

**ОСОБЕННОСТИ ДО И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ДЕТЕЙ****Ж. О. Атакулов, Ж. А. Шамсиев, Ш. А. Юсупов**

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

**Ключевые слова:** болезнь Гиршпрунга, аганглионарная зона, цикл, солнечная активность, числа Вольфа, онтогенез.

**Таянч сўзлар:** Гиршпрунг касаллиги, аганглионар зона, цикл, куёш фаоллиги, Вольф сони, онтогенез.

**Key words:** Hirschsprung's disease, aganglionic zone, cycle, solar activity, Wolf numbers, ontogeny.

На основании комплексного обследования больных с болезнью Гиршпрунга в до и послеоперационном периодах с применением морфологического, морфогистохимического, клинического, манометрического и электромиографического методов доказано, что вся кишка, начиная от проксимальной границы аганглиоза до терминального отдела, является аганглионарной. Выявлен онтогенетический патогенез болезни Гиршпрунга, а также оптимальные препараты консервативного лечения.

**БОЛАЛАРДА ГИРШПРУНГ КАСАЛЛИГИНИ ОПЕРАЦИЯДАН ОЛДИН ВА ПОСТОПЕРАЦИОН ДАВОЛАШ ХУСУСИЯТЛАРИ.****Ж. О. Атакулов, Ж. А. Шамсиев, Ш. А. Юсупов**

Самарканд давлат тиббиёт университети, Самарканд, Ўзбекистон

Гиршпрунг касаллиги билан оғриган беморларни оператсиядан олдинги ва кейинги даврларда морфологик, морфогистокимёвий, клиник, манометрик ва электромиографик усуллардан фойдаланган ҳолда ҳар томонлама текшириш асосида аганглиознинг проксимал чегарасидан терминалгача бўлган бутун ичак аганглионар зона эканлиги исботланган. Гиршпрунг касаллигининг онтогенетик патогенези ҳамда мақбул консерватив даво препаратлари аниқланди.

**FEATURES OF BEFORE AND POSTOPERATIVE TREATMENT OF HIRSHPRUNG'S DISEASE IN CHILDREN****J. O. Atakulov, J. A. Shamsiev, Sh. A. Yusupov**

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Based on a comprehensive examination of patients with Hirschsprung's disease in the pre- and postoperative periods using morphological, morphohistochemical, clinical, manometric and electromyographic methods, it was proved that the entire intestine, starting from the proximal border of agangliosis to the terminal section, is aganglionic. Ontogenetic pathogenesis of Girshprung disease as well as optimal conservative treatment drugs have been identified.

**Актуальность проблемы.** Многие вопросы диагностики и лечения болезни Гиршпрунга решены, но несмотря на это, у каждого 3-го оперированного возникают ближайшие и отдаленные осложнения, а каждый 20-й ребенок умирает [1,4,10]. До 4-5 % радикально оперированных больных нуждаются в повторной реконструктивной операции [7,9,12]. И если локальная причина болезни Гиршпрунга в виде аганглионарной нефункционирующей зоны в дистальном отделе толстой кишки достаточно изучена гистоморфологически и гистохимически [3,6,13], то исследователи практически не касались еще общих изменений в организме больного, метаболических нарушений, которые являются важным звеном в патогенезе и без учета которых нельзя строить рациональную и патогенетически обоснованную терапию [18,8].

**Материалы и методы.** У 37 больных с болезнью Гиршпрунга определяли количественным гистохимическим методом [5,6,7] активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), изоцитратдегидрогеназы (изо- ЦДГ),  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы ( $\alpha$ - ГФДГ),  $\beta$ -оксибутират дегидрогеназы ( $\beta$ -ОБДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г- $\beta$ -ФДГ), инозин-5-фосфатдегидрогеназы (И-5-ФДГ) в слизистой оболочке кишки, удаленной во время операции, и поперечнополосатой мышце, взятой при рассечении тканей брюшной стенки. За условную единицу активности принимали количество микромолей формазана, образованного 1 мг белка за 1 мин (Q- мкмоль формазана/ 1 мг белка в 1 мин при 37°C). В лимфоцитах периферической крови количественным цитохимическим методом [5,7] определили активность СДГ в мазках крови, взятых перед операцией. Полученные данные сопоставляли методом корреляционного анализа с клинико-лабораторными показателями и с изменениями солнечной активности по числам Вольфа периода эмбриогенеза ребенка, данные Мурманс-

кого управления ГМП) [7,14].

**Результаты исследования** активности окислительно-восстановительных ферментов позволили установить следующее. При сопоставлении ферментного спектра пораженной кишки и интактной мышцы выявляется лишь различие в активности СДГ и ЛДГ. С учетом активности всех ферментов по отношению к активности СДГ можно отметить, что альтернативные источники энергии (окисление жирных кислот, аминокислот и др., кроме И-5-ФДГ) имеют больший удельный вес в слизистой оболочке кишки, чем в мышце. Конечно, следует учитывать гистохимические особенности объектов, но более высокая активность СДГ в проксимальном участке кишки убеждает в том, что в пораженном сегменте действительно нарушен энергетический обмен, появляются признаки гипоксии (низкая активность СДГ) [2,5,6].

Заслуживает внимания еще одна особенность гистохимического спектра ферментов: активность изо-ЦДГ (начало цикла Кребса). Это свидетельствует в пользу определенной физиологической роли недавно описанного цикла Браунштейна Кребса - Кондрашовой, включающего трансаминазу, СДГ, фумазу, МДГ и др. и функционирующего без трикарбоновых кислот [18,19]. Кишка и мышца образуют функциональную (метаболическую) систему проявляющуюся в эргонических (рабочих) корреляциях. Активность ЛДГ мышц имеет определенное диагностическое значение, так как коррелирует с длиной пораженного аганглиозом сегмента. Чем выше активность ЛДГ, тем короче пораженный сегмент ( $r=-0,576$ ,  $p<<5\%$ ). Это означает, что по силе и выносливости мышц можно определить тяжесть процесса и в какой-то степени величину поражения. Практически это важно при наблюдении за ребенком в динамике. Усиление активности СДГ и ЛДГ в проксимальном (расширенном) участке кишки, по-видимому, можно расценить как компенсаторный процесс.

В аэробных условиях, как известно цитоплазматический НАД-Н образуемый за счет окисления метаболитов вновь окисляется при помощи челночных систем ( $\alpha$ -глицерофосфатного и малатного шунтов) и дыхательной цепи, которые побеждают в конкуренции с ЛДГ за цитоплазматический НАД-Н. Следовательно, нарастание гипоксии, интоксикации, тяжести состояния больного в целом может характеризоваться снижением активности СДГ и компенсаторным увеличением роли анаэробного обмена [2,5,11].

При анализе возрастной динамики активности СДГ обращает внимание существенное изменение «онтогенетической кривой» всех изученных объектов. Наибольшее искажение укорочение жизненного цикла наблюдается в пораженном участке кишки: максимум активности фермента приходится на 4,9 года вместо ожидаемого в 18-20 лет, т. е. расчетный максимум для большинства физиологических функций [7,16,17].

Следующим по сдвигу нормального хода онтогенеза явился ферментный статус лимфоцитов крови клеток, осуществляющих в кишечнике трофическую функцию ( $t_{max}$  7,5 лет). Менее заметно смещается возрастной максимум активности СДГ мышц, но тем не менее его уже нельзя интерпретировать как интактный ( $t_{max}$  =12 лет). Определенную трудность из-за большого разброса показателей представляет возрастная динамика СДГ проксимального участка кишки. Однако можно отметить, что в компенсирующем участке кишки прослеживается тенденция к удлинению онтогенетического цикла [15].

Особый интерес представляет ретро реконструкция ферментного статуса в период новорожденности и во внутриутробном развитии. Экстраполяция в прошлое показывает, что в периоде новорожденности активность СДГ пораженного органа должна быть не меньше, чем активность ферментов мышц. Это может свидетельствовать о компенсации функции в пораженном органе в указанный период.

При созревании различных функций организма отмечается определенный гетерохронизм [20,22], однако в целом для жизненно важных органов эта одновременность достижения максимума функций относительно мала. Таким образом, при болезни Гиршпрунга наблюдается патологический гетерохронизм энергетического обмена (соответственно и физиологических функций) разных систем. Можно полагать, что и отдельные клеточные элементы ткани проявляют такое же укорочение жизненного цикла. Отмеченное прежде всего относится к нервным ганглиям толстой кишки. Здесь мы видим нить, которая может привести к пониманию часто встречающегося в клинике несоответствия между тяжестью проявлений болезни Гиршпрунга и объемом поражения кишки, а именно, кроме всего прочего,

есть зависимость тяжести клинической симптоматики и ее манифестации в разных возрастных группах от степени укорочения онтогенетического цикла изучаемых ферментов.

Поскольку формирование болезни Гиршпрунга начинается внутриутробно, можно полагать, что ранние этапы онтогенеза отражаются на ферментном статусе пораженного и здорового органа [2,21]. В связи с этим представляют интерес обнаруженные нами корреляционные связи активности изученных ферментов с числами Вольфа в период эмбриогенеза. В частности, обнаружена положительная связь числа Вольфа на 7-й неделе беременности с активностью СДГ слизистой оболочки дистального отдела удаленного сегмента толстой кишки ( $r=0,626$ ). На 8-й неделе эта связь становится еще более тесной ( $r=0,672$ ). Самая значительная корреляция обнаружена на 17-й неделе ( $r=0,692$ ) беременности. В дальнейшем положительные, но менее сильные корреляционные связи активности СДГ с уровнем солнечной активности обнаружены на всех сроках беременности.

Сам знак связи указывает на то, что первичное поражение получило определенную, но не полную компенсацию. Поскольку активность вызывает гипоксию, то с 7-й недели внутриутробного развития (формирование нервных ганглиев в стенке кишки, циркулярных продольных мышц) по 17-ю неделю (формирование крипт, ворсинок со множеством бокаловидных клеток) все факторы, вызывающие тканевую гипоксию. Вирусные инфекции, сильные эмоциональные стрессы, химикаты, физические факторы среды и т. п. - могут провоцировать возникновение болезни Гиршпрунга [1,2,7].

Болезнь Гиршпрунга излечивают только хирургическим путем. Вопрос о необходимости оперативного лечения решен и не вызывает разногласий. Однако было бы неверным «замыкать» на нем всю проблему лечения, ибо, с одной стороны, патология не ограничивается только локальными изменениями в толстой кишке, она представлена значительно шире; с другой стороны, после резекции аганглионарной зоны требуются дополнительные лечебные мероприятия для полного восстановления функции кишечника [18]. Углубленные представления о патогенезе болезни Гиршпрунга, полученные в результате проведенных нами исследований, дали основание ввести в комплекс лечения больных препараты метаболического действия (метаболическое пособие) с целью регуляции обменных процессов клеток и, в частности, улучшения обмена энергии, устранения тканевой гипоксии. Поскольку последняя в патогенезе болезни Гиршпрунга играет весьма существенную роль, такого рода терапия очень важна при подготовке больных к радикальной плановой операции. а также в периоде реабилитации. Она способствует улучшению обменных процессов в клетках и тканях, улучшению внутриклеточной и клеточной регенерации и тем самым профилактике послеоперационных осложнений, большей устойчивости больных к респираторным и другим инфекциям, возможности резкого сокращения применения антибиотиков, улучшению восстановительных процессов.

В комплекс кофакторов и субстратов, улучшающих энергетику клеток и тканей, входят следующие препараты: тиаминпирофосфат в виде кокарбоксилазы, рибофлавинмононуклеотид или флавинит, никотинамид, пантотенат кальция, липоевая кислота или липамид, панангин. Препараты регулируют 2 важнейших этапа цикла Кребса, являются синергистами, поэтому вводятся единым комплексом. Более эффективен парентеральный путь введения хотя бы части препаратов в терапевтических дозировках, соответствующих возрасту (табл. 1).

Курс применения комплекса препаратов рассчитан на 7-10 дней до операции, 7-10 дней в послеоперационном периоде и по 7-10 дней каждые 1,5-2 месяца в течение последующего года после операции. Рекомендуемые дозы и продолжительность курсов выработаны под контролем цитохимических показателей.

В отдельных случаях комплекс препаратов может быть расширен за счет кофакторов и субстратов, участвующих в метаболической регуляции липидов, синтезе пуринов и пиримидинов, что способствует стабилизации мембран клеток и их органелл, образованию гема в гемоглобине, активации фагоцитарной функции нейтрофилов, лучшей регенерации клеточных структур.

Кроме представленного выше, разработан 2-й комплекс, в который входят следующие препараты: пиридоксальфосфат (внутримышечно), цианокобаламин (внутримышечно), фолиевая кислота (внутрь), пангамат кальция (внутрь), метилметионинсульфония хлорид, или

Таблица 1.

Схема метаболической терапии.

Препарат	Метод введения	Возраст, годы	Суточная доза	Аналог для перорального введения	Суточная доза
Кокарбоксилаза	В/м, В/в	1-3 4-7 8-14	0,012×1-2 раза 0,025×1-2 раза 0,05×1-2 раза	Бенфотиамин	0,005×2-3 раза 0,005×4 раза 0,025×2 раза
Рибофлавин - мононуклеотид	В/м	1-3 4-7 8-13	1% раствора 0,25мл×1-2 раза 1% раствора 0,5мл×1-2 раза 1% раствора 1мл×1-2 раза	Этот же раствор прокапать сублингвально или за губу в дозах соотв. парентеральным	
Никотинамид	В/м, В/в	1-3 4-7 8-14	1% раствора 1мл×1-2 раза 1% раствора 1мл×1-2 раза 2,5% раствора 1мл×1-2 раза	Никотинамид	0,01×2-3 раза 0,025×4 раза 0,05×2 раза
Липоевая кислота	В/м, В/в	1-3 4-7 8-14	0,5% раствора 1мл×1-2 раза 0,5% раствора 2мл×1-2 раза 0,5% раствора 3-4мл×1-2 раза	Липоевая к-та Липамид	0,012×2-3 раза 0,012×4 раза 0,025×2 раза
Кальция пантотенат	В/м	1-3 4-7 8-14	20% раствора 0,5мл×1-2 раза 20% раствора 1мл×1-2 раза 20% раствора 1мл×1-2 раза	Кальция пантотенат	0,1×2-3 раза 0,1×3-4 раза 0,02×3 раза
Панангин (аспаркам)	В/в капельно с 5% глюкозой	1-3 4-7 8-14	2-4 мл 5-6 мл 7-10 мл	Панангин (аспаркам)	¼ драже×2-3 раза 1/2 драже×2-3 раза 1 драже×2-3 раза

витамин U (внутри), глутаминовая кислота (внутри), оротат калия (внутри), гистидин (внутримышечно), рибоксин (внутри) в возрастных дозировках по 5-7 дней. При этом оротат калия и рибоксин целесообразно вводить в первые часы и первые 2-3 суток после операции. Энергетически обеспечить усвоение этих азотистых оснований могут панангин, глутаминовая кислота или препараты 1-го (основного) комплекса.

Утилизация препаратов 2-го комплекса требует обеспечения клеток и тканей энергией. Поэтому их целесообразно вводить после того, как в течение 7-10 дней проведено лечение метаболитами и кофакторами 1-го комплекса, направленного на улучшение энергетики тканей.

**Выводы.** Таким образом, интенсивная дооперационная подготовка с использованием всего комплекса мероприятий требуется больным, поступившим в декомпенсированной или субкомпенсированной стадиях болезни. Во всех наблюдаемых нами случаях за сравнительно короткий период (25-30 дней) удалось достичь положительного терапевтического эффекта, улучшения общего состояния детей с нормализацией гомеостаза, заметной прибавкой массы тела. Это во многом предопределило успех радикального хирургического вмешательства. Послеоперационных осложнений не наблюдалось, летальных исходов не было. Отдаленные функциональные результаты в сроки 2 года и более после операции хорошие и удовлетворительные.

**Использованная литература:**

1. Атакулов Д.О., Зольников Э.И., Асадов Я. Причины неудовлетворительных результатов хирургического лечения при болезни Гиршпрунга у детей // Клиническая хирургия, 1989, С.56-59.
2. Атакулов Д.О., Патогенетические основы диагностики и лечения болезни Гиршпрунга у детей // Автореф. Дисс. д-ра мед. наук. М, 1989.
3. Даниленко О.С. Эволюция радикальной коррекции аноректальных пороков развития у детей // Детская хирургия, 2010.-N 2.-С.32-35.
4. Николаев В.В., Лука В.А. Ректовагинальный синус как результат нераспознанной клоакальной мальформации// Российский детский хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2013; 4: 98-104.
5. Кочергене Н.Б. Дневной ритм ферментного статуса лейкоцитов крови у детей в норме и патологии// Автореферат дисс. Д-ра мед. Наук –М. 1986.
6. Комиссарова И.А. Информативность ферментного статуса лейкоцитов крови в оценке состояния организма в норме и при патологии у детей.// Автореферат дисс. Д-ра мед. Наук –М. 1986.
7. Суслова Г. Ф., Шищенко В.М., Рыжкова Л.А. и др//Педиатрия -1986 №11.-С.42-45.
8. Хамраев А.Ж., Атакулов Ж.О. Атакулов Болалар колоректал хирургияси // Учебное пособие для студентов медвузов Тошкент-2014. С. 135-176.
9. Хамраев А.Ж., Атакулов Ж.О. Болалар колоректал хирургияси // Учебное пособие для студентов медвузов Тошкент-2015. С. 135-176.
10. Ж. А. Шамсиев, Д. О. Атакулов, С. Э. Арзикулов Диагностика и хирургическое лечение болезни Гиршпрунга у детей // Вестник врача, № 2, 2019. С.123-125.
11. Шамсиев А.М., Атакулов Д.О., Боймурадов Н.С., Тогаев И.У. Хирургическое лечение болезни гиршпрунга у детей // 2021 Детская хирургия, С.72-78.
12. Шамсиев Ж.А., Атакулов Д.О., Давранов Б.Л., Имамов Д.О., Ибрагимов О.А. Анализ причин наложения стом при врожденной кишечной непроходимости у новорожденных // 2021 Детская хирургия, С. 75-76.
13. Шамсиев А.М., Атакулов Д.О., Шамсиев Ж.А., Юсупов Ш.А. Результаты хирургического лечения болезни Гиршпрунга у детей // Материалы Российского симпозиума детских хирургов с международным участием «Болезнь Гиршпрунга и нейроинтестинальная дисплазия у детей», 19 апреля 2018г., Москва, -с.58.
14. Юсупов Ш.А., Сувонкулов У. Т., Юсупов Ш. Ш., Сатаев В. У. Прогнозирование и профилактика послеоперационных внутрибрюшных спаечных осложнений у детей Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. // 2021;185(1): 127–132. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-127-132
15. Яшина Н. Л. Влияние онтогенеза материи и факторов внешней среды на заболевание детей первого года жизни// Автореферат дисс. Д-ра мед. Наук –М. 1983.
16. Ahemad, S., Abdul Muqtadir, A.M., Wanjari, S., & Vairagad, P. Early after posterior sagittal anorectoplasty outcomes for anorectal malformation. // International journal of scientific research. 2022 ;37(6):1232-1239.
17. Amrishi Tiwari, D.C. Naik, P. G. Khanwalkar, S. K. Sutrarakar. Histological study of neonatal bowel in anorectal malformations. //Int J Anat Res 2014;2(2):318-24.
18. Bischoff A., Levitt M.A., Pena A. Update on the management of anorectal malformations// Pediatr. Surg. Int. 2013. Vol. 29, # 9. P. 899-904. doi: Anderson IM et al. Does posterosagittal 10.1007/s00383-013-3355-z.
19. Divarci, E., & Ergun, O. General complications after surgery for anorectal malformations. // Pediatric surgery international, 2020. 36(4), 431-445. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04629-9>.
20. Shamsiyev A., Yusupov Sh.A., Shakhriev A., Djalolov D. The causes of postoperative intra-abdominal abscesses in children and ways of their prevention // The scientific heritage №48 (2020). P.5-9.
21. Shamsieva L., Atakulov J. Diagnosis and surgical treatment of Hirschsprung's disease in children // Наука и образование сегодня, С. 48-49.
22. Tiwari A, Naik D.C., Khanwalkar P.G., Sutrarakar S.K. Histological study of neonatal bowel in anorectal malformations. Int J Anat Res. 2014;2:318- 24. [Google Scholar]. 218 Tonii H. Olrado.
23. Trajanovska M., Taylor R. Long Term Outcome After Catto-Smith Surgery for Anorectal Malformation, Fecal Incontinence. Causes, and Outcome, 2014 DOI:/ <http://dx.doi.org/10.5772/57072>
24. Yusupov Sh., Shamsiev J., Davranov B.L., Makhmatkulov Kh Our experience in the treatment of hirschsprung's disease in children ACADEMICIA// May 2022. С. 1296-1298.