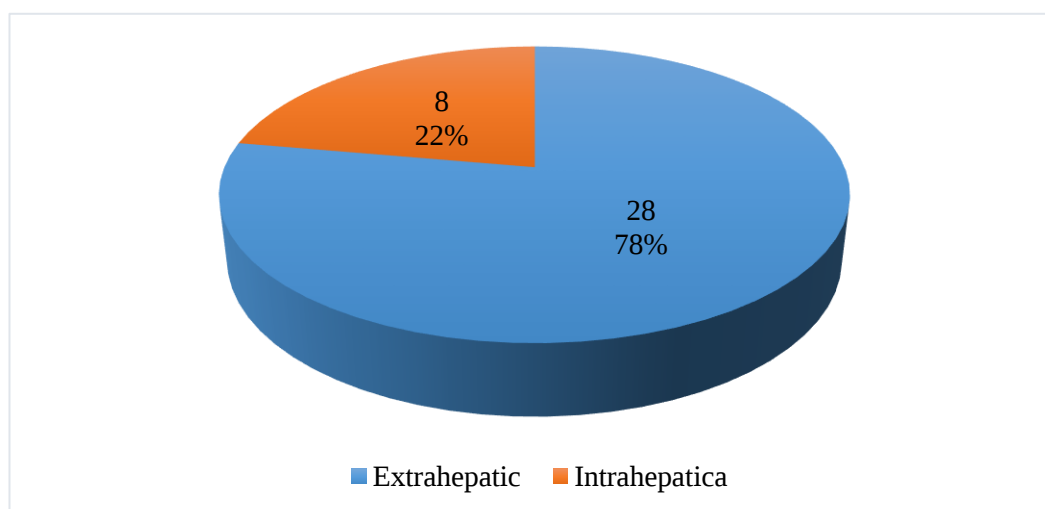


Fig. 5.6. Distribuția conform localizării CCC

Manifestări clinice în CCC

Rezultatele studiului dat relevă că simptomatologia chistului congenital de coledoc a variat în funcție de vârsta pacientului, forma clinică și dimensiunile chistului (Tabelul 5.1).

Tabelul 5.1. Simptomatologia CCC

Denumirea	Sugari			Preșcolari			Școlari			Adolescenți		
	Nr.	P, %	Î 95%	Nr.	P, %	Î 95%	Nr.	P, %	Î 95%	Nr.	P, %	Î 95%
Icter permanent	3	8,3	0,0-17,4	2	5,6	0,0-13,0	-	-	-	-	-	-
Icter tranzitoriu	1	2,8	0,0-8,1	2	5,6	0,0-13,0	4	11,1	0,8-21,4	2	5,6	0,0-13,0
Scaun acolic permanent	1	2,8	0,0-8,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Scaun acolic tranzitoriu	3	8,3	0,0-17,4	1	2,8	0,0-8,1	4	11,1	0,8-21,4	2	5,6	0,0-13,0
Urină hipercromă permanentă	3	8,3	0,0-17,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urină hipercromă tranzitoriu	1	2,8	0,0-8,1	1	2,8	0,0-8,1	4	11,1	0,8-21,4	2	5,6	0,0-13,0
Angiocolită	1	2,8	0,0-8,1	-	-	-	7	19,4	6,5-32,4	2	5,6	0,0-13,0
Hepatomegalie	5	13,9	2,6-25,2	8	22,2	8,6-35,8	18	50,0	33,7-66,3	4	11,1	0,8-21,4
Dureri abdominale	3	8,3	0,0-17,4	5	13,9	2,6-25,2	7	19,4	6,5-32,4	2	5,6	0,0-13,0
Subfebrilitate	3	8,3	0,0-17,4	3	8,3	0,0-17,4	7	19,4	6,5-32,4	2	5,6	0,0-13,0
Greață	-	-	-	4	11,1	0,8-21,4	6	16,7	4,5-28,8	3	8,3	0,0-17,4
Vomă	3	8,3	0,0-17,4	3	8,3	0,0-17,4	6	16,7	4,5-28,8	3	8,3	0,0-17,4
Inapetență	1	2,8	0,0-8,1	2	5,6	0,0-13,0	3	8,3	0,0-17,4	3	8,3	0,0-17,4
Formațiune abdominală palpator	-	-	-	-	-	-	5	13,9	2,6-25,2	3	8,3	0,0-17,4
Diagnosticat asimptomatic-ocazional	1	2,8	0,0-8,1	3	8,3	0,0-17,4	4	11,1	0,8-21,4	2	5,6	0,0-13,0
Splenomegalie	3	8,3	0,0-17,4	2	5,6	0,0-13,0	17	47,2	30,9-63,5	4	11,1	0,8-21,4
Prurit tranzitoriu	3	8,3	0,0-17,4	7	19,4	6,5-32,4	4	11,1	0,8-21,4	2	5,6	0,0-13,0
Coagulopatie	3	8,3	0,0-17,4	2	5,6	0,0-13,0	2	5,6	0,0-13,0	-	-	-
Hipoalbuminemie	3	8,3	0,0-17,4	2	5,6	0,0-13,0	-	-	-	-	-	-
Ascită	2	5,6	0,0-13,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Varice esofagiene	2	5,6	0,0-13,0	3	8,3	0,0-17,4	2	5,6	0,0-13,0	1	2,8	0,0-8,1
Hemoragie VE	1	2,8	0,0-8,1	1	2,8	0,0-8,1	-	-	-	-	-	-

La nou-născuți și sugari, a fost prezent icterul tranzitoriu însoțit de scaune acolice și urină hipercromă, cu episoade de angiocolită, hepatomegalie, ce a necesitat diferențiere de atrezia căilor biliare. La unii pacienți era prezentă o formațiune abdominală de diferite dimensiuni, deseori cu subfebrilitate frecventă, iar în comparație cu atrezia căilor biliare, la IRM în regim colangiografic s-a decelat un arbore biliar intrahepatic bine dezvoltat și prezența comunicării cu duodenul.

Afectarea fluxului periportal la 2 (5,6%; ÎÎ 95% [0,0-13,0]) pacienți, a fost condiționată de chisturile coledociene de dimensiuni mari, de hiperplazia ganglionilor limfatici periportali, care deseori, s-a complicat cu hipertensiune portală prehepatică prin comprimarea venei porte. La ambii pacienți a fost înregistrată splenomegalie, iar la 1 (2,8%; ÎÎ 95% [0,0-8,1]) pacient în stadiul avansat s-a apreciat dilatarea varicelor esofagiene. La 12 (33,3%; ÎÎ 95% [17,92-48,74]) pacienți de vîrstă școlară și 3 (8,3%; ÎÎ 95% [0,0-17,4]) adolescenți a predominat simptomatologia specifică formelor fusiforme, ca icter intermitent, dureri abdominale în hipocondrul drept complicate cu pancreatită, etc.

Doar la 5 (13,8%; ÎÎ 95% [2,60-25,18]) pacienți din studiu, 3 (8,3%; ÎÎ 95% [0,0-17,4]) de vîrstă școlară și 2 (5,6%; ÎÎ 95% [0,0-13,0]) adolescenți, chisturile coledociene în adolescență s-au manifestat prin triada Seneque, care include dureri colicative în epigastru ce au simulat accesul de pancreatită, icterul intermitent și prezența unei formațiuni abdominale voluminoase. Evolutiv pe termen lung, s-a asociat colelitiaza la 3 (8,3%; ÎÎ 95% [0,0-17,4]) pacienți și hipertensiunea portală la 2 (5,6%; ÎÎ 95% [0,0-13,0]) pacient. În urma studiului am constatat că diagnosticul tardiv crește incidența complicațiilor postoperatorii.

Tabelul 5.2. Hemoleucograma CCC

Denumire	CCC	v.ref
Eritrocite	4,0±1,2	4-4,4 x 10 ¹² /l
Formula leucocitară		
Nesegmentate	2,8±0,3	1-3%
Segmentate	36,0±3,0	28-48%
Eozinofile	6±0,1	· %
Limfocite	62±3,6	37-61%
Monocite	7±0,6	5-9%
Hematocritul	38±1,2	36,0-42,0%
Hemoglobină	108±7,2	110-132 g/l
Leucocite	8,9±3,0	6,6-11,2 x 10 ⁹ /l
Numărătoarea trombocitelor	140±89,6	150-400 x 10 ⁹ /l
VSH	10±2,4	5-11 mm/h

Menționăm că pentru chistul congenital de coledoc la sugari 3 (8,3%; ÎI 95% [0,0-17,4]) pacienți, a fost caracteristică forma asimptomatică, unde nu au fost înregistrate modificări în hemoleucogramă (Tabelul 5.2).

La 9 (25%; ÎI 95% [10,85-39,15]) pacienți, am constatat prezența icterului însoțit de dureri epigastrice, odată cu creșterea și dezvoltarea copilului.

Extazia coledociană congenitală asociază hiperbilirubinemie, creșterea concentrației amilazei pancreatice, în rezultatul difuziunii lichidului bogat în amilază prin epiteliul peretelui chistic și a refluxului colangiovenos, ce condiționează o presiune crescută în coledoc. Indiferent de forma anatomo-topografică, tehnicile medico-chirurgicale constau în excizia completă a chistului de coledoc.

Tabelul 5.3. Modificările biochimice în CCC în diagnosticul primar

Denumirea	Sugari	Preșc.	Școlari	Adol.
Bilirubina directă (μmol/L)	66,3±13,8	28,8±6,0	21,2±4,2	22,6±4,8
Bilirubina indirectă (μmol/L)	54,8±11,4	42,6±9,0	17,1±3,6	16,4±3,6
ALT (μmol/L)	48,6±10,2	64,3±13,8	32,3±6,6	34,6±7,2
AST (μmol/L)	52,3±10,8	50,4±10,8	31±6,5	28,3±6,0
GGTP (u/l)	130±27,6	96±20,4	72±15,0	66±13,8
Fosfataza alkalină (U/L)	314±66,0	280±58,8	280±58,8	160±33,6
LCTG (μmol/L)	164±34,2	200±42,0	180±37,8	113±6,0
Colesterolul (mmol/L)	4,5±1,2	5,3±1,2	6,4±1,2	8,9±1,8
Amilaza (U/L)	75±15,6	120±25,2	84±17,4	74±15,6
Beta-lipoproteine (mmol/L)	4,6±1,2	4,8±1,2	3,8±0,6	4,1±0,9
Fosfolipide (mmol/L)	3,1±0,6	2,4±0,6	2,1±0,6	2,1±0,6
5 nucleotidaza (U/L)	36,8±7,8	40,2±8,4	42,4±9,0	38,5±7,8
Bilioproteina (mg/dl)	1,8±0,6	2,1±0,6	2,6±0,6	2,1±0,6
Alfafetoproteina (ng/ml)	18±3,6	64±13,2	52±10,8	41±8,4
Lecitinaminopeptidaza (U/L)	132±27,6	140±29,4	151±31,8	151,3±31,8
Lipoproteina X (μmol/L)	2,8±0,6	3,2±0,6	3,8±0,6	3,8±0,6
Protrombină (%)	78±16,2	74±13,2	76±16,2	88±13,6
Fibrinogen (g/L)	2,3±0,6	2,4±0,6	2,6±0,6	2,4±0,6
Albumina (dg/L)	32±6,6	44±9,0	39±8,4	42±9,0
Proteine totale (dg/L)	56±12,0	64±13,2	59±12,6	60±12,6

În forma asimptomatică întâlnită la 16 (44,4%; ÎI 95% [28,2-60,7]) pacienți practic au fost înregistrate modificări neînsemnate în markerii sîngelui, pe cînd la 20 (55,5%%; ÎI 95% [39,33-71,79]) pacienți cu forma simptomatică inițial a fost înregistrat sindromul de colestază cu hiperbilerubinemiei din contul fracției directe, creșterea transaminazelor, asociinduse cu modificări a indicelor coagulogramei în perioada tardivă (Tab.5.3). Modificările severe ai markerilor biochimici au fost înregistrate la 20 (55,5%%; ÎI 95% [39,33-71,79]) de pacienți în perioada postoperatorie, 16 (44,4%; ÎI 95% [28,2-60,7] dintre care cu chistjejunostomie și 4 (11,11%; ÎI 95% [0.84-21.38]) după chistduodenoanastamoză (Tabelul 5.4).

Tabelul 5.4. Modificările biochimice în CCC în reintervențiile chirurgicale

Denumirea	Sugari	Preșc.	Școlari	Adol.
bilirubina directă (μmol/L)	72,2±15,0	86,6±18,0	63,4±13,2	66,7±13,8
bilirubina indirectă(μmol/L)	68,8±14,4	74,3±15,6	61,7±12,2	58,1±12,0
ALT (μmol/L)	86,7±18,0	94,3±19,8	64,8±13,8	60,4±12,6
AST (μmol/L)	78,3±16,2	80,4±16,8	58,6±12,6	59,3±28,8
GGTP (U/L)	148±31,2	200±42,0	186±39,0	138±32,5
fosfataza alkalină (U/L)	360±75,6	242±51,0	260±54,6	244±45,0
LCTG (μmol/L)	184±38,4	230±48,6	260±54,5	214±51,0
colesterolul (mmol/L)	5,2±1,2	7,4±1,8	8,5±2,8	7,3±1,8
amilaza (U/L)	88,3±18,6	104,8±22,2	102,6±21,6	94,5±19,8
beta-lipoproteine (mmol/L)	4,8±1,2	5,2±1,2	5±1,2	4,8±1,2
fosfolipide (mmol/L)	2,8±0,6	2±0,6	2,2±0,6	1,8±0,6
5 nucleotidaza (U/L)	36,4±7,8	42,6±9,0	48,8±10,2	46,3±9,6
bilioproteina (mg/dL)	2,4±0,6	2,6±0,6	3±0,8	2,8±0,7
Alfafetoproteina (ng/ml)	44±9,0	42±9,0	62±10,2	64,3±13,8
lecitinaminopeptidaza (U/L)	165±34,8	148±31,2	203±42,6	184±38,4
lipoproteina X (μmol/L)	3±0,6	4,6±1,2	4,8±1,2	4,2±0,6
protrombină (%)	72±15,0	68±14,4	64±13,2	72±15,0
fibrinogen (g/L)	2,8±0,6	2,6±0,6	2,4±0,6	2,8±0,6
albumina (dg/L)	34±7,2	32±6,6	31±6,5	34±7,2
proteine totale (dg/L)	52±10,8	48±10,2	46±9,6	54±11,4

În studiul nostru, 20 (55,5%%; ÎI 95% [39,33-71,79]) pacienți au prezentat manifestări clinice, pe cînd 16 (44,5%; ÎI 95% [28,21-60,67]) pacienți au fost asimptomatici:

1. Asimptomatici sau cu manifestări clinice neconcludente 16 (44,4%; ÎÎ 95% [28,2-60,7]) pacienți au fost diagnosticați accidental în timpul unui examen ultrasonografic profilactic, iar 2 (5,6%; ÎÎ 95% [0,0-13,0]) pacienți au fost diagnosticați intraoperator).
2. Triada Seneque-Tailhefer a fost prezentă la 5 (13,8%; ÎÎ 95% [2,60-25,18]) pacienți, mai frecventă la adolescenți, la care, tabloul clinic a fost condiționat de complicațiile cauzate de evoluția îndelungată și dilatația chistică, provocând sindromul de comprimare. Polimorfismul simptomatic, ce variază în funcție de vârstă, patologiile concomitente, dar și periodicitatea expresiei clinice a complicat diagnosticul.

La 3 (8,3%; ÎÎ 95% [0,0-17,4]) pacienți de vârstă școlară cu chist congenital de coledoc Todani 3, coledococel, clinica a fost manifestată prin pusee de dureri acute în regiunea epigastrică caracteristice pancreatitei acute. Printre semnele clinice asociate au dominat cele dispeptice ca greață, vomă, inapetență, subfebrilitate însoțită de frisoane, dar și scădere ponderală. La palparea abdomenului, s-a înregistrat contractura musculară și semne de iritație peritoneală, în special în epigastru și hipocondrul drept. Percuția și palpația au fost mai puțin informative pentru vârsta preșcolară și școlară.

În absența tratamentului chirurgical, evoluția chistului de coledoc a prezentat consecințe grave asupra sănătății. În special, chistul congenital de coledoc Todani 4 diagnosticat la 6 (16,6%; ÎÎ 95% [4.50-28.84]) pacienți, s-a complicat cu litiaza chistică, compresia structurilor anatomice adiacente, angiolite recurente, pancreatite acute, tromboză portală, varice în tractul digestiv superior.

5.2. Diagnostic paraclinic și diferențial al CCC

Diagnosticul chistului congenital de coledoc necesită o confirmare prin colectarea datelor clinice, imagistice, biologice și citomorfologice. Conform studiului, am demonstrat că chisturile coledociene au fost decelate mai frecvent în vârstă preșcolară, dar pot fi diagnosticate și la adulți.

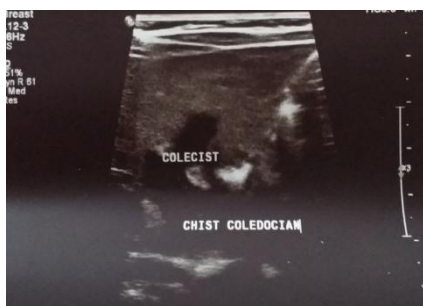


Fig. 5.7. Chist congenital de coledoc postnatal

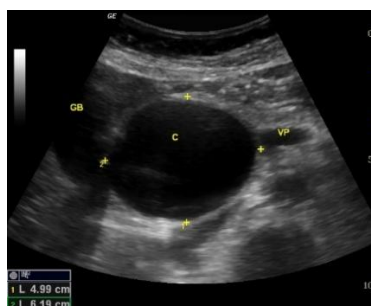


Fig. 5.8. CCC la 1 an și 4 luni

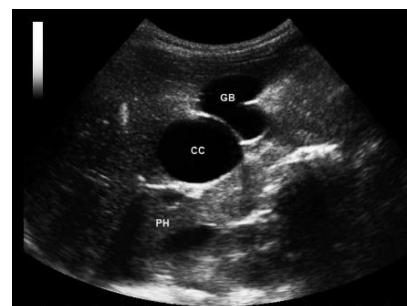


Fig. 5.9. Chist congenital de coledoc la 6 luni

La ecografia abdominală, au fost depistate pe parcursul traiectului biliar dilatări chistice de diferite dimensiuni, dar și o dilatare neînsemnată suprachistică a căilor biliare și a coledocului, cu localizare tipică în poarta hepatică și comprimarea elementelor anatomice a hilului hepatic.



Fig. 5.10. CCC Todani Ia (sludge biliar, pacient 4 luni)



Fig. 5.11. CCC Todani Ib

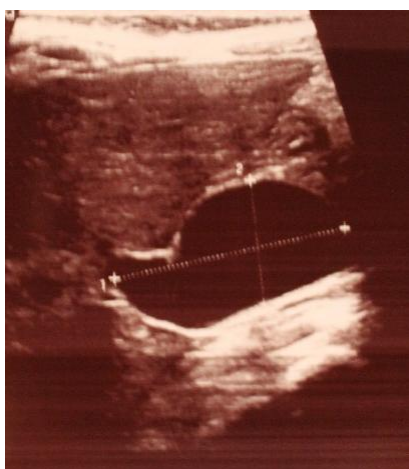


Fig. 5.12. CCC Todani Ic



Fig. 5.13. CCC Todani IV

La 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți, s-a diagnosticat chistul de coledoc încă în perioada antenatală prin intermediul ecografiei abdominale. Cu ajutorul, ecografiei au fost evaluate modificările arborelui biliar în funcție de forma chistului și starea parenchimului hepatic. În cazul CCC s-a apreciat o formațiune tumorală chistică sub ficat, non-invazivă, bine conturată, cu ectazia căilor biliare intrahepatice și extrahepatice. În același timp, tehnica dată nu permite vizualizarea joncțiunii și a canalului biliopancreatic comun, ce prezintă o lungime mai mare dar și un substrat morfologic modificat, ducând la dilatări congenitale a căilor biliare principale. Pentru

vizualizarea patului prehepatic am recurs la Doppler Duplex Color, tehnică ce ne-a permis diferențierea fluxului sanguin arterial de tractul biliar și corelarea lor topoanatomică.

La 24 (66,6%; IÎ 95% [51,26-82,08]) pacienți s-a efectuat RMN în regim colangiografic, fapt ce a permis vizualizarea căilor biliare, a canalului biliopancreatic comun, elemente implicate în mecanismul etiopatogenetic a diverselor forme de dilatare congenitală a căilor biliare permițând astfel, o diferențiere diagnostică cât mai precisă dar și argumentarea necesității transplantului hepatic la un bolnav cu boala Caroli, care anterior a fost diagnosticat cu chist congenital de coledoc Todani 4 (Fig. 5.14). Această constatare ne-a permis elaborarea unei tactici medico-chirurgicale individualizată și aprecierea prognosticului postoperator. RMN în regim colangiografic efectuat la bolnavii din studiu s-a dovedit a fi o explorare imagistică neinvazivă, net superioară ERCP, cât și colangiografiei convenționale.

Rezonanța magnetică în regim colangiografic este considerată investigație de elecție net superioară și cu mult mai informativă decât celelalte explorări imagistice. Tehnica imagistică dată ne-a oferit date exhaustive a ducturilor pancreatobiliare, evidențiind stenozele, dilatările și anomaliile tractului biliopancreatic în special la copii cu vârsta sub 3 ani, unde modificările anatomice ale arborelui biliar ridică problema în ceea ce privește tehnicile medico-chirurgicale. În studiul nostru s-au efectuat 24 de RMN în regim colangiografic,

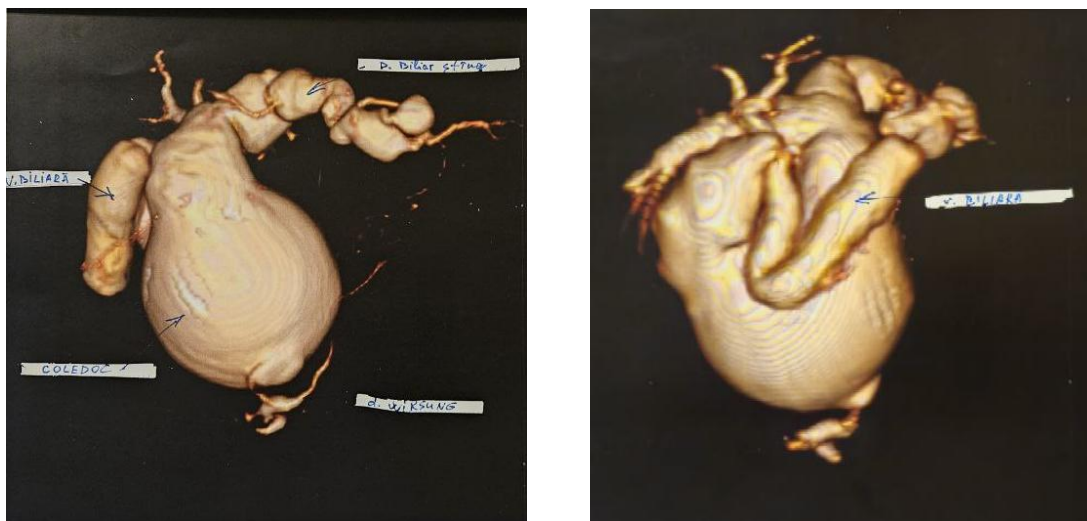


Fig. 5.14. CCC Todani 4a

În rezultatul studiului dat s-a stabilit că la copiii cu vârsta până la trei ani se va utiliza rezonanța magnetică și colangiografia virtuală, tehnici neinvazive net superioare ERCP-ului pentru aprecierea patologiilor intrahepatice și a porțiunii proximale a căii biliare principale, oferind o vizualizare amplă a joncțiunii anormale a ductelor biliare și pancreatice. Vizualizarea ductului pancreatic superior cu obstrucție sau stenoză reprezintă un avantaj distinct al acestei metode.

Acuratețea realizării colangiopancreatografiei virtuale prin RM face opțională efectuarea colangiopancreatografiei retrograde endoscopice.

Evaluarea tranzitului biliar postoperator, a fost efectuată estimativ prin imagistică utilizând rezonanța magnetică în regim colangiografic, la șase luni postoperator. Această tehnică a furnizat date concludente privind căile biliare intra- și extrahepatice, eventualele anomalii congenitale și evoluția postoperatorie în timp. ERCP, CT și colangiografia au avut indicații strict definite în perioada postoperatorie.

Preoperator s-a efectuat la toți 36 de pacienții videoendoscopia digestivă superioară (VEDS) pentru a stabili starea tractului digestiv superior, prezența bilei în duoden, starea papilei Vater, excluderea varicelor esofagiene la pacienți cu hipertensiunea portală de origine biliară.

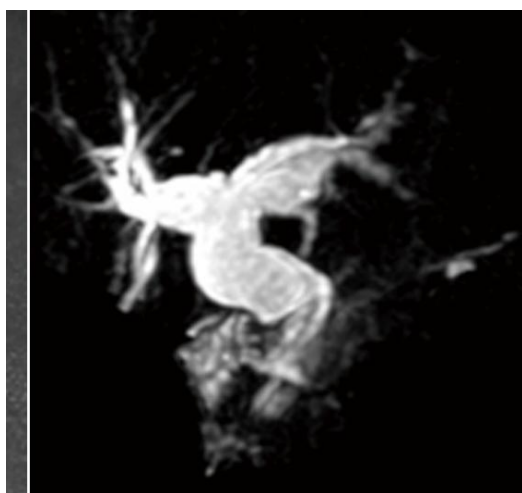


Fig. 5.15. CCC Todani IV

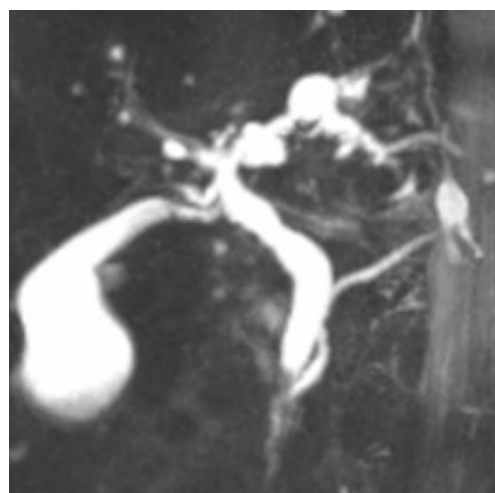


Fig. 5.16. Boala Caroli (Todani V)

În imaginile prezentate (fig. 5.14-5.17), la pacienții cu chist de coledoc este decelată o stenoză distală asociată cu dilatarea chistică a coledocului, anomalii a joncțiunii coledocopancreatice. În cazul dat, detectarea chistului coledocian nu arată doar dilatarea ductului biliar extrahepatic, dar și malformații specifice a joncțiunea pancreatobiliare.

În acest studiu, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPGRE) a fost utilizată ca o metodă imagistică minim invazivă de elecție, ce a oferit o vizualizare detaliată a formei și lungimii căilor biliare, în special preoperator, facilitând selectarea tehnicii chirurgicale dar și aprecierea volumului operației. În studiul dat, s-au efectuat 2 ERCP la copii cu CCC, și ambele s-au complicat cu pancreatite acute necesitând tratament de durată și tergiversarea intervenției chirurgicale. La o adolescentă de 16 ani cu diagnosticul de chist congenital de coledoc Todani III, s-a efectuat papilosfincterotomie endoscopică, cu evacuarea bilei prin căile biliare principale și extragerea calculilor intrachistici, utilizând serul fiziologic steril și antibiotice cu scop de lavaj.

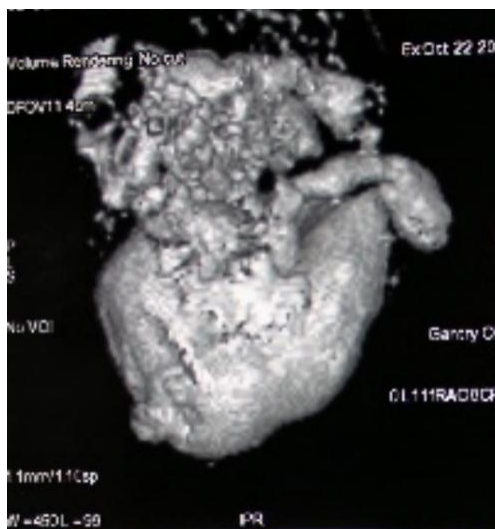


Fig. 5.17. CCC Todani IV

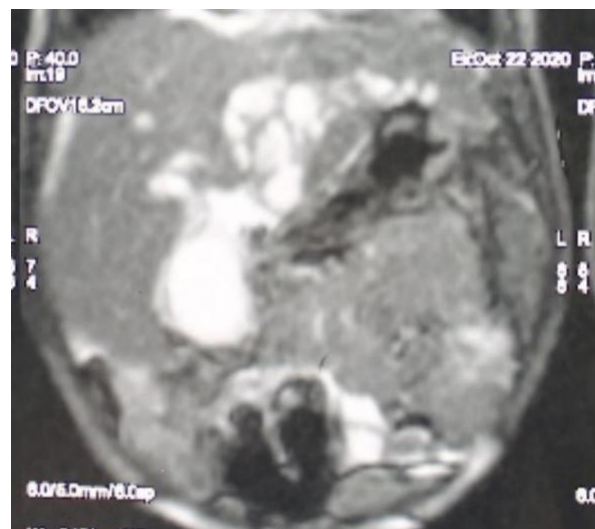


Fig. 5.18. Boala Caroli (Todani V)

În același timp, un dezavantaj a fost necesitatea înzestrării tehnico-materiale cu utilaj avansat: duodenoscopul cu vizualizare laterală pentru copiii noi născuți și cei de vârstă fragedă și preșcolară. Investigația dată se efectuează sub anestezie generală, care este o contraindicație absolută la pacienții cu icter, pancreatită acută, angiolcolită. În studiul nostru, din lotul de 36 pacienți, diagnosticul de CCC a fost confirmat în cadrul Doppler duplex color, la 34 (94,4%; $\hat{I}\hat{I}$ 95% [87,0-100,0]) pacienți (pozitiv), la 2 (5,6%; $\hat{I}\hat{I}$ 95% [0,0-13,0]) pacienți formațiunea chistică în poarta hepatică a fost apreciată ca un chist în ACB (fals negativ). Astfel Doppler duplex color a prezentat o sensibilitate de 94,4%, fiind echivalentă cu rezonanța magnetică nucleară, tomografie computerizată cu angiografie, prezentînd o disponibilitate înaltă cu evaluarea detaliată a relațiilor topoanatomice.



Fig. 5.19. CCC Todani IV



Fig. 5.20. CCC Todani II

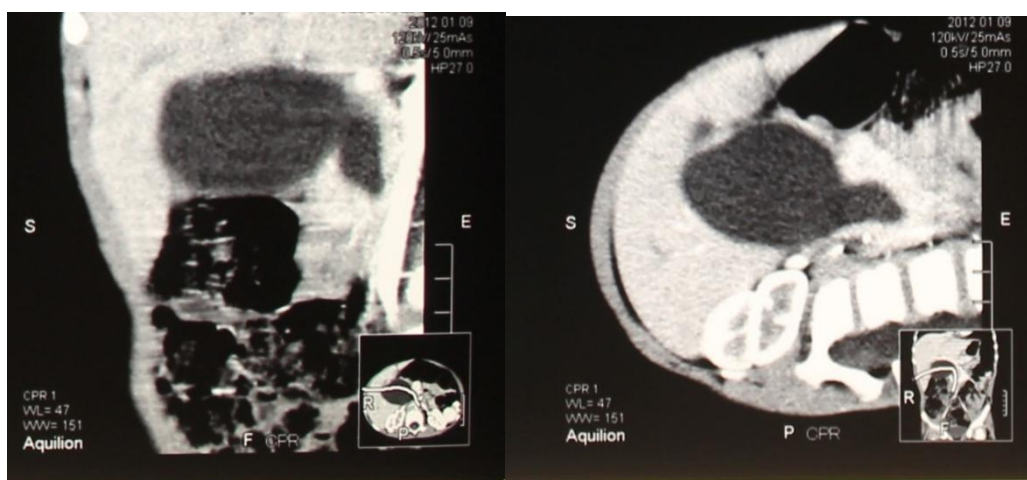


Fig. 5.21. CCC Todani Ic

Colangiografia intraoperatorie transchistică a fost efectuată la 8 (22,2%; ÎI 95% [8,6-35,8]) copii, oferind date importante referitor la localizarea, volumul intervenției chirurgicale, dar și vizualizare completă a sistemului ductal pancreaticobiliar, excluzând eventualele anomalii ale coledocului, ductului pancreatic și ductelor intrahepatice.

În acest studiu, coledoscopia a fost utilizată la 3 (8,3%; ÎI 95% [0,0-17,4]) adolescenți, permițând astfel examinarea intraluminală a coledocului, în special a porțiunii distale cu evaluarea litiazei coledociene și aprecierea stenozelor din porțiunea terminală a căilor biliare principale. Procedura a fost realizată transchistic, facilitând extracția calculilor prin lavajul proximal și distal a căilor biliare cu sonda Dormia, iar examenul deschis a permis aplicarea unui drenaj biliar extern pe tub Kehr.



Fig. 5.22. Boala Caroli

Tomografia computerizată abdominală cu vasografie a fost efectuată la toți copiii cu chist congenital de coledoc și s-a dovedit a fi utilă în diagnosticul chistului de coledoc, dar și în selectare tehnicilor chirurgicale, oferind informații referitor la relațiile anatomotopografice ale chistului.

La 8 (22,2%; ÎI 95% [8,6-35,8]) pacienți a fost efectuată scintigrafia hepato-biliară - o tehnică imagistică superioară ecografiei, dar cu un impact informativ în evaluarea postoperatorie a funcționalității anastomozei bilio-digestive.

Scanarea radionucleară a prezentat informații valoroase în diagnosticul diferențial și în selectarea tehnicii chirurgicale. Scintigrafia hepato-biliară dinamică a oferit informații concludente în diagnosticul CCC, în special pentru tipurile I și IV, dovedindu-se superioară ecografiei datorită capacității sale de a evalua atât pasajul preoperator, cât și funcționalitatea postoperatorie a stomei hepatico-jejunale. Principalul dezavantaj al acestei investigații constă în durata examinării sub anestezie orotraheală, necesitatea administrării alimentare în timpul anesteziei și utilizarea radiofarmaceuticului.

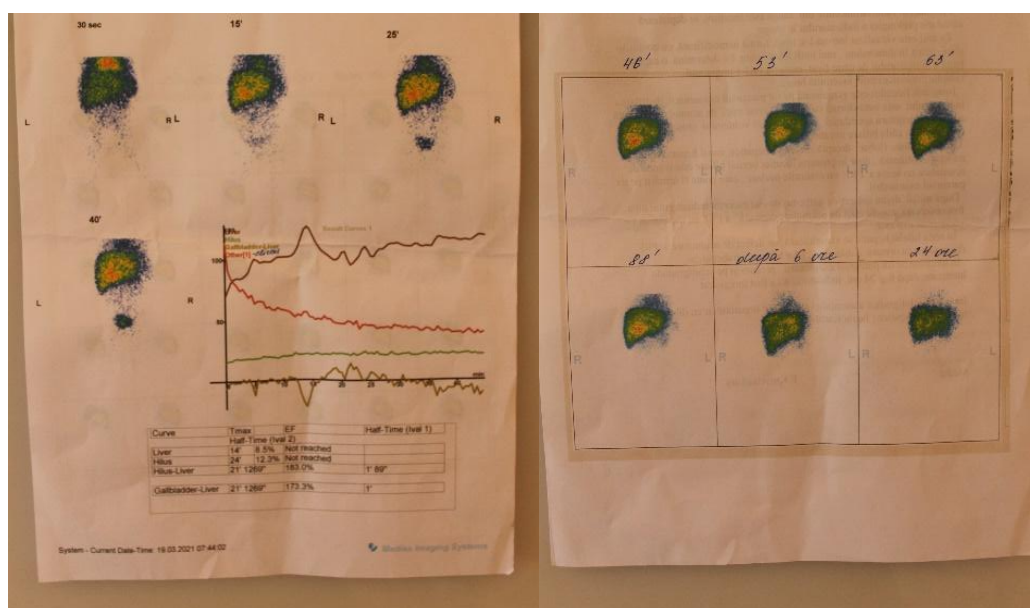


Fig. 5.23. Scintigrafie hepatică dinamică

În pofida numeroaselor studii referitoare la rolul drenajului percutan transhepatic în tratamentul chistului congenital de coledoc, noi nu am utilizat această metodă, preferând examinarea non-invazivă și tratamentul chirurgical.

Biopsia hepatică percutanată efectuată la 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți crescut substanțial riscul leziunilor biliare și a fost asociată cu apariția fistulelor biliare și a peritonitei, factori ce au limitat posibilitatea de a efectua un examen preoperator corect al pacienților cu CCC.

Diagnosticul tardiv al chisturilor congenitale de coledoc a prezentat modificări anatomostructurale și complicații asociate, ce încadrează această afecțiune în categoria bolilor cu impact major asupra morfologiei și funcționalității hepatocelulare.

Diagnosticul diferențial

Antenatal, diagnosticul diferențial al chistului congenital de coledoc prin ecografie abdominală a fost efectuat cu alte afecțiuni chistice intraabdominale precum:

- atrezia duodenala
- chist solitar renal pe dreapta
- atrezia biliară tip 1
- peritonita cu chist meconial gigant
- chistul de duplicație și chistul mezenteric

Postnatal, diferențierea chisturilor am realizat prin tehnici imagistice. Dezvoltarea progresivă a chistului în perioada intrauterină, precum și dilatarea ductelor biliare, sugerează mai degrabă prezența unui chist coledocian decât a atreziei biliare, însă diagnosticul diferențial poate fi dificil. În copilărie și adolescență, atunci când apare o formațiune chistică abdominală, este esențial să se excludă echinococoza hepatică, hidronefroza de gradul 5 pe partea dreaptă, tumori, chisturi ale mezoului, mărirea ganglionilor limfatici în limfogranulomatoză și limfomul.

În cazul chistului hidatic hepatic cu localizare în segmentul 4, diagnosticat la 1 pacient am realizat un diagnostic diferențial prin monitorizarea eozinofiliei pozitive, a rezultatelor pozitive la testul ELISA și a imaginii ecografice, care a oferit o claritate asupra situației.

Examinarea histologică a avut menirea de diferențiere a leziunilor pseudochistice, care apăr ca urmare a unei colangiopatii obstructive cronice, a stenozei congenitale a ductelor biliare. Astfel, distrugerea inflamatorie a căilor biliare și caracterul fermentativ al bilei extravazate duc la formarea cavităților chistice, căptușite cu țesut granular inflamator, care, în majoritatea cazurilor, conțin săruri biliare. Este important de menționăm că, histologic, se evidențiază distrugerea hepatocitelor, cu variații în funcție de vârsta copilului, debutând cu inflamația ușoară cu fibroză a spațiilor periportale până la ciroză. Peretele chistului este alcătuit în principal din țesut fibros dens, cu caracteristici ce variază în funcție de vârsta copilului, și țesut muscular neted cu distribuție

neuniformă. Suprafața chistului a prezentat un aspect granular și aspru, iar peretele este fibrozat, rigid, cu stenoză evidentă în porțiunea distală.



Fig. 5.24. CCC Todani IV

Diferențierea diagnostică în chistul congenital de coledoc este relevantă prin aprecierea tacticii medico-chirurgicale atât pre cât și intraoperatorii. Deseori în ACB este prezenta formațiune chistică în poarta hepatică, limfocel, echinococ, etc. fapt ce necesită diferențierea diagnostică și aprecierea corectă a tacticii de tratament.

5.3. Tratamentul medico-chirurgical al CCC

Indiferent de stadiul diagnosticării, excizia completă a chistului a fost indicație absolută, însă prognosticul a rămas dificil în prezența complicațiilor, precum colangita, angiolita, hipertensiunea portală, litiaza biliară, ciroza biliară, pancreatita acută, compresia organelor adiacente e.t.c.

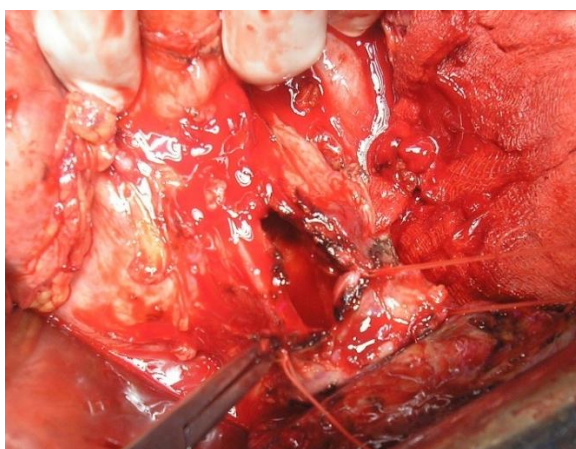


Fig. 5.25. Disecția și prepararea chistului coledocian

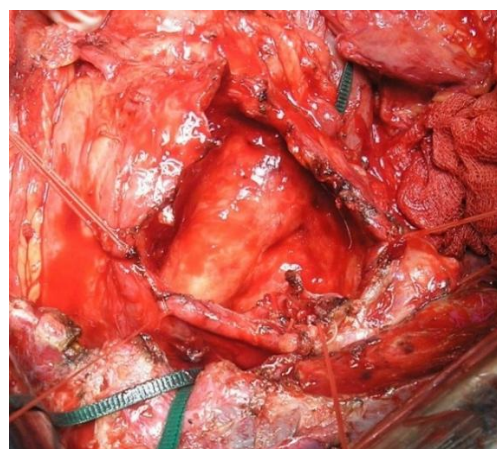


Fig. 5.26. Prepararea chistului din interior

Cercetările studiului dat au demonstrat că tratamentul conservator, cât și intervenția chirurgicală la etapele tardive ale chistului coledocian, au prezentat un risc crescut de asociere a complicațiilor, precum concreșterea cu vena portă și artera hepatică, diagnostic apreciată la 24 (66,6%; ÎI 95% [51.26-82.08]) pacienți, compresia venei porte 8 (22,2%; ÎI 95% [8.64-35.80]) pacienți. Selectarea timpului optimal a tratamentului chirurgical în primul an de viață a copilului a fost raportat la asocierea sindromului de colestază și dimensiunile chistului ce nu depășesc 5 cm. Sindromul de colestaza marcat la 3 (8,33%; ÎI 95% [0.00-17.35]) pacienți și depășirea dimensională la 5 (31,8%; ÎI 95% [2.60-25.18]) pacienți au servit ca indicații absolute pentru intervenția chirurgicală în primul an de viață. Tactica chirurgicală a constat în excizia definitivă a chistului congenital de coledoc și aplicarea bilioenterostomei pe ansa Roux (în funcție de tipul chistului), tratamentul afecțiunilor biliare intrahepatice și extrapancreatice, iar în 3 cazuri a fost indicat transplantul hepatic, condiționat de dereglările ireversibile în parenchimul hepatic. Tehnica anterioară de drenare chistoenterică, utilizată în trecut, a fost urmată de complicații severe pe parcursul vieții pacientului precum sindrom algic pronunțat la 18 (50%; ÎI 95% [36,67-66,33]) pacienți, pancreatită acută a fost asociată la 6 (16,6%; ÎI 95% [4.50-28.84]) pacienți și 9 (25%; ÎI 95% [10,85-39,15]) pacienți cu icter colestatic.

Menționăm că tratamentul medico-chirurgical necesită o abordare individualizată în funcție de tipul leziunii:

Tip I - excizia completă cu anastomozarea canalului hepatic comun cu ansa jejunală Y a la Roux, pentru restabilirea pasajului biliar (Fig. 5.27);

Tip II - exereza diverticulului coledocian și sutura implantării coledociene sub protecția unui drenaj Kehr;

Tip III - rezecția coledococelului prin duodenotomie și reimplantarea în coledoc;

Tip IV - excizia dilatației chistice a CBP, hepatico-jejunostomie, asociată cu rezecție hepatică în cazul dilatațiilor intrahepatice unilaterale;

Tip V (boala Caroli) – transplant hepatic.

În prezența unui proces aderențial sever, a fost efectuată o incizie transversală a peretelui anterior al chistului coledocian pentru a vizualiza peretele posterior din interior, facilitând astfel eliberarea chistului fără a traumatiza țesuturile adiacente (fig. 5.25-5.27).

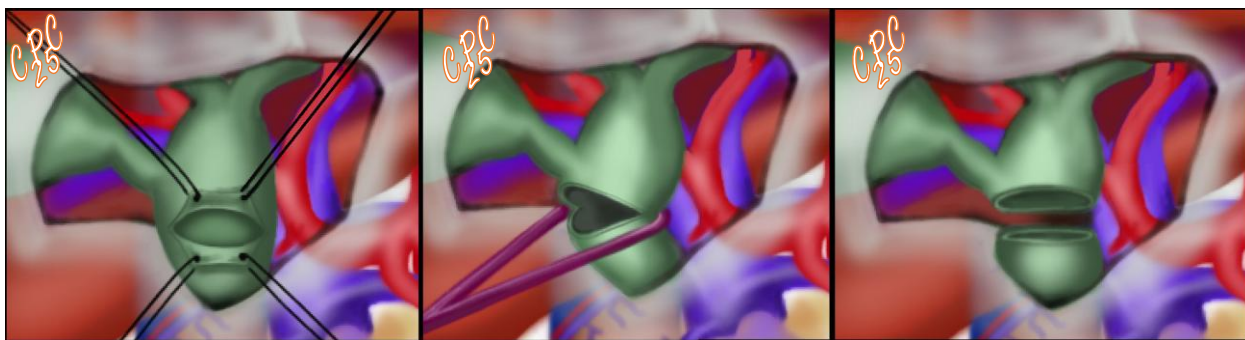


Fig. 5.27. Etapele exciziei CCC Todani 1

Prezența la 3 (8,33%; ÎI 95% [0.00-17.35]) pacienți adolescenți a unui chist complicat cu un proces inflamator avansat și aderențe dense a necesitat efectuarea chistectomiei parțiale, cu excizia a mucoasei chistice și deepitelizarea acesteia, păstrând peretele posterior care a fost coagulat cu plasmalgon. Tactica dată a fost selectată în scopul profilaxiei unui accident intraoperatoriu urmat de hemoragii masive.

La 4 (11,11%; ÎI 95% [0.84-21.38]) pacienți cu tipul fusiform al chistului coledocian, excizia ductului biliar comun distal a fost complicată din cauza lărgirii acestuia la nivelul joncțiunii ductale pancreaticobiliară. Excizia acestuia a fost complicată cu pancreatită acută postoperatorie. (fig 5.28)

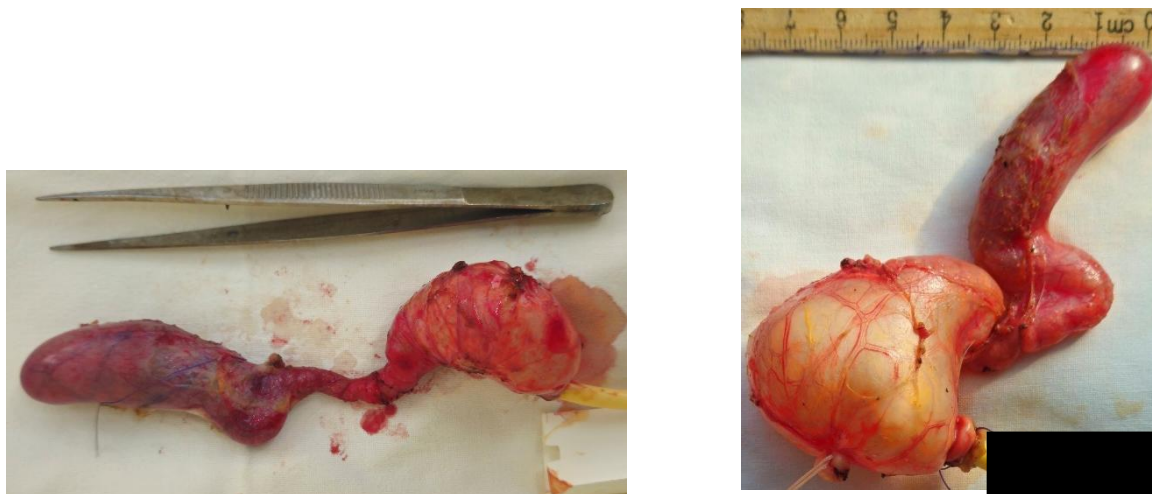


Fig. 5.28. Macropreparat postoperator CCC Todani 1a

Rezecția porțiunii distale la joncțiunea biliopancreatică a fost dificilă la 2 (5,55%; ÎI 95% [0.00-13.05]) pacienți, iar pentru prevenirea pancreatitei postoperatorii și a chistului rezidual, ductul biliar comun a fost rezectat cât mai aproape de joncțiunea ductală pancreaticobiliară. Urmărit de lavajul căilor biliare distal și proximal (fig.5.29)

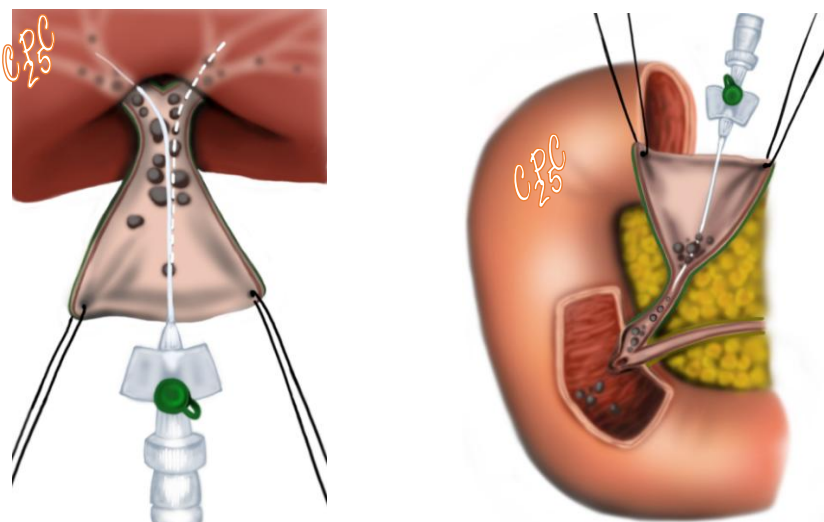


Fig. 5.29. Lavajul porțiunilor proximală și distală a CCC

Excizia ductului hepatic comun a fost realizată la nivelul calibrului normal, unde a fost efectuată biliojejunostomie pe ansa Roux.

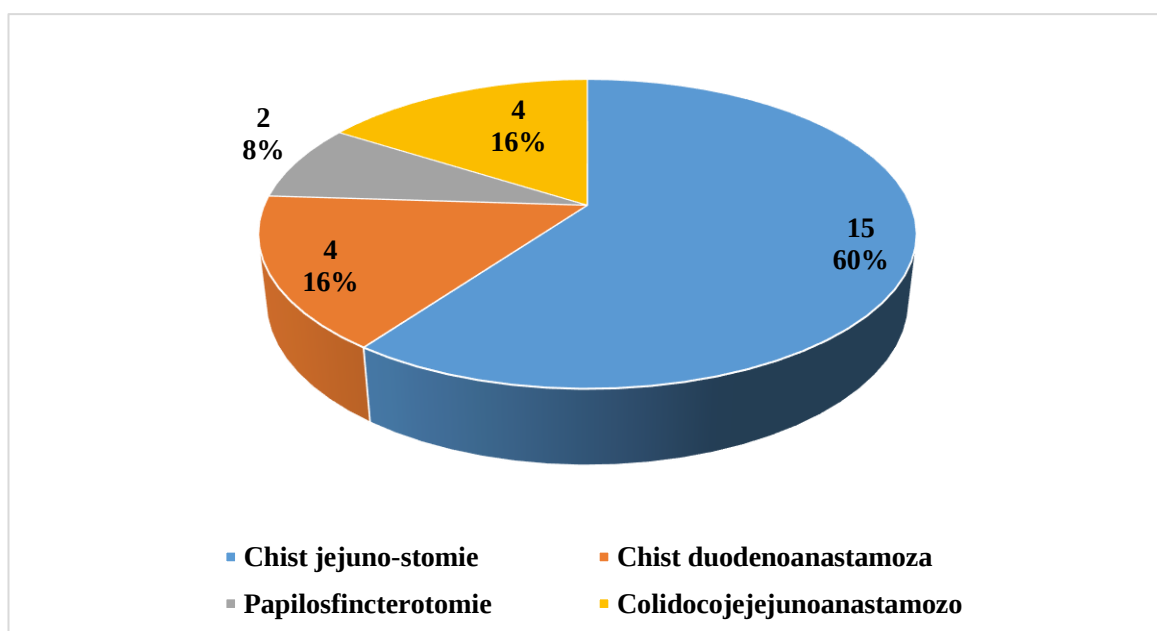


Fig. 5.30. Distribuția pacienților cu CCC conform tratamentului chirurgical

Din studiul realizat reiese că selectarea tacticii medico-chirurgicale depinde în mare măsură de precocitatea diagnosticării, dimensiunile chistului și caracterul complicațiilor intra- sau postoperatorii.

La toți 36 pacienți supuși intervenției chirurgicale, intraoperator s-a efectuat contrastarea cu Ultravist 370 a căilor biliare. La 21 (58,3%; ÎI 95% [42,22-74,44]) de pacienți s-a realizat colecistocolangiografia și la 15 (41,7%; ÎI 95% [25,6-57,8]) pacienți – chistcolangiografia.

Inițial 7 (19,4%; ÎI 95% [6,5-32,4]) pacienți au fost operați cu hepatojejunanastamoză, la 16 (44,5%; ÎI 95% [25,6-65,9]) – chist jejunoanastamoză, la 4 (11,1%; ÎI 95% [0,8-21,4]) pacienți – chist duodenoanastamoză, la 4 (11,1%; ÎI 95% [0,8-21,4]) pacienți s-a efectuat portoenterostomie, la 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți cu formă Todani 3 au beneficiat de papilosfinterotomie endoscopică, fiind exclusă staza biliară, cu o dinamică pozitivă, la 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți a fost efectuat transplant hepatic, 1 (2,77%; ÎI 95% [0,0-8,15]) pacient decedat neoperat.

Ulterior 14 (38,8%; ÎI 95% [22,95-54,83]) pacienți, operați inițial cu chistjejunostomie, au fost reoperați aplicându-se la 12 (33,3%; ÎI 95% [17,92-48,74]) hepatojejunanastamoză pe ansa Roux și la 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) portenterostomie. La 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți operați inițial cu chistduodenoanastamoză a fost aplicată hepatojejunostomie pe ansa Roux în Y. 4 (11,1%; ÎI 95% [0,8-21,4]) pacienți au depășit vârsta de 18 ani, și operați la chirurgia vîrstnicului.

Corelarea topoanatomică al CCC are un rol important în selectarea procedurii de tratament medico-chirurgical. În CCC extrahepatic, la 28 (77,8%; ÎI 95% [64,2-91,4]) cazuri s-a aplicat stoma bilio-digestivă. În cazul aprecierii chistului de coledoc Todani IV, diagnosticat la 8 (22,2%; ÎI 95% [8,6-35,8]) pacienți, dintre care la 6 (16,7%; ÎI 95% [4,5-28,8]) pacienți s-a aplicat portoenterostomia, dintre care 2 reoperați după chistjejunostomie, iar la 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți transplantul hepatic.

La 7 (19,4%; ÎI 95% [6,5-32,4]) pacienți a fost diagnosticată colangita de reflux, colelitiază intraductală, hipertensiune portală intrahepatică, cât și modificări biliare secundare.

Intraoperator, a fost înregistrat un accident la prepararea chistului de coledoc de hilul vascular, cu lezarea venei portă, care ulterior a fost suturată (Prolen 7/0).

În selectarea tacticii medico-chirurgicale, am convenit ca lungimea ansei Y a la Roux nu depășește 20-25 cm, nefiind utilizate valvele antireflux. Găsim oportună ideea lungimii ansei intestinale de 20-25 cm și fiind explicată prin creșterea acesteia odată cu dezvoltarea copilului. La aplicarea portoenterostomie derivația terminolaterală este aplicată sub unghi de 60 grade cu aplicarea suturilor pe o lungime de 5 cm proximal de anastomoză. Analiza studiului a demonstrat că frecvența colangitelor postoperatorii a fost mai rar întâlnite la utilizarea acestui procedeu.

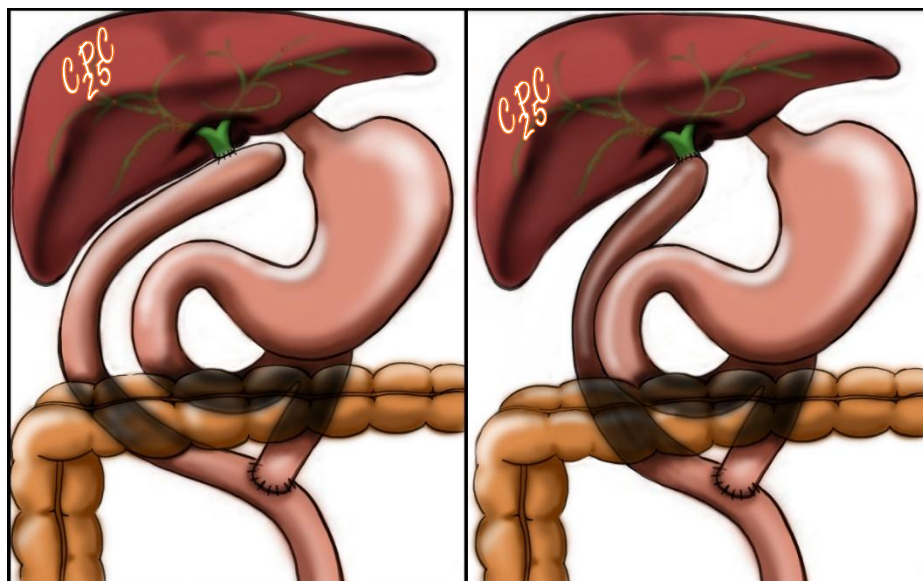


Fig. 5.31. Hepatico-jejuno-anastomoză T-L și T-T în CCC Todani I, IVb

Continuitatea studiului dat a fost dictată de acumularea de informații cu referire la diagnosticul precoce, selectarea unei tactici medico-chirurgicale și prezentarea complicațiilor pre- și postoperatorii. 10 (27,8%; ÎI 95% [13,1-42,4]) pacienți cu CCC, au fost diagnosticați ocazional la ecografia abdominală și 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți apreciați intraoperator, stare confundată cu o formațiune chistică solitară-abdominală intra/retroperitoneală sau chiar un chist parazitar. La 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți, CCC a prezentat o evoluție negativă, asociind hipertensiunea portală, litiază chistică, colangită. Ținem să menționăm că pentru formele Todani IV, excizia completă a chistului are un prognostic rezervat. Asociere bolii Caroli cu alte malformații chistice congenitale: polichistoză renală, pulmonară, pancreatică, cerebrală are un prognostic rezervat și impune o rezolvare multidisciplinară.

Reintervenții chirurgicale au fost efectuate la 16 (44,5%; ÎI 95% [25,6-65,9]) pacienți dintre care 14 (38,8%; ÎI 95% [22,95-54,83]) pacienți după colecistojejunoanastomoză și 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți după colecistoduodenoanastomoză. Reintervenția chirurgicală a constat în excizia chistului și a fistulei biliodigestive cu aplicarea hepaticointeroanastomozei pe ansa Y, A la Roux.

Evoluția postoperatorie la 9 (25,0%; ÎI 95% [10,9-39,1]) pacienți a fost favorabilă pe termen lung, dintre care 7 (19,4%; ÎI 95% [6,52-32,36]) pacienți cu hepatojejunoanastomoză și 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți după portoenterostomie. La un pacient a fost înregistrată o fistulă biliară care s-a închis de sine stătător în 68 zile. La 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți reoperați după colecistojejunoanastomoză, periodic s-au înregistrat pusee de colangită manifestate

prin dureri în regiunea epigastrică și creșterea ușoară a bilirubinei preponderent din contul fracției directe, care au fost rezolvate prin tratament conservativ.

Tipul Todani 5 (boala Caroli) a fost înregistrată la 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți. La 3 (8,3%; ÎI 95% [0,0-17,4]) pacienți a fost indicat transplantul hepatic de la donator viu (tata). Un (2,8%; ÎI 95% [0,0-8,1]) pacient după portoenterostomie a decedat și pentru unul a fost contramandat transplantul în legătură insuficiență poliorganică.

La un copil decedat după portoenterostomie (operația Kasai), a fost confirmat histopatologic boala Caroli,.

La 3 (8,3%; ÎI 95% [0,0-17,4]) pacienți născuți cu CCC Todani 1, excizia chistului a debutat cu aspirația conținutului chistic pentru a facilita rezecția transversală și pregătirea pereților într-un mod mai facil. Ținem să menționăm că această tactică a fost posibilă în cazul unui proces aderențial diminuat și pereții chistului bine conturați. La 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți a fost apreciată prezența ducturilor accesorii și o deviere de confluență ale ductului hepatic care a dictat prepararea minuțioasă a arterei hepatice și venei porte, atât pe partea proximală, cât și pe cea distală. Exereza chistului dat a fost efectuată superior joncțiunii coledoco-pancreatice, cu suturarea dublă a bontului. Evaluarea și lavajul în partea distală și proximală a ductului a fost obligatorie pentru îndepărtarea dopurilor proteice din coledoc și a calculilor în scopul evitării complicațiilor postoperatorii. Tratamentul medicamentos, individualizat de la caz la caz, a inclus repleția dereglărilor homeostatice, profilaxia colangitelor postoperatorii și a coagulopatiilor, administrarea colereticilor, hepatoprotectoarelor și antioxidanților.

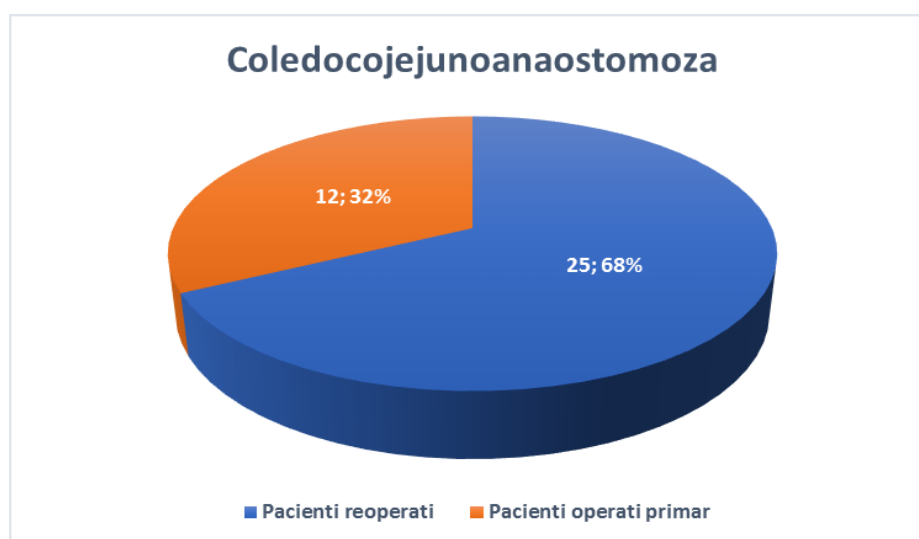


Fig. 5.32. Coledocojejunoanastomoza în CCC

La 3 (8,3%; ÎI 95% [0,0-17,4]) pacienți de vârsta sugarului, a fost efectuată anastomoza termino-terminală - hepatojejunostomiei Roux-en-Y. Această realizare a fost posibilă la 1 (2,77%; ÎI 95% [0,0-8,15]) pacient cu rezecția unghiulară a ductului hepatic comun și la 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți când raportul dintre diametrele ductului hepatic comun și jejunul Roux-en-Y proximal la poziția propusă a anastomozei a fost de 1 la 2,5.

Sacul orb în anastomoza termino-laterală realizată la 17 (47,2%; ÎI 95% [30,91-63,53]) pacienți nu a depășit 5 cm având ca scop prevenirea colecțiilor biliare, a colestazei și formării ulterioare a calculilor la nivelul hepatojejunostomiei. Remodelarea hepatojejunostomiei la 4 (11,1%; ÎI 95% [0,8-21,4]) pacienți a fost condiționată de colangită, colestaza, dar și formarea calculilor în sacul orb intestinal.

Analiza studiului realizat ne indică și necesitatea preparării individualizate a ansei Roux-en-Y, reieșind din vârsta pacientului, masa corporală, în special la nou-născuți și copii de vârstă fragedă. Asocierea unui surplus de ansă Roux, care crește pe parcursul vieții, poate duce la stază biliară în ansa Roux și în sistemul hepatobiliar, favorizând refluxul enterocolidocian, litiază și colangită. Lungimea ansei Roux nu trebuie să depășească 20 cm pentru sugar, 25 cm pentru preșcolari și școlari, iar pentru adolescenți - de 30 cm, fapt ce contribuie la localizarea naturală a jejun-jejunostomiei în flexura splenică pe o perioadă de durată postoperator.



Fig. 5.33. Multiple concremente din lumenul căilor biliar superioare la copil de 1.5 ani

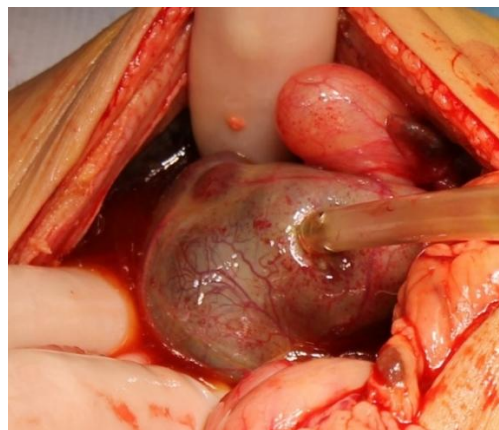


Fig. 5.34. Aspirația conținutului chistic

Reintervențiile efectuate la 16 (44,5%; ÎI 95% [25,6-65,9]) pacienți au demonstrat că în cazul în care lungimea ansei Roux-en-Y a depășit 30 cm, anastomoza jejun-jejunală devine perpendiculară sau chiar poate fi menajată în unghi obtuz, fapt ce a favorizat apariția

complicațiilor postoperatorii, dilatarea ansei jejunale și progresia stazei biliare în ansa Roux-en-Y.



Fig. 5.35. Mobilizarea chistului

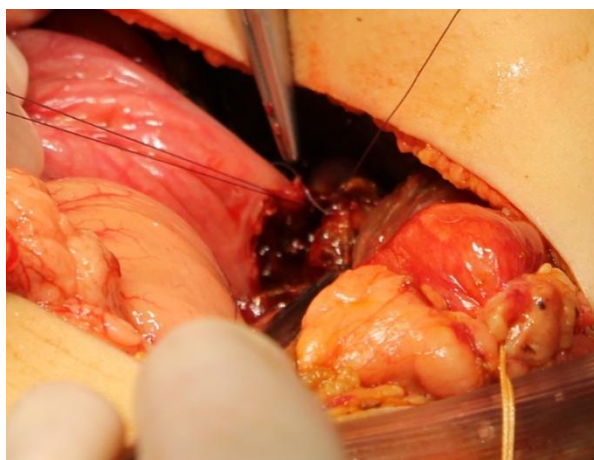


Fig. 5.36. Efectuarea portoenterostomiei

Todani 4

Exereza completă a chistului CCC și a pereților alterați, lipsiți de fibre musculare, urmată de hepaticojejunanastomoză pe ansa Y a la Roux, previne staza biliară, colangitele bacteriene recurente, litiaza biliară pigmentară și reduce riscul de malignizare, evitând, refluxul duodeno-gastric frecvent întâlnit în anastomozele coledoco-duodenale și gastritele alcaline.

Intervenția chirurgicală este complexă și riscantă din punct de vedere tehnic, din cauza aderării peretelui posterior al chistului la vena porta și artera hepatică. Deschiderea și rezecția completă a chistului a început cu extirparea transversală. Se va aprecia deschiderea ductelor biliare principale proximale pentru a determina limita de rezecție a chistului. În cazul dificultăților intraoperatorii, se va efectua excizia mucoasei porțiunii distale a chistului, pentru a preveni lezarea ductului pancreatic, arterei hepatice și venei porte. Pentru a evita staza biliară în capătul orb și a preveni ocluzia intestinală cauzată de acesta, a fost preferă anastomoza termino-terminală.

În dilatarea intrahepatică a ductelor biliare complicată cu stenoza coledocului sau în procesele inflamatorii severe ale coledocului, întâlnite preponderent la adolescenți, a fost efectuată hepatoenterostomia la 7 (19,4%; ÎI 95% [6,52-32,36]) pacienți la nivelul hilului hepatic. Indiferent de modalitatea de aplicare a anastomozei la copiii cu vârsta până la un an, reconstrucția biliară a fost necesară în 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți, din cauza dimensiunilor mici ale anastomozei. Reconstrucția a fost realizată prin rezecția parțială a gurii stomei, dar acest proces poate duce la stenoza luminală a coledocului din cauza fibrozei provocate de procesele inflamatorii recurente. Totodată, în toate cazurile, aplicarea anastomozei termino-terminale și a drenajului direct au fost prioritare în reducerea riscului de stenoză biliară.

Boala Caroli (Tipul V CCC) a necesitat o abordare medico-chirurgicală selectivă și individualizată, în funcție de extinderea procesului malformativ. În forma localizată segmentară a bolii Caroli, se impune efectuarea unei rezecții segmentare atipice. Exereza segmentară atipică este posibilă în cazurile în care boala Caroli este localizată într-un singur lob, frecvent în lobul stâng. Hemihepatectomia stângă sau dreaptă poate oferi rezultate excelente, în timp ce în cazul afectării difuze a parenchimului hepatic, transplantul hepatic ortotopic devine recomandarea principală. În afecțiunile asociate cu boala Caroli și fibroza hepatică congenitală (boala Grumbach), când se asociază hipertensiunea portală, intervenția chirurgicală devine contraindicată, iar soluția medicală unică rămâne transplantul hepatic.

Piese intraoperatorii la examenul histopatologic au relevat modificări fibrotice severe, însoțite de o reacție inflamatorie acute sau cronice, atât la nivel perimural, cât și intramural, cu dispariția epitelului biliar din peretele chistului.

Dimensiunile chisturilor au variat în funcție de cantitatea de bilă reținută. În studiul nostru au fost chisturi extrahepatice cu dimensiune de 5 - 17 cm, cu o cantitate de bilă de la 15 ml până la 750 ml, și prezentau o suprafață grosolan-granulară, perete fibros cu stenoză endoluminală distală. Prezența anomaliilor congenitale a căilor biliare au fost caracterizate prin ectazii la nivelul căilor biliare principale, modificări multiple morfogenetice și dereglarea drenajului fluxului biliar, determinate de obstrucția sau strangularea căilor biliare principale, au fost mai evidente la 20 (55,5%; ÎI 95% [73,20-100]) pacienți cu CCC simptomatici. În 23 (63,8%; ÎI 95% [48,21-79,57]) de pacienți, localizarea a fost între ductul biliar comun și ductul Wirsung.

Estimările citologice efectuate la 34 (94,4%; ÎI 95% [86,95-100]) de pacienți au confirmat originea fibroasă a peretelui chistic, urmată de stenozarea distală – o trăsătură comună pentru CCC (Fig. 5.37).

Histopatogenetic la 6 (16,7%; ÎI 95% [4,5-28,8]) pacienți nu s-a atestat un proces inflamator al peretelui chistic în diverse stadii. La etapele cercetării date nu au fost înregistrată malignizarea chisturilor de coledoc.

În studiul dat, la 21 (58,3%; ÎI 95% [42,22-74,44]) de pacienți chistul congenital de coledoc s-au depistat calculi pigmentari, de culoare brună, cu localizare chistică și la nivelul căilor biliare principale. Prezența calculilor biliari a fost rezultat stazei variabile a bilei și a acțiunii bacteriene, care determină deconjugarea bilirubinei și formarea calculilor pigmentari în arborele biliar, fiind totodată cauză a colangitei acute. La 6 (16,7%; ÎI 95% [4,5-28,8]) pacienți chistul coledocian a fost asociat cu alte variații pancreatobiliare ca confluența dintre ductul Wirsung și coledoc, dilatarea intrahepatică a ductului biliar cu sau fără stenoză pe traiect, și grad variabil de fibroză hepatică.

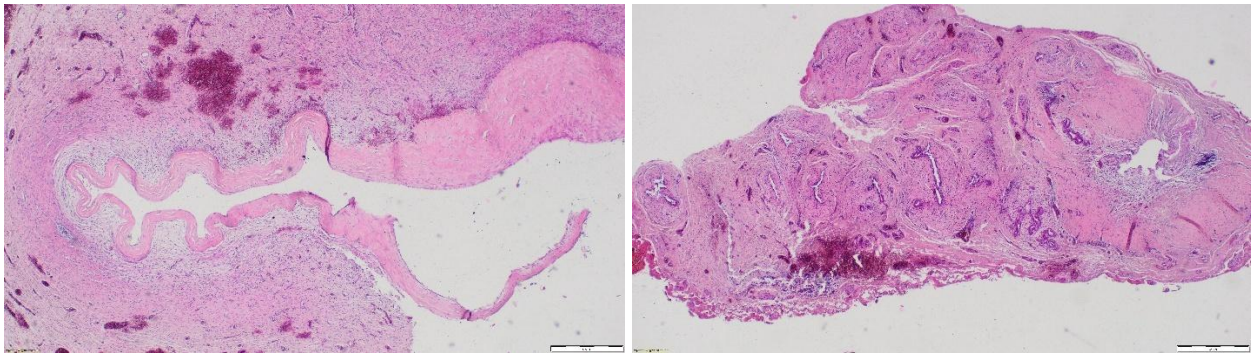


Fig. 5.37. Colecist cu mucoasa hipertrofiată, hialinoza, reminiscențe de structuri glandulare mici chistice. Chist de coledoc cu pereți îngroșați și multiple structuri dispersate cu pattern microductal (H&E, x200).

Evoluția sinestatatoare a chistului coledocian congenital, ca urmare a complicațiilor evidente, prezintă un caracter grav în cazurile netratate sau tratate conservator, subliniind necesitatea unei intervenții chirurgicale radicale pentru acești pacienți. În cazul nou-născuților cu chist coledocian, îngrijiri medicale speciale și suport nutrițional, atât pre-, cât și postoperatorie, sunt esențiale pentru supraviețuirea pacienților. De asemenea, menționăm că, la 1 (2,77%; ÎI 95% [0,0-8,15]) pacient cu CCC Todani 4a au fost indicații de a interveni chirurgical prompt pentru asigurarea drenării conținutului biliar, deși chistul coledocian congenital nu reprezintă o urgență chirurgicală majoră. Acest caz a impus el impune un diagnostic bine argumentat, selectarea tacticii intraoperatorii și realizarea intervenției chirurgicale într-un centru specializat, de specialiști cu experiență în domeniu. În pofida tratamentului chirurgical starea pacientului s-a agravat progresiv, complicată cu colangită bacteriană. A fost recomandat transplantul hepatic însă pacientul s-a decompensat și a decedat.

Realizarea anastomozei într-un canal lipsit de epiteliu, cu un perete sclerosat și lipsit de fibre musculare, în contextul inflamației cronice, a favorizat apariția stenozelor la nivelul anastomozei, necesitând adesea reintervenții chirurgicale. Icterul obstructiv însoțit de angiocolită supurativă, chiar și în absența calculilor, s-a complicat cu insuficiență hepato-renală și stare septică. În urma studiului am constatat Aceste derivații biliodigestive, chiar și atunci când sunt efectuate pe un traiect larg, au ajuns în majoritatea cazurilor la stenoze din cauza structurii alterate a peretelui chistului, lipsit de epiteliu, ceea ce a fost un obstacol al drenajul biliar și a menținut colestaza biliară.

Postoperator, indiferent de tactica chirurgicală au fost înregistrate angiocolitele curente la 24 (66,6%; ÎI 95% [51,26-82,08]) de bolnavi, ciroza biliară la 1 (2,77%; ÎI 95% [0,0-8,15]) pacient, pancreatite acute la 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți, hipertensiune portală la 2 (5,6%; ÎI 95% [0,0-13,0]) pacienți, litiază coledociană la 6 (16,7%; ÎI 95% [4,5-28,8]) pacienți, procese

aderențiale în spațiul prehepatic la 16 (44,5%; ÎÎ 95% [25,6-65,9]) pacienți. Menționăm că, monitorizare atentă pe parcursul copilăriei este esențială în profilaxia complicațiilor postoperatorii și ameliorarea calității vieții acestor pacienți.

În scopul vizualizării permeabilității ductelor biliare, investigarea canalului comun pancreatobiliar, a ductului pancreatic, evitarea stenozelor în partea distală și depistarea calculilor atât în partea distală cât și în partea proximală a căilor biliare, la 4 (11,1%; ÎÎ 95% [0,8-21,4]) pacienți a fost efectuată examenul endoscopic intraoperator. Metoda a fost informativă în detectarea prezenței stazei și a sedimentului biliar, permițând evacuarea detritusului din tractul biliar la toți 4 (11,1%; ÎÎ 95% [0,8-21,4]) pacienți. Endoscopia intraoperatorie s-a dovedit a fi superioară examenului ecografic sau radiologic preoperator ceea ce nu poate fi identificat în cadrul examenului ecografic sau radiologic preoperator. Endoscopia intraoperatorie devine esențială în timpul exciziei chistului congenital de coledoc. În endoscopia căilor biliare nedilate, am utilizat un fibroscop flexibil fin (1,9-2,0 mm) cu un canal pentru irigare în vederea identificării sistemului ductal pancreatic și biliar în timpul exciziei chistului. În cazul chistului coledocian de tip fusiform, endoscopia intraoperatorie a permis rezecția porțiunii pancreatice a ductului fără riscul de traumatizare sau apariția pancreatitei recurente, calculogenezei și carcinomului.

Tehnologiile moderne n-a permis să efectuăm exereza chistului congenital de coledoc laparoscopic la 5 (13,9%; ÎÎ 95% [2,6-25,2]) pacienți dintre care 2 (5,6%; ÎÎ 95% [0,0-13,1]) după chistoduodenanastomoză. Avantajele chirurgiei clasice datorită posibilităților de vizualizare intraoperatorie, a timpului intervenției chirurgicale și a riscurilor mai scăzute de complicații postoperatorii au stat la baza selectării tacticii medico chirurgicale. Până în prezent, nu există o statistică bine argumentată cu privire la rezultatele pe termen lung ale tratamentului minim-invaziv, dar în urma studiului am constatat că aceasta prerogativă aparține chirurgilor cu experiență în chirurgia laparoscopică, care pot obține rezultate la fel de bune ca și în cazul intervențiilor chirurgicale deschise.

Totodată, dezavantajele tratamentului endoscopic au fost durată mai lungă a operației și costurile mai mari, însă acestea au fost compensate de o perioadă mai scurtă de spitalizare postoperatorie. În prezent susținem tactica mixtă de tratament endoscopic și laparotomie mini chirurgicală, având avantaje exciziei laparoscopice și celor ale tratamentului deschis:

- Vizualizarea intraoperatorie extinsă a celor mai mici elemente, asigurând astfel o acuratețe chirurgicală deosebită;
- Diminuarea semnificativă a pierderilor de sânge intra și postoperator;
- Reducerea durerilor postoperatorii;

- Revenirea precoce a tranzitului intestinal;
- Reluarea alimentației orale în 4 zile postoperator;
- Reducerea procesului aderentă;
- Recuperarea postoperatorie satisfăcătoare;
- Reintegrarea socială precoce.

5.4. Concluzii și sinteză la capitolul 5

1. Chistul congenital de coledoc (CCC) reprezintă o anomalie congenitală a căilor biliare, preponderent în populația pediatrică, fiind mai frecvent întâlnită la genul feminin. Patologia poate rămâne asimptomatică o perioadă îndelungată, iar simptomatologia devine evidentă odată cu progresia complicațiilor.
2. Etiopatogenia chistului coledocian congenital (CCC) rămâne un proces complex și incomplet elucidat, având la bază factori multipli de ordin embriologic, anatomic și fiziopatologic. Aceste modificări patogenice constituie substratul dezvoltării complicațiilor severe, precum colangita recurentă, coledocolitiaza și, în cazuri evolutive, transformarea malignă în colangiocarcinom. Înțelegerea aprofundată a acestor mecanisme contribuie esențial la stabilirea unui diagnostic precoce, a unei conduite terapeutice corecte și la reducerea morbidității asociate CCC.
3. Tabloul clinic variază în funcție de vârstă și stadiul evolutiv al bolii, menționând forma asimptomatică la populația pediatrică. Manifestările principale în forma simptomatică este icterul colestatic, durerile epigastrice recurente și episoadele repetate de colangită. În cazurile avansate, CCC poate asocia hipertensiune portală, insuficiență hepatică și ciroză biliară secundară.
4. Diagnosticul CCC se bazează pe evaluarea imagistică de înaltă performanță, ecografia abdominală fiind metoda de primă intenție pentru detectarea dilatărilor ductale. Colangio-RMN-ul oferă informații esențiale privind anatomia căilor biliare și clasificarea malformației, iar scintigrafia hepato-biliară este utilă în aprecierea impactului funcțional asupra ficatului.
5. Tratamentul chirurgical al chistului congenital de coledoc (CCC) este determinat de forma specifică conform clasificării Todani și include: pentru tipurile I, II și IV, excizia chirurgicală completă a formațiunii chistice, urmată de reconstrucția prin hepatico-jejunoanastomoză pe ansa Roux-en-Y; pentru tipul III, se recomandă papilosfincterotomia endoscopică.

6. În CCC Todani V (Boala Caroli) lobulară/segmentară se efectuează rezecția hepatică segmentară/lobulară. În cazurile de chisturi intrahepatice extinse bilobular (Caroli V) și apariția complicațiilor severe în urma tratamentului chirurgical complicate cu HTP și varice esofagiene sunt indicații pentru transplantul hepatic.
7. Monitorizarea postoperatorie este esențială pentru depistarea precoce a complicațiilor tardive, incluzând stricturile biliare, litiaza reziduală și riscul de malignizare. Pacienții necesită supraveghere clinică și imagistică periodică pe termen lung, având în vedere riscul persistent de colangiocarcinom chiar și după excizia chirurgicală completă a chistului.

6. HIPERTENSIUNEA PORTALĂ LA COPII

6.1. Caracteristica de ansamblu a copiilor cu hipertensiune portală

Hipertensiunea portală la copil constituie o entitate nosologică distinctă, cu manifestări fiziopatologice și clinice caracteristice copilului ca rezultat al prezenței unui obstacol preponderent prehepatic sau a unui aflux sanguin sporit condiționat de prezența unei fistule arterio venoase, ce influențează semnificativ și diferențiat tactica medico chirurgicală și prognosticul. Înțelegerea acestor mecanisme este esențială pentru stabilirea conduitei diagnostice și terapeutice adecvate în patologia portală pediatrică.

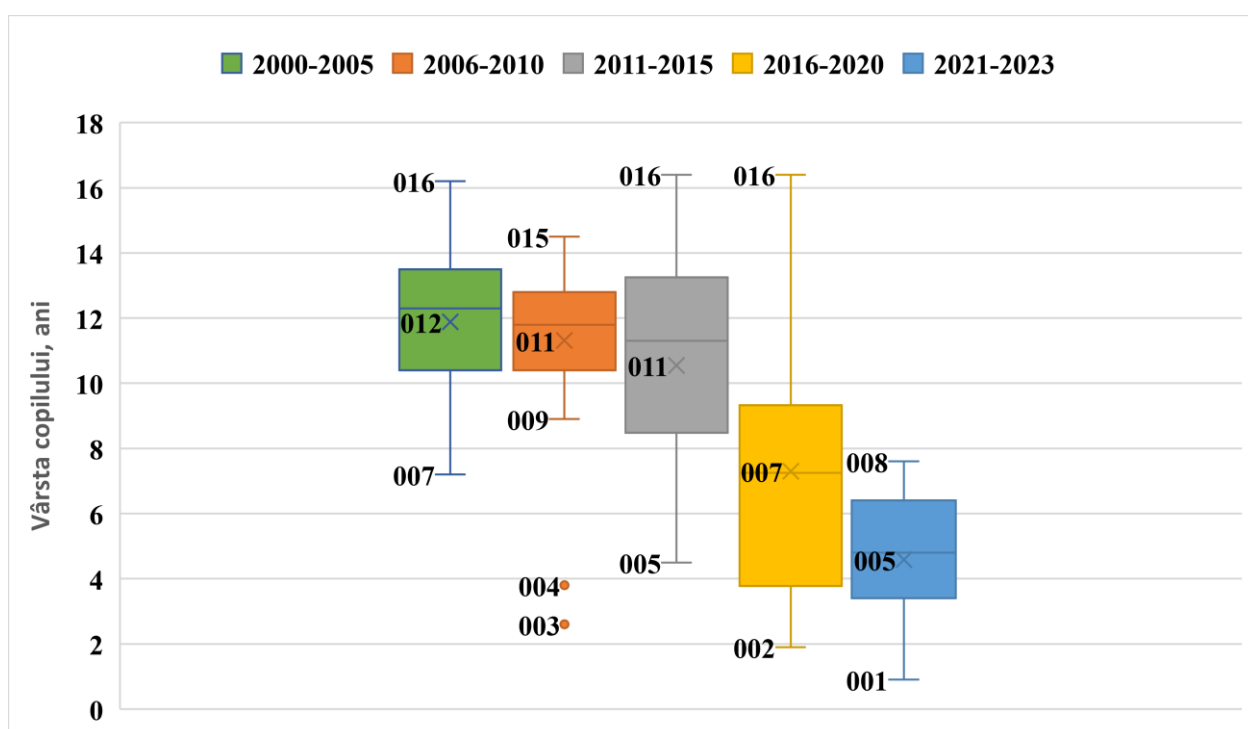


Fig. 6.1. Diagnosticarea HTP după vârstă

Datele epidemiologice a 187 pacienți incluși în studiu constată o diferență de vârstă la timpul diagnosticării pacienților cu hipertensiunii portală. Astfel pentru perioada anilor 2000-2015, a fost caracteristică diagnosticarea hipertensiunii portale preponderent pentru vârsta 8.4-13.5 ani cu mediana 11.3 ani și intervalul intercuartilic egal cu 1 an, iar pentru anii 2016-2023 a fost caracteristic vârsta de 3.8-9.2 ani, cu mediana de 6 ani și intervalul intercuartilic egal cu 1 an (fig 6.1.). Acest fapt indică la un diagnostic precoce datorită elaborării unui program de examinare a pacienților cu manifestări clinice primare ale hipertensiunii portale.

În studiul dat pe perioada anilor 2000-2023 au fost evaluați 187 pacienți cu diverse forme de HTP.

Au prevalat copiii din mediul rural – 106 (56,7%; ÎÎ 95% [49,6-63,8]) pacienți din care genul feminin – 61 (32,6%; ÎÎ 95% [25,9-39,3]), față de cel masculin 45 (24,1%; ÎÎ 95% [17,9-30,2]). Din mediul urban au fost diagnosticați 81 (43,3%; ÎÎ 95% [36,2-50,4]) de pacienți, dintre care 46 (24,6%; ÎÎ 95% [18,4-30,8]) pacienți de genul feminin și 35 (18,7%; ÎÎ 95% [13,1-24,3]) pacienți de genul masculin (fig 6.2-6.3.).

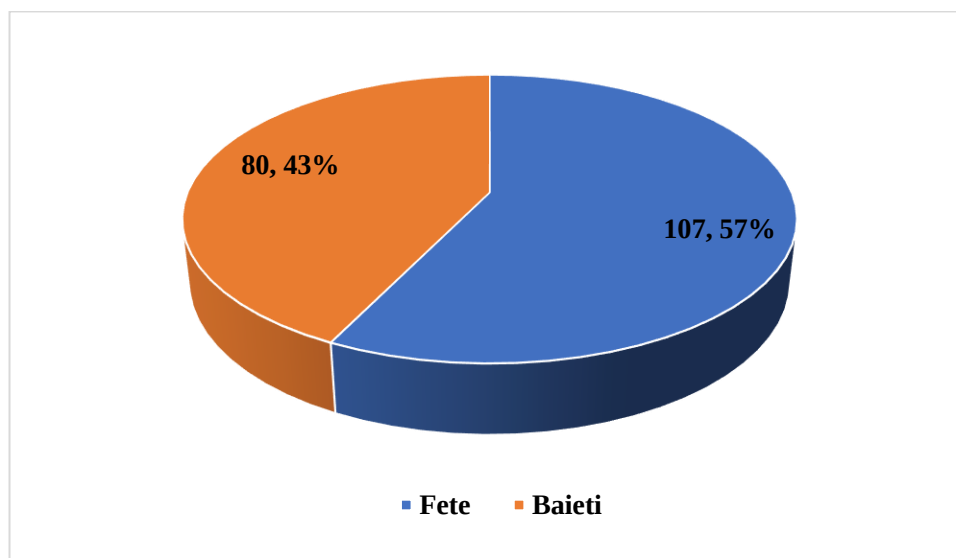


Fig. 6.2. Repartiția HTP pe gen

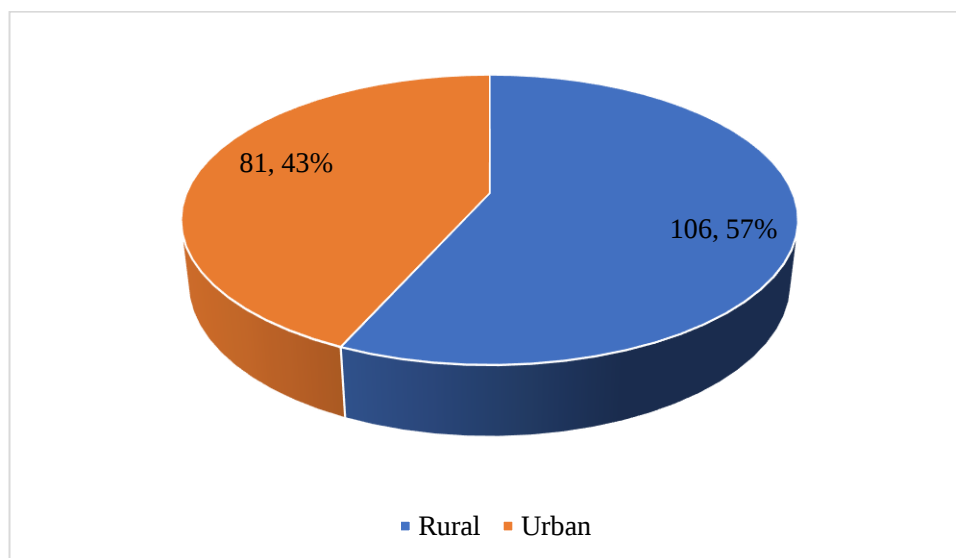


Fig. 6.3. Repartiția HTP pe mediu de trai

Repartiția pacienților din studiu s-a efectuat conform clasificării Est-Europene:

1. Forma **prehepatică** - 148 (79,1%; ÎÎ 95% [73,3-85,0]) pacienți;
2. Forma **intrahepatică** - 31 (16,6%; ÎÎ 95% [11,2-21,9]) pacienți;

3. Forma **suprahepatică** - 2 (1,1%; ÎI 95% [0,0-1,6]) pacienți;
4. Forma **mixtă** - 6 (3,2%; ÎI 95% [0,7-5,7]) pacienți (fig 6.4.).

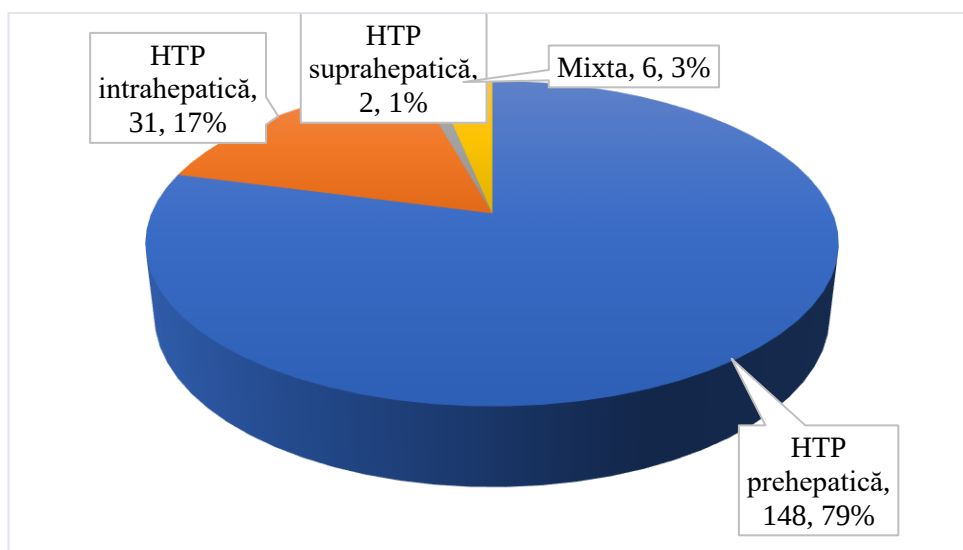


Fig. 6.4. Repartiția HTP în dependență de forma clinică

6.2. HTP prehepatică

Forma prehepatică a HTP a fost diagnosticată la 148 (79,1%; ÎI 95% [73,3-85,0]) pacienți și a constituit forma predominantă. La etapele studiului 147 (78,6%; ÎI 95% [72,7-84,5]) bolnavi au fost diagnosticați cu HTP ca rezultat la prezența unui baraj-obstacol în circuitul sanguin și doar 1 (0,5%; ÎI 95% [0,0-1,6]) bolnav cu hipertensiune portală ca rezultat la prezența unei fistule arteriovenoase (fig 6.5.).

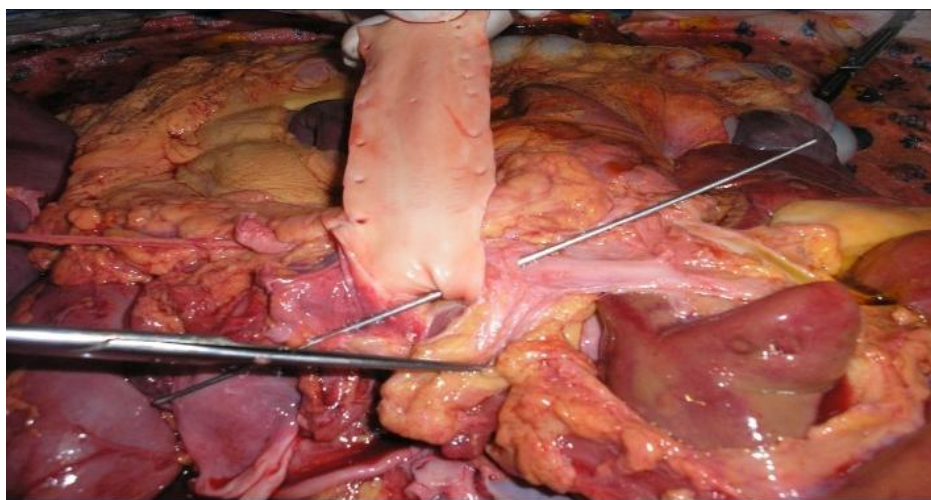


Fig. 6.5. HTP prin aflux. Angiodisplazie aorto-v.lienală (diagnostic patomorfologic)

Tabelul 6.1. Etiologia hipertensiunii portale prehepatice

Cauze	Abs.	P, %	ÎÎ 95%
Stenoza congenitală a venei porte	8	5,4	1,4-7,2
Transformarea cavernoasă a v.p. (cavernom portal)	7	4,7	1,0-6,5
Septicemie	4	2,7	0,1-4,2
Neoplazme	3	2,0	0,0-3,4
Omfalită	4	2,7	0,1-4,2
Tromboză portală asociată cateterizării venei ombilicale	98	66,2	45,2-59,6
Infecții intra-abdominale	4	2,7	0,1-4,2
Intervenții chirurgicale în zona hepatică a venei porte	7	4,7	1,0-6,5
Traumatisme	2	1,3	0,0-2,5
Adenopatii retro-peritoneale	3	2,0	0,0-3,4
Deshidratare acută (prin diaree)	1	0,6	0,0-1,6
Tromboza venei splenice	3	2,0	0,0-3,4
Fistulă arteriovenoasă (flux portal crescut)	1	0,6	0,0-1,6
Idiopatică	3	2,0	0,0-3,4
Total	148	100	73,3-85,0

Din tabelul 6.1 reiese că factorul cauzal predominant în etiologia HTP a fost cateterismul venei ombilicale la 98 (52,4%; ÎÎ 95% [45,3-59,5]) pacienți, urmată de stenoza congenitală a venei porte – 8 (4,3%; ÎÎ 95% [1,3-7,3]) pacienți și transformarea cavernoasă a v.p. (cavernom portal) – 7 (3,7%; ÎÎ 95% [0,9-6,5]) pacienți.

Una din cauze în etiologia hipertensiunii portale la copii a fost tromboza venei porte -98 (52,4%; ÎÎ 95% [45,3-59,5]) pacienți, ca urmare a cateterizării venei ombilicale. Datele studiului ne-au permis să concluzionăm prin demonstrații cito-morfologice că cateterizarea venei ombilicale pe o perioadă de 72 ore a condiționat tromboza venei porte la 75% din cazuri, pe când cateterizarea pe o durată de 7 zile s-a complicat cu tromboza venei porte la 98% pacienți. Am stabilit că un rol important în complicațiile cateterizării venei ombilicale îl are și componenta infuziilor administrate, predominant fiind transfuziile compusilor sangvini. Pentru a evita complicațiile au

fost elaborate indicații metodice care au menționat că cateterizarea venei ombilicale este obligatoriu de efectuat cu cateter biluminal de silicon special pentru cateterizarea venei ombilicale, pe o perioadă de 2-4 ore la etapele resuscitării nou-născutului, repleția volemică ulterioară este efectuată în altă venă periferică sau centrală. (Fig. 6.6)



Fig. 6.6. Cateter de silicon pentru cateterizarea venei ombilicale

Cateterizarea venei ombilicale prezintă o metodă pur medicală, efectuată doar de medicul neonatolog, care va utiliza un cateter biluminal și va fi montat la 5-6 cm de la inelul ombilical. Amploarea cateterizării venei ombilicale din ultimul timp relevă complicații severe ca tromboza venei portă și venei lienale (Fig. 6.7-6.9)



Fig. 6.7. Cateterul ombilical în vena cavă superioară



Fig. 6.8. Cateterul ombilical în atricul drept



Fig. 6.9. Cateterul ombilical în vena lienală

Studiile ne confirmă că prezența vaselor suplimentare în jurul pediculului hepatic (vene para-biliare), în afecțiunile hematologice conferă un aspect anormal, angiomasos acestei rețele, iar prezența obstrucției date poate asocia hipertensiunea portală, fără a implica celulele hepatice (Fig.

6.10). Tratamentul argumentat etiopatogenetic al patologiilor hematologice diminuează HTP prehepatică.

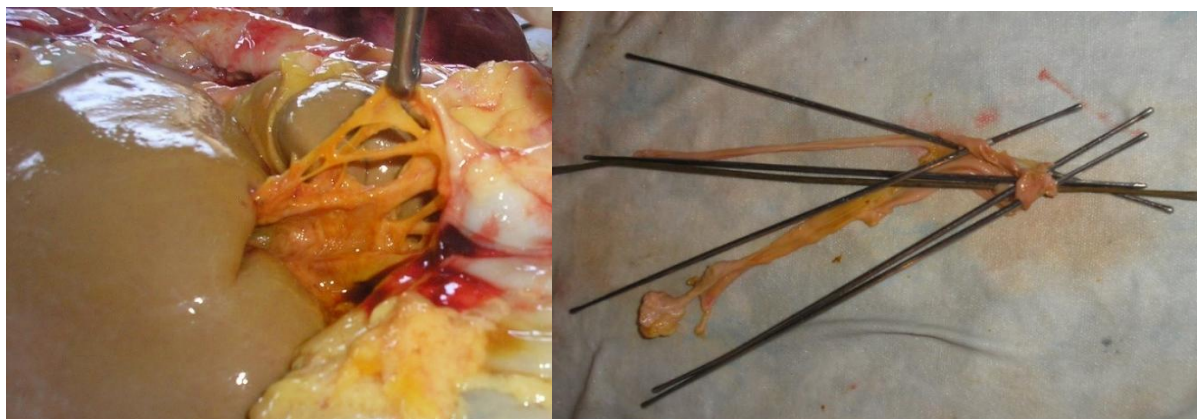


Fig. 6.10. Multiple ramificări ale venei portă

Agenezia venei portale, stenoza congenitală a venei porte, multiple ramificări tubulare a v. porte (fig 6.11), anomaliile venoase de tip Abernethy, șunturile portosistemice congenitale, cât și traumatismele spațiului prehepatic completează numeroasele afecțiuni non-obstructive în hipertensiunea portală.



Fig. 6.11. Tromboza venei portă

Menționăm că catetersimul vene ombilicale, sepsisul, enterocolita ulcero-necrotică, omfalita, infecțiile intraabdominale, limfadenopatiile retroperitoneale, cât și intervențiile chirurgicale în această zonă anatomică, derivațiile portoenterostomie, chistului congenital de

coledoc, neoplasmele pot duce la tromboză venei porte cu instalarea hipertensiunii portale prehepatice (fig 6.11-6.12).

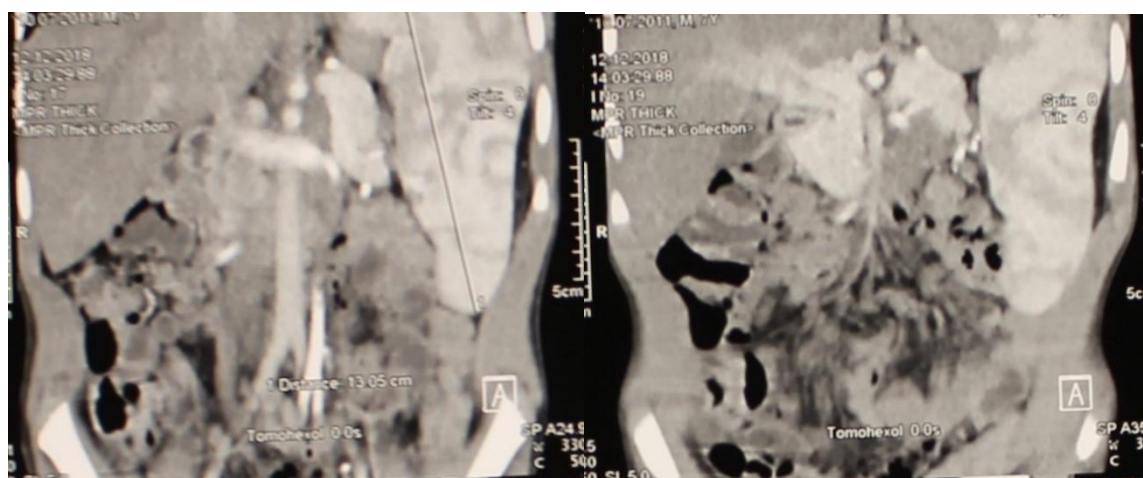


Fig. 6.12. Bloc prehepatic, cavernom portal

Cercetările relevă că atât stenoza, tromboza sau blocarea izolată a venei splenice poate asocia așa numita hipertensiune portală segmentară - la nivelul splinei și a fundului stomacului, iar diagnosticul etiopatogenetic este crucial, deoarece poate fi rezolvat prin splenectomie sau prin aplicarea șunturilor spleno-renale (fig 6.13-6.14).

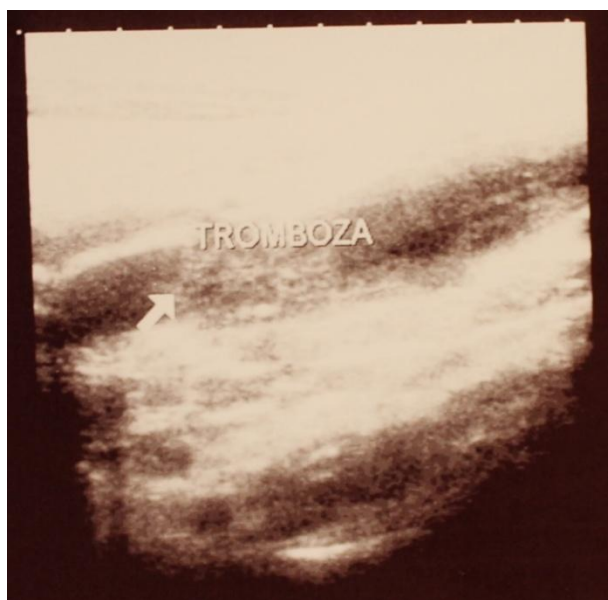


Fig. 6.13. Tromboza venei portă, copil în vârstă de 16 luni



Fig. 6.14. Cavernom portal, copil în vârstă de 3 ani

6.3. HTP intrahepatică

Repartiția în 4 subgrupe a bolnavilor cu hipertensiune portală intrahepatică 31 (16,6%; Î 95% [11,9-21,3]) pacienți, ne-a permis prin evaluarea clinică paraclinică confirmarea mecanismelor etiopatogenetice, cât și fiziopatologice a hipertensiunii portale intrahepatice (fig 6.15) : pre-sinusoidală 3 (1,6%; Î 95% [0,0-3,1]) pacienți, sinusoidală 16 (8,6%; Î 95% [4,6-12,6]) pacienți, post-sinusoidală 5 (2,7%; Î 95% [0,4-5,0]) pacienți și mixtă 7 (3,7%; Î 95% [0,9-6,5]) pacienți.

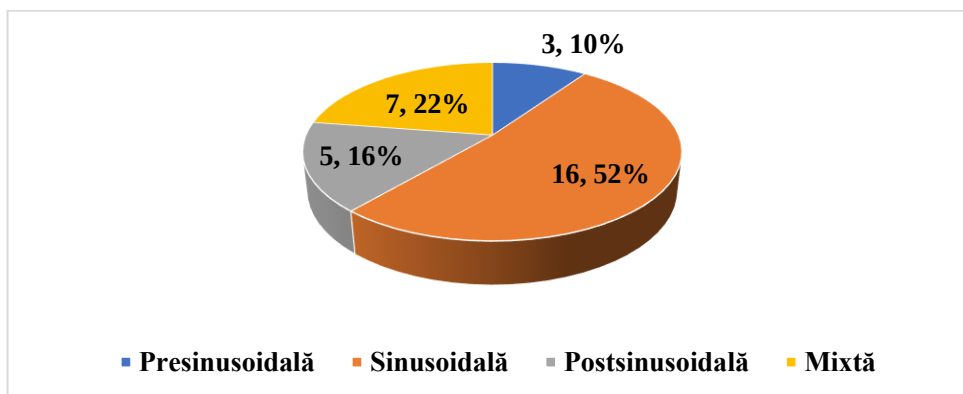


Fig. 6.15. Repartiția pacienților cu HTP intrahepatică, în dependență de localizare

Tabelul 6.2. Repartizarea bolnavilor cu HTP intrahepatică

Denumirea	Abs.	P, %	Î 95%
Insuficiența hepatică acută	2	6,4	0,0-2,5
Ciroza hepatică	6	19,3	0,7-5,7
Fibroza congenitală a ficatului	3	9,6	0,0-3,4
Boala Wilson	3	9,6	0,0-3,4
Neoplazme	4	12,8	0,1-4,2
Carența de alpha-1- antitripsină	2	6,4	0,0-2,5
Hepatită toxică	2	6,4	0,0-2,5
Autoimună	2	6,4	0,0-2,5
Fibroza chistică	3	9,6	0,0-3,4
Polichistoza hepatică	3	9,6	0,0-3,4
Forma idiopatică	1	3,2	0,0-1,6
Total	31	100	11,2-21,9

Analiza studiului indica la predominarea pacienților cu ciroza hepatică, 6 (19,3%; Î 95% [0,7-5,7]) pacienți, urmat de neoplazme 4 (12,8%; Î 95% [0,1-4,2]) pacienți, fibroza congenitală

a ficatului 3 (9,6%; ÎI 95% [0,0-3,4]) pacienți, fibroza chistica 3 (9,6%; ÎI 95% [0,0-3,4]) pacienți, Boala Wilson 3 (9,6%; ÎI 95% [0,0-3,4]) pacienți, forma idiopatică 1 pacienți s-a decelat la un (3,2%; ÎI 95% [0,0-1,6]) pacient (tab. 6.2).

Conform tabelului 6.2 in HTP intrahepatica au predominat pacienți cu distrucție hepatocelulara, față de cei cu funcția pastrata (fig 6.16-6.18). Această repartizare influențează selectarea tacticii medico- chirurgicale și ameliorarea prognosticului având un impact evident asupra calității vieții.



Fig. 6.166. HTP intrahepatică. Ciroza hepatică. Boala Wilson

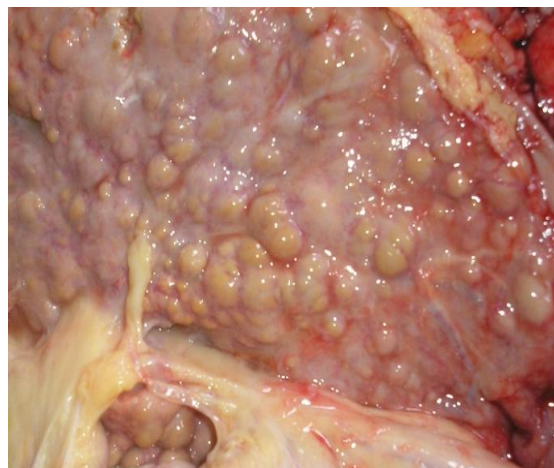


Fig. 6.177. Ciroza hepatică virală

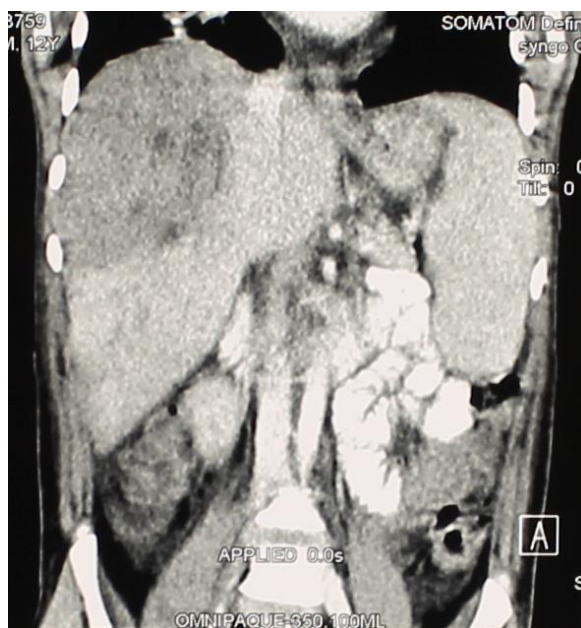


Fig. 6.188. HTP intrahepatic. Carcinom hepatocelular

Forma presinusoidală

La bolnavii cu HTP intrahepatică forma presinusoidală 3 (1,6%; ÎÎ 95% [0,0-3,1]) pacienți, a fost afectată preponderent funcția de sinteză hepatică, dar am înregistrat și dereglări în sistemul de coagulare, biomarkeri care au fost ameliorați prin metode de tratament conservator .

Boli hepatocelulare asociate au inclus:

- Fibroza congenitală a ficatului: 3 (1,6%; ÎÎ 95% [0,0-3,4]) pacienți (fig 6.19-6.20)

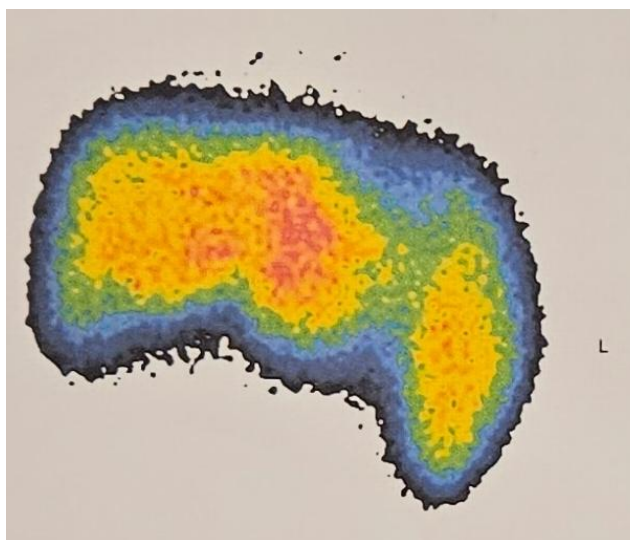


Fig. 6.19. HTP presinusoidală. FCF.

Pacient în vârstă de 8 ani

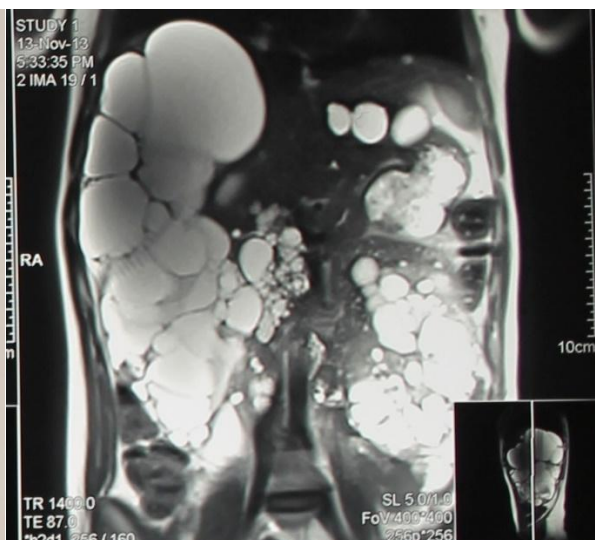


Fig. 6.20. HTP presinusoidală.

Polichistoză hepatică.

Forma sinusoidală

Caracteristica de bază a pacienților cu hipertensiune portală intrahepatică forma intrahepatică sinusoidală diagnosticată la 16 (8,6%; ÎÎ 95% [4,6-12,6]) pacienți, a fost afectarea severă a funcțiilor hepatocelulare, prezența coagulopatiilor necorijabile, destul de frecvent incurabile și soldate cu deces. Printre bolile hepatocelulare se numără (fig 6.21-6.22):

- Hepatita autoimună : 2 (1,1%; ÎÎ 95% [0,0-2,5])
- Hepatită toxică : 2 (1,1%; ÎÎ 95% [0,0-2,5])
- Ciroza hepatică : 5 (2,7%; ÎÎ 95% [0,4-5,0])
- Ciroza biliară primară : 1 (0,5%; ÎÎ 95% [0,0-1,6])
- Carența de alpha-1- antitripsina : 2 (1,1%; ÎÎ 95% [0,0-2,5])
- Neoplazii hepatocelulare : 4 (2,1%; ÎÎ 95% [0,1-4,2])



Fig. 6.21. HTP intrahepatică sinusoidală.

Ciroza autoimună

Rezultatele acestui studiu confirmă importanța evaluării funcției hepatice în hipertensiunea portală intrahepatică forma sinusoidală, dar și aprecierea stadiului clinico-evolutiv, fapt ce a permis de a stabili gradul de afectare hepatocelulară și rezervele funcționale hepatice la pacienții luați în cercetare. Aceasta a permis selectarea și deciderea de includere pe lista de așteptare pentru transplantul hepatic.

Forma postsinusoidală

HTP de tip postsinusoidală diagnosticată la 5 (2,7%; ÎI 95% [0,4-5,0]) pacienți, a stat la baza afectărilor severe suprahepatice ca:

- Blocarea venulelor hepatice prin tromboză : 2 (1,1%; ÎI 95% [0,0-2,5]);
- Fibroza hepatică în jurul zonelor centrale hepatice, dar și cu extindere în parenchim : 1 (0,5%; ÎI 95% [0,0-1,6]);
- Boala venoocluzivă : 2 (1,1%; ÎI 95% [0,0-2,5]) (fig 6.23-6.24) .

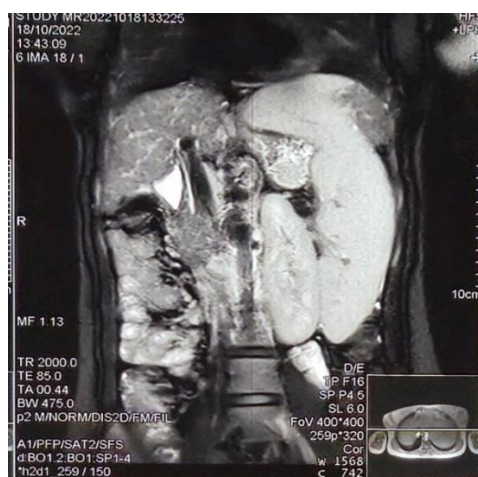


Fig. 6.23. HTP intrahepatică postsinusoidală. FH periportală.

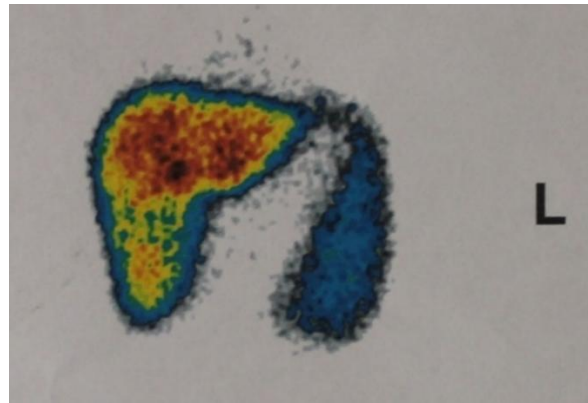


Fig. 6.22. HTP intrahepatică sinusoidală.

Ciroza autoimună

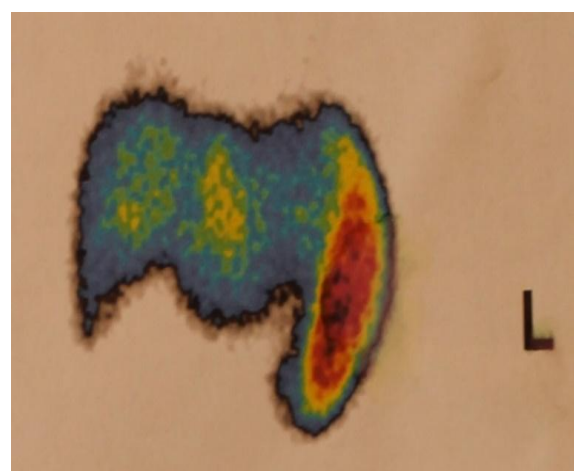


Fig. 6.24. HTP intrahepatică postsinusoidală. Boala venoocluzivă.

6.4. HTP suprahepatică

Hipertensiunea portală suprahepatică diagnosticată la 2 (1,1%; ÎÎ 95% [0,0-1,6]) pacienți, are o frecvență diminuată, dar este marcată prin severitatea afectării sistemului de coagulare și instalării stărilor ireversibile, deseori complicate cu deces (fig 6.25-6.28):

- Sindromul Budd-Chiari, care a avut ca factor cazual blocarea fluxului sanguin în venele hepatice : 2 (1,1%; ÎÎ 95% [0,0-2,5]);



Fig. 6.25. HTP suprahepatică. Sindromul Budd-Chiari



Fig. 6.26. HTP suprahepatică. Boala venoocluzivă



Fig. 6.27. HTP suprahepatică. Sindromul Budd-Chiari pretransplant



Fig. 6.28. HTP suprahepatică. Sindromul Budd-Chiari

6.5. HTP mixtă

Hipertensiunea portală forma mixtă reprezintă o nozologie rar întâlnită și face parte din clasificarea Est-Europeană, impunând selectarea individualizată a tacticii medico-chirurgicale.

În studiul dat au fost evaluați 6 (3,2%; Î 95% [0,7-5,7]) pacienți cu forma mixtă la care a fost diagnosticată hipertensiunea portală prehepatică cu evoluție clasică, care ulterior s-a complicat cu modificări severe de distrucție hepatocelulară, având ca factor etiologic asocierea hepatitelor virale B, C, D (fig 6.29-6.30).

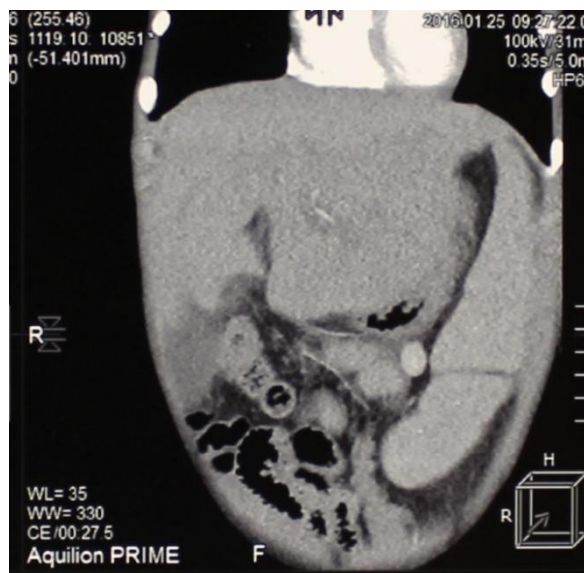


Fig. 6.29. HTP forma mixtă hepatică și suprahepatică



Fig. 6.30. HTP forma mixtă prehepatică și hepatică

Din studiul dat reiese că dominantă principală a hipertensiunii portale la pacienți este diferența mecanismelor etiopatogenetice caracteristice HTP pentru maturi. Frecvența înaltă – 79,1% pentru hipertensiunea portală prehepatică susține rolul mecanismelor fiziopatologice la instalarea HTP, ca rezultat al obstrucției fluxului venos portal, dar și a creșterii rezistenței acestuia. Astfel experiența noastră bazată pe analiza studiului, confirmă mecanisme fiziopatologice a hipertensiunii portale: "backward" (fluxul înapoi) , "forward" (afluxul înainte)

Creșterea afluxului în sistemul venos portal, cauzată de șunturile arterio-venoase sau de angiodisplazii cavernoase, întâlnită la 1 (0,5%; Î 95% [0,0-1,6]) pacient, confirmă teoria "forward" (înainte), care nediagnosticată la timp, prezintă un impact negativ în evoluția HTP.

Mecanismele fiziopatologice date sunt contradictorii, dar prin analiza studiului dat am demonstrat importanța lor primordială în înțelegerea fiziopatologiei hipertensiunii portale.

6.6. Etapele dezvoltării HTP

Analiza studiului dat ne-a permis aprecierea obiectivă a stadiului dezvoltării hipertensiunii portale și selectarea tacticii medico-chirurgicale, diferențiate de la caz la caz.

HTP prehepatică, formă caracteristică perioadei copilăriei, declanșează mecanisme de redirecționare a fluxului sangvin într-un spațiu vascular cu presiune mai mică, iar blocul circuitului sanguin la nivelul venei porte duce la creșterea presiunii în spațiul prehepatic, cu formare ulterioară a colateralelor. Ținând cont de particularitățile anatomo-structurale am realizat că mecanismele de devoltare a colateralelor sunt 1-revascularizare și 2 recanalizare;

În HTP prehepatică la copii dezvoltarea colateralelor are loc într-o perioadă restrânsă și este semnul declanșării unor procese ireversibile în rețeaua vasculară splanhnică.

Aceste mecanisme declanșează formarea colateralelor și crearea deformărilor variceale în trei spații: superior 164 (87,7%; ÎI 95% [82,3-93,1]) , mediu 10 (5,3%; ÎI 95% [2,1-8,5]) și inferior 2 (1,1%; ÎI 95% [0,0-2,6]) (Fig. 6.34).

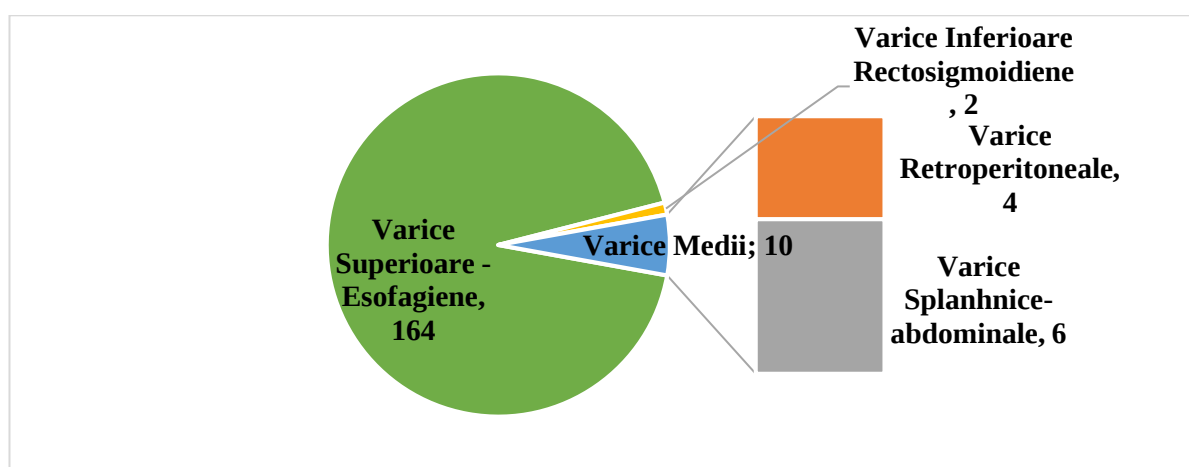


Fig. 6.31. Localizarea varicelor după nivel

Prelucrarea datelor statistice arată că instalarea blocului prehepatic a circuitului sangvin este un fenomen complex și multifactorial de etiologie diversă. În marea majoritate a cazurilor a fost diagnosticată obstrucția endoluminală diagnosticată la 154 (82,4%; ÎI 95% [76,3-88,5]), dar este necesar de menționat și factorul extrinsec al blocului prehepatic. În urma studiului clinico - paraclinic și nu în ultimul timp, patomorfologic am constatat prezența anomaliilor congenitale în dezvoltarea venei porte, precum stenoza congenitală 8 (4,3%; ÎI 95% [1,3-7,3]) pacienți, formarea multiluminală a acesteia. Aceste date au fost confirmate, prin utilizarea noilor tehnici de diagnostic paraclinic, ca CT spiralată cu angiografie, atât în fază venoasă, cât și arterială, Doppler duplex color a vaselor magistrale a patului prehepatic, cât și rezonanța magnetică nucleară (IRM) etc.

Studiul dat ne-a permis să concluzionăm că mecanismul principal în declanșarea HTP prehepatică a fost tromboza. Blocarea circuitul sanguin la nivelul venei porte a avut loc la 142 (75,9%; ÎI 95% [69,5-82,3]) pacienți, la 12 (6,4%; ÎI 95% [3,0-9,8]) pacienți - la nivelul axei spleno-mezo-portale unde trombul a blocat sectorial vena splenică, iar în 3 (1,6%; ÎI 95% [0,0-

3,1]) pacienți și venele mezenterice. Evaluarea antecedentelor a demonstrat că cauza principală a HTP prehepatice în perioada neonatală a fost tromboza venei porte în urma cateterizării venei ombilicale la 98 (52,4%; ÎI 95% [45,2-59,6]) pacienți, urmată de infecțiile din spațiul periombilical cu răspândire prin vena ombilicală către ramura stângă a venei porte, iar mai apoi în trunchiul venei porte, asociind periflebită, flebită și tromboză la 26 (13,9%; ÎI 95% [9,4-18,4]) pacienți. Printre factorii predispozanți care au declanșat tromboza venei porte, au fost și infecțiile severe precum: enterocolita ulceronecrotică la 14 (7,5%; ÎI 95% [3,7-11,3]) pacienți, sepsisul peritoneal la 6 (3,2%; ÎI 95% [0,7-5,7]) pacienți, neoplazme la 6 (3,2%; ÎI 95% [0,7-5,7]) pacienți, sepsisul osteogen la 2 (1,1%; ÎI 95% [0,0-2,6]) pacienți, sepsisul pulmonar la 2 (1,1%; ÎI 95% [0,0-2,6]) pacienți.

Anomaliile congenitale care asociază hipercoagulabilitate au avut un rol important în apariția "spontană" a trombozei venei porte și instalarea HTP în perioada copilăriei. Ținem să menționăm că deshidratarea acută, creșterea vâscozității sângelui, policitemia în perioada neonatală de comun cu prezența infecției reprezintă un risc crescut de tromboză a venei porte. Deci, fiecare component al sistemului de coagulare, ca: factorul V Leiden, proteina C reactivă, proteina S, deficitul de antitrombină III este esențial în declanșarea mecanismului de tromboză a venei porte. Factorul V Leiden reprezintă o variantă a factorului V de coagulare care nu poate fi inactivat de proteina C, prezentând și cea mai comună cauză de tulburare ereditară a hipercoagulabilității. Proteina C reactivă, cofactorul său - proteina S, inițiază procesul de inactivare a factorilor V și VIII, responsabili de coagulare, iar antitrombina III are un rol crucial în inhibarea cascadei de reacții implicate în asocierea hipercoagulabilității. Acest fenomen necesită un examen performant de laborator, având ca scop estimarea dereglărilor de coagulare cu instalarea mecanismelor de tromboză a venei porte.

În instalarea obstrucției extrahepatice a venei porte, care favorizează formarea trombilor, prezența malformațiilor venei porte cu evoluție embrionară preponderent în dezvoltarea sinusoidală sau hipoplazia vasculară, prezența diafragmului endoluminal, ramificarea venei porte, angiodisplaziile spațiului prehepatice și fistulele arterio-venoase, nu sunt ușor de diagnosticat inclusiv la utilizarea tehnologiilor avansate.

Ținem să menționăm că printre alți factori importanți care contribuie la creșterea presiunii în sistemul venos portal este creșterea fluxului sanguin în sistemul venos portal, prin două mecanisme principale ca: prezența unui șunt arteriovenos diagnosticat la 1 (0,5%; ÎI 95% [0,0-1,6]) pacient și vasodilatarea arterială splanhnică.

Totodată, vasodilatația arterială splanhnică contribuie la creșterea fluxului sanguin, fenomen care rămâne actual chiar și în prezența circulației colaterale porto-sistemice.

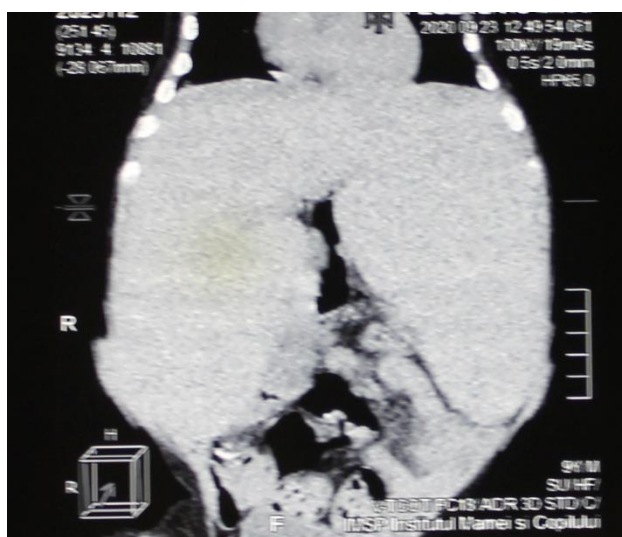


Fig. 6.322. HTP intrahepatică. Boala venoocluzivă

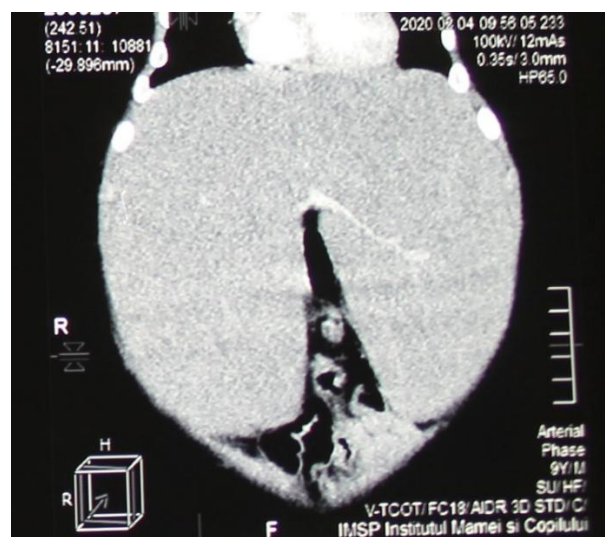


Fig. 6.333. HTP intrahepatică. Ciroza biliară

Formarea colateralelor portosistemice

Conform studiului dat, creșterea presiunii portale a fost factorul cauzal principal și timpuriu în formarea conexiunilor porto-sistemice, iar sistemul portal a prezentat numeroase conexiuni care se intersectau cu circulația sistemică și cu ulterioara transformare în colaterale portosistemice. Atunci când presiunea portală depășește 8-8.5 mmHg, pot apărea conexiunile porto-sistemice date. Deci, procesul de formare a conexiunilor este complex și implică atât deschiderea, cât și dilatarea și hipertrofia canalelor vasculare deja existente. Nu se exclude că și neoangiogeneza activă să fie implicată în dezvoltarea conexiunilor vasculare. Totodată, scopul fundamental al acestui sistem este de a proteja țesuturile de ischemie și de efectele hipoxice.

Studiile din domeniu și cele din cercetarea dată arată că conexiunile vasculare pot fi clasificate în patru grupe embriologice distincte:

1. Plexul gastro-esofagian - în partea superioară, la joncțiunea esofago-gastrică, se formează legături între venele gastrice (tributare sistemului portal) și venele esofagiene (tributare sistemului cav prin intermediul venelor azygos);
2. Venele ombilicale sau paraombilicale (vena Burow), precum și venele ligamentului rotund și falciform (circulația fetală obliterate) - în partea anterioară;
3. Plexul porto-renal, venele de Retzius, anastomoze chirurgicale și alte intervenții de conectare a patului portal cu venele lombare ascendente, renale și suprarenale - în partea posterioară;
4. Plexul recto-sigmoidian.

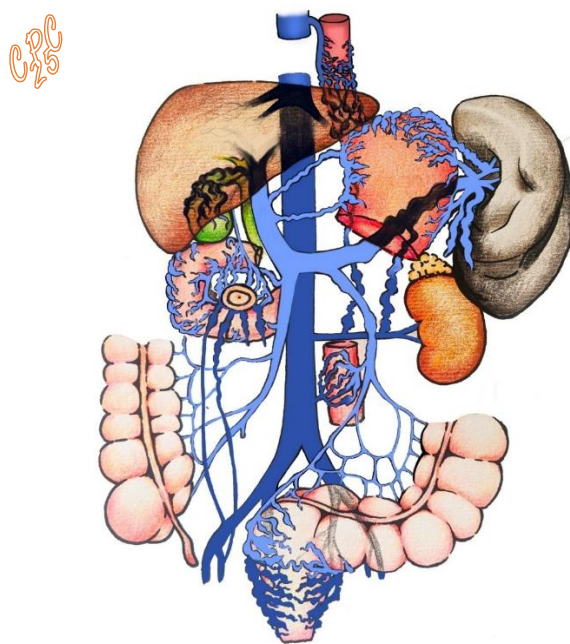


Fig. 6.344. Dezvoltarea varicelor superioare, medii și inferioare în HTP

Rezultatele studiului dat ne-au permis să concluzionăm că sectoarele cele mai importante în asocierea conexiunilor porto-sistemice au fost:

- Venele submucoasei esofagiene, alimentate de vena gastrică stângă și care se varsă în vena cavă superioară prin vena azygos și are 4 tracturi majore și 2 tipuri de varice;
- Venele paraombilicale, chiar dacă sunt nefuncționale, pot anastomoza prin recanalizarea venei ombilicale cu venele epigastrice de la nivelul peretelui abdominal anterior, care drenează în vena cava inferioară formând la copii un desen vascular accentuat al peretelui abdominal. În studiul dat la 3 adolescenți am înregistrat „cap de meduză” paraombilical, cu hipertensiune portală. Caracteristic pentru studiul nostru a fost și înregistrarea colateralelor în spațiul splanhnic și retro peritoneal, în special conexiuni patologice se întâlnesc la nivelul colonului.
- Colateralele posterioare, în spațiul retroperitoneal, au fost formate prin conexiunea între sistemul port și vena renală stângă, unde s-au decelat multiple conexiuni patologice între venele duodenale și spațiul retroperitoneal.
- Șunturile splenorenale formate prin confluența venei splenice cu vena renală;
- Venele gastrice scurte care comunică cu plexul esofagian.

- Venele submucoasei rectale, cu afluxul de sânge din vena mezenterică inferioară, vena rectală mijlocie și superioară, care confluează cu venele iliace interne;

Analiza rezultatelor clinico-paraclinice ale studiului ne-a permis să concluzionăm că în condițiile unei arhitecturi hepatice profund modificate, caracterizate prin fibroză extensivă, reorganizare nodulară și distorsiune a traseului vascular normal, se dezvoltă o rețea de colaterale portosistemice intrahepatice, care reprezintă mecanisme compensatorii de adaptare la creșterea presiunii portale. Formarea acestor colaterale decurge prin 2 mecanisme: revascularizare și recanalizare, ce stabilesc conexiuni funcționale între ramurile periferice ale venei porte și cele ale venelor hepatice. Aceste conexiuni au fost confirmate prin măsurarea fluxului sangvin prehepatic și suprahepatic la Dopler Duplex color care pun în evidență formarea multiplelor anastomoze directe din măsuri milimetrice. Aceasta constatare a fost susținută și de observațiile intraoperatorii și studiile imagistice (angiografie, Doppler color, CT portografie), cât și de analizele histopatologice, care demonstrează prezența unor anastomoze vasculare portosistemice. Acest tip de circulație colaterală contribuie la decompresia parțială a sistemului portal, dar totodată poate compromite eficiența perfuziei hepatocelulare și favoriza apariția encefalopatiei hepatice prin șuntare portală.

Atunci când colateralele încep să se dezvolte, fluxul venos portal crește datorită vasodilatației splanhnice, care prezintă un factor declanșator în menținerea, dar și avansarea hipertensiunii portale, iar ca urmare apar varicele în diverse locații. Există o relație exponențială între presiunea portală și fluxul de sânge prin colaterale, dar și o corelație între prezența și dimensiunile varicelor formate, dar și creșterea fluxului sanguin prin aceste vene. Odată cu dezvoltarea și progresarea colateralelor, factorii care influențează rezistența colateralelor devin importanți în creșterea tensiunii portale. Colateralele portosistemice și varicele prezintă un strat muscular neted, capabil să regleze activ diametrul vasului și rezistența colateralelor. Rezistența în colaterale este reglată de substanțele vasoactive endogene, inclusiv tonusul adrenergic și serotoninergic, oxidul de azot (NO), vasopresina și endotelina, care sunt destul de active în afectarea țesutului hepatic, fapt ce permite corectări farmacologice ale acestor sisteme, a presiunii portale și a colateralelor.

Prezența varicelor esofagiene, în studiul dat a fost înregistrată în 98% (Î 95% [95,8-99,9]) din cazuri la copii cu HTP prehepatică și la 86% (Î 95% [81,1-91,1]) la copii cu HTP intrahepatică. La creșterea presiunii endoluminale, varicele esofagiene au avut tendința de a crește în dimensiuni și de a se rupe datorită slăbirii peretelui vascular, cu asociere a hemoragiilor varicoase severe, ce pot prezenta o rată înaltă de decese. Presiunile negative în esofag și afectarea peretelui vascular favorizează ruperea varicelor.

Totodată, în HTP intrahepatică hemoragiile gastrointestinale au fost rezultatul congestiei la nivelul mucoasei în gastroduodenopatiei hipertensive - 72% (Î 95% [65,8-78,6]), dar și enterocolopatiei hipertensive (16%; Î 95% [10,8-21,3]). Asocierea hemoragiei din varicele esofagiene poate prezenta la unii copii o etapă finală a afecțiunii hepatice, care în lipsa tratamentului etiopatogenetic individualizat are un prognostic rezervat. Asocierea colateralelor plexului hemoroidal poate apărea concomitent cu colorectopia congestivă, iar diagnosticarea dilatărilor variceale este adesea întâmplătoare în timpul endoscopiei rectosigmoidale sau a tomografiei computerizate cu angiografie a cavității abdominale. Importanța clinică a acestei entități patologice la unii pacienți nu este bine documentată, iar acești pacienți sunt tratați ani de zile pentru hemoragii rectosigmoidale, fapt ce impune confirmarea sau infirmarea HTP la copiii cu rectoragie, hemoroizi și sindromul intestinului iritabil.

Conform clasificării clinice chirurgicale varicelor am diferențiat:

- V. sinusoidale (75%),
- V. nodulare (20%)
- V. tumorale (5%).

Totodată, am demonstrat că varicele hemoroidale nu pot apărea ca urmare a sclerozei sau clampării varicelor esofagiene. În studiu dat au fost evaluați 2 (1,1%; Î 95% [0,0-2,5]) pacienți cu vârstă de 12 și 14 ani care au fost la evidența medicului de familie pe o perioadă de 8 și 10 ani cu hemoragii rectale, cu multiple internări în staționarul de chirurgie în stare gravă. Caracteristic a fost faptul că copii cu varice colorectale în absență cirozei hepatice sau prezentat cu un ficat funcțional sănătos. La copii cu dilatări plexului rectosigmoidal, cu hiperemie difuză, colită congestivă și ectazie vasculară, care au avut la bază blocul prehepatic, nu s-a asociat encefalopatia hepatică. Pentru blocul intrahepatic au fost caracteristice rectopatii severe, dilatațiile varicoase nodulare sau tumorale, dar și encefalopatiile progresive. S-a evidențiat o gamă importantă de dilatări vasculare în stratul submucos al intestinului, urmate de encefalopatii evidente. Rectopatiile severe au fost, în majoritatea cazurilor, urmate de multiple episoade hemoragice, anemie și de ischemie tisulară. Numărul venelor dilatate a variat de la unele singulare la multiple, iar gradul de dilatare a varicelor a fost variabil, în funcție de etiopatogenia HTP. Nivelul de extindere a varicelor nu este determinat de blocarea specifică în fluxul sanguin, dar preponderent, de presiunea din interiorul varicelor, și de mecanismele de formare a acestora.

Pentru evitarea riscului primei hemoragii variceale, dar și de a elabora măsurile preventive eficiente împotriva lor, este esențial de a selecta tactica medico- chirurgicală de la caz la caz la pacienții cu HTP având ca scop minimalizarea mortalității acestora.

Evaluarea clinico-paraclinic ne-a permis să concluzionăm, că formarea varicelor nodulare rectosigmoidale este rezultatul prezenței multiplelor vene în stratul submucos, pe când formarea venelor varicoase tumorale este rezultatul creșterii continue a hipertensiunii portale în venele submucoasei rectosigmoidale, ambele fiind rezultatul unui proces sever de durată a hipertensiunii portale. Este important de remarcat că frecvența ectaziei varicelor rectosigmoidale este caracteristică atât pentru blocul intrahepatic cât și pentru cel extrahepatic. Se cere un diagnostic diferențiat între dilatarea varicoasă rectosigmoidală și hemoroizi, aceștia din urmă fiind atât secundari, cât și ca o entitate nosologică distinctă. Gastropatia de stază, precum și ectazia vasculară, sunt rezultate ale hipertensiunii portale, fiind mai frecventă la pacienții cu hemoragii recidivante. Examinarea rectală endosonografică este standardul de aur în clinicile specializate ce permite diferențierea diagnostică între rectopatia portală și colita ulceronecrotică. Modificările vasculare rectosigmoidale nu influențează gradul varicelor esofagiene, etiologia hipertensiunii portale sau severitatea afectării hepatice. Prezența varicelor rectosigmoidale la pacienții cu hipertensiunea portală prezintă pericol pentru declanșarea hemoragiilor masive, fapt ce impune necesitatea unui tratament profilactic (fig 6.35). Histopatogenetic se decelează o infiltrare limfoplasmocitară și polimorfonucleară la majoritatea pacienților cu varice rectosigmoidale. De asemenea, se observă o dereglare structurală a peretelui rectosigmoidal, cu deformarea sau pierderea structurală a criptelor.

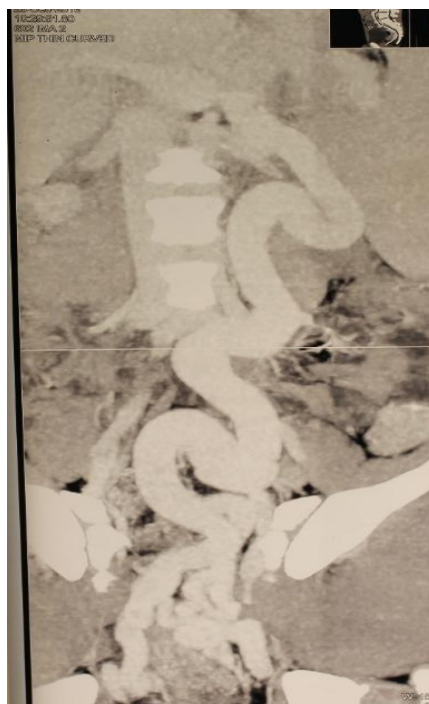


Fig. 6.35. HTP Forma mixtă. Deformare sinusoidală a venei mezenterice inferioare cu varice rectosigmoidale și hemoragii rectale pe parcursul a 12 ani

Creșterea volumului intravascular de plasmă

Creșterea volumului intravascular de plasmă este cauzată de dilatarea vaselor sanguine splanhnice, care rezultă din creșterea volumului sanguin arterial. Aceasta inițiază o reacție compensatorie a homeostaziei, activând factorii vasoconstrictori și antinatriuretici. Acest proces implică vasoconstricția renală în stadiile avansate, alături de retenția de sodiu și apă, conducând la creșterea volumului plasmatic, scăderea debitului cardiac și a întoarcerii venoase. Consecințele clinice, precum hipertensiunea portală, ascita, encefalopatia hepatică și hipertensiunea pulmonară, devin evidente ca urmare a acestor schimbări.

Pacienții cu ascită prezintă o dezvoltare a circulației hiperdinamice, caracterizată prin diminuarea rezistenței vasculare sistemice, determinând o scădere a presiunii arteriale și o creștere a debitului cardiac, comparativ cu modificările hemodinamice splanhnice.

Astfel, putem concluziona că se conturează două etape ale hipertensiunii portale: cea compensată, care afectează aproximativ 30% dintre pacienți, și cea decompensată, întâlnită la 70% din cazuri.



Fig. 6.36. HTP intrahepatică în fibroză hepatică



Fig. 6.37. HTP prehepatică cu redirecționarea fluxului sanguin în patul retroperitoneal

Din cercetările date reiese că diagnosticul la marea majoritate a pacienților se face la etapa de decompensare, adesea în timpul examenului paraclinic, cu prezența splenomegaliei, a varicelor esofagiene. Aproximativ 35% (ÎÎ 95% [27,9-41,6]) dintre pacienți se prezintă inițial cu hemoragii din varicele esofagiene. Recurența episoadelor hemoragice în primele 7 zile după prima hemoragie este observată la aproximativ 4% (9,6%; ÎÎ 95% [1,4-7,2]) dintre pacienți, indicând un prognostic

nefavorabil. Riscul de recidive a hemoragiilor rămâne crescut semnificativ, indicând la posibilele hemoragii prin ruptura varicelor esofagiene și gastrice, în special la copiii care nu au fost supuși intervențiilor chirurgicale.

Cercetările recente ne demonstrează că reducerea perfuziei transhepatice prin intermediul aplicării șunturilor porto-sistemice largi precum și prezenta HTP pe parcursul anilor conduce la atrofia celulelor parenchimatoase hepatice. Astăzi nu mai expunem prezenta unui ficat sanatos în HTP de durată indiferent de forma afectării.

Prezența colateralelor porto-sistemice implică două mecanisme distincte, ca:

1. Extinderea canalelor embrionare preexistente (vasculogeneză).
2. Activarea unui proces activ de formare a vaselor noi (angiogeneză).

Menționăm că mecanismul de vasculogeneză presupune diferențierea celulelor endoteliale din mezoderm într-un plex capilar în perioada embrionară. Vasculogeneza debutează prin formarea aglomeratelor de celule sanguine, care în final formează rețeaua capilară, iar celulele din aceste conglomerate se diferențiază în:

1. Celule stem hematopoietice.
2. Celule periferice, precursorii celulelor endoteliale - angioblaști.

Totodată este confirmat, că vasculogeneza nu se limitează doar la perioada embrionară, dar sunt descoperite celule endoteliale progenitoare la nivelul măduvei osoase, care pe tot parcursul vieții postnatale contribuie la acest proces, fapt ce explică regenerarea fiziologică a endoteliului vascular.

Angiogeneza explică formarea vaselor noi în perioada postnatală, pornind de la o rețea capilară preexistentă, fără implicarea celulelor endoteliale. Procesul de angiogeneză poate fi explicat prin două mecanisme evolutive:

1. Formarea vaselor noi pleacă de la o rețea capilară preexistentă și nu implică precursorii celulelor endoteliale.
2. Formarea vaselor noi apare prin divizarea sau invaginarea unui vas preexistent în două noi capilare, procesul repetându-se succesiv.

Studiile proprii ne-au permis să identificăm forma mixtă a blocului hepatic, predominant întâlnită la copii, cu bloc pre- și intrahepatic și la adolescent, cu bloc intra- și suprahepatic.

Conform studiilor de specialitate moderne [212,241] , ținem să menționăm că formarea rețelei vasculare implică activarea enzimelor proteolitice ca plasmină, collagenază, activatorul plasminogenului, care catalizează degradarea membranei bazale și a matricei extracelulare dintre vasul preexistent și țesutul adiacent, migrarea celulelor endoteliale ca urmare a procesului de morfogeneză. Formarea finală vasculară presupune implicarea celulelor parietale și formarea

membranei bazale specifice. Vasculogeneza și angiogeneza sunt procese extrem de complexe, dependente în mare măsură de factorii de creștere a endoteliului vascular, factorul de creștere placentar, proliferare, chemotaxis și morfogeneză, iar lipsa chiar numai a factorului de creștere a endoteliului vascular conduce la dezvoltarea anormală a sistemului vascular.

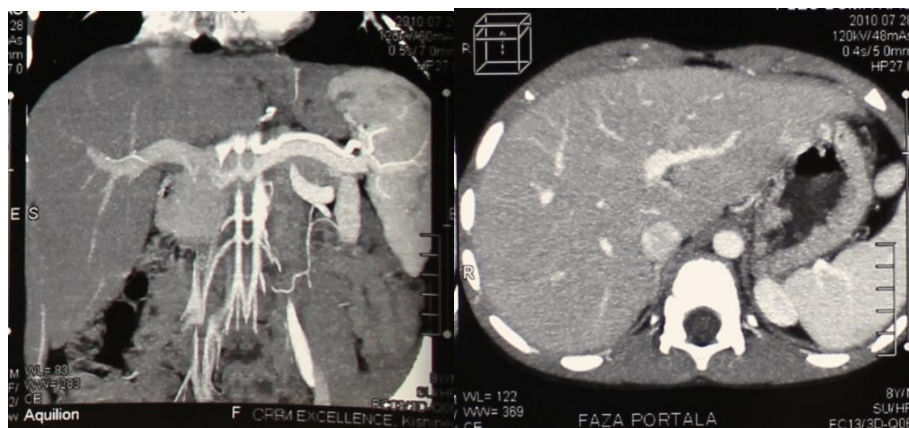


Fig. 6.38. HTP intrahepatică. Formarea colateralelor prin vasculogeneză

Cercetările relevă că circuitul splanhnic ne indică la legătura dintre sistemul portal și circulația venoasă sistemică a organelor abdominale. Formarea colateralelor la nivel superior începe din conexiunile între vena gastrică stângă (coronariană) și venele gastro-splenice scurte cu cele esofagiene, asociind varicele esofagiene și cele gastrice. Un mecanism de compensare al varicelor esofagiene poate fi explicat prin conexiunea venelor esofagiene la venele azygos, hemiazygos și intercostale, cu confluența lor în vena cavă superioară. Conexiunea dată este din punct de vedere clinic ca "nodul" de eliberare a tensiunii în varicele esofagiene. Aceasta conexiune a fost înregistrată la 2 pacienți cu ACB în perioada postoperatorie-operatia Kasai, și la un pacient cu maladia Wilson

La nivelul inferior, colaterale sunt decelate între plexul venos hemoroidal superior, venele hemoroidale medii și inferioare, determinând apariția varicelor anorectale. Hipertensiunea portală reprezintă principalul factor în dezvoltarea varicelor și a colateralelor porto-sistemice. Astfel, acesta stimulează creșterea fluxului venos portal ca rezultat al vasodilatației splanhnice, iar fluxul venos crescut în sistemul portal, împreună cu colaterale formate, contribuie la menținerea și agravarea hipertensiunii portale.

Depășirea gradientului de presiune porto-hepatic de 6-8 mmHg este considerată limita superioară pentru instalarea hipertensiunii portale și debutul dezvoltării colateralelor, preponderent a varicelor esofagiene. Totuși, această afirmație nu explică în totalitate apariția

varicelor, deoarece acesta este un proces multifactorial, deci sunt implicați și alți factori, ca creșterea graduală a presiunii și a fluxului sanguin splanhnic, iar ultimul, duce la formarea și progresarea rapidă a varicelor.

Presiunea portală și fluxul sanguin prin vena azygos depind în mare măsură de dimensiunea varicelor și de creșterea fluxului sanguin prin sistemul portal, dar mecanismele elucidate anterior nu explică absența varicelor la aproximativ 3-4% dintre pacienții cu flux sanguin crescut prin vena azygos și cu presiune portală crescută, ceea ce sugerează că mecanismul compensator se datorează formării colateralelor și a șunturilor naturale portosistemice.

Colateralele portosistemice se formează preponderent prin recanalizare și, într-o măsură mai mică, prin revascularizare, implicând un strat muscular neted care modifică diametrul vasului și rezistența acestuia. Rezistența în colaterale depinde de cantitatea de substanțe vasoactive endogene, cum ar fi adrenalina, serotonina, endotelina, vasopresina și oxidul nitric. Acțiunea farmacologică asupra acestor sisteme reduce circuitul splanhnic și presiunea portală, prevenind formarea colateralelor semnificative.

Este confirmat că un factor important în dilatarea progresivă a varicelor este creșterea presiunii, a fluxului sanguin în vena porta. Totodată, creșterea fluxului sanguin splanhnic în timpul alimentării enterale, frecvența și amplitudinea ritmurilor circadiene, activitatea fizică și creșterea presiunii intra-abdominale duce la creșteri rapide a presiunii portale, dar și intravariceale, fapt care contribuie la dilatarea progresivă a varicelor, justificând necesitatea unui tratament profilactic și a unui management adecvat al hipertensiunii portale.



Fig. 6.39. HTP prehepatic segmentară.
Tromboza venei splenice și infarctul
splenic



Fig. 6.40. HTP prehepatic. Cavernom
portal

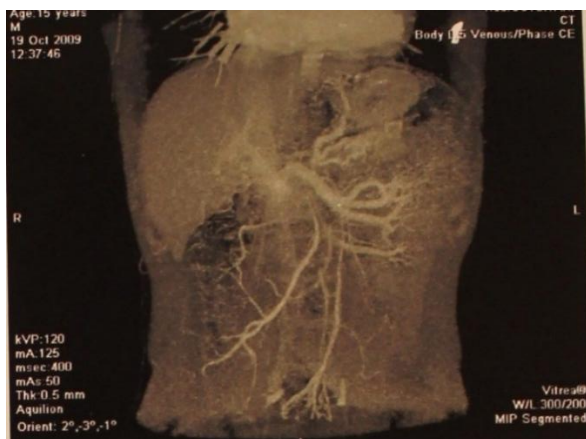


Fig. 6.41. HTP prehepatic segmentară

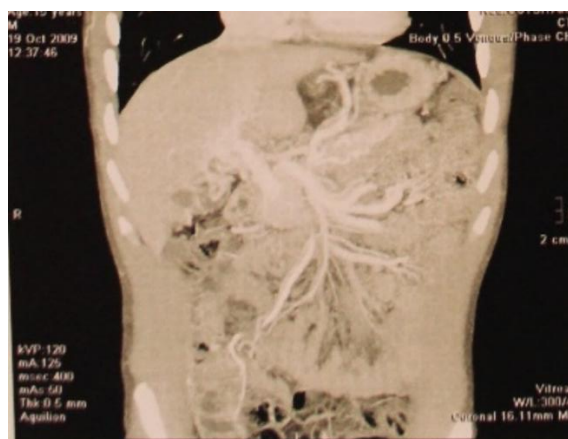


Fig. 6.42. HTP prehepatic tromboza venei portă. Stare după splenectomie



Fig. 6.43. HTP prehepatic cu redirectionarea fluxului la nivelul superior

Analiza studiului susține ipoteza "exploziei" în ruptura varicelor, atunci când factorul implicat în declanșarea hemoragiei este presiunea intravasculară crescută asupra peretelui variceal.

Deci creșterea bruscă a presiunii în lumenul varicelor care depășește limita elasticității pereților vaselor favorizează hemoragia variceală, prin urmare, în declanșarea rupturii variceale sunt implicați trei factori ca: presiunea, grosimea peretelui varicelor, dar și presiunea negativă din esofag, iar dintre factorii predispozanți sunt stagnarea sângelui în interiorul varicelui, dereglările trofice ale peretelui variceal, grosimea și lungimea varicelor, factori care asociază diferite grade ale inflamației.

Presiunea în interiorul varicelor prezintă cel mai important factor, pe când dilatarea varicelor duce la modificarea peretelui lor și contribuie la creșterea tensiunii parietale și la dereglările trofice ale peretelui variceal. Reeșind din mecanismul dat peste 98% dintre hemoragii apar la nivel esofagului în comparație cu alte nivele.

Tensiunea parietală a varicelor este în concordanță cu cea portală. Analiza studiului a demonstrat că hemoragia variceală nu apare atunci când presiunea din vena portă nu atinge valoarea pragului de 8 mmHg la copii. Atunci, când presiunea portală este redusă semnificativ (cu mai mult de 20% față de nivelul inițial sau la mai puțin de 8 mmHg), riscul de hemoragie va fi redus, atunci și dimensiunile varicelor diminuează ori pot chiar dispărea, fapt ce indică că sindromul hipertensiunii portale poate fi reversibil prin mijloace eficiente de tratament chirurgical și medicamentos.

Utilizarea noilor tehnici matematice, împreună cu tehnicile Doppler duplex și evaluarea presiunii intravariceale, a permis observații noi care susțin rolul acestora în dezvoltarea rupturii variceale.

Instalarea hipertensiunii portale la copii are un traseu ascendent și este urmată de o creștere progresivă a dimensiunilor varicelor. Progresia varicelor la copii este imprevizibilă, atât dimensional, cât și în funcție de vârstă. Este dificil de comparat tromboza totală diseminată a venei porte și anomaliile congenitale ale venei porte. În hipertensiunea portală prehepatică, care este întâlnită la copii în 80-85% din cazuri, evaluarea indicatorilor de risc pentru declanșarea hemoragiei primare prin erupția varicelor esofagiene s-a dovedit a fi raportul între menținerea perfuziei transhepatice și blocul prehepatic, care poate fi reflectat în valoarea presiunii variceale, dimensiunile varicelor, dimensiunea splinei, numărul de trombocite etc. Evoluția raportului sus-menționat nu corespunde întotdeauna așteptărilor, fapt care poate fi explicat prin diagnosticarea varicelor esofagiene de gradul II la copii de 2-3 ani și declanșarea hemoragiilor la un copil la 3 ani și la altul la 12 ani, ambii primind același tratament farmacologic. În hipertensiunea portală prehepatică, formarea colateralelor și a varicelor este mult mai rapidă în comparație cu blocul intra- și suprahepatic.

Reeșind din mecanismul expus anterior, evoluția naturală a varicelor gastro-esofagiene este în mare măsură influențată de tensiunea parietală viscerală. Grosimea peretelui și creșterea presiunii care depășește elasticitatea parietală sunt principalii factori declanșatori ai hemoragiei primare, numai reducerea tensiunii intravariceale prin tratament medicamentos sau intervenții chirurgicale preveni recurențele hemoragice. Astfel, continuitatea mecanismelor care au condus la apariția varicelor are la bază hipertensiunea portală, creșterea fluxului sanguin, urmată de formarea colateralelor, dilatarea varicoasă și extinderea peretelui vascular. Plecând de la mecanismul descris mai sus, putem concluziona că orice factor care amplifică această presiune suplimentară (proces inflamator, efort fizic intens, temperatură etc.) poate declanșa erupția varicelor și hemoragii severe. Trebuie menționat că evoluția naturală a varicelor, în funcție de tensiunea parietală, este în mare măsură determinată de unitatea nosologică care a generat această

complicație, vârsta pacientului și adaptarea mecanismelor de compensare a hipertensiunii portale la copii.

Clasificarea varicelor în funcție de tipul evolutiv

În studiul nostru ne-am bazat pe clasificarea endoscopiștilor a varicelor esofagiene [280] :

- Silențioase - Varice cu nuanțe albe sau albastre, învelite în mucoasă intactă și fără riscul de hemoragie, care se reduc la insuflarea cu aer.
- Congestionate - Proeminente albastre sau violacee, acoperite de mucoasă edemată ce prezintă semnele distincte ale petelor de cireșe ("cherry spot"), zone roșii sau semne hemocistice, fiind de fapt dilatații ale venulelor subepiteliale cu perete subțire; aspectul indică iminența sau recurența sângerării și necesită tratament endoscopic sau medicamentos.
- Cu stigmat de sângerare(sângerare stagnată) - Varice care prezintă un cheag aderent la locul de rupere, după câteva ore de la investigația endoscopică sau câteva zile de la eveniment, cu depozite de fibrină sau o umflătură albă (semnul de mamelon alb) care acoperă leziunea.
- Cu sângerare - Varice cu hemoragie activă prin ruptura suprafeței unei varice; sclerozarea sau ligaturarea elastică sunt imperativ necesare.
- Trombozate - Varice după o sclerozare eficientă, observabile sub formă de mici protruzii nodulare albicioase sau cicatrici albe cu modificări cicatriceale și la nivelul mucoasei adiacente.

Tabelul 6.3. Varicele în funcție de tipul evolutiv

Tipul deformațiilor varicoase	nr. de investigații	P, %	Î 95%
Silențioase	43	23,0	17,0-29,0
Congestionate	56	29,9	23,4-36,5
Cu stigmat de sângerare (sângerare stagnată)	59	31,6	24,9-38,2
Cu sângerare	18	9,6	5,4-13,9
Trombozate-Ligaturate	46	24,6	18,4-30,8

Conform datelor studiului nostru prezența varicelor esofagiene în hipertensiune portală intrahepatică a fost considerabil redusă comparativ cu presiunea portală prehepatică, fiind

înregistrate la 14 (7,5%; ÎÎ 95% [3,7-11,3]) pacienți (Tabelul 6.3). În hipertensiunea portală intrahepatică, probabilitatea apariției hemoragiilor variceale prin ruptura varicelor este în mod direct legată de nivelul insuficienței hepatice, prezentând caracteristici tipice pentru varicele cirogene.

Recurența hemoragiilor și rata mortalității sunt influențate de incapacitatea ficatului de a sintetiza proteine reparatorii și factori de coagulare.

În urma studiului am constatat că HTP la copii este dependentă de:

1. Fluxul sanguin anormal în zona porto-hepatică, de gradul de congestie, dar și de staza venoasă extinsă în regiunea respectivă.
2. Leziuni ale mucoasei gastro-esofagiene și dezechilibru sistemului de coagulare.
3. Pierderi de sânge direct din sistemul portal.
4. Reducerea semnificativă a perfuziei hepatice, progresarea sindromului hipoxic în circuitul sanguin.
5. Prezența ariilor de distrucție hepato-celulară în țesutul parenchimos hepatic.
6. Risc major de insuficiență hepatică și comatoasă.

6.7. Manifestări clinice la copii cu HTP

Manifestările clinice caracteristice ale hipertensiunii portale s-au dovedit a fi variate și influențate de mecanismul fiziopatologic, histopatologic, forma, gravitatea, vârsta pacientului, dar și nivelul de afectare a perfuziei transhepatice.

Semnele clinice și paraclinice diagnosticate ocazional la examenele ultrasonografice ca splenomegalia, hepatosplenomegalia au fost primele semne ale hipertensiunii portale (Fig 6.45).

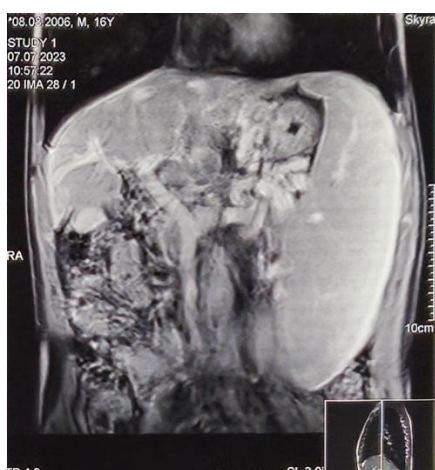


Fig. 6.44. HTP prehepatică cu splenomegalie pronunțată

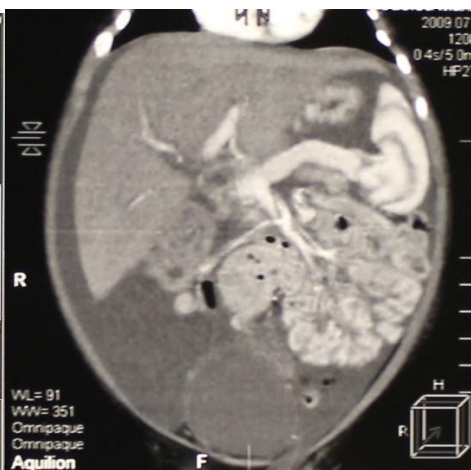


Fig. 6.45. HTP intrahepatică complicată cu ascită

Tabelul 6.4. Manifestări clinice în HTP

HTP	Prehepatic	Intrahepatic	Suprahepatic	Mixt	Total		
					Abs.	P,	Î 95%
Splenomegalia	148	31	2	6	187	100	100-100
Hepatosplenomegalia	76	31	2	6	115	61,5	54,5-68,5
Varice	134	22	2	6	164	87,7	82,3-93,1
Hematemază	39	16	1	4	60	32,1	25,4-38,8
Melenă	43	17	1	4	65	34,8	28,0-41,6
Hemoragii Șoc hipovolemic	32	14	1	3	50	26,7	20,9-32,5
Ascita	24	24	2	6	56	29,9	23,8-36,0
Peritonita bacteriană	4	16	2	4	26	13,9	9,4-18,4
Icterul	4	17	1	4	26	13,9	9,4-18,4
Encefalopatie	7	12	2	4	25	13,4	8,9-17,9

Conform tabelului 6.4, splenomegalia a fost diagnosticată la toți pacienții cu hipertensiune portală, iar hepatosplenomegalia la 115 (61,5%; Î 95% [54,5-68,5]) pacienți, preponderent în forma intrahepatică.

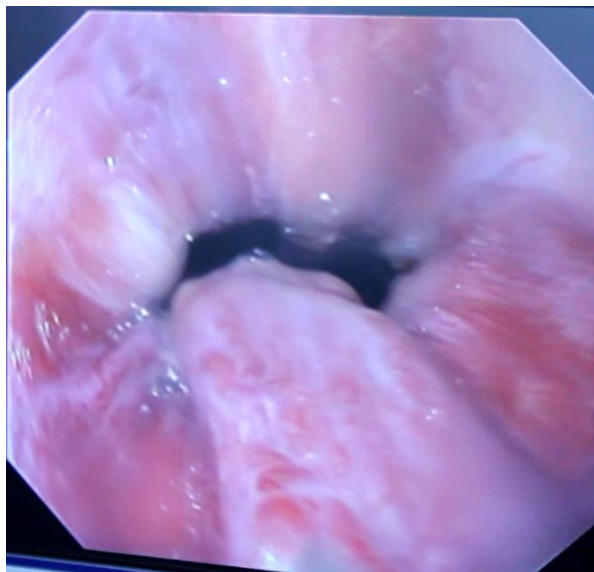
La marea 164 (87,7%; Î 95% [82,3-93,1]) pacienților aceste modificări clinice s-au complicat cu apariția varicelor esofagiene preponderent în tractul digestiv superior, care au confirmat diagnosticul de hipertensiune portală în 79.7% (Î 95% [73,9-85,4]) din cazuri.

În perioada copilăriei, erupția variceală gastroesofagiană manifestată la 65 (34,8%; Î 95% [28,0-41,6]) de pacienți a reprezentat cea mai gravă complicație cu un prognostic rezervat, și s-a manifestat prin hematemază la 60 (32,1%; Î 95% [25,4-38,8]) de pacienți, șoc hipovolemic la 50 (26,7%; Î 95% [20,9-32,5]) de pacienți, melenă la 65 (34,8%; Î 95% [28,0-41,6]) de pacienți, deseori fiind urmată de ascită la 56 (29,9%; Î 95% [23,8-36,0]) de pacienți.

La etapele cercetării am stabilit că la 36 (19,3%; Î 95% [13,6-24,9]) pacienți care s-au adresat primar, sindromul principal în hipertensiunea portală a fost hemoragia din varicele esofagiene (fig.6.46-6.47)



**Fig. 6.46. Varice esofagiene gradul 2.
Treimea inferioară a esofagului**

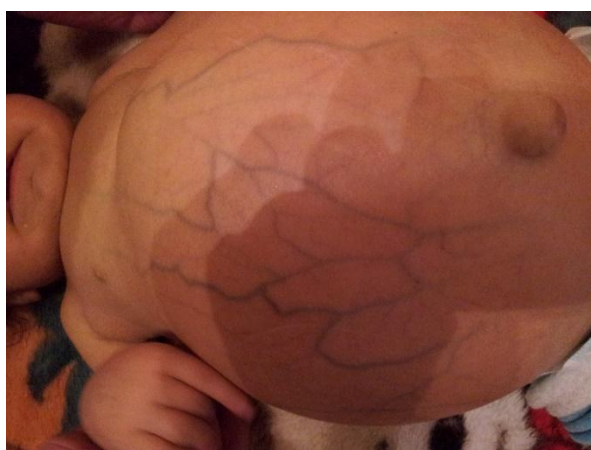


**Fig. 6.47. Varice esofagiene gradul 3.
Treimea medie a esofagului**

Apariția ascitei diagnosticată la 56 (29,9%; ÎI 95% [23,8-36,0]) pacienți, a fost catalogată ca consecința perturbării hemodinamicii sistemice și a transudării fluidului din vasele splanhnice dilatate în cavitatea peritoneală (fig 6.48-6.49). Aceasta s-a manifestat în stadiul decompensat al hipertensiunii portale, și este caracteristic preponderent pentru forma mixtă a hipertensiunii portale. În 26 (13,9%; ÎI 95% [9,4-18,4]) cazuri, lichidul ascitic a fost infectat spontan, fără intervenție chirurgicală, complicind-se cu peritonită bacteriană primară. Prognosticul în aceste cazuri este rezervat, iar tratamentul prompt cu antibiotice cu spectru larg a avut indicații absolute.



**Fig. 6.48. Insuficiență hepatică complicată
cu ascita. HTP intrahepatic (ciroza
biliară)**



**Fig. 6.49. Vasculopatia peretelui toraco-
abdominal în HTP intrahepatică**

Simptomele manifeste ale peritonitei bacteriene au fost: dureri abdominale, febră, diaree, ileus paralitic și șoc toxic.

Icterul colestatic apreciat la 26 (13,9%; ÎI 95% [9,4-18,4]) pacienți, a fost caracteristic preponderent pentru hipertensiune portală intrahepatică având o confirmare a insuficienței hepatice și un prognostic rezervat Encefalopatia hepatică diagnosticată la 25 (13,4%; ÎI 95% [8,9-17,9]) pacienți, a prezentat o etiologie multifactorială inclusiv și la pacienții rezolvați prin șuntarea portosistemică a fluxului sanguin, cu perturbarea perfuziei transhepatice, afectarea metaboliților intestinali ai sistemului nervos central, cu disfuncția hepatocelulară; dar și cu alterarea funcției neurotransmițătorilor. Clinic, s-a manifestat prin iritabilitate, letargie, somnolență, etc. Prezența encefalopatiei ne indică necesitate transplantului hepatic.

În stadiile avansate ale hipertensiunii portale, în special, în forma intrahepatică au fost următoarele manifestări clinice:

- prezența unui suflu ombilical 12 (6,4%; ÎI 95% [3,0-9,8]) pacienți (în cazul recanalizării venei ombilicale)
- steluțe vasculare cutanate 6 (3,2%; ÎI 95% [0,7-5,7]) pacienți (în hipertensiunea portală intrahepatică)
- ginecomastie 32 (17,1%; ÎI 95% [12,3-21,9]) pacienți (în cazul hipertensiunii portale preponderent intrahepatice, datorită perturbării metabolismului estrogenilor la nivel hepatic)
- eritem palmar 14 (7,5%; ÎI 95% [3,7-11,3]) pacienți (caracteristic pentru hipertensiunea portală intrahepatică,)

Diagnosticul hipertensiunii portale a fost stabilit prin sinteza datelor clinice și a rezultatelor investigațiilor paraclinice.

Estimarea dimensiunilor ficatului a prezentat o investigație cheie în diagnosticarea patologiei HTP. Pentru hipertensiunea portală prehepatică în faza inițială nu este caracteristica hepatomegalia. Analiza studiului a evidențiat asocierea fibrozei hepatice la etapele tardive de evoluție a blocului prehepatic diagnosticate la 8 (4,3%; ÎI 95% [1,3-7,3]) pacienți. Mărirea limitelor hepatice înregistrate la 115 (61,5%; ÎI 95% [54,5-68,5]) pacienți este un semn veridic al patologiei hepatocelulare, fiind caracteristică pentru hipertensiunea intrahepatică. În ciroza hepatică pediatrică, ficatul poate prezenta neregularități inpalpabile, dar prezenta modificărilor macro și micronodulare reprezintă un semn clar al hipertensiunii portale intrahepatice. La copii cu fibroză hepatică congenitală, ficatul poate atinge nivelul crestei iliace. Această simptomatologie a fost caracteristică și pentru hipertensiunea portală suprahepatică și mixtă diagnosticată la 25 (13,4%; ÎI 95% [8,9-17,9]) pacienți .

6.8. Explorările paraclinice

Explorări de laborator

În scopul aprecierii tacticii medico-chirurgicale este foarte important de apreciat nivelul blocului prehepatic, mecanismul etiopatogenetic și gradul de afectare hepatocelulară.

La toți bolnavii internați în clinică cu semne de hemoragie a fost crucial să se analizeze detaliat numărul de celule sanguine, hematocritul, leucocitele și trombocitele. În cazul hemorgiilor cronice hematocritul a fost scăzut (Tabelul 6.5).

Tabelul 6.5. Hemoleucograma HTP prehepatic

Denumire	VE gr. I-II	VE gr. II-III	Hemoragie	v.ref
Eritrocite	3,8±1,4	3,6±1,4	2,9±0,3	4-4,4 x 10 ¹² /L
Formula leucocitară				
Nesegmentate	2,4±1,2	2,8±1,3	3,2±0,4	1-3%
Segmentate	32±15,0	38±17,8	44±18,5	28-48%
Eozinofile	6±2,7	4±1,4	3±1,1	%
Limfocite	42±18,5	53±22,2	52±21,8	37-61%
Monocite	8±3,1	7,2±3,3	4,8±1,7	5-9%
Hematocritul	40±19,1	34±13,2	24±8,8	36,0-42,0%
Hemoglobina	110±43,9	98±33,4	70±32,5	110-132 g/l
Leucocite	6,4±2,7	4,3±2,2	2,4±1,1	6,6-11,2 x 10 ⁹ /l
Numaratoarea trombocitelor	110±33,9	74±22,6	52±21,8	150-400 x 10 ⁹ /l
VSH	8±3,3	6±2,7	5±2,2	5-11 mm/h

Tabelul 6.6. Hemoleucograma în HTP

Denumire	Intr.	Supr.	Mixt	V. ref.
Eritrocite	3,6±1,4	4±1,5	3,8±1,4	4-4,4 x 10 ¹² /L
Formula leucocitară				
Nesegmentate	4,4±2,2	4±1,4	4,2±2,1	1-3%
Segmentate	54±21,9	52±21,8	56±22,0	28-48%
Eozinofile	6±2,7	5±2,2	6±2,5	%
Limfocite	16±6,6	18±7,6	20±7,7	37-61%
Monocite	8±3,3	8,4±4,1	7,8±3,0	5-9%
Hematocritul	38±17,3	40±18,4	32±13,1	36,0-42,0%
Hemoglobina	110±43,9	112±47,9	94±37,3	110-132 g/l
Leucocite	14±6,5	12±6,3	14±6,4	6,6-11,2 x 10 ⁹ /l

Evaluarea electroliților (K^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+}), cât și timpului de coagulare sunt obligatorii pentru copiii cu HTP forma prehepatică. Pancitopenia decelată la 116 (62,0%; ÎI 95% [55,0-69,0]) pacienți a prezentat un semn veridic de afectare de durată, deși în timp numărul scăzut de trombocite mai mic de 80.000/mm și de leucocite de 4.000/mm impune o diferențiere diagnostică cu patologia hematologică pentru excluderea complicațiilor postoperatorii în caz de splenectomie.

Datele hemoleucogramei în HTP intrahepatică dar și suprahepatică ne-au indicat la un proces inflamator generalizat în prezența unei anemii neînsemnate, iar hemoleucograma în hipertensiunea portală prehepatică a demonstrat pancitopenie, dar și un proces inflamator minimal.

Markerii biochimici

În hipertensiunea portală forma prehepatică întâlnită la copii, la debutul bolii au fost prezente modificări biochimice neesențiale. La pacienții cu HTP prehepatică, au fost decelate modificări în sinteza factorilor de coagulare hepato-dependenți în ambele căi: procoagulantă și plasminolitică, care de obicei necesită o evaluare continuă în scopul profilaxiei sau a prognosticului recidivelor de hemoragie.

Am demonstrat că dereglările biochimice au fost prezente preponderent în cele trei forme ale hipertensiunii portale intrahepatice, suprahepatic și mixtă (tab 6.7).

Printre markerii biochimici, modificări la pacienții cu hipertensiunea portală intrahepatică au fost: creșterea ureei și creatininei în ser, evaluați la toate etapele clinico-evolutive, având ca scop de a confirma sau infirma prezența sindromului hepato-renal. Ținem să menționăm că ficatul prezintă unicul organ care sintetizează ureea în organism, iar diminuarea concentrației ureei și creșterea nivelului de creatinină în sânge ne indică la modificări hepatice severe și poate fi complicat cu asocierea sindromului hepato-renal.

Estimarea bilirubinei totale, aminotransferazei, fosfatazei alcaline, a γ -glutamyltranspeptidazei, proteinei totale, a fracțiunilor ei, ne indică la starea funcției hepatice. Creșterea activității fosfatazei alcaline și a γ -glutamyltranspeptidazei a fost direct proporțională cu severitatea sindromului de colestază. Activitatea crescută a aminotransferazei ne-a indicat la o leziune hepatocelulară acută și a fost utilizat ca un indicator al procesului inflamator hepatic persistent acut, dar, totodată, markerul dat nu a putut concretiza etiologia hepatitei.

Tabelul 6.7. Modificările biochimice în HTP

Denumirea	Prehepatică	Intrahepatică	Suprahepatică	Mixt
bilirubina directă (μmol/L)	9,8±4,3	64,5±23,6	96,4±34,8	62,4±22,5
bilirubina indirectă (μmol/L)	13,4±7,5	84,2±29,7	112,6±40,0	86,1±30,7
ALT (μmol/L)	34,2±12,3	152±54,3	980,1±351,5	151±54,3
AST (μmol/L)	28,6±10,2	144±51,2	1010,5±362,7	140±50,2
GGTP (U/L)	165±59,4	680±243,9	720±258,2	684±244,9
fosfataza alkalină (U/L)	320±114,8	742±266,4	840±301,3	740±265,4
LCTG (μmol/L)	181±64,6	680±243,9	734±263,3	675±241,8
colesterolul (mmol/L)	5,3±2,0	8,8±3,1	94,8±33,8	9,7±3,1
amilaza (U/L)	122±44,1	320±114,8	320±114,8	316±113,7
beta-lipoproteine (mmol/L)	4,2±1,0	6,6±2,0	7,8±3,1	6,8±2,0
fosfolipide (mmol/L)	3,4±1,0	1,8±1,0	1,9±1,0	1,7±1,0
5 nucleotidaza (U/L)	37,5±13,3	64,2±22,5	72,8±25,6	66,8±23,6
bilioproteina (mg/dL)	2±1,0	5,2±2,0	7,6±3,1	4,9±2,0
Alfafetoproteina (ng/ml)	18±6,1	76±27,7	128±46,1	79±28,7
lecitinaminopeptidaza (U/L)	132±47,1	240±86,1	286±102,5	237±85,0
lipoproteina X (μmol/L)	2,9±1,0	3,8±1,0	4,2±1,0	3,5±1,0
protrombină (%)	88±31,8	61±21,5	56±20,5	58±20,5
fibrinogen (g/L)	2,4±1,0	4,8±2,0	5,6±2,0	5,1±2,0
albumina (dg/L)	42±15,4	28±10,2	26±8,2	29±10,2
proteine totale (dg/L)	61±21,5	52±18,4	48±17,4	50±18,4
ceruloplasmina (mg/dL)	220±78,9	162±58,4	154±55,3	180±64,6
cupru (μg/dL)	110±40,0	240±86,1	220±78,9	232±83,0

În studiul dat am determinat că sodiul total din țesuturi fiind apreciat în limitele normei, pe când cel intravascular a avut o concentrație scăzută, fapt ce a condiționat modificările diurezei.

Hiperbilirubinemia, creșterea timpului de coagulare a protrombinei, hipoalbuminemia au indicat la o disfuncție majoră a hepatocitelor, dar și a unui debut de cirozei, ce a condiționat instalarea sindromului HTP intrahepatică. Nivelul crescut al amoniacului seric a indicat la o perturbare semnificativă a circulației portosistemice, fiind caracteristic în hipertensiunea portală intrahepatică. Hiperamonemia a fost prezentă în hipertensiunea portală prehepatică după aplicarea șuntului porto-sistemic. Au fost înregistrate modificări ale timpului de protrombină, a nivelul fibrinogenului plasmatic. Nivelul fibrinogenului plasmatic sub 100 mg/dl ne-a indicat la o afectare severă a funcției de sinteză a ficatului.

Bilirubina serică , proteina totală, timpul de protrombină au fost utilizați în evaluarea scorului Child-Pugh. Diminuarea protrombinei sub 60%, a fost caracteristica pentru afectarea celulară hepatică severă.

Rolul important al examenului serologic

Diagnosticul hipertensiunii portale intrahepatice, ca rezultat al infecției virale (precum virusurile B, C sau D), e crucială și a fost obligatorie la evaluarea parametrilor care reflectă activitatea replicării virale, ADN B și ARN C. Diferențierea diagnostică între hipertensiunea portală prehepatică și intrahepatică a fost valoroasă în selectarea tacticii medico-chirurgicale. Pentru hipertensiune portală prehepatică aplicarea șuntului porto-sistemic, în special cel mezo-portal s-a dovedit a fi crucial în tratamentul HTP , prezentând un impact pozitiv în păstrarea perfuziei transhepatice, pe când în hipertensiunea portală intrahepatică șuntul porto-sistemic nu a rezolvat hipertensiune portală, dar a redus evident perfuzia transhepatică, contribuind la instalarea encefalopatiei hepatice severe.

În scopul evaluării etiologice a bolii hepatice cronice am evaluat următorii markeri biochimici:

- Prezența anticorpilor antimitocondriali (markeri ai cirozei biliare primare)
- Detectarea anticorpilor antinucleari (markeri ai diagnosticului hepatitelor autoimune)
- Nivelul de ceruloplasmină (marker important pentru identificarea bolii Wilson)
- Carența de α 1-antitripsină (deficiența caracteristică pentru hipoplazia ductelor biliare, dar și la afectarea metabolică a parenchimului hepatic etc)

Aceste evaluări diagnostice au fost incluse în algoritmul de diagnostic evaluat în baza studiului dat.

Endoscopie

Principalul hazard al afecțiunilor hepatovasculare la pacienții cu hipertensiune portală este hemoragia cauzată de erupția varicelor dilatate ale esofagului și mai rar cele gastrice, prezentând principalul factor de mortalitate la copiii cu hipertensiune portală.

Rolul tehnicii endoscopice a fost de a stabili prezența varicelor esofagiene, de a evalua probabilitatea de rupturi variceale și de a identifica zonele cu risc crescut de creștere a presiunii endovariceale, facilitând utilizarea tehnicilor optime de tratament. Analiza studiului ne-a permis să concluzionăm că dimensiunile varicelor au fost direct proporționale cu pericolul de erupție variceală și a sângerărilor masive (fig 6.50-6.51).



Fig. 6.50. Varice esofagiene în 1/3 superioară. Vârsta copilului 9 luni

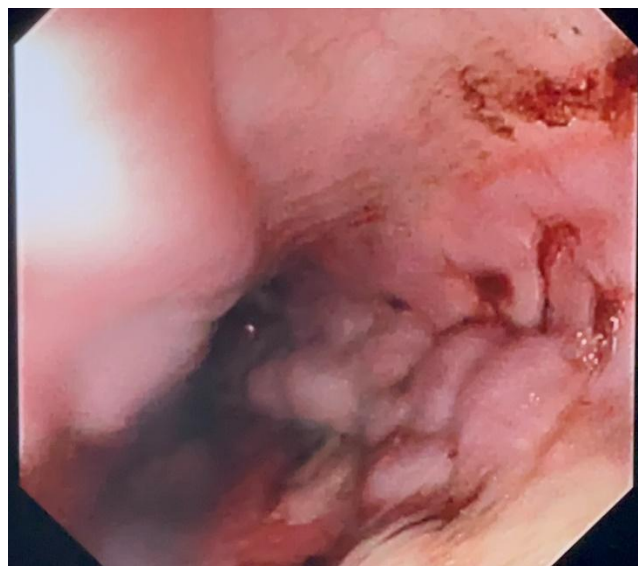


Fig. 6.51. Varice esofagiene. Vârsta copilului 1 an și 3 luni

Am stabilit că riscul de hemoragie variceală primară a fost evaluat utilizând date ale endoscopiei, ca:

- dimensiunile varicelor mai mari de 5mm;
- prezența petelor de culoare roșie pe peretele varicelor;
- prezența varicelor sinusoidale, nodulare, congestionate;
- funcția modificată a ficatului.

Inițial dilatarea varicoasă a fost evaluată în partea distală a esofagului, în regiunea cardiei gastrice, mai apoi în treimea medie și superioară a esofagului.

Din studiul dat reiese că dilatarea varicelor esofagiene a fost decelată la 164 (87,7%; ÎI 95% [82,3-93,1]) din pacienții aflați în stare clinic compensată, și 34 (18,2%; ÎI 95% [13,3-23,1]) pacienți au prezentat hepatosplenomegalie severă și alte semne de decompensare a bolii hepatice.

Toți pacienții suspectați de hipertensiune portală, indiferent de etiologie și nivelul blocului în circuitul sanguin, au fost evaluați prin VES. Examinarea dată a necesitat abilitățile și experiența endoscopistului, deoarece în cazul riscului de ruptură variceală în timpul endoscopiei, ligaturarea elastică endoscopică are indicații absolute în scopul stopării hemoragiei.

La etapele studiului dat, cu scop de diagnostic-curativ, am efectuat peste 820 endoscopii superioare. Menționăm că la 6 (3,2%; ÎI 95% [0,7-5,7]) pacienți, în timpul endoscopiei superioare s-a asociat hemoragia prin erupție variceală, necesitând clamparea lor unimomentană.

Menționăm, că la examenului endoscopic inițial, diagnosticul varicelor dilatate la copii a dictat necesitatea examenului endoscopic în dinamică, repetat la intervale de 3 luni pentru varicele de gradul II-III și la 6 luni pentru varicele de gradul I.

În studiului dat la adresarea primară, 49 (26,2%; Î 95% [19,9-32,5]) pacienți au fost diagnosticați cu varice esofagiene de gradul I și 115 (61,5%; Î 95% [54,5-68,5]) pacienți au fost diagnosticați cu varice gradul II-III, dictând măsuri endoscopice de profilaxie a erupției variciale(fig 6.52).

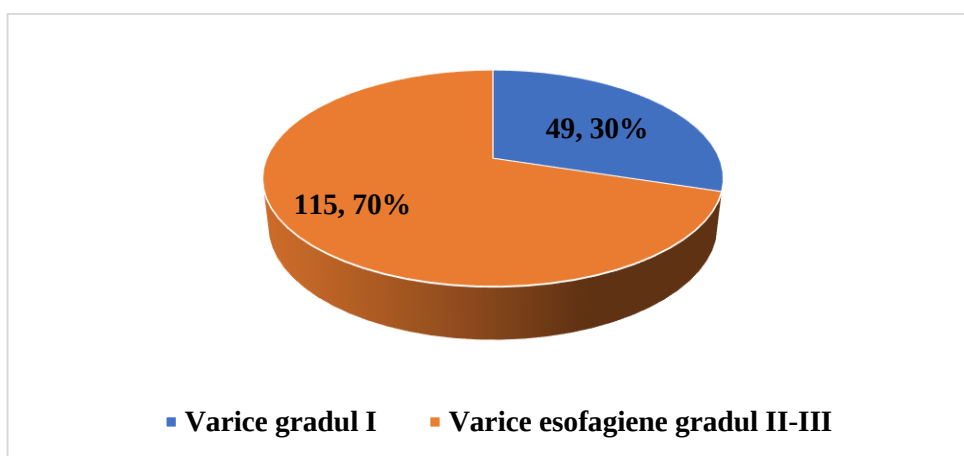


Fig. 6.52. Repartiția pacienților cu HTP după gradul varicelor esofagiene

Concluzionăm că evaluarea lungimii varicelor și grosimei peretelui varicos au prezentat date importante în evoluția varicelor dilatate. Presiunea exercitată asupra peretelui varicos a fost direct proporțională cu presiunea transmurală și raza varicelor, și invers proporțională cu grosimea peretelui varicos. Această lege confirmă faptul că, în cazul unei presiuni crescute în interiorul varicelor, presiunea asupra peretelui vascular va crește, iar dimensiunile varicelor se vor mări proporțional cu presiunea sporind astfel riscul de erupție variceală.

De menționat că varicele esofagiene sunt frecvent predispuse la hemoragie, comparativ cu varicele localizate atipic, fapt conditionat și de prezența presiunii negative în lumenul esofagian, precum și de absența aparatului de fixare a țesuturilor din exterior și reducerea elasticității vasculare.

Astfel, atunci când presiunea din interiorul venelor depășește pragul elasticității vasculare, pacientul va suferi primul episod de hemoragie, după care va rămâne cu un risc crescut de episoade recurente de hemoragie.

În studiul dat nu am măsurat presiunea endovariceală, iar puncția varicelor în timpul examinării implică un risc crescut de dezvoltare a hemoragiei, motiv care prezintă contraindicații pentru pacienții supuși tratamentului endoscopic prin clampare, ocluzionare sau scleroterapie.

Metodele tehnice non-invazive, cum ar fi utilizarea sondei endosonografice, care ar permite vizualizarea dilatațiilor varicoase ale esofagului și stomacului, precum și a venelor colaterale periesofageale și perigastrice, a sistemului venos portal și a venei azygos, nu au fost utilizate din cauza lipsei înzestrării tehnice. Evaluarea stării peretelui varicelor dilatate, precum și aprecierea elasticității și grosimii peretelui, a fost estimată doar subiectiv la VES.

Presiunea din varice a fost mai mică comparativ cu cea portală și în vena azygos, iar indicele fluxului sanguin din colateralele portosistemice a fost redus, fenomen ce se explică prin pierderea parțială a rezistenței exercitate de colaterale pentru alimentarea varicelor.

În studiul dat, am constatat că creșterea presiunii intraabdominale, la pacienții cu ascită, cât și în timpul efortului fizic zilnic, a dus la creșterea presiunii intravariceale, a volumului plasmatic și a presiunii parietale, contribuind astfel la progresia dilatării varicoase și la riscul de hemoragie ulterioară.

O creștere esențială a presiunii intravariceale a fost prezentă la copiii cu infecții respiratorii, pneumonii, în timpul tusei, a tenesmelor în coprostază cronică. Însemnatatea evitării efortului fizic și a creșterii presiunii intra-abdominale s-a dovedit a fi crucială în declanșarea erupției varicele.

Realizarea endoscopiei anterior de debutul hemoragiei în suspectarea hipertensiunii portale ne oferă date concludente despre zona cu probabilitate mare de hemoragie ulterioară.

Pentru pacienții cu hemoragie gastroesofagiană, endoscopia prezintă prima tehnică care permite de a stabili localizarea sângerării și selectarea deciziilor terapeutice.

Investigația endoscopică ne-a permis să realizăm diagnosticul diferențial cu ulcerul peptic, ectazia vasculară, gastrică antrală, sindromul Mallory-Weiss, identificând cauzele posibile ale declanșării hemoragiilor. Reesid din necesitatea identificării sursei hemoragice VES are indicații absolute în hemoragia acută.

Examinarea imagistică în HTP

Explorarea hepatică imagistică prin ecografie a fost efectuată la toți pacienții la adresarea primară și în dinamică. Reprezintă prima etapă în detectarea leziunilor intrahepatice, capabilă să confirme diferențele de date referitor la inflamația hepatocelulară, afecțiunile tractului biliar, la leziuni vasculare, hiperplazii nodulare, chisturi și prezența formațiunilor tumorale (fig. 6.53-6.54)



Fig. 6.53. Cavernom portal



Fig. 6.54. Transformarea cavernoasă a venei porte

Ecografia abdominală este utilă în diagnosticarea transformărilor cavernoase ale venei porte, a trombozei venelor porte, dar și anomaliilor congenitale. De asemenea, permite evaluarea dimensiunilor, structurii și fluxului sanguin al splinei, având în vedere că splenomegalia poate fi asociată cu hipersplenismul. Aspectul rinichilor a furnizat informații valoroase, în caz de fibroză hepatică congenitală care poate fi asociată cu polichistoză renală și alte anomalii renale, fapt ce are un rol crucial în selectarea tacticii chirurgicale.



Fig. 6.55. Hiperplazia peretelui superior a vezicii biliare

De menționat, că hiperplazia peretelui superior al vezicii biliare este caracteristic hipertensiunii portale prehepatice (fig. 6.55).

Doppler Duplex

Examinarea cu Doppler Duplex a permis estimarea timpurie a vaselor majore sangvine, în special vena portă, splenică, mezenterice, hepatice, vena cavă inferioară, cât și superioară. Transformarea cavernoasă a venei porte poate genera confuzie în ultrasunetele Doppler, în special în prezența unei colaterale vasculare dominante, care poate fi interpretată eronat ca fiind vena portă. Ecografia Doppler permite de a stabili dimensiunile venelor majore, cât și permeabilitatea sistemului portal intrahepatic prin monitorizarea fluxului sanguin și perfuziei transhepatice.

La etapele cercetării, ecografia Doppler a fost efectuată la toți pacienții internați primar dar și în dinamică. În total au fost efectuate peste 720 ecografii Doppler care ne-a oferit o informație amplă referitor la localizarea blocului, prezența colateralelor, redirectionarea fluxului sangvin, permeabilitatea șunturilor port-sistemice. În evaluarea preoperatorie, s-a decelat hiperplazia și creșterea permeabilității venelor portale intrahepatice, chiar în absența semnelor evidente în structura hepatică sau în testele funcționale. Tehnica dată are o mare valoare în diagnosticul hipertensiunii portale.

Caracteristic pentru HTP a fost ramificarea venei porte, cu formarea structurilor tubulare cu traiect sinusoidal, dar și diminuarea diametrelor ramurilor stâng și dreapta, asociată cu transformarea cavernoasă a trunchiului principal al venei porte. DDC s-a dovedit a fi informativă, atât în evaluarea colateralelor, cât și a varicelor esofagiene (fig 6.56). În cadrul studiului a fost elaborat un algoritm de diagnostic și apreciere a posibilităților aplicării șuntului mezo-portal care include:

1. Permeabilitatea bilaterală a venei jugulare profunde
2. Confluența venei jugulare cu un singur trunchi în vena brahiocefalică
3. Localizarea mediană a venei mezenterice superioare
4. Corespondența dimensională a venei jugulare cu statutul ponderal
5. Permeabilitatea ramurii stângi al venei porte

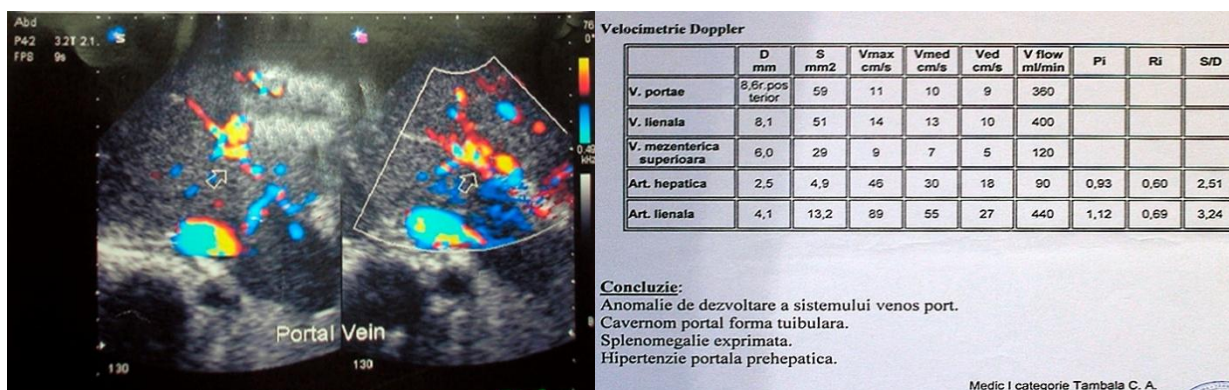


Fig. 6.56. Doppler Duplex color a patului prehepatic cu aprecierea indicilor în HT

Elastografia

Elastografia tranzitorie a fost utilizată la 86 pacienți în dinamică ca o metodă imagistică avansată pentru evaluarea elasticității și rigidității tisulare atât hepatic, cât și splenic. Utilizarea extinsă a acestei tehnici în contextul hipertensiunii portale (HTP) a evidențiat o creștere precoce a rigidității splenice, sugerând implicarea timpurie a splinei în faza incipientă a instalării blocului prehepatic.

La 86 de pacienți supuși evaluării elastografice, la 16 (18,6%; ÎI 95% [10,8-26,4]) dintre aceștia s-au înregistrat valori ale rigidității hepatice >10 kPa, compatibile cu gradul de fibroză F4 conform clasificării Metavir. La 24 (27,9%; ÎI 95% [18,4-37,4]) de pacienți, valorile s-au situat în intervalul 7,5–10,0 kPa, corespunzând gradului de fibroză F3, iar la 28 (32,6%; ÎI 95% [22,3-42,9]) de pacienți s-au înregistrat valori între 5,5–7,5 kPa, sugestive pentru fibroză de grad F2. În cazul a 18 (20,9%; ÎI 95% [12,6-29,2]) pacienți, rigiditatea hepatică a fost $<5,5$ kPa, reflectând prezența unei fibroze minime, grad F1 în sistemul Metavir.

Evaluarea rigidității hepatice prin elastografie a permis caracterizarea modificărilor parenchimotoase asociate hipertensiunii portale, în special în formele intrahepatice, mixte și suprahepatice. Este demn de menționat faptul că, la un subset de 18 (20,9%; ÎI 95% [12,6-29,2]) pacienți, rigiditatea splenică corespunzătoare gradului F3 a fost semnificativ mai mare comparativ cu rigiditatea hepatică (grad F1), aspect sugestiv pentru hipertensiune portală prehepatică.

Elastografia a fost utilizată în evaluarea fibrozei și cirozei hepatice, precum și a complicațiilor asociate, la un grup de 15 (17,4%; ÎI 95% [9,8-25,0]) pacienți. Dintre metodele imagistice aplicate, elastografia hepatică s-a evidențiat ca fiind cea mai frecvent utilizată tehnică în aprecierea fibrozei hepatice complicate cu hipertensiune portală, permițând determinarea rigidității parenchimului hepatic, parametru ce corelează semnificativ cu severitatea fibrozei. Valorile crescute ale rigidității hepatice s-au asociat proporțional cu avansarea procesului fibrotic.

Am determinat că utilizarea elastografiei în hipertensiunea portală a furnizat informații esențiale în evaluarea stadiului bolii hepatice, atât pentru ghidarea în evaluarea managementului cât și selectarea tratamentului medico-chirurgical. Rezultatele obținute prin elastografie au fost corelate cu datele clinice individuale ale pacienților, precum și cu investigațiile paraclinice complementare, inclusiv markerii biochimici ai funcției hepatice, ecografia hepato-splenică și rezonanță magnetico-nucleară.

Este important de menționat că elastografia hepatică și splenică a fost aplicată exclusiv la copii cu vârsta de peste 5 ani, întrucât efectuarea investigației la copiii sub această vârstă necesită un software dedicat, care nu a fost disponibil în cadrul studiului. Elastografia hepatică, ca metodă non-invazivă de cuantificare a rigidității parenchimului hepatic exprimată în kilopascali (kPa), și-

a demonstrat valoarea predictivă și prognostică în evaluarea hipertensiunii portale. Am evidențiat o corelație directă între valorile crescute ale rigidității hepatice și gradientul presiunii venoase hepatice (HVPG), cu praguri relevante clinic. Astfel, o elasticitate hepatică $>13\text{--}14\text{ kPa}$ a fost asociată cu hipertensiune portală semnificativă (HVPG $\geq 10\text{ mmHg}$), iar valori $>20\text{--}25\text{ kPa}$ au indicat prezența varicelor esofagiene cu risc hemoragic (HVPG $\geq 12\text{ mmHg}$). În cadrul studiului de față, monitorizarea dinamică a rigidității hepatice și, complementar, a celei splenice, a permis aprecierea evoluției hemodinamicii portale și a răspunsului la intervențiile terapeutice aplicate.

De asemenea, elastografia a contribuit la stratificarea riscului pacienților incluși în cercetare, permițând identificarea precoce a celor cu potențial evolutiv nefavorabil determinând formularea unui prognostic individualizat și la ajustarea strategiilor terapeutice. Prin urmare, elastografia s-a consolidat ca instrument indispensabil în algoritmul de management modern al hipertensiunii portale, reducând necesitatea investigațiilor invazive repetate și îmbunătățind precizia decizională clinică. Totodată ținem să menționăm că pentru asigurarea veridicității valorilor elastografice este esențială evaluarea elasticității și rigidității hepatice în dinamică, prin efectuarea a 5–6 măsurători consecutive, cu calculul valorii medii. În aprecierea elasticității este important suspensia respirației, pentru a evita artefactele de mișcare sau interpunerea arcurilor costale. Printre factorii care pot influența acuratețea valorilor obținute se numără și procesele inflamatorii acute, steatoza hepatică, congestia venoasă și obezitatea. Prin urmare, interpretarea rezultatelor elastografice trebuie realizată întotdeauna în corelație cu contextul clinic și paraclinic complet, incluzând parametrii biochimici și tabloul clinic general al pacientului. În urma analizei studiului am stabilit că elastografia a avut un rol semnificativ în monitorizarea hipertensiunii portale, având un impact considerabil în evaluarea evoluției bolii, stabilirea prognosticului și în optimizarea managementului terapeutic al pacienților incluși în cercetare (fig 6.57-6.59).



Fig. 6.57. Elastografia splinei cu aprecierea rigidității crescute în faza incipientă a HTP

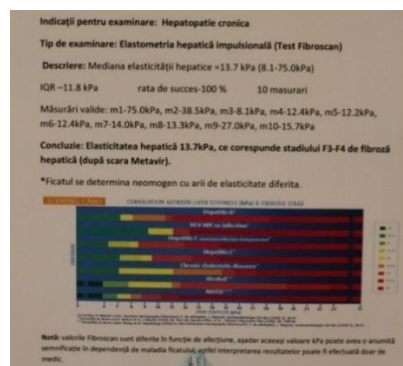


Fig. 6.58. Elastografia hepatică cu aprecierea gradului patului de fibroză hepatică în HTP intrahepatic

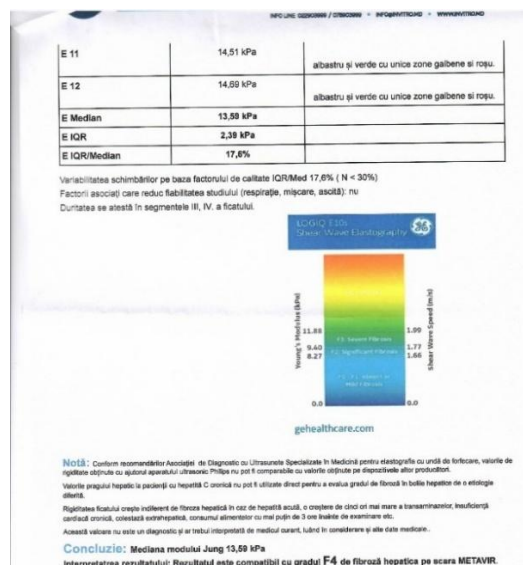


Fig. 6.59. Elastografia hepatică cu aprecierea gradului de fibroză hepatică în HTP forma intrahepatică

CT cu angiografie

Angiografia prezintă standardul de aur în examinarea vaselor sanguine abdominale cu identificarea lor topografică, cât și parametrii fluxului prehepatic la pacienții cu HTP. Vizualizarea și măsurarea diametrului, formei și confluenței patului venos prehepatic, a corelațiilor între vena lienală și vena renală stângă au fost importante în aprecierea tacticii chirurgicale.

În pofida caracterului invaziv al procedurii, aceasta a fost aplicată în mod sistematic tuturor pacienților cu hipertensiune portală, având în vedere relevanța sa diagnostică majoră în contextul evaluării comprehensive a statusului hemodinamic portal. Angiografia rămâne principala metodă pentru investigarea vaselor sanguine în hipertensiune portală la majoritatea pacienților, deoarece permite vizualizarea vascularizării întregului pat splanhnic, dar și a principalelor confluențe ale patului hepatic.

Este crucială evaluarea topo-anatomică a trunchiurilor vasculare în selectarea strategiilor de tratament medical și chirurgical. Evaluarea prin angiografie a venei gastrice stângi și vena mezenterică inferioară este meticolos analizată. Vizualizarea și evaluarea dimensională a venei cave inferioare și a venei renale stângi sunt criterii esențiale pentru decizia de intervenție chirurgicală în hipertensiunea portală.

De asemenea, este esențială vizualizarea angiografică pentru a evalua rezultatele embolizării, atât pre cât și postoperator.

Splenoportografia la etapele precoce ale studiului a fost utilizată până la posibilitatea de înlocuire a tomografiei computerizate cu angiografie.

Mezentericoportografia s-a dovedit a fi net superioară în selectarea aplicării șuntului portosistemic oferind, totodată, informații concludente referitor la trunchiul portal, mezenteric și splenic, fiind decisivă în devascularizarea esogastrică și operația Sugiura (fig 6.61-6.62).

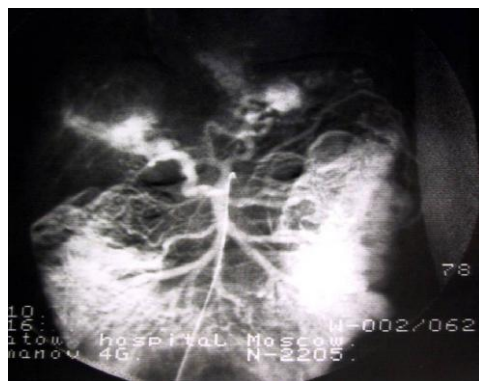


Fig. 6.60. Mezentericoportografia. Bloc prehepatic cu redirecționarea fluxului sangvin în varicele esofagiene

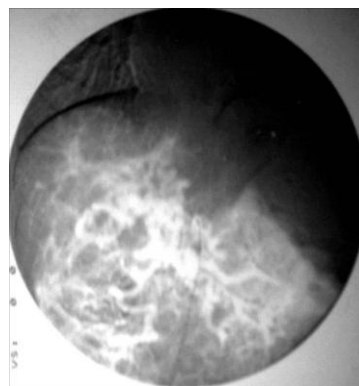


Fig. 6.61. Mezentericoportografia (anomalii ale venelor viscerele). Paucitatea venoasă a patului spanhni

Putem concluziona că tomografia computerizată și rezonanța magnetică au prezentat tehnici de diagnostic avansate, fiind completate cu angiografia digitală tradițională. Ambele tehnici au furnizat informații utile despre vascularizația atât de pe patul splahnic, cât și anatomia ficatului, ductelor biliare. Tomografia computerizată spiralată cu angiografie a fost considerată una dintre cele mai precise tehnici în decelare a hipertensiunii portale, permițând efectuarea rapidă a examinării și reconstituirea vasculară multiplanica. (fig 6.63) Structurile hepatocelulare sau vizualizat prin utilizarea IRM în regim colangiografic.



Fig. 6.62. Modelarea vascularizării splahnice în HTP prehepatic

Biopsia hepatică

În cadrul evaluării hipertensiunii portale (HTP) a fost efectuată biopsia hepatică, fapt ce a permis diferențierea diagnostică, evaluarea gradului de alterare – fibroză, ciroza hepatică, dar și selectarea și evaluarea medico-chirurgicală.

Au fost efectuate 68 (36,4%; ÎI 95% [29,5-43,3]) de biopsii, atât pre cât și intra-operator, la copii cu anomalii congenitale. În 41 (21,9%; ÎI 95% [16,6-27,2]) de biopsii trans-cutanate au fost apreciate alterarea severă a parenchimului hepatic, la 29 (15,5%; ÎI 95% [10,9-20,1]) copii s-a apreciat ciroză hepatică de diferite etiologii. Biopsia hepatică ne-a oferit informații valoroase despre stadiul afectării hepatice, prezența fibrozei, gradul de inflamație și alte modificări patologice asociate cu HTP, informații esențiale în stabilirea diagnosticului și tacticii medico-chirurgicale. Ținem să menționăm că biopsia hepatică a prezentat markerul de bază în indicație pentru transplantul hepatic la 4 (2,1%; ÎI 95% [0,1-4,1]) copii cu HTP intrahepatică cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani. O pacientă a beneficiat de un prim transplant hepatic la vârsta de 9 ani, fiind ulterior supusă unui retransplant la vârsta de 17 ani, ca urmare a evoluției clinice postoperatorii.

Biopsiile transcutanate sau realizat sub ghidaj ecografic și sub protecția anesteziei generale cu respectarea regimului de hiperventilație prepuncțional.

În același timp, biopsia hepatică poate fi asociată cu riscuri și complicații, ca hemoragia la 2 (1,1%; ÎI 95% [0,0-2,6]) pacienți, infecția, perforația organelor adiacente. Decizia efectuării biopsiei hepatice a fost luată în consiliu având indicații absolute de la caz la caz, luând în considerare beneficiile și riscurile procedurii în contextul clinic.

Scintigrafie hepatică

Scintigrafia hepatică a fost efectuată la 114 (61,0%; ÎI 95% [54,0-68,0]) pacienți cu HTP, având ca scop diferențierea diagnostică și stabilirea gradului de alterare hepatocelulară, a prezenței anomaliilor congenitale intrahepatice, extrahepatice asociate cu HTP intrahepatică.

Scintigrafia hepatică ne-a furnizat date concludente, referitor la fluxul sangvin, la vascularizarea hepatică, la modificările de acumulare a radiofarmaceuticului (technetiu 99M). Am demonstrat că păstrarea perfuziei transhepatice și distribuția uniformă a sângelui în parenchimul hepatic indică instalarea HTP prehepatice. Tehnica dată s-a dovedit a fi informativă în evaluarea funcției hepatice, apreciind astfel capacitatea hepatocitelor de a prelua și de a metaboliza substanțele radiofarmaceuticului. Destul de utilă a fost decelarea disfuncției hepatice, dar și aprecierea severității hipertensiunii portale intrahepatice.

Astfel, scintigrafia hepatică ne-a oferit informații concludente în decelarea zonelor hepatice afectate, precum și în detectarea prezenței nodulilor hepatici, chisturi hepatice, și altor formațiuni de volum. Această tehnică a fost esențială în aprecierea strategiei terapeutice adecvate(Fig 6.64-6.67).

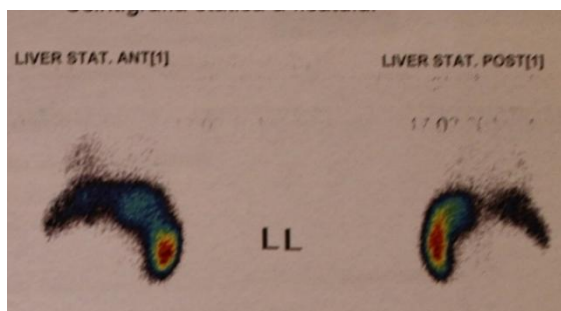


Fig. 6.63. Dereglări severe în vascularizarea hepatică în cadrul fibrozei congenitale severe a ficatului

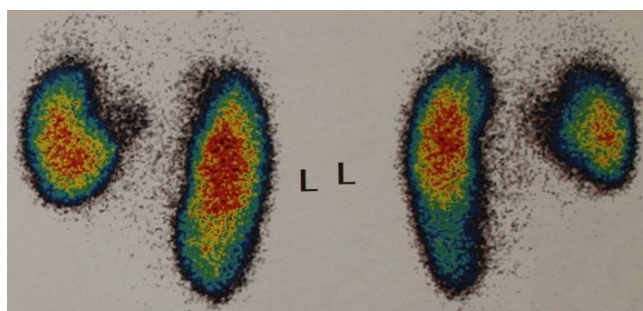


Fig. 6.64. HTP intrahepatică în cadrul aplaziei lobului stâng al ficatului

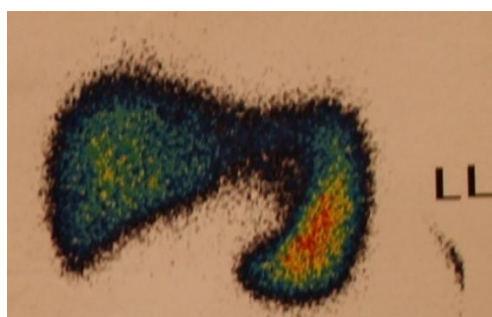


Fig. 6.65. HTP selectivă cu tromboza venei lienale

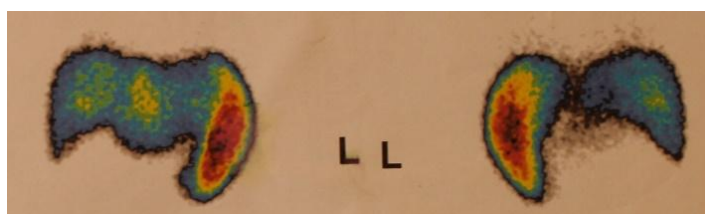


Fig. 6.66. HTP intrahepatică în cadrul bolii venoocluzive a ficatului

Scintigrafia hepatică a avut un rol decisiv în stabilirea hipertensiunii portale suprahepatice, în evaluarea funcției hepatice, dar și aprecierea perfuziei transhepatice. Totodată, utilizarea tehnicii date a fost corelată cu alte tehnici precum cele imagistice, de laborator și evaluare clinică.

Hipertensiunea portală intrahepatică a fost atent monitorizată la toți 31 (16,7%; Î 95% [11,9-21,5]) pacienții cu estimarea în dinamică a gradului de alterare hepato-celulară și aprecierea scorului **CHILD-PUGH** (1972). Conform scorurilor CHILD-PUGH calculate pentru cei 31 de pacienți cu HTP intrahepatică, distribuția pe clase a fost următoarea:

- Clasa A (5–6 puncte): 11 pacienți

- Clasa B (7–9 puncte): 13 pacienți
- Clasa C (10–15 puncte): 7 pacienți

Această distribuție indică faptul că 9 (29,0%; ÎI 95% [13,9-44,1]) pacienți au avut o afectare hepatică minimală, cu prognostic favorabil și o capacitate funcțională hepatică satisfăcătoare. Pentru 11 (35,5%; ÎI 95% [18,4-52,6]) pacienți (clasa B) a fost apreciată o disfuncție hepatică moderată, caracterizată prin alterări biochimice accentuate și prezența unor manifestări clinice precum ascita ușoară și encefalopatia hepatică ușoară. Acest lot de pacienți au avut un risc crescut de decompensare hepatică, necesitând monitorizare atentă și tratament etiopatogenetic. 3 pacienți din această clasă au fost supuși tratamentului chirurgical și un pacient cu hepatită autoimună a suportat transplantul hepatic. La 11 (35,5%; ÎI 95% [18,4-52,6]) pacienți (Clasa C) s-a evidențiat afectare hepatică severă, ceea ce produce a condus la un prognostic rezervat și la o probabilitate crescută de progresie către insuficiență hepatică terminală, impunând evaluarea pentru transplant hepatic. Din acest grup, doi pacienți au beneficiat de transplant hepatic, unul cu boala Wilson și altul cu hepatită autoimună, iar alți opt pacienți au evoluat nefavorabil, înregistrându-se decesul. (tab. 6.8)

Tabelul 6.8. Incidența pacienților conform clasificării CHILD-PUGH

Parametrii	1 punct Risc minim (pacienți)	2 puncte Risc moderat (pacienți)	3 puncte Risc crescut (pacienți)
Bilirubină (mg/dl)	<2 (6)	2-3 (17)	>3 (8)
Albumină (g/dl)	>3-5 (8)	3.0-3,5 (10)	<3,0 (13)
Sporirea timpului protrombinic	1-3 (8)	4-6 (14)	>6 (9)
Ascită	Absentă (15)	Neînsemnată (6)	Moderată (10)
Encefalopatie	Absentă (14)	Minimă (11)	Exprimată→ comă (6)

Aprecierea scorului PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease, 2000) a avut ca scop estimarea riscului de deces la copii cu boli hepatice avansate și în stabilirea priorității pe lista de așteptare pentru transplantul hepatic, fiind valoros în evaluarea indicațiilor transplantului hepatic la copii. Cu cât acest scor PELD este mai mare, cu atât este mai gravă severitatea afectării hepatice, dar și necesitatea transplantului hepatic.

În calcularea scorului PELD s-a utilizat valorile bilirubinei, INR-ului și albuminei, folosind următoarea formulă matematică:

$$\begin{aligned} \text{PELD} &= 0.480 \times \ln(\text{bilirubină mg/dL}) + 1.857 \times \ln(\text{INR}) - 0.687 \times \ln(\text{albumină g/dL}) \\ &+ 0.436 \text{ (dacă pacientul } < 1 \text{ an)} \\ &+ 0.667 \text{ (dacă există retard fizic)} \end{aligned}$$

În studiul dat scorul PELD a fost calculat la 86 de pacienți cu HTP, la care s-a apreciat mic – 24 (27,9%; ÎI 95% [18,4-37,4]) pacienți, mediu - 20 (23,3%; ÎI 95% [14,6-32,0]) pacienți, înalt - 42 (48,8%; ÎI 95% [38,3-59,3]) pacienți. Analiza studiului a demonstrat că scorul PELD este un indicator obligatoriu și util în evaluarea și gestionarea copiilor cu boli hepatice avansate, dar care trebuie utilizat pentru fiecare pacient în parte, luând în considerare și alți factori, ca starea generală a pacientului, disponibilitatea organelor pentru transplant. Astfel din 42 (48,8%; ÎI 95% [38,3-59,3]) de pacienți la care scorul PELD s-a apreciat mai mare de 20 (23,3%; ÎI 95% [14,6-32,0]), 34 (39,5%; ÎI 95% [29,3-49,7]) pacienți au decedat și 8 (9,3%; ÎI 95% [3,5-15,1]) pacienți cu HTP intrahepatică condiționată de ACB au fost transplantați. Din 20 (23,3%; ÎI 95% [14,6-32,0]) de copii cu scorul PELD mediu (10-20) au decedat 6 (7,0%; ÎI 95% [1,7-12,3]) pacienți, iar 14 (16,3%; ÎI 95% [9,0-23,6]) au fost transplantați. Din 24 (27,9%; ÎI 95% [18,4-37,4]) pacienți cu scorul PELD mai mic de 10 (11,6%; ÎI 95% [5,1-18,1]) au fost monitorizați în dinamică. Ținem să menționăm că scorul PELD în combinație cu afectarea neurologică, prezența ascitei a servit drept criteriu esențial în includerea pe lista de așteptare la transplantul hepatic.

6.9. Tratamentul HTP

La copii, abordarea terapeutică trebuie adaptată în funcție de cauză, severitate și complicațiile preexistente, având în vedere calitatea vieții și prognosticul vital. Alegerea între tratamentul conservator, endoscopic sau chirurgical poate implica riscuri semnificative și complicații ireversibile, cu un prognostic rezervat pentru acești pacienți. De remarcat, că prezența varicelor la o vârstă timpurie este urmată de o corecție dificilă pe viitor. Am demonstrat că hemoragiile variceale au fost mai frecvente la fete în perioada pubertară, fapt ce indică la necesitatea unui tratament profilactic care are ca scop evitarea pericolului vital chiar la prima hemoragie. Tratamentul pacienților cu hipertensiune portală intrahepatică și suprahepatică este influențat de gradul de distrucție hepatocelulară.

În studiul dat tratamentul conservativ al pacienților cu HTP a evaluat în 3 etape:

1. Tratament medicamentos - endoscopic profilactic în hipertensiunea portală.
2. Tratamentul hemoragiei în hipertensiunea portală.
3. Tratamentul post-hemoragic.

6.9.1. Profilaxia primară a hemoragiei variceale în hipertensiunea portală

Tratamentul la pacienții cu hipertensiune portală din studiul dat nu a fost de tipul „așteaptă și vezi”, dar a impus inițierea lui înainte de apariția primului episod de hemoragie. Prin clamparea endoscopică elastică profilactică am demonstrat reducerea semnificativ a incidenței hemoragiilor variceale primare, dar și mortalității la copii.

Tratamentul medical profilactic în hipertensiunea portală a avut drept obiectiv, reducerea fluxului sanguin venos portal prin utilizarea medicamentelor care au controlat vasoconstricția splanhnică sau au redus rezistența intrahepatică.

Pentru reducerea circuitului splanhnic, au fost utilizate:

- Propranolol per os, reeșind din greutatea corporală, cu creșterea treptată a dozei săptămânal cu 5 mg, până la doza maximă de 40 mg în două reprize pe zi în perioada adolescenței.

La asocierea disconfortului abdominal (preponderent nocturn) și anorexiei se va relua doza anterioară la interval de 7 zile.

Având în vedere complicațiile care pot asocia beta-blocanții: vasoconstricția sistemică, aritmii cardiace, bradicardie, hipertensiune arterială, hiponatremie, retenție de lichide, ischemie vasculară periferică, ischemie mezenterică și cerebrală, tromboza vaselor mezenterice și nu în ultimul rând infarctul miocardic, este necesară monitorizare activă a pacienților dați.

În funcție de vârsta pacientului, gradul de varice esofagiene, formarea colateralelor și riscul hemoragie, a fost aplicat tratamentul endoscopic prin legăturarea endoscopică elastică, ocluzionarea și sclerozarea varicelor esofagiene.

Profilaxia primară a hemoragiei variceale s-a efectuat în trei direcții:

1. Prezența HTP și absența varicelor esofagiene - *tratament medicamentos*
2. Prezența varicelor de dimensiuni mici, cu scopul prevenirii creșterii lor - *tratament medicamentos*
3. Prezența varicelor evidente, accentuate, cu scopul prevenirii erupției variceale

Pentru realizarea profilaxiei primare, la toți pacienții din studiu am utilizat:

- propranolol - β -blocant neselectiv ce are ca scop reducerea debitului cardiac prin blocarea receptorilor cardiaci β -1
- reducerea fracției de ejeție și inducerea vasoconstricției în circulația splanhnică, ca urmare a blocării receptorilor β -2 adrenergici, conducând ulterior la scăderea fluxului portal.

Lipsa efectului de durată în reducerea hipertensiunii portale produsă de β -blocante a fost explicată prin creșterea rezistenței în vena portă și colateralele sale, fapt ce a demonstrat incapacitatea unor pacienți cu hipertensiune portală de a obține o reducere a presiunii portale în timpul administrării β -blocantelor neselective.

Determinarea exactă a dozei de propranolol pentru reducerea hipertensiunii portale a fost dificilă, și trebuia ajustată în funcție de vârsta, masa corporală a copilului (de obicei, doza de start a fost 20 mg de două ori pe zi la copiii sub 10 ani sau 1-4 mg/kg, iar la copiii peste 10 ani - de 20-30 mg de două ori pe zi). Măsurarea răspunsului hemodinamic la administrarea β -blocantelor este cea mai fiabilă modalitate de a determina efectul farmacologic asupra hipertensiunii portale.

În urma analizei studiului, am constatat că întreruperea bruscă a terapiei profilactice cu propranolol duce la apariția varicelor la pacienții cu hipertensiune portală comparativ cu cei care continuă administrarea propranololului.

Am confirmat că efectul propranololului asupra gradientului presional portal împarte pacienții cu hipertensiune portală în trei categorii mari:

1. sensibili la tratament, la care presiunea portală a scăzut sub 5 mmHg - 26 (13,9%; ÎI 95% [8,9-18,9])
2. moderat sensibili la tratament, la care gradientul presional portal a scăzut între 10%-15% față de presiunea inițială - 32 (17,1%; ÎI 95% [11,7-22,5])
3. fără răspuns la tratament, la care gradientul presional portal nu a fost influențat de administrarea β -blocantelor neselective - 36 (19,3%; ÎI 95% [13,6-24,9])
4. contraindicați - 54 (28,9%; ÎI 95% [22,4-35,4])

Contraindicații în administrarea β -blocantelor neselective, au fost decelate la pacienți cu insuficiența cardiacă congestivă, astmul bronșic, hemibloc de fascicol Hiss, bradicardia, afecțiunile pulmonare obstructive cronice severe, diabetul zaharat insulino-dependent. Efectele secundare severe, ca bradicardia simptomatică și exacerbarea bolilor pulmonare obstructive cronice și a asteniei generale, a indicat abandonarea β -blocantelor.

Este important de menționat că tratamentul conservativ profilactic al hipertensiunii portale prehepatice diferă esențial de hipertensiune portală intrahepatică. La pacienții cu hipertensiune portală intrahepatică am utilizat nitroglicerina, asociată cu isosorbid-5-mononitrat și izosorbid dinitrat, vasodilatatoare datorită efectului lor de donare a oxidului nitric (NO).

Administrarea somatostatinei a fost inclusă pe prima linie în tratamentul hemoragiei variceale acute, atât în monoterapie, cât și în asociere cu terapia endoscopică. Octreotidul, un analog sintetic al somatostatinei, a fost utilizat pe scară largă în tratamentul hemoragiei variceale acute. Octreotidul a prezentat o activitate net superioară somatostatinei naturale în inhibarea

glucagonului și hormonului de creștere. Administrarea intravenoasă a octreotidului fiind superioară tuturor terapiilor alternative combinate și la fel de eficientă ca utilizarea scleroterapiei endoscopice pentru controlul inițial al hemoragiei din varicele esofagiene.

Am determinat că administrarea precoce de octreotid de comun cu tratamentul endoscopic aplicat la 18 (9,6%; ÎI 95% [5,5-13,7]) pacienți a avut o rată mai mare de succes în realizarea hemostazei în primele 5 zile

În cadrul CNSPCP „Academician Natalia Gheorghiu” a fost stabilit supravegherea endoscopică la pacienții cu HTP, astfel încât prezența varicelor gradul întâi la pacienții cu hipertensiune portală, examinarea endoscopică este obligatorie la șase luni pentru pacienții cu varice esofagiene de gradul 1 și trei luni pentru pacienții cu varice esofagiene gradul 2-3.

Indiferent de tratamentul medicamentos, la 164 (87,7%; ÎI 95% [82,3-93,1]) pacienți hipertensiunea portală a fost urmată de prezența varicelor esofagiene. La pacienții la care se confirmă diagnosticul de varice esofagiene de gradul II-III, a fost indicat tratamentul endoscopic profilactic al hemoragiilor esofagiene. Tratamentul dat include ligaturarea elastică endoscopică a varicelor esofagiene, ocluzionarea endovazală a varicelor esofagiene și sclerozarea endo și paravazală a varicelor esofagiene.

Tabelul 6.9. Ligaturarea endoscopică a varicelor esofagiene în dependență de forma HTP

Ligaturare endoscopică	Ligaturare profilactică			Hemoragii			Ligaturare posthemoragică		
	Abs.	P, %	ÎI 95%	Abs.	P, %	ÎI 95%	Abs.	P, %	ÎI 95%
HTP prehepatic	58	31,0	24,8-37,2	43	23,0	17,6-28,4	32	17,1	12,3-21,9
HTP intrahepatic	3	1,6	0,0-3,1	17	9,1	5,1-13,1	12	6,4	3,0-9,8
HTP suprahepatic	1	0,5	0,0-1,6	1	0,5	0,0-1,6	0	0,0	0,0-0,0
Mixtă	3	1,6	0,0-3,1	4	2,1	0,1-4,1	4	2,1	0,1-4,1
Total	65	34,8	28,0-41,6	65	34,8	28,0-41,6	48	25,7	19,9-31,5

În cadrul profilaxiei primare a hemoragiei prin erupție variceală, ligaturarea varicelor este efectuată în trei situații distincte:

- în cazul în care există un risc ridicat de hemoragie (varice mari cu pete roșii gradul 2);
- în cazul intoleranței la terapia cu β -blocante sau apariția complicațiilor din cauza folosirii β -blocantelor;
- în cazul pacienților care nu răspund la tratamentul cu β -blocante.

6.9.2. Tactica medico-chirurgicală în hemoragia acută la pacienții cu HTP

Dezvoltarea și dilatarea progresivă a varicelor, declanșate de creșterea presiunii portale se poate complica cu eruperea variceală și hemoragii severe, reprezentând punctul culminant în lanțul etiopatologic și una dintre cele mai dificile complicații ale hipertensiunii portale, deseori complicată cu șoc hemoragic, comă și, nu în ultimul rând, cu deces.



Fig. 6.67. Sonda Blackmore pentru copii preșcolari, școlari și adolescenți



Fig. 6.68. Cateterul Foley și sonda Blackmore pentru stoparea hemoragiei până la 2 ani

Copiii cu hemoragie variceală (hematemeză și melenă) necesită prioritate în evaluarea clinică de urgență cu scopul stabilirii severității hemoragiei. În cadrul studiului am elaborat un test clinico diagnostic a copiilor cu hemoragie prin erupție variceale care include

1. Examinare clinică completă și date anamnestice detaliate.
2. Evaluarea grupelor de sânge și Rh, teste de compatibilitate pretransfuzională.
3. Hemoleucogramă desfășurată.
4. Evaluarea echilibrului hemodinamic - aprecierea gradului de hipovolemie sau a șocului hipovolemic (puls periferic, ritm cardiac, tensiune arterială).
5. Coagulogramă detaliată - timp de protrombină, fibrinogen seric, APTT, INR.
6. Biochimia serului - glicemie, uree, creatinină, colesterol, proteină totală, albumină, ALT/AST, bilirubină totală și fracțiunile ei, GGT, amilază, fosfatază alcalină, Na, K, Cl, Ca.
7. Markerii virali hepatici - AgHBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, anti-VHC, genotipare virală.
8. Urogramă.
9. ECG, Doppler Cord.
10. Evaluarea stării respiratorii.

După stabilizarea pacientului, s-au efectuat investigațiile paraclinice:

1. Ecografia Doppler Duplex al patului sanguin prehepatic.
2. Elastografie hepatică și lienală.
3. Doppler ale vaselor majore în regiunea cervicală.
4. Tomografie computerizată spiralată cu angiografie abdominală, faza arterială și venoasă.
5. IRM a sistemului hepato-biliar (în cazul HTP intrahepatice).
6. Biopsie hepatică.
7. Evaluarea capacității intelectuale.
8. Scintigrafie hepatică.

Odată cu prezența hemoragiei, se impune efectuarea de acțiuni prompte care includ tratamentul farmacologic, endoscopic chirurgical, având toate ca scop stoparea hemoragiei, obținerea unei hemostaze eficiente, scăderea simultană a presiunii portale, mai apoi transferul pacientului către instituții specializate.

Algoritmul tratamentului medical adaptat în HDS:

- Excluderea alimentației orale.

- Regim strict la pat.
- Internare în unitatea de reanimare chirurgicală.
- Tratament hemostatic (plasmă congelată, eritrocite spălate, crioprecipitat).
- Cateterismul venei centrale și periferice.
- Montarea sondei urinare pentru evaluarea diurezei, conform vârstei.
- Aplicarea sondei Blackmore sau Minnesota conform vârstei pentru maximum 24 ore în exclusivitate cu aer.
- După stoparea hemoragiei, cu aplicarea sondei Blackmore sau Minnesota, transportarea pacienților se va efectua cu ambulanță specializată.

Administrarea soluțiilor saline și Ringer lactat poate declanșa ascita și edemele inferioare, ceea ce impune limitarea administrării cristaloizilor.

Definirea stărilor clinico-evolutive importante în hemoragiile acute din tractul digestiv superior prin erupție variceală a fost efectuate la toți copiii cu hemoragie la 65 (34,8%; ÎÎ 95% [28,0-41,6]) pacienți, da conform Baveno 4 (2005) și de AASLD (Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Hepatice) și EASL (Societatea Europeană pentru Studiul Bolilor Hepatice) în 2008.

- Momentul zero - debutul internării în primul spital.
- Hemoragia masivă cu următorul tablou clinic - tensiunea sistolică sub 100 mmHg sau modificarea poziției ortostatice mai mare de 20 mmHg. Pulsul depășește 100 b/min la momentul zero – o indicație absolută pentru transfuzie cu 2 unități de sânge (în funcție de vârstă și masă corporală) în 24 de ore de la momentul zero.
- Episod hemoragic acut – hemoragie acută pe o perioadă de 48 de ore de la momentul zero, fără prezența unei sângerări importante sub aspect clinic între 24 și 48 de ore.
- Mortalitate prin hemoragie variceală - deces în primele 6 săptămâni de la momentul zero. Tratamentul este eșuat.
- Eșecul terapiei:
 1. Până la 6 ore de la momentul zero: incapacitatea de a obține o creștere a tensiunii sistolice cu 20 mm Hg sau la ≥ 70 mm Hg și/sau reducerea pulsului sub 100 bătăi/min după transfuzia a peste 4 unități de sânge.
 2. După 6 ore de la momentul zero: prezența hemoragiei, scăderea tensiunii arteriale cu 20 mm Hg sau creșterea pulsului cu 20 de b/min între 6 ore și 2 măsurări consecutive la interval de o oră, necesitând 2 sau mai multe unități de sânge pentru a crește hematocritul peste 27% sau hemoglobina peste 90 g/l.

- Recidiva hemoragică - apariția unei noi sângerări după o perioadă de 24 de ore sau mai mult de la stabilizarea funcțiilor vitale și a hematocritului/hemoglobinei după un episod hemoragic acut.

Tabelul 6.10. Aprecierea severității HDS la copiii cu erupție variceală

Status hemodinamic al pacientului (semne vitale)	Volum sanguin pierdut (% din volumul intravascular)	Severitatea HDS
Șoc hipovolemic (hipotensiune în clinostatism – TAs <100 mmHg, AV >100 mmHg), tegumente reci, transpirații profuze, pacient somnolent, stare de conștiență alterată	minim 20-25%	Majoră (HDS masivă)
Modificări posturale ale tensiunii și alurii ventriculare (hipotensiune ortostatică <100mmHg, tahicardie >100 mmHg)	10-20%	Moderată
Fără modificări	<5%	Minoră

În scopul profilaxiei șocului hemoragic și reducerii ischemiei tisulare, am utilizat tamponarea mecanică cu sonda hemostatică Blakemore. Tamponada mecanică reprezintă prima încercare de stopare a hemoragiei variceale și este utilizată în peste 95% din cazurile de erupție variceală esofagiană la pacienți. Menționăm că tamponada varicelor gastrice nu este eficientă și necesită rezolvare chirurgicală de urgență.

Totodată, concluzionăm că plasarea corectă a sondei necesită anumite abilități, dar și monitorizarea menținerii presiunii în balonul gastric și cel esofagian. Poziționarea corectă a sondei Blakemore a fost confirmată printr-un examen radiologic, unde se vizualizează ambele baloane, gastric și esofagian, umflate. Sonda a fost utilizată până la 24 de ore pentru evitarea ischemiei mucoasei în locul aplicării. Această tehnică este temporară în stoparea hemoragiei variceale și ne permite de a transporta pacientul în instituții specializate pentru identificarea sursei hemoragice, tratamentul endoscopic și inițierea terapiei medicamentoase. Secreția mucoasei și a glandelor salivare din proximitatea tamponadei se pot complica cu sindromul de aspirație, fapt ce necesită aspirație periodică. Actualmente utilizăm sonda Blakemore cu 4 canale (+1 superior balonului esofagian), având ca scop aspirația eliminării salivare. La pacienții cu hemoragii masive și cu starea generală precară, devine inevitabilă intubarea endotraheală cu un tub cu manșetă.

În majoritatea cazurilor, diagnosticul a fost stabilit clinic, necesitând confirmare endoscopică urgentă, identificând sursele hemoragice, care se bazează pe următoarele semne:

- hemoragie activă din varice la 58 (31,0%; ÎI 95% [24,8-37,2]) pacienți;
- cheag aderent la varice și posibilitatea unei sângerări minore sub cheag la 7 (3,7%; ÎI 95% [1,0-6,4]) pacienți;

- prezența varicelor fără semne de hemoragie la 99 (52,9%; ÎI 95% [45,5-60,3]) pacienți.

O reducere mai importantă a presiunii portale se va realiza prin tehnici chirurgicale care permit redirectionarea fluxului portal în circulația colaterală. Totodată, hemoragia variceală poate fi stopată prin tratament endoscopic care vizează ligaturarea sau ocluzionarea varicelor, reducând astfel riscul de sângerare (fig. 6.70).

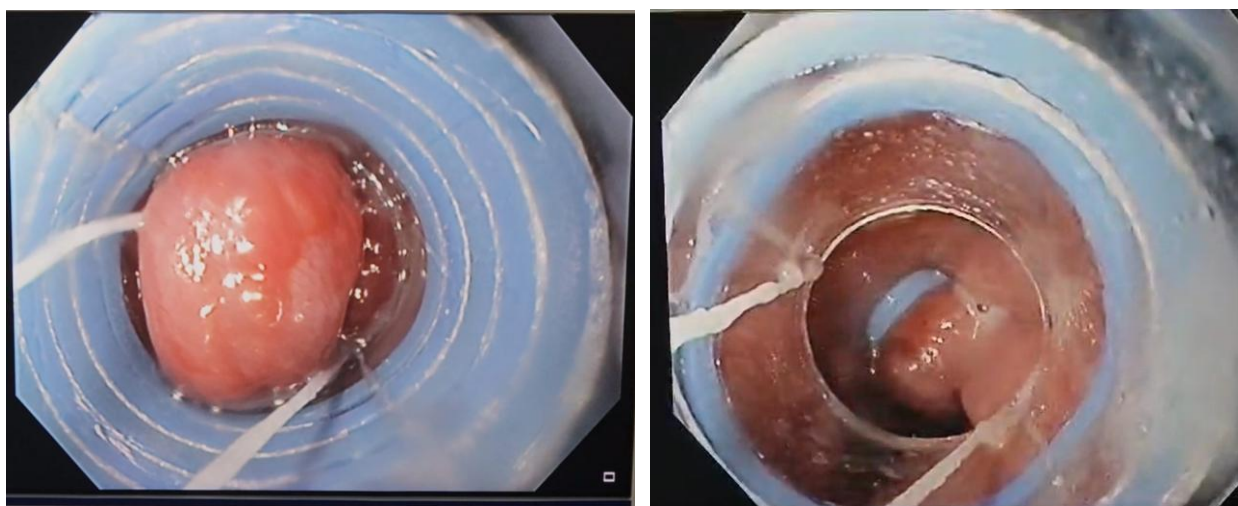


Fig. 6.69. Varice esofagiene la EDS. Ligaturarea varicelor esofagiene

În studiul dat au fost definite criteriile referitoare la hemoragie și recidiva acesteia:

1. Indicele episodului de hemoragie este separat de primul episod al hemoragiei recidivante printr-un interval de cel puțin 24 de ore de la ultima înregistrare a hematemezei și/sau melenei.
2. Pentru intervalul dat am înregistrați indicii hemodinamici și stabilizarea stării generale:
 - nivelul stabil de hemoglobină;
 - tensiune arterială sistolică peste 100 mmHg sau o diminuare de mai puțin de 20 mmHg în poziție ortostatică;
 - rată a pulsului sub 100/ minut.

Conform acestor criterii, în urma studiului s-a estimat durata medie a unui episod acut de hemoragie variceală de 14 ore. Din datele studiilor clinice controlate, reiese că hemoragia variceală la copii necesită tratament medicamentos, compresiv și endoscopic, prezentând o rată a succesului la 58 (31,0%; ÎI 95% [24,8-37,2]) pacienți. Stoparea simultană a hemoragiei sub acțiunea tratamentului medicamentos, a fost apreciată la 7 (3,7%; ÎI 95% [1,0-6,4]) pacienți și a fost caracteristică pentru blocul intrahepatic. Recidiva episodului hemoragic este estimată aproximativ la un interval de 7 zile pentru 12 (6,4%; ÎI 95% [3,0-9,8]) pacienți și a prezentat un

risc vital ridicat, confirmând necesitatea ierarhizării tratamentului posthemoragic și profilaxiei recidivelor hemoragice. Incidența recidivei timpurii a hemoragiei la copii în primele 6 săptămâni supuși tratamentului conservator a fost caracteristică la 4 (2,1%; ÎI 95% [0,1-4,1]) pacienți. După 6 săptămâni de la debutul hemoragiei primare, riscul de recidivă a sângerării a devenit practic egal cu cel al primului episod hemoragic.

În pofida eficacității tratamentului medico-chirurgical în hemoragiile variceale, cauza deceselor în primele 6 săptămâni de la erupția variceală rămâne hemoragia acută. Hemoragia necontrolată întâlnită la 4 (2,1%; ÎI 95% [0,1-4,1]) pacienți, completează categoria "eșecului tratamentului hemoragiei în primele 5 zile" și a prezentat un prognostic negativ, iar decesele pre-spitalicești ne indică la o gestionare inefficientă a hipertensiunii portale.

Mecanismele de acțiune ale diferitelor mijloace terapeutice pentru prevenirea și tratarea hemoragiilor variceale vizează fluxul sanguin, rezistența vasculară, perfuzia transhepatică, presiunea portală și ectaziile varicoase.

Utilizarea terapiei medicamentoase a avut ca scop acțiunea asupra întregului lanț etiopatogenetic în stoparea hemoragiei și ai inclus:

- Gestionarea coagulopatiilor - administrarea de plasmă proaspăt congelată și masă trombocitară.
- Transfuzia de eritrocite spălate pentru menținerea funcției de transport a oxigenului către țesuturi, cu un hematocrit între 27-30%.
- Administrarea tratamentului infuzional pentru a suplimenta volumul circulant de sânge.
- Medicația hemostatică - crioprecipitat, etamzilat, venostat, vitamina K, gluconat de calciu, carbazocrom, trombină uscată, acid aminocapronic.
- Propranolol sau nabulolol, administrare intravenoasă de 1 mg, repetat la fiecare 2 minute - blocarea receptorilor β_1 , β -blocantele reduc riscul de hemoragie variceală inițială cu 45% și decesele posthemoragice cu 50% și scad riscul de recidivă cu 40%. Utilizarea β -blocantelor la pacienții cu astm bronșic, obstrucție bronhopulmonară sau psihoze este contraindicată.
- Sandostatina (Octreotid) în infuzie continuă la 50 μ g/h.
- Izosorbid-5-mononitrat, care are un efect hemodinamic similar și o eficacitate clinică comparabilă cu β -blocantele.
- Stimularea eritropoiezei: eritropoietină, recormon.
- Antibioticoterapie intravenoasă.
- Administrarea citratului de magneziu și/sau polietilenglicol 3350 (Go-Lytely).
- În cazul apariției complicațiilor precum ascita - dietă hiposodată.

- Ținem să menționăm că transfuzia excesivă poate agrava hipertensiunea portală și poate declanșa hemoragii variceale severe, indicând necesitatea menținerii acestor pacienți într-o ușoară hipotonie arterială.
- Tratatamentul gastropatiilor și a altor patologii secundare. Utilizarea medicamente care cresc presiunea sfincterului esofagian inferior, precum metoclopramidul (cerucal, motilium, cât și ultisam), domperidona, care reduc fluxul sanguin în varicele esofagiene.
- Măsuri de prevenire a encefalopatiei hepatice au fost:
 - a) Aspirația conținutului sanguin intestinal - sursă de amoniu.
 - b) Irigarea stomacului cu soluții reci de clorură de sodiu sau manitol.
 - c) Administrarea de neomicină.
 - d) Administrarea laxativelor(eficol, picolax, etc.)
 - e) Ulei de cătină 20ml de 2 ori per oral
 - f) Clisme cu lactuloză

Erorile de tactică în managementul HDS sunt

- Subestimarea gravității sângerării suferite.
- Spitalizarea în departamente generale.
- Cantitatea insuficientă de lichide și transfuzii.
- Supraestimarea capacităților funcționale hepatice.
- Terapia anticoagulantă masivă prelungită.
- Absența măsurilor de protecție a mucoasei gastrice.
- Întârzierea examinării endoscopice de diagnostic.
- Hemostază endoscopică incompletă.
- Frica de examenul endoscopic repetat pentru control.
- Lipsa monitorizării endoscopice la distanță.

6.9.3. Tratatamentul endoscopic în hemoragiile esofagiene

În primele 24 de ore de la internarea în secțiile de terapie intensivă și reanimare chirurgicală pacientul este stabilizat hemodinamic. Apoi, urmează evaluarea pacientului prin examenul endoscopic, ce are drept scop identificarea sursei hemoragiei și stoparea prin ligaturare elastică endoscopică, ocluzionare endovazală a varicelor sau sclerozare endoscopică endo și paravazală. În acest studiu, rezolvarea endoscopică a hemoragiilor esofagiene s-a efectuat la 65 (34,8%; ÎÎ 95% [28,0-41,6]) de pacienți prin ligaturare elastică endoscopică, la 7 (3,7%; ÎÎ 95% [1,0-6,4])

pacienți prin ocluzionare endovazală, la 5 (2,7%; ÎI 95% [0,3-5,1]) pacienți prin sclerozare variceală.

Remarcăm, că ligaturarea endoscopică a varicelor a fost preferată atât în evaluarea hemoragiei variceale, cât și în prevenirea recurenței acestora, atât în profilaxia primară, cât și în cea secundară. În comparație cu scleroterapia, ligaturarea endoscopică a necesitat un număr redus de ședințe, și a oferit o periodicitate mai mare a tratamentului, cu mai puține complicații, asigurând o eradicare mai rapidă a varicelor, dar și o mortalitate redusă.

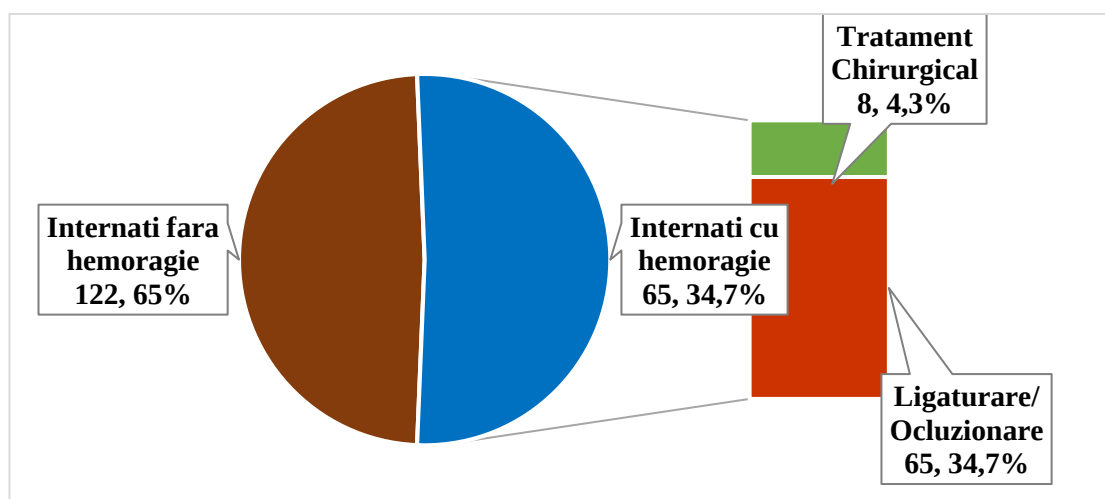


Fig. 6.70. Repartiția pacienților internați cu varice gradul II-III

În acest studiu s-a evaluat prezența varicelor esofagiene la 164 (87,7%; ÎI 95% [83,0-92,4]) pacienți internați, dintre care la 115 (61,5%; ÎI 95% [54,5-68,5]) cu varice de gradul II-III, fapt ce a implicat inițierea tratamentului.

Din lotul de studiu a pacienților cu varice esofagiene gradul II-III, 65 (34,8%; ÎI 95% [28,0-41,6]) au fost spitalizați cu hemoragie prin erupție variceală, la care inițial s-a indicat tratamentul medicamentos simultan cu endoscopia. Stoparea hemoragiei a fost efectuată endoscopic la 47 (25,1%; ÎI 95% [18,9-31,4]) copii, 8 (4,3%; ÎI 95% [1,3-7,3]) copii au fost supuși tratamentului chirurgical de urgență, iar la 7 (3,7%; ÎI 95% [1,0-6,5]) hemoragia a fost stopată medicamentos cu ulterioara ligaturarea secundară.

Particularitățile anatomofiziologice, dimensiunile reduse ale esofagului la copii, limitează numărul de inele care pot fi aplicate într-o singură ședință. Riscul de a asocia complicații după ligaturarea endoscopică este mai mare la copiii de vârstă fragedă și cu un perete esofagian subțire. În hemoragiile active, ligaturarea endoscopică este mai dificil de efectuat comparativ cu scleroterapia, având drept cauză vizibilitatea redusă, dar și lipsa de experiență a chirurgului.

Menționăm că, ligaturarea endoscopică rămâne totuși mai frecvent utilizată datorită numărului redus de complicații și creșterii semnificative a intervalului dintre ședințe.

Tehnica de ligaturare endoscopică la copii diferă de cea a adulților. Ligaturarea la copii se efectuează sub anestezie generală, ceea ce permite o vizualizare și un control mai bun ale varicelor. Se recomandă anestezia generală ce elimină riscul aspirației sângelui în trahee și permite intubarea esofagului de repetate ori, inițial pentru diagnostic și localizarea a varicelor, iar ulterior pentru ligaturare. Procedura este mai dificilă la copii din cauza închiderii temporare a lumenului esofagian și a interferențelor cu cavitatea orală. Pe parcursul studiului numărul de inele aplicate într-o sesiune au variat între 3-4 inele copiii de vârsta fragedă și 4-6 ani inele la adolescenți. Creșterea hipertensiunii portale și lumenul îngustat al esofagului au impus repetarea ședințelor la intervale mai scurte și o monitorizare riguroasă a varicelor în dinamică, la fiecare 3 luni. Această abordare a permis reducerea internărilor de durată, care pot afecta copiii emoțional și psihologic, sporește intervalul dintre anestezii dar și reduce dezvoltarea gastropatiei hipertensive congestive.

O altă metodă endoscopică utilizată în studiul dat pentru stoparea hemoragiilor din varicele esofagiene a fost scleroterapia, tehnică utilizată în tratamentul hemoragiilor variceale la pacienții cu hipertensiune portală extrahepatică. Scopul terapiei date a fost injectarea intravariceală și paravariceală a substanței sclerozante. S-au utilizat câteva tipuri de substanțe sclerozante ca: morruat de Na 5%; și etanolamina 5%, injectate intravariceal sau paravariceal. Mecanismul de acțiune a substanțelor sclerozante este hemostaza prin alterarea endoteliului, ce duce la tromboza variceală, la o presiune exercitată extrinsec asupra peretelui vascular adiacent.

Utilizarea scleroterapiei în varicele esofagiene reduce hemoragiile la copiii cu HTP, dar totodată crește riscul sângerărilor la nivelul stomacului și în gastropatia congestivă hipertensivă. Obliterarea completă a varicelelor a fost apreciată după 2-3 ședințe endoscopice la intervale de 2-3 săptămâni. Printre complicațiile minore care pot apărea în urma scleroterapiei sunt durerea retrosternală, febra, ulcerul esofagian, efuziunea pleurală, disfagia.

Rezultatele studiului arată că în pofida diversității tehnicelor de tratament endoscopic la copii, hemoragiile variceale recurente se întâlnesc în 55-60% dintre cazuri, la un interval de 12 luni.

În studiul dat, am concluzionat la știri din viața bisericii an diplomă despre și și bătaie de joc că la pacienții cu hipertensiune portală intrahepatică, riscul de hemoragie variceală a fost direct proporțional cu gradul de insuficiență hepatică. La pacienții cu hipertensiune pre- sau suprahepatică, riscul de hemoragie variceală este rezultatul implicării mecanismelor compensatorii.

Menționăm că strategiile terapeutice în hipertensiunea portală au inclus măsuri de prevenție a primului episod hemoragic, cât și tratamentul hemoragiei acute, dar și profilaxia recidivei.

La pacienții cu hipertensiune portală forma intrahepatică, reducerea mai semnificativă a presiunii portale a fost obținută prin metode complexe care au inclus utilizarea medicației cu acțiune vasoconstrictoare și vasodilatatoare, care au redus atât fluxul portal, cât și rezistența intrahepatică.

Am stabilit că hipertensiunea portală la un copil de 1,5 ani diferă semnificativ de cea la adolescenți, atât din punct de vedere etiopatogenetic, cât și compensator, fapt ce necesită o abordare individualizată de la caz la caz. La copiii cu vârsta până la 5 ani utilizarea șuntului mezoportal sau cel portosistemic ține de chirurgia microscopică.

Varicele gastrice

Reprezintă una dintre complicațiile grave ale hipertensiunii portale și a fost decelată la 6 (3,2%; ÎI 95% [0,7-5,7]) pacienți. Evolutiv a fost diagnosticată la etapele tardive ale bolii și indică necesitatea tratamentului chirurgical. La 4 (2,1%; ÎI 95% [0,1-4,1]) pacienți s-a asociat cu hipertensiunea portală segmentară splenică, ca rezultat la intersectarea venelor gastrice scurte cu cea lienală și intrahepatică. Venele gastrice se conectează la cele ale submucoasei esofagiene, evitând astfel formarea varicelor în zona cardiei.

Conform clasificării varicele gastrice pot fi primare sau secundare. La 2 (1,1%; ÎI 95% [0,0-2,6]) pacienți au fost primare identificate la primul examen endoscopic, și la 4 (2,1%; ÎI 95% [0,1-4,1]) pacienți secundare, apărute după tratamentul endoscopic, atât prin ligaturare la 3 (1,6%; ÎI 95% [0,0-3,1]) pacienți și la 1 (0,5%; ÎI 95% [0,0-1,6]) pacient după scleroterapie.

În varicele gastrice erupte, tratamentul endoscopic este dificil ca urmare a vascularizării gastrice, vizualizării slabe a hemoragiei active, dar și a volumului mare de sânge în stomac. În cadrul studiului nu am utilizat sclerozarea și ocluzionarea endovasculară în varicele gastrice datorită riscului dezvoltării ulcerelor trofice în locul injectării și riscului hemoragiilor masive dificil de controlat. La 2 (1,1%; ÎI 95% [0,0-2,6]) pacienți am recurs la ligaturarea endoscopică și la 4 (2,1%; ÎI 95% [0,1-4,1]) la tratamentul chirurgical. La 2 (1,1%; ÎI 95% [0,0-2,6]) pacienți rezolvați inițial prin ligaturarea varicelor gastrice s-a recurs ulterior la aplicarea șuntului portosistemic.

6.9.4. Profilaxia secundară a hemoragiei variceale

Toți pacienții care au suferit o hemoragie din varice, indiferent de modalitatea prin care a fost stopată, prezintă un risc semnificativ de recidivă a hemoragiei. La 12 (6,4%; ÎI 95% [3,0-9,8]) pacienți recidiva hemoragică a fost imprevizibilă și a survenit la a 8-a și a 14-a zi după stoparea inițială a hemoragiei. La 6 (3,2%; ÎI 95% [0,7-5,7]) pacienți recidiva hemoragică a fost înregistrată peste 6 luni, iar la 4 (2,1%; ÎI 95% [0,1-4,1]) pacienți peste un an. Recidiva hemoragică la 2 (1,1%; ÎI 95% [0,0-2,6]) pacienți în primele 14 zile pe fondul hipertensiunii portale s-a soldat cu deces. Acest fapt indică la necesitatea instituirii imediate a unui tratament profilactic împotriva recidivei la pacienții cu hipertensiune portală, la care prima hemoragie a fost oprită medicamentos sau endoscopic. Copiii tratați chirurgical au necesitat o monitorizare activă pentru a evalua permeabilitatea șuntului aplicat.

Tratamentul medicamentos pentru profilaxia recidivei hemoragice se bazează pe administrarea de beta blocante neselective în asociere cu nitrați și tratament endoscopic.

Variabilitatea clinică și răspunsul organismului la tratament, incidența efectelor adverse intolerabile, rezultatele contradictorii ale dozelor specifice ale medicamentelor și efectul terapeutic ridică noi discuții în aplicarea tacticii medicale și curative în tratamentul hemoragiilor digestive. Derivațiile portosistemice și protocoalele de tratament endoscopic nu pot garanta tratamentul definitiv și absența recidivelor hemoragice.

Având în vedere eficacitatea relativă a terapiei actuale și riscul clar al recidivei hemoragiei la pacienții care au suferit un episod hemoragic, s-a luat decizia ca toți pacienții cu hipertensiune portală și care au suferit o hemoragie din varice să primească un tratament profilactic secundar împotriva recidivei hemoragice.

Efectul pozitiv al beta blocantelor în profilaxia primară a hemoragiilor variceale indică necesitatea continuării administrării lor în profilaxia recidivelor hemoragiei variceale. Blocantele beta neselective sunt medicamentele cu un efect pozitiv evident și stau la baza tratamentului profilaxiei secundare pentru pacienții care au suferit erupții variceale.

Inițierea tratamentului a fost făcut imediat după stabilizarea hemodinamică, cu administrarea dozelor crescute până la reducerea ritmului cardiac cu 20% în repaus. Abandonarea tratamentului poate fi luată în considerare doar în cazul prezenței contraindicațiilor.

Analiza retrospectivă a scleroterapiei endoscopice în comparație cu administrarea beta blocantelor neselective, în cadrul profilaxiei secundare a hemoragiilor variceale, a demonstrat paralelismul eficacității în apariția recidivelor și calitatea vieții după episodul hemoragic. Totodată, având în vedere incidența mai mică a reacțiilor adverse în comparație cu scleroterapia și

ușurința relativă a administrării medicamentului, s-a ajuns la decizia de a recomanda administrarea medicamentului în profilaxia secundară a hemoragiilor variceale.

Astfel, combinarea tratamentului endoscopic ce reduce semnificativ riscul de hemoragie și terapiei farmacologice ce reduce hipertensiunea portală și apariția varicelor pe termen lung, rămâne a fi o prioritate a tacticii medico-chirurgicale.

6.9.5. Tratamentul chirurgical al HTP

Evoluția hipertensiunii portale la copii ne indică o incidență predominantă de 80-85% a blocului prehepatic, fapt ce impune explorarea de noi modalități de evitare a blocului prehepatic și menținerea perfuziei transhepatice. În prezent s-a apreciat o ameliorare semnificativă în tratamentul copiilor cu hipertensiune portală datorită progresului în industria farmaceutică, ce permite controlul farmacologic al hipertensiunii portale și al hemoragiilor prin erupție variceală, iar utilizarea noilor tehnici de tratament endoscopic au contribuit esențial la supraviețuirea copiilor de vârsta fragedă cu sindromul hipertensiunii portale. În pofida progresului dat, la pacienții cu recurențe hemoragice, cu dereglări vasculare și organice ce pun viața copilului în pericol, tratamentul chirurgical rămâne a avea cel mai important rol.

În cadrul studiului am evidențiat necesitatea unor analize detaliate ale perioadei postoperatorii îndelungate la 13 pacienți sub 5 ani cu șunturi portosistemice. Este esențială cercetarea aprofundată a rezultatelor chirurgicale la pacienții la care reconstrucția vasculară nu a fost posibilă din cauza diametrului vascular redus, stenozei anastomotice sau riscului crescut de tromboză a șuntului. În acest context, selectarea atentă a pacienților cu anomalii de coagulare și tromboză a venei porte este crucială, necesitând evaluări periodice ale factorilor V, VIII, proteinei C reactive și proteinei S.

Selectarea tehnicii chirurgicale depinde de forma hipertensiunii portale, de nivelul blocului în perfuzia transhepatică și de abilitățile chirurgului, ce impun principii în aplicarea șuntului pentru a asigura succesul intervenției.

În acest studiu s-a stabilit principiile de bază pentru tratamentul chirurgical :

1. Inițierea tratamentului chirurgical înaintea deteriorării funcției hepatice și renale, fapt ce impune aplicarea în cazuri vitale a șuntului chirurgical.
2. Mobilizarea vasculară adecvată pentru a preveni riscul de extensie și formarea de genunchi după amplasarea viscerelor la locul anatomic.
3. Realizarea cu precizie a anastomozelor cu fir monofilament 6,0 - 7,0 și menținerea rezervei de creștere vasculară.

4. Administrarea selectivă a anticoagulantelor și antiplachetare în perioada postoperatorie.
5. Calificarea echipei de chirurghi pentru reconstrucții vasculare portale.
6. Realizarea dopplerografiei și venografiei post-șuntare pentru a asigura funcționarea corectă a șuntului aplicat.

Tehnicile chirurgicale în rezolvarea hipertensiunii portale la copii includ:

1. Șunturi de decompresie;
2. Proceduri de devascularizare;
3. Transplantul hepatic.

Aceste trei strategii chirurgicale au un rol esențial în gestionarea pacienților cu hipertensiune portală, având indicații specifice, fiind mai degrabă complementare decât competitive. Ele au ca scop evaluarea hemoragiei, prevenirea recidivelor imediate și în timp, prevenirea infecțiilor, profilaxia sindromului hepatorenal și hepatopulmonar.

Șunturile chirurgicale decompresive

Până în prezent, au fost raportate peste 21 de procedee de șuntare portosistemică, dar și o varietate de combinații ale acestora. Decompresia portală prin utilizarea șunturilor portosistemice s-a dovedit a fi eficientă în reducerea hipertensiunii portale și controlul hemoragiei, însă este dificil de realizat în hemoragiile active. Abordarea dată necesită o evaluare a funcției trunchiului portal și se poate asocia cu o rată înaltă de mortalitate. Scopul decompresiei este scăderea presiunii variceale sub 8 mmHg.

De asemenea, o preocupare majoră a clinicii noastre a fost riscul crescut de tulburări neuropsihice, la pacienții la care s-a aplicat șuntul portosistemic neselectiv.

Tehnicile de șuntare chirurgicală au fost clasificate în trei categorii distincte:

1. Șunturile sistemice portale totale – șunturi largi ce redirecționează complet fluxul sanguin din sistemul portal, realizând o decompresie completă a hipertensiunii portale;
2. Șunturile sistemice portale parțiale care reduc presiunea portală sub 8 mmHg și mențin perfuzia transhepatică;
3. Șunturile selective care scad presiunea în spațiul splanhnic și în joncțiunea gastroesofagiană, menținând o hipertensiune portală minimă în perfuzia transhepatică, păstrând fluxul portal către ficat.

Șunturile sistemice portale totale au un impact semnificativ asupra calității vieții condiționând encefalopatia copilului, fapt ce a indicat obținirea clinicii de la aplicarea a acestor

Indiferent de realizarea decompresiei totale a hipertensiunii portale și un control eficient asupra hemoragiei variceale în paralel cu decompresia sinusoidelor hepatice și ameliorarea ascitei prin redirectionarea a 70% a fluxului sangvin din vena portă în principalele sale afluențe, acestea prezintă o rată ridicată a complicațiilor postoperatorii, cum ar fi insuficiența hepatică și encefalopatia severă, și nu pot fi recomandate în tratamentul copiilor.

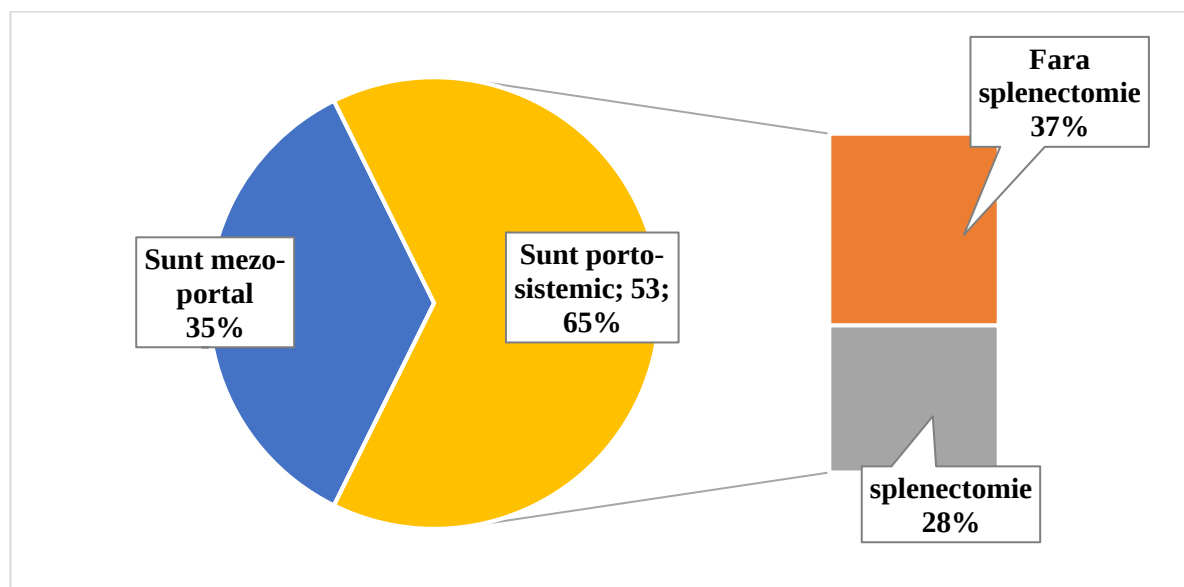
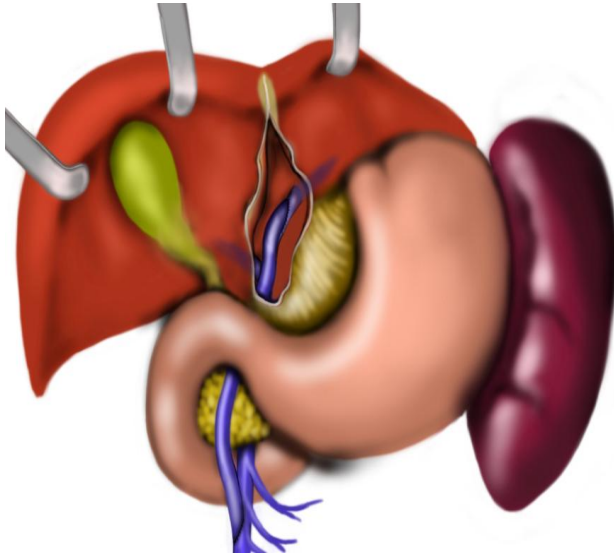


Fig. 6.71. Șunturi HTP

Remarcăm că la 29 (15,5%; ÎI 95% [10,3-20,7]) pacienți cu HTP prehepatică s-au aplicat șunturi mezo-portale, la 53 (28,3%; ÎI 95% [21,9-34,8]) pacienți - șunturi porto-sistemice, dintre care 30 (16,0%; ÎI 95% [10,8-21,3]) de bolnavi cu șunt selectiv Varen și la 23 (12,3%; ÎI 95% [7,6-17,0]) pacienți s-a efectuat splenectomia.

Aplicarea șuntului mezoportal a reprezentat o metodă ideală și frecvent utilizată în tratamentul hipertensiunii portale, în special în chirurgia pediatrică, și se bazează pe aplicarea șuntului Rex, inventat de Jean De Ville de Goyet. Procedeuul implică utilizarea unei grefe din vena jugulară profundă pentru conectarea venei mezenterice superioare cu ramura stângă a venei porte. Acest procedeu vascular necesită prezența unui parenchim hepatic intact, parametrii coagulării în limitele normei dar și accesibilitate în ramura stângă a venei porte, precum și o permeabilitate perfectă a acestei ramuri. La unii pacienți, diametrul mic al venei porte stângi și localizarea sa profundă în parenchimul hepatic pot crea dificultăți tehnice și necesită derivații vasculare alternative.



**Fig. 6.72. Schema șuntului mezoportal
Jean de Ville de Goyet**

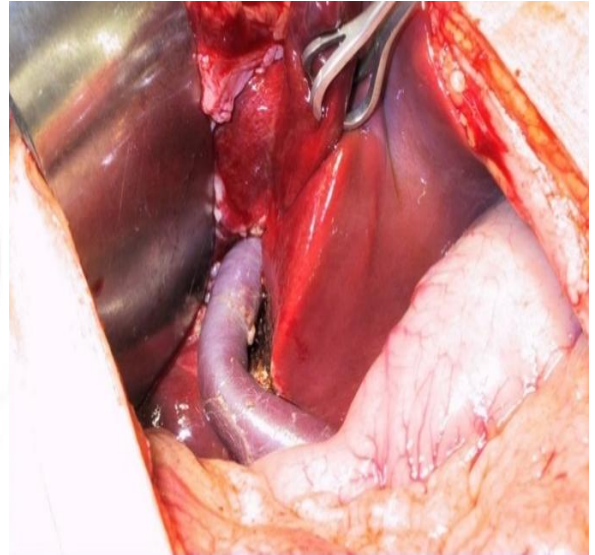


Fig. 6.73. Rex-șunt în funcțiune

Tromboza extinsă a venei porte reprezintă o contraindicație pentru utilizarea șuntului mezoportal, iar evaluările preoperatorii prin doppler și IRM nu sunt întotdeauna concludente în evaluarea fezabilității aplicării acestui șunt. Este demonstrat că evaluarea permeabilității și a fluxului normal vascular poate fi realizată doar intraoperator. Evaluarea bilaterală a venelor jugulare profunde, măsurarea diametrelor, a bifurcațiilor și lungimii acestora, este esențială și necesită utilizarea dopplerului duplex color.

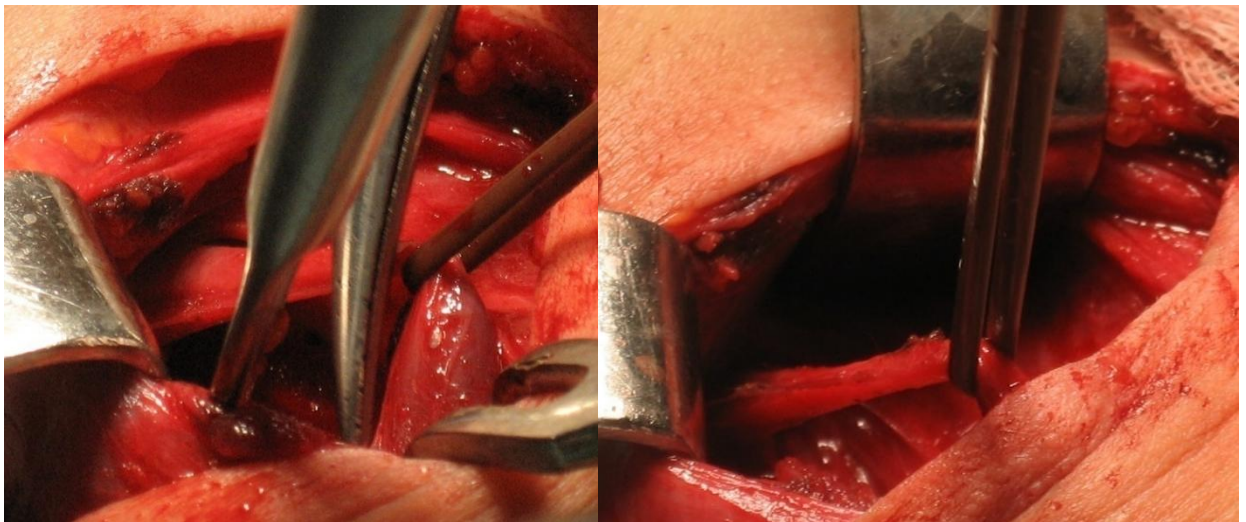


Fig. 6.74. Prepararea venei jugulare interne



Fig. 6.75. Redirecționarea fluxului sangvin în varicele esofagiene în HTP prehepatică

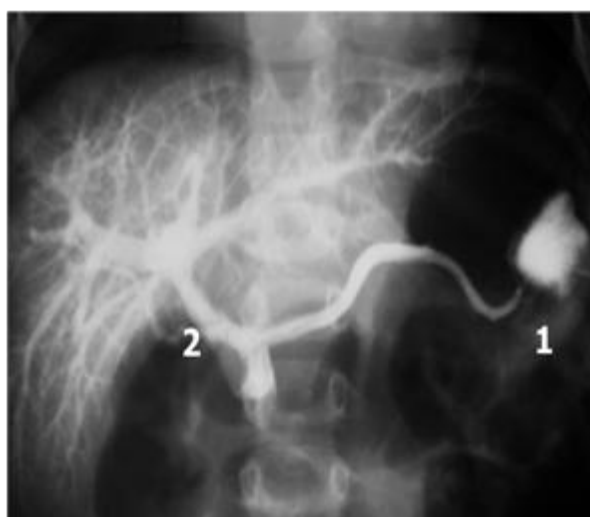


Fig. 6.76. Restabilirea perfuziei transhepatice după aplicarea șuntului mezoportal

Aplicarea șuntului mezoportal reprezintă cheia succesului în tratamentul acestor bolnavi, deoarece restabilește fluxul hepatopetal și afluxul de substanțe hepatotroifice, ducând la stoparea hemoragiei, reducerea evidentă a hipertensiunii portale și restabilirea perfuziei hepatice, ceea ce permite ameliorarea metabolismului hepatocitelor și a funcției sistemului nervos central. Aplicarea șuntului mezo-portal se asociază cu unele modificări psihoneurologice benefice, cum ar fi reducerea cefaleei, îmbunătățirea memoriei și creșterea capacității de muncă urmată de creșterea esențială a calității vieții.

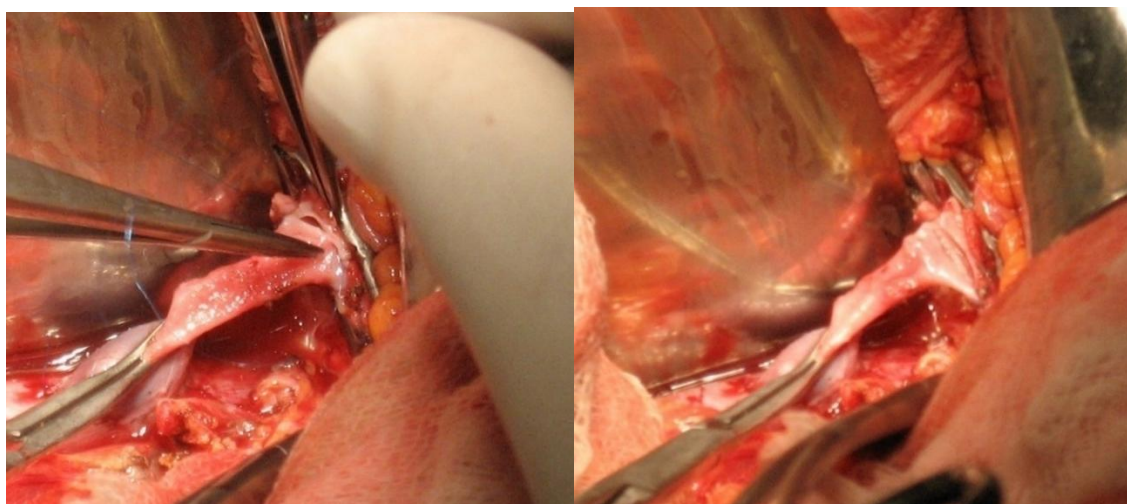


Fig. 6.77. Aplicarea șuntului mezoportal

Șuntul portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS) reprezintă o altă tehnică chirurgicală în tratamentul hipertensiunii portale, utilizat frecvent în ultimele decenii. Tehnica dată implică plasarea unui stent metalic expandabil, ghidat ecografic, în interiorul ficatului, conectând vena

hepatică dreaptă sau medie la ramura dreaptă a venei porte, formând un șunt neselectiv. Procedura se realizează prin canularea venei jugulare profunde drepte, dar tehnica dată poate fi utilizată doar în HTP intrahepatică și poate fi asociată cu diverse complicații, având și contraindicații precum, anomalii congenitale ale venei porte, tromboza extinsă a venei porte, hepatomegalie, ficat polichistic și insuficiență cardiacă dreaptă. Experiența modestă a clinicii de aplicare a șuntului TIPS și datelor din literatură de specialitate de ultima oră, indică la restricționarea indicațiilor de aplicare a șuntului TIPS la copii având ca motiv apariția complicațiilor postșuntare datorită creșterii ficatului și extravazării șuntului din sistemul venos sau portal și sporirea riscului de tromboză a șuntului TIPS.

Șunturile portosistemice parțiale

Șunturile parțiale sunt eficiente în controlul hipertensiunii portale și a hemoragiilor gastro-esofagiene, și sunt mai benefice comparativ cu cele portosistemice totale. Prioritatea lor este prin menținerea fluxului portal prin șunturile parțiale, reducând semnificativ encefalopatia și insuficiența hepatică, comparativ cu șunturile portale sistemice totale.

În ceea ce privește aplicarea șunturilor la copii, este crucială menținerea perfuziei transhepatice, însă trebuie avut în vedere că utilizarea grefelor mai lungi cu diametru mai mic crește riscul de tromboză. Utilizarea grefelor de dimensiuni reduse are un efect benefic asupra encefalopatiei dar cresc riscul de tromboză.

Șunturile portosistemice selective reduc riscul de encefalopatie hepatică datorită montării grefonului cu diametru mic, reducând evident splenomegalia și presiunea în varicele gastro-esofagiene, totodată, menținând perfuzia transhepatică. Șuntul spleno-renal distal (șuntul Warren) este eficient utilizat, ducând la o permeabilitate de 85% din cazuri.

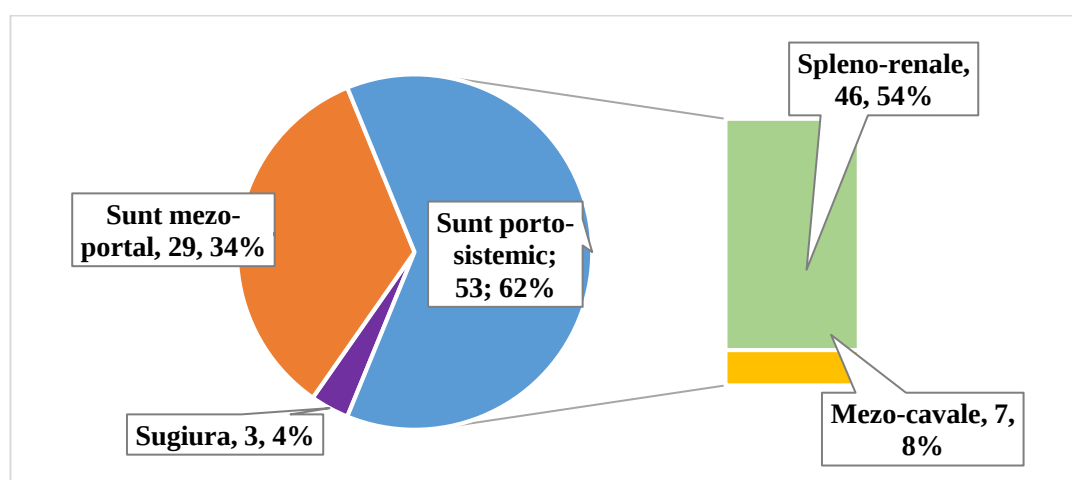


Fig. 6.78. Tratamentul HTP

În studiul nostru, șuntul porto-sistemic a fost aplicat la 53 (28,3%; ÎI 95% [21,9-34,8]) pacienți, dintre care spleno-renal la 46 (24,6%; ÎI 95% [18,4-30,8]) și mezo-caval la 7 (3,7%; ÎI 95% [1,0-6,5]).

La 3 (1,6%; ÎI 95% [0,0-3,4]) pacienți a fost efectuată operația Sugiura, ca rezultat al anomaliilor congenitale de vascularizare a patului splanhnic.

Șunturile care anastomozează vena lienală cu vena renală stângă, permit o decompresie a splinei, a fundului gastric, a esofagului distal, controlând hemoragiile variceale în 90% din cazuri și menținând perfuzia portală pe tot parcursul vieții.

Șuntul spleno-renal distal are efect similar cu tratamentul endoscopic. Encefalopatia la pacienții dați poate fi monitorizată prin administrarea laxativelor și restricție proteică. Menținerea permeabilității șuntului reduce semnificativ recurența hemoragiilor prin erupție variceală, cu toate că deformarea varicelor esofagiene persistă. Este specific prin menținerea nesemnificativă a hipertensiunii portale și a fluxului sangvin spre ficat prin vena portă, precum și păstrarea funcției hepatice.

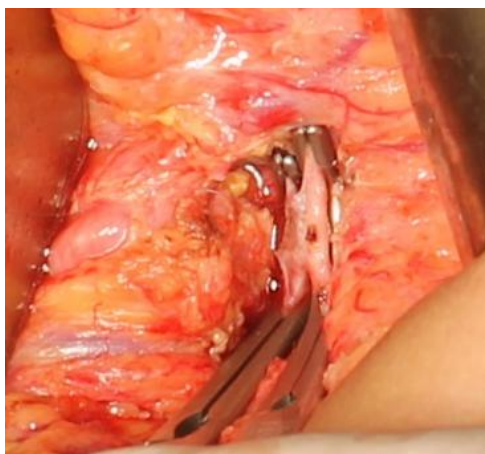


Fig. 6.79. Anastomoza spleno-renală

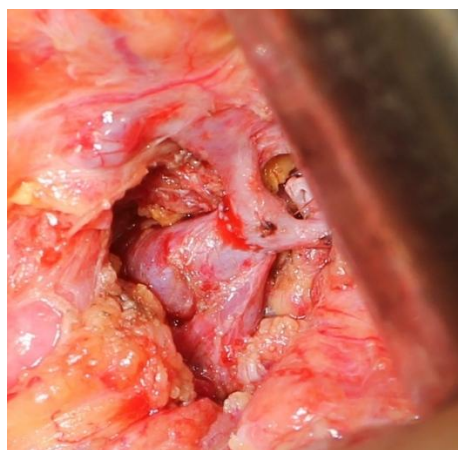


Fig. 6.80. Șuntul spleno-renal

Este important să se menționeze că decompresia splinei și a varicelor gastro-esofagiene prin șuntul spleno-renal distal poate crește fluxul sangvin în vena renală, ceea ce poate duce la disfuncții severe ale rinichiului stâng. La 2 (1,1%; ÎI 95% [0,0-2,6]) pacienți din studiul dat, am înregistrat complicații din partea rinichiului stâng, la 1 (0,5%; ÎI 95% [0,0-1,6]) pacient a fost efectuată nefrectomia, cu instalarea ulterioară a encefalopatii severe.

Perioada post-șuntare cât și hemoragiile variceale necesită monitorizare endoscopică, iar în cazul în care ajustarea tratamentului endoscopic este dificilă, este necesară o stabilizare farmaceutică treptată a copilului. În cazul recurenței hemoragice, tratamentul farmacologic și endoscopic prezintă prima opțiune, iar în lipsa unui efect, se recurge la reșuntare chirurgicală.

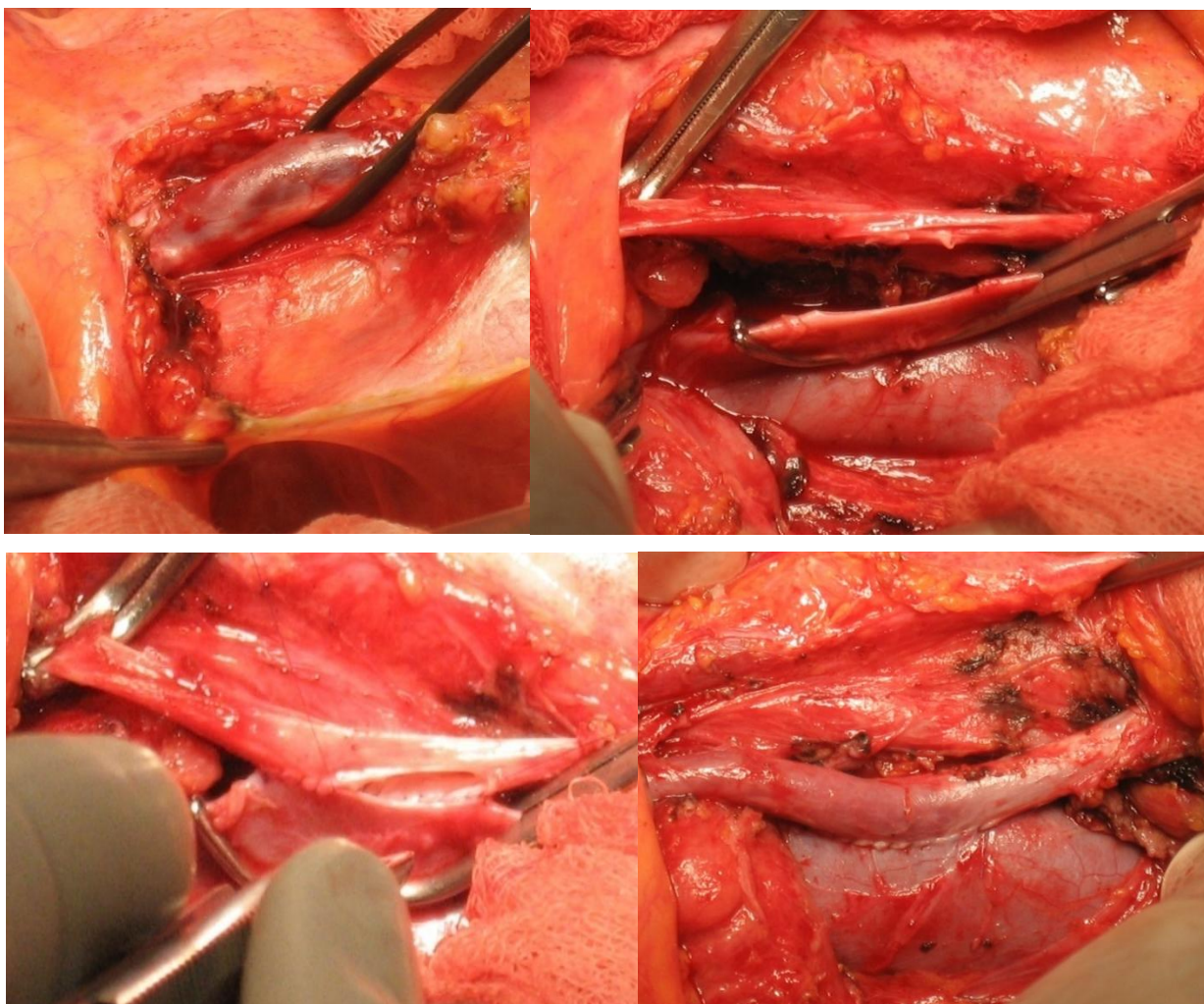


Fig. 6.81. Etapele aplicării șuntului mezocaval

Procedura de devascularizare în tratamentul hipertensiunii portale

Tratamentul chirurgical fără aplicarea șuntului în hipertensiunea portală a fost rar utilizat în chirurgia pediatrică și este indicat în anomaliile congenitale ale vascularizării splanhnice (paucitatea venelor abdominale). Scopul principal al acestei proceduri este asigurarea devascularizării adecvate a 2/3 superioare ale ambelor curburii ale stomacului, joncțiunii gastro-esofagiene și devascularizării transhiatale a treimii distale a esofagului (5-6 cm), precum și ligaturarea venelor gastrice scurte și a venei gastroepiploice. Este esențială ligaturarea tuturor colateralelor retrogastrice, împreună cu rezecția esofagului și realizarea esofago-gastroanastomozei. Deteriorarea nervului vag necesită realizarea unei piloroplastii. Această procedură reduce semnificativ fluxul sanguin în venele esofagiene (operația Sugiura). Această metodă a fost aplicată la 3 (1,6%; ÎI 95% [0,0-3,1]) pacienți care au fost diagnosticați cu paucitatea venelor abdominale - malformație congenitală a vascularizării patul splanhnic. În perioada postoperatorie a scăzut considerabil hipertensiunea portală. Începând cu șapte luni postoperator, la pacienți au

fost înregistrate varice esofagiene gradul I - II. Indiferent de tratamentul farmacologic, după 14 luni postoperator acesta a suportat un episod de hemoragie prin erupție variceală, care a fost stopat prin ocluzionarea varicelor esofagiene. În prezent, la un interval de doi ani s-a repetat ocluzionarea varicelor esofagiene iar episoade hemoragice nu s-au înregistrat. Analiza cazurilor date ne permite să concluzionăm că operația Sugiura rezolvă hipertensiunea portală pe un timp scurt iar ocluzionarea endoscopică s-a dovedit a fi mai efektivă în timp.

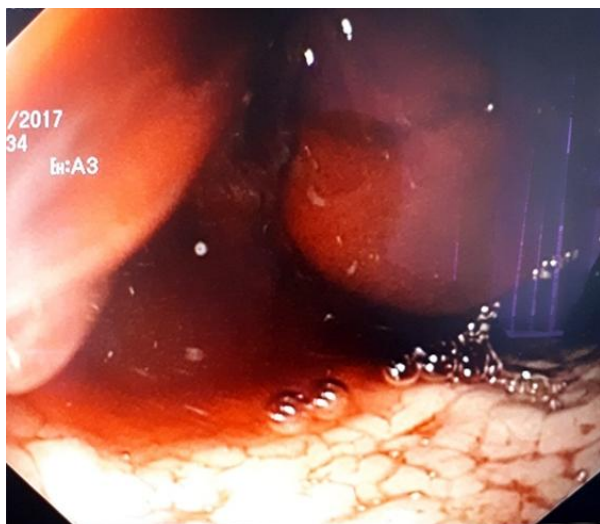


Fig. 6.82. Hemoragia acută din varicele gastrice

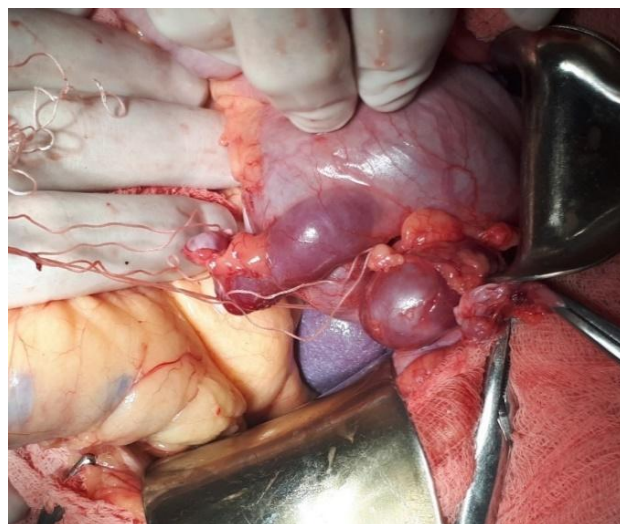


Fig. 6.83. Varice gastrice pe curbura mare a stomacului

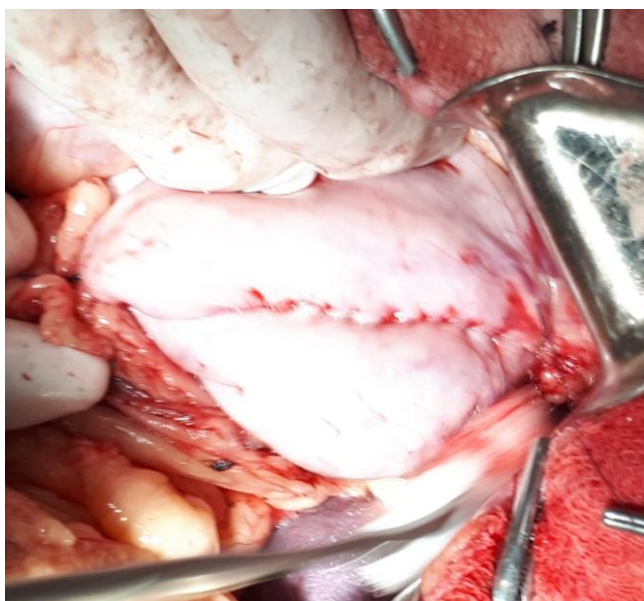


Fig. 6.84. Rezecția în bloc a varicelor gastrice



Fig. 6.85. Splenectomia, hypersplenism cu deformități anatomice

Realizarea devascularizării în combinație cu rezecția esofagiană, cu aplicarea anastomozei gastro-esofagiene și splenectomie scad presiunea portală mai efectiv și pe o perioadă de durată. Splenectomia, care poate fi complicată cu hemoragii intraoperatorii și urmată de transfuzii masive de sânge, dar și de asocierea sepsisului postsplenectomic, necesită o abordare chirurgicală diferită. Indicațiile pentru splenectomie sunt hipersplenismul sever, tromboza venei splenice, splenomegalia masivă cu modificări majore anatomice.

Indicațiile pentru utilizarea procedurilor de devascularizare includ anomaliile congenitale ale vascularizării splanhnice cu lipsa trunchiului venelor mezenterice și splenice (deficiența venelor splanhnice), care fac imposibilă utilizarea șuntului portosistemic. O altă indicație este prezența hipercoagulabilității, în care vasele intraabdominale sunt trombozate, iar hemoragia variceală persistă.

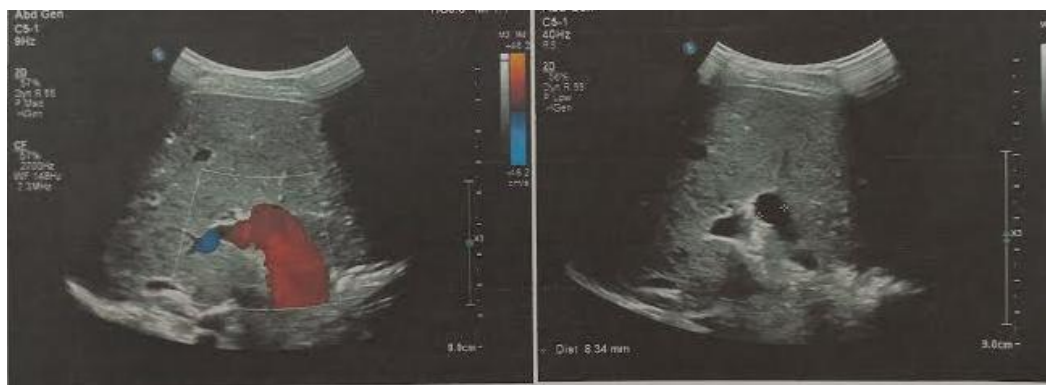


Fig. 6.86. Șunt mezoportal funcțional

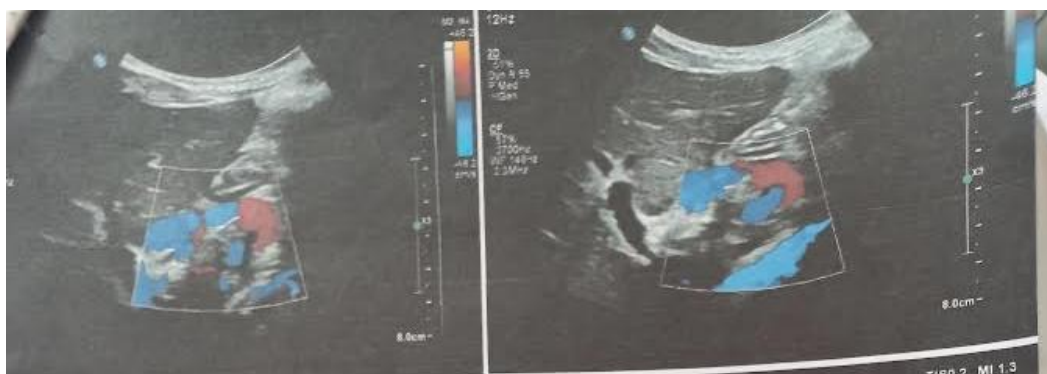


Fig. 6.87. Șunt mezoportal funcțional (1)



Fig. 6.88. Șunt splenorenal funcțional (2)



Fig. 6.89. Șunt mezoportal funcțional (3)

6.10. Concluzii și sinteză la capitolul 6

În baza studiului dat am confirmat că:

1. Datele clinice analizate evidențiază că hemoragia prin erupția varicelor gastro-esofagiene reprezintă una dintre principalele complicații ale hipertensiunii portale la populația pediatrică. Prezența acestor evenimente hemoragice reflectă severitatea disfuncției hemodinamice portale și subliniază importanța screeningului endoscopic precoce pentru stoparea hemoragiei, profilaxia recidivei hemoragice și aprecierea timpului optimal de tratament chirurgical.
2. Rezultatele studiului indică necesitatea inițierii tratamentului cu beta-blocante neselective ca intervenție profilactică eficientă la pacienții pediatrici cu hipertensiune portală complicată cu pancitopenie. Această abordare terapeutică a demonstrat capacitatea de reducere a presiunii portosistemice și, consecutiv, de a diminua riscul erupțiilor variceale.
3. Analiza datelor clinice evidențiază eficiența ligaturii endoscopice ca metodă profilactică primară în prevenirea erupțiilor variceale la pacienții cu hipertensiune portală și varice esofagiene de gradul II–III, demonstrând un rol major în reducerea incidenței episoadelor hemoragice acute. La pacienții diagnosticați endoscopic cu varice esofagiene de gradul I, fără semne de risc hemoragic iminent, este justificată monitorizarea activă periodică prin EDS la intervale de 6 luni.
4. Controlul hemoragiei acute prin erupția varicelor esofagiene impune reevaluarea endoscopică la o lună, în scopul aprecierii statusului variceal post-ligaturare. Persistența varicelor justifică continuarea ligaturării endoscopice profilactice până la aplicarea șuntului portosistemic. Sclerozarea, obliterarea endovazală și paravazală endoscopică rămâne opțiunea de rezervă, în situațiile în care ligaturarea este imposibilă.

5. Controlul hemoragiei variceale esofagiene prin metode mecanice de compresie, precum utilizarea sondei Blakemore, asigură o hemostază temporară în special la transportarea bolnavilor în instituții specializate și pregătirea lor pentru tratamentul endoscopic paralel cu un tratament farmacologic. Lipsa tratamentului medicamentos limitează eficiența pe termen lung a compresiei mecanice și expune pacientul unui risc crescut de recurență hemoragică.
6. În pofida aplicării metodelor terapeutice multimodale – medicamentoase, endoscopice și chirurgicale – hemoragiile variceale continuă să constituie o urgență majoră în chirurgia pacienților cu hipertensiune portală. La copiii cu HTP de tip prehepatic, standartul de aur reprezintă realizarea unei intervenții reconstructive prin aplicarea șuntului mezoportal, care asigură decompresia sistemului portal, menținând concomitent perfuzia transhepatică, element esențial în menținerea funcției hepatice și prevenirii encefalopatiei hepatice.
7. Șuntul spleno-renal latero-lateral sau șuntul spleno-renal distal tip Warren reprezintă o opțiune chirurgicală în hipertensiunea portală la pacienții la care aplicarea șuntului mezo-portal este imposibilă sau prezintă particularități anatomice, malformații congenitale ale venei porte sau tromboza venei lienale (HTP segmentară stângă). Această tehnică permite decompresia selectivă a sistemului venos portal, cu menținerea fluxului hepato-petal.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii generale:

1. Rezultatele studiului clinic și observațional desfășurat în cadrul cercetării confirmă faptul că anomaliile congenitale și afecțiunile chirurgicale ale sistemului hepato-biliar la copil constituie un spectru patologic complex care necesită o abordare multidisciplinară. Diagnosticul precoce și individualizarea conduitei terapeutice, au fost esențiale în ameliorarea semnificativă a prognosticului, reducerea incidenței complicațiilor postoperatorii cât și optimizarea recuperării pe termen lung.
2. Datele obținute în cadrul studiului dat cu demonstrat că atrezia căilor biliare, chistul congenital de coledoc și hipertensiunea portală constituie cele mai frecvente entități nosologice întâlnite în patologia chirurgicală hepato-biliară pediatrică. Deși prezintă etiopatogenii distincte, aceste afecțiuni converg prin impactul distructiv asupra funcției hepatice. Excizia completă a chistului coledocian s-a dovedit a fi procedura terapeutică de elecție, în timp ce managementul atreziei căilor biliare și hipertensiunii portale a necesitat o abordare terapeutică multimodală, integrând tratamentul farmacologic cu intervenții chirurgicale personalizate în funcție de forma patologiei și particularitățile anatomice și clinice ale fiecărui pacient.
3. În cadrul studiului realizat, pentru anomaliile sistemului hepatobiliar examinarea prin video endoscopie superioară, doppler duplex color, scintigrafie hepato-biliară dinamică, RMN în regim colangiografic și biopsie hepatică s-au dovedit a fi esențiale în diagnosticul atreziei căilor biliare și a chistului congenital de coledoc. Aceste tehnici imagistice au permis decelarea corectă a anomaliilor congenitale hepatobiliare, oferind totodată o evaluare funcțională detaliată a arborelui și fluxului biliar.
4. Diagnosticul hipertensiunii portale a fost confirmat prin ecografia Doppler duplex color cu aprecierea fluxului atât prehepatic cât și posthepatic, elastografiei hepato-splenice, endoscopiei digestive superioare, mezentericoportografiei și CT în regim angiografic. Aceste metode imagistice s-au dovedit a fi esențiale în evaluarea modificărilor hemodinamice portale, evaluarea rigidității parenchimului hepatic și identificarea repercusiunilor vasculare și varicoase ale sindromului hipertensiv portal. Combinarea acestor tehnici a permis nu doar detectarea precoce a HTP, dar și evaluarea gradului de severitate și a riscului de apariție a complicațiilor hemoragice, contribuind la stabilirea unei strategii chirurgicale personalizate.

5. În prezentul studiu, a fost evidențiată necesitatea individualizării tratamentului chirurgical în afecțiunile hepato-biliare la copii în funcție de unitatea nozologică, severitatea leziunilor, statusul funcțional hepatic, particularitățile anatomice, prezența complicațiilor asociate, etc. În cazul anomaliilor hepato-biliare, portoenterostomia (operația Kasai) în ACB și hepaticojunostomia în CCC au demonstrat eficiență în restabilirea drenajului biliar. Indiferent de succesul portosenterostomiei, transplantul hepatic rămâne a fi net superior în tratamentul definitiv al acestor patologii.
6. Studiul a demonstrat că, în HTP prehepatică, șuntul mezoportal constituie standardul de aur, oferind o decompresie eficientă a sistemului portal, cu menținerea perfuziei transhepatice, o tehnică esențială în conservarea funcției hepatice și prevenirea encefalopatiei. În cazurile cu contraindicații anatomice sau tromboza izolată a venei splenice care exclud aplicarea șuntului mezoportal, șuntul spleno-renal (tip Warren) rămâne o alternativă viabilă, asigurând decompresia selectivă a sistemului venos portal și păstrarea fluxului hepato-petal. În ciuda implementării unui arsenal terapeutic complex, incluzând metode medicamentoase, endoscopice și chirurgicale, hemoragiile variceale continuă să reprezinte o urgență majoră în contextul hipertensiunii portale la copil.
7. În studiul realizat, monitorizarea postoperatorie pe termen lung s-a dovedit esențială pentru managementul optim al pacienților operați pentru malformații congenitale și afecțiuni chirurgicale ale sistemului hepato-biliar și vascular. Rezultatele studiului dat au evidențiat incidența crescută a complicațiilor tardive, precum colangita recurentă și hipertensiunea portală secundară, indicând necesitatea includerii acestor pacienți pe lista de așteptare pentru transplantul hepatic.
8. Rezultatele studiului dat au stat la baza elaborării și aplicării protocoalelor clinice standartizate în diagnosticul și tratamentul afecțiunilor hepato-biliare la copil, cercetare fundamentată pe utilizarea integrală a tehnicilor imagistice de înaltă performanță, a intervențiilor chirurgicale adaptate particularităților individuale și a unei monitorizări postoperatorii riguroase. Implementarea consecventă al algoritmului terapeutic standart a demonstrat rolul lui în optimizarea prognosticului evolutiv și în reducerea incidenței complicațiilor pe termen lung.

Recomandări practice:

1. Managementul diagnostic-terapeutic al pacienților cu anomalii congenitale ale sistemului hepato-biliar impune o abordare multidisciplinară, realizată în cadrul centrelor medicale

specializate, care dispun de tehnologie imagistică avansată, secții de terapie intensivă și experiență chirurgicală în tratamentul patologiilor date.

2. Toți nou-născuții cu icter colestatic persistent (>24 zile), pe seama bilirubinei directe, scaun acolic, urină hipercromă și/sau hepatomegalie, necesită evaluare chirurgicală pediatrică și includerea într-un protocol de screening pentru excluderea afecțiunilor malformative congenitale ale sistemului hepato-biliar.
3. Screeningul obligatoriu în scopul excluderii anomaliilor congenitale chirurgicale constă din: scalocolorometrie; hemoleucograma, a sumarului urinei, evaluarea markerilor biochimici, coagulograma; excluderea afecțiunilor metabolice, proceselor inflamatorii de origine virală, bacteriană; ecografia abdominală pre și postalimentară, Doppler-Duplex color cu vizualizarea a. hepatică, v. portă, ductul coledoc; elastografia splinei și a ficatului; endoscopie digestivă superioară; scintigrafie hepatică dinamică; tomografie computerizată cu angiografie; MRCP cu contrast în primele 30 de zile de viață.
4. Diminuarea dimensiunilor vezicii biliare postalimentar în cazul prezenței icterului colestatic din contul bilirubinei directe, poate avea caracter reflector și nu poate exclude prezența ACB supracolecistică. Prezența bilei în lumenul duodenului în primele 30 zile nu permite excluderea ACB și necesită evaluare în dinamică.
5. Identificarea unei formațiuni chistice la nivelul hilului hepatic, asociată cu hipoplazia sau aplazia vezicii biliare și persistența scaunului acolic pe o perioadă mai mare de 30 de zile, impune efectuarea diagnosticului diferențial cu chistul congenital de coledoc.
6. Biopsia hepatică efectuată preoperator constituie o investigație de referință în diferențierea diagnostică. Examinarea histologică permite aprecierea gradului de fibroză portală, inflamația ductală, proliferarea canaliculară și eventualele semne de coleastă intralobulară, oferind date esențiale pentru stabilirea conduitei terapeutice optime și oportunitatea intervenției chirurgicale.
7. Colecistocolangiografia intraoperatorie este obligatorie pentru toți copiii diagnosticați preoperator cu ACB, reprezentând standartul de aur în diagnosticul ACB. Intervenția chirurgicală prin portoenterostomie se impune a fi realizată până la vârsta de 45 zile, interval optim pentru un prognostic favorabil hepatic pe termen lung. Apariția scaunului color în primele 10 zile postoperator indică la o reușită a intervenției chirurgicale.
8. Instalarea febrei, intensificarea icterului și apariția sindromului algic abdominal sugerează instalarea unui episod de colangită, care impune spitalizare de urgență și instituirea tratamentului specializat într-o unitate medicală cu profil chirurgical-pediatric.

9. Regimul terapeutic medicamentos postoperator include asocierea antibioticoterapiei cu corticoterapie (prednisolon în doză inițială de 2 mg/kg/zi, urmată de scădere progresivă), acidul ursodezoxicolic (10–15 mg/kg/zi) în două prize, și suplimentarea cu vitamine liposolubile (A, D, E, K) este indispensabilă pentru prevenirea sindroamelor carentiale secundare malabsorbției biliare.
10. Persistența scaunului acolic, hiperbilirubinemia, recurența episoadelor de colangită, agravarea afectării hepato-celulare și reducerea elasticității hepatice și splenice cu instalarea hipertensiunii portale în perioada postoperatorie constituie criterii clinico-paraclinice majore ce impun includerea acestor pacienți pe lista de așteptare pentru transplant hepatic.
11. Forma embrionară de atrezie a căilor biliare are indicații absolute pentru transplantul hepatic primar, recomandat a fi realizat în primele 6 luni de viață ale copilului. Această intervenție timpurie este esențială având în vedere maturizarea incompletă a sistemului imun al sugarului, care influențează direct răspunsul imun și gestionarea imunosupresiei. Perioada post-transplant indică necesitatea evidenței specialistului calificat cu monitorizarea strictă a imunosupresiei în scopul excluderii rejetului de grefă.
12. Tratamentul chirurgical al chistului congenital de coledoc (CCC) este determinat de forma specifică conform clasificării Todani și include: pentru tipurile I, II și IV, excizia chirurgicală completă a formațiunii chistice, urmată de reconstrucția prin hepatico-jejunoanastomoză pe ansa Roux-en-Y; pentru tipul III, se recomandă papilosfincterotomia endoscopică, iar pentru tipul V, transplantul hepatic. În cazurile de chisturi intrahepatice extinse sau boala Caroli lobulară/segmentară, se efectuează rezecția hepatică segmentară/lobulară.
13. Screeningul HTP include ecografia doppler duplex color pentru evaluarea fluxului portal cu identificarea localizării trombozei, elastografia spleno-hepatică pentru determinarea rigidității, gradului de fibroză și a riscului de progresie spre ciroză hepatică, endoscopia digestivă superioară pentru identificarea varicelor esofagiene și a gastropatiei hipertensive, CT în regim angiografic, RMN abdominal și mezentericoportografie.
14. Profilaxia primară a hemoragiei variceale implică administrarea beta-blocantelor neselective (propranolol) și efectuarea ligaturii endoscopice în cazul varicelor esofagiene de gradul II–III, măsuri care reduc semnificativ riscul de sângerare la pacienții cu hipertensiune portală.
15. Toți pacienții care prezintă hemoragie prin erupție variceală se transportă de urgență în centre medicale specializate, utilizându-se, în funcție de vârstă, sonda Sengstaken-

Blakemore sau un cateter Foley (la sugari), pentru tratament endoscopic. În absența răspunsului la tratamentul endoscopic, se impune intervenția chirurgicală de urgență.

16. Aplicarea șuntului mezo-portal constituie standardul de aur în tratamentul hipertensiunii portale prehepatice la copil, asigurând decompresia eficientă a sistemului portal cu menținerea perfuziei transhepatice. În prezența particularităților anatomice se optează pentru aplicarea șuntului spleno-renal latero-lateral sau distal Warren. Variațiile anatomice complexe ale sistemului venos splanhnic pot indica necesitatea efectuării intervenției chirurgicale de tip Sugiura.
17. În formele de hipertensiune portală intrahepatică sau mixtă, complicate cu hemoragii variceale recurente, insuficiență hepatică, ascită refractară condiționate de blocul intrahepatic, transplantul hepatic are indicații absolute.

BIBLIOGRAFIE

1. ADAMI, M. R., FERREIRA, C. T., KIELING, C. O., HIRAKATA, V., et al. Noninvasive methods for prediction of esophageal varices in pediatric patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol*, Apr 7 2013, 19(13), 2053-2059.
2. ADAMI, M. R., KIELING, C. O., SCHWENGBER, F. P., HIRAKATA, V. N., et al. Noninvasive Methods of Predicting Large Esophageal Varices in Children With Intrahepatic Portal Hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Mar 2018, 66(3), 442-446.
3. ALONSO, E. M., YE, W., HAWTHORNE, K., VENKAT, V., et al. Impact of Steroid Therapy on Early Growth in Infants with Biliary Atresia: The Multicenter Steroids in Biliary Atresia Randomized Trial. *J Pediatr*, Nov 2018, 202, 179-185.e174.
4. ANA-GEORGETA GĂLĂȚAN, A. G., TUDOR LUCIAN POP Complicațiile cirozei la un pacient cu atrezie de căi biliare. *MEDICHUB MEDIA*, 2019.
5. ANGHELICI, G., COTONEȚ, A., PISARENCO, S., SAMOHVALOV, S. Icterul mecanic la pacienții cu ciroză hepatică = Obstructive jaundice in patients with liver cirrhosis. In: *Arta Medica*. 2015, nr. 3(56), p. 2. ISSN 1810-1852.
6. ANGHELICI, G., PANICI, I., PISARENCO, S. Rezultatele hemostazei endoscopice fibrin-adezive primare în hemoragiile variceale cirogene = Results of primary endoscopic haemostasis with fibrin-adhesive in cirrhotic variceal bleedings. *Arta Medica*, 2015, 3(56), 3-4.
7. ANGHELICI, G., PANICI, I., PISARENCO, S., DANU, M. Erori și dificultăți în tratamentul hemoragiilor digestive superioare la pacienții cu ciroză hepatică. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016, nr. 2(66), pp. 148-151. ISSN 1729-8687.
8. ANGHELICI, G. P., S. COVACI, A. Deconectarea azigoportală laparoscopică la pacienții cu ciroză hepatică decompensată = Laparoscopic azygoportal disconnection in patients with decompensated liver cirrhosis. In: *Arta Medica*. 2023, nr. 3(88), pp. 30-31. ISSN 1810-1852.
9. ANTALA, S., TAYLOR, S. A. Biliary Atresia in Children: Update on Disease Mechanism, Therapies, and Patient Outcomes. *Clin Liver Dis*, Aug 2022, 26(3), 341-354.
10. APRODU, S. G., MIHĂILĂ, D., CIONGRADI, C. I., SÂRBU, I. Tratamentul chirurgical al malformațiilor căilor biliare la copil = Surgical treatment of biliary tract malformations in children. *Arta Medica*, 2015, 3(56), 6.
11. AYYANAR, P., MAHALIK, S. K., PATI, A. B., MITRA, S. The Presence of Pericholedochal Hyaline Cartilage in Biliary Atresia: A Report and A Review. *Fetal Pediatr Pathol*, Apr 2020, 39(2), 156-162.
12. BADEBARIN, D., ASLANABADI, S., TEIMOURI-DERESHKI, A., JAMSHIDI, M., et al. Different clinical presentations of choledochal cyst among infants and older children: A 10-year retrospective study. *Medicine (Baltimore)*, Apr 2017, 96(17), e6679.
13. BAISON, G. N., BONDS, M. M., HELTON, W. S., KOZAREK, R. A. Choledochal cysts: Similarities and differences between Asian and Western countries. *World J Gastroenterol*, Jul 14 2019, 25(26), 3334-3343.
14. BAKSHI, B., SUTCLIFFE, A., AKINDOLIE, M., VADAMALAYAN, B., et al. How reliably can paediatric professionals identify pale stool from cholestatic newborns? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, Sep 2012, 97(5), F385-387.
15. BANC-HUSU, A. M., SHIAU, H., DIKE, P., SHNEIDER, B. L. Beyond Varices: Complications of Cirrhotic Portal Hypertension in Pediatrics. *Semin Liver Dis*, Feb 2023, 43(1), 100-116.

16. BASS, L. M., SHNEIDER, B. L., HENN, L., GOODRICH, N. P., et al. Clinically Evident Portal Hypertension: An Operational Research Definition for Future Investigations in the Pediatric Population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Jun 2019, 68(6), 763-767.
17. BAVDEKAR, A., THAKUR, N. Ascites in Children. *Indian J Pediatr*, Nov 2016, 83(11), 1334-1340.
18. BELLO, F. P. S., CARDOSO, S., TANNURI, A. C., PRETO-ZAMPERLINI, M., et al. Acute upper gastrointestinal bleeding due to portal hypertension in children: What is the best timing of endoscopy? *Dig Liver Dis*, Jan 2022, 54(1), 63-68.
19. BELLOLI, G., CAMPOBASSO, P., MUSI, L. Sugiura procedure in the surgical treatment of bleeding esophageal varices in children: long-term results. *J Pediatr Surg*, Nov 1992, 27(11), 1422-1426.
20. BENJAMIN, I. S. Biliary cystic disease: the risk of cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003, 10(5), 335-339.
21. BORKAR, V. V., PODDAR, U., KUMARI, N., SINGH, S., et al. Duodenal morphometry and small bowel permeability in children with portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Feb 2015, 60(2), 171-176.
22. BOTHA, J. F., CAMPOS, B. D., GRANT, W. J., HORSLEN, S. P., et al. Portosystemic shunts in children: a 15-year experience. *J Am Coll Surg*, Aug 2004, 199(2), 179-185.
23. BOUR A., CAZACU L., BOUR N., ROȘCA A. UNELE METODE DE PROFILAXIE A HEMORAGIILOR DIN VARICELE ESOFAGIENE LA BOLNAVII CU HIPERTENSIUNE PORTALĂ. *Arta Medica*, 2011, 3(46), 121.
24. BOUR A., CAZACU L., LISNIC G., BOUR N. Metoda sclerozării endoscopice paravazale a varicelor esofagiene cu Aethoxysklerol. *Curierul Medical*, 2009, 5(311), 62.
25. BOUR A., GAIDĂU R., MAZUR R., COJOCARU C., et al. Utilizarea ligaturării endoscopice în tratamentul și profilaxia hemoragiilor din varicele esofagiene. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2022, 2(93-S), 126-128.
26. BOUR A., GAIDĂU R., MAZUR R., MOCANU E. UTILIZAREA LIGATURĂRII ENDOSCOPICE ÎN TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA HEMORAGIILOR DIN VARICELE ESOFAGIENE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ ȘI HIPERTENSIUNE PORTALĂ. *Arta Medica*, 2023, 3(88).
27. BOUR A., ȘERTINGHER A., RAZUMOVSCII A., CAZACU L. METODE CHIRURGICALE DE CORECȚIE A HIPERTENSIUNII PORTALE EXTRAHEPATICE. *Arta Medica*, 2009, 3(36), 13.
28. BURDALL, O. C., MAKIN, E., DAVENPORT, M., ADE-AJAYI, N. 3D printing to simulate laparoscopic choledochal surgery. *J Pediatr Surg*, May 2016, 51(5), 828-831.
29. BURNS, J., DAVENPORT, M. Adjuvant treatments for biliary atresia. *Transl Pediatr*, Jun 2020, 9(3), 253-265.
30. BUSUTTIL, R. W., MAYWOOD, B. T., TOMPKINS, R. K. The Warren shunt in treating bleeding esophageal varices. *West J Med*, Apr 1979, 130(4), 304-308.
31. CAMPBELL, D. P., ANAGNOSTOPOULOS, C. E., GLENN, W. W. Selection of patients with portal hypertension for splenorenal shunt. *Ann Surg*, Jul 1973, 178(1), 70-74.
32. CARMELIET, P., JAIN, R. K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, May 19 2011, 473(7347), 298-307.
33. CAROLLO, V., MILAZZO, M., MIRAGLIA, R. The "hepatic subcapsular flow sign" in early diagnosis of biliary atresia. *Abdom Radiol (NY)*, Sep 2019, 44(9), 3200-3202.

34. CAZACOV, V. Aspecte terapeutice ale splenopatiei portale. In: Anale Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu". Ed. a 13-a. Chișinău: CEP Medicina, 2012, vol. 4: Probleme clinico-chirurgicale, pp. 16-19.
35. CAZACOV, V. Evoluție particulară a unor cazuri de tromboză porto-mezenterică după splenectomie, la pacienții cu ciroză = Particular development of cases of porto-mesenteric thrombosis after splenectomy, in patients with cirrhosis. In: Arta Medica. 2019, nr. 4(73), pp. 53-57. ISSN 1810-1852.
36. CAZACOV, V. Hipertensiunea portală extrahepatică. Particularități în soluționarea chirurgicală. In: Anale Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu". Ed. a 13-a. Chișinău: CEP Medicina, 2012, vol. 4: Probleme clinico-chirurgicale, pp. 19-22.
37. CAZACOV, V. Analiza opțiunilor și variantelor de tehnică hemostatică utilizate în hemoragia variceală de origine portal. Arta Medica, 2015, 2(55), 36-38.
38. CAZACOV, V., DARII, E., NACU, N., VANGHELI, L., et al. Complicații tromboembolice după chirurgia hipertensiunii portale. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, 2020, Culegere de postere.
39. CAZACOV, V., ILIADI, A., FOCȘA, A. Medico-surgical approach to recurrent non-cirrhotic bleeding esophageal varices: [poster]. In: Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță", 20-22 octombrie 2021: culegere de postere. 2021, p. 104.
40. CAZACOV, V., SÎRGI, V. I., V. NICUȚA, C., DARII, E. Management of variceal bleeding risk in portal hypertension surgery = Managementul riscului hemoragic variceal în chirurgia hipertensiunii portale. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, Abstract book, 21-23 octombrie 2020, 397.
41. CHAN, A. P., VENICK, R. S. Childhood Cholestatic Liver Diseases that Persist Into Adulthood: Lessons for the Adult Gastroenterologist. J Clin Gastroenterol, Aug 1 2023, 57(7), 686-693.
42. CHARDOT, C. Biliary atresia. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2006/07/26 2006, 1(1), 28.
43. CHARDOT, C., CARTON, M., SPIRE-BENDELAC, N., LE POMMELET, C., et al. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96. J Hepatol, Dec 1999, 31(6), 1006-1013.
44. CHEN, G., LIU, J., HUANG, Y., WU, Y., et al. Preventive effect of prophylactic intravenous antibiotics against cholangitis in biliary atresia: a randomized controlled trial. Pediatr Surg Int, Aug 2021, 37(8), 1089-1097.
45. CHEN, J., TANG, Y., WANG, Z., WANG, Q., et al. Clinical value of ultrasound in diagnosing pediatric choledochal cyst perforation. AJR Am J Roentgenol, Mar 2015, 204(3), 630-635.
46. CHEN, S., LIN, Y., XU, D., LIN, J., et al. Da Vinci robotic-assisted treatment of pediatric choledochal cyst. Front Pediatr, 2022, 10, 1044309.
47. CHEN, S. M., CHANG, M. H., DU, J. C., LIN, C. C., et al. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. Pediatrics, Apr 2006, 117(4), 1147-1154.
48. CHEN, W. C., LO, H. Y., TSAI, Y. S., YANG, Y. J. The accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary atresia in preterm infants with cholestasis. Pediatr Neonatol, Jan 2023, 64(1), 12-18.
49. CHEN, Y. T., GAO, M. J., ZHENG, Z. B., HUANG, L., et al. Comparative analysis of cystic biliary atresia and choledochal cysts. Front Pediatr, 2022, 10, 947876.
50. CHUNG, P. H. Y., ZHENG, S., TAM, P. K. H. Biliary atresia: East versus west. Semin Pediatr Surg, Aug 2020, 29(4), 150950.

51. CIONGRADI I, TRANDAFIR L, APRODU S.G. HIPERTENSIUNEA PORTALĂ LA COPIL. REVISTA ROMÂNĂ DE PEDIATRIE, 2013, LXII(3).
52. CORRADO, M. M., MACK, C. L. Diagnostic Tools for Early Detection of Biliary Atresia: Is a Newborn Screen Attainable? Clin Liver Dis (Hoboken), Jan 2022, 19(1), 25-28.
53. D'ANTIGA, L., DACCHILLE, P., BONIVER, C., POLEDRI, S., et al. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with noncirrhotic portal hypertension. J Pediatr Gastroenterol Nutr, Dec 2014, 59(6), 689-694.
54. DARII, E., HOTINEANU, V. C., V. Impactul chirurgical asupra calității vieții pacienților hepatici, operați pentru hipertensiune portală. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2014, nr. 5(56), pp. 125-128. ISSN 1729-8687.
55. DAS, G., GAUTAM, S., PAL, V. Evaluate the role of endoscopy and ultrasonography in patients of portal hypertension. International Journal of Contemporary Pediatrics, 10/21 2019, 6, 2646.
56. DAVENPORT, M., DE VILLE DE GOYET, J., STRINGER, M. D., MIELI-VERGANI, G., et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). Lancet, Apr 24 2004, 363(9418), 1354-1357.
57. DAVENPORT, M., MUNTEAN, A., HADZIC, N. Biliary Atresia: Clinical Phenotypes and Aetiological Heterogeneity. J Clin Med, Dec 1 2021, 10(23).
58. DE BRUYNE, P., ITO, S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children. Arch Dis Child, Jan 2018, 103(1), 78-82.
59. DE VILLE DE GOYET, J., CLAPUYT, P., OTTE, J. B. Extrahilar mesenterico-left portal shunt to relieve extrahepatic portal hypertension after partial liver transplant. Transplantation, Jan 1992, 53(1), 231-232.
60. DE VILLE DE GOYET, J., ILLHARDT, T., CHARDOT, C., DIKE, P. N., et al. Variability of Care and Access to Transplantation for Children with Biliary Atresia Who Need a Liver Replacement. J Clin Med, Apr 12 2022, 11(8).
61. DE VILLE DE GOYET PROF, J., GRIMALDI, C. D., TUZZOLINO, F., DI FRANCESCO, F. D. A paradigm shift in the intention-to-transplant children with biliary atresia: Outcomes of 101 cases and a review of the literature. Pediatr Transplant, Nov 2019, 23(7), e13569.
62. DESHMUKH, N., AYERDI, J., ROLDAN, R. C. Surgical technique for inferior mesenteric vein to renal vein shunt in portal hypertension. Am J Surg, Jul 1999, 178(1), 55-56.
63. DI FRANCESCO, F., GRIMALDI, C., DE VILLE DE GOYET, J. Meso-Rex bypass--a procedure to cure prehepatic portal hypertension: the insight and the inside. J Am Coll Surg, Feb 2014, 218(2), e23-36.
64. DI GIORGIO, A., NICASTRO, E., AGAZZI, R., COLUSSO, M., et al. Long-term Outcome of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Children With Portal Hypertension. J Pediatr Gastroenterol Nutr, May 2020, 70(5), 615-622.
65. DIACONESCU, S., STRAT, S., NICHITA, A., PĂDURARU, G., et al. CHIST CONGENITAL DE COLEDOC LA UN SUGAR – CAZ CLINIC ȘI REVIEW DE LITERATURĂ. Romanian Journal of Pediatrics, 06/30 2019, 68, 140-143.
66. DIANA-ALEXANDRA BORCĂU, A. G., SIMONA CĂINAP, CLAUDIA SIMU, PATRICIA LORINȚIU, GABRIEL BENȚA, BIANCA RALUCA MATEESCU, MIHAELA COȘARCĂ, TUDOR LUCIAN POP Cavernomul portal la copil – complicații și evoluție. MEDICHUB MEDIA, 2022.
67. DONG, R., ZHENG, S. Interleukin-8: A critical chemokine in biliary atresia. J Gastroenterol Hepatol, Jun 2015, 30(6), 970-976.

68. EBEL, N. H., CARLIN, K., SHAFFER, M. L., SHIVARAM, G., et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Measurements in Children: Correlation With Hepatic Histology and Clinical Indicators of Portal Hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Jun 2019, 68(6), 788-792.
69. EL-GUINDI, M. A., SIRA, M. M., KONSOWA, H. A., EL-ABD, O. L., et al. Value of hepatic subcapsular flow by color Doppler ultrasonography in the diagnosis of biliary atresia. *J Gastroenterol Hepatol*, May 2013, 28(5), 867-872.
70. FAWAZ, R., BAUMANN, U., EKONG, U., FISCHLER, B., et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Jan 2017, 64(1), 154-168.
71. FELDMAN, A. G., SOKOL, R. J. Noncirrhotic portal hypertension in the pediatric population. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, May 2015, 5(5), 116-119.
72. FELDMAN, A. G., SOKOL, R. J. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, Jun 2019, 16(6), 346-360.
73. FRANCISCOVICH, A., VAIDYA, D., DOYLE, J., BOLINGER, J., et al. PoopMD, a Mobile Health Application, Accurately Identifies Infant Acholic Stools. *PLoS One*, 2015, 10(7), e0132270.
74. FREEMAN, A. J., NG, V. L., HARPAVAT, S., HRYCKO, A., et al. Level of γ -glutamyltransferase in 2-Year-old Children With Biliary Atresia Associates With Progression of Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol*, Jul 2017, 15(7), 1133-1135.
75. FUMINO, S., IWAI, N., DEGUCHI, E., ONO, S., et al. Spontaneous rupture of choledochal cyst with pseudocyst formation-report on 2 cases and literature review. *J Pediatr Surg*, Jun 2006, 41(6), e19-21.
76. G. APRODU, E. M., D. NEDELCU, E. HANGANU, G. LUPU, P., POPOVICI. Atrezia de căi biliare – management clinic și chirurgical (prezentare de caz). *MEDICHUB MEDIA*, 2018.
77. GANA, J. C., SERRANO, C. A., LING, S. C. Angiogenesis and portal-systemic collaterals in portal hypertension. *Ann Hepatol*, May-Jun 2016, 15(3), 303-313.
78. GHIDIRIM, G., CORCIMARU, I., MISHIN, I., , DANCH, A., ZASTAVNITSKY, G. Endoscopic rubber band ligation for bleeding oesophageal varices in portal hypertension due to idiopathic myelofibrosis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 2006, 3(15).
79. GHIDIRIM, G., MIȘIN, I., GAGAUZ, I., ZASTAVNITCHI, G. Deconectarea azygo-portală transabdominală în tratamentul flebectaziilor esofagiene și gastrice. In: *Arta Medica*. 2009, nr. 2(35), pp. 3-6. ISSN 1810-1852.
80. GHIDIRIM, G., MIȘIN, I., ZASTAVNITCHI, G. Varice duodenale (Revista literaturii). In: *Arta Medica*. 2009, nr. 2(35), pp. 82-84. ISSN 1810-1852.
81. GÎNCU, G. shuntul mezoportal -- metoda de elecție în tratamentul hipertensiunii portale la copii. In *Chirurgie pediatrică. Culegeri de cazuri clinice*. Chișinău: CEP „Medicina”, 2014, p. 138-141.
82. GÎNCU, G. Atrezia căilor biliare: opțiuni diagnostice și tratament medico-chirurgical = Biliary atresia: diagnostic, medical and surgical treatment options. *Arta Medica*, 2015, (3(56)), 158.
83. GÎNCU, G. Boala Wilson la copii: abordare diagnostică, evoluție. *Revista de neurologie si Psihiatrie a copilului si Adolescentului din Romania*, 2024, 30(2).
84. GÎNCU, G., BERNIC, J., GURA, N. Successful Management Of Prehepatic Portal Hypertension In A 13-Month-Old Child: Case Report. „*Jurnalul Pediatriei*”, Revista Societății Române De Chirurgie Pediatrică, 2024, XXIV(95-96).

85. GIOULEME, O., THEOCHARIDOU, E. Management of portal hypertension in children with portal vein thrombosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Oct 2013, 57(4), 419-425.
86. GIRARD, M., FRANCHI-ABELLA, S., LACAILLE, F., DEBRAY, D. Specificities of sclerosing cholangitis in childhood. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, Dec 2012, 36(6), 530-535.
87. GIRI, S., SUNDARAM, S. Does timing of endoscopy matter for acute upper gastrointestinal bleeding in pediatric portal hypertension? *Dig Liver Dis*, Jan 2022, 54(1), 144-145.
88. GONZALES, E., GERHARDT, M. F., FABRE, M., SETCHELL, K. D., et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology*, Oct 2009, 137(4), 1310-1320 e1311-1313.a
89. GÖTZE, T., BLESSING, H., GRILLHÖSL, C., GERNER, P., et al. Neonatal Cholestasis - Differential Diagnoses, Current Diagnostic Procedures, and Treatment. *Front Pediatr*, 2015, 3, 43.
90. GRAMA, A., PIRVAN, A., SIRBE, C., BURAC, L., et al. Extrahepatic Portal Vein Thrombosis, an Important Cause of Portal Hypertension in Children. *J Clin Med*, Jun 18 2021, 10(12).
91. GRIMALDI, C., DE VILLE DE GOYET, J., NOBILI, V. Portal hypertension in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, Jun 2012, 36(3), 260-261.
92. GUDUMAC, E., HÎNCU, G. Algoritmul de diagnostic și tratament în hemoragia digestivă superioară prin efracție variceală în hipertensiunea portală la copii. *Buletinul Academiei de științe a Moldovei. științe medicale*, 2009, (1(20)), 55-63.
93. GUDUMAC, E., HÎNCU, G. Malformațiile congenitale vasculare- factor etiologic în hipertensiunea portală la copil. *Buletinul Academiei de științe a Moldovei. științe medicale*, 2009, (2(16)), 65-68.
94. GUDUMAC, E., HÎNCU, G., ANDRONIC, N. Strategia chirurgicală în tratamentul patologiei ficatului și a căilor biliare la copil. *Analele Științifice (Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din RM)*, 2007, (IX), 19-21.
95. GUDUMAC, E., RAZUMOVSCII, A., GÎNCU, G., GURA, N. Managementul modern în hipertensiunea portală prehepatică la copil = Modern management of prehepatic portal hypertension in children. *Arta Medica*, 2023, (3(88)), 145.
96. GUGIG, R., ROSENTHAL, P. Management of portal hypertension in children. *World J Gastroenterol*, Mar 21 2012, 18(11), 1176-1184.
97. GUNDA, S. T., CHAMBARA, N., CHEN, X. F., PANG, M. Y. C., et al. Diagnostic Efficacy of Advanced Ultrasonography Imaging Techniques in Infants with Biliary Atresia (BA): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children (Basel)*, Oct 31 2022, 9(11).
98. GWALTNEY, C., BEAN, S., VENERUS, M., KARLSSON, L., et al. Development of the Patient- and Observer-Reported PRUCISION Instruments to Assess Pruritus and Sleep Disturbance in Pediatric Patients with Cholestatic Liver Diseases. *Adv Ther*, Nov 2022, 39(11), 5126-5143.
99. GWALTNEY, C., IVANESCU, C., KARLSSON, L., WARHOLIC, N., et al. Validation of the PRUCISION Instruments in Pediatric Patients with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Adv Ther*, Nov 2022, 39(11), 5105-5125.
100. HAMMER, S., ZEMAN, F., SCHLITT, H. J., STROSZCZYNSKI, C., et al. Comparison of sequential CT arteriportography-arteriosplenography with standard cross-sectional imaging and endoscopy in children with portal hypertension. *Sci Rep*, Apr 21 2022, 12(1), 6554.
101. HARPAVAT, S., GARCIA-PRATS, J. A., ANAYA, C., BRANDT, M. L., et al. Diagnostic Yield of Newborn Screening for Biliary Atresia Using Direct or Conjugated Bilirubin Measurements. *JAMA*, Mar 24 2020, 323(12), 1141-1150.

102. HASOSAH, M., ZIDAN, A., QURASHI, M., ALSAHAFI, A., et al. Clinical characteristics and liver profiles of Dubin-Johnson syndrome in neonates: Multicenter retrospective study. *Arch Pediatr*, May 2022, 29(4), 267-271.
103. HASSAN, H. S. Changing trends in the management of choledochal cysts in children in an Egyptian institution. *Annals of Pediatric Surgery*, 2016, 12(3), 94-99.
104. HE, J. P., HAO, Y., WANG, X. L., YANG, X. J., et al. Comparison of different noninvasive diagnostic methods for biliary atresia: a meta-analysis. *World J Pediatr*, Feb 2016, 12(1), 35-43.
105. HE, L., IP, D. K. M., TAM, G., LUI, V. C. H., et al. Biomarkers for the diagnosis and post-Kasai portoenterostomy prognosis of biliary atresia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, Jun 3 2021, 11(1), 11692.
106. HENKEL, S., VETTERLY, C., SQUIRES, R., MCKIERNAN, P., et al. Pharmacological management of portal hypertension and its complications in children: lessons from adults and opportunities for the future. *Expert Opin Pharmacother*, Feb 2021, 22(3), 291-304.
107. HERMIE, L., VAN CAUWENBERGHE, L., DHONDT, E., DE BRUYNE, R., et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Pediatric Portal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol*, Aug 2023, 34(8), 1382-1398 e1310.
108. HILL, S. J., CLIFTON, M. S., DERDERIAN, S. C., WULKAN, M. L., et al. Cystic biliary atresia: a wolf in sheep's clothing. *Am Surg*, Sep 2013, 79(9), 870-872.
109. HINOJOSA-GONZALEZ, D. E., BUENO, L. C., ROBLESIL-MEDRANO, A., SALGADO-GARZA, G., et al. Laparoscopic vs open portoenterostomy in biliary atresia: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*, Nov 2021, 37(11), 1477-1487.
110. HOBOLTH, L., BENDTSEN, F., HANSEN, E. F., MOLLER, S. Effects of carvedilol and propranolol on circulatory regulation and oxygenation in cirrhosis: a randomised study. *Dig Liver Dis*, Mar 2014, 46(3), 251-256.
111. HOERNING, A., RAUB, S., DECHENE, A., BROSCHE, M. N., et al. Diversity of disorders causing neonatal cholestasis - the experience of a tertiary pediatric center in Germany. *Front Pediatr*, 2014, 2, 65.
112. HOTINEANU, A. Diagnosticul și tratamentul chisturilor congenitale ale căilor biliare. In: *Curierul Medical*. 2010, nr. 1(313), pp. 46-50. ISSN 1875-0666.
113. HOUWEN, R. H., KERREMANS, II, VAN STEENSEL-MOLL, H. A., VAN ROMUNDE, L. K., et al. Time-space distribution of extrahepatic biliary atresia in The Netherlands and West Germany. *Z Kinderchir*, Apr 1988, 43(2), 68-71.
114. HUSSAIN, F., KARIM, A. S. M., MATIN, A., SULTANA, K., et al. Portal Hypertension: 2 years Experience in Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, at a Tertiary Care Hospital, Bangladesh. *Journal of Shaheed Suhrawardy Medical College*, 03/07 2017, 8, 26.
115. IDEZUKI, Y., KOKUDO, N., SANJO, K., BANDAI, Y. Sugiura procedure for management of variceal bleeding in Japan. *World J Surg*, Mar-Apr 1994, 18(2), 216-221.
116. IMANIEH, M. H., DEHGHANI, S. M., KHOSHKHUI, M., MALEKPOUR, A. Etiology of Portal Hypertension in Children: A Single Center's Experiences. *Middle East journal of digestive diseases*, 10/01 2012, 4, 206-210.
117. ISSA, R., HATOUM, S., YAZBECK, N., NAFFAA, L. A Congenital Choledochal Cyst in an Adolescent: A Unique Case Report and the Role Liver-Specific Contrast Agents in the Diagnosis of Challenging Cases. *Cureus*, Apr 2022, 14(4), e24384.
118. JEANNIARD-MALET, O., DUCHÉ, M., FABRE, A. Survey on Clinical Practice of Primary Prophylaxis in Portal Hypertension in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Apr 2017, 64(4), 524-527.

119. JONES, R. E., ZAGORY, J. A., CLARK, R. A., PANDYA, S. R. A narrative review of the modern surgical management of pediatric choledochal cysts. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6, 37.
120. KAKOS, C. D., ZIOGAS, I. A., ALEXOPOULOS, S. P., TSOULFAS, G. Management of biliary atresia: To transplant or not to transplant. *World J Transplant*, Sep 18 2021, 11(9), 400-409.
121. KAMATH, B. M., STEIN, P., HOUWEN, R. H. J., VERKADE, H. J. Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Liver Int*, Aug 2020, 40(8), 1812-1822.
122. KARPEN, S. J., KAMATH, B. M., ALEXANDER, J. J., ICHETOVKIN, I., et al. Use of a Comprehensive 66-Gene Cholestasis Sequencing Panel in 2171 Cholestatic Infants, Children, and Young Adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, May 1 2021, 72(5), 654-660.
123. KARPEN, S. J., KELLY, D., MACK, C., STEIN, P. Ileal bile acid transporter inhibition as an anticholestatic therapeutic target in biliary atresia and other cholestatic disorders. *Hepatol Int*, Sep 2020, 14(5), 677-689.
124. KASSAM, A. F., GODDARD, G. R., JOHNSTON, M. E., CORTEZ, A. R., et al. Natural Course of Pediatric Portal Hypertension. *Hepatol Commun*, Sep 2020, 4(9), 1346-1352.
125. KAUFMAN, R. M., DJULBEGOVIC, B., GERNESHEIMER, T., KLEINMAN, S., et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*, Feb 3 2015, 162(3), 205-213.
126. KHANDELWAL, C., ANAND, U., KUMAR, B., PRIYADARSHI, R. N. Diagnosis and management of choledochal cysts. *Indian J Surg*, Oct 2012, 74(5), 401-406.
127. KIANIFAR, H. R., TEHRANIAN, S., SHOJAEI, P., ADINEHPOOR, Z., et al. Accuracy of hepatobiliary scintigraphy for differentiation of neonatal hepatitis from biliary atresia: systematic review and meta-analysis of the literature. *Pediatr Radiol*, Aug 2013, 43(8), 905-919.
128. KIM, S. H., CHO, Y. H., KIM, H. Y. Perforated Choledochal Cyst: Its Clinical Implications in Pediatric Patient. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, May 2020, 23(3), 259-265.
129. KOGA, H., MURAKAMI, H., OCHI, T., MIYANO, G., et al. Comparison of robotic versus laparoscopic hepaticojejunostomy for choledochal cyst in children: a first report. *Pediatr Surg Int*, Dec 2019, 35(12), 1421-1425.
130. KONDO, T., KUCHIBA, K., SHIMIZU, Y. Coproporphyrin isomers in Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology*, Jun 1976, 70(6), 1117-1120.
131. KONISHI, K. I., MIZUOCHI, T., TAKEI, H., YASUDA, R., et al. A Japanese prospective multicenter study of urinary oxysterols in biliary atresia. *Sci Rep*, Mar 2 2021, 11(1), 4986.
132. KOSTINOV, M. P., SHABALOVA, O. V., PONOMARENKO, D. N. Incidence, clinical features, and treatment of cholestasis in newborns in Russia: Results of a multicenter study. . *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.*, 2017, 27(5):16-24.
133. KRIEGERMEIER, A., GREEN, R. Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7, 149.
134. KROWKA, M. J., FALLON, M. B., KAWUT, S. M., FUHRMANN, V., et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*, Jul 2016, 100(7), 1440-1452.
135. KUMAR, A., LAL, S. B., BHATIA, A., DAS, A. Role of noninvasive tools for prediction of clinically evident portal hypertension in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, Aug 2020, 32(8), 931-937.

136. LAUTZ, T. B., KEYS, L. A., MELVIN, J. C., ITO, J., et al. Advantages of the meso-Rex bypass compared with portosystemic shunts in the management of extrahepatic portal vein obstruction in children. *J Am Coll Surg*, Jan 2013, 216(1), 83-89.
137. LAW, R., TOPAZIAN, M. Diagnosis and treatment of choledochoceles. *Clin Gastroenterol Hepatol*, Feb 2014, 12(2), 196-203.
138. LE, D. M., WOO, R. K., SYLVESTER, K., KRUMMEL, T. M., et al. Laparoscopic resection of type 1 choledochal cysts in pediatric patients. *Surg Endosc*, Feb 2006, 20(2), 249-251.
139. LEE, C. K. Biomarkers and imaging studies to predict portal hypertension and varices. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, Apr 2017, 9(4), 94-98.
140. LEE, J. H., KIM, S. H., KIM, H. Y., CHOI, Y. H., et al. Early experience of laparoscopic choledochal cyst excision in children. *J Korean Surg Soc*, Nov 2013, 85(5), 225-229.
141. LEE, M. S., KIM, M. J., LEE, M. J., YOON, C. S., et al. Biliary atresia: color doppler US findings in neonates and infants. *Radiology*, Jul 2009, 252(1), 282-289.
142. LENDAHL, U., LUI, V. C. H., CHUNG, P. H. Y., TAM, P. K. H. Biliary Atresia - emerging diagnostic and therapy opportunities. *EBioMedicine*, Dec 2021, 74, 103689.
143. LEPNER, U., VAASNA, T., REBANE, E., TAMM, V. Sugiura procedure in the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Chir Gynaecol*, 1999, 88(2), 122-126.
144. LEUNG, D. H., SORENSEN, L. G., YE, W., HAWTHORNE, K., et al. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Inherited Liver Disease and Native Liver. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Jan 1 2022, 74(1), 96-103.
145. LI, Y., JIANG, J., WANG, H. Ultrasound elastography in the diagnosis of biliary atresia in pediatric surgery: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test. *Transl Pediatr*, May 2022, 11(5), 748-756.
146. LIU, F., YEUNG, F., CHUNG, P. H. Y. The outcome of Kasai portoenterostomy after day 70 of life. *Front Pediatr*, 2022, 10, 1015806.
147. LIUMING, H., HONGWU, Z., GANG, L., JUN, J., et al. The effect of laparoscopic excision vs open excision in children with choledochal cyst: a midterm follow-up study. *J Pediatr Surg*, Apr 2011, 46(4), 662-665.
148. LU, F. T., WU, J. F., HSU, H. Y., NI, Y. H., et al. gamma-Glutamyl transpeptidase level as a screening marker among diverse etiologies of infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Dec 2014, 59(6), 695-701.
149. LUOTO, T. T., PAKARINEN, M. P. Evolving management of paediatric portal hypertension. *Arch Dis Child*, Oct 2021, 106(10), 939-940.
150. LUPASCU, C., DARIUS, T., GOFFETTE, P., LERUT, J. Systemic Venous Inflow to the Liver Allograft to Overcome Diffuse Splanchnic Venous Thrombosis. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, Epub.
151. MACK, C. L., ADAMS, D., ASSIS, D. N., KERKAR, N., et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, Aug 2020, 72(2), 671-722.
152. MACK, C. L., SUPERINA, R. A., WHITINGTON, P. F. Surgical restoration of portal flow corrects procoagulant and anticoagulant deficiencies associated with extrahepatic portal vein thrombosis. *J Pediatr*, Feb 2003, 142(2), 197-199.
153. MADADI-SANJANI, O., WIRTH, T. C., KUEBLER, J. F., PETERSEN, C., et al. Choledochal Cyst and Malignancy: A Plea for Lifelong Follow-Up. *Eur J Pediatr Surg*, Apr 2019, 29(2), 143-149.

154. MAHAJAN, A., GHILDIYAL, R. G., KARNIK, P. S. Clinicopathological Correlation of Portal Hypertension in Children and Management Strategies. *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 2018, 9, 70-75.
155. MAHMUD, S., AHMED, S., GULSHAN, J., TASNEEM, F. Etiology of Portal Hypertension in Children-An Experience in a Tertiary Centre of Bangladesh. *Bangladesh Journal of Child Health*, 06/25 2016, 39, 14.
156. MAKSOUD, J. G., MIES, S. Distal splenorenal shunt (DSS) in children: analysis of the first 21 consecutive cases. *Ann Surg*, Apr 1982, 195(4), 401-405.
157. MANDATO, C., ZOLLO, G., VAJRO, P. Cholestatic jaundice in infancy: struggling with many old and new phenotypes. *Ital J Pediatr*, Jul 17 2019, 45(1), 83.
158. MANDELIA, A., LAL, R., MUTT, N. Role of Hepatobiliary Scintigraphy and Preoperative Liver Biopsy for Exclusion of Biliary Atresia in Neonatal Cholestasis Syndrome. *Indian J Pediatr*, Sep 2017, 84(9), 685-690.
159. MARQUES, F., BELLOMO-BRANDÃO, M., HESSEL, G., ALCANTARA, R., et al. Evaluation of growth and nutritional status in children and adolescents with extrahepatic portal vein obstruction and portal hypertension. *Revista de Nutrição*, 08/01 2017, 30, 455-461.
160. MATSUI, A. Screening for biliary atresia. *Pediatr Surg Int*, Dec 2017, 33(12), 1305-1313.
161. MATSUMOTO, N., MATSUSAKI, T., HIROI, K., KAKU, R., et al. Pediatric Living Donor Liver Transplantation for Congenital Absence of the Portal Vein With Pulmonary Hypertension: A Case Report. *Transplant Proc*, Mar 2020, 52(2), 630-633.
162. MCDIARMID, S. V., ANAND, R., LINDBLAD, A. S. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation*, Jul 27 2002, 74(2), 173-181.
163. MCDIARMID, S. V., MERION, R. M., DYKSTRA, D. M., HARPER, A. M. Selection of pediatric candidates under the PELD system. *Liver Transpl*, Oct 2004, 10(10 Suppl 2), S23-30.
164. MCKIERNAN, P., ABDEL-HADY, M. Advances in the management of childhood portal hypertension. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, May 2015, 9(5), 575-583.
165. MCKIERNAN, P. J., BAKER, A. J., KELLY, D. A. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet*, Jan 1 2000, 355(9197), 25-29.
166. MIELI-VERGANI, G., HOWARD, E. R., PORTMAN, B., MOWAT, A. P. Late referral for biliary atresia--missed opportunities for effective surgery. *Lancet*, Feb 25 1989, 1(8635), 421-423.
167. MILETI, E., ROSENTHAL, P. Management of portal hypertension in children. *Curr Gastroenterol Rep*, Feb 2011, 13(1), 10-16.
168. MISHIN, I. Idiopathic portal hypertension: report of a case. *Chirurgische Gastroenterologie*, 2005, 1(21), 80-84.
169. MISHIN, I., GHIDIRIM, G., GAGAUZ, I., ZASTAVNITSKY, G. Portal vein flow restoration and hepatic encephalopathy correction by ligation of a massive splenorenal shunt and splenectomy during Hassab-Paquet procedure. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 2007, 1(16), 120-121.
170. MISHINA, T. P., RAZUMOVSKII, A., RACHKOV, V. E., SITNIKOVA, M. I. [Central hemodynamics in the remote period in children operated for extrahepatic portal hypertension]. *Khirurgiia (Mosk)*, 2002, (1), 40-44.
171. MIȘIN, I. Hipertensiune portală idiopatică. *Arta Medica*, 2016, 3(60), 133-134.
172. MIȘIN, I., GHIDIRIM, G., ZASTAVNITCHI, G., VOZIAN, M. Hipertensiune portală stângă posttraumatică manifestată prin varice fundice hemoragice. *Arta Medica*, 2019, 3(72), 154.

173. MOGUL, D., ZHOU, M., INTIHAR, P., SCHWARZ, K., et al. Cost-effective analysis of screening for biliary atresia with the stool color card. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Jan 2015, 60(1), 91-98.
174. MOSLIM, M. A., TAKAHASHI, H., SEIFARTH, F. G., WALSH, R. M., et al. Choledochal Cyst Disease in a Western Center: A 30-Year Experience. *J Gastrointest Surg*, Aug 2016, 20(8), 1453-1463.
175. MUNTAHA, H. S. T., MUNIR, M., SAJID, S. H., SARFRAZ, Z., et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, Dec 19 2022, 11(24).
176. MYSORE, K. R., SHNEIDER, B. L., HARPAVAT, S. Biliary Atresia as a Disease Starting In Utero: Implications for Treatment, Diagnosis, and Pathogenesis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Oct 2019, 69(4), 396-403.
177. NARAHARI, K. K., POTHALA, R., BATHINA, S. P., DESHMUKH, N., et al. Cholestatic Jaundice as a Manifestation of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Indian J Pediatr*, Oct 2021, 88(10), 1051.
178. NARVAEZ-RIVERA, R. M., CORTEZ-HERNANDEZ, C. A., GONZALEZ-GONZALEZ, J. A., TAMAYO-DE LA CUESTA, J. L., et al. [Mexican consensus on portal hypertension]. *Rev Gastroenterol Mex*, Apr-Jun 2013, 78(2), 92-113.
179. NGOWI, N. J., MURUSURI, K., MWANGA, A., RINGO, Y. Diagnostic challenges and management of choledochal cyst in an 11-year-old child: a delayed diagnosis (a case report). *Pan Afr Med J*, 2021, 40, 224.
180. NICASTRO, E., DI GIORGIO, A., MARCHETTI, D., BARBONI, C., et al. Diagnostic Yield of an Algorithm for Neonatal and Infantile Cholestasis Integrating Next-Generation Sequencing. *J Pediatr*, Aug 2019, 211, 54-62 e54.
181. NINGAPPA, M., MIN, J., HIGGS, B. W., ASHOKKUMAR, C., et al. Genome-wide association studies in biliary atresia. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, Sep-Oct 2015, 7(5), 267-273.
182. NIU, H. L., GAO, Q., WANG, F. H., YI, P., et al. [Clinicopathological study of liver biopsy in pediatric portal hypertension: report of 64 cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, Jan 8 2020, 49(1), 68-71.
183. NOMDEN, M., ALIZAI, N. K., BETALLI, P., BRUGGINK, J. L. M., et al. Incidence of Isolated Biliary Atresia during the COVID Lockdown in Europe: Results from a Collaborative Project by RARE-Liver. *J Clin Med*, Jan 18 2023, 12(3).
184. NOMDEN, M., BELJAARS, L., VERKADE, H. J., HULSCHER, J. B. F., et al. Current Concepts of Biliary Atresia and Matrix Metalloproteinase-7: A Review of Literature. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7, 617261.
185. OHKOHCHI, N., CHIBA, T., OHI, R., MORI, S. Long-term follow-up study of patients with cholangitis after successful Kasai operation in biliary atresia: selection of recipients for liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Nov 1989, 9(4), 416-420.
186. OROZCO, H., JUAREZ, F., URIBE, M., HERNANDEZ, J., et al. Sugiura procedure outside Japan. The Mexican experience. *Am J Surg*, Nov 1986, 152(5), 539-542.
187. PAI, A. K., JONAS, M. M., FOX, V. L. Esophageal Capsule Endoscopy in Children and Young Adults With Portal Hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Dec 2019, 69(6), 641-647.
188. PAREJA, J., RESTREPO, J. Métodos diagnósticos en hipertensión portal. *Revista colombiana de Gastroenterología*, 02/15 2017, 31(2), 135-145.
189. PATEL, N., GRIEVE, A., HIDDEMA, J., BOTHA, J., et al. Surgery for portal hypertension in children: A 12-year review. *S Afr Med J*, Nov 6 2017, 107(10), 12132.

190. PETERSEN, C., MEIER, P. N., SCHNEIDER, A., TUROWSKI, C., et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography prior to explorative laparotomy avoids unnecessary surgery in patients suspected for biliary atresia. *J Hepatol*, Dec 2009, 51(6), 1055-1060.
191. RAHMANI, P., FARAHMAND, F., HEIDARI, G., SAYARIFARD, A. Noninvasive markers for esophageal varices in children with cirrhosis. *Clin Exp Pediatr*, Jan 2021, 64(1), 31-36.
192. RAMACHANDRAN, P., SAFWAN, M., REDDY, M. S., RELA, M. Recent Trends in the Diagnosis and Management of Biliary Atresia in Developing Countries. *Indian Pediatr*, Oct 2015, 52(10), 871-879.
193. RAZUMOVSKII, A., DANZHINOV, B. P., RACHKOV, V. E., KULESHOV, B. V., et al. [Radical treatment of extrahepatic portal hypertension in children]. *Khirurgiia (Mosk)*, 2003, (7), 17-21.
194. RAZUMOVSKII, A., RACHKOV, V. E., FEOKTISTOVA, E. V., GALIBIN, I. E., et al. [Portal hypertension at children: current aspects of portal-systemic bypass]. *Khirurgiia (Mosk)*, 2007, (9), 41-45.
195. RAZUMOVSKII, A., RACHKOV, V. E., SHCHAPOV, N. F. [Perspectives of Sugiura operation by portal hypertension in children]. *Khirurgiia (Mosk)*, 2010, (4), 41-46.
196. RAZUMOVSKIY, A. Y., MITUPOV, Z. B., KULIKOVA, N. V., STEPANENKO, N. S., et al. [Efficiency of minilaparotomy in the treatment of choledochal malformation in children]. *Khirurgiia (Mosk)*, 2021, (5), 63-71.
197. RAZUMOVSKY A. YU., D. A. F., RACHKOV V. E., ALKHASOV A. B., MITUPOV Z. B., FEOKTISTOVA E. V., KULIKOVA N. V., STEPANENKO N. S. Portal Hypertension in Pediatric Patients: 28 Years of Experience in Surgical Treatment. *Doctor.Ru.*, 2017, 12(141), 43-49.
198. REDKAR, R., KARKERA, P. J., RAJ, V., BANGAR, A., et al. Outcome of Biliary Atresia After Kasai's Portoenterostomy: A 15-year Experience. *Indian Pediatr*, Apr 15 2017, 54(4), 291-294.
199. RIAHINEZHAD, M., REZAEI, M., SANEIAN, H., FAMOURI, F., et al. Doppler assessment of children with liver cirrhosis and portal hypertension in comparison with a healthy control group: An analytical cross-sectional study. *J Res Med Sci*, 2018, 23, 40.
200. RIZELL, M., ARDNOR, B., ISAKSSON, B., NOREN, A., et al. Survival and recurrence of hepatocellular carcinoma in Sweden after curatively aiming treatments. *HPB*, 04/01 2016, 18, e233.
201. RODGERS, B. M., TALBERT, J. L. Distal spleno-renal shunt for portal decompression in childhood. *J Pediatr Surg*, Feb 1979, 14(1), 33-37.
202. RODRIGO, M., DONG, X., CHIEN, D., KARNSAKUL, W. Cholestatic Pruritus in Children: Conventional Therapies and Beyond. *Biology (Basel)*, May 22 2023, 12(5).
203. ROHANI, P., REZGHI, M., IMANZADEH, F., KAMFAR, S., et al. Etiology, Presenting Features, and Endoscopic Findings of Portal Vein Hypertension in Children. *J Compr Ped*, 2023, 14(2), e134763.
204. SAITO, T., TERUI, K., MITSUNAGA, T., NAKATA, M., et al. Role of pediatric endoscopic retrograde cholangiopancreatography in an era stressing less-invasive imaging modalities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Aug 2014, 59(2), 204-209.
205. SALUJA, S. S., MISHRA, P. K., NAYEEM, M., NAG, H. H. Choledochal cyst with chronic pancreatitis: presentation and management. *JOP*, Nov 9 2010, 11(6), 601-603.
206. SANCHEZ-VALLE, A., KASSIRA, N., VARELA, V. C., RADU, S. C., et al. Biliary Atresia: Epidemiology, Genetics, Clinical Update, and Public Health Perspective. *Adv Pediatr*, Aug 2017, 64(1), 285-305.

207. SANTORE, M. T., BEHAR, B. J., BLINMAN, T. A., DOOLIN, E. J., et al. Hepaticoduodenostomy vs hepaticojejunostomy for reconstruction after resection of choledochal cyst. *J Pediatr Surg*, Jan 2011, 46(1), 209-213.
208. SARIN, S. K., KUMAR, A. Gastric varices: profile, classification, and management. *Am J Gastroenterol*, Oct 1989, 84(10), 1244-1249.
209. SARMA, M. S., SEETHARAMAN, J. Pediatric non-cirrhotic portal hypertension: Endoscopic outcome and perspectives from developing nations. *World J Hepatol*, Oct 27 2021, 13(10), 1269-1288.
210. SCHOLZ, S., SHARIF, K. Surgery for portal hypertension in children. *Curr Gastroenterol Rep*, Jun 2011, 13(3), 279-285.
211. SEN SARMA, M., YACHHA, S. K., RAI, P., NEYAZ, Z., et al. Cholangiopathy in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, Oct 2018, 25(10), 440-447.
212. SHARMA, P., SHARMA, B. C., AGRAWAL, A., SARIN, S. K. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol*, Aug 2012, 27(8), 1329-1335.
213. SHEN, W. J., CHEN, G., WANG, M., ZHENG, S. Liver fibrosis in biliary atresia. *World J Pediatr*, Apr 2019, 15(2), 117-123.
214. SHIMIZU, Y., NARUTO, H., IDA, S., KOHAKURA, M. Urinary coproporphyrin isomers in Rotor's syndrome: a study in eight families. *Hepatology*, Mar-Apr 1981, 1(2), 173-178.
215. SHNEIDER, B. L., DE VILLE DE GOYET, J., LEUNG, D. H., SRIVASTAVA, A., et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology*, Apr 2016, 63(4), 1368-1380.
216. SHNEIDER, B. L., GOODRICH, N. P., YE, W., SAWYERS, C., et al. Nonfasted Liver Stiffness Correlates with Liver Disease Parameters and Portal Hypertension in Pediatric Cholestatic Liver Disease. *Hepatol Commun*, Nov 2020, 4(11), 1694-1707.
217. SINGH, R. J., ALI, M. M., RASHI, R., KUMAR, A., et al. Giant choledochal cyst in infant: A rare case report. *Afr J Paediatr Surg*, Jul-Sep 2023, 20(3), 243-244.
218. SINGH, S., BHAMRE, R., SHETTY, N., MESHRAM, H., et al. Correlation of endoscopic findings with Doppler ultrasound in portal hypertension in children. *Clin Exp Hepatol*, Jun 2021, 7(2), 191-195.
219. SOARES, K. C., GOLDSTEIN, S. D., GHASEB, M. A., KAMEL, I., et al. Pediatric choledochal cysts: diagnosis and current management. *Pediatr Surg Int*, Jun 2017, 33(6), 637-650.
220. SOKOL, R. J., DURIE, P. R. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999, 28 Suppl 1, S1-13.
221. SOORAJ, K., SHIVANI, F., HASSAN KHAN, M., KUMAR, R. R., et al. Frequency of Causes of Portal Hypertension in Children. *Cureus*, Jun 2022, 14(6), e25934.
222. STONE, R. M., WATERS, P., LANGER, B. The Warren (distal splenorenal) shunt for portal hypertension. *Can J Surg*, Nov 1975, 18(6), 563-566.
223. SUGIURA, M., FUTAGAWA, S. Further evaluation of the Sugiura procedure in the treatment of esophageal varices. *Arch Surg*, Nov 1977, 112(11), 1317-1321.
224. SUMIDA, W., UCHIDA, H., TANAKA, Y., TAINAKA, T., et al. Review of redo-Kasai portoenterostomy for biliary atresia in the transition to the liver transplantation era. *Nagoya J Med Sci*, Aug 2017, 79(3), 415-420.

225. SUNDARAM, S. S., MACK, C. L., FELDMAN, A. G., SOKOL, R. J. Biliary atresia: Indications and timing of liver transplantation and optimization of pretransplant care. *Liver Transpl*, Jan 2017, 23(1), 96-109.
226. SUTTON, H., DHAWAN, A., GRAMMATIKOPOULOS, T. Non-invasive Markers of Portal Hypertension: Appraisal of Adult Experience and Potential Utilisation in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Apr 2018, 66(4), 559-569.
227. TAKEDA, M., SAKAMOTO, S., UCHIDA, H., SHIMIZU, S., et al. Comparative study of open and laparoscopic Kasai portoenterostomy in children undergoing living donor liver transplantation for biliary atresia. *Pediatr Surg Int*, Dec 2021, 37(12), 1683-1691.
228. ȚÂMBALĂ, C. Ț., V. DUMBRAVĂ, V-T. CAZACOV, V., DARII, E. Contribuții ale ecografiei Doppler-duplex color în diagnosticul bolii hepatice cronice și hipertensiunii portale. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2013, nr. 5(50), pp. 160-165. ISSN 1729-8687.
229. TANNURI, A. C. A., HARA, L. A. A., PAGANOTI, G. F., ANDRADE, W. C., et al. Choledochal cysts in children: How to Diagnose and Operate on. *Clinics (Sao Paulo)*, 2020, 75, e1539.
230. TÂRCOVEANU, E., LUPAȘCU, C., NEACȘU, C. N. Chistul de coledoc - considerații asupra două cazuri. *Jurnalul de Chirurgie*, 2007, 3(2).
231. TARIQ, W. B., TWAYANA, A. R., SUNUWAR, N., ANJUM, A., et al. Case Report: A rare case of choledochal cyst. *F1000Res*, 2022, 11, 919.
232. TORBENSON, M., HART, J., WESTERHOFF, M., AZZAM, R. K., et al. Neonatal giant cell hepatitis: histological and etiological findings. *Am J Surg Pathol*, Oct 2010, 34(10), 1498-1503.
233. TYRASKIS, A., DAVENPORT, M. Steroids after the Kasai procedure for biliary atresia: the effect of age at Kasai portoenterostomy. *Pediatr Surg Int*, Mar 2016, 32(3), 193-200.
234. VAJRO, P., FERRANTE, L., PAOLELLA, G. Alagille syndrome: an overview. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, Jun 2012, 36(3), 275-277.
235. VAN VAISBERG, V., TANNURI, A. C. A., LIMA, F. R., TANNURI, U. Ileal exclusion for pruritus treatment in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and other cholestatic diseases. *J Pediatr Surg*, Jul 2020, 55(7), 1385-1391.
236. VERMA, A., BANG, L., MILLER, J. E., ZHANG, Y., et al. Human-Disease Phenotype Map Derived from PheWAS across 38,682 Individuals. *Am J Hum Genet*, Jan 3 2019, 104(1), 55-64.
237. VIJ, M., RELA, M. Biliary atresia: pathology, etiology and pathogenesis. *Future Sci OA*, Mar 17 2020, 6(5), Fso466.
238. VLADAREANU, S., TUDORACHE, S., OPREA, L. Incidence and etiology of cholestatic syndrome in term and near-term neonates: data from a national multicenter study. *J Gastrointest Liver Dis.*, 2017, 26(1):29-34.
239. VOGEL, C. B. Pediatric portal hypertension: A review for primary care. *Nurse Pract*, May 12 2017, 42(5), 35-42.
240. VOLYNETS, G., EVLYUKHINA, N. N., FILIN, A. N., PAKHOMOVSKAYA, N. L. G368(P) Dynamics of degree breach structure of liver and degree portal hypertension in children with autoimmune hepatitis and wilson's disease. *Archives of Disease in Childhood*, 04/27 2015, 100, A151-A151.
241. VORONKOVA, A., KONDRATYEVA, E., TSIRULNIKOVA, O., MALOMUZH, O., et al. P176 Features of clinical status in children with cystic fibrosis complicated by liver cirrhosis and portal hypertension in the Russian Federation. *Journal of Cystic Fibrosis*, 06/01 2018, 17, S109.

242. VOS, M. B., ABRAMS, S. H., BARLOW, S. E., CAPRIO, S., et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Feb 2017, 64(2), 319-334.
243. WADHWANI, S. I., TURMELLE, Y. P., NAGY, R., LOWELL, J., et al. Prolonged neonatal jaundice and the diagnosis of biliary atresia: a single-center analysis of trends in age at diagnosis and outcomes. *Pediatrics*, May 2008, 121(5), e1438-1440.
244. WANG, L., YANG, Y., CHEN, Y., ZHAN, J. Early differential diagnosis methods of biliary atresia: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int*, Apr 2018, 34(4), 363-380.
245. WANG, Z., CHEN, Y., PENG, C., PANG, W., et al. Five-year native liver survival analysis in biliary atresia from a single large Chinese center: The death/liver transplantation hazard change and the importance of rapid early clearance of jaundice. *J Pediatr Surg*, Aug 2019, 54(8), 1680-1685.
246. WEHRMAN, A., WAISBOURD-ZINMAN, O., WELLS, R. G. Recent advances in understanding biliary atresia. *F1000Res*, 2019, 8.
247. WEISS, B., SHTEYER, E., VIVANTE, A., BERKOWITZ, D., et al. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. *World J Gastroenterol*, Oct 21 2010, 16(39), 4968-4972.
248. WEN, Z., WANG, J., YANG, C., LIU, T., et al. Is re-Rex shunt a better choice for patients with failed Rex shunt? *Front Pediatr*, 2023, 11, 1135059.
249. WENG, S. C., LEE, H. C., YEUNG, C. Y., CHAN, W. T., et al. Choledochal cyst as an important risk factor for pediatric gallstones in low-incidence populations: A single-center review. *Pediatr Neonatol*, Dec 2020, 61(6), 598-605.
250. WICKRAMASEKARA, N., IGNATIUS, J., LAMAHEWAGE, A. Prognostic factors and outcomes of Kasai portoenterostomy (KPE): nine-year experience from a lower-middle income country. *Pediatr Surg Int*, Feb 28 2023, 39(1), 142.
251. WITTERS, P., HUGHES, D., KARTHIKEYAN, P., RAMAKRISHNA, S., et al. King's Variceal Prediction Score: A Novel Noninvasive Marker of Portal Hypertension in Pediatric Chronic Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Apr 2017, 64(4), 518-523.
252. WITTERS, P., LIBBRECHT, L., ROSKAMS, T., DE BOECK, K., et al. Liver disease in cystic fibrosis presents as non-cirrhotic portal hypertension. *J Cyst Fibros*, Sep 2017, 16(5), e11-e13.
253. WU, B., ZHOU, Y., TIAN, X., CAI, W., et al. Diagnostic values of plasma matrix metalloproteinase-7, interleukin-8, and gamma-glutamyl transferase in biliary atresia. *Eur J Pediatr*, Nov 2022, 181(11), 3945-3953.
254. WU, H., VU, M., DHINGRA, S., ACKAH, R., et al. Obliterative Portal Venopathy Without Cirrhosis Is Prevalent in Pediatric Cystic Fibrosis Liver Disease With Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol*, Sep 2019, 17(10), 2134-2136.
255. XU, D., TANG, K., HE, S. A modified technique of single-incision laparoscopic hepaticojejunostomy for children with choledochal cysts. *BMC Surg*, Apr 11 2019, 19(1), 36.
256. YAMOTO, M., CHUSILP, S., ALGANABI, M., SAYED, B. A., et al. Meso-Rex bypass versus portosystemic shunt for the management of extrahepatic portal vein obstruction in children: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*, Dec 2021, 37(12), 1699-1710.
257. YANG, Y., WANG, J., ZHAN, Y., CHEN, G., et al. The synthetic toxin biliatresone causes biliary atresia in mice. *Lab Invest*, Nov 2020, 100(11), 1425-1435.

258. YE, W., ROSENTHAL, P., MAGEE, J. C., WHITINGTON, P. F. Factors Determining δ -Bilirubin Levels in Infants With Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, May 2015, 60(5), 659-663.
259. YOON, H. M., KIM, S. Y., KIM, K. M., OH, S. H., et al. Liver Stiffness Measured by Shear-wave Elastography for Evaluating Intrahepatic Portal Hypertension in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Jun 2017, 64(6), 892-897.
260. YOON, H. M., SUH, C. H., KIM, J. R., LEE, J. S., et al. Diagnostic Performance of Sonographic Features in Patients With Biliary Atresia: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med*, Oct 2017, 36(10), 2027-2038.
261. YOUNG, V., RAJESWARAN, S. Management of Portal Hypertension in the Pediatric Population: A Primer for the Interventional Radiologist. *Semin Intervent Radiol*, Aug 2018, 35(3), 160-164.
262. YULDASHEV, R. Z., ALIEV, M. M., SHOKHAYDAROV, S. I., TURSUNOVA, D. B. Spleen stiffness measurement as a non-invasive test to evaluate and monitor portal hypertension in children with extrahepatic portal vein obstruction. *Pediatr Surg Int*, May 2020, 36(5), 637-641.
263. YURTTUTAN, N., KARAKUS, S. C., KOKU, N., DEMIRCI, M., et al. A giant choledochal cyst in infancy: a case report. *Korean J Pediatr*, May 2016, 59(5), 239-241.
264. ZHANG, B., PORTO, A. F. Cholesteryl ester storage disease: protean presentations of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Jun 2013, 56(6), 682-685.
265. ZHANG, B. P., HUANG, Z. H., DONG, C. Biliary atresia combined with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, May 2019, 98(19), e15593.
266. ZHANG, J., LI, L. Effectiveness of anticoagulant therapy using heparin combined with Plavix after Rex shunt. *Front Pediatr*, 2024, 12, 1339348.
267. ZHANG, J. S., CHENG, W., LI, L. Laparoscopic distal splenoportal shunt for the treatment of portal hypertension in children with congenital hepatic fibrosis: A case report. *Medicine (Baltimore)*, Jan 2017, 96(3), e5843.
268. ZHANG, J. S., LI, L., CHENG, W. Surgical treatment for rebleeding caused by bypass failure after Rex shunt: re-Rex shunt or Warren shunt? *Pediatr Surg Int*, May 2018, 34(5), 521-527.
269. ZHANG, J. S., LI, L., LIU, S. L., CHENG, W., et al. Gastroportal shunt for portal hypertension in children. *J Pediatr Surg*, Jan 2012, 47(1), 253-257.
270. ZHANG, K., TANG, Y., LIU, R., ZHENG, Z., et al. Intraoperative hepatic subcapsular spider-like telangiectasia sign for the definitive diagnosis of biliary atresia. *BMC Pediatr*, Feb 6 2023, 23(1), 63.
271. ZHANG, M., JIN, H., CAO, J., REN, R., et al. Application of Ultrasound Elastography in Assessing Portal Hypertension. *Diagnostics (Basel)*, Sep 29 2022, 12(10).
272. ZHANG, Y. Q., WANG, Q., WU, M., RUAN, Z., et al. Optimal Rex shunt procedures as a treatment for pediatric extrahepatic portal hypertension. *Pediatr Surg Int*, May 2021, 37(5), 597-606.
273. ZHOU, W., ZHOU, L. Ultrasound for the Diagnosis of Biliary Atresia: From Conventional Ultrasound to Artificial Intelligence. *Diagnostics (Basel)*, Dec 27 2021, 12(1).
274. МАРГАРЯН, С. Р., А.Ю.РАЗУМОВСКИЙ, МИТУПОВ, З. Б., ЧУМАКОВА, Г. Ю., et al. Способ Реконструкции Тотальных Портосистемных Шунтов У Детей. журнал имени Ю.Ф.Исакова "Детская хирургия", 2024, 28(6).
275. МАРГАРЯН, С. Р., Л.С.ЗОЛОТАРЕВА, ПАВЛУШКИНА, Л. В., МИТУПОВ, З. Б., et al. Степень Риска Развития Гипераммониемии После Различных Операций Сосудистого

Шунтирования У Детей С Портальной Гипертензией. журнал имени Ю.Ф.Исакова \"Детская хирургия\", 2025.

276. РАЗУМОВСКИЙ, А. Ю., ДЕГТЯРЕВА, А. В., КУЛИКОВА, Н. В., РАТНИКОВ, С. А. Преимущества мини-доступа при выполнении операции Касаи у детей с билиарной атрезией. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2019, 3, 48-59.

277. РАЗУМОВСКИЙ, А. Ю., ДЕГТЯРЕВА, А. В., КУЛИКОВА, Н. В., РАЧКОВ, В. Е., et al. Отдаленные результаты лечения детей с билиарной атрезией. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2019, 64(1), 46-55.

278. РАЗУМОВСКИЙ, А. Ю., РАТНИКОВ, С. А. Современные подходы к оперативному лечению билиарной атрезии. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии, 2018, 8(3), 100-111.

279. СЫРКИНА, А. В., ПАШКОВА, И. Е., МОНАХОВ, А. Р. Особенности нервно-психического развития детей с билиарной атрезией после трансплантации печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2021, 23(3), 66-72.

280. TANȚĂU D. , Endoscopia digestivă superioară: Tehnici diagnostice și terapeutice. Editura Dacia , 2000.

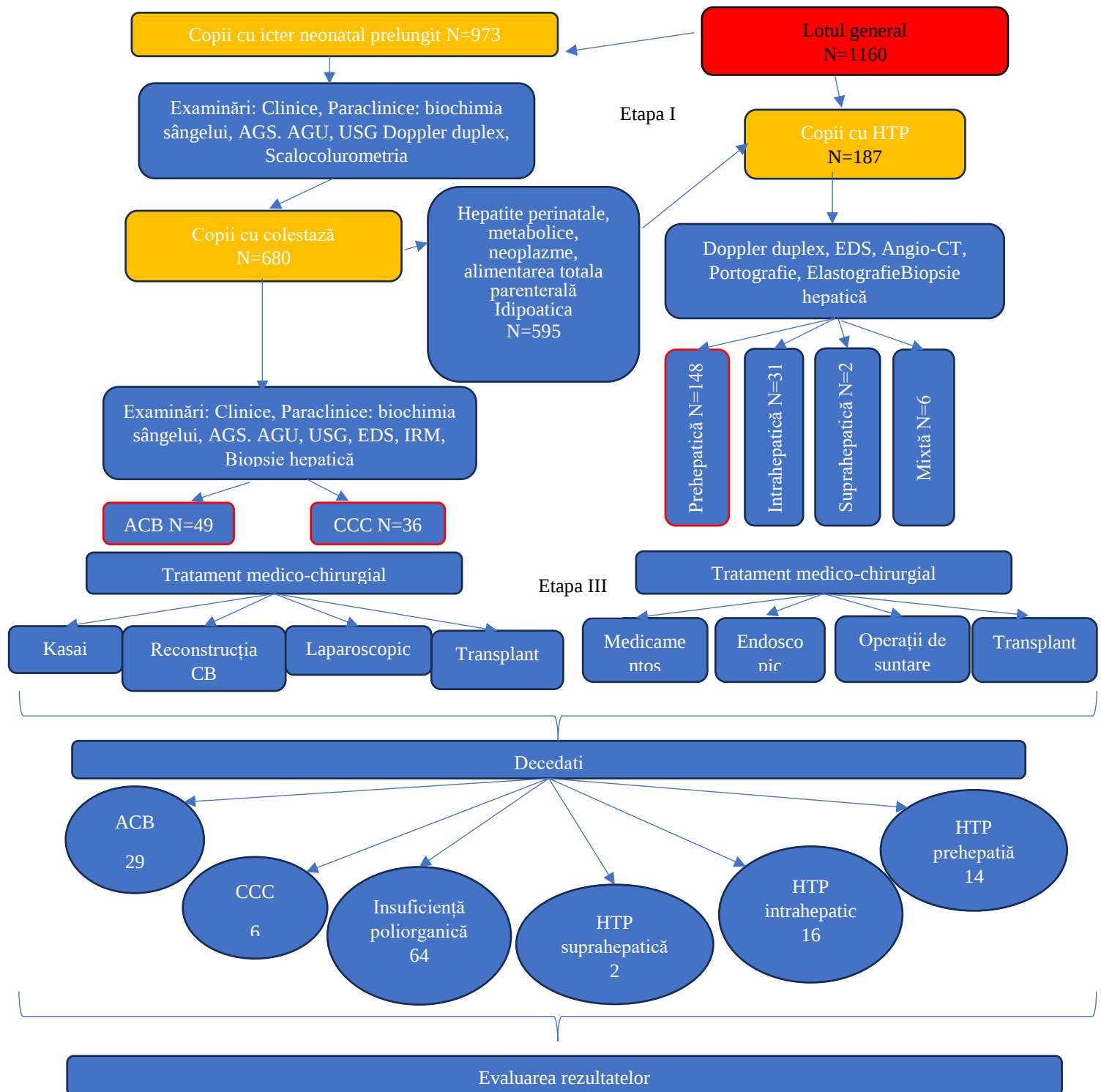
ANEXE

Anexa 1. Implimentarea proiectului de colaborare Canada-România-Moldova-Italia, 2014.

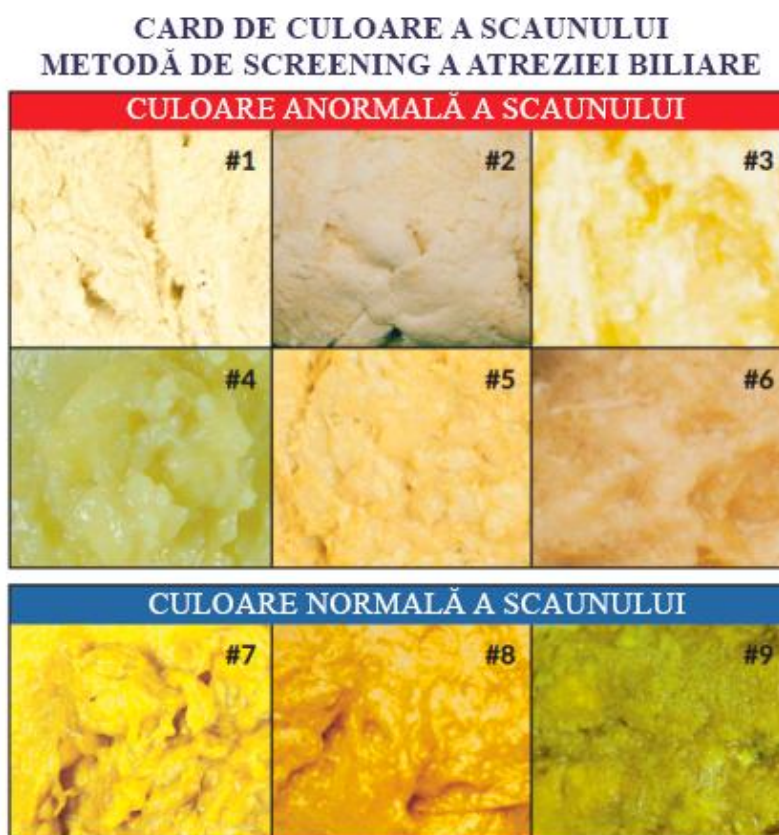
Deplasarea în clinica Bambino Gesù la președintele Asociației Europene de Transplant Hepatic la copii Jean De Ville De Goyet a delegației reprezentanților Ministerului Sănătății Republicii Moldova, chirurgilor Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. “Natalia Gheorghiu” - conducător academician profesor universitar dr.hab.șt.med. Eva Gudumac, coordonator de proiect -Cornelia Iacob, România și Mark Biech, Canada.



Anexa 2. Designul studiului



Anexa 3. Card de culoare pentru screening-ul ACB



1. Verifică zilnic culoarea scaunului copilului tău în prima lună de viață.
2. Dacă observi în prima lună prezența unuia dintre scaunele anormale #1-6 solicită un consult la chirurg pediatru.

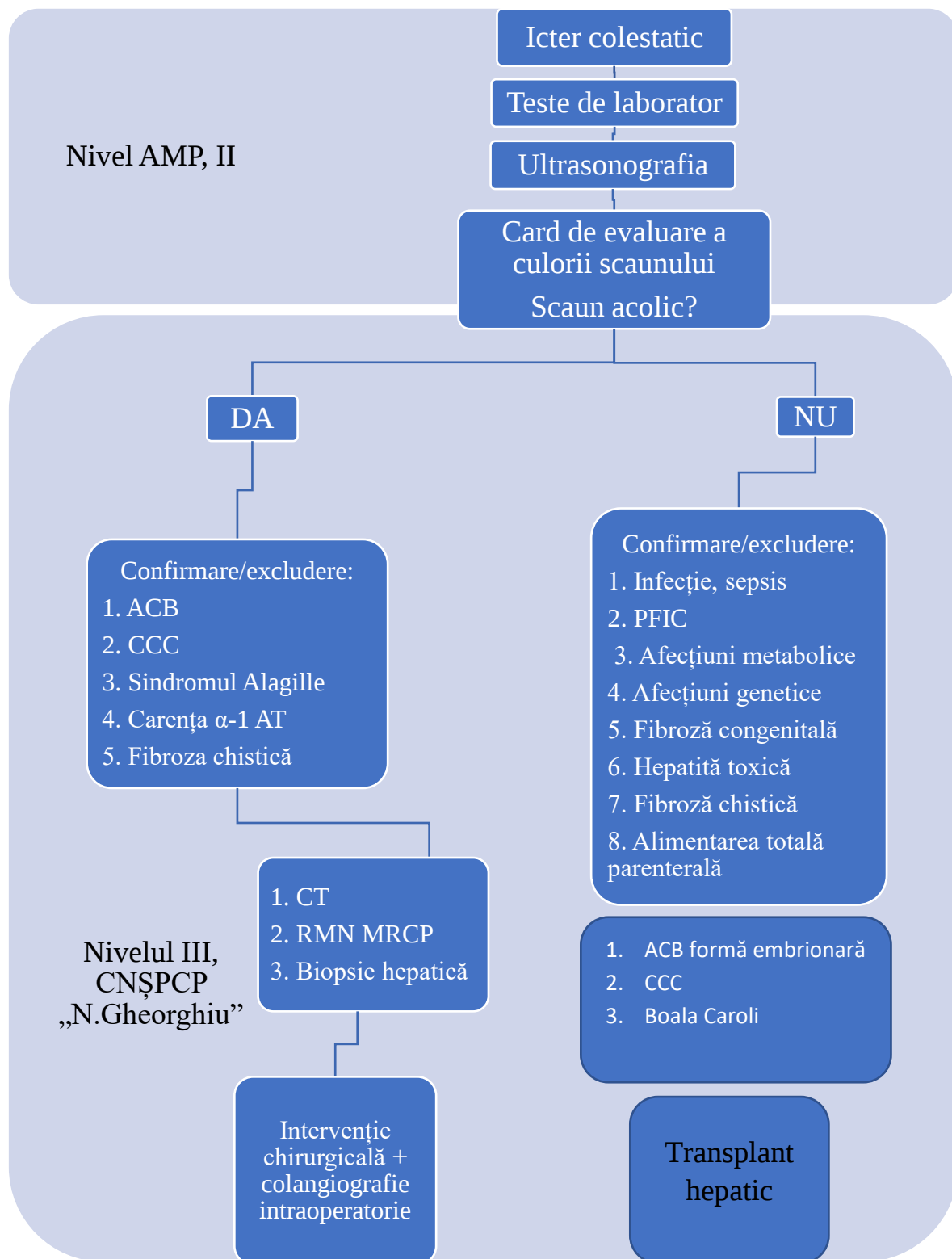
Drepturile aparțin:



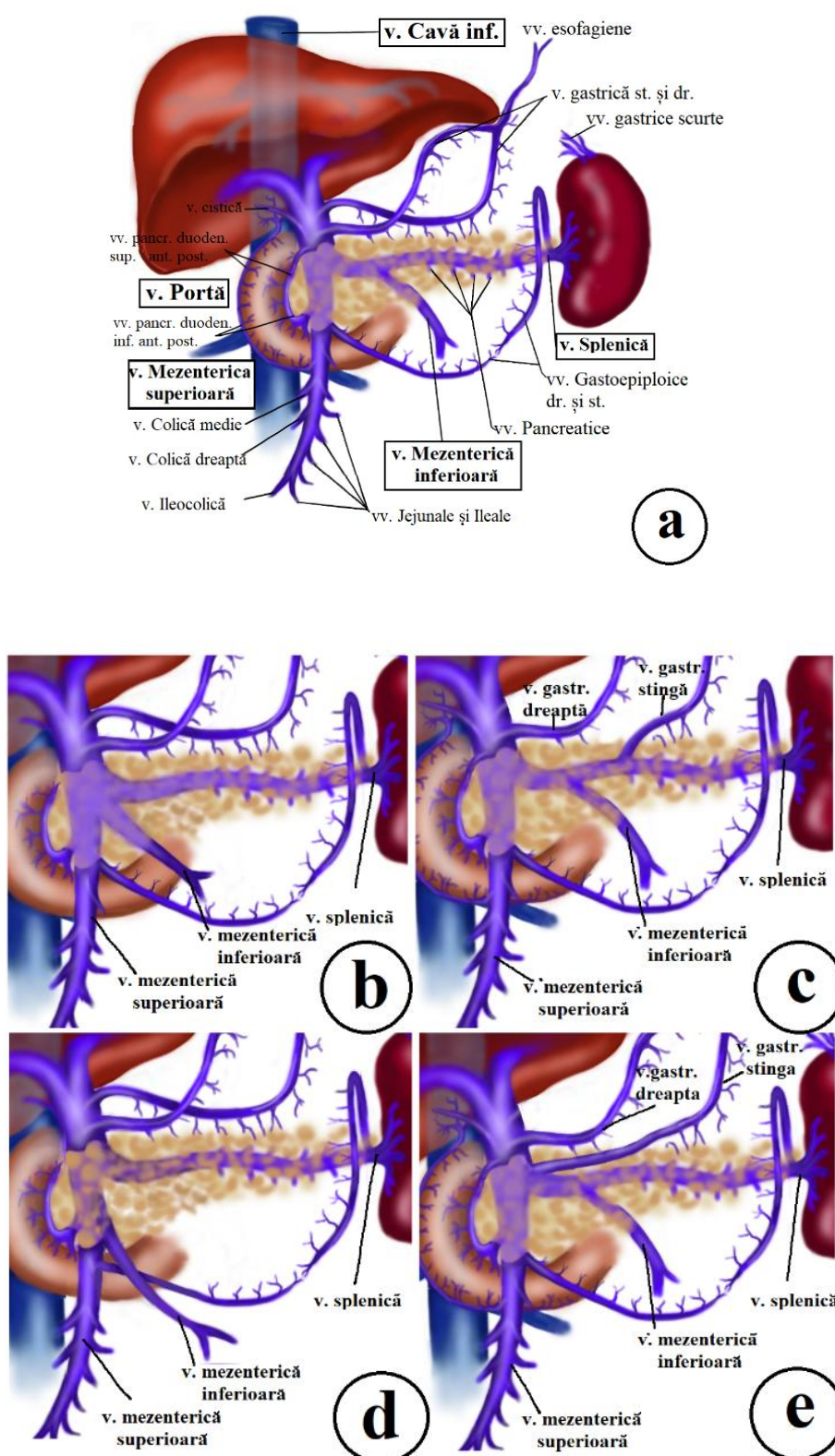
**Perinatal
Services BC**
Provincial Health Services Authority



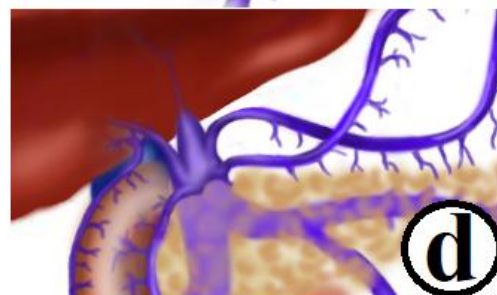
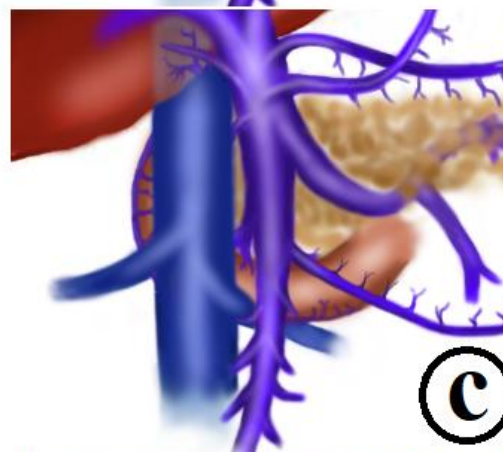
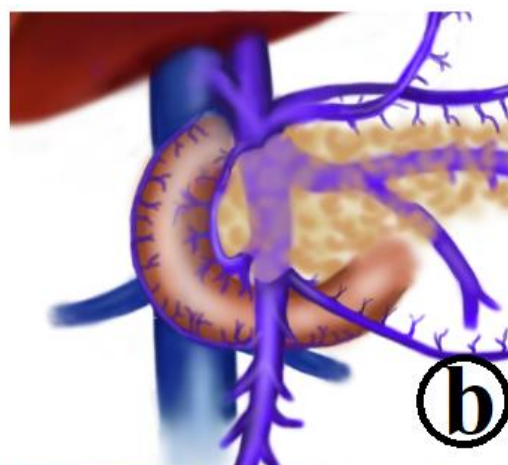
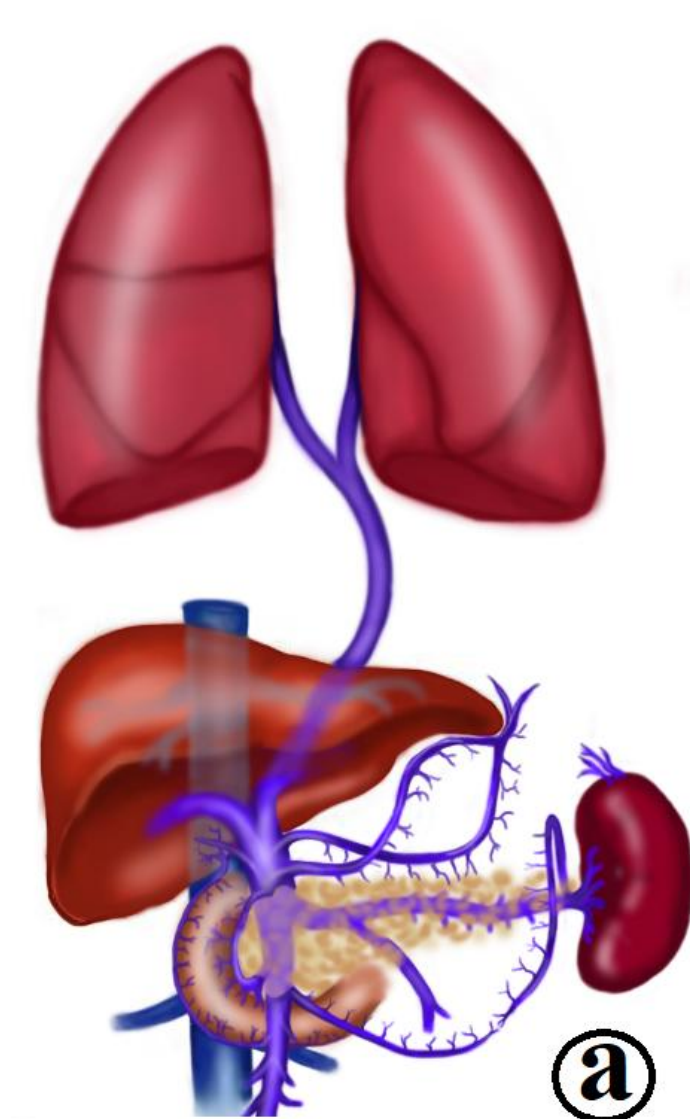
Anexa 4. Algoritm de conduită a pacienților cu CN



Anexa 5. Variații anatomice a sistemului portal

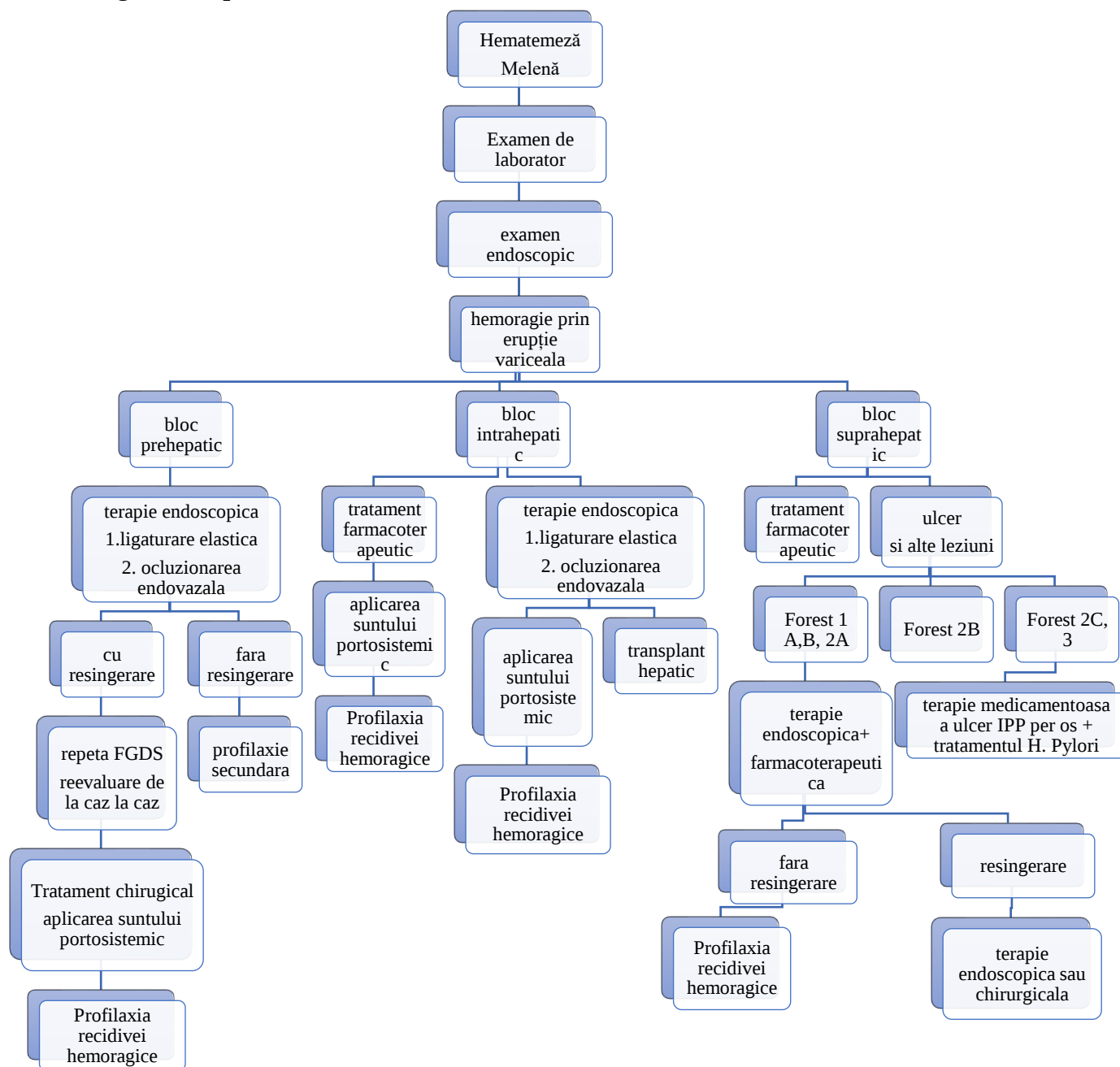


Anexa 6. Variații patologice ale sistemului portal



- a. Șunt porto-pulmonar
- b. Șunt porto-caval
- c. VCI și v. portală preduodenală
- d. Aplazia v. porte

Anexa 7. Algoritmul de diagnostic și selecție a tacticii medico-chirurgicale în hemoragiile digestive superioare



Anexa 8. Certificatul de inovator



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

Gîncu Gheorghe,

Semnătura

Data 13.01.2025

CV-UL AUTORULUI



REZUMAT

Gheorghe Gîncu

Data nașterii: 13/03/1963

Cetățenie: moldoveană

E-mail: gheorghe.gincu@usmf.md

Adresă: str. Burebista 93, Chișinău, Moldova (Muncă)

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

2016 – ÎN CURS Chișinău, Moldova **Coordonator de transplant pediatric din R. Moldova, IMSP IMC, Responsabil pentru gestionarea continuă a sistemului de biovigilență**

2003 – ÎN CURS Chișinău, Moldova, **Conferențiar universitar, Catedra de chirurgie, anesteziologie și ortopedie pediatrică „N. Gheorghiu”, USMF „N. Testemițanu”**

EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ (10 ani)

19/01/2022 – 29/01/2022 Spitalul clinic de copii nr. 13 N. F. Filatov, Moscova, Rusia,

Tratamentul modern în hipertensiunea portală la copii. Curs de perfecționare

01/06/2019 – 30/06/2019 Cord Blood Center – Banca de celule stem, Chișinău, Moldova, **Curs de perfecționare privind tehnica prelevării. Ambalării, etichetării și transportului în condiții special a produselor biologice recoltate la naștere**

23/03/2019 – 28/03/2019 Paris, Franța, **Curs de perfecționare: transplantul hepatic la copil, prof. Christophe Chardot.**

10/03/2017 – 28/03/2017 Barcelona, Spania, **Stagiu continuu: transplantul hepatic la copil, actualități și perspective**

2017 Chișinău, Moldova, **Stage: gestion pregreffe du coordinateur de greffe**

19/07/2016 – 26/07/2016 Istanbul, Turcia, **Curs de perfecționare continuă: transplantul hepatic la copil**

01/06/2015 – 15/06/2015 Spitalul de copii nr. 13 N. F. Filatov, Moscova, Rusia, **Curs de perfecționare continuă: tehnologii moderne în diagnosticul și tratamentul în patologia congenital a sistemului hepatobiliar la copii**

01/06/2014 – 16/06/2014 Spitalul de copii nr. 13 N. F. Filatov, Moscova, Rusia, **Stagiu de formare profesională în chirurgie pediatrică**

04/05/2014 – 10/05/2014 Roma, Italia, Prof. Jean De Ville De Goyet, **Curs de perfecționare continuă: transplantul hepatic la copii. Indicații și contraindicații**

07/04/2014 – 20/04/2014 Spitalul de copii nr. 13 N. F. Filatov, Moscova, Rusia, **Curs de perfecționare continuă: chirurgia endoscopică patologiei congenital a sistemului hepatobiliar la copii**

08/07/2013 – 08/08/2013 Spitalul de copii nr. 13 N. F. Filatov, Moscova, Rusia, **Curs de perfecționare continuă: tehnologii inovaționale în diagnosticul și tratamentul hipertensiunii portale la copii**

COMPETENȚE LINGVISTICE

Limbă maternă: **ROMÂNĂ**, Alte limbi: **RUSĂ (C2), ENGLEZĂ (A1), FRANCEZĂ (A1).**

PARTICIPĂRI ÎN ACTIVITĂȚI DE EXPERTIZĂ, CONSULTANȚĂ

2019 – ÎN CURS, **Membru al SȘP: 321. Medicină generală; 321.24. Transplantologie**

2017 – ÎN CURS, **Expert al Comisiei de Acreditare și Evaluare a Ministerului Sănătății**

2012 – ÎN CURS, **Membru al SȘP: 321. Medicină generală Specialitatea: 321.13. Chirurgie, 321.14. Chirurgie pediatrică, 321.22. Urologie și andrologie**

PROIECTE

2015 – 2018, **Proiect instituțional: Anomalii congenitale bronho-pulmonare, reno-urinare, de tract digestiv (esofag, duaden, intestin subțire), și a sistemului locomotor la nou-născut, copil, adolescent. Corecții chirurgicale. 15.817.04.07F**

2013 – 2016, **Proiect internațional TWINNING: Consolidarea Agenției de Transplant din Republica Moldova și armonizarea legislativă în sfera calității și siguranței substanțelor de origine umană. Sector: Sănătate și incluziune Socială. MD10/ENP-PCA/HE/11**

01/09/2014 – 05/09/2014, **Proiect internațional: Organ Transplantation Face to face training, în the twinning Project Strengthening the Transplant Agency of the RM and support în legal approximation în the area of quality and safety of substances of human origin Series MX code XIV No. 29837**

2011 – 2014, **Proiect instituțional: Anomaliile congenitale , afecțiunile chirurgicale și complicațiile lor la nou-născut, copil, adolescent. Probleme de atitudine diagnostică, terapeutică, tactică anesteziologică, reabilitare, prognostic. 11.817.09.05f**

REȚELE ȘI AFILIERI

Asociația Chirurgicalor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova, **Membru titular**

2007 – ÎN CURS Asociația chirurgilor pediatri din Rusia, **Membru asociat**

2005 – ÎN CURS Asociația Chirurgicalor Pediatri „N. Gheorghiu” din RM, **Membru titular**

2002 – ÎN CURS Anale Științifice ale Asociației Chirurgicalor Pediatri Universitari din Republica Moldova, **Membru al Colegiului de redacție**

2000 – ÎN CURS Societatea Română de Chirurgie Pediatrică, **Membru asociat**

1998 – ÎN CURS Anale Științifice ale Asociației Chirurgicalor Pediatri Acad. N. Gheorghiu din Republica Moldova, **Membru al Colegiului de redacție**

DISTINCȚII ONORIFICE ȘI PREMII

1. Ordinul de onoare, Președintele Republicii Moldova, 09/2020
2. Ordinul AȘM “Nicolae Mănescu Spătarul”, 2024
3. Diplomă de merit, USMF „N. Testemițanu”, 2023
4. Diplomă de onoare, AȘM, 2022
5. Diplomă de merit, MS, 2018
6. Multiple diplome de merit, de onoare, mențiuni de la simpozioane naționale și internaționale.

CONFERINȚE ȘI SEMINARE (10 ani)

28/11/2023, **Conferința științifico-practică cu participare internațională „Zilele Acad. N. Gheorghiu” cu genericul ”Anomaliile congenitale la nou-născuți, probleme de diagnostic și tratament, îngrijiri medicale”.**

25/10/2023 – 29/10/2023 – București, România

Al XII-lea Congres Național al Societății Române de Chirurgie Pediatrică cu participare internațională. SRCP 2023

21/09/2023 – 23/09/2023 – Congresul Național de Chirurgie

Prezentare orală: MANAGEMENTUL MODERN ÎN HIPERTENSIUNEA PORTALĂ PREHEPATICĂ LA COPIL, Al XIV-lea Congres național cu participare internațională al Asociației Chirurgicalor „Nicolae Anestiadi”, R. Moldova, Chișinău

27/01/2023, **Raport: Tactica medico-chirurgicală în anomaliile congenitale ale sistemului hepato-biliar la copii.**

05/10/2022 – 07/10/2022 – Chișinău, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

CHIRURGIA HEPATO-BILIO-PANCREATICĂ, DEFECTELOR PARIETALE ABDOMINALE, CHIRURGIE LAPAROSCOPICĂ AVANSATĂ

23/04/2021 – Chișinău, **Medicina personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii**

28/01/2020 – 31/01/2020 – Chișinău, **Lectura de iarnă ediția XVI-a cu genericul: „Patologie chirurgicală rară. Metodologie didactică”**

13/11/2019 – 14/11/2019 – Bacău, România

Congresul Național al SRCP

18/09/2019 – 20/09/2019 – Chișinău

Al XIII-lea congres al Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea congres al societății de endoscopie, chirurgie miniminvazivă și ultrasonografie „V.M. Guțu” din R.M

29/05/2019, **Seminarul de instruire: Dificultăți de diagnostic și tratament în urgențele chirurgicale la copil**

19/04/2018 – 20/04/2018 – Republica Moldova, Chișinău, **Pediatric Surgery International Educational Seminar „Actualities în the Pediatric Surgery and Neurosurgery”**

23/06/2017 – Chișinău, **Agenția de transplant: „Organizarea donării, prelevării și transplantului de organe de la donator cadaveric în moarte cerebrală”**

25/09/2016 – Chișinău

Congresul al XII-lea al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” cu participare internațională din RM

21/04/2016 – 23/04/2016 – România, Timișoara, **Al 8-lea Congres Național al Societății Române de Chirurgie Pediatrică „Urgențe chirurgicale la copii”**

09/11/2015 – 14/11/2015 – România, Constanța, **Workshop-ul în chirurgie pediatrică cu participare internațională: Anomalii congenitale grave genito-urinare și digestive la copil**

30/09/2013 – România, Alba Iulia

Congresul Național al Societății Române de Chirurgie pediatrică

PUBLICAȚII

1. Monografii

1.1. monografii monoautor

1.1.1. **GÎNCU, G.** Monografie „*Hipertensiunea portală la copii*”. Chișinău: CEP „Medicina”, 2025. 278 p. [ISBN 978-9975-47-282-1](#).

1.2. monografii colective

1.2.1. GUDUMAC, E., CEBAN, E., **GÎNCU, G.**, DOLGHIER, L. Atrezia căilor biliare. În: *Chirurgie pediatrică : Cazuri clinice*. Sub redacția: Jana Bernic, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău: CEP „Medicina”, 2022. 288 p. [ISBN 978-9975-56-984-2](#).

1.2.2. GUDUMAC, E., **GÎNCU, G.** ș.a. *Chirurgie pediatrică. Culegere de cazuri clinice, 100 de ani de la nașterea academicianului Natalia Gheorghiu*. Chișinău: CEP „Medicina”, 2014. 184 p. [ISBN 978-9975-118-64-4](#).

<https://library.usmf.md/sites/default/files/2020-05/2.%20chirurgie%20pediatrica%20cazuri%20clinice.pdf>

2. Articole în reviste științifice

2.1. în reviste din străinătate recunoscute

2.1.1. **GÎNCU, G.**, GUDUMAC, E., BERNIC, V., CIUNTU, A., BERNIC, J. Hepatorenal syndrome in children. In: *Journal for continuing medical education Pediatru +RO*, No. 73, (1)2024 • DOI: 10.26416/Pedi.73.1.2024.

https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/pediatru-ro/hepatorenal-syndrome-in-children-id-9650-cmsid-64?srsId=AfmBOopMETcf_8MO_yvjS8ZRiKcRdFGIDZwCE7tCNn-ZxMBGIzsAgPad

- 2.1.2. **GÎNCU, G.**, GURANDA, D., SPRINCEAN, M., HADJIU, S. Aspectele etiopatogenetice si de diagnostic a fibrozei hepatice la copii. În: *Revista de neurologie si Psihiatrie a copilului si Adolescentului din Romania*. Craiova, România, 2024, vol. 30, nr. 2, pp. 5-20. ISSN: 2068-8040. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/214918
- 2.1.3. **GÎNCU, G.** Boala Wilson la copii: abordare diagnostică, evoluție. În: *Revista de neurologie si Psihiatrie a copilului si Adolescentului din Romania*. Craiova, România, 2024, vol. 30, nr. 2, pp. 45-57 ISSN. 2068-8040. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/214921
- 2.1.4. **GÎNCU, G.**, BERNIC, J., GURA, N. Successful Management Of Prehepatic Portal Hypertension. In: A 13-Month-Old Child: Case Report „Jurnalul Pediatrului”. În: *Revista Societății Române De Chirurgie Pediatrică*. 2021, vol. XXIV, nr. 95-96, pp. 9-14. ISSN. 2065-4855. www.srcp.ro
- 2.1.5. **GÎNCU, G.** Icterul obstructiv cauzat de un abces apendicular și peritonită difuză la copil. În: *Journal of Surgery*. Iași, Romania, 2024, vol. 20, pp 248-257. Issue 3.7. 2024. ISSN: 1584-9341. https://www.researchgate.net/publication/385624701_Icterul_obstructiv_cauzat_de_un_abces_apendicular_si_peritonita_difuza_la_copil
- 2.1.6. **GÎNCU, G.**, POLISCIUC, T., GURANDA, D. Optimization of the composition and technology of Isohydrafur al ointments used in the treatment of purulent wages. In: *Dynamics of the development of world science. Of V international scientific and practical conference january, 22-24, 2020*. Vancouver, Canada, 2020, pp. 96-104. https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2020/01/dynamics-of-the-development-of-world-science_22-24.01.2020.pdf
- 2.1.7. С.Р. МАРГАРЯН, А.Ю.РАЗУМОВСКИЙ, З. Б. МИТУПОВ, Г.Ю. ЧУМАКОВА, Е.Д. ШАГИНА, А.А.БАТУРИНА, Ф.В. ШКУРОВ, А.С. ДУДИНОВА, Г.С. ГЫНКУ, В. И. НУРИКЮ. Способ Реконструкции Тотоальных Портосистемных Шунтов у детей, В: *Журнал имени Ю.Ф.Исакова "Детская хирургия"*. Москва, Россия, 2024, том 28, №6, стр. 550-559. ISSN 1560-9510 (Print) ISSN 2412-0677 (Online)

2.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil cu indicarea categoriei:

categoria B+

- 2.2.1 **GÎNCU, G.**, GUDUMAC, E., BRANIȘTE, N., REVENCO. I., HAIDARLI, D., SAMCIUC, O. Diagnosis and modern medical-surgical tactics in treatment of biliary atresia in children. În: *The Moldovan Medical Journal*. 2020, vol. 63, nr. 6, pp. 25-32. ISSN 2537-6381. DOI: 10.5281/zenodo.4028373 <https://repository.usmf.md/xmlui/handle/20.500.12710/12311>

categoria B

- 2.2.2 GUDUMAC, E., **GÎNCU, G.** Algoritmul de diagnostic și tratament în hemoragia digestivă superioară prin efracție variceală în hipertensiunea portală la copii. În: *Buletinul Academiei*

de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2009, nr. 1(20), pp. 55-63. ISSN 1857-0011.

https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/10869/gscholar

- 2.2.3 GUDUMAC, E., **GÎNCU, G.** Malformațiile congenitale vasculare - factor etiologic în hipertensiunea portală la copil. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, nr. 2(16), pp. 65-68, 2009. ISSN 1857-0011.
- 2.2.4 GUDUMAC, E., **GÎNCU, G.** Sindromul hipertensiunii portale la copii. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2009, nr. 1(20), pp. 229-242. ISSN 1857-0011.
- 2.2.5 https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/736
- 2.2.6 GURANDA, D., **GÎNCU, G.** Vitaminele utilizate în tratamentul afecțiunilor hepatice la copii. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2018, 4(78), pp. 106-109. ISSN 1729-8687.
- <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/1409>
- 2.2.7 GUDUMAC, E., RADILOV, V., ANDRONIC, N., JALBĂ, A., **HÎNCU, G.** Pseudochistul de pancreas la copil diagnostic. Tratament. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2005, nr. 2(2), pp. 53-56. ISSN 1857-0011.
- https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/325

categoria C

- 2.2.8 GUDUMAC, E., **GÎNCU, G.** Boala polichistică a ficatului. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Vol. XVIII. Chișinău, 2013, pp. 20-23. ISSN 1857-1719.
- 2.2.9 **HÎNCU, G.** Hipertensiunea portală intrahepatică de origine virală la copii. Opțiuni terapeutice. În: *Analele științifice ale Asociației Chirurgilor Pediatri Universitari din Republica Moldova*. Chișinău, 2011, vol. XIV, pp. 38-48. ISSN 1857-0631.
- https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/1050
- 2.2.10 **HÎNCU, G.** Hipertensiunea portală la copil. Operațiuni terapeutice. În: *Analele științifice ale Asociației Chirurgilor Pediatri Universitari din Republica Moldova*. Chișinău, 2010, vol. XIII, pp. 25-27. ISSN 1857-0631. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/1019
- 2.2.11 GUDUMAC, E., **HÎNCU, G.**, COJUȘNEANU, N., MALAI, A. Managementul anomaliilor vasculare la copii. În: *Analele Științifice ale Asociației Chirurgilor Pediatri Universitari din Republica Moldova*. Chișinău. 2006, nr. VII, pp. 3-6. ISSN 1857-0631.
- https://ibn.idsi.md/ru/vizualizare_articol/793/cerif
- 2.2.12 GUDUMAC, E., **HÎNCU, G.**, ANDRONIC, N. Strategia chirurgicală în tratamentul patologiei ficatului și a căilor biliare la copil. În: *Analele Științifice ale Asociației Chirurgilor Pediatri Universitari din Republica Moldova*, Chișinău. 2007, nr. IX, pp. 19-21. ISSN 1857-0631.
- https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/1260
- 2.2.13 GUDUMAC, E., **HÎNCU, G.**, GRAJDIERU, M. Modificările funcționale hepatice în fistulele intestinale postoperatorii și complicațiile lor la copil. În: *Analele Științifice ale Asociației Chirurgilor Pediatri Universitari*. Chișinău, 2003, pp. 1-5.

3 Articole în culegeri științifice

3.1 în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

- 3.1.1 **GÎNCU, G., GURANDA, D., SPRANCEANU, M., HADJIU, S.** Aspecte etiopatogenetice și de diagnostic al fibrozei hepatice la copii. În: *Materialele congresului SNPCAR, ediția XXIV și Conferința Națională de Neurologie, Psihiatrie a Copilului și Adolescentului și Profesiuni Asociate din România*. Craiova, România. 2024. pp. 5-19.
https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/214918
- 3.1.2 **GÎNCU, G.** ASPECTE CLINICO-GENETICE ÎN BOALA WILSON: CAZ CLINIC. În: *Materialele Congresului SNPCAR ediția XXIV și Conferința Națională de Neurologie, Psihiatrie a Copilului și Adolescentului și Profesiuni Asociate din România*. Craiova, România, 2024, pp. 45-56.
https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/214921
- 3.1.3 GUDUMAC, E., HOTINEANU, A., BRAȘOVEANU, V., **GÎNCU, G.** Tactica medico-chirurgicală în hepatoblastomul pediatric. În: *Materialele Congresului Național Chirurgie Pediatrică cu secțiune de Ortopedie Pediatrică, Ediția a X-a*, 13-16 noiembrie 2019. Bacău, România, 2019, pp. 34-41.
- 3.1.4 **GÎNCU, G., JALBĂ, A., AMBROS, I.** Conversie în chirurgia laparoscopică la copii. În: *Materialele Congresului Național Chirurgie Pediatrică cu secțiune de Ortopedie Pediatrică, Ediția a X-a*, 13-16 noiembrie 2019. Bacău, România, 2019, pp. 116-125.
- 3.1.5 GUDUMAC, E., **HÎNCU, G.** Managementul medico-chirurgical în hipertensiunea portală la copii. În: *Materialele Conferinței naționale de chirurgie pediatrică*, 05-07.05.2011. Sovata, România, 2011, pp. 65-75.

3.2 în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

- 3.2.1 **GÎNCU, G.** Transplantul hepatic în afecțiunile hepatice. În: *Materialele conferinței cu participare internațională consacrată aniversării a 65 de ani a chirurgiei pediatrice. (1957-2022) și 20 de ani (2002-2022) de la fondarea Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu”*, 29.11.2022. Chișinău. 2022. pp. 38-49.
- 3.2.2 **GÎNCU, G., GUDUMAC, E., SAMCIUC, O.** Hemoragia acută în hipertensiunea portală. În: *Materialele conferinței cu participare internațională Chirurgia hepato-bilio-pancreatică, defectelor parietale abdominale, chirurgia laparoscopica*, 05.07.10.2022. Chișinău, 2022, pp. 98-105.
- 3.2.1 GUDUMAC, E., **GÎNCU, G., ADAM, I.** Impactul infecției COVID-19 asupra sistemului hepato-pancreato-biliar la copii. În: *Materialele simpozionului cu participare internațională Infecția COVID-19 la copii – riscuri, complicații și consecințe evolutive*, 22.09.2022. Chișinău, 2022, pp. 74-77.
- 3.2.3 BABUCI, V., **HÎNCU, G., GRAJDIERU, M.** Concepții și strategii în peritonita hidatică. În: *Materialele Conferinței Internaționale AI IX Congres al asociației chirurgilor „Nicolae Anestiade”*. Chișinău, 2011, pp. 123-128.
- 3.2.4 **HÎNCU, G., ANDRONIC, N., GROSU, L.** Abcesul hepatic la copil. În: *Materialele Conferinței Internaționale AI IX Congres al asociației chirurgilor „Nicolae Anestiade”*. Chișinău, 2011, pp. 133-137.

- 3.2.5 **HÎNCU, G.,** ANDRONIC, N. Abdomenul acut postoperator la copil. În: *Materialele Conferinței Internaționale „Instruirea specialiștilor pentru asistența medicală primară”*. Chișinău, 2003, pp. 233-235.
- 3.2.6 GUDUMAC, E., **HÎNCU, G.,** BABUCI, V. Chilotoraxul la copil. În: *Analele științifice ale Asociației Chirurgilor Pediatri Universitari*. Chișinău, 2003, pp. 47-50.
- 3.2.7 GUDUMAC, E., JALBA, A., RADILOV, V., **HÎNCU, G.,** BERNIC, J. Fistulele digestive postoperatorii la copil. În: *Analele științifice ale Asociației Chirurgilor Pediatri Universitari*. Chișinău, 2002, pp. 39-42.
- 3.2.8 GUDUMAC, E., GRAJDIERU, M., RADILOV, V., **HÎNCU, G.,** GUDUMAC, V. Actualități în șocul septic la copil. În: *Analele științifice ale Asociației Chirurgilor Pediatri Universitari*. Chișinău, 2002, pp. 18-21.
- 3.2.9 GUDUMAC, E., **HÎNCU, G.,** RADILOV, V., BERNIC J. Tratatamentul medico-chirurgical al bolii de reflux gastro-esofagian la copil. În: *Analele științifice ale Asociației Chirurgilor Pediatri Universitari*. Chișinău, 2001, pp. 183-188.
- 3.2.10 GUDUMAC, E., BERNIC, J., **HÎNCU, G.** Modificări ale homeostazei în reintervenții chirurgicale la copil. În: *Materialele Conferinței Științifice a colaboratorilor și studenților*. Chișinău, 2001, pp. 183-185.
- 3.2.11 GUDUMAC E., BERNIC J., **HÎNCU G.** Aspectele clinico-evolutive a hidrolazelor lipidice și dialdehidei malonice eritrocitare în reintervenții chirurgicale la copil. În: *Materialele Conferinței Științifice a colaboratorilor și studenților*. Chișinău, 2000, pp. 134-136.
- 3.2.12 **GÎNCU, G.** Angioame și malformații vasculare la copii. În: *Materialele Conferinței naționale cu participare internațională organizată de Societatea de Pediatrie din Moldova de comun cu Asociația obștească „Pediatries du monde”, 24 martie 2017*. Chișinău, 2017, pp. 124-128.
- 3.2.13 **GÎNCU, G.** Complicații postoperatorii în Chirurgia Pediatrică. În: *Materialele Conferinței științifico-practică de Chirurgie Pediatrică*, 4 februarie 2017. Chișinău, 2017, pp. 54-57.

3.3 în lucrările conferințelor științifice naționale

- 3.3.1 DAVID, V., PETROVICI, V., SINIȚÎNA, L., **GÎNCU, G.** GLOBAT. Adenomul hepatocelular asimptomatic în glicogenoză Von Gierke, tip - la copii: particularități clinico-morfologice de diagnostic. Raport de caz. În: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău. 2022, nr. 1(93), pp. 207-214. ISSN 1810-5289.
[https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/24419/1/Adenomul hepatocelular asimp_tomatic_in_glicogenoză_Von_Gierke_tip_la_la_copii_particularitati_clinico_morfologice_de_diagnostic.pdf](https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/24419/1/Adenomul_hepatocelular_asimp_tomatic_in_glicogenoză_Von_Gierke_tip_la_la_copii_particularitati_clinico_morfologice_de_diagnostic.pdf)

4 Teze în culegeri științifice

4.1 în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

- 4.1.1 **GÎNCU, G.,** GUDUMAC, E. Tactici moderne în tratamentul HTP la copii. În: *Materialele Workshop-ului în chirurgie pediatrică cu participare internațională: Malformații congenitale grave genito-urinare și digestive la copil*. 09-14/11/2015. Constanța, România, 2015, pp. 18-19.

- 4.1.2 DZERO, V., CURAJOS, B., MALACINSCHII, T., **HÎNCU, G.** Rolul proteazilor eritrocitare în evoluția malformațiilor congenitale și complicațiilor lor la copil. În: *Materialele congresului național al societății de chirurgie și ortopedie pediatrică din România*. Craiova, 1999, p. 122.
- 4.1.3 **GÎNCU, G.** Urgențe chirurgicale la copii. În: *Tezele Congresului al VIII-lea Național al Societății Române de Chirurgie Pediatrică*, 21-23 aprilie 2016. Timișoara, România, 2016, p. 114.
- 4.1.4 **GÎNCU, G.** Malformații congenitale grave genito-urinare și digestive la copii. În: *Tezele Workshop-ul în chirurgie pediatrică, cu participare internațională*, noiembrie 2015. Constanța, România, 2015, p. 62.
- 4.1.5 **HÎNCU, G.** Hipertensiunea portală la copii. În: *Tezele conferinței Naționale de Chirurgie Pediatrică*, 5-7 mai 2011. Sovata, România, 2011, p. 113.
- 4.1.6 **GÎNCU, G.** Hipertensiunea portală la copil. În: *Tezele Al 8-lea Congres Național al Societății Române de Chirurgie Pediatrică „Urgențe chirurgicale la copii”*, 21-23/04/2016. Timișoara, România, 201, p. 43.

4.2 în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

- 4.2.1 **GÎNCU, G., SCUTARU, V., LETOVCENCO, A.** Șuntul ventricolo-atrial în hidrocefalia congenitală. În: *Materialele Seminarului Pediatric Surgery International Educational „Actualities in the pediatric Surgery and Neurosurgery*, 19-20.04.2018. Chișinău, 2018, pp. 67-68.
- 4.2.2 **GÎNCU, G.** Atrezia căilor biliare. Diagnostic și tratament. În: *Tezele Conferinței Naționale cu participare internațională „Probleme și căi de soluționare în asistența medicală la copii”*, 09.10.2016. Chișinău, 2016, p. 114.
- 4.2.3 GUDUMAC, E., **GÎNCU, G.** Malformații congenitale ale venei porte. În: *Tezele conferinței naționale cu participare internațională, cu genericul: Angioame și malformații vasculare la copii*, 24.03.2017. Chișinău, 2017, p. 48.
- 4.2.4 **GÎNCU, G.** Hepatoblastomul la copil. În: *Tezele „Current Status and Future Perspectives in the Therapy of Skin Cancer Through Nanotechnological Approaches” organized within the International Mobility Project România-RM. Mesoporous Silica as Topical Nanocarriers for Local Therapy of Skin cancer*, 20.09.2016. Chișinău, 2016, p. 184.
- 4.2.5 **GÎNCU, G., GURA, N.** Diagnosticul și tratamentul medico-chirurgical în leziunile traumatice a ficatului la copii cu politraumatism. În: *Tezele conferinței științifico-practică cu participare internațională „Zilele Acad. N. Gheorghiu – 110 ani”*, 29.11.2024. Chișinău, 2024, p. 46.
- 4.2.6 **GÎNCU, G., SAMCIUC, O.** Budd-Chiari syndrome in children-from diagnosis to liver transplantation through the prism of a clinical case. În: *MedEspera: the 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors: abstract book*. Chișinău, 2022, p. 266. ISBN 978-9975-3544-2-4.

[https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/21031/1/Budd Chiari syndrome in children from diagnosis to liver transplantation through the prism of a clinical case.pdf](https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/21031/1/Budd%20Chiari%20syndrome%20in%20children%20from%20diagnosis%20to%20liver%20transplantation%20through%20the%20prism%20of%20a%20clinical%20case.pdf)

- 4.2.7 **GÎNCU, G.** Particularitățile tratamentului leziunilor traumatice abdominale la copii (prezentare de caz clinic). În: *Tezele conferinței științifico-practice cu participare internațională „Zilele Acad. N. Gheorghiu – 110 ani”*, 30.11.2024. Chișinău, 2024, p. 84.
- 4.2.8 ANDRONIC, N., GROSU, L., **HÎNCU, G.** Particularitățile dereglărilor structurale funcționale microcirculatorii la copil cu afecțiuni chirurgicale grave. În: *Tezele conferinței științifice USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*. Chișinău, 1992, p. 399.
- 4.2.9 GUDUMAC, E., **GÎNCU, G.**, SAMCIUC, O. Hemarogiile posttraumatice abdominale la copil. Rezumatele Congresului al XIII-lea al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvazivă și Ultrasonografie „V. M. Guțu” din Republica Moldova, 18-20 septembrie 2019. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2019, nr. 3(72). p. 44. ISSN 1810-1852. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/9465>
- 4.2.10 GUDUMAC, E., **GÎNCU, G.** Tactica medico-chirurgicală în sindromul Budd-Chiari la copil. Rezumatele Congresului al XIII-lea al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova. 18-20 septembrie 2019. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2019, nr. 3(72), p. 45. ISSN 1810-1852. <https://repository.usmf.md/xmlui/handle/20.500.12710/9466>
- 4.2.11 GUDUMAC, E., RAZUMOVSCII, A., **GÎNCU, G.**, GURA, N. Managementul modern în hipertensiunea portală prehepatică la copil/Modern management of prehepatic portal hypertension in children. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2023, nr. 3(88), p. 145. ISSN 1810-1852. <https://repository.usmf.md/xmlui/handle/20.500.12710/26516?show=full>
- 4.2.12 GURANDA, D., CIOBANU, C., CIOBANU, N., PRISACARI, V., COJOCARU-TOMA, M., **GÎNCU, G.**, SOLONARI, R. Elaborarea dispersiilor solide cu izohidrafural în vederea îmbunătățirii biodisponibilității. În: *Materialele Congresul Național de Farmacie: Farmacia de azi: de la tradiție la interdisciplinaritate și inteligență artificială*, 27-29 septembrie 2023. Oradea-Chișinău : Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, ediția a XIX-a, 2023, p. 221. ISBN 978-606-075-203-5. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/189760
- 4.2.13 **GÎNCU, G.**, GUDUMAC, E., BRANIȘTE, N., REVENCO, I., HAIDARLÎ, D., SAMCIUC, O. Diagnosis and modern medical-surgical tactics in the treatment of biliary atresia in children, Diagnosticul și tactica medico-chirurgicală modernă în tratamentul atreziei căilor biliare la copii. În: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, 21-23 octombrie 2020. Chișinău, 2020, p. 621. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/15140>
- 4.2.14 GUDUMAC, E., **GÎNCU, G.**, JALBĂ, A. The treatment of children’s portal hypertension. În: *Analele științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari din Republica Moldova*. Chișinău, 2013, nr. XIX, pp. 44-45. ISSN 1857-0631. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/27479
- 4.2.15 **GÎNCU, G.** Atrezia căilor biliare: opțiuni diagnostice și tratament medico-chirurgical Biliary atresia: diagnostic, medical and surgical treatment options. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2015, nr. 3(56), p. 158. ISSN 1810-1852. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/149536/gscholar

- 4.2.16 GURANDA, D., SOLONARI, R., **GÎNCU, G.**, IVAS, M. Studiul și analiza pulberilor cu hopantenat de calciu întâlnite în farmacoterapia pediatrică. În: *Materialele conferinței științifice cu participare internațională „De la design-ul medicamentului la calitate și inofensivitate” în memoria profesorului Filip Babilev*. Chișinău, 2016, nr.1-4, p. 22. ISSN 1812-5077.
https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/16493/1/STUDIUL_SI_ANALIZA_PULBERILOR_CU_HOPANTENAT_DE_CALCIU.pdf
- 4.2.17 GUDUMAC, E., **HÎNCU, G.** Optimizarea tacticii de tratament medico-chirurgical în hipertensiunea portală la copil. Materialele celui de-al XI-lea Congres al Asociației Chirurșilor „Nicolae Anesteiadi” din Republica Moldova și celui de-a XXXIII-Reuniuni a Chirurșilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”. În: *Arta Medica. Ediție specială*. Chișinău, 2011, nr. 3(46), p. 86. ISSN 1810-1852.
<https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/14379>
- 4.2.18 GUDUMAC, E., ANDRONIC N., **HÎNCU, G.** Chirurgia abceselor hepatice la copil. În: *Analele științifice ale Asociației Chirurșilor Pediatri Universitari*. Chișinău, 2005, pp. 6-8. ISSN
- 4.2.19 **GÎNCU, G.** Operațiuni terapeutice în polichistoza hepatică. În: *Tezele conferinței științifico-practică cu prezența internațională „Zilele Acad. Natalia Gherghiu” cu genericul „Actualități în chirurgia pediatrică”*, 29-30.10.2021. Chișinău, 2021, pp. 28-29.
- 4.2.20 **GÎNCU, G.**, GUDUMAC, E. Sindromul hepato-renal la copil. În: *Tezele conferinței națională cu participare internațională: Probleme și căi de soluționare în asistența medicală a copiilor*, 09-10.09.2019. Chișinău, 2019, p. 24.
- 4.2.21 GURANDA, D., **GÎNCU, G.** Opțiuni terapeutice în tratamentul avitaminozei la copii. În: *Tezele conferinței științifice cu participare internațională „Actualități în farmacologie și farmacologie clinică”*. 30.11-01.12.2018. Chișinău, 2018, p. 114.
- 4.2.22 **GÎNCU, G.**, GURANDA, D. Eficacitatea tratamentului complex cu ursofalk al pacienților cu colestază nonchirurgicală de diversă geneză. În: *Materialele conferinței științifice cu participare internațională „De la design-ul medicamentului la calitate și inofensivitate” în memoria profesorului Filip Babilev*. Chișinău, 2016, nr.1-4, p. 21. ISSN 1812- 5077.
https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/124609/gscholar
- 4.3 în lucrările conferințelor științifice naționale.**
- 4.3.1 SOLONARI, R., GURANDA, D., **GÎNCU, G.** Formularea și studiul disponibilității farmaceutice a fenobarbitalului din capsule operculate. În: *Revista Farmaceutică a Moldovei*. Chișinău, 2014. nr. 3-4, p. 40. ISSN 1812-5077.
<https://repository.usmf.md/xmlui/handle/20.500.12710/16364>

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

5. Manuale pentru învățământul universitar.

- 5.1 GUDUMAC, E, **HÎNCU, G.**, GUDUMAC, V., JALBA, A. Infecția chirurgicală. În: Manual. *Bolile chirurgicale ale copilului*. Chișinău, 2004, pp. 239-269. ISBN 9975-9807-1-6
- 5.2 GUDUMAC E., BABUCI V., **HÎNCU G.** Malformații congenitale ale ficatului și căilor biliare. În: Manual. *Bolile chirurgicale ale copilului*. Chișinău, 2004, pp. 223-235. ISBN 9975-9807-1-6

6. Alte lucrări științifico-metodice și didactice.

6.1 GUDUMAC, E., **HÎNCU, G.** Sindromul hipertensiunii portale la copil. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2008, pp. 229-242. ISSN 1857-0011
https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/736