МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Вороняк Дарія Ігорівна

УДК 616.149-008.341.1-053.2:616.14-007.64-039.71-072.1-089.12

ДИСЕРТАЦІЯ

«Обґрунтування та оцінка ефективності ендоскопічних та хірургічних методів профілактики кровотеч з варикозно розширених вен у дітей з портальною гіпертензією»

22 «Охорона здоров'я», 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ Вороняк Д.І.

Науковий керівник:
Дубровін Олександр Глібович
доктор медичних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Вороняк Д.І. **Обгрунтування та оцінка ефективності ендоскопічних та хірургічних методів профілактики кровотеч з варикозно розширених вен у дітей з портальною гіпертензією.** - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2021.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри «Розробка та впровадження сучасних методів діагностики і лікування вроджених вад та набутих захворювань травного тракту у дітей» державний реєстраційний номер 0118U100562 від 21.12.2018 р.

Робота присвячена покращенню результатів лікування портальної гіпертензії у дітей шляхом розробки і вдосконалення методів ендоскопічної профілактики кровотеч з варикозно розширених вен та оптимізації хірургічної тактики.

Варикозне розширення вен стравоходу присутнє у 40-60% пацієнтів з печінковою формою портальної гіпертензії [D'Amico G. et al., 1997]. Та в 95% випадків з тромбозом ворітної вени при допечінковій формі портальної гіпертензії [Giouleme O. Et al., 2013]. Розрив варикозно розширених вен стравоходу та шлунку, як ускладення портальної гіпертензії, - часта причина кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у дітей [Attard T.M. et al., 2017]. Летальність від гострої кровотечі, пов'язаної з розривом варикозно розширених вен стравоходу та шлунку у дітей, залишається високою 5-19%, незважаючи на залучення сучасних методів хірургічного та ендоскопічного гемостазу [Reis dos Santos J.M., 2013]. Зважаючи на це, надзвичайної актуальності набуває питання вибору методу профілактики, спрямованої на запобігання виникненню кровотечі.

Езофагогастродуоденоскопія – стандартна діагностично-лікувальна процедура в педіатрії для виявлення та подальшого спостереження за станом

варикозно розширених вен стравоходу та шлунку, з можливісттю проведення ранньої ендоскопічної ерадикації [Cardey J. et al., 2018].

Запропонованні ендоскопічні класифікації варикозно розширених вен стравоходу та шлунку в дорослому віці не мають єдиних обгрунтованних ознак поділу за ступенями та визначенням маркерів високого ризику кровотечі з них [Jeanniard-Malet O. et al., 2017; Philips C.A. et al., 2016; Duche M. et al., 2015; Tajiri T. et al., 2010]. Крім того, не існує єдиної ендоскопічної класифікації варикозно розширених вен, яка була б перевірена або стандартизована для дитячого віку [D'Antiga L. et al., 2015].

Питання про доцільність скринінгової ендоскопії у дітей з метою виявлення варикозно розширених вен з високим ризиком виникнення кровотечі залишається відкритим [Squires R.H. et al., 2014, Verdaguer D.S. et al., 2016; D'Antiga L. Et al., 2012].

Концепція первинної профілактики кровотеч з варикозно розширених вен при портальній гіпертензії у дітей, в сучасній літературі не знаходить повної підтримки з декількох причин: 1) відсутність даних, що дозволяють чітко окреслити ендоскопічні характеристики варикозного розширення вен стравоходу та шлунку з високим ризиком кровотечі, що виправдовує первинну профілактику при портальній гіпертензії; 2) ефективність та безпечність застосування β-блокаторів, які широко застосовуються у дорослих; 3) низька летальність від першого епізоду кровотечі у дітей [Duche M. et al., 2017; Ling S. C. Et al., 2011; Shneider B.L. et al., 2016; Molleston J.P., 2013, Duche M. et al., 2017; Pimenta J.R. et al., 2017; Jeanniard-Malet O. et al., 2017; Verdaguer D.S. et al., 2016].

Відповідно до всесвітніх рекомендацій у дітей має завжди проводись вторинна профілактика варикозних кровотеч при портальній гіпертензії [Shneider B.L., 2012]. Проте досі ведуться дослідження з метою визначення найбільш оптимального методу та етапності вторинної профілактики у дітей.

Широке застосування хірургічних методів лікування, як варіанту вторинної профілактики та вивчення віддалених результатів, призвело до

формування розуміння причин та наслідків змін портопечінкової перфузії у дітей з портальною гіпертензією [Кривченя Д. Ю., 2014; Годік О. С., 2014]. Але залишається відкритим питання вибору строків та варіанту оперативного лікування з метою збереження функціонального стану та портальної перфузії печінки у дітей [Дубровін О. Г., 2017; Соручан В.П., 2017; Lin L. L. et al., 2017].

Ендоскопічне лігування та склеротерапія – конкурентні парахірургічні методи перекриття колатерального перетоку крові з портального басейну. Дискутабельним залишається питання щодо вибору послідовності та варіантів їх забезпечення та застосування. Хоча кожен з них не впливає на патофізіологічні ланки патологічного кровообігу, ці методи дозволяють зупинити та попередити кровотечу з варикозно розширених вен стравоходу та шлунку. Використання цих методів є важливим містком в ланцюгу надання допомоги хворим з портальною гіпертензією [Pimenta J.R. et al., 2017; Mahmud S. et al., 2017; Kim S.J. et al., 2013; Kang K.S. et al., 2013; Zargar S.A., 2002].

Вибір оптимальної лікувальної тактики, визначення часу початку лікування, забезпечення довготривалого результату, профілактика ускладнень, особливо у дітей раннього віку, залишаються відкритими питаннями та визначають актуальність обраної теми дослідження.

Мета дослідження: покращення результату лікування дітей з портальною гіпертензією у дітей шляхом розробки і вдосконалення методів ендоскопічної профілактики кровотеч з варикозно розширених вен та оптимізації хірургічної тактики.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз факторів, що впливають на частоту виникнення первинної кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунку у дітей з портальною гіпертензією до початку лікування.

2. Проаналізувати частоту виникнення рецидивів кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу і шлунку після ендоскопічного та хірургічного методів лікування портальної гіпертензії у дітей.

3. Дослідити доцільність застосування первинної профілактики кровотеч з варикозно розширених вен у дітей з портальною гіпертензією.

4. Вивчити ефективність запропонованих методів лікування в ерадикації варикозно розширених вен стравоходу та регресії варикозно розширених вен шлунку при портальній гіпертензії у дітей.

5. Оцінити вплив методів ендоскопічного та хірургічного лікування ПГ у дітей на показники периферійної крові та об'єму селезінки.

6. Оцінити ефективність проведення етапної профілактики кровотеч з ВРВ у дітей з ПГ за допомогою комбінації ендоскопічних та хірургічних методів лікування.

Досліджено дані 159 дітей з портальною гіпертензією та варикозним розширенням вен високого ризику. Вивчено топографоанатомічні, гемодинамічні, морфологічні особливості варикозно розширених вен у дітей з портальною гіпертензією, які визначають особливості клінічних проявів, діагностики, профілактичного лікування та прогнозу.

Методами дослідження були бібліографічний, загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, ендоскопічні (ендоскопічне лігування варикозно розширених вен), хірургічні (операції порто-системного шунтування та роз'єднуючі операції) променевої візуалізації, катамнестичний, математично-статистичні методи.

Проведено одноцентрове проспективне когортне дослідження 159 пацієнтів з портальною гіпертензією, яким було виконано первинне або повторне ендоскопічне або хірургічне втручання з метою профілактики кровотеч з варикозно розширених вен на базі відділення ургентної хірургії та відділення діагностики Національної дитячої спеціалізованої лікарні „ОХМАТДИТ" міста Києва протягом 2016-2021 років.

В залежності від обраного виду профілактичного лікування пацієнти (n =159) були розділені на дві групи. Перша група (n=71, 44.6%) - ендоскопічна - включала пацієнтів, яким було виконано ендоскопічне лігування з метою профілактики кровотеч з варикозно розширених вен. Друга група (n=88, 55.4%) - хірургічна - включала в себе пацієнтів, які були прооперовані з метою профілактики кровотеч з варикозно розширених вен. Для фінального аналізу результатів лікування були доступні дані 139 пацієнтів.

При порівнянні однорідності досліджуваних груп та підгруп за первинними клінічними, анамнестичними та ендоскопічними даними з використанням критерію хі-квадрат було виявлено однорідність ($p>0.05$) за статтю (Chi-square=0.00, p=0.9), віком (W=4226.0, p=0.6), формою портальної гіпертензії (Chi-square=1.58, p=0.2), ступенем варикозно розширених вен стравоходу (Chi-square=1.17, p=0.3), наявністю варикозно розширених вен в шлунку (Chi-square=0.00, p=0.9), ступенем портальної гастропатії (Chi-square=0.00, p=0.9), наявністю червоних знаків на слизовій варикозно розширених вен (Chi-square=0.91, p=0.3).

При аналізі частоти кровотеч, що виникли до первинного лікування, шляхом проведення однофакторного аналізу з використанням критерію хі-квадрат встановлено, що у пацієнтів з варикозно розширеними венами стравоходу 3 ступеня (74%) (Chi-square=12,17, $p<0.001$) у поєданні з варикозно розширеними венами вздовж великої кривини шлунка (68%) (Chi-square=4,65, p=0.03) та наявності червоних знаків на поверхні слизової варикозно розширених вен (63,2%) (Chi-square=4,47, p=0.03) кровотеча виникає статистично значимо частіше ($p<0.05$). Було побудовано модель логістичної регресії та проведено багатофакторний аналіз, за результатами якого виявлено, що при прогресуванні ступеня варикозно розширених вен стравоходу, появі червоних знаків на поверхні слизової варикозно розширених вен та появі клінічних проявів гіперспленізму ризик виникнення кровотечі до первинного втручання зростає (AUC=0.73 (95%CI 0.7-0.8), $p<0.001$).

При порівнянні частоти виникнення рецидивів кровотеч з варикозно розширених вен після профілактичного лікування у досліджуваних пацієнтів було виявлено, що у пацієнтів з групи ендоскопічного лікування кровотечі виникали рідше (Chi-square=15.69, p<0.001). При проведенні порівняння ефективності запропонованих методів лікування виявлено, що ендоскопічний метод в якості профілактики рецидивів кровотеч з ВРВ є більш ефективним (p=0.012 за методом Каплана - Майєра). Медіана виживання для ендоскопічного методу протягом періоду спостереження не була досягнута. Медіана виживання для хірургічного методу склала 55 (95% CI 36÷∞). Було виявлено зниження частоти виникнення рецидивів кровотеч з варикозно розширених вен при використанні ендоскопічного лігування до 6.5±3.1% порівняно як з порто-системним шунтуванням (рецидиви кровотеч у 31.4%±8.3% (Chi-square=13.02, p=0.001)), так і з роз'єднуючими операціями (рецидиви кровотеч у 85.7±13.2% (Chi-square=16.78, p<0.001)). При порто-системному шунтуванні частота виникнення кровотеч статистично значимо була нижчою, ніж при роз'єднуючих операціях (Chi-square=6.03, p=0.04).

Встановлено, що використання ендоскопічного методу лікування перед хірургічним дозволяє знизити (p=0.03 за точним критерієм Фішера) шанси виникнення рецидивів кровотеч (OR=0 (95% CI 0%÷0.97%)) порівняно з використанням тільки хірургічного методу первинно.

Встановлено, що використання первинної профілактики дозволяє знизити (p<0.001 за точним критерієм Фішера) шанси виникнення кровотеч з варикозно розширених вен порівняно з використанням вторинної профілактики (OR=0.13 (95% CI 0.03%÷0.42%)).

При порівнянні частоти виникнення кровотечі в залежності від обраного методу профілактичного лікування у досліджуваних пацієнтів достовірної різниці між ендоскопічним та хірургічним методами виявлено не було (Chi-square=3.53, p=0.06). Це дає нам підставу вважати, що ці два методи є однаково ефективними у якості первинної профілактики кровотеч з варикозно розширених вен у дітей з портальною гіпертензією.

При порівнянні частоти виникнення рецидивів кровотеч з варикозно розширених вен в залежності від обраного методу профілактичного лікування у досліджуваних пацієнтів було виявлено, що після ендоскопічного лікування рецидиви кровотеч виникали рідше (Chi-square=6.64, p=0.01). Це дає нам підставу вважати, що ендоскопічний метод є ефективнішим у якості вторинної профілактики кровотеч з варикозно розширених вен у дітей з портальною гіпертензією. Було виявлено зниження частоти виникнення рецидивів кровотеч при використанні ендоскопічного лігування до 14.8±6.8% порівняно з роз'єднуючими операціями (рецидиви кровотеч у 85.7±13.2%, p=0.004). Статистично значимої відмінності частоти виникнення рецидивів кровотеч з варикозно розширених вен при використанні ендоскопічного лігування (рецидиви кровотеч у 14.8±6.8%) та порто-системного шунтування (рецидиви кровотеч у 40.9± 7.4%) виявлено не було (p=0.1). Статистично значимої відмінності частоти виникнення рецидивів кровотеч з варикозно розширених вен при використанні порто-системного шунтування та роз'єднуючих операцій виявлено не було (p=0.2).

При порівнянні частоти досягнення ерадикації в залежності від методу первинного профілактичного лікування у досліджуваних пацієнтів з використанням критерію хі-квадрат встановлено, що при використанні ендоскопічного методу ерадикації варикозно розширених вен стравоходу досягали частіше (Chi-square=34.13, p<0.001). При проведенні порівняння встановлено, що безрецидивне виживання не відрізняється для ендоскопічного та хірургічного методів лікування (p=0.55 за методом Каплана-Маєра).

При використанні критерію Мак Немара (з урахування поправки Йейтса) було статистично встановлено, що ендоскопічний та хірургічний методи лікування є однаково ефективними у досягненні регресії варикозно розширених вен шлунку (Chi-square=0.01, p=0.9). Якщо повної регресії досягти не вдалося, в середньому ступінь варикозно розширених вен шлунку зменшується однаково ефективно (Chi-square=0.67, p=0.7) як при

ендоскопічному (Chi-square=13.11, p=0.004), так і при хірургічному лікуванні (Chi-square=19.96, p<0.001).

Кінцевим результатом успішно виконаного хірургічного лікування є суттєве зростання рівня тромбоцитів (T-W=900.0, p=0.004) та лейкоцитів (T-W=1112.0, p=0.04) і суттєве зменшення об'єму селезінки у віддаленому періоді спостереження (T-W=1858.0, p=0.02). Навіть при успішно виконаному курсі лігування ВРВ стравоходу рівень тромбоцитів (T=0.44, p=0.66) та лейкоцитів (T-W=1069.0, p=0.37), а також об'єм селезінки суттєво не змінюються (T-W=578.0, p=0.43). У пацієнтів, у яких було застосовано обидва методи лікування, суттєве підвищення рівня тромбоцитів (Friedman chi-squared = 14.889, p<0.001) та лейкоцитів (Friedman chi-squared = 8.6667, p=0.01) і зменшення об'єму селезінки (p=0.001 за результатами rANOVA) спостерігалось тоді, коли ендоскопічне лігування було обрано первинним методом. У пацієнтів, яких спершу було прооперовано, загалом не вдалося досягти суттєвого підвищення рівня тромбоцитів (Friedman chi-squared = 5.6782, p=0.058) та лейкоцитів (Friedman chi-squared = 1.9091, p=0.385) і зменшення об'єму селезінки (Friedman chi-squared = 3.9155, p=0.14) через виникнення ускладнень, пов'язаних з функціонуванням шунтів. Однак, спостерігалась тенденція до підвищення рівня тромбоцитів (p=0.047) після ендоскопічного лікування порівняно з рівнем тромбоцитів до хірургічного лікування у пацієнтів цієї групи.

При проведенні статистичного аналізу було виявлено, що ускладнення після ендоскопічного лікування виникають рідше, ніж ускладнення після хірургічного лікування (Chi-square=31.27, p<0.001). Виявлено, що ускладнення після лігування варикозно розширених вен виникають рідше, ніж ускладнення після порто-системного шунтування (Chi-square=26.30, p<0.001) та операцій роз'єднання (Chi-square=7.17, p=0.03). Статистично значимої відмінності частоти виникнення ускладнень після порто-системного шунтування та роз'єднуючих операцій не виявлено (Chi-square=0.00, p=1). Рівень значимості відмінності між групами був статистично значимим (Chi-

square=32.91, p<0.001). Встановлено, що ускладнення III-V ступеня тяжкості після ендоскопічного лікування виникають рідше, ніж ускладнення після хірургічного лікування (Chi-square=23.7, p<0.001). Встановлено, що використання ендоскопічного методу лікування перед хірургічним статистично достовірно не знижує (p=0.158 за точним критерієм Фішера) шанси виникнення ускладнень (OR=0.21 (95% CI 0.004%÷1.68%)) після операції. При розрахунку зниження абсолютно ризику встановлено, що при використанні лише хірургічного методу ризик післяопераційних ускладнень підвищується на 26% (AAR=26% (95% CI -0.482 - -0.038).

На підставі проведеного аналізу можна зробити висновок про необхідність своєчасної діагностики портальної гіпертензії та варикозного розширення вен у дітей та використання методів профілактичного лікування з метою запобігання виникненню кровотеч. При цьому особливу увагу слід приділяти пацієнтам з наростанням ступеня варикозного розширення вен стравоходу, шлунку, появі червоних знаків на поверхні слизової варикозно розширених вен та виникненням клінічних проявів синдрому гіперспленізму. Необхідно проводити первинну профілактику кровотеч у дітей з портальною гіпертензією, не очікуючи виникнення епізоду кровотечі. При проведенні первинної та вторинної профілактики кровотеч, перевагу слід надавати ендоскопічному лігуванню або порто-системному шунтуванню. Операції роз'єднання доцільно виконувати у випадках кровотечі, яку неможливо зупинити консервативно або ендоскопічно, або у випадках, коли неможливо виконати порто-системне шунтування через анатомічні особливості. Ендоскопічне лігування є ефективнішим в досягненні ерадикації варикозу стравоходу порівно з хірургічним лікуванням, оскільки має безпосередній вплив на варикозно розширені вени. Ендоскопічне та хірургічне лікування однаково ефективні у досягненні регресії ВРВ шлунку. При ендоскопічному лігуванні ускладнення не тільки виникають рідше, а і мають меншу ступінь тяжкості. Тобто загалом воно є цілком безпечним методом лікування, який може застосовуватись на етапах лікування портальної гіпертензії. Оскільки

ендоскопічне лігування не здатне впливати на тиск у системі ворітної вени, воно не впливає на рівень тромбоцитів, лейкоцитів та об'єм селезінки, на відміну від хірургічного лікування. Із всього вище зазначеного можна зробити висновок, що неможливо досягти зменшення клінічних проявів гіперспленізму та спленомегалії без декомпресії портальної системи. При виникненні гіперспленізму та спленомегалії рано чи пізно виникне питання про хірургічне лікування, зокрема про порто-системне шунтування. Для підвищення ефективності порто-системного шунтування його слід доповнити ендоскопічним лігуванням. Причому курс ендоскопічного лігування доцільно проводити перед хірургічним лікуванням.

Наукова новизна дослідження полягала у тому, що вперше проведено дослідження групи дітей із застосуванням ендоскопічної профілактики кровотеч з варикозно розширених вен на етапах лікування портальної гіпертензії. На підставі вивчення морфо-функціональних особливостей стану варикозно розширених вен стравоходу та шлунку залучено методи ендоскопічної профілактики в залежності від характеру клінічного перебігу портальної гіпертензії у дітей. Вперше визначені ознаки анатомо-морфологічних змін варикозно розширених вен у дітей, що дозволило підвищити якість діагностики та вибору методу проведення профілактики варикозних кровотеч при портальній гіпертензії. Вперше введено поняття первинної та вторинної профілактики кровотеч з варикозно розширених вен в алгоритм лікування дітей з портальною гіпертензією. Вперше на підставі оцінки ефективності застосування ендоскопічних та хірургічних методів були диференційовані показання до варіантів первинної та вторинної профілактики кровотеч у дітей з портальною гіпертензією.

Вперше була доведена доцільність скринінгової ендоскопії з метою виявлення варикозно розширених вен високого ризику у дітей з портальною гіпертензією. Доведена ефективність запропонованих варіантів ендоскопічного лікування ускладнень портальної гіпертензії у дітей. Визначені чинники, що впливають на появу кровотеч, які повинні

враховуватись при виборі методу попередження кровотеч з варикозно розширених вен з метою зниження летальності та покращення якості життя пацієнтів.

Ключові слова: портальна гіпертензія, варикозне розширення вен, варикозна кровотеча, ендоскопічне лігування, порто-системне шунтування, первинна профілактика кровотеч, вторинна профілактика кровотеч.

Список публікацій здобувача:

1. Коломоєць І.В., **Вороняк Д.І.,** Трембач Л.О. Ендоскопічне лігування варикозно розширених вен стравоходу у дітей // Матеріали X симпозіуму «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія», 13-14 вересня 2018 р, курорт Коблево, Україна, с. 23-24 (*Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку*).

2. **Вороняк Д.І.,** Годік О.С., Коломоєць І.В., Дубровін О.Г. Досвід використання ендоскопічного лігування варикозно розширених вен з метою профілактики кровотеч у дітей з портальною гіпертензією // Матеріали XI Симпозіуму “Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія” 19-20 вересня 2019 р, курорт Коблево, Україна, с. 13-14 (*Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку*).

3. **Вороняк Д.І.,** Годік О.С., Коломоєць І.В., Дубровін О.Г. Ефективність етапного ендоскопічного лігування варикозно розширених вен у дітей з портальною гіпертензією // Клінічна хірургія №10 (86), 2019 - с. 24-27 (*Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено*

набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку).

4. О.С. Годік, **Д.І. Вороняк,** І.В. Коломоєць, Л.О. Трембач, Л.Є. Янович, О.Г. Дубровін. Оцінка ендоскопічних та хірургічних методів лікування допечінкової форми портальної гіпертензії у дітей // Хірургія дитячого віку №2 (67), 2020 - с. 29-35 (*Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку*).

5. Dariia I Voroniak, Oleg S Godik, Larysa Ya Fedoniuk, Olena M Shapoval, Viktoriia V Piliponova. Role of stage endoscopic variceal band ligation in treatment of children with portal hypertension // Wiadomosci Lekarskie №10 (73), 2020 - p. 2133 - 2137. DOI: 10.36740/WLek20201010535 (*Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку*) **(У періодичному науковому виданні іншої держави, яке індексується у науковометричній базі Scopus).**

6. **Вороняк Д.І.,** Годік О.С. Застосування ендоскопічного лігування та порто-системного шунтування на етапах лікування дітей з портальною гіпертензією // Український науково-медичний молодіжний журнал №1(121), 2021 - с. 43-50. DOI: 10.32345/USMYJ.1.2021.43-50 (*Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у*

проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку).

7. D. Voroniak, O. Godik, I. Kolomoiets, O. Dubrovin. The place of endoscopic variceal band ligation in the treatment of children with prehepatic portal hypertension // Endoscopy № 53(S 01), 2021 - p. 246. DOI: 10.1055/s-0041-1724943 (*Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку*).

8. Dariia Voroniak, Oleg Godik, Iryna Kolomoiets, Oleksandr Dubrovin. Endoscopic variceal ligation versus shunt surgery in variceal bleeding prevention in children with portal hypertension // WCPGHAN Abstracts 02-05 June 2021, Journal of Pediatric Gastroenterology and nutrition, volume 72, supplement 1, p. 403 - 404 (*Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку*).

SUMMARY

Voroniak D.I. Substantiation and evaluation of the endoscopic and surgical variceal bleeding prevention methods effectiveness in children with portal hypertension. - Qualifying scientific work as a Manuscript Copyright.

The thesis for obtaining a Doctor of Philosophy degree, branch of knowledge - 22 «Health care», specialty 222 «Medicine». – Bogomolets National Medical University of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The work is a fragment of the finished research work of the Department of Pediatric Surgery of the O.O. Bogomolets National Medical University "Development and implementation of modern diagnostic and treatment methods of digestive congenital disoders and acquired diseases in children (state registration number 0118U100562 from 21.12.2018).

The work is devoted to improving the treatment results of portal hypertension in children by developing and improving methods of endoscopic variceal bleeding prevention and surgical tactics optimization.

Esophageal varices are present in 40-60% of patients with hepatic portal hypertension [D'Amico G. et al., 1997] and in 95% of cases with portal vein thrombosis in the prehepatic portal hypertension form [Giouleme O. Et al., 2013]. Rupture of esophageal and stomach varices, as a complication of portal hypertension, is a common cause of bleeding from the upper gastrointestinal tract in children [Attard TM et al., 2017]. Mortality from acute bleeding associated with esophageal and stomach variceal rupture in children remains high 5-19%, despite the involvement of modern surgical and endoscopic hemostatic methods [Reis dos Santos J.M., 2013]. In view of this, the question of choosing a prophylactic method aimed at preventing bleeding becomes extremely important.

Esophagogastroduodenoscopy is a standard diagnostic and treatment procedure in pediatrics for the detection and follow-up of the esophageal and stomach varices, with the possibility of early endoscopic eradication [Cardey J. et al., 2018].

The proposed endoscopic classifications of esophagus and stomach varicose veins in adulthood do not have a single reasonable signs of division by degrees and determination of markers of high bleeding risk from them [Jeanniard-Malet O. et al., 2017; Philips CA et al., 2016; Duche M. et al., 2015; Tajiri T. et al., 2010]. In addition, there is no single endoscopic classification of varicose veins that has been tested or standardized for childhood [D'Antiga L. et al., 2015].

The question of the screening endoscopy appropriateness in children to detect varicose veins with a high bleeding risk remains open [Squires R.H. et al., 2014; Verdaguer D.S. et al., 2016; D'Antiga L. et al., 2012].

The concept of primary variceal bleeding prevention in children with portal hypertension in the modern literature is not fully supported for several reasons: 1) lack of data to clearly define the endoscopic characteristics of esophagus and stomach varicose veins with a high risk of bleeding, which justifies prevention of portal hypertension; 2) efficacy and safety of β-blockers, which are widely used in adults; 3) low mortality from the first episode of bleeding in children [Duche M. et al., 2017; Ling SC Et al., 2011; Shneider BL et al., 2016; Molleston JP, 2013; Duche M. et al., 2017; Pimenta JR et al., 2017; Jeanniard- Malet O. et al., 2017; Verdaguer DS et al., 2016].

According to global guidelines, secondary variceal bleeding prevention in portal hypertension should always be performed in children [Shneider B.L., 2012]. However, research is still underway to determine the most optimal method and stages of secondary prevention in children.

Widespread use of surgical treatment methods as a secondary prevention variant and long-term results study, has led to the formation of understanding of the causes and consequences of changes in portohepatic perfusion in children with portal hypertension [Kryvchenya D. Yu., 2014; Godik OS, 2014]. But the question of choosing the timing and option of surgical treatment in order to preserve the functional state and portal perfusion of the liver in children remains open [Dubrovin OG, 2017; Sorouchan VP, 2017; Lin L. L. et al., 2017].

Endoscopic ligation and sclerotherapy can be equally effective methods. The question of the sequence and options choice for endoscopic treatment as a method that is temporary and does not affect the pathophysiological links and does not eliminate the cause of possible bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach remains debatable. At the same time, the use of these methods is an important bridge in the chain of care for patients with portal hypertension [Pimenta JR et al., 2017; Mahmud S. et al., 2017; Kim SJ et al., 2013; Kang KS et al., 2013; Zargar SA, 2002].

The choice of optimal treatment tactics, determining the time of treatment onset, ensuring long-term results, prevention of complications, especially in young children, remain open questions and determine the relevance of the chosen research topic.

Issues of the study:

1. To analyze the factors influencing the frequency of primary variceal bleeding in children with portal hypertension before treatment.
2. To analyze the frequency of recurrence of bleeding from the varices after endoscopic and surgical treatment of portal hypertension in children.
3. Investigate the feasibility of primary prevention of variceal bleeding in children with portal hypertension.
4. To study the effectiveness of the proposed treatments in the eradication of esophageal varices and gastric varices regression in children with portal hypertension.
5. To assess the impact of endoscopic and surgical treatment of portal hypertension in children on peripheral blood cells levels and spleen volume.
6. To evaluate the effectiveness of staged variceal bleeding prevention in children with portal hypertension using a combination of endoscopic and surgical treatment methods.

Data from 159 children with portal hypertension and high-risk varicose veins were studied. Topographic and anatomical, hemodynamic, morphological features of varicose veins in children with portal hypertension have been studied,

which determine the features of clinical manifestations, diagnosis, preventive treatment and prognosis.

The research methods were bibliographic, general clinical, laboratory, instrumental, endoscopic, radiological imaging, follow-up, mathematical and statistical methods.

A one-center prospective cohort clinical study was conducted of 159 patients with portal hypertension who underwent primary or repeated endoscopic or surgical intervention in order to prevent variceal bleeding at the Department of Emergency Surgery and Diagnostic Department of the National Children Specialized Hospital “OHMATDYT” in 2016-2021.

Depending on the chosen type of preventive treatment, patients (n = 159) were divided into two groups. The first group (n = 71, 44.6%) - endoscopic - included patients who underwent endoscopic variceal band ligation in order to prevent bleeding from varicose veins. The second group (n = 88, 55.4%) - surgical - included patients who were operated with the aim to prevent bleeding from varicose veins. Data from 139 patients were available for final analysis of treatment outcomes. When comparing the homogeneity of the studied groups and subgroups according to the primary clinical, anamnestic and endoscopic data using the chi-square criterion, homogeneity was detected ($p > 0.05$) by sex (Chi-square = 0.00, p = 0.9), age (W = 4226.0, p = 0.6), the form of portal hypertension (Chi-square = 1.58, p = 0.2), the degree of varicose veins of the esophagus (Chi-square = 1.17, p = 0.3), the presence of varicose veins in the stomach (Chi-square = 0.00, p = 0.9), the degree of portal gastropathy (Chi-square = 0.00, p = 0.9), the presence of red marks on the mucosa of varicose veins (Chi-square = 0.91, p = 0.3).

In the analysis of the frequency of bleeding that occurred before primary treatment, by conducting a one-way analysis using the chi-square test, it was found that in patients with varicose veins of the esophagus grade 3 (74%) (Chi-square = 12,17, $p < 0.001$) in combination with varicose veins along the great curvature of the stomach (68%) (Chi-square = 4.65, p = 0.03) and the presence of red marks on

the mucosal surface of varicose veins (63.2%) (Chi-square = 4, 47, p = 0.03) bleeding occurs statistically significantly more often (p <0.05). A logistic regression model was constructed and a multifactor analysis was performed, which revealed that with the progression of the varicose veins degree, red marks on the varicose veins mucosal surface and clinical manifestations of hypersplenism, the risk of bleeding before primary intervention increases (AUC 95% VI 0.7-0.8), p <0.001).

When comparing the frequency of variceal bleeding recurrence after prophylactic treatment in the studied patients, it was found, that in patients of the endoscopic treatment group, bleeding occurred less frequently (Chi-square = 15.69, p <0.001). When comparing the effectiveness of the proposed methods of treatment, it was found that the endoscopic method as a prevention of variceal bleeding recurrence is more effective (p = 0.012 by the Kaplan - Mayer`s method). The median survival for the endoscopic method during the observation period was not reached. The median survival for the surgical method was 55 (95% CI 36 ÷ ∞). There was a decrease in the frequency of variceal bleeding recurrence when using endoscopic variceal band ligation to 6.5 ± 3.1% compared with porto-systemic shunting (recurrence of bleeding in 31.4% ± 8.3% (Chi-square = 13.02, p = 0.001)), and with disconnection operations (recurrence of bleeding in 85.7 ± 13.2% (Chi-square = 16.78, p <0.001)). With porto-systemic shunting, the incidence of bleeding was statistically significantly lower than with disconnection operations (Chi-square = 6.03, p = 0.04).

It was found that the use of endoscopic treatment before surgery can reduce (p = 0.03 according to Fisher's exact criterion) the chances of variceal bleeding recurrence (OR = 0 (95% CI 0% ÷ 0.97%)) compared with the use of only the surgical method initially.

It was found that the use of primary prevention can reduce (p <0.001 by Fisher's exact test) the chances of bleeding from varicose veins compared with the use of secondary prevention (OR = 0.13 (95% CI 0.03% ÷ 0.42%)).

When comparing the frequency of bleeding depending on the chosen method of preventive treatment in the studied patients, no significant difference between endoscopic and surgical methods was found (Chi-square = 3.53, p = 0.06). This gives us reason to believe that these two methods are equally effective as the primary prevention of bleeding from varicose veins in children with portal hypertension.

When comparing the frequency of recurrence of bleeding from varicose veins depending on the chosen method of preventive treatment in the studied patients, it was found that after endoscopic treatment recurrence of bleeding occurred less frequently (Chi-square = 6.64, p = 0.01). This gives us reason to believe that the endoscopic method is more effective as a secondary prevention of bleeding from varicose veins in children with portal hypertension. There was a decrease in the incidence of recurrence of bleeding using endoscopic ligation to 14.8 ± 6.8% compared with dissection operations (recurrence of bleeding in 85.7 ± 13.2%, p = 0.004). There was no statistically significant difference in the frequency of variceal bleeding recurrence using endoscopic variceal band ligation (recurrence of bleeding in 14.8 ± 6.8%) and porto-systemic shunting (recurrence of bleeding in 40.9 ± 7.4%) was not detected (p = 0.1). There was no statistically significant difference in the frequency of recurrence of bleeding from varicose veins when using porto-systemic shunting and disconnection operations (p = 0.2).

When comparing the frequency of eradication depending on the method of primary preventive treatment in the studied patients using the chi-square criterion, it was found that using the endoscopic method lets achieve the esophageal variceal eradication more often (Chi-square = 34.13, p <0.001). The comparison showed that recurrence-free survival did not differ for endoscopic and surgical treatments (p = 0.55 by the Kaplan-Mayer method).

Using the McNemar test (based on the Yates Amendment), it was statistically established that endoscopic and surgical treatments were equally effective in achieving regression of stomach varices (Chi-square = 0.01, p = 0.9). If complete regression was not achieved, on average, the degree of stomach varices

decreases equally effectively (Chi-square = 0.67, p = 0.7) both in endoscopic (Chi-square = 13.11, p = 0.004) and in surgical treatment (Chi-square = 19.96, p <0.001).

The end result of successfully performed surgical treatment is a significant increase in the level of platelets (TW = 900.0, p = 0.004) and leukocytes (TW = 1112.0, p = 0.04) and a significant decrease in the volume of the spleen in the follow up period (TW = 1858.0, p = 0.02). Even with a successful course of esophageal variceal band ligation, the level of platelets (T = 0.44, p = 0.66) and leukocytes (T-W = 1069.0, p = 0.37), as well as the volume of the spleen do not change significantly (T-W = 578.0, p = 0.43). In patients treated with both treatments, a significant increase in platelet count (Friedman chi-squared = 14.889, p <0.001) and white blood cell count (Friedman chi-squared = 8.6667, p = 0.01) and a decrease in spleen volume (p = 0.001 according to the results of rANOVA) was observed when endoscopic ligation was chosen as the primary method. In patients who firstly underwent surgery, a significant increase in platelet counts (Friedman chi-squared = 5.6782, p = 0.058) and leukocytes (Friedman chi-squared = 1.9091, p = 0.385) and a decrease in spleen volume were generally not achieved. chi-squared = 3.9155, p = 0.14) due to complications associated with the functioning of shunts. However, there was a tendency to increase the platelets count (p = 0.047) after endoscopic treatment compared with the platelets count before surgery in patients in this group.

Statistical analysis revealed that complications after endoscopic treatment were less common than complications after surgery (Chi-square = 31.27, p <0.001). Complications after endoscopic variceal band ligation were found to occur less frequently than complications after porto-systemic shunting (Chi-square = 26.30, p <0.001) and disconnection operations (Chi-square = 7.17, p = 0.03). There was no statistically significant difference in the frequency of complications after port-system shunting and disconnection operations (Chi-square = 0.00, p = 1). The level of significance of the difference between the groups was statistically significant (Chi-square = 32.91, p <0.001). It was found that the use of endoscopic

treatment before surgery did not statistically significantly reduce (p = 0.158 according to Fisher's exact test) the chances of complications (OR = 0.21 (95% CI 0.004% ÷ 1.68%)) after surgery. When calculating the absolute risk reduction, it was found that when using only the surgical method, the risk of postoperative complications increases by 26% (AAR = 26%) (95% CI -0.482 - -0.038).

Based on the analysis, we can conclude that it is necessary to timely diagnose portal hypertension and varicose veins in children and use prophylactic treatment in order to prevent bleeding. Particular attention should be paid to patients with increasing of the esophageal and stomach varices degree, the appearance of red marks on the variceal mucosal surface and the emergence of clinical manifestations of hypersplenism. It is necessary to carry out primary variceal bleeding prevention in children with portal hypertension, without waiting for a bleeding episode. When performing primary and secondary bleeding prevention, preference should be given to endoscopic variceal band ligation or porto-systemic shunting. Disconnection operations should be performed in uncontrolled bleeding cases that cannot be stopped conservatively or endoscopically, or in cases where porto-systemic shunting cannot be performed due to anatomical features. Endoscopic variceal band ligation is more effective in achieving eradication of esophageal varices along with surgical treatment because it has a direct effect on varicose veins. Endoscopic and surgical treatments are equally effective in achieving gastric varices regression. At endoscopic ligation complications not only occur less often, but also have a lower degree of severity. In general, it is a completely safe preventing method that can be used in the treatment of portal hypertension. Because endoscopic ligation does not affect the pressure in the portal system, it does not affect platelet and white blood cell counts, and spleen volume, unlike surgery. From all the above we can conclude that it is impossible to reduce the clinical manifestations of hypersplenism and splenomegaly without portal system decompression. In the event of hypersplenism and splenomegaly, sooner or later the question of surgical treatment, in particular porto-systemic shunting, will arise. To increase the efficiency of porto-systemic

shunting, it should be supplemented with endoscopic variceal band ligation. Moreover, the course of endoscopic variceal band ligation should be performed before surgery.

The scientific novelty of the study was that for the first time a study of a group of children in need of endoscopic prevention of bleeding from varicose veins in the treatment of portal hypertension. Based on the study of morpho-functional features of varicose veins of the esophagus and stomach, the use of endoscopic prevention methods depending on the nature of the clinical course of portal hypertension in children is justified. For the first time, the endoscopic classification of varicose veins in children was adapted in order to improve the quality of diagnosis and identify clear signs that will indicate the need for prevention of varicose veins in portal hypertension. For the first time, based on the evaluation of the effectiveness of endoscopic and surgical methods, the indications for the options of primary and secondary prevention of bleeding in children with portal hypertension were optimized. For the first time, the feasibility and indications for screening endoscopy were investigated in order to detect high-risk varicose veins in children with portal hypertension. For the first time, the effectiveness of the proposed options for endoscopic treatment of portal hypertension in children was evaluated. Factors influencing the occurrence of complications, which should be taken into account when choosing the method of primary and secondary prevention of bleeding from varicose veins in order to reduce mortality and improve the quality of life of patients.

Key words: portal hypertension, varicose veins, variceal bleeding, endoscopic ligation, porto-systemic shunting, primary bleeding prevention, secondary bleeding prevention.

ЗМІСТ:

Перелік умовних позначень, символів, одиниць вимірювання, скорочень……....26

Вступ……27

РОЗДІЛ 1. Аналітичний огляд літератури ……..34

1.1. Поняття портальної гіпертензії. Класифікація. Причини виникнення …… 34

1.2. Анатомія венозної системи стравоходу та шлунку. Класифікації варикозно розширених вен стравоходу та шлунку. Портальна гастропатія..…….....36

1.3. Прогностичні критерії ризику виникнення кровотечі з варикозно розширених вен. Скринінгова ендоскопія та первинна профілактика варикозних кровотеч у дітей……41

1.4. Гостра кровотеча з варикозно розширених вен. Вторинна профілактика варикозних кровотеч у дітей……55

РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження……63

2.1. Загальна характеристика дослідження……63

2.2. Загальна характеристика пацієнтів та розпорділ їх на групи..65

2.3. Методи дослідження……..69

2.3.1. Лабораторні методи дослідження……70

2.3.2. Ультразвукове дослідження…….71

2.3.3. Езофагогастродуоденоскопія……72

2.3.4. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням……80

2.3.5. Біопсія печінки……81

2.4. Ендоскопічне профілактичне лікування……..83

2.5. Хірургічне профілактичне лікування……...86

2.6. Статистичні методи……..94

РОЗДІЛ 3. Результати дослідження ……96

3.1. Прогностичні критерії виникнення кровотечі до первинного втручання…….96

3.1.1.Частота виникнення кровотечі залежно від форми портальної гіпертензії…….96

3.1.2. Частота виникнення кровотечі залежно від ендоскопічної картини……97

3.1.3. Частота виникнення кровотечі залежно від наявності синдрому гіперспленізму…….101

3.1.4. Дослідження впливу багатьох факторів на виникнення кровотечі до первинного втручання…….102

3.2. Порівняння однорідності досліджуваних груп пацієнтів…....107

3.3. Дослідження видів виконаних втручань у досліджуваних пацієнтів……110

3.4. Порівняння ефективності методів профілактики кровотеч..113

3.5. Порівнянняефективності первинної і вторинної профілактики кровотеч…….118

3.6. Порівняння ефективності ендоскопічного та хірургічного методів у досягненні ерадикації ВРВ стравоходу та регресії ВРВ шлунку……122

3.7. Ефективність ендоскопічного та хірургічного профілактичного лікування в подоланні спленомегалії та синдрому гіперспленізму……129

3.8. Аналіз виникнення ускладнень на етапах лікування……..139

ВИСНОВКИ……145

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…… 148

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……...150

ДОДАТОК А. Список публікацій здобувача за темою дисертації…….167

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Абревіатура	Значення
ПГ	портальна гіпертензія
ВРВ	варикозне розширення вен
ШКК	шлунково-кишкова кровотеча
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ЕГДС	езофагогастродуоденоскопія
УЗД	ультразвукове дослідження
КТ	комп’ютерна томографія
НДСЛ	Національна дитяча спеціалізована лікарня
ДПК	дванадцятипала кишка
ПСШ	порто-системне шунтування
ІПП	інгібітори протонної помпи

ВСТУП

Актуальність

Варикозне розширення вен (ВРВ) стравоходу присутнє у 40-60% пацієнтів з печінковою формою портальної гіпертензії (ПГ) [D'Amico G. et al., 1997]. Та в 95% випадків з тромбозом ворітної вени при допечінковій формі портальної гіпертензії [Giouleme O. Et al., 2013]. Розрив ВРВ стравоходу та шлунку, як ускладення ПГ, - часта причина кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей [Attard T.M. et al., 2017]. Летальність від гострої кровотечі, пов'язаної з розривом ВРВ стравоходу та шлунку у дітей, залишається високою 5-19%, незважаючи на залучення сучасних методів хірургічного та ендоскопічного гемостазу [Reis dos Santos J.M., 2013]. Зважаючи на це, надзвичайної актуальності набуває питання вибору методу профілактики, спрямованої на запобігання виникненню кровотечі.

Езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС) – стандартна діагностично-лікувальна процедура в педіатрії для виявлення та подальшого спостереження за станом ВРВ стравоходу та шлунку, з можливістю проведення ранньої ендоскопічної ерадикації [Cardey J. et al., 2018].

Запропоновані ендоскопічні класифікації ВРВ стравоходу та шлунку в дорослому віці не мають єдиних обгрунтованих ознак поділу за ступенями та визначенням маркерів високого ризику кровотечі з них [Jeanniard-Malet O. et al., 2017; Philips C.A. et al., 2016; Duche M. et al., 2015; Tajiri T. et al., 2010]. Крім того, не існує єдиної ендоскопічної класифікації ВРВ, яка була б перевірена або стандартизована для дитячого віку [D'Antiga L. et al., 2015].

Питання про доцільність скринінгової ендоскопії у дітей з метою виявлення ВРВ з високим ризиком виникнення кровотечі залишається відкритим [Squires R.H. et al., 2014, Verdaguer D.S. et al., 2016; D'Antiga L. Et al., 2012].

Концепція первинної профілактики кровотеч з ВРВ при ПГ у дітей, в сучасній літературі не знаходить повної підтримки з декількох причин: 1)

відсутність даних, що дозволяють чітко окреслити ендоскопічні характеристики ВРВ стравоходу та шлунку з високим ризиком кровотечі, що виправдовує первинну профілактику при ПГ; 2) ефективність та безпечність застосування β-блокаторів, які широко застосовуються у дорослих; 3) низька летальність від першого епізоду кровотечі у дітей [Duche M. et al., 2017; Ling S. C. Et al., 2011; Shneider B.L. et al., 2016; Molleston J.P., 2013, Duche M. et al., 2017; Pimenta J.R. et al., 2017; Jeanniard-Malet O. et al., 2017; Verdaguer D.S. et al., 2016].

Відповідно до всесвітніх рекомендацій має завжди проводись вторинна профілактика варикозних кровотеч при ПГ у дітей [Shneider B.L., 2012]. Проте досі ведуться дослідження з метою визначення найбільш оптимального методу та етапності вторинної профілактики у дітей.

Широке застосування хірургічних методів лікування, як варіанту вторинної профілактики та вивчення віддалених результатів, призвело до формування розуміння причин та наслідків змін портопечінкової перфузії у дітей з ПГ [Кривченя Д. Ю., 2014; Годік О. С., 2014]. Але залишається відкритим питання вибору строків та варіанту оперативного лікування з метою збереження функціонального стану та портальної перфузії печінки у дітей [Дубровін О. Г., 2017; Соручан В.П., 2017; Lin L. L. et al., 2017].

Ендоскопічне лігування і склеротерапія можуть бути однаково ефективними методами. Дискутабельним залишається питання щодо вибору послідовності та варіантів ендоскопічного лікування, як методу, який за результатом є тимчасовим та не впливає на патофізіологічні ланки і не усуває причину можливих кровотеч з ВРВ стравоходу та шлунку. Поряд з тим використання цих методів є важливим містком в ланцюгу надання допомоги хворим з ПГ [Pimenta J.R. et al., 2017; Mahmud S. et al., 2017; Kim S.J. et al., 2013; Kang K.S. et al., 2013; Zargar S.A., 2002].

Вибір оптимальної лікувальної тактики, визначення часу початку лікування, забезпечення довготривалого результату, профілактика

ускладнень, особливо у дітей раннього віку, залишаються відкритими питаннями та визначають актуальність обраної теми дослідження.

Мета дослідження: покращення результатів лікування портальної гіпертензії у дітей шляхом розробки і вдосконалення методів ендоскопічної профілактики кровотеч з варикозно розширених вен та оптимізації хірургічної тактики.

Об'єкт дослідження: діти з портальною гіпертензією.

Предмет дослідження: варикозно розширені вени стравоходу та шлунку у дітей, спричинені портальною гіпертензією.

Характер дослідження: одноцентрове проспективне когортне нерандомізоване клінічне дослідження.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз факторів, що впливають на частоту виникнення первинної кровотечі з ВРВ стравоходу та шлунку у дітей з ПГ до початку лікування.

2. Проаналізувати частоту виникнення рецидивів кровотеч з ВРВ стравоходу і шлунку після ендоскопічного та хірургічного методів лікування ПГ у дітей.

3. Дослідити доцільність застосування первинної профілактики кровотеч з ВРВ у дітей з ПГ.

4. Вивчити ефективність запропонованих методів лікування в ерадикації ВРВ стравоходу та регресію ВРВ шлунку при ПГ у дітей.

5. Оцінити вплив методів ендоскопічного та хірургічного лікування ПГ у дітей на показники периферійної крові та об'єму селезінки.

6. Оцінити ефективність проведення етапної профілактики кровотеч з ВРВ у дітей з ПГ за допомогою комбінації ендоскопічних та хірургічних методів лікування.

Наукова новизна дослідження:

1. Вперше проведено дослідження групи дітей із застосуванням ендоскопічної профілактики кровотеч з варикозно розширених вен на етпах лікування портальної гіпертензії.

2. На підставі вивчення морфо-функціональних особливостей стану варикозно розширених вен стравоходу та шлунку залучено методи ендоскопічної профілактики в залежності від характеру клінічного перебігу портальної гіпертензії у дітей.

3. Вперше введено поняття первинної та вторинної профілактики кровотеч з варикозно розширених вен в алгоритм лікування дітей з портальною гіпертензією.

4. Вперше визначені ознаки анатомо-морфологічних змін варикозно розширених вен у дітей, що дозволило підвищити якість діагностики та вибору методу проведення профілактики варикозних кровотеч при портальній гіпертензії.

5. Вперше на підставі оцінки ефективності застосування ендоскопічних та хірургічних методів були диференційовані показання до варіантів первинної та вторинної профілактики кровотеч у дітей з портальною гіпертензією.

6. Вперше була доведена доцільність скринінгової ендоскопії з метою виявлення варикозно розширених вен високого ризику у дітей з портальною гіпертензією.

7. Доведена ефективність запропонованих варіантів ендоскопічного лікування ускладнень портальної гіпертензії у дітей. Визначені чинники, що впливають на появу кровотеч, які повинні враховуватись при виборі методу попередження кровотеч з варикозно розширених вен з метою зниження летальності та покращення якості життя пацієнтів.

Практичне значення роботи: результати дослідження будуть використані в навчальному процесі на кафедрах дитячої хірургії, педіатрії, в практиці охорони здоров’я шляхом розробки і затвердження адаптованої клінічної настанови, яка буде ґрунтуватись на принципах доказової

медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, а також Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дітям з метою створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги дітям з портальною гіпертензією. На основі розробленого і впровадженого клінічного протоколу в закладах охорони здоров'я будуть розроблені локальні протоколи медичної допомоги, що визначають взаємодію структурних підрозділів лікарні і медичного персоналу. Заходи зі своєчасного виявлення загрози кровотечі з варикозно розширених вен, своєчасного та адекватного профілактичного лікування, що спрямоване на попередження виникнення кровотечі або її рецидивів, у дітей з портальною гіпертензією, що дозволять суттєво зменшити захворюваність та летальність, поліпшити якість, а також зменшити витрати на медичну допомогу цих пацієнтів.

Публікація результатів дослідження

За темою дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових робіт у виданнях ДАК, в тому числі 4 статей (1 стаття у періодичному науковому виданні іншої держави, яке індексується у науковометричній базі Scopus). Результати дослідження доповідались на 8 вітчизняних та зарубіжних форумах, симпозіумах та конференціях.

Доповіді:

1. Виступ на X симпозіумі "Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія" з публікацією тез по темі: «Ендоскопічне лігування варикозно розширених вен стравоходу у дітей» / (курорт Коблево, 13-14 вересня 2018 року);
2. Виступ на науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої гепатології» на тему: «Питання діагностики і вибору тактики лікування портальної гіпертензії у дітей» / (м. Київ, 13-14 вересня 2019 року);

3. Виступ на XI симпозіумі “Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія” з публікацією тез по темі: «Досвід використання ендоскопічного лігування варикохзно розширених вен з метою профілактики кровотеч у дітей з портальною гіпертензією» / (курорт Коблево, 19 вересня 2019 року);
4. Виступ на VII науковій конференції «Мініінвазивна хірургія та урологія дитячого віку» на тему: «Лігування варикозно розширених вен стравоходу» / (м. Київ, 20 вересня 2019 року);
5. Виступ на міжнародній конференції European Society of Gastrointestinal endoscopy «ESGE Days 2021» з публікацією тез натему: «The place of endoscopic variceal band ligation in the Treatment of children with prehepatic portal hypertension» / (он-лайн, 25-27 березня 2021);
6. Виступ на науково-практичній конференції «Актуальні питання ендоскопії» на тему: «Місце ендоскопічного лігування у лікуванні дітей з портальною гіпертензією» / (он-лайн, 13-14 травня 2021 року);
7. Виступ на І українському конгресі керівників дитячих обласних лікарень «Актуальні питання організації педіатричної служби провідних багатопрофільних лікарень» на тему: «Ендоскопічні операції у дітей: унікальний досвід відділення ендоскопії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України» / (м. Київ, 20-21 травня 2021 року);
8. Виступ на світовому конгресі Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition «6th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition» з публікацією тез на тему: «Endoscopic variceal ligation versus shunt surgery in variceal bleeding prevention in children with portal hypertension / (он-лайн, 02-05 червня 2021 року).

Об’єм та структура дисертаційної роботи

Робота викладена на 169 сторінках друкованого тексту та складається з переліку скорочень, вступу, 3-х розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатку А.

Праця включає в себе 37 таблиць, 16 рисунків, 9 графіків. Перелік використаної літератури включає в себе 119 джерела (1 кирилецею та 118 латинецею), в тому числі 118 іноземних.

Особистий внесок здобувача

Дисертаціна робота є особистою працею автора та виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Дубровіна Олександра Глібовича. На основі проведеного автором аналітичного огляду літератури визначена актуальність проблеми. Спільно з науковим керівником сформульована тема, мета роботи, завдання та основні напрямки досліджень. Дисертантом розроблений дизайн дослідження, критерії включення, не включення в дослідження, набір та розподіл пацієнтів на групи. Здобувач самостійно виконував всі ендоскопічні діагностичні та терапевтичні втручання, брав безпосередню участь у клінічному обстеженні кожного пацієнта, хірургічних втручаннях та постендоскопічному та післяопераційному лікуванні пацієнтів у відділеннях діагностики та ургентної хірургії НДСЛ «ОХМАТДИТ». Автор самостійно виконував збір клінічних та інструментальних даних, їх статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію результатів дослідження. Дисертантом самостійно сформульовані висновки, написано всі розділи та оформлено дисертацію.

РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Поняття портальної гіпертензії. Класифікація. Причини виникнення.

Портальна гіпертензія гемодинамічно визначається як патологічне збільшення градієнта портального тиску або різниця тиску між ворітною і нижньою порожнистою веною. Клінічно значуща ПГ діагностується, коли з'являються клінічні прояви захворювання або градієнт портального тиску перевищує 10 мм рт. ст. [1]. Ця гемодинамічна аномалія пов'язна з найбільш важкими ускладненнями цирозу, включаючи асцит, печінкову енцефалопатію та кровотечу з стравохідно-шлункових вен [2].

Збільшення тиску у ворітній вені безпосередньо визначається як кровотоком через портальну систему, так і резистентністю судин до цього кровотоку. На анатомічному рівні це призводить до порушень відтоку з печінкової вени, захворювань печінки та обструкції ворітної вени. Збільшення портального тиску індукує розвиток колатералей: вен стравохідно-шлункового переходу та сплено-реальних вариксів [3].

Вивчення причин та механізмів розвитку ПГ необхідне для вибору найбільш оптимальної лікувальної тактики [4].

В залежності від причин, що викликають ПГ, виділяють циротичну та нециротичну ПГ. Нециротична ПГ описує групу розладів, при яких розвивається ПГ, незважаючи на відсутність цирозу. У педіатрії найчастішою причиною нециротичної ПГ є допечінкова обструкція ворітної вени, яка є причиною до однієї третини від усіх ВРВ стравоходу у дітей [5]. Причиною циротичної форми ПГ є цироз печінки будь-якої етіології.

В залежності від рівня перешкоди кровотоку розрізняють допечінкову, печінкову та надпечінкову форми ПГ. Двома основними причинами допечінкової форми ПГ є кавернозна трансформація та тромбоз ворітної вени. Кавернозна трансформація є вродженою ідіопатичною ангіоматозною мальформацією. Тромбоз ворітної вени може виникати після операцій на печінці та бути спричинений катетеризацією пупкової вени в період

новонародженості, омфалітом, вродженою тромбофілією, пов'язаною з недостатністю протеїну С або S, недостатністю антитромбіну або іншими розладами системи згортання крові. Стиснення ворітної вени пухлинами є надзвичайно рідкісною причиною допечінкової форми ПГ у дітей [6-8]. Допечінкова форма ПГ відносно рідкісна у західних країнах та є головною причиною ПГ у дітей в країнах, що розвиваються (54% випадків). Вона є причиною більшості кровотеч з верхніх відділів ШКТ у дітей (68-84%) [9,10].

Цироз печінки є основною причиною печінкової форми ПГ. Цироз печінки у дітей, на відміну від дорослих, викликає атрезія жовчовивідних шляхів, аутоімунний гепатит, вірусні гепатити В і С, токсичний гепатит, вроджений фіброз печінки, а також метаболічні розлади (хвороба Вілсона, гемохроматоз, кістозний фіброз тощо). Надпечінкова форма ПГ спричинюється синдромом Бадда-Кіарі та правосторонньою серцевою недостатністю [11].

ВРВ стравоходу присутнє в 30-40% компенсованих випадків та 60% декомпенсованих пацієнтів з печінковою формою ПГ [12,13]. У пацієнтів з допечінковою формою ПГ ВРВ стравоходу присутні у від 90% до 95% пацієнтів, ВРВ шлунку - у від 35% до 40% [14]. При цьому у пацієнтів, у яких не відзначаються ВРВ під час первинної ендоскопії, за даними опублікованих досліджень щорічна частота появи нових ВРВ становить 5-10% [15,16].

Розрив ВРВ стравоходу - найчастіша причина виникнення кровотечі з верхніх відділів ШКТ у дітей [17]. Смертність від гострої варикозної кровотечі, незважаючи на досягнення в області лікування, залишається доволі високою (5% -19%) [18,19]. Одна третина смертей у пацієнтів з біліарною атрезією до трансплантації печінки спричинюється варикозною кровотечею [3].

ЕГДС є золотим стандартом в педіатрії для визначення та подальшого спостереження ВРВ стравоходу, яка також дозволяє провести раннє ендоскопічне лікування шляхом лігування або склерозування [20,21].

Оскільки бракує даних про ПГ у дітей, педіатричні пацієнти ведуться відповідно до протоколів, розроблених для дорослих, незважаючи на різні етіологічні та фізіологічні аспекти. Крім того, існує дуже мало даних про ефективність первинної профілактики варикозних кровотеч у дітей, як неселективними b-адреноблокаторами, так і ендоскопічними методами. Крім того, не існує єдиної ендоскопічної класифікації ВРВ, яка була б перевірена або стандартизована у дітей. Це, безумовно, має бути першим кроком назустріч єдиній оцінці ендоскопічних знахідок серед різних дослідників [22,23].

1.2. Анатомія венозної системи стравоходу та шлунку. Класифікації варикозного розширення вен стравоходу та шлунку. Портальна гастропатія.

Венозний відтік від стравоходу виглядає як анастомоз між системою верхньої порожнистої та ворітної системи. Схематично кров з дистальної третини стравоходу відтікає у ліву шлункову вінцеву вену та у праву шлунково-чепцеву вену. Є деякий відтік у ниркові вени та, меншою частиною кровотоку, через короткі шлункові вени в селезінку. Шлункова вінцева та нижня брижова вени зазвичай впадають у селезінкову вену. Інколи верхня та нижня брижова вени з‘єднуються між собою. Коротка ворітна вена формується злиттям селезінкової та верхньої брижової вени. Кров від верхньої та середньої третин стравоходу зазвичай відтікає у непарну та напівнепарну вени. Також є деякий відтік у нижні міжреберні, бронхіальні і вертебральні вени [24].

Венозна система стравоходу складається з: • внутрішніх вен, включаючи підепітеліальні сплетіння, що знаходяться у власній пластинці слизової оболонки, підслизового сплетіння вен і перфорантів, які поєднують два сплетіння, зрештою впадаючі у зовнішні вени;

• зовнішні вени (близько 20 у кількості утворюються, шляхом поєднання венозних груп);

• вени, які супроводжують блукаючі нерви, що проходять у адвентиціальному шарі стінки стравоходу [24].

Найважливішою є група підепітеліальних вен - це вони переважають у дистальному відділі стравоходу, проходячи поздовжньо. Ці повздовжні вени закінчуються безпосередньо в глибоких підзалозистих венах верхньої шлункової стінки, сприяючи, через поверхневе розташування, легкому виникненню кровотечі. Під час ПГ розвивається значний колатеральний кровообіг: підвищений кровотік від власне стравохідних і бронхіальних судин - і опір кровотоку в м'язовому шарі стравоходу - сприяють підвищенню тиску, що призводить до розширення та дислокації вени, утворюючи варикоз. Коли сплетіння підепітеліальних і підслизових вен розтягуються, вони утворюють "інтраепітеліальні варикси", що є пов'язаними з ризиком розриву варикозної вени та виникненням кровотечі [24].

Існує багато класифікацій ВРВ стравоходу. Найбільш об’ємною та ґрунтовною є класифікація Японського Співтовариства Портальної Гіпертензії, прийнята у 1980 році. Вона враховує місце розташування вен стравоходу та шлунку, форму ВРВ, колір ВРВ, наявність червоних знаків на поверхні слизової ВРВ [24,25].

Базуючись на цій класифікації, а також додаючи новий орієнтир – просвіт стравоходу, - у 1987 році Pagliaro та інші запропонували нову класифікацію, відому як Italian Liver Cirrhosis Project Classification. Ця класифікація налічує три ступені. Перша ступінь – малі вени – маленькі прямі ВРВ. Друга ступінь – середні вени – збільшені, звивисті ВРВ, що займають менше однієї третини просвіту стравоходу. Третя ступінь – великі вени – вузлуваті ВРВ, що займають більше однієї третини просвіту. Також відмічається блакитний або синюшний колір та наявність червоних знаків [24,26].

Варто зауважити, що класифікація ВРВ у дітей ще не стандартизована. Дослідження D'Antiga et al. нещодавно продемонстрували, що коли мова йде

про дослідження щодо показань до лікування ВРВ у дітей, використання 3-х ступеневої класифікації проти 2-х ступеневої є надзвичайно актуальним [22].

Британське Співтовариство Дитячої Гастроентерології, Гепатології та Харчування пропонує 3-х ступеневу класифікацію ВРВ у дітей. Перший ступінь – вени, що незначно виступають в просвіт стравоходу та спадаються при інсуфляції повітря. Друга ступінь – вени, що знаходяться між першим та третім ступенем (виступають у просвіт стравоходу менше, ніж на 1/3 його). Третя ступінь – достатньо великі вени, що виступають у просвіт стравоходу більше, ніж на 1/3. Також описують такі ознаки, як червоні плями та судини судин [27]. Вказівки робочої наради конвенції Baveno V щодо діагностики та лікування портальної гіпертензії також пропонують 3-х ступеневу класифікацію ВРВ [28].

Jeanniard-Malet та інші [29] у своєму дослідженні клінічної практики застосування первинної профілактики варикозних кровотеч у дітей використовують класифікацію ВРВ по Cales [24, 30], розроблену для дорослих. Вона також налічує три ступені та орієнтується на спадання вен при інсуфляції повітря та відмежування їх ділянками слизової.

Pimenta та інші [31] при оцінці доцільності виконання вторинної профілактики варикозних кровотеч ендоскопічними методами у дітей використали класифікацію другої редакції Японського Дослідницького Співтовариста Портальної Гіпертензії [32]: I ступінь (малий калібр) - невеликі ВРВ, не звивисті; II ступінь (середній калібр) - трохи збільшені і звивисті ВРВ, що займають менше третини просвіту стравоходу; III ступінь(великий калібр) - вузлуваті ВРВ, подібні до намиста, займають більш ніж третину просвіту стравоходу. У хворих з ВРВ різного розміру, ступінь ВРВ виставлявся по венам найбільшого калібру. Незалежно від обраної класифікації, було виявлено, що ступінь варикозу може бути оцінений суб'єктивно [33].

Етіологія ВРВ шлунку менш зрозуміла ніж стравоходу. ВРВ спостерігаються у 18% -70% пацієнтів з ПГ і є імовірним джерелом кровотеч

в 10% -36% хворих з гострою варикозною кровотечею. Ізольовані ВРВ шлунку, без зв’язку зі стравохідними венами, відмічаються у 5% -12% пацієнтів з ПГ [28, 34].

Вони також часто зустрічаються у пацієнтів з нециротичною ПГ, особливо з тромбозом селезінкової вени. ВРВ шлунку частіше, ніж вени стравоходу, пов'язані з виникненням спонтанних шунтів, зазвичай зі сплено-ренальними шунтами, і їх тактика ведення сильно відрізняється від вен стравоходу [34].

ВРВ шлунку в більшості джерел [29, 35,36] класифікують за класифікацією Sarin [37,38], яка базується на основі розташування та напряму кровотоку: GOV1 (стравохідно-шлункові вени) найчастіше зустрічаються (74% всіх шлункових вен) і складаються з ВРВ стравоходу, що простягаються вздовж малої кривизни шлунку; GOV2 є продовженням ВРВ стравоходу вздовж великої кривизни шлунку поблизу дна; IGV1 є ізольованими шлунковими венами, локалізованими в дні без будь-яких зв’язків з венами стравоходу. Вони виникають із сплено-ренальних або шлунково-ренальних шунтів, де судини, що їх живлять, походять від селезінкового судинно-нервового пучка і впадають у ліву ниркову вену через вени кардії або дна шлунку. GOV2 і IGV1 іноді разом називають "фундальні вени". IGV2 є ізольованими ВРВ шлунку, які присутні де завгодно, окрім дна, що впадають схожим чином у ліву ниркову вену, але з множинними притоками. Повідомляється, що фундальні вени (GOV2 і IGV1), хоч і менш поширені, ніж вени GOV1, наявні у 80% пацієнтів з кровоточею з ВРВ шлунку [34].

Hashizume та інші [39] запропонували альтернативну класифікацію шлункових вен, засновану на ендоскопічних даних, що враховує їх форму, місце розташування і колір, також відмічається наявність глянцевого, тонкостінного локального почервоніння на вені, що називається червоними плямами, як маркер ризику виникнення майбутньої кровотечі.

Портальна гастропатія важлива, але недооцінена? причина захворюваності у пацієнтів з циротичною або нециротичною ПГ. Портальна

гастропатія зустрічається від 20% до 75% пацієнтів з ПГ: легкого ступеня – від 20% до 75% випадків, тяжкого – від 9% до 46% [40].

Частота та тяжкість портальної гастропатії залежить від тяжкості портальної гіпертензії, яка визначається багатьма параметрами, включаючи градієнт тиску печінкових вен, стравохідний внутрішньо судинний тиск, наявність та розмір вен стравоходу. Портальна гастропатія значно частіше зустрічається у пацієнтів з варикозом стравоходу та шлунку, ніж у тих, в кого є тільки варикоз стравоходу. Тяжкість портальної гастропатії збільшується у пацієнтів з тромбоцитопенією або спленомегалією [40].

Патогенез портальної гастропатії недостатньо зрозумілий. Гемодинамічні зміни, особливо підвищений портальний тиск, є основною причиною її розвитку, тому що портальна гастропатія розвивається лише при наявності ПГ. Це підтверджується зникненням ерозивного гастриту при успішному хірургічному шунтуванні у пацієнтів з цирозом печінки. Однак, ПГ не може бути єдиним чинником виникнення портальної гастропатії, оскільки багато пацієнтів з ПГ не мають портальної гастропатії. Гемодинамічні зміни у пацієнтів з ПГ призводять до гіпердинамічного припливу крові зі зміною кровотоку слизової оболонки шлунку, тобто ведуть до активації цитокінів, факторів росту і гормонів, які увічнюють цей гіпердинамічну шлункову циркуляцію [20]. Перевантаженість судин при портальній гастропатії змінює мікроциркуляцію шлунку, але характер і ступінь цих змін дещо суперечливий. Гіпердинамічна циркуляція при ПГ характеризується підвищенням внутрішньо печінкового судинного опору, генералізованим розширенням судин органів, зниженням середнього артеріального тиску, зниженням системної судинної стійкості, підвищенням шлункового кровотоку і, швидше за все, знижує потік крові слизової оболонки шлунку. Тобто гіпердинамічна циркуляція погіршує захисні механізми слизової оболонки шлунку, викликає виділення медіаторів запалення і гальмує фактори росту, що робить слизову оболонку шлунку більш сприйнятливою до травм і погіршує відновлення слизової оболонки.

Вразлива слизова оболонка стає схильною до кровотеч. Зниження перфузії слизової оболонки шлунку може пояснити підвищену частоту ерозій, виразок та кровотеч при портальній гастропатії. Ненормальний регуляція мікроциркуляції шлунку при портальній гастропатії може робити слизову оболонку шлунку більш вразливою до гіпоксії і більш чутливою до пошкоджуючих слизову шлунку речовин таких, як аспірин та етанол [20, 40].

Портальна гастропатія діагностується під час ЕГДС. Характерними ендоскопічними ознаками є мозаїчно-подібний малюнок або дифузна, еритематозна, подібна до бруківки слизова оболонка шлунку, що складається з дрібних полігональних ділянок, з накладеними червоними пунктирними ураженнями більше 2 мм в діаметрі та вдавленими білими межами. Червоні ураження різняться за розміром і за кольором залежно від ступеня тяжкості портальної гастропатії. Ураження коливаються від рожевих плямистих мозаїчних або подібних до шкіри змії при легкому ступені, до локалізованих невеликих ділянок інтенсивної еритеми, що нагадують висип при скарлатині, при тяжкому ступені. Ділянки уражень локалізуються переважно в тілі та дні шлунку, і рідше в антральному відділі [20, 40].

Ділення портальної гастропатії на легку та важку важливе, оскільки при тяжкому ступені виникає імовірність кровотечі. Дослідження повідомляють, що частота гострої кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на портальну гастропатію коливаються в межах від 2% до 20 % [40].

1.3. Прогностичні критерії ризику виникнення кровотечі з ВРВ. Скринінгова ендоскопія та первинна профілактика варикозних кровотеч у дітей.

Міжнародна спільнота ще не дійшла згоди щодо доцільності виконання скринінгової ендоскопії з метою виявлення ВРВ та проведення первинної профілактики, спрямованої на попередження виникнення кровотечі у дітей з ПГ. Також залишається відкритим питання про визначення прогностичних критеріїв ризику виникнення кровотечі.

Дослідження Jeanniard-Malet та інші [29] пропонує GOV1, ВРВ стравоходу 2-го ступеню з червоними знаками або ВРВ стравоходу 3-го ступеню, як прогностичні ознаки високого ризику виникнення кровотечі.

Duche та інші [35] у своїх спостереженнях за дітьми з біліарною атрезією дійшли висновку, що факторами ризику кровотечі є наявність ВРВ середнього та великого калібру, червоних знаків на поверхні слизової ВРВ, а також ВРВ шлунку, що поширюються на кардію. Вони зазначили, що первинна профілактика є корисною за наявності ВРВ шлунку GOV1 (незалежно від ступеня ВРВ стравоходу), 2-го ступеня ВРВ стравоходу з червоними знаками та 3-го ступеня ВРВ стравоходу.

Wanty та інші [41] також продемонстрували, що червоні плями, ВРВ стравоходу, що поширюються на кардію, рівень фібриногену <150 мг /Дл та портальна гастропатія є факторами ризику кровотечі внаслідок розриву ВРВ стравоходу.

Pimenta та інші [31] провели крос-секційне дослідження 103 дітей і підлітків з цирозом печінки та ПГ з метою визначення ендоскопічних та лабораторних ознак високого ризику виникнення кровотечі з ВРВ. Такими ознаками були визначені наявність ВРВ стравоходу середнього або великого калібру, портальна гастропатія, червоні плями на поверхні слизової вен стравоходу, клас В або С по Child-Pugh та гіпоальбумінемія та наявність ВРВ в шлунку.

Дослідження 2017 року [36] говорить, що первинна профілактика потребує чіткого визначення ендоскопічних ознак ВРВ з високим ризиком кровотечі. Було проаналізовано дані 1300 дітей з портальною гіпертензією різної етіології, протягом 25 років. При портальній гіпертензії незалежно від етіології ВРВ високого ризику (ВРВ стравоходу III або II ступеня з червоними знаками та/або варикозними вузлами по ходу кардії; ВРВ шлунку, ізольовані або в поєднанні зі стравохідними) знайдені у 96% випадків у дітей зі спонтанними кровотечами та у 11% дітей без кровотеч за відсутності первинної профілактики.

У дорослих незалежно від етіології портальної гіпертензії використовуються вище згадані ендоскопічні ознаки. Результати оцінки по таким самим критеріям, як і у дорослих, у багатьох дітей протягом тривалого часу, продемонстровані в численних дослідженнях [29, 31, 35, 36, 41], свідчать про можливість їх застосування у дітей. Описання ендоскопічної картини повинне включати ступінь ВРВ стравоходу, шлунку, наявність або присутність червоних знаків.

Задокументовано, що первинна профілактика знижує ризик кровотечі з 30% до 15% та покращує виживання у дорослих [2].

У дорослих первинна профілактика ШКК при ПГ застосовується широко. У суспільстві педіатрів-гастроентерологів концепція первинної профілактики кровотеч при портальній гіпертензії у дітей не знаходить повної підтримки з декількох причин: 1) відсутність даних, що дозволяють чітко окреслити ендоскопічні характеристики ВРВ стравоходу та шлунку з високим ризиком кровотечі, що виправдовує первинну профілактику при портальній гіпертензії будь-якої етіології; 2) відсутність даних відносно ефективності та безпечності первинної профілактики кровотеч бета - блокаторами, які широко застосовуються у дорослих; 3) з цієї причини необхідність використовувати, як ендоскопічні, так і хірургічні втручання на портальних судинах або транс-югулярне внутрішньо печінкове портосистемне шунтування при незначних даних про ефективність і безпечність їх застосування для первинної профілактики кровотеч у дітей; 4) думка про низьку смертність від першого епізоду кровотечі та незнання її ускладнень у дітей; 5) необхідність при атрезії жовчовивідних шляхів, найчастішій причині цирозу у дітей, трансплантації печінки у ранньому віці, яка ліквідує ПГ та термінальну печінкову недостатність [36, 42, 43].

Практичні керівництва з гепатології рекомендують, щоб кожен кожен дорослий пацієнт з цирозом печінки підлягав ендоскопічному скринінгу для виявлення ВРВ [28]. Метою такого скринінгу є виявлення пацієнтів, що потребують профілактичного лікування. У пацієнтів з відсутністю ВРВ при

початковій ендоскопії, подальші дослідження мають виконуватись для виявлення появи варикозу. Існує консенсус, що повторна ендоскопія має виконуватись кожні 2-3 роки для пацієнтів, у яких при першому огляді варикоз виявлений не був. У пацієнтів з маленькими венами повторне дослідження для виявлення прогресування варикозу повинно проводитись кожні 2 роки. А у пацієнтів з прогресуванням цирозу або наявністю червоних знаків над венами – 1 раз на рік [44].

Однак через відсутність доказів використання первинної профілактики кровотечі у педіатричних пацієнтів, необхідність ендоскопічного скринінгу залишається суперечливою [45].

Масштабне ретроспективне дослідження даних єдиного центру, який виконує трансплантації, в Сінгапурі за 20-річний період (з 1995 по 2014 роки) було проведено Beng Hui та співавторами [46] з метою визначення доцільності скринінгової ЕГДС у пацієнтів з ПГ, викликаною термінальною стадією хвороби печінки, які очікують на трансплантацію печінки. В даному дослідженні продемонстровано, що наявність ВРВ не значно впливає на терміни трансплантації. Середня тривалість від першої ендоскопії до трансплантації становила 5 міс у разі наявності ВРВ, та 8 місяців у разі їх відсутності. Проте 30 % пацієнтів з термінальною стадією хвороби печінки потребують одну або декілька ЕГДС перед трансплантацією з метою виконання ендоскопічної профілактики кровотеч з ВРВ стравоходу та шлунку. Результати показують, що частота ендоскопічного втручання, частота повторних кровотеч в інтервалі між початковою ендоскопією і можливою трансплантацією печінки, а також необхідність повторювати ЕГДС були значно вищими в групі дітей, у яких перша ЕГДС була виконана по показанням, а не в якості скринінгу. Для профілактики та лікування кровотечі з ВРВ було застосовано два основні методи: ендоскопічне лігування та склеротерапія ціаноакрилатним клеєм. Дослідження є актуальним, оскільки перше у своєму роді оцінює актуальність ендоскопії у

дітей з ПГ, спричиненою термінальною стадією хвороби печінки, які очікують трансплантацію.

Спленомегалія та, меншою мірою, гіпоальбумінемія можуть бути показниками наявності ВРВ стравоходу у дітей. Правило клінічного передбачення з використанням кількості тромбоцитів, z-індексу (z-score) розміру селезінки, і рівень альбуміну було запропоноване для прогнозування наявності ВРВ стравоходу у дітей [47]. Інший індекс Brisk використовує кількість тромбоцитів і білірубіну [48]. На цей час, однак, немає остаточної моделі прогностичної моделі, яка була б створена, як стандартний предиктор наявності ВРВ у дітей. Спленомегалія, тромбоцитопенія і ознаки печінкової недостатності інформують клініциста про те, що збільшується ризик виникнення ВРВ та кровотечі з них [47].

Witters та співавтори [23] розробили новий індекс King's variceal prediction score, який визначається за формулою (3*альбумін [мг/Дл])-(2*еквівалент розміру селезінки дорослого [см]), та може бути корисним у відборі для скринінгової ендоскопії дітей з клінічно значущими в плані виникнення кровотечі ВРВ.

Британське Співтовариство Дитячої Гастроентерології, Гепатології та Харчування [27] рекомендує проводити скринінгову ендоскопію дітям з ознаками ПГ, незалежно від віку, зі спленомегалією та гіперспленізмом (рівень тромбоцитів менше 120 Г/л).

В Чилі було проведено інтернет-опитування дитячих гастроентерологів з метою оцінити підходи лікарів до скринінгу ВРВ у дітей з ПГ та до визначення методів профілактики і лікування кровотеч з них. З 35 лікарів, що відгукнулись на опитування, 29 (83%) проводять скринінгову ендоскопію з метою визначити наявність та ступінь ВРВ у пацієнтів з клінічними проявами ПГ та 12 (34%) – у кожного пацієнта з хронічним захворюванням печінки [49]. В той же час американське багатоцентрове дослідження говорить, що 8 з 26 опитаних центрів виконують ендоскопію тільки після виникнення кровотечі у хворих на цироз з клінічною ПГ. У решті 18 центрів виконують

первинну ендоскопічну профілактику кровотеч, інтервал між ендоскопіями коливається від 6 місяців до 2 років [50].

Пацієнти з малими ВРВ без червоних знаків, в анамнезі яких відсутні кровотечі, не потребують профілактики. Тоді як ті, хто має середні і великі ВРВ і ті, що мають червоні знаки, незалежно від ступеня вен, повинні отримувати первинну профілактику кровотечі [28]. Слід уточнити, що у дітей немає доказів на користь первинної профілактики кровотеч з ВРВ стравоходу будь-якого розміру або кольору. Виконання рандомізованого контрольованого дослідження для оцінки потенційних ризиків або переваг профілактики кровотеч при ПГ є актуальним питанням світової спільноти [51,52].

Існує думка, заснована на літературних даних, що перша кровотеча з ВРВ при ПГ рідко призводить до смерті та не дає ускладнень [43]. Інші спостереження за останні 15 років, навпаки, свідчать, що така кровотеча може призводити до смерті та тяжких ускладнень [53 - 56]. Дослідження Duche та інших [36], опубліковане у 2017 році, показало, що спонтанна кровотеча супроводжується загрожуючими життю ускладненнями приблизно в 20% випадків та ризик смерті від першої кровотечі значний у дітей з цирозом печінки. Крім того, не варто недооцінювати психологічну травму, яку несе епізод тяжкої кровотечі дитині та її батькам [58]. Виходячи з цього, можна сказати, що попереджувальна терапія кровотечі при наявності ВРВ високого ризику може суттєво підвищити якість лікування та життя дітей з ПГ різної етіології.

Ендоскопічними ознаками високого ризику шлунково-кишкової кровотечі у таких дітей є ступінь ВРВ стравоходу, наявність червоних знаків над венами, наявність ВРВ шлунку із залученням кардії. У деяких дітей ознаки високого ризику виникнення кровотечі можна знайти вже під час першої ендоскопії. У інших дітей, у яких початково відсутні ознаки високого ризику розвитку кровотечі, подальші спостереження показують прогресування важкості ендоскопічних ознак портальної гіпертензії у більш

ніж 50% пацієнтів [36]. Отже, виникає питання про те чи можна виробити програму спостереження для виявлення високого ризику розвитку кровотечі з ВРВ у дітей, у яких при первинній ендоскопії ці ознаки виявлені не були. Виявлення ВРВ з високим ризиком кровотечі може бути використане для обговорення превентивного лікування та запобігання кровотечі [59].

Дискутабельним залишається питання щодо методів профілактичного лікування. В 2007 році проведено багатоцентрове опитування у 26 центрах Європи та Північної Америки. Результати цього опитування показали суттєві відмінності в тактиці ведення пацієнтів з ПГ і ВРВ у педіатричній популяції. Відносно первинної профілактики неселективними бета-блокаторами у дітей з ПГ при цирозі печінки, 3 центри завжди виконували її, 5 центрів ніколи не виконували, решта 18 виконували її в окремих випадках [50].

У 2015 році було проаналізовано дані 28 французькомовних центрів на предмет первинної профілактики кровотечі з ВРВ стравоходу у дітей з ПГ [29]. Серед цих 28 центрів 20 (71%) використовують первинну профілактику кровотечі з ВРВ у всіх дітей з ПГ, 1 (4%) використовує первинну профілактику лише у пацієнтів з муковісцидозом, решта 7 (25%) центрів відправляють своїх пацієнтів у разі необхідності в третинні центри. Стосовно обрання методу первинної профілактики, приблизно 20% центрів повідомили про використання неселективних бета-блокаторів переважно у випадках наявності ВРВ шлунку GOV1 та GOV2, незважаючи на досить суперечливі літературні дані. Всі центри надають перевагу ендоскопічним методам первинної профілактики. При цьому перевагу надають лігуванню над склеротерапією, що відповідає літературним даним, окрім тих випадків, коли застосування обладнання для лігування анатомічно неможливе. Наведені дані дозволяють припустити, що, незважаючи на відсутність наукових рекомендацій, існує мовчазний консенсус стосовно необхідності скринінгу у дітей з ПГ за допомогою ЕГДС, визначення ендоскопічних ознак високого ризику кровотечі з ВРВ, а також необхідності первинної профілактики цих вен. Переваги первинної профілактики щодо

захворюваності та смертності все ще обговорюються, оскільки проспективні дослідження важко здійснити через етичні міркування.

Дані чилійського інтернет-опитування дитячих гастроентерологів (n=35) свідчать, що 28 (80%) відповідачів використовують первинну профілактику, переважно бета-блокаторами [49].

Duche та інші повідомляють у своєму дослідженні (n=1300), що вірогідність 10-річної відсутності кровотеч після первинної профілактики при ВРВ високого ризику склала 96% при нециротичній портальній гіпертензії та 72% - при циротичній. Вірогідність 10-річної загальної виживаності – 100% та 93% відповідно. У дітей з цирозом, яким трансплантація печінки в недалекому майбутньому не потребується, за наявності ВРВ високого ризику первинна профілактика кровотеч ендоскопічними методами є найбільш підходящим вибором [36].

У 2018 році була опублікована спроба оцінки захворюваності на гостру кровотечу з ВРВ у дітей та визначити пов'язані з нею фактори в одному центрі [60]. Кінцевою метою дослідження було визначити необхідність проведення первинної профілактики варикозних кровотеч у дітей. Результати цього дослідження заповнили пробіл у літературі щодо захворюваності у дітей з гострою варикозною кровотечею і додають кілька доступних даних щодо ризику смертності. Наразі недостатньо доказів, щоб рекомендувати регулярне використання первинної профілактики у дітей. Однак це дослідження зробило великий крок на зустріч первинній профілактиці варикозних кровотеч у дітей [61].

Тим не менше, застосування склеротерапії, лігування та неселективних бета-блокаторів в якості первинної профілактики залишається суперечливим через недостатню кількість даних про ефективність та безпеку цих методів, а також про відсутність загально прийнятого консенсусу про визначення ендоскопічних ознак вен з підвищеним ризиком виникнення кровотечі. В даний час немає чітких рекомендацій з тактики лікування таких педіатричних пацієнтів [43].

Мета фармакологічної терапії у якості первинної профілактики полягає в зниженні тиску у системі ворітної вени і, таким чином, у зниженні ризику виникнення кровотеч з ВРВ. Вплив неселективних бета-блокаторів широко вивчався у дорослих з ПГ та показав зменшення портального тиску шляхом зменшення серцевого викиду і вазоконстрикції судин органів через блокаду β-1 і β-2 рецепторів. Зниження градієнту тиску печінкової вени на 20% або до <12 мм рт. ст. значно зменшує частоту варикозної кровотечі. Хоча вимірювання градієнту тиску печінкової вени може прогнозувати відповідь на лікування пропанололом - це інвазивна процедура, яка не підходить для планового моніторингу ефективності фармакологічної терапії. Тому використовують такі клінічні параметри, як моніторинг пульсу для контролю терапії неселективними бета-блокаторів. Зниження частоти серцевих скорочень на 25% від базової широко використовується серед дорослих гепатологів. Побічні ефекти та відносні протипоказання, пов'язані з бета-блокаторами, створюють деякі обмеження в їх використанні [47]. Побічна дія бета-блокаторів включає виникнення брадикардії, гіпотензії, бронхоспазму та гіпоглікемії [14].

Літературні дані підтримують ефективність фармакологічної профілактики з використанням неселективних бета-блокаторів, що запобігають виникненню першої кровотечі з ВРВ у дорослих з цирозом печінки [47]. Неселективним бета-блокаториам надають перевагу в якості первинної профілактики для малих ВРВ з високим ризиком кровотечі (Child Pugh B або C або червоні знаки) у дорослих [62]. Педіатричні клінічні дані на підримку використання неселективних бета-блокаторів є обмеженими. Більшість досліджень являють собою ретроспективні серії клінічних випадків. Немає рандомізованих контрольованих досліджень, спрямованих на оцінку клінічної ефективності та безпечності використання бета-блокаторів у дітей. Таким чином постає багато запитань щодо застосування такої профілактики у дітей. Не зрозуміло чи патофізіологія гемодинаміки у дітей з цирозом та ПГ така сама, як у дорослих. У дітей не визначені

відповідні дози бета-блокаторів тому, що немає методу, який би дозволив виміряти відповідь на лікування. Невідомо чи цільова зміна ЧСС на 25% ефективна для зниження портального тиску і ризику варикозної кровотеч у дітей. Зниження серцевого викиду бета-блокаторами може потенційно зашкодити дитині шляхом запобігання розвитку компенсаторної тахікардії під час виникнення гострої кровотечі з ВРВ [47]. Хоча одні дослідження не повідомляють виникнення побічної дії застосування бета-блокаторів у дітей з ПГ [63,64], всі потенційні ризики та побічні дії мають бути оцінені шляхом рандомізованих контрольованих досліджень [47].

У дітей ендоскопічне лігування та склеротерапія вважаються методами вибору при лікуванні та попередження рецидивів кровотеч з ВРВ стравоходу [53]. Склеротерапія, використовується для маленьких дітей, в яких неможливо анатомічно використовувати обладнання для лігування. Однак, бракує рандомізованих контрольованих досліджень стосовно оцінки ефективності та безпеки ендоскопічної склеротерапії у дітей[47]. Результати використання склеротерапії в якості первинної профілактики у дітей (n=16) з портальною гіпертензією, спричиненою біліарною атрезією, показали, що не було епізодів кровотечі з ВРВ після їх ерадикації [35]. Поряд із тим склеротерапія більше не використовується у дорослих через часті та серйозні ускладнення у порівнянні з лігуванням [65]. Через обмеженість педіатричних даних, а також ризики, склеротерапія не може бути схвалена у якості первинної профілактики у дітей [45].

Рандомізоване проспективне дослідження у 49 дітей показало, що лігування є безпечним та ефективним, перевершує склеротерапію з точки зору ерадикації вен та було пов'язане з нижчою частотою виникнення повторних кровотеч [53]. Більшість досліджень свідчать на підтримку лігування, але, якщо воно неможливе через обмеження розмірами пацієнта, може бути використана склеротерапія [3, 33, 66]. Деякі дослідження не рекомендують виконувати первинну профілактику дітям, у яких лігування не

можливо виконати технічно. Тобто склеротерапія у якості первинної профілактики кровотеч не використовується [27].

Ендоскопічне лігування ВРВ використовується у випадках 2-го або 3-го ступеню варикозу, та має еквівалентну ефективність до неселективних бета-блокаторів, але з меншою кількістю протипоказань та кращою клінічною толерантністю [67]. Група авторів з Китаю у своєму дослідженні чітко описують показання та протипоказання до ендоскопічного лігування та склерозування за допомогою ціаноакрилатного клею. Так показаннями до лігування є гостра кровотеча з ВРВ стравоходу, рецидиви ВРВ після хірургічних втручань, для попередження кровотечі до того, як вона виникне (первинна профілактика), профілактика кровотечі у пацієнтів, які в своєму анамнезі мали вже кровотечі (вторинна профілактика). Протипоказаннями до лігування є загальні протипокази до ендоскопії або наркозу, некоригований геморагічний шок, печінкова енцефалопатія в другому або вище періоді, занадто великі або занадто маленькі ВРВ. Показаннями для склеротерапії ціаноакрилатним клеєм є гостра кровотеча з ВРВ стравоходу, червоні знаки або поверхневі ерозії на поверхні слизової вен при наявності в анамнезі кровотечі з ВРВ шлунку (вторинна профілактика) [68].

Використання наборів для лігування для гастроскопів діаметром від 8,5 до 9,2 мм обмежується насамперед вузькістю глотки, а не тільки масою тіла пацієнта. Нещодавно були випущені набори для лігування, доступні для педіатричних гастроскопів, і, хоча раніше склеротерапія була методом вибору для дітей вагою до 8 кг, це може змінитися [33, 35].

Останні практичні керівництва надають перевагу Meso-Rex шунтуванню порівняно з ендоскопічними методами профілактики кровотечі у пацієнтів з тромбозом ворітної вени [43]. При неможливості накладення мезо-портального анастомозу Rex, а також при вродженому фіброзі печінки або при облітеруючій портальній венопатії показані превентивна ендоскопічна терапія або шунтування. Приймаючи рішення про хірургічне чи транс-югулярне внутрішньопечінкове шунтування, слід мати на увазі ризик

виникнення серцево-судинних ускладнень, утворення печінових вузлів та порто-системної енцефалопатії [36,69]. Хоча Meso Rex шунтування може бути успішним в профілактиці кровотечі з ВРВ у дітей з ПГ, спричиненою допечінковою оклюзією ворітної вени, немає чіткої згоди для застосування його у дітей з хронічною хворобою печінки [43].

Duche та інші [36] повідомляють, що за 25-річний період дослідження 170 дітям з ВРВ високого ризику була виконана первинна профілактика кровотечі шляхом відкритих операцій на судинах портальної системи, ендоскопічного лігування та/або склеротерапії вузлів або рентгено-хірургічних втручань. При обструкції ворітної вени автори надавали перевагу втручанням на ворітній вені (мезопортальний анастомоз Rex або порто-системне шунтування) в усіх випадках, коли дані ангіографічних досліджень дозволяли сподіватися на успіх обраного втручання, та при поєднаній біліопатії. Ендоскопічне лігування або склеротерапія використовувались переважно у дітей раннього віку та у випадках, коли данні ангіографічних досліджень не передбачували успіху операції на портальних судинах. У період спостереження (в середньому 5,5 років, діапазон 6 міс – 24 роки) після першого втручання з метою первинної профілактики всі пацієнти були живі. У 2 дітей кровотечі виникли, як до ендоскопічного втручання, так і при рецидиві ВРВ високого ризику. В 4 випадках у зв’язку з ранньою невдачею ендоскопічної терапії або такою, яка проявилася у відділений період, знадобилося відкрите хірургічне втручання: в 1 випадку – мезо-портальний анастомоз Rex, в 3 – ПСШ. 1 дитині лігування виконано як повторне втручання після тромбозу ПСШ, який був створений раніше шляхом відкритої операції. ПСШ було виконано 10 дітям з добре компенсованим цирозом печінки. У 1-ї дитини виник тромбоз шунта, пізніше їй була виконана трансплантація печінки. 1 дитині з функціонуючим шунтом пізніше була виконана трансплантація печінки у зв’язку з порто-системною енцефалопатією. Усі 10 дітей до кінця періоду спостереження були живі, ШКК ні у кого не виникла. Ендоскопічне лігування або склеротерапія були

виконані у загальному 110 з цирозом печінки. Ерадикація ВРВ була досягнута у 76 дітей, але у 40% виник рецидив ВРВ високого ризику, внаслідок чого знадобилося повторне ендоскопічне втручання. 2 дітям, у яких ерадикація ВРВ була досягнута після першого ендоскопічного втручання, пізніше було виконано ПСШ (у 1 випадку через ентеропатію з втратою білка, в іншому – через кровотечу з ектопічних вузлів). З 34 дітей, у яких ерадикація досягута не була, 3 померли, у 29 до того, як вдалося досягти ерадикації, виконана трансплантація печінки,1 випав з-під спостереження, у 1 4-кратна ендоскопічна терапія не дала результату, після чого до успіху призвело транс-югулярне внутрішньопечінкове порто системне шунтування. При ендоскопічному лікуванні відмічено 20 епізодів кровотеч: 17 ранніх та 3 після рецидивів варикозно розширених вен високого ризику. 5 з 17 кровотеч були загрожуючими життю: 2 не піддавалися зупинці та 3 повели за собою гострий ішемічний некроз печінки. 4 з 5 дітей виконано термінову трансплантацію печінки, 5-й помер від некупованої кровотечі перед тим, як вдалося провести трансплантацію печінки (це відбулося на самому початку періоду спостереження, коли в авторів бракувало досвіду). Протягом періоду спостереження (діапазон 0-20 років) померло 8 з 120 дітей, яким було виконано первинну профілактику. Про одну повідомлено вище, троє померло до трансплантації печінки (2-від септичного шоку, не пов’язаного з ендоскопічним втручанням, та 1 – від атріовентрикулярної блокади під час ін’єкції етоксисклеролу у варикозні вузли). Ще 4 дитини померли після трансплантації печінки. Ендоскопічна первинна профілактика як до, так і після трансплантації печінки, ні разу не ускладнилась перфорацією стравоходу або шлунку. Статистичний аналіз цих даних не виконувався, оскільки дослідження не було контрольованим, але результати свідчать про те, що первинна профілактика при цирозі з ВРВ високого ризику у дітей більш дієво запобігає кровотечам та, пов’язаною з ними, загрозою життю, ніж безпосередня трансплантація печінки або допомога у випадку спонтанної кровотечі.

Існують також ризики виникнення ускладнень, пов'язаних з лігуванням, включаючи розрив або перфорацію стравоходу, ретростернальний біль, транзиторну дисфагію, стриктуру стравоходу, тимчасове виникнення портальної гастропатії, бактеріємію, і, особливої уваги, потребує, небезпечна для життя кровотеча з виразок, що виникають на місці лігатур, вона виникає у 2% - 5% пацієнтів після лігування [70]. Cho та співавтори [71] у своєму дослідженні дорослих з печінковою формою портальної гіпертензії (n=430), яким було виконано ендоскопічне лігування ВРВ стравоходу, повідомляють, що кровотеча з виразок, спричинених лігуванням виникла у 7.7 % пацієнтів (n=33). Середній термін між лігуванням і такою кровотечею становив 8.5±5.1 днів (інтервал 1–19 днів).

Обговорюється питання щодо призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП) після лігування. Одні дослідники говорять, що немає жодних доказів щодо користі використання ІПП після лігування [33], інші - повідомляють протилежне. Нещодавні контрольовані дослідження продемонстрували, що пацієнти, які отримували ІПП після ендоскопічного лігування ВРВ, мали значно менші пост-лігатурні виразки при подальших ЕГДС, ніж пацієнти, які отримували плацебо [72, 73]. Проте дослідження не продемонструвало ніякого взаємозв'язку між використанням ІПП та ризиком виникнення пост-процедурної кровотечі після профілактичного ендоскопічного лігування. Існує лише кілька досліджень, які вивчають чи можуть ІПП фактично знизити ризик кровотечі після лігування. Дуже складно продемонструвати ефективність ІПП, тому що варикозні кровотечі більш тісно пов'язані з підвищенням тиску в системі ворітної вени та поганою функцією печінки, зокрема у пацієнтів, які мали кровотечі раніше [74, 75]. Тому було б більш доцільним оцінити роль ІПП у пацієнтів, у яких в анамнезі ніколи раніше не було варикозних кровотеч.

Ретроспективне когортне дослідження, що було проведено для оцінки ефективності ІПП у зниженні ризику кровотечі з пост-лігатурних виразок у пацієнтів, яким було виконано ендоскопічне лігування з метою первинної

профілактики кровотечі, показало хороші результати на користь ІПП. Рівень виживання, вільний від кровотеч, був значно кращим у пацієнтів, які отримували ІПП, порівняно з тими, хто не отримував ІПП [70].

Відповідний інтервал між сеансами лігування для лікування кровотечі з ВРВ стравоходу є невизначеним. Оптимальний інтервал має забезпечити якнайшвидшу ерадикацію ВРВ, щоб зменшити ризик ранніх повторних кровотеч, при мінімізації побічних ефектів, викликаних лігуванням. Було проведено рандмізоване дослідження для визначення оптимального інтервалу між лігуваннями серед дорослих пацієнтів. Автори випадково вибирали пацієнтів, госпіталізованих з гострими кровотечами з ВРВ стравоходу, яким успішно виконували лігування, сеанси якого повторювали через інтервали 1 або 2 тижні. Лікування бета-блокаторами також призначали. Лігування виконувалось в заданому інтервалі до ерадикації варикозу, а потім через 3 та 9 місяців після ерадикації. Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів з ерадикацією варикозу через 4 тижні. Чотиритижнева ерадикація варикозу траплялася частіше у групі 1 тижня, ніж у 2-х тижневої групи. Загальний рівень рецидивів кровотеч так само, як рівень кровотеч з виразок, спричинених лігуванням, був подібним у обох групах. Важливо відзначити, що частота ранніх повторних кровотеч була низькою у обох групах лікування. Стриктура стравоходу або перфорація не виникли у жодного пацієнта. Отже, дослідники прийшли до висновку, що інтервали між лігуваннями в 1 тиждень призвели до більш швидкої ерадикації, ніж 2-х тижневі, без збільшення ускладнень або кількості ендоскопій, а також без зменшення повторних кровотеч та інших клінічних результатів. Рішення щодо інтервалів лігування може бути індивідуалізоване на підставі побажань лікаря і пацієнта, а також місцевої логістики та ресурсів [76].

1.4. Гостра кровотеча з варикозно розширених вен. Вторинна профілактика варикозних кровотеч у дітей.

Часовими межами гострої кровотечі вважаються перші п’ять днів (120 годин) з моменту виникнення початкового епізоду кровотечі. Повторна кровотеча визначається як кровотеча, що виникає після 5 днів від моменту виникнення першої кровотечі.

Вторинна профілактика кровотеч з ВРВ спрямована на лікування вен, з яких попередньо виникала кровотеча, але не впродовж періоду гострої кровотечі [61].

Тактика ведення хворих з гострою кровотечею з ВРВ включає підтримку гемодинаміки, вазоактивні ліки та ендоскопію. Як лігування, так і склеротерапія використовуються у дітей для забезпечення гемостазу [47].

При підозрі на варикозну кровотечу показане внутрішньовенне введення октреотиду (1мкг/кг болюсно та 1-5мкг/кг год інфузії) [77]. Гемотрансфузія рекомендується, якщо є кровотеча, що продовжується, гемодинамічна нестабільність, незважаючи на колоїдні інфузії і якщо гематокрит <20% (цільовий вміст гемоглобіну становить 7-9 г/дл). При цьому потрібно враховувати, що надтрансфузія може призвести до збільшення портального тиску, що збільшує ризик повторної кровотечі [77, 78].

Після гемодинамічної стабілізації при варикозних кровотечах, ендоскопія повинна бути проведена протягом 12 год. Успіх знаходження джерела кровотечі залежить від інтервалу часу між початком кровотечі і ендоскопією. Коли ендоскопія виконується протягом 24 годин, шанс виявлення джерела кровотечі становить більше 80%, але він зменшується до 40%, якщо ендоскопія виконується через 48 годин [78].

Чилійські дослідники рекомендують використання октреотиду, ІПП та ендоскопічних методів гемостазу у якості початкового лікування гострої варикозної кровотечі [49].

Вторинна профілактика має завжди проводитись у дітей [66]. Однак, необхідні додаткові дослідження для визначення кращого методу, що використовується при вторинній профілактиці. Дослідження, що вивчають вторинну профілактику у дітей та підлітків, переважно представлені серіями

випадків. У 2002 р. Mckiernan та співавтори вперше описали використання лігування у дітей. Вони досягли ерадикації ВРВ стравоходу в середньому за два сеанси із успіхом 92,8% [79]. Нещодавно деякі центри виступали за ендоскопічне лігування в якості вторинної профілактики для всіх дітей, у яких трапляється кровотеча з ВРВ, а також у якості первинної профілактики у дітей з великими ВРВ, оскільки існує мало доказів, що підтверджують використання бета-адреноблокаторів у профілактиці варикозної кровотечі у дітей [80].

Чилійські дослідники використовували в якості вторинної профілактики ендоскопічне лігування і бета-блокатри. У випадках повторної кровотечі, окрім лігування, більш імовірним було використання транс-югулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування та трансплантація печінки [49].

Відповідно до поточних рекомендацій, ендоскопічне лігування є методом вибору для дітей та підлітків, а терапія бета-блокаторами терапія не рекомендується в якості первинної та вторинної профілактики варикозних кровотеч[18]. Обидва методи, лігування і склеротерапія, мають високі показники ерадикації варикозно-розширених вен, приблизно у 80% -100%, і частота повторних кровотеч становить 0-30% [18, 81].

Ендоскопічна склеротерапія є ефективним методом лікування кровотечі з ВРВ стравоходу. Однак після склеротерапії можуть виникнути ускладнення такі, як ретростернальний біль, лихоманка, сепсис, транзиторна дисфагія та інколи плевральний випіт. Виразки слизової оболонки на місці ін'єкції спостерігаються в 70-80% пацієнтів. Це є причиною серйозних ускладнень, таких як повторна кровотеча (до 20%), стриктура стравоходу і перфорація. Stiegmann та Goff розробили ендоскопічне лігування ВРВ стравоходу як альтернативу ендоскопічній склеротерапії [82].

Кілька досліджень показали ефективність ендоскопічної склеротерапії для профілактики нових епізодів варикозних кровотеч у дітей з портальною гіпертензією [81, 83, 84]. Poddar і співавтори [83] спостерігали 207 дітей з

допечінковою формою ПГ, ерадикації ВРВ було досягнуто у 95% з них, після в середньому 4,5 ендоскопічних сеансів склеротерапії. Itha та інші [81] описали 163 дитини з допечінковою формою ПГ, яким вторинну профілактику забезпечили методом склеротерапії. ВРВ стравоходу були ліквідовані у 80% після в середньому 7,6 ендоскопічних сеансів.

Рецидив ВРВ стравоходу повідомляється в педіатричній літературі з частотою 10% -40% випадків після застосування склеротерапії у якості вторинної профілактики. Дослідження повідомляють швидке виникнення рецидиву варикозів стравоходу [31]. В останніх дослідженнях [31] спостерігається вищий рівень виникнення рецидивів кровотеч, ніж був описаний в літературі раніше [81, 83, 84]. Ця різниця може відображати той факт, що група пацієнтів, яким була виконана склеротерапія, мала середній вік менший, ніж у згаданих дослідженнях, і в цій групі пацієнтів було неможливо виконати лігування, оскільки лігуючий пристрій не міг пройти через глотку пацієнта [31]. Менший вік може спричинити підвищення частоти виникнення повторних кровотеч. Подібне вже спостерігалося в різних дослідженнях [81, 83].

Zargar та співавтори [53] виконали рандомізоване педіатричне дослідження, що порівнює лігування та склеротерапію у дітей, кращі результати були досягнені у групі лігування. Лігування перевершило склерозування для довгострокової тактики ведення пацієнтів з ШКК з ВРВ стравоходу через його відносну легку, швидку облітерацію, меншу кількість ускладнень і нижчу частоту повторних кровотеч.

Ендоскопічне лігування показало себе, як ефективний та безпечний метод лікування першої лінії профілактичного лікування ШКК з ВРВ стравоходу у дорослих та дітей, в різних дослідженнях [3, 28, 45, 53, 82, 85, 86].

Ендоскопічне лігування є первинною ланкою вторинної профілактики варикозних кровотеч у дітей [43].

У 2013 році було опубліковано дані ретроспективного когортного дослідження [18], метою якого було оцінити чи впливають бета-блокатори на результат вторинної профілактики кровотеч з ВРВ ендоскопічними методами. Дослідження встановило, що ендоскопічна вторинна профілактика кровотеч з ВРВ верхніх відділів ШКТ є ефективною, однак використання пропанололу не може впливати на її результати. У дітей є побоювання щодо використання бета-блокаторів, зважаючи на нестабільність гемодинаміки та гіперреактивність дихальних шляхів. Отже, хоча використання бета-блокаторів є досить поширеним у більшості педіатричних центрів гепатології у всьому світі, через відсутність достатніх доказів їх безпечності та ефективності, використовувати їх у дітей не рекомендується [87].

Тканинні клеї n-бутил-2-ціаноакрилат (гістоакрил) та ізобутил-2-ціаноакрилат (букрилат) були використані для лікування варикозу стравоходу та шлунку. При ін'єкції в ВРВ стравоходу або шлунку, була досягнута практично негайна облітерація судин. Полімеризація не залежить від факторів згортання. Клеї тверднуть протягом декількох секунд після вступу в контакт з фізіологічними рідинами, утворюючи твердий зліпок в середині судини. Таким чином, їх ін'єкція, якщо вона виконується правильно, повинна призвести практично до негайної зупинки кровотечі, оскільки просвіт ВРВ перекривається. Швидке затвердіння клеїв робить їх менш простими у застосуванні, ніж звичайні склерозанти. Через кілька тижнів після введення ціаноакрилату (від 2 тижнів до 3 місяців) верхні шари слизової оболонки некротизуються, а клей відторгається в просвіт шлунково-кишкового тракту. Виразка згодом епітелізується. Існує декілька рандомізованих контрольних досліджень, в яких порівнюють використання ціанокрилату з іншими методами лікування варикозу стравоходу у дорослих [88].

Evrard та співавтори [89] порівнювали терапію ціаноакрилатом з бета - блокаторами у якості вторинної профілактики варикозних кровотеч і дійшли висновку, що у групи ціаноакрилату виникало більше ускладнень. Інше

дослідження [88] порівнювало ціаноакрилат з лігуванням при лікуванні гострої варикозної кровотечі та ерадикації вен. Незважаючи на порівняний початковий успіх використання ціаноакрилату при гострій кровотечі, лігування перевершило терапію ціаноакрилатом в подальшому. Крім того, нещодавно Santos та інші [90] відзначають, що ніяких істотних відмінностей, пов'язаних із смертю, ерадикацією ВРВ та виникненням значних ускладнень, між групами лігування та терапії ціаноакрилатом не спостерігалося при лікуванні стаціонарних дорослих пацієнтів з прогресуючою хворобою печінки. Проте, незначні ускладнення та рецидиви варикозу були значно більш поширені в групі ціаноакрилату. Крім того, спостерігається чітка тенденція до збільшення кількості кровотеч у пацієнтів, включених у групу терапії ціаноакрилатом. На підставі цих даних стає зрозумілою необхідність додаткових контрольованих досліджень, щоб рекомендувати ін'єкційну терапію ціаноакрилатом як терапію першої лінії при гострих варикозних кровотечах, так і у якості первинної та вторинної профілактики. Загрозливі для життя ускладнення, пов'язані з введенням ціаноакрилату, включають епізоди абдомінальної, легеневої та внутрішньо мозкової емболізації та інфаркту. Також можливим є пошкодження дороговартісного ендоскопічного обладнання [88]. Тому на даний момент профілактичне лікування шляхом введення у ВРВ стравоходу ціаноакрилатного клею дітям з ПГ не рекомендується

У дорослих ВРВ шлунку трапляються рідше (14%-36%) ніж ВРВ стравоходу, але варикоз шлунку призводить до більш тяжкої кровотечі з вищим рівнем смертності (25%-55%) і вищою частотою виникнення повторних кровотеч (26%-89%) [90, 91]. На даний момент немає достатньо педіатричних досліджень на цю тему. Також дані щодо тактики ведення дітей з варикозом шлунку обмежені [33]. Немає стандартизованого методу для лікування кровотечі з ВРВ у дітей. Консенсус Baveno V рекомендує ендоскопічну облітерацію ВРВ N-бутил-2-цианоакрилатом (гістоакрил) та лігування як терапію першої лінії при ВРВ стравоходу та шлунку (GOV) і для

ізольованого варикозу шлунку у дорослих [28]. Хоча дитячі експерти також рекомендують ендоскопічну облітерацію ВРВ N-бутил-2-цианоакрилатом при кровотечах зі стравохідно-шлункових вен у дітей, докази на користь такої тактики обмежені лише повідомленнями про клінічні випадки або одиничні серії клінічних випадків. Ендоскопічну облітерацію ціаноакрилатом необхідно з обережністю використовувати при ВРВ шлунку у дітей [66, 92]. Смертельні ускладнення такі, як системна емболія, спостерігали у пацієнтів, яких лікували ціаноакрилатом при варикозних кровотечах [93-97]. Дослідження рекомендують у дорослих при виникненні кровотечі з GOV1 як метод вибору декомпресії ВРВ стравоходу шляхом лігування останніх [34].

Дослідження безпечності та ефективності розширеного політетрафторетілен-покритого транс-югулярного порто-системного шунта у 12 дітей показало задовільний результат. Тому це може бути корисною альтернативою при гострих або рецидивуючих медикаментозно або ендоскопічно неконтрольованих кровотечах з ВРВ [33, 98]. Транс-югулярне внутрішньопечінкове ПСШ може бути застосоване у дітей з варикозною кровотечею, яка має внутрішньопечінкову етіологію, і яка не може бути контрольована ендоскопічно [99].

У хворих, у яких не вдається досягти позитивного ефекту в запобігання повторним кровотечам ендоскопічними методами, альтернативою є хірургічні ПСШ або транс-югулярні внутрішньо печінкові ПСШ [47,99].

Основною функцією транс-югулярного внутрішньо печінкового порто-системного шунта є створення, використовуючи транс-югулярний підхід, низько резистентного шунта між внутрішньо печінковою частиною ворітної вени та печінкової вени, що призводить до зменшення портального венозного тиску [47]. Транс-югулярне внутрішньопечінкове шунтування передбачає створення каналу низького опору між печінковою веною і внутрішньо печінковою частиною ворітної вени (зазвичай права гілка) з використанням ангіографічних технік [100]. Ця методика є високоефективною у тактиці ведення дітей з ПГ, стійких до звичайного лікування. Воно може слугувати

мостом до трансплантації або сприяти трансплантації у тих пацієнтів, які інакше були би непридатними до трансплантації через гемодинамічну нестабільність в результаті постійних кровотеч. Однак наявність прогресуючої хвороби печінки пов’язана з порівняно низькими віддаленими результатами після таких втручань, і клініцисти мають розглядати альтернативні варіанти в такій групі пацієнтів. Транс-югулярне внутрішньопечінкове ПСШ технічно складне та пов’язане з високим ризиком пошкодження судин або жовчних ходів під час операції. Частим ускладненням є стеноз стента, отож необхідні регулярні УЗД та венографії для оцінки прохідності стента та оптимізації його довговічності [101]. Педіатричний досвід використання транс-югулярного внутрішньопечінкового ПСШ є обмеженим; як повідомлялося, це шунтування було успішно застосовано у 11 дітей з ПГ з вирішенням ускладнень ПГ у 10 з 11 [102]. Незважаючи на ризики, що включають стеноз / тромбоз шунта, енцефалопатію або погіршення функції печінки, транс-югулярне внутрішньопечінкове ПСШ може бути корисним у тактиці ведення дітей з неконтрольованою варикозною кровотечею [47].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1. Загальна характеристика дослідження

Дизайн дослідження - Одноцентрове проспективне когортне нерандомізоване клінічне дослідження 159 пацієнтів з портальною гіпертензією, яким було виконано первинне або повторне ендоскопічне або хірургічне лікування з метою профілактики кровотеч з варикозно розширених вен, які лікувались на базі відділення ургентної хірургії та діагностики Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» протягом 2016 -2021 років.

Критерії включення в дослідження:

- пацієнти від 0 до 18 років включно з печінковою або допечінковою формою ПГ, яким показане (або проводилося раніше для ретроспективної частини) хірургічне або ендоскопічне (лігування ВРВ) втручання з метою профілактики кровотеч з ВРВ;

- наявність у пацієнтів, за результатами ендоскопічного обстеження, ВРВ стравоходу II ступеня із загрозою кровотечі з них, або III ступеня.

Критерії не включення:

- пацієнти від 0 до 18 років включно з постпечінковою формою ПГ;

- пацієнти з ВРВ стравоходу I або II ступеня без загрози кровотечі з них;

- пацієнти з ізольованими ВРВ шлунку.

Основною метою роботи було покращення результату лікування дітей з портальною гіпертензією у дітей шляхом розробки і вдосконалення методів ендоскопічної профілактики кровотеч з варикозно розширених вен та оптимізації хірургічної тактики.

Основними змінними дослідження було обрано досягнення ерадикації ВРВ стравоходу, регресії ВРВ шлунку, виникнення епізодів кровотеч після проведеного профілактичного лікування, кількість та тяжкість ускладнень.

Допоміжними змінними обрали ступінь ВРВ стравоходу та шлунку, портальної гастропатії, наявність червоних маркерів на слизовій ВРВ, кількість тромбоцитів, кількість лейкоцитів, об'єм селезінки.

Ерадикацію ВРВ стравоходу визначали, як зменшення розмірів ВРВ до І ступеня або відсутність видимих ВРВ [65].

Епізод кровотечі визначали, як спонтанну кровотечу з ВРВ стравоходу або шлунку, яка виникла після проведеного профілактичного лікування та вимагала переливання компонентів крові, постановки зонда Блек-Мора або ургентного втручання (ендоскопічного або хірургічного) з метою її зупинки [65].

Ускладнення після хірургічних та ендоскопічних втручань класифікували за адаптованою класифікацією Clavien-Dindo [103]. Згідно цієї класифікації ускладнення поділялись:

І ступінь – будь-які варіанти нормального протікання післяопераційного періоду, які не потребували медикаментозного, оперативного, ендоскопічного або радіологічного лікування. Допускалася можливість медикаментозної терапії: анальгетики, антипіретики, електроліти, діуретики, фізіотерапія. Також сюди відносилось лікування інфекції післяопераційних ран;

ІІ ступінь – потребувалось додаткове лікування, крім ускладнень, зазначених у І ступені (гемотрансфузія, ентеральне або парентеральне харчування);

ІІІа ступінь – необхідне оперативне, ендоскопічне чи радіологічне лікування без загального наркозу;

ІІІб ступінь - необхідне оперативне, ендоскопічне чи радіологічне лікування під загальним наркозом;

IVа ступінь – фатальні ускладнення з порушенням функції одного органу, що вимагали інтенсивної терапії в умовах відділення реанімації, резекції органа;

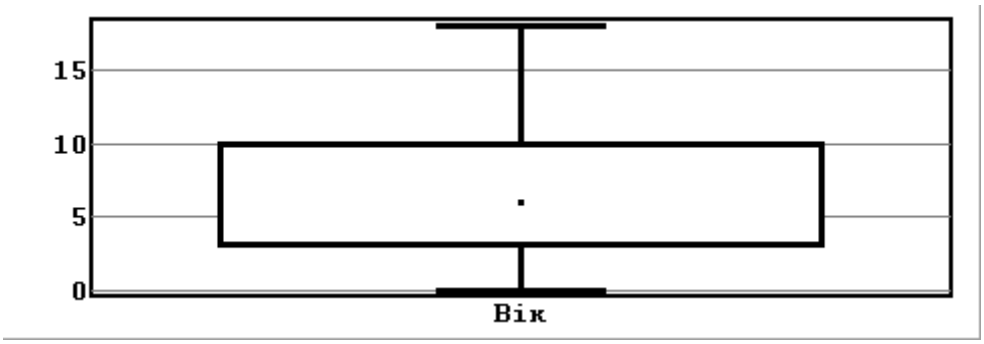
IVб ступінь - фатальні ускладнення з розвитком синдрому поліорганної недостатності, що вимагали інтенсивної терапії в умовах відділення реанімації, резекції органа;

V ступінь – летальний випадок.

Дані про віддалене спостереження базувались на основі даних діагностичних ЕГДС, які давали можливість зробити заключення про динаміку стану ВРВ. Віддалений період спостереження становив період від 6 місяців до 5 років з моменту профедення первинного ендоскопічного або хірургічного лікування.

2.2. Загальна характеристика пацієнтів та розподіл їх на групи

Всього було проаналізовано дані 159 пацієнтів з ПГ. В розподілі за статтю переважали хлопчики (n=103, 64.8%) над дівчатками (n=56, 35.2%). Медіанне значення віку пацієнтів становило 6 (95% CI 3÷10) років (Графік 2.2.1).



Графік 2.2.1. Інтервальна оцінка віку досліджуваних пацієнтів.

Домінуючою формою ПГ була допечінкова (n=133, 83.6%). Причинами її були ідіопатична кавернозна трансформація ворітної вени (n=45, 33.8%) та тромбоз ворітної вени (n=88, 66.2%).

У (n=75, 56.4%) пацієнтів в період новонародженості була виконана катетеризація пупкової вени. 35 (26.3%) пацієнтів народились недоношеними. У 2 (1.5%) пацієнтів тромбоз виник після операції з приводу гепатобластоми, у 1 (0.75%) - після спленектомії з приводу анемії Мініковського-Шоффара та у 1 (0.75%) - після трансплантації печінки. При дослідженні супутньої патології було виявлено, що 2 (1.5%) пацієнтів мали

омфаліт, 1 (0.75%) - некротичний ентероколіт у період новонародженості, 1 (0.75%) - вроджену аномалію розвитку нижньої порожнистої та ворітної вен, 3 (2.2%) - множинні вади розвитку, 7 (5.3%) - дитячий церебральний параліч, 3 (2.2%) - аноректальну атрезію, 3 (2.2%) - атрезію стравоходу з нижньою трахео-стравохідною норицею, 6 (4.4%) - тромбофілію, 4 (3%) - комбіновані вади розвитку серця, 2 (1.5%) - мікроцефалію, 1 (0.75%) - гідроцефалію, 1 (0.75%)- синдром Жильбера, 1 (0.75%) - калькульозний холецистит, 1 (0.75%) - синдром Вільямса-Кембелла, 1 (0.75%) - анемію Міньковського - Шоффара, 1 (0.75%) - вроджену ваду судин головного мозку, 1 (0.75%) - затримку внутрішньоутробного розвитку, 1 (0.75%) - гемолітичну хворобу новонароджених по резус-фактору, 1 (0.75%) - атрезію клубової кишки, 2 (1.5%) - дистрес плода, 7 (5.3%) - асфіксію під час пологів, 12 (9%) - аспіраційну пневмонію під час пологів, 7 (5.2%) - жовтяницю новонароджених, 1 (0.75%) - крововилив в наднирник, 2 (1.5%) - набряк мозку, 2 (1.5%) - судомний синдром, 1 (0.75%) - набряк легень, 1 (0.75%) - зупинку серцевої діяльності після народження, 2 (1.5%) - пологову травму. 4 (3%) пацієнта мали післяопераційний тромбоз ворітної вени. У 47 (35.3%) пацієнтів причина ПГ була достовірно невідомою.

Причинами печінкової форми ПГ (n=26, 16.4%) були: ідіопатичний фіброз печінки (n=11, 42.3%), фіброз печінки поєднаний з полікістозною хворобою нирок (n=3, 11.5%), цироз печінки внаслідок біліарної атрезії (n=4, 15.4%), аутоімунного гепатиту (n=3, 11.5%), вірусного гепатиту С (n=1, 3.8%), муковісцидозу (n=4, 15.4%), полікістозу печінки (n=1, 3.8%).

Серед перших клінічних проявів ПГ у досліджуваних пацієнтів домінувала ШКК (n=61, 38.4%) з ВРВ стравоходу та шлунку, що підкреслює соціальну значущість проблеми. Решту перших клінічних проявів складали: збільшення в об'ємі живота (n=24, 15.1%), больовий абдомінальний синдром (n=7, 4.4%), вени на передній черевній стінці (n=1, 0.6%), спленомегалія (n=40, 25.2%), анемія (n=11, 6.9%), тромбоцитопенія та лейкопенія (n=2,

1.2%), тромбоцитопенія (n=5, 3.1%), фіброз печінки (n=2, 1.2%), тромбоз ворітної та селезінкової вени (n=1, 0.6%), кавернозна трансформація ворітної вени (n=2, 1.2%), цироз печінки (n=1, 0.6%), варикозне розширення вен стравоходу (n=1, 0.6%). У (n=54, 34%) пацієнтів ознаки ПГ були виявлені випадково під час планового обстеження або лікування іншої патології.

У досліджуваних пацієнтів (n=159) були наявні ВРВ стравоходу із загрозою кровотечі з них. У більшості пацієнтів були ВРВ стравоходу II ступеня (n=86, 54.1%). ВРВ стравоходу III ступеня спостерігались у 73 (45.%). Червоні маркери на ВРВ візуалізувались у 125 (78.6%) пацієнтів. Судини судин були у 64 (40.2%) пацієнтів, плями червоної вишні - у 17 (10.7%) пацієнтів, гемоцистні плями - у 44 (27.7%) пацієнтів. ВРВ шлунку, що були продовженням ВРВ стравоходу, були наявні у 150 (94.3%) пацієнтів. У 75 (47.2%) пацієнтів ВРВ шлунку локалізувались лише вздовж малої кривизни шлунку (GOV1), у 84 (52.8%) - вздовж великої кривизни шлунку (GOV2). Портальна гастропатія легкого ступеня спостерігалась у 77 (48.4%) пацієнтів, тяжкого - у 82 (51.6%) пацієнтів. ШКК з ВРВ верхніх відділів ШКТ до первинного ендоскопічного або хірургічного втручання відмічалась у 93 (58.5%) пацієнтів.

В залежності від обраного методу профілактики кровотеч з ВРВ, хірургічного або ендоскопічного, який був використаний у лікуванні першим, пацієнти (n =159) були розділені на дві групи.

Перша група (n=71, 44.6%) – ендоскопічного лікування - включала в себе пацієнтів з допечінковою формою ПГ (n=57, 80.3%) та пацієнтів з печінковою формою ПГ (n=14, 19.7%), яким було виконано ендоскопічне лігування з метою профілактики кровотеч з ВРВ. 9 (12.7%) пацієнтам цієї групи було прооперовано після ендоскопічного лікування: 7 (9.8%) пацієнтам з допечінковою формою ПГ та 2 (2.9%) – з печінковою. 3 (4.2%) з цих пацієнтів ендоскопічне лігування первинно виконувалось у якості

підготовчого етапу до хірургічного лікування з метою профілактики кровотеч в післяопераційному періоді.

Друга група (n=88, 55.4%) – хірургічного лікування - включала в себе пацієнтів з допечінковою формою ПГ (n=76, 86.4%) та пацієнтів з печінковою формою ПГ (n=12, 13.6%), які були прооперовані з метою профілактики кровотеч з ВРВ. 23 (26.1%) пацієнтам цієї групи після хірургічного лікування був виконаний курс ендоскопічного лігування ВРВ стравоходу. З них у 19 (21.6%) пацієнтів була допечінкова форма ПГ та у 4 (4.5%) - печінкова.

Первинна кровотеча (що виникала до лікування), в анамнезі відмічалась у 34 (47.9%) пацієнтів з групи ендоскопічного лікування та у 59 (67%) – з групи хірургічного лікування.

ВРВ стравоходу II ступеня були присутні у 41 (57.7%) пацієнтів з групи ендоскопічного лікування та у 45 (51.1%) – з групи хірургічного лікування. ВРВ стравоходу III ступеня спостерігались у 30 (42.3%) пацієнтів та у 43 (48.9%) пацієнтів відповідно. Червоні знаки на поверхні слизової ВРВ відмічались у 59 (83.1%) пацієнтів з групи ендоскопічного лікування та у 66 (75%) – з групи хірургічного лікування.

ВРВ шлунку, локалізовані вздовж малої кривизни шлунку (GOV1), спостерігались у 48 (67.6%) пацієнтів з групи ендоскопічного лікування та у 27 (28.2%) – з групи хірургічного лікування. ВРВ шлунку, локалізовані вздовж великої кривизни шлунку (GOV2), відмічались у 20 (28.2%) пацієнтів з групи ендоскопічного лікування та у 55 (62.5%) – з групи хірургічного лікування. У 3(4.2%) пацієнтів з групи ендоскопічного лікування та у 6 (6.8%) пацієнтів з групи хірургічного лікування ВРВ шлунку не було.

Портальна гастропатія легкого ступеня була присутня у 35 (49.3%) пацієнтів з групи ендоскопічного лікування та у 42 (47.7%) – з групи хірургічного лікування. Портальна гастропатія важкого ступеня відмічалась у 32 (45.1%) пацієнтів з групи ендоскопічного лікування та у 41(46.6%) – з групи хірургічного лікування. У 4 (5.6%) пацієнтів з групи ендоскопічного

лікування та у 5 (5.7%) пацієнтів з групи хірургічного лікування портальної гастропатії не спостерігалося.

Детально первинні (до лікування) дані досліджуваних пацієнтів наведено у таблиці 2.2.1.

Таблиця 2.2.1. Первинні (до лікування) дані досліджуваних пацієнтів.

Ознака	Ендоскопічне лікування		Хірургічне лікування	
	N	%	N	%
Стать (чол/жін)	47/ 24	66.2/ 33.8	60/ 28	68.2/ 31.8
Медіана віку, р (95% CI)	6 (3÷10)	-	7 (3÷10.5)	-
Форма ПГ (допечінкова/ печінкова)	57/ 14	80.3/ 19.7	76/ 12	86.4/ 13.6
ВРВ стравоходу II ст	41	57.7	45	51.1
ВРВ стравоходу III ст	30	42.3	43	48.9
Відсутність ВРВ шлунку	3	4.2	6	6.8
Наявність ВРВ шлунку	68	95.8	82	93.2
ВРВ шлунку GOV1	48	67.6	27	30.7
ВРВ шлунку GOV2	20	28.2	55	62.5
Відсутність червоних знаків	12	6.9	22	25
Наявність червоних знаків	59	83.1	66	75
Портальна гастропатія легкого ст	35	49.3	42	47.7
Портальна гастропатія тяжкого ст	32	45.1	41	46.6
Середня кількість PLT $\times 10^9$/ л± похибка середнього	133.6±7.95	-	95±4.78	-
Середня кількість WBC $\times 10^9$/ л± похибка середнього	4.54±0.24	-	3.79±0.2	-
Середній V селезінки,$см^3$ ± похибка середнього	381.5±33.16	-	439.8±29.74	-

2.3. Методи дослідження

З матеріалів медичних карт стаціонарного хворого були отримані анамнестичні дані, дані інструментальних та лабораторних методів досліджень.

Анамнестичні дані включали в себе демографічні показники, раніше виконані втручання (ендоскопічні або хірургічні), результати клінічних обстежень пацієнтів, дані про супутні захворювання, форму та причину ПГ.

Був застосований етапний діагностичний алгоритм ПГ, який включав:

- загальний аналіз крові;
- біохімічний аналіз крові;
- УЗД органів черевної порожнини;
- Езофагогастродуоденоскопія;
- КТ з внутрішньовенним контрастуванням;
- біопсія печінки.

Ці дослідження дозволяли встановити діагноз, визначити форму ПГ, наявність або відсутність гіперспленізму, наявність та ступінь цитопенії, наявність або відсутність порушення функції печінки, наявність та ступінь ВРВ та загрози кровотечі з них, спланувати характер та обсяг лікування. Біопсія печінки виконувалась у разі сумнівних клініко-інструментальних даних.

Ультразвукове дослідження (УЗД) виконувалось без наркозу. Діагностична ЕГДС та комп’ютерна томографія (КТ) виконувались пацієнтам молодше 6 років під седацією з використанням севофлюрану масочно та/або внутрішньовенно пропофолу 1% (10 мг/мл) 2-4 мг/кг маси тіла пацієнта. Біопсія печінки, ендоскопічне лігування та порто-системне шунтування виконувалось під загальним наркозом з інтубацією дихальних шляхів.

2.3.1. Лабораторні методи дослідження

Загальноклінічний та біохімічний аналізи крові та коагулограма виконувались всім досліджуваним пацієнтам при поступленні в стаціонар нашої лікарні та в динаміці в процесі лікування. Визначення в сироватці

крові рівня білків, фракцій білірубіну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, глюкози та електролітів дозволяло оцінити функціональний стан печінки. Для оцінки гемостатичної функції печінки виконували коагулограму з обов'язковим визначенням протромбінового індексу та фібриногену.

Гіперспленізм – синдром, який часто зустрічається у дітей з ПГ та гепатоспленомегалією. Він характеризується зменшенням кількості форменних елементів крові. Загальноклінічний розгорнутий аналіз крові дозволяє виявити наявність та оцінити ступінь цитопенії, яка свідчить про наявність синдрому гіперспленізму (Таблиця 2.3.1.1).

Таблиця 2.3.1.1. Ступінь цитопенії у досліджуваних пацієнтів.

Ступінь цитопенії	Кількість пацієнтів	Рівень тромбоцитів X x 10^9 /л	Рівень лейкоцитів X x 10^9 /л
I (легка)	36 (22.8%)	150-100	4,0-3,0
II (середня)	32 (20.2%)	100-75	3,0-2,0
III (тяжка)	57 (36.1%)	< 75	< 2,0

У 33 (20.9%) досліджуваних пацієнтів гіперспленізм був відсутній.

2.3.2. Ультразвукове дослідження

Для визначення характеру кровообігу, параметрів кровотоку в судинах портальної системи, стану паренхіми печінки виконували УЗД на апараті Philips HD – 11 XE з мультичастотним датчиком в діапазоні 2-10 МГц.

Дослідження виконували натще серце в положенні пацієнта лежачи на спині, зі зміною положення на правий та лівий бік. Починали з візуалізації та визначення структур воріт печінки (портальна вена, холедох, печінкова артерія). Визначення параметрів швидкості кровотоку в судинах виконувалось при затримці дихання. Обов'язково визначали розміри та об'єм селезінки, що дозволяло опосередковано відобразити тиск в системі ворітної вени та явища гіперспленізму (Таблиця 2.3.2.1).

Таблиця 2.3.2.1. Середні показники об’єму селезінки в залежності від віку у здорових дітей [104, 105] та у досліджуваних дітей з ПГ.

Вік	Об’єм селезінки ($см^{3)}$	
	Здорові діти	Діти з ПГ
6-12 міс	57.75±5.42	62.5±2.5
1-2 р	62.13±9.00	138±25.32
2-4 р	75.77±9.59	257.2±29.87
4-6 р	80.47±9.58	280.6±33.4
6-8 р	86.52±12.17	398.9±42.05
8-10 р	95.14±10.54	437.4±33.31
10-18 р	125.5±52.14	710.5±45.61

Також УЗД виконувалось в післяопераційному періоді на 1, 7 добу та в строки 1, 3, 6, 12 місяців віддаленого спостереження з метою оцінки діаметру, прохідності та функціонування шунта.

2.3.3. Езофагогастродуоденоскопія

ЕГДС є золотим стандартом для діагностування та лікування ВРВ [21] верхніх відділів ШКТ. З метою оцінки ступеня ВРВ та загрози кровотечі з них була виконана, як мінімум одна ЕГДС. Всі ЕГДС виконувались одним лікарем за допомогою ендоскопів Olympus GIF-Q150, GIF-XP150N, GIF-XQ260, GIF-H185, GIF-XP190N. Діагностична ЕГДС виконувалась всім пацієнтам під седацією з використанням севофлюрану масочно та/або внутрішньовенно пропофолу 1% (10 мг/мл) 2-4 мг/кг маси тіла пацієнта. За бажанням пацієнта і батьків деяким пацієнтам старше 6 років ЕГДС виконували без наркозу. Дослідження виконувалось натще серце зранку.

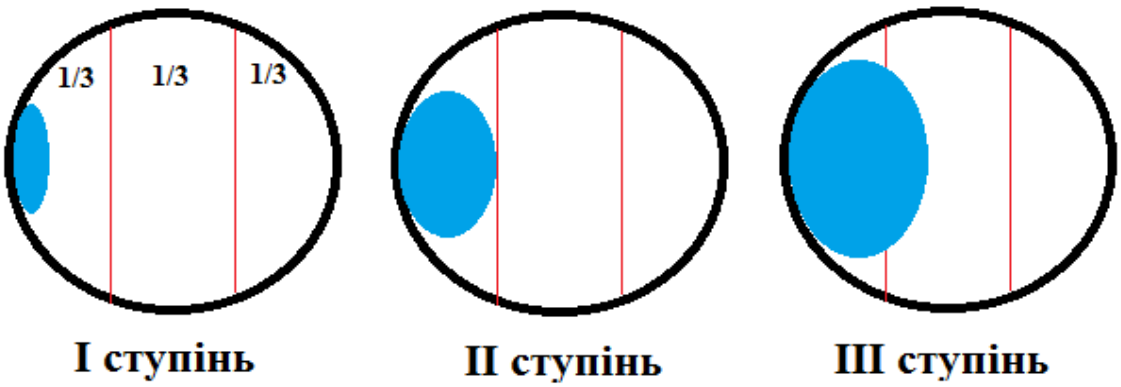
При проведенні дослідження без наркозу пацієнта вкладали на лівий бік, в ротову порожнину вставляли загубник. Ендоскоп проводили через верхній стравохідний сфінктер під час ковтальних рухів пацієнта під строгим

візуальним контролем. У разі дослідження під седацією пацієнта вкладали на спину, в ротову порожнину вставляли загубник, ендоскоп проводили через отвір анестезіологічної маски, призначеної для ендоскопії. Детальний огляд слизової проводили при інсуфляції кисню, активної аспірації шлункового вмісту (соку, слизу, жовчі) у разі наявності, відмивання слизової за допомогою дистильованої води.

У разі кровотечі з ВРВ або необхідності переходу діагностичної ендоскопії в терапевтичну пацієнт вводився в загальний наркоз з ендотрахеальною інтубацією.

Для характеристики ступеня ВРВ використовували класифікацію Японського Дослідницького Співтовариства ПГ [45] (Рисунок 2.3.3.1, 2.3.3.2, таблиця 2.3.3.1):

- ВРВ I ступеня - дрібні, пристінкові, лінійні ВРВ, що виступали в просвіт стравоходу незначно, частково або повністю спадалися при інсуфляції повітря;
- ВРВ II ступеня - лінійні або звивисті, вузлуваті ВРВ, що виступали в просвіт стравоходу на 1\3, не спадалися або частково спадалися при інсуфляції повітря;
- ВРВ III ступеня - вузлуваті, гроновидні ВРВ, що виступали в просвіт стравоходу більше 1\3, не спадалися при інсуфляції повітря.



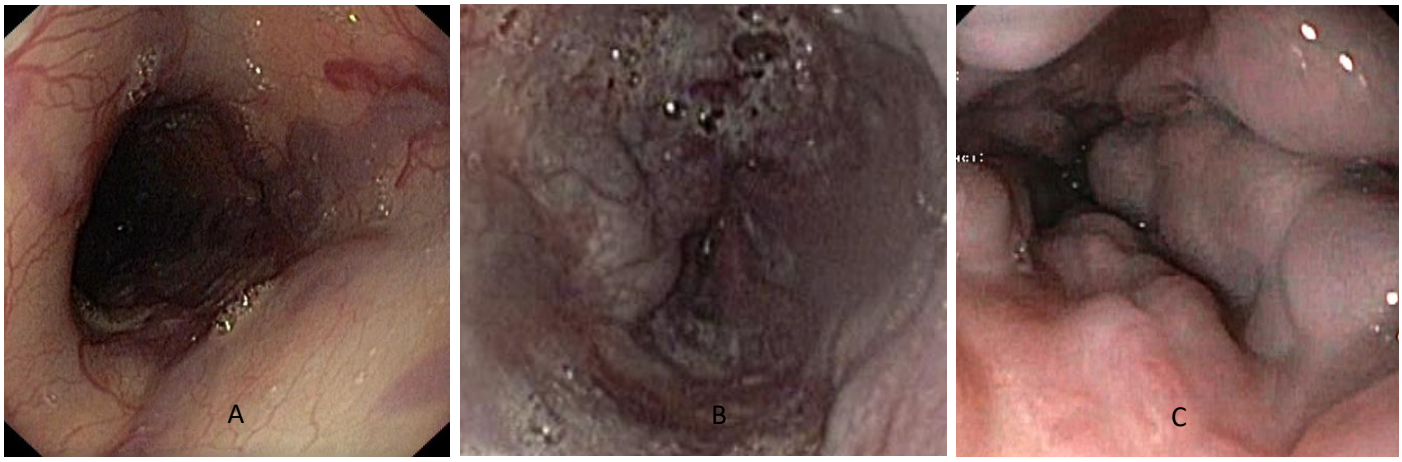


Рисунок 2.3.3.1. Схема зображення ступенів ВРВ [27].

Рисунок 2.3.3.2. Представлення ступенів ВРВ стравоходу на власних ендофото. А - ВРВ I ступеня, В - ВРВ II ступеня, С - ВРВ III ступеня.

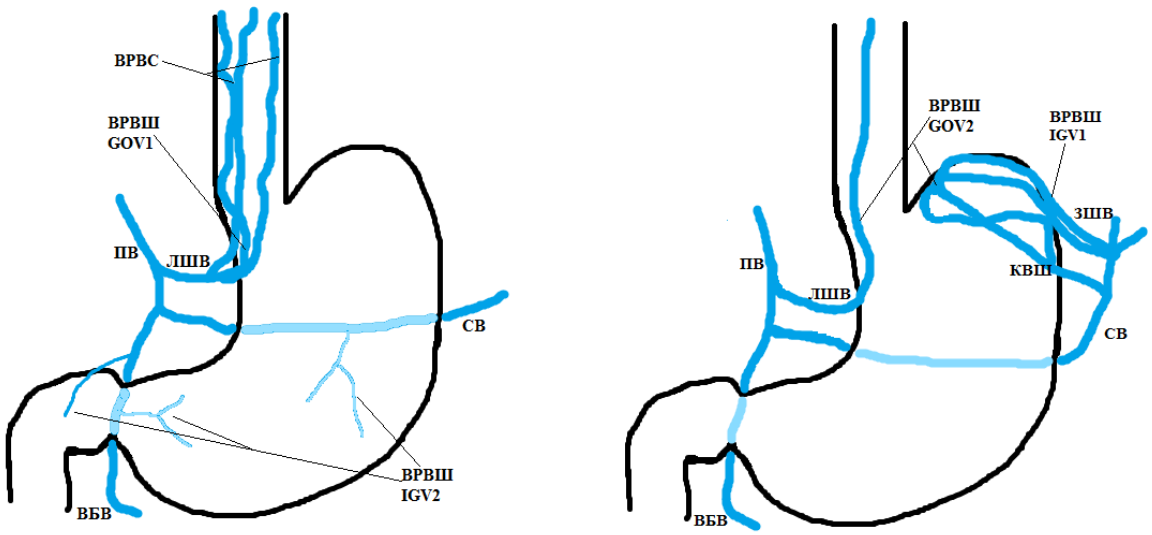
Таблиця 2.3.3.1. Ступінь варикозно розширених вен стравоходу у досліджуваних пацієнтів.

Вік пацієнтів	Ступінь ВРВ стравоходу		Всього пацієнтів
	II	III	
6-12 міс	-	3(1.9%)	3(1.9%)
1-2 р	5(3.15%)	5(3.15%)	10(6.3%)
2-4 р	14(8.8%)	21(13.2%)	35(22%)
4-6 р	14(8.8%)	13(8.2%)	27(17%)
6-8 р	17(10.7%)	8(5%)	25(15.7%)
8-10 р	8(5%)	5(3.1%)	13(8.2%)
10-18 р	28(17.6%)	18(11.3%)	46(28.9%)

Для описання ВРВ шлунку використовували класифікацію Sarin [37] (Рисунок 2.3.3.3, 2.3.3.4, таблиця 2.3.3.2):

- GOV1 - стравохідно-шлункові вени, що найчастіше зустрічаються (74% всіх шлункових вен) і складаються з ВРВ стравоходу, що простягаються вздовж малої кривизни шлунку;
- GOV2 є продовженням ВРВ стравоходу вздовж великої кривизни шлунку поблизу дна;

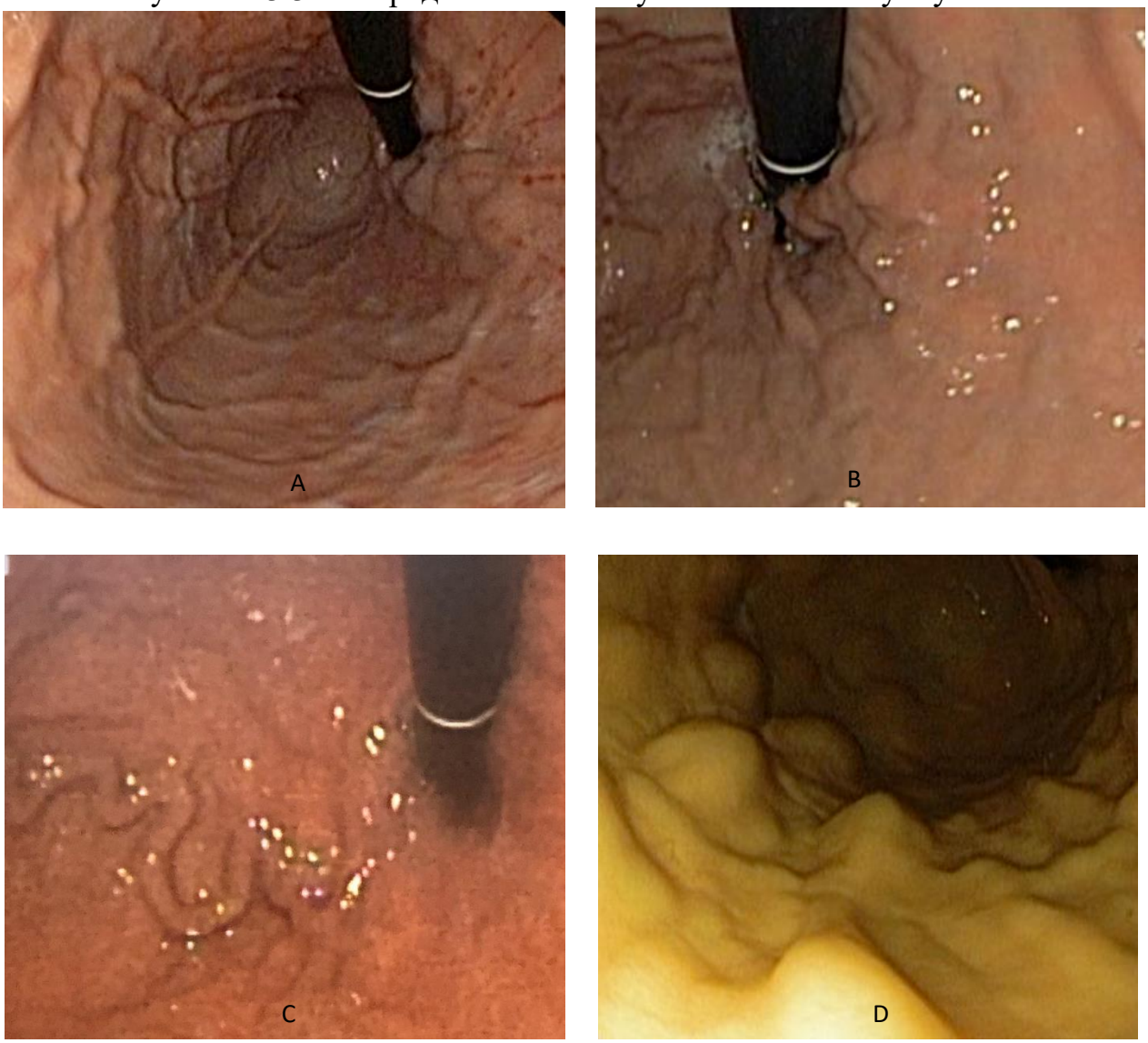
- IGV1 є ізольованими шлунковими венами, локалізованими в дні без будь-яких пов'язаних вен стравоходу. Вони виникають із сплено-ренальних або шлунково-ренальних шунтів, де судини, що їх живлять, походять від селезінкового судинно-нервового пучка і впадають у ліву ниркову вену через вени кардії або дна шлунку. GOV2 і IGV1 іноді разом називають "фундальні вени".
- IGV2 є ізольованими ВРВ шлунку, які присутні де завгодно, окрім дна, що впадають схожим чином у ліву ниркову вену, але з множинними притоками.



ВРВС - варикозно розширені вени стравоходу
ПВ - портальна вена
ЛШВ - ліва шлункова вена
КВШ - короткі вени шлунку
ВРВШ - варикозно розширені вени шлунку
СВ - селезінкова вена
ЗШВ - задня шлункова вена
ВБВ - верхня брижова вена

Рисунок 2.3.3.3. Схема зображення ВРВ за класифікацією Sarin [106]. ВРВС – варикозне розширення вен стравоходу. ВРВШ – варикозне розширення вен шлунку. ПВ - портальна вена. ВБВ - верхня брижова вена. СВ - селезінкова вена. ЛШВ - ліва шлункова вена. ЗШВ - задня шлункова вена. КВШ - короткі шлункові вени.

Рисунок 2.3.3.4. Представлення ступенів ВРВ шлунку на власних



ендофото. A - GOV1. B - GOV2. C - IGV 1. D - IGV 2.

На фото А ВРВ поширюються зі стравоходу на малу кривизну шлунку. На фото В ВРВ поширюються зі стравоходу на малу та велику кривизну та на дно шлунку. На фото С візуалізується ізольована ВРВ в дні шлунку, при цьому вени в стравоході у пацієнта відсутні. На фото D у пацієнта відмічались ВРВ у середній та нижній третинах тіла шлунку, при цьому ВРВ в стравоході були відсутні.

Таблиця 2.3.3.2. Ступінь ВРВ шлунку у досліджуваних пацієнтів.

Вік пацієнтів	Ступінь ВРВ шлунку		Відсутність ВРВ шлунку	Всього пацієнтів
	GOV1	GOV2		
6-12 міс	-	3(1.9%)	-	3(1.9%)
1-2 р	5(3.15%)	5(3.15%)	-	10(6.3%)
2-4 р	18(11.3%)	15(9.4%)	2(1.3%)	35(22%)
4-6 р	12(7.6%)	14(8.8%)	1(0.6%)	27(17%)
6-8 р	8(5%)	14(8.8%)	3(1.9%)	25(15.7%)
8-10 р	5(3.15%)	7(4.45%)	1(0.6%)	13(8.2%)
10-18 р	27(17%)	18(11.3%)	1(0.6%)	46(28.9%)

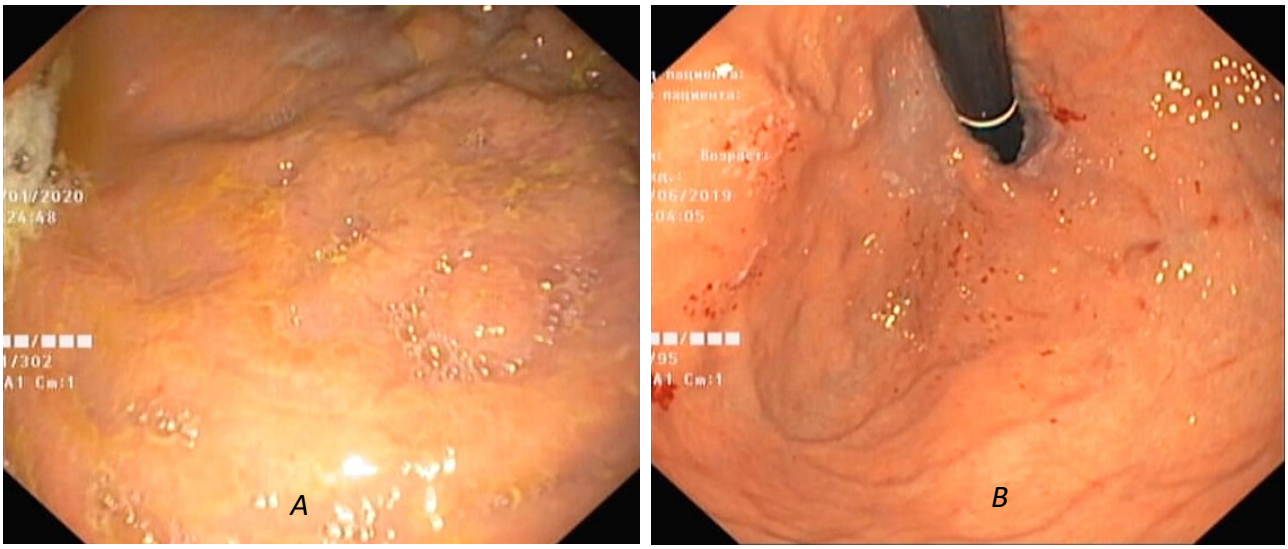
Портальну гастропатію поділяли на легкий та важкий ступені (Таблиця 2.3.3.3, Рис. 2.3.3.5) [107, 108]:

- легкий ступінь - дрібні темно-рожеві крапочки на тлі рожевої слизової шлунку, що нагадують висип при скарлатині, поверхнева гіперемія, особливо на поверхні шлункових складок (у вигляді смуг) або тонкий білий сітчастий малюнок, що розділяє ділянки піднятої гіперемованої, набряклої слизової (у вигляді шкіри змії);
- важкий ступінь - відокремлені червоні плями, що нагадують плями червоної вишні у стравоході або дифузний геморагічний гастрит.

Таблиця 2.3.3.3. Ступінь тяжкості портальної гастропатії у досліджуваних пацієнтів.

Вік пацієнтів	Ступінь портальної гастропатії		Відсутність портальної гастропатії	Всього пацієнтів
	легка	тяжка		
6-12 міс	2(1.3%)	1(0.6%)	-	3(1.9%)
1-2 р	4(2.6%)	5(3.1%)	1(0.6%)	10(6.3%)
2-4 р	20(12.6%)	7(4.4%)	8(5%)	35(22%)
4-6 р	13(8.2%)	13(8.2%)	1(0.6%)	27(17%)
6-8 р	12(7.5%)	10(6.3%)	3(1.9%)	25(15.7%)
8-10 р	8(5%)	4(2.6%)	1(0.6%)	13(8.2%)
10-18 р	18(11.3%)	24(15.1%)	4(2.5%)	46(28.9%)

Рисунок 2.3.3.5. Представлення ступенів тяжкості портальної



гастропатії на власних ендофото. А - легка ступінь. В - тяжка ступінь.

Червоні знаки (Таблиця 2.3.3.4, Рис.2.3.3.6) на слизовій ВРВ свідчать про високий ризик загрози кровотечі [24].

Поділяються на:

- судини судин (червоні смуги) - це поздовжні, схожі на батоги, червоні лінії, що є розширеними інтра- та субепітеліальними венулами, які в нормі несуть кров від епітелію в підслизове венозне сплетіння;

- плями червоної вишні - це маленькі червоні плями, що є дрібними судинами мікроциркуляторного русла, що розташовані субепітеліально, переважно в нижній третині стравоходу;
- гемоцистні плями - малинового кольору, великі, наповнені кров'ю пухирці, що є розширеними інтраепітеліальними венозними вузлами.

Таблиця 2.3.3.4. Червоні знаки у досліджуваних пацієнтів.

Вік пацієнтів	Червоні знаки			Відсутність червоних знаків	Всього пацієнтів
	Судини судин	Плями червоної вишні	Гемоцистні плями		
6-12 міс	1(0.6%)	-	2(1.3%)	-	3(1.9%)
1-2 р	5(3.1%)	1(0.6%)	2(1.3%)	2(1.3%)	10(6.3%)
2-4 р	18(11.3%)	4(2.5%)	10(6.3%)	3(1.9%)	35(22%)
4-6 р	12(7.5%)	2(1.3%)	8(5%)	5(3.2%)	27(17%)
6-8 р	9(5.7%)	3(1.9%)	7(4.4%)	6(3.7%)	25(15.7%)
8-10 р	4(2.5%)	-	4(2.5%)	5(3.2%)	13(8.2%)
10-18 р	16(10%)	7(4.4%)	10(6.3%)	13(8.2%)	46(28.9%)

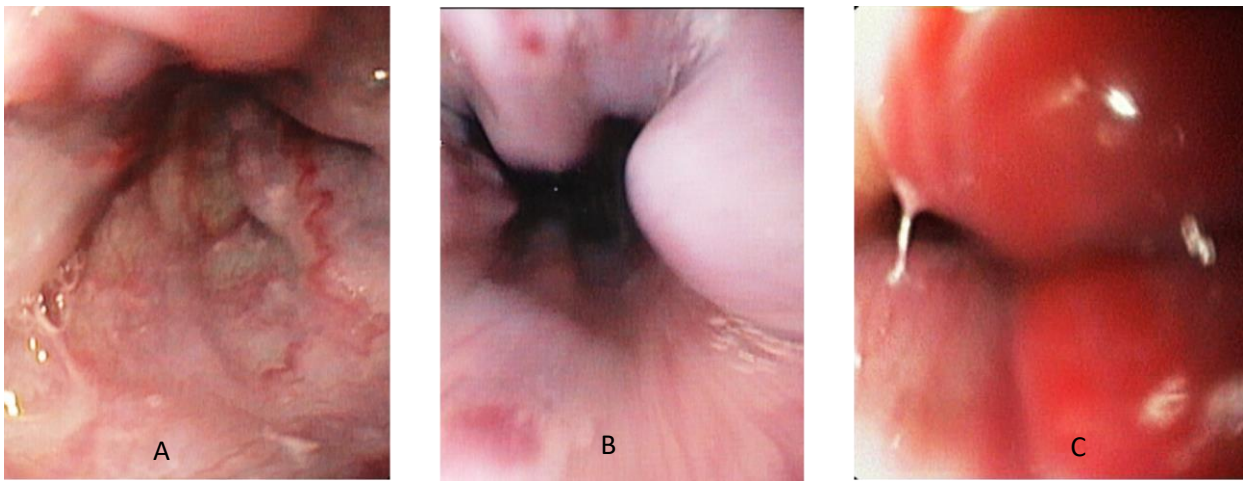


Рисунок 2.3.3.6. Червоні знаки на слизовій ВРВ. Власне ендофото. А - судини судин (червоні смуги). В - плями червоної вишні. С - гемоцистні плями.

ВРВ з високим ризиком виникнення кровотечі визначали як ВРВ стравоходу II ступеня з червоними знаками над поверхнею їх слизової, ВРВ стравоходу II ступеня в комбінації з ВРВ шлунку та ВРВ стравоходу III ступеня [28].

2.3.4. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням

КТ з внутрішньовенним контрастуванням – високоінформативний метод оцінки особливостей анатомічного розташування внутрішніх органів, будови портальної системи, визначення діаметру та прохідності судин. Дослідження виконували на спіральному комп'ютерному томографі Asteion VF Toshiba. Задавались наступні параметри: товщина зрізу (колімація) - 5 мм, інтервал реконструкції - 3 мм.

КТ виконувались пацієнтам молодше 6 років під седацією з використанням севофлюрану масочно та/або внутрішньовенно пропофолу 1% (10 мг/мл) 2-4 мг/кг маси тіла пацієнта.

Контрастну речовину розраховували на вагу дитини: 2 мл контрасту на 1 кг маси тіла зі швидкістю введення 2 мл/сек: артеріальна фаза - на 20-25 сек, портальна фаза - на 60 сек з подальшою мультипланарною та 3-D

реконструкцією, що дозволяло детально визначити топографію судин портальної системи.

2.3.5. Біопсія печінки

Біопсія печінки виконувалась інтраопераційно та лапароскопічно під загальним наркозом з інтубацією дихальних шляхів шляхом крайової резекції правої та лівої часток печінки до 2 см в діаметрі, з наступною коагуляцією місця біопсії. Отримані біоптати були передані в патоморфологічну лабораторію, де були пофарбовані гематоксиліном-еозином за стандартною методикою та досліджені за допомогою мікроскопа Olympus CX 21FS1 з оптичним збільшенням 10X20, 10X40 та 10X100. Це дослідження дозволяло детально вивчити зміни гепатоцитів та будови печінки.

На рисунках 2.3.5.1 та 2.3.5.2 представлені власні фото змін гістоархітектоніки печінки на мікроскопічному рівні у досліджуваних пацієнтів при допечінковій формі ПГ.

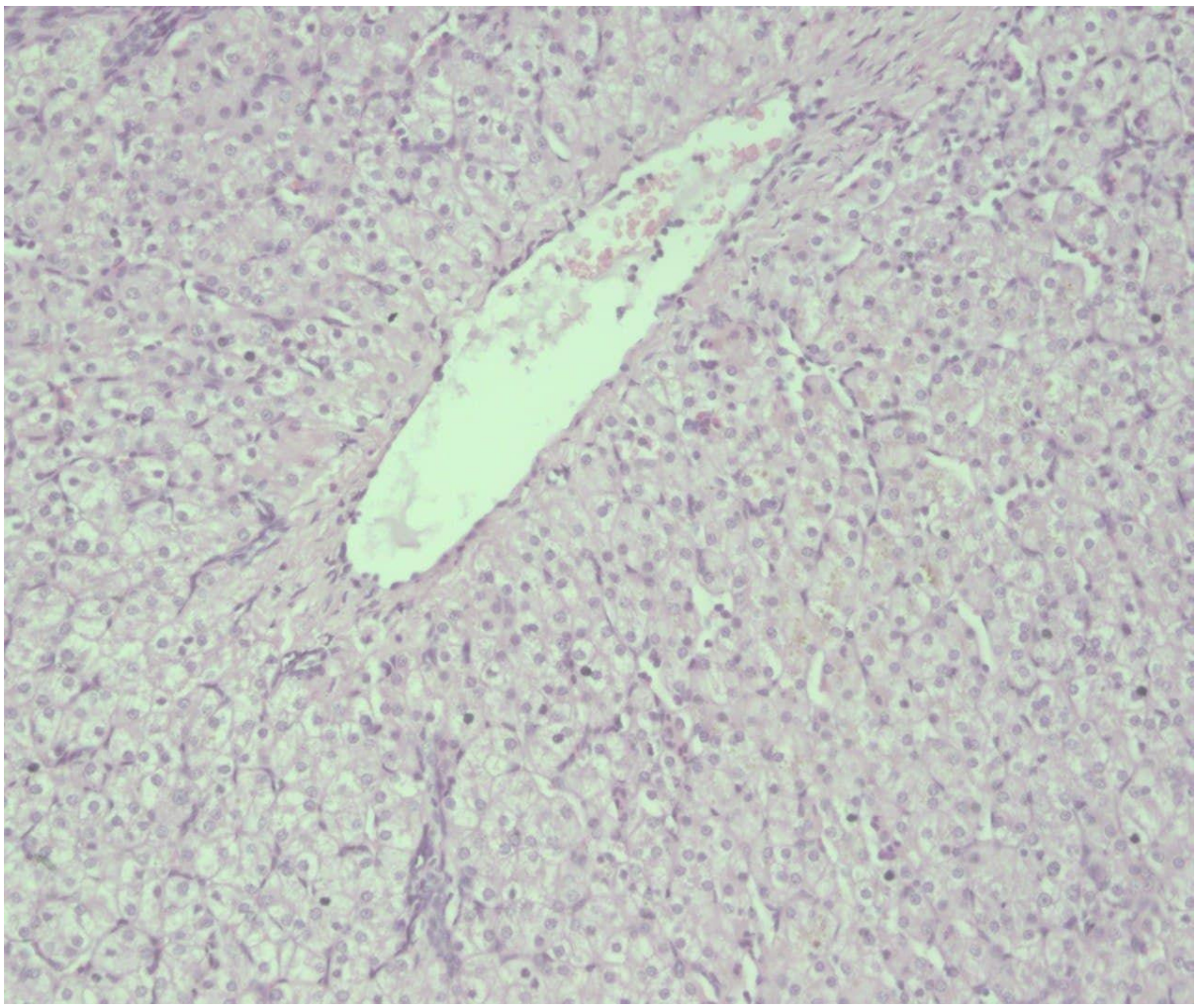


Рис. 2.3.5.1 Зерниста дистрофія гепатоцитів, місцями дрібнокраплинна. Скупчення дрібнодисперсного інтрацитоплазматичного пігменту. Ектазія судини з явищами гіалінозу судинної стінки при допечінковій формі ПГ.

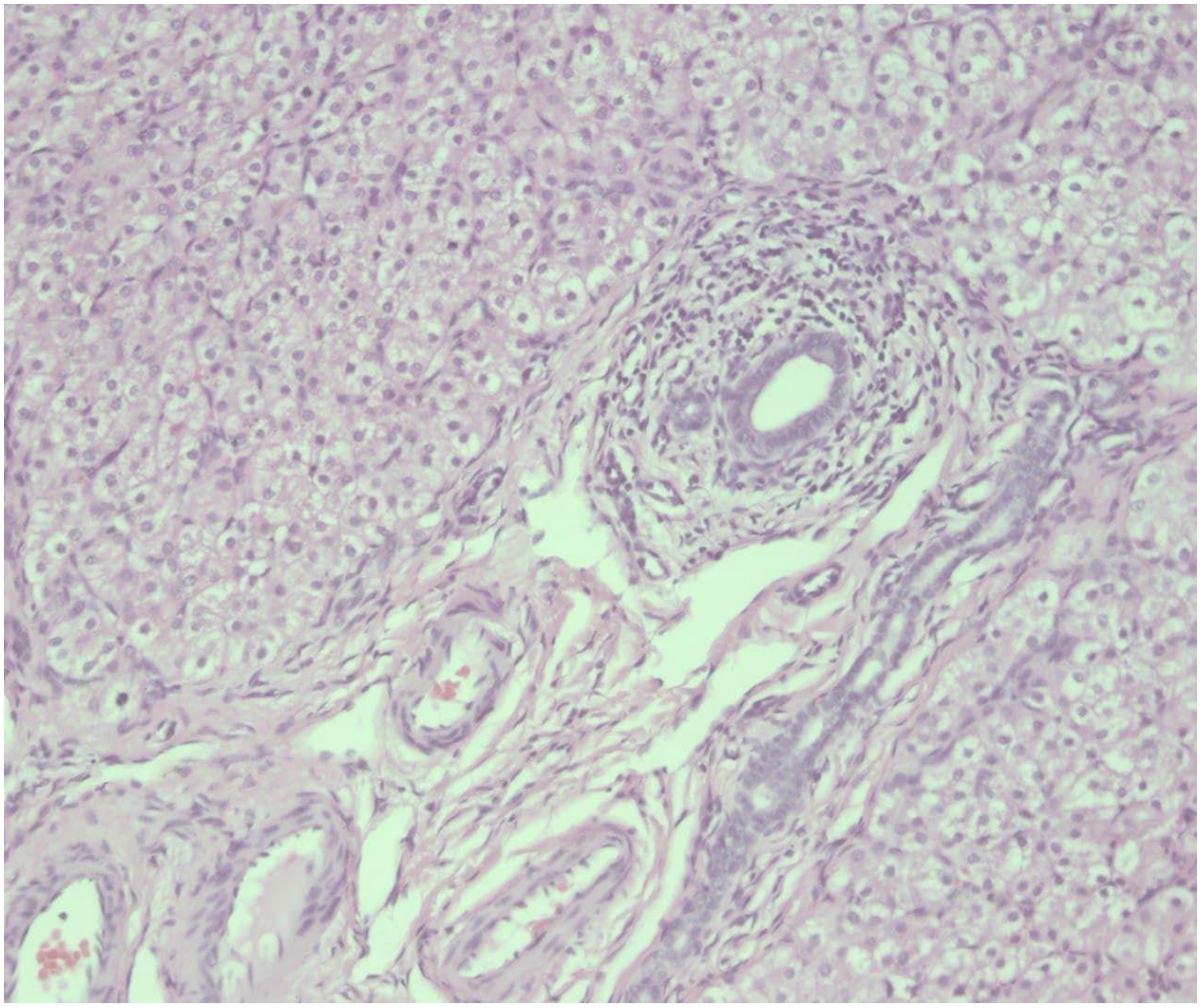


Рис. 2.3.5.2. Зерниста дистрофія гепатоцитів, місцями дрібнокраплинна. Інфільтрація довкола жовчних протоків, ектазія судин з явищами гіалінозу судинних стінок при допечінковій формі ПГ.

2.4. Ендоскопічне профілактичне лікування

В якості ендоскопічного профілактичного лікування використовували лігування ВРВ за допомогою гумових кілець. Вперше гумові лігуючі кільця були представлені у 1951 році в США для лікування зовнішнього і внутрішнього геморою. У 1989 році Stiegmann та Goff представили методику ендоскопічного лігування для лікування варикозно розширених вен стравоходу [109].

Показами до ендоскопічного лігування були: наявність ВРВ стравоходу (II-III ступеня) та загрози кровотечі з них (n=70, 74.5%), рецидив ВРВ стравоходу із загрозою кровотечі після хірургічного лікування (n=2, 2.1%), залишковий варикоз після хірургічного лікування із загрозою кровотечі

(n=10, 10.6%), гостра кровотеча з ВРВ стравоходу (n=1, 1.1%), наростання ступеня варикозу стравоходу після хірургічного лікування (n=9, 9.6%), гостра кровотеча з залишкового варикозу після хірургічного лікування (n=2, 2.1%) [68]. Трьом (n=3, 3.2%) пацієнтам з допечінковою формою ПГ ендоскопічне лігування було виконано як підготовчий етап до хірургічного лікування з метою профілактики кровотеч в ранньому післяопераційному періоді.

Протипоказами до ендоскопічного лігування були: ВРВ стравоходу I ступеня, ВРВ стравоходу II ступеня без загрози кровотечі з них, декомпенсований геморагічний шок. При наявності тромбоцитопенії (<50 Г/л), з метою запобігання кровотечі під час лігування та в післяопераційному періоді, пацієнтам було перелито тромбоконцентрат (n=10, 10.6%), відразу після чого було виконано ендоскопічне лігування [68].

Для виконання ендоскопічного лігування використовувалися ендоскопи Olympus, Japan GIF-H185, GIF-Q150, GIF-XQ260 з зовнішнім діаметром 9.2 мм та діаметром робочого каналу 2.8 мм та лігуючі пристрої Boston Scientific, Cook Medical Incorporated, Mar Flow, Micro-Tech на 6 та 7 латексних лігуючих кілець.

Методика ендоскопічного лігування складалась з двох етапів [110]. На першому етапі виконували діагностичну ЕГДС на предмет оцінки слизової ШКТ та ступеня ВРВ і загрози кровотечі з них. Другим етапом виконували ендоскопічне [100] лігування за допомогою лігуючого пристрою, який складався з прозорого дистального ковпачка, одноразових гумових лігуючих кілець, скидаючої нитки, ручки та пластикового провідника (Рисунок 2.4.1). Прозорий ковпачок, що забезпечував поле зору під час виконання лігування, надягався на дистальний кінець ендоскопа. Зовні на ковпачку були розташовані лігуючі кільця. Кількість кілець коливалася від 4 до 10. Лігуючі кільця скидалися за допомогою нитки, яка проводилась провідником через робочий канал ендоскопа та прикріплювалась до ручки.

Рисунок 2.4.1. Власне фото фірмового лігуючого пристрою.

Облітерація вен при лігуванні досягалася за допомогою механічної странгуляції варикозного вузла гумовим лігуючим кільцем (Рисунок 2.4.2). Лігувати починали відступивши до 2 см від стравохідно-шлункового з'єднання. Обрана вена мала знаходитись по центру поля зору. За допомогою ковпачка її притискали до стінки стравоходу, паралельно аспіруючи в ковпачок до досягнення «червоного» поля зору. Далі, обертаючи ручку лігуючого пристрою, натягували нитку та скидали лігуюче кільце. Наступні лігуючі кільця накладали по спіралі, намагаючись відступати від попередніх не менше 2 см. Після відпадіння лігуючих кілець на їх місці утворювалися виразки, які повністю епітелізувалися протягом 2-3 тижнів. В післяопераційному в першу добу призначалися постільний режим, голодний стіл, в подальшому - дієта (стіл №1 за Певзнером), інгібітори протонної помпи, антациди, гемостатична терапія.

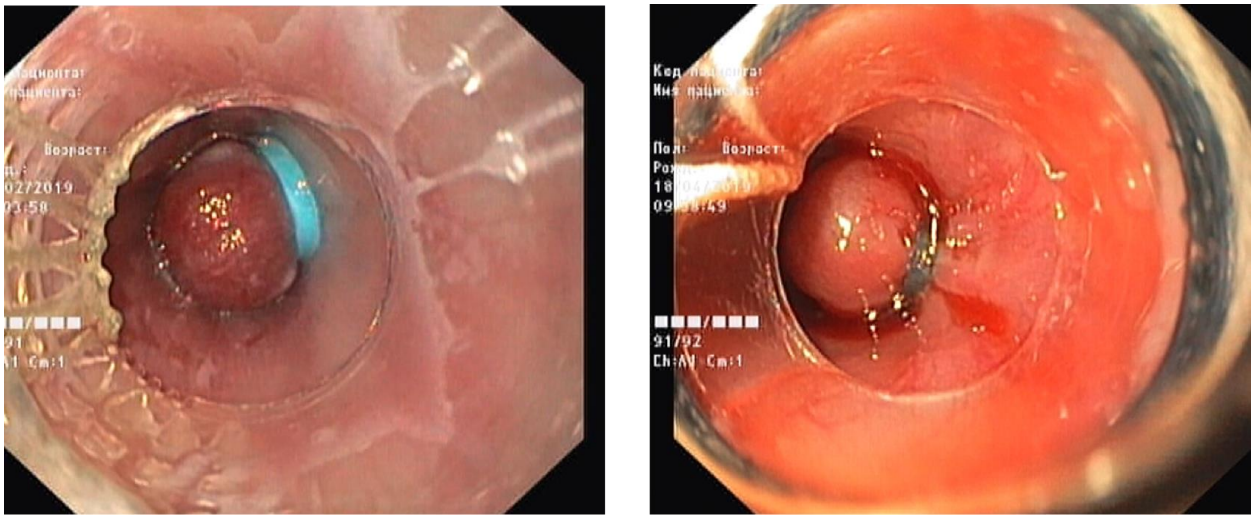


Рисунок 2.4.2. Власне ендофото. Вигляд ВРВ з накладеною лігатурою.

Всього було виконано 205 лігувань та накладено 698 лігуючих кілець. Кількість накладених за сеанс лігуючих кілець становила 3 (95%ВІ 2÷4). У дітей різного віку під час курсу ендоскопічного лігування за один сеанс вдавалось накладати від 1 до 10 лігуючих кілець. Кількість накладених за сеанс лігуючих кілець залежала від віку дитини, протяжності ВРВ по довжині стравоходу та від того, який був сеанс лігування по рахунку. Зазвичай на перших сеансах курсу лігування лігатур накладалося більше, ніж на останніх. Повторну ЕГДС з можливістю подальшого лігування, у разі необхідності, виконували через 2 місяці. Після досягнення ерадикації варикозу, контрольну ЕГДС виконували через 6 місяців, потім - раз на 1 рік. Для досягнення ерадикації пацієнтам було виконано від 1 до 5 сеансів лігування. Для досягнення ерадикації було виконано в середньому 2±0.14 сеанси лігування та накладено 5 (95%CI 3÷8) лігуючих кілець. 2 (3.2%) пацієнтам був виконаний повторний курс лігування у зв'язку з рецидивом ВРВ стравоходу після попереднього курсу ендоскопічного лігування.

2.5. Хірургічне профілактичне лікування

Оперативними втручаннями, які виконувались з метою зниження тиску у системі ворітної вени, ерадикації варикозу верхніх відділів ШКТ, запобігання та профілактики рецидивуючих ШКК з ВРВ, були ПСШ та роз'єднуючі операції. З метою зупинки гострої неконтрольованої кровотечі у

разі неефективності або неможливості виконання ендоскопічного лігування та неефективності консервативної гемостатичної терапії, при неможливості виконати ПСШ та тяжких рецидивуючих ШКК з ВРВ, виконувались роз'єднуючі операції.

Усі оперативні втручання виконувались після передопераційної підготовки в обов'язковому порядку, яка включала:

- заходи, спрямовані на зупинку ШКК (зонд Блекмора, ендоскопічне лігування, транексамова кислота, застосування сандостатину з метою зниження портального кровотоку і кровопостачання внутрішніх органів);
- стабілізацію гемодинаміки та корекцію наслідків гострої крововтрати (переливання компонентів крові, вікасол);
- запобігання деструктивному впливу шлункового соку на слизову оболонку стравоходу та стимуляцію відновлення слизової оболонки стравоходу та шлунку (антациди, інгібітори протонної помпи, Н2-блокатори, назогастральний зонд);
- корекцію печінкової недостатності (гепатопротектори, інгібітори протеолізу, вітаміни);
- нормалізацію роботи кишківника шляхом покращення його моторно-евакуаторної функції (очисні клізми, метоклопрамід).

Існують неселективні та селективні ПСШ. Неселективні (портокавальний бік-в-бік, мезокавальний та проксимальний сплено-ренальний) знижують тиск у всій системі ворітної вени [111]. Селективні (дистальний сплено-ренальний шунт за Warren) знижують тиск у стравохідно-шлункових венах через короткі шлункові вени, селезінку і селезінкову вену у ліву ниркову вену, але підтримують тік крові з верхньої брижової вени до печінки [112].

Одним із видів ПСШ, що виконується при печінковій формі ПГ у дорослих є транс-югулярне внутрішньопечінкове ПСШ [113]. Транс-югулярне внутрішньопечінкове ПСШ полягає у накладанні через яремну вену порто-системного шунта (стента), що поєднує ворітну та печінкову

вену, накладається в паренхімі печінки під радіологічним контролем. Однак ця операція є технічно складною до виконання у дітей, особливо молодше 5 років [114], тому в нашій клініці не виконується.

З метою вибіркової черезселезінкової декомпресії стравохідно-шлункового венозного басейну виконувалось дистальне сплено-ренальне шунтування. Етапи операції включали верхньо-серединну лапаротомію, ревізію органів черевної порожнини, розкриття сальникової сумки, атравматичне виділення селезінкової вени від підшлункової залози (в ідеальному варіанті – до місця злиття з верхньою брижовою веною), виділення лівої ниркової вени з лівого заочеревиного простору, перев'язку центрального кінця селезінкової вени та її перетин, висічення овального отвору по діаметру селезінкової вени на передній стінці лівої ниркової вени, промивання розчином гепарину підготованих до накладання анастомозу венозних ділянок, накладання дистального сплено-ренального анастомозу «кінець-в-бік», контроль герметичності швів та прохідності анастомозу, перитонізацію зони анастомозу, санацію та пошарове ушивання черевної порожнини.

Проксимальне сплено-ренальне шунтування використовувалось у випадках тяжкого гіперспленізму та наявності селезінки гігантських розмірів, що ускладнювало виконання інших видів видів сплено-ренального шунтування, при ознаках хронічної ішемії селезінки [115]. Етапи операції включали серединну лапаротомію, ревізію органів черевної порожнини, спленектомію з збереженням проксимальної частини селезінкової вени, виділення лівої ниркової вени, визначення місця анастомозу шляхом співставлення судин, висічення овального отвору по діаметру селезінкової вени, промивання розчином гепарину підготованих до накладання анастомозу венозних ділянок, накладання проксимального сплено-ренального анастомозу «кінець-в-бік», контроль герметичності швів та прохідності анастомозу, перитонізацію зони анастомозу, санацію та пошарове ушивання черевної порожнини.

З метою зниження тиску в портальній системі також виконували варіанти сплено-ренального та, при формуванні анастомозу, наявності відстані між судинами більше 10 мм, сплено-супраренального шунтування [116]. Етапи операції включали верхньо-серединну лапаротомію, ревізію органів черевної порожнини, розкриття сальникової сумки, атравматичне виділення селезінкової вени від підшлункової, виділення лівої ниркової та наднирникової вен з лівого заочеревиного простору, співставлення судин та визначення варіанту шунтування (при відстані до 1 см, відсутності натягу та перегину судин – спленоренальне шунтування «бік-в-бік», при відстані більше 1 см, натягу та перегині судин – сплено-супраренальне шунтування «бік-в-бік» або «кінець-в-бік»), промивання розчином гепарину підготованих до накладання анастомозу венозних ділянок, накладання анастомозу, контроль герметичності швів та прохідності анастомозу, перитонізацію зони анастомозу, санацію та пошарове ушивання черевної порожнини.

Для парціального зниження тиску в портальній системі виконувались мезо-кавальне шунтування «бік-в-бік» та «Н-подібного типу» [116]. Етапи операції включали серединну лапаротомію, ревізію органів черевної порожнини, визначення пульсації та, після розтину парієнтальної очеревини, виділення верхньої брижової вени, мобілізацію дванадцятипалої кишки за Кохером, мобілізацію нижньої порожнистої вени, визначення виду шунтування (якщо відстань між судинами менше 15 мм – анастомоз «бік-в-бік», якщо більше – «Н-подібного типу»). Для виконання анастомозу «Н-подібного типу» використовувався алотрансплантат з внутрішньої яремної вени. Після виконання лівобічної цервікотомії, виділення внутрішньої яремної вени з перев’язкою лицевої вени, трансплантат вилучався та занурювався у розчин гепарину та висікались наявні клапани. Потім накладали Н-подібний анастомоз, спершу підшиваючи трансплантат до нижньої порожнистої, а потім – до верхньої брижової вени. При накладення анастомозу «бік-в-бік» висікались отвори до 10 мм в обох судинах та накладався анастомоз. Потім в обох варіантах шунтування виконували

контроль герметичності швів та прохідності анастомозу, перитонізацію зони анастомозу, санацію та пошарове ушивання черевної порожнини.

Мезо-портальний анастомоз (Rex) - це анастомоз між верхньою брижовою веною та лівою гілкою ворітної вени, який відновлює портальний кровотік шляхом перенаправлення венозної мезентеріальної та селезінкової крові у внутрішньопечінкову венозну портальну систему в обхід ділянки позапечінкової обструкції ворітної вени. Це відновлення фізіологічного гепатопетального кровотоку дозволяє дитині нормально рости і розвиватись нейрофізіологічно [117]. Етапи операції включали серединну лапаротомію, ревізію органів черевної порожнини, виділення лівої гілки портальної вени з її притоками до сегментів печінки в межах Rex-recessus по ходу круглої зв'язки печінки, вскриття просвіту виділеної вени до 10 мм в повздовжньому напрямку. За умови гладкої інтими судини без ознак склерозу, переходили до наступного етапу – виділення верхньої брижової вени нижче підшлункової залози. Потім проводили вимірювання дистанції між судинами, виконували лівобічну цервікотомію, виділяли внутрішню яремну вену, перев'язували лицеву вену, вилучений трансплантат занурювали у розчин гепарину та висікали наявні клапани. При коронаро-портальному типі шунтування в якості алотрансплантату використовували розширену праву шлункову вену, тільки якщо її даметр становив 8-9 мм. Потім формували анастомоз «кінець-в-бік» між бічною стінкою верхньої брижової вени та дистальним кінцем алотранстплантату, заповлювали трансплантат гепарином, контролювали прохідність герметичність анастомозу. Далі виконували проведення алотрансплантату до воріт печінки, проводячи його за пілоричним відділом шлунку, накладали другий анастомоз «кінець-в-бік» з лівою гілкою портальної вени, виконували контроль герметичності і прохідності трансплантата. Далі виконували перитонізацію зони анастомозу, санацію та пошарове ушивання черевної порожнини.

Операція Sugiura-Futagava - була розроблена в 1973, включає в себе пересічення і зшивання стравоходу в його н/з, деваскуляризацію стравоходу

(18 см) і шлунка по малій кривині (7см), спленекомію, ваготомію і пілоропластику [118,119]. В модифікації нашої кафедри операція включає спленектомію, прошивання стравохідно-шлункового переходу за Коротким, часткову деваскуляризація шлунку.

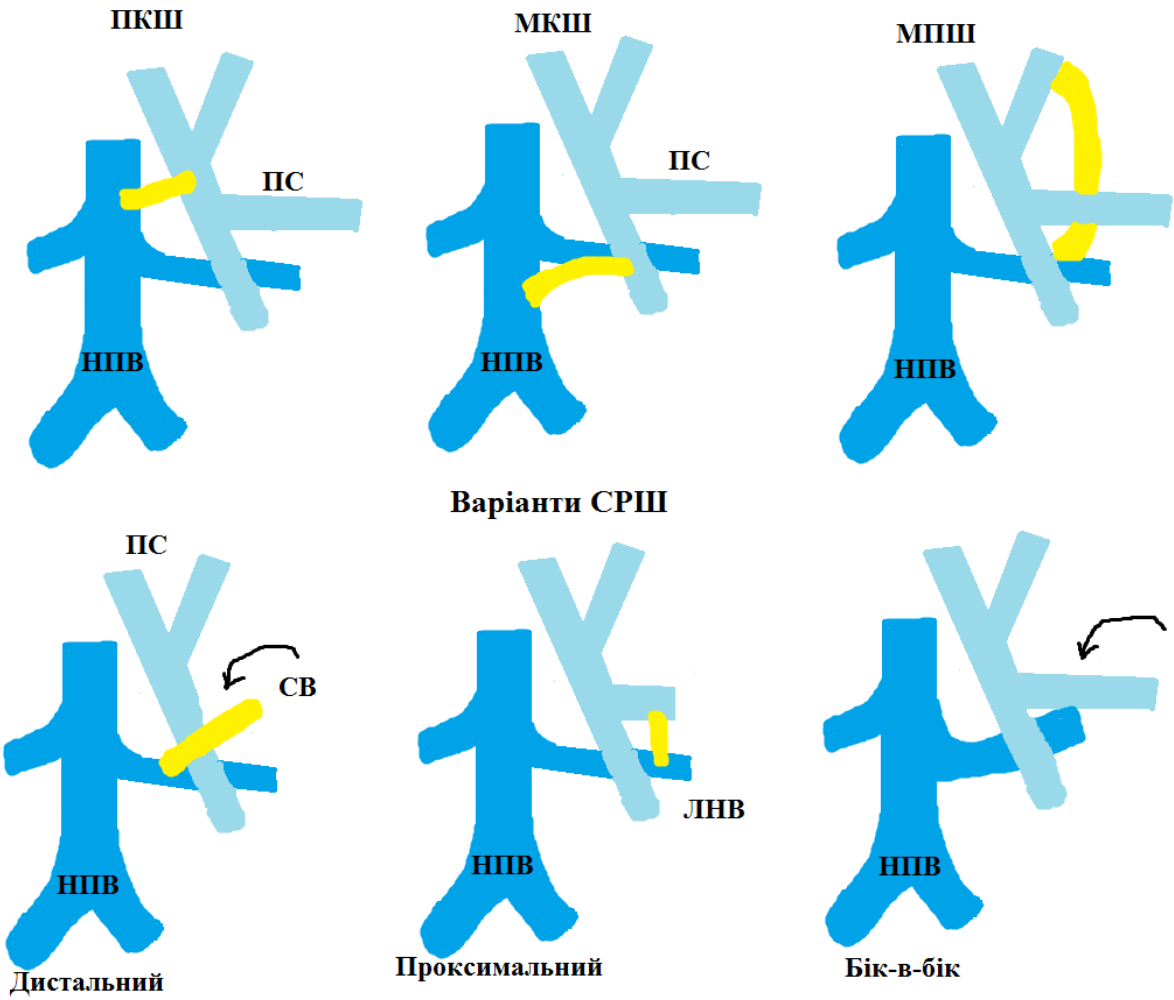
Прошивання стравохідно-шлункового переходу за Коротким - була запропонована В.М. Коротким у 1982 р. Вона полягає у циркулярному прошиванні шлунково- стравохідного переходу П-подібними швами, повністю перериваючи при цьому інтрамуральний венозний зв'язок з метою роз'єднання гастроезофагеального кровотоку, як основного колатерального шляху з портальної системи [119]. Етапи операції включають проведення шлункового зонду (орієнтир просвіту стравоходу під час основних етапів операції), серединну лапаротомію, ревізію органів черевної порожнини, перев'язку коротких вен шлунку та лівої і правої шлункових вен, виконання гастротомії в субкардіальній ділянці, накладання П-подібних швів в ділянці стравохідно-шлункового переходу, тракцію за нитки стравоходу в шлунок, циркулярне прошивання стравохідно-шлункового переходу П-подібними швами (10-12 швів), дренування ділянки гастротомії, закриття черевної порожнини.

Показами до оперативного втручання були: неконтрольовані кровотечі (n=11, 11.3%), рецидивуючі кровотечі з ВРВ (n=31, 31.9%), тяжкий симптоматичний гіперспленізм з тромбоцитопенією (n=46, 47.4%), рецидив кровотечі з ВРВ шлунку після ендоскопічного лігування (n=2, 2.1%), наростання тяжкості гіперспленізму, незважаючи на ендоскопічне лікування (n=5, 5.1%), неуспішне ендоскопічне лікування (неспроможність досягти ерадикації ВРВ стравоходу) (n=1, 1.1%), рецидив варикозу стравоходу після ендоскопічного лікування (n=1, 1.1%).

Всього було прооперовано 97 пацієнтів та виконано 130 оперативних втручань з приводу ПГ. 28 (28.9%) пацієнтам були виконані повторні хірургічні втручання, що впливали на тиск у портальній системі або ВРВ. У 4

(4.1%) пацієнтів було виконано більше одного повторного втручання. Всього було виконано 32 повторних оперативних втручання.

Варіантами порто-системного шунтування (n=104), виконаними пацієнтам обох груп були (Рисунок 2.5.1): Rex-шунтування (n=16, 15.4%), мезо-кавальне шунтування (n=15, 14.4%), сплено-ренальне шунтування бік-в-бік (n=35, 33.7%), проксимальне сплено-ренальне шунтування (n=2, 1.9%), дистальне сплено-ренальне шунтування за Warren (n=19, 18.3%), сплено-супраренальне шунтування (n=15, 14.4%) та мезо-ренальне шунтування (n=2, 1.9%). З метою оцінки функціонування шунта контрольне УЗД виконували на 1, 7 добу після оперативного лікування та в строки 1, 3, 6, 12 місяців. Контрольну ЕГДС з метою оцінки ступеня ВРВ виконували через 6, 12 місяців після операції. В подальшому УЗД та ЕГДС виконували 1 раз на рік.



ПКШ - порто-кавальне шунтування
МКШ - мезо-кавальне шунтування
МПШ - мезо-портальне шунтування
СРШ - сплено-ренальне шунтування
НПВ - нижня порожниста вена
ПС - портальна система
ЛНВ - ліва ниркова вена
СВ - селезінкова вена

Рисунок 2.5.1. Варіанти порто-системного шунтування [111]. ПКШ - порто-кавальне шунтування. МКШ - мезо-кавальне шунтування. МПШ - мезо-портальне шунтування. СРШ - сплено-ренальне шунтування. НПВ - нижня порожниста вена. ПС - портальна система. ЛНВ - ліва ниркова вена СВ - селезінкова вена.

В якості роз'єднуючих операцій (n=20) пацієнтам обох груп виконували прошивання стравохідно-шлункового переходу за Коротким (n=9, 45%), операцію Sugiura-Futagawa (n=11, 55%). З метою оцінки ступеня

ВРВ контрольну ЕГДС виконували через 6, 12 місяців після роз'єднуючої операції. В подальшому УЗД та ЕГДС виконували 1 раз на рік.

Крім того, при виникненні порушення функціонування шунтів в ранньому післяопераційному періоді, у 6 (6.2%) пацієнтів були виконані наступні оперативні втручання: балонна дилатація анастомозу (n=1, 3.1%), тромбектомія з решунтуванням (n=1, 3.1%), реконструкція анастомозу (n=1, 3.1%), тромбектомія та реперфузія шунта (n=3, 9.4%).

У зв'язку з виникненням післяопераційних ускладнень 10 (10.3%) пацієнтам було виконано 15 оперативних втручань, що не впливали на тиск у системі ворітної вени та ВРВ. Серед них були: пластика передньої черевної стінки (n=2, 13.2%), вісцероліз (n=3, 20%), резекція дуодено-єюнального переходу з накладанням дуодено-єюнального анастомозу (n=1, 6.7%), лапароцентез та дренування черевної порожнини (n=2, 13.2%), ушивання десерозації тонкої кишки (n=1, 6.7%), стентування ДПК (n=1, 6.7%), ушивання нориць тонкої кишки (n=1, 6.7%), ушивання перфорації стравоходу (n=1, 6.7%), стентування стравохідно-шлункового переходу (n=1, 6.7%), висічення лігатурної нориці шиї (n=1, 6.7%), ушивання перфоративної виразки сигмоподібної кишки(n=1, 6.7%).

2.6. Статистичні методи

Для проведення статистичного аналізу даних був використаний пакет статистичного аналізу BM SPSS Statistics Base v.22. Для перевірки розподілу даних на нормальність були використані критерії Д'Агостіно-Пірсона та Шапіро-Уїлка. Для порівняння та представлення кількісних даних були обчислені показники середніх, похибок середніх, медіан, вірогідних інтервалів. Для порівняння кількісних та якісних даних були використані критерії Фішера, Ст'юдента, хі-квадрат, критерій Вілкоксона. Для проведення множинних порівнянь були використані ранговий однофакторний аналіз Крускала-Уоліса, критерій Данна, критерій Ст'юдента з поправкою Бонферроні , продедура Мараскуілло-Ляха-Гур'янова. Для визначення факторів впливу було побудовано модель логістичної регресії та

проведено аналіз ROC-кривих. Для порівняння двох відсоткових часток використано метод кутового перетворення Фішера. Для проведення порівнянь дихотомічних якісних змінних для пов’язаних вибірок використано критерій Мак-Немара з урахування поправки Йєйтса. Для порівняння ефективності запропонованих методів лікування використано метод Каплана-Маєра.

Матеріали даного розділу відображені в роботах:

1. Коломоєць І.В., **Вороняк Д.І.,** Трембач Л.О. Ендоскопічне лігування варикозно розширених вен стравоходу у дітей // Матеріали X симпозіуму «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія», 13-14 вересня 2018 р, курорт Коблево, Україна, с. 23-24.
2. **Вороняк Д.І.,** Годік О.С., Коломоєць І.В., Дубровін О.Г. Ефективність етапного ендоскопічного лігування варикозно розширених вен у дітей з портальною гіпертензією // Клінічна хірургія №10 (86), 2019 - с. 24-27.
3. **Dariia I Voroniak**, Oleg S Godik, Larysa Ya Fedoniuk, Olena M Shapoval, Viktoriia V Piliponova. Role of stage endoscopic variceal band ligation in treatment of children with portal hypertension // Wiadomosci Lekarskie №10(73), 2020 - p. 2133 - 2137. DOI: 10.36740/WLek20201010535**.**

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Прогностичні критерії виникнення кровотечі до первинного втручання

Оскільки патогенезу кровотеч при ПГ притаманна багатогранність, а виникнення їх зазвичай обумовлене впливом декількох факторів, виникає необхідність виявити критерії, за якими можна спрогнозувати виникнення кровотечі.

Кровотеча в анамнезі до первинного втручання спостерігалась у 93 (58.5%) пацієнтів.

Шляхом однофакторного та багатофакторного аналізу був проаналізований вплив форми ПГ, варіантів ендоскопічної картини та впливу гіперспленізму у досліджуваних пацієнтів для виявлення прогностичних критеріїв виникнення кровотечі.

3.1.1.Частота виникнення кровотечі залежно від форми портальної гіпертензії

Серед досліжуваних пацієнтів з кровотечею до первинного втручання (n=93) був 81 (87.1%) пацієнт з допечінковою формою і 12 (12.9%) пацієнтів з печінковою формою ПГ (Таблиця 3.1.1.1).

Таблиця 3.1.1.1. Частота виникнення кровотечі в анамнезі до первинного втручання у досліджуваних пацієнтів залежно від форми ПГ.

Форма ПГ	Всього пацієнтів (n)	Кількість пацієнтів з ШКК в анамнезі		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Допечінкова	133	81	60.9	0.2
Печінкова	26	12	46.1	

При порівнянні частоти виникнення кровотечі до первинного втручання з використанням критерію хі-квадрат в залежності від форми ПГ у досліджуваних пацієнтів достовірної різниці виявлено не було (Chi-

square=1,39, p=0.2). Отже, форма ПГ не впливає на частоту виникнення кровотеч з ВРВ при ПГ у дітей.

3.1.2. Частота виникнення кровотечі залежно від ендоскопічної картини

Серед досліжуваних пацієнтів з кровотечею (Рис. 3.1.2) до первинного втручання (n=93) ВРВ стравоходу II ступеня спостерігались у 39 (41.9%) пацієнтів, III ступеня – у 54 (58.1%) пацієнтів (Таблиця 3.1.2.1).

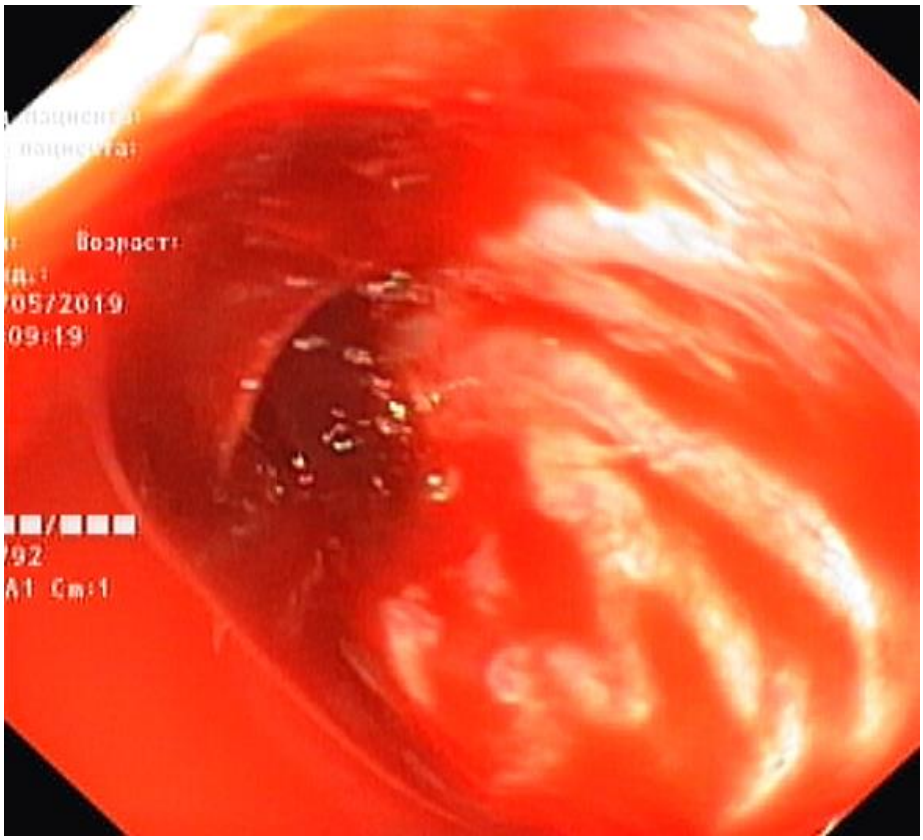


Рис. 3.1.2.1. Власне ендофото кровотечі з ВРВ стравоходу.

Таблиця 3.1.2.1. Частота виникнення кровотечі в анамнезі до первинного втручання у досліджуваних пацієнтів залежно від ступеня ВРВ стравоходу.

Ступінь ВРВ стравоходу	Всього пацієнтів (n)	Кількість пацієнтів з ШКК в анамнезі		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
II	86	39	45.3	<0.001
III	73	54	74	

При порівнянні частоти виникнення кровотечі до первинного втручання в залежності від ступеня ВРВ стравоходу у досліджуваних пацієнтів було виявлено, що у пацієнтів з ВРВ стравоходу III ступеня кровотеча виникала частіше (Chi-square=12,17, p<0.001). Отже, ступінь ВРВ впливає на частоту виникнення кровотеч при ПГ у дітей.

Серед досліжуваних пацієнтів з кровотечею в анамнезі до первинного втручання (n=93) ВРВ стравоходу в поєднанні з ВРВ шлунку зустрічались у 88 (94.6%) випадків. ВРВ шлунку були відсутні у 5 (5.4%) пацієнтів (Таблиця 3.1.2.2).

Таблиця 3.1.2.2. Частота виникнення кровотечі в анамнезі до первинного втручання у досліджуваних пацієнтів залежно від наявності ВРВ шлунку у поєднанні з ВРВ стравоходу.

ВРВ шлунку (GOV)	Всього пацієнтів (n)	Кількість пацієнтів з ШКК в анамнезі		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
наявні	150	88	58.7	0.9
відсутні	9	5	55.6	

При порівнянні частоти виникнення кровотечі до первинного втручання в залежності від наявності ВРВ шлунку у поєднанні з ВРВ стравоходу (GOV) достовірної різниці між пацієнтами з та без ВРВ шлунку

виявлено не було (Chi-square=0,03, p=0.9). Отже, кровотеча з ВРВ виникає однаково часто, як при наявності лише ВРВ стравоходу, так і при поєднанні ВРВ стравоходу з ВРВ шлунку у дітей з ПГ.

У досліджуваних пацієнтів з кровотечею в анамнезі (n=93) ВРВ шлунку, локалізовані вздовж малої кривизни, GOV1 були у 37 (39.8%) пацієнтів, а ВРВ шлунку, локалізовані вздовж великої кривизни, GOV2 – у 51 (54.8%) пацієнтів (Таблиця 3.1.2.3).

Таблиця 3.1.2.3. Частота виникнення кровотечі в анамнезі до первинного втручання у досліджуваних пацієнтів залежно від ступеня (локалізації) ВРВ шлунку.

Ступінь ВРВ шлунку	Всього пацієнтів (n)	Кількість пацієнтів з ШКК в анамнезі		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
GOV1	75	37	49.3	0.03
GOV2	75	51	68	

При порівнянні частоти виникнення кровотечі до первинного втручання в залежності від ступеня (локалізації) ВРВ шлунку у досліджуваних пацієнтів було виявлено, що у пацієнтів з ВРВ, локалізованими вздовж малої кривизни шлунку (GOV1), кровотечі виникали рідше (Chi-square=4,65, p=0.03). Отже, ступінь (локалізація) ВРВ шлунку впливає на частоту виникнення кровотеч у дітей з ПГ.

У досліджуваних пацієнтів з кровотечею в анамнезі (n=93) портальна гастропатія легкого ступеня спостерігалась у 40 (43%) пацієнтів, тяжкого – у 45 (48.4%) пацієнтів. Відсутність портальної гастропатії відмічалась у 8 (8.6%) пацієнтів (Таблиця 3.1.2.4, 3.1.2.5).

Таблиця 3.1.2.4. Частота виникнення кровотечі в анамнезі до первинного втручання у досліджуваних пацієнтів залежно від наявності портальної гастропатії.

Портальна гастропатія	Всього пацієнтів (n)	Кількість пацієнтів з ШКК в анамнезі		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Наявна	150	85	56.7	0.1
Відсутня	9	8	88.9	

При порівнянні частоти виникнення кровотечі до первинного втручання в залежності від наявності портальної гастропатії у досліджуваних пацієнтів достовірної різниці виявлено не було (Chi-square=2,49, p=0.1). Отже, кровотеча з ВРВ однаково часто виникає як при наявності, так і при відсутності портальної гастропатії у дітей з ПГ.

Таблиця 3.1.2.5. Частота виникнення кровотечі в анамнезі до первинного втручання у досліджуваних пацієнтів залежно від ступеня тяжкості портальної гастропатії.

Ступінь портальної гастропатії	Всього пацієнтів (n)	Кількість пацієнтів з ШКК в анамнезі		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Легкий	77	40	51.9	0.5
Тяжкий	73	45	61.6	

При порівнянні частоти виникнення кровотечі до первинного втручання в залежності від ступеня тяжкості портальної гастропатії у досліджуваних пацієнтів достовірної різниці виявлено не було (Chi-square=0,42, p=0.5). Отже, кровотеча з ВРВ однаково часто виникає як при легкому, так і при тяжкому ступені портальної гастропатії у дітей з ПГ.

Серед досліжуваних пацієнтів з кровотечею до первинного втручання (n=93) червоні знаки на слизовій ВРВ стравоходу були наявні у 79 (84.9%) пацієнтів, відсутні – у 14 (15.1%) пацієнтів (Таблиця 3.1.2.6).

Таблиця 3.1.2.6. Частота виникнення кровотечі в анамнезі до первинного втручання у досліджуваних пацієнтів залежно від наявності червоних знаків на поверхні слизової ВРВ стравоходу.

Червоні знаки	Всього пацієнтів (n)	Кількість пацієнтів з ШКК в анамнезі		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Наявні	125	79	63.2	0.03
Відсутні	34	14	41.2	

При порівнянні частоти виникнення кровотечі до первинного втручання в залежності від наявності червоних знаків на поверхні слизової ВРВ стравоходу у досліджуваних пацієнтів було виявлено, що у пацієнтів з червоними знаками кровотеча виникала частіше (Chi-square=4,47, p=0.03). Отже, наявність червоних знаків на поверхні слизової ВРВ стравоходу впливає на частоту виникнення кровотеч з ВРВ при ПГ у дітей.

3.1.3. Частота виникнення кровотечі в залежності від наявності гіперспленізму

Серед досліжуваних пацієнтів з кровотечею до первинного втручання (n=93) гіперспленізм спостерігався у 81 (87.1%) пацієнтів (Таблиця 3.3.3.1).

Таблиця 3.1.3.1. Частота виникнення кровотечі в анамнезі до первинного втручання у досліджуваних пацієнтів залежно від наявності гіперспленізму.

Гіперспленізм	Всього пацієнтів (n)	Кількість пацієнтів з ШКК в анамнезі		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Наявний	125	81	64.8	0.004
Відсутній	34	12	35.3	

При порівнянні частоти виникнення кровотечі до первинного втручання в залежності від наявності гіперспленізму у досліджуваних

пацієнтів було виявлено, що у пацієнтів з гіперспленізмом кровотечі виникали частіше (Chi-square=8,41, p=0.004). Отже, гіперспленізм впливає на частоту виникнення кровотеч з ВРВ у дітей з ПГ.

Серед досліджуваних пацієнтів з гіперспленізмом та ШКК в анамнезі до первинного втручання (n=81) перший ступінь цитопенії спостерігався у 25 (30.9%) пацієнтів, другий – у 21 (25.9%) пацієнтів та третій – у 35 (43.2%) пацієнтів (Таблиця 3.1.3.2).

Таблиця 3.1.3.2. Частота виникнення кровотечі в анамнезі до первинного втручання у досліджуваних пацієнтів залежно від ступеня цитопенії.

Ступінь цитопенії	Всього пацієнтів (n)	Кількість пацієнтів з ШКК в анамнезі		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
I (легкий)	36	25	69.4	0.7
II (середній)	32	21	65.6	
III (тяжкий)	57	35	61.4	

При порівнянні частоти виникнення кровотечі до первинного втручання в залежності від ступеня цитопенії у досліджуваних пацієнтів достовірної різниці виявлено не було (Chi-square=0,64, Коефіцієнт асоціації Крамера V=0,07, p>0.7). Отже, ступінь цитопенії не впливає на частоту виникнення кровотеч з ВРВ у дітей з ПГ та гіперспленізмом.

3.1.4. Дослідження впливу багатьох факторів на виникнення кровотечі до первинного втручання

Для проведення багатофакторного аналізу було побудовано модель логістичної регресії, що включала вік пацієнтів, форму ПГ, ступінь ВРВ стравоходу та шлунку, ступінь тяжкості портальної гастропатії, наявність червоних знаків на поверхні слизової ВРВ стравоходу, наявність гіперспленізму та ступінь тяжкості цитопенії. Аналіз проводився на

результатах обстеження всіх 159 досліджуваних пацієнтів, що було виконане до лікування.

При побудові восьмифакторної моделі виявлено залежність ризику виникнення ШКК від факторних ознак, площа під ROC-кривою AUC=0.76 (95%CI 0.7-0.8) ($p<0.05$), що є свідченням адекватності побудованої моделі (Рис.3.1.4.1).

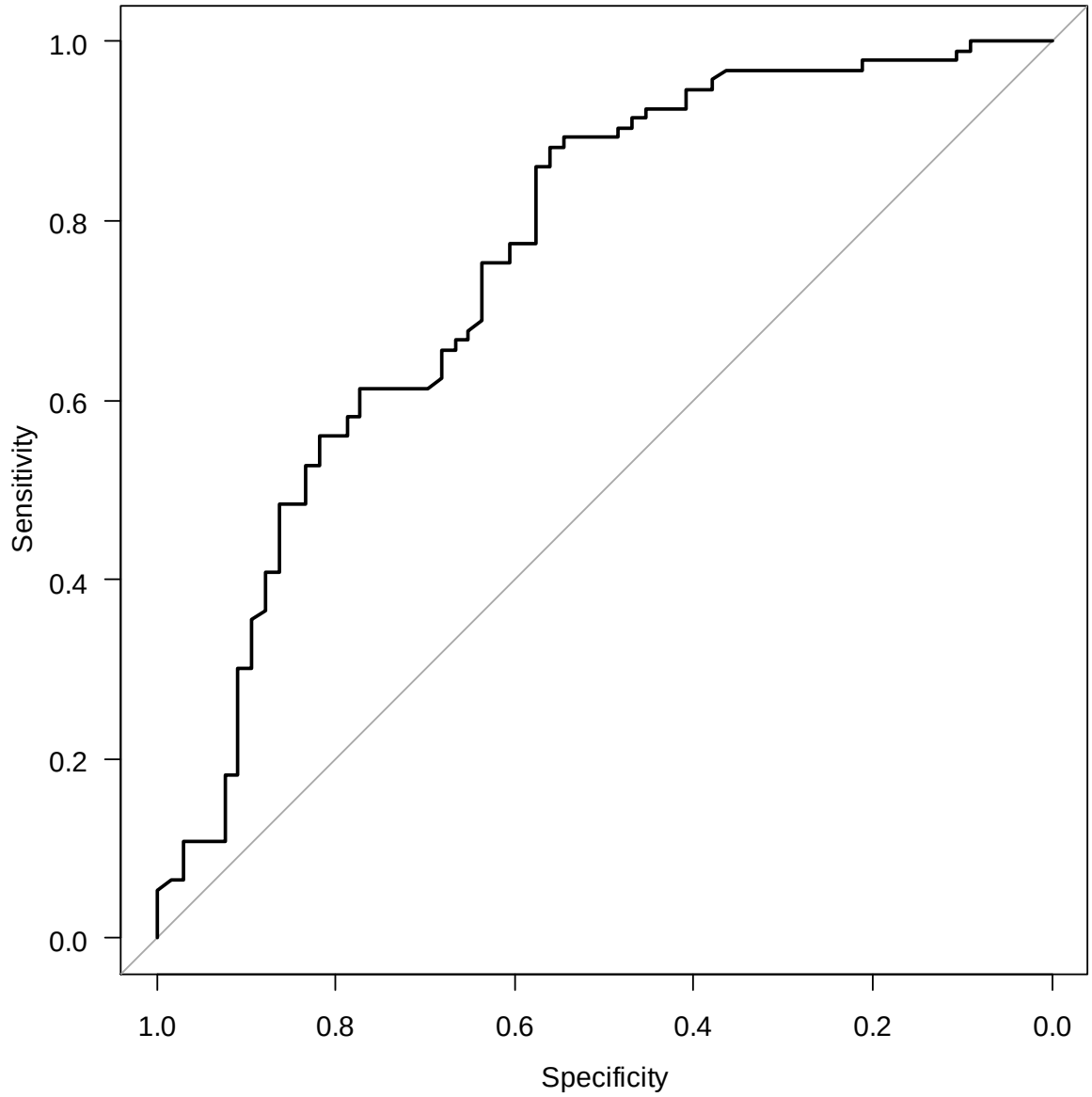


Рисунок 3.1.4.1. ROC-крива восьмифакторної логістичної моделі регресії ризику виникнення кровотеч до лікування у досліджуваних пацієнтів з ПГ.

В таблиці 3.1.4.1 наведено результати оцінки коефіцієнтів моделі.

Таблиця 3.1.4.1. Коефіцієнти восьмифакторної моделі прогнозування ризику виникнення кровотеч до лікування у досліджуваних пацієнтів.

Показник	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m_b$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p	Показник відношення шансів (95%CI)
Const	-4.9±1.3	0.0002[1]	-
Форма ПГ	0.7±0.5	0.2	-
Вік	-0.03±0.04	0.5	-
Ступінь ВРВ стравоходу	1.0±0.4	0.009[1]	2.7 (1.3-5.9)
ВРВ шлунку (GOV)	0.2±0.3	0.6	-
Ступінь портальної гастропатії	0.4±0.3	0.2	-
Наявність червоних знаків	0.9±0.4	0.04[1]	2.5 (1.0-6.1)
Наявність гіперспленізму	1.4±0.7	0.03[1]	4.1 (1.1-14.9)
Ступінь цитопенії	-0.04±0.2	0.9	-

[1]-відмінність статистично значима ($p < 0.05$).

Метод покрокового відкидання (Stepwise) було використано для відбору мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з вихідною змінною (ШКК). Було виявлено три факторні ознаки, пов'язані з ризиком виникнення ШКК з ВРВ до лікування: «ступінь ВРВ стравоходу», «наявність червоних знаків на поверхні слизової ВРВ стравоходу» та «наявність гіперспленізму». На виділених факторних ознаках побудована логістична модель прогнозування AUC=0.73 (95%CI 0.7-0.8) ($p<0.001$), що є свідченням адекватності побудованої моделі (Рис.3.1.4.2). При порівнянні прогностичних характеристик трьохфакторної моделі з якістю восьмифакторної - не

виявлено їхнього погіршення. Результати оцінки коефіцієнтів моделі наведені у таблиці 3.1.4.2.

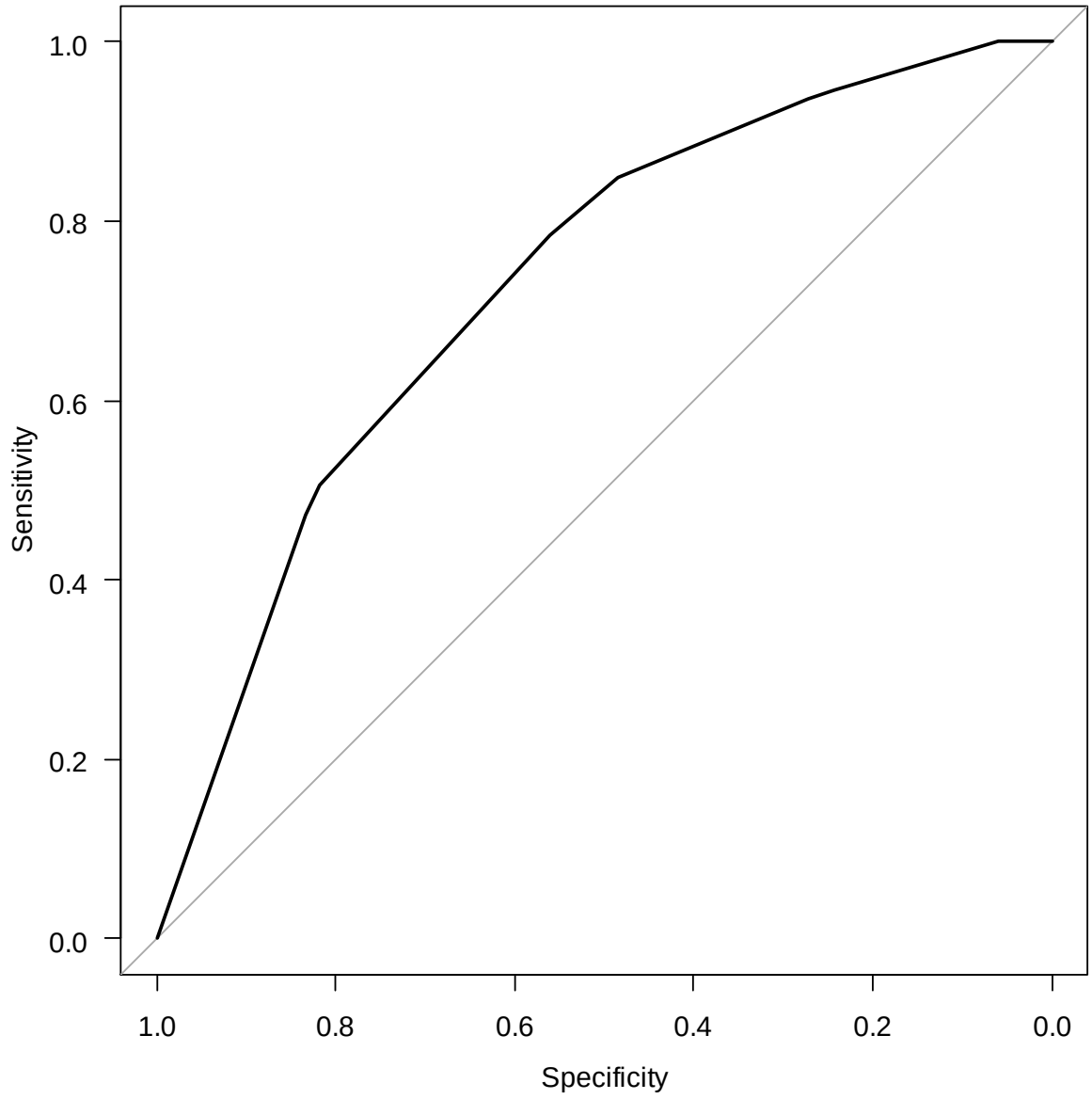


Рисунок 3.1.4.2. ROC-крива трьохфакторної логістичної моделі регресії ризику виникнення кровотеч до лікування у досліджуваних пацієнтів з ПГ.

Таблиця 3.1.4.2. Коефіцієнти трьохфакторної моделі прогнозування ризику виникнення кровотеч до лікування у досліджуваних пацієнтів.

Показник	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m_b$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p	Показник відношення шансів (95%CI)
Const	-4.0±1.0	0.00004[1]	-
Ступінь ВРВ стравоходу	1.1±0.4	0.003[1]	2.9 (1.4-6.0)
Наявність червоних знаків	0.9±0.4	0.001[1]	2.6 (1.1-6.0)
Наявність гіперспленізму	1.3±0.4	0.03[1]	3.9 (1.7-8.9)

[1]-відмінність статистично значима ($p < 0.05$)

Результати багатофакторного аналізу свідчать, що при збільшенні ступеня ВРВ стравоходу, появі червоних знаків на поверхні слизової ВРВ та появі клінічних проявів гіперспленізму ризик виникнення кровотечі до первинного втручання зростає.

Підсумовуючи результати виконаного аналізу первинних (до лікування) даних пацієнтів можна зробити висновок про необхідність своєчасної діагностики ПГ та ВРВ у дітей для своєчасного виявлення пацієнтів з ознаками високого ризику виникнення варикозної кровотечі та застосування методів профілактичного лікування з метою запобігання виникненню таких кровотеч. При цьому особливу увагу слід приділяти пацієнтам з наростанням ступеня ВРВ стравоходу та шлунку, появою червоних знаків на поверхні слизової ВРВ та виникненням гіперспленізму. Для виявлення ендоскопічних прогностичних ознак загрози виникнення ШКК з ВРВ при ПГ у дітей, таким пацієнтам слід виконувати скринінгову ЕГДС. При постановці діагнозу ПГ, ми виконували скринінгову ЕГДС з метою виявлення ВРВ. Якщо ВРВ були відсутні або без загрози кровотечі, ми

рекомендували таким пацієнтам виконання контрольної ЕГДС раз на рік з метою своєчасного виявлення ознак загрози кровотечі.

3.2. Порівняння однорідності досліджуваних груп пацієнтів

Для фінального аналізу результатів лікування були доступні дані 139 (87.4%) пацієнтів. З решти 20 (12.6%) пацієнтів: 5 (3.1%) - наразі перебувають на етапах лікування та час контрольного спостереження для можливості оцінки ранніх результатів ще не настав, 1 (0.6%) - на етапах лікування помер через швидке прогресування явищ печінкової недостатності, 14 (8.8%) - в призначений час на контрольний огляд не з’явились і повністю випали з поля зору.

Порівняння однорідності досліджуваних груп та підгруп за первинними клінічними, анамнестичними та ендоскопічними даними з використанням критерію хі-квадрат (для показників статі, форми ПГ, ступеня ВРВ стравоходу та шлунку, наявності червоних знаків на слизовій ВРВ, ступеня портальної гастропатії) та W-критерію Вілкоксона (для показника віку) наведено у таблиці 3.2.1.

Таблиця 3.2.1. Порівняння однорідності досліджуваних груп пацієнтів згідно первинних клінічних, анамнестичних та ендоскопічних даних.

Ознака	Ендоскопічне лікування		Хірургічне лікування		Рівень значимості (p)
	N	%	N	%	
Стать (чол/жін)	42/ 20	67.7/ 32.3	51/ 26	66.2/ 33.8	0.9
Медіана віку, p (95% CI)	5.5 (3÷10)	-	6 (3÷10)	-	0.6
Форма ПГ (допечінкова/ печінкова)	49/ 13	79/ 21	68/ 9	88.3/ 11.7	0.2
ВРВ стравоходу II ст	38	61.3	39	50.7	0.3
ВРВ стравоходу III ст	24	38.7	38	49.3	
Відсутність ВРВ шлунку	3	4.8	5	6.5	0.9
Наявність ВРВ шлунку	59	95.2	72	93.5	
ВРВ шлунку GOV1	43	69.3	22	28.6	< 0.001*
ВРВ шлунку GOV2	16	25.8	50	64.9	
Відсутність червоних знаків	11	17.7	20	26	0.3
Наявність червоних знаків	51	82.3	57	74	
Портальна гастропатія легкого ст	30	48.4	38	49.3	0.9
Портальна гастропатія тяжкого ст	29	46.8	34	44.1	

*-відмінність статистично значима ($p < 0.05$)

За статтю (Chi-square=0.00, p=0.9), віком (W=4226.0, p=0.6), формою портальної гіпертензії (Chi-square=1.58, p=0.2), ступенем ВРВ стравоходу (Chi-square=1.17, p=0.3), наявністю ВРВ в шлунку (Chi-square=0.00, p=0.9), ступенем портальної гастропатії (Chi-square=0.00, p=0.9), наявністю червоних знаків на слизовій ВРВ (Chi-square=0.91, p=0.3) до первинного втручання спостерігається однорідність груп - різниця не є статистично значимою (p>0.05).

За локалізацією ВРВ в шлунку, класифікованою по Sarin, спостерігається неоднорідність досліджуваних груп (Chi-square=21.58,

p<0.001). У групі ендоскопічного лікування переважає анатомічна локалізація ВРВ вздовж малої кривизни шлунку (GOV1). Тоді як у групі хірургічного лікування локалізація ВРВ вздовж великої кривизни шлунку (GOV2) зустрічається частіше. Однак, групи однорідні (Chi-square=0.00, p=0.9) за наявністю варикозу в шлунку. Обидва варіанти анатомічної локалізації ВРВ в шлунку свідчать про значне підвищення тиску в системі ворітної вени та загрозу виникнення варикозної кровотечі. З метою визначення впливу ступеня ВРВ шлунку на частоту виникнення ускладнень в післяопераційному періоді додатково був проведений аналіз даних з використанням критерію хі-квадрат. Виявлено, що анатомічна локалізація ВРВ в шлунку, класифікована, як GOV1 та GOV2, не впливає на частоту виникнення ускладнень після ендоскопічного та хірургічного лікування (Chi-square=1.08, p=0.3). Враховуючи все вище зазначене, можна вважати, що відмінність груп ендоскопічного та хірургічного лікування за ступенем ВРВ шлунку не має клінічного впливу на успішність обраного методу лікування в профілактиці рецидивуючих ШКК, досягненні ерадикації ВРВ та виникнення ускладнень, що потребують повторних ендоскопічних чи хірургічних інтервенцій.

У 138 (99.3%) пацієнтів спостерігалась спленомегалія. У 1 (0.7%) пацієнта селезінка була видалена з приводу анемії Міньковського-Шоффара, після чого виник тромбоз ворітної вени та ПГ. Гіперспленізм спостерігався у 106 (76.2%) досліджуваних пацієнтів (Таблиця 3.2.2).

Таблиця 3.2.2. Порівняння однорідності досліджуваних груп пацієнтів за показниками рівня лейкоцитів (WBC), тромбоцитів (PLT) та об’єму (V) селезінки.

Показник	Ендоскопічне лікування	Хірургічне лікування	Рівень значимості (p)
Середня кількість PLT $\times 10^9$/ л± похибка середнього	132.7±8.63	94.3±5.25	<0.001*
Середня кількість WBC $\times 10^9$/ л± похибка середнього	4.52±0.26	3.94±0.21	0.06
Середній V селезінки,$см^3$ ± похибка середнього	384.3±36.86	420±32.08	0.2

*-відмінність статистично значима ($p < 0.05$)

При порівнянні однорідності досліджуваних груп та підгруп пацієнтів за показниками тромбоцитів, лейкоцитів та об'єму селезінки, з використанням W-критерію Вілкоксона, було виявлено відмінність між групами за показником рівня тромбоцитів ($W=4096.0$, $p<0.001$). Це пояснюється тим, що у випадках наростання тяжкості гіперспленізму пацієнти потребують хірургічної корекції портальної гіпертензії, оскільки ендоскопічні методи не є патогенетичним лікуванням. Виявлено однорідність досліджуваних груп за показниками рівня лейкоцитів ($W=3901.0$, $p=0.06$) та об'єму селезінки ($W=3974.0$, $p=0.2$).

3.3. Дослідження видів виконаних втручань у досліджуваних пацієнтів

Всього в обох групах було виконано 205 сеансів ендоскопічного лігування ВРВ стравоходу та накладено 698 лігуючих кілець.

Всього в обох групах було прооперовано 97 пацієнтів та виконано 130 оперативних втручань, що впливали на тиск у портальній системі та ВРВ (Таблиця 3.3.1).

Таблиця 3.3.1. Види оперативних втручань в досліджуваних групах пацієнтів.

Вид оперативного втручання	Всього	Ендоскопічне лікування		Хірургічне лікування			
				Первинне		Повторне	
		N	%	N	%	N	%
Порто-системне шунтування:	**104**	**8**	**7.7**	**80**	**76.9**	**16**	**15.4**
Rex-шунтування	16	1	6.2	14	87.6	1	6.2
Мезо-кавальне шунтування	15	1	6.7	9	60	5	33.3
Сплено-ренальне шунтування бік-в-бік	35	2	5.7	29	82.9	4	11.4
Проксимальне сплено-ренальне шунтування	2	-	-	1	50	1	50
Дистальне сплено-ренальне шунтування за Warren	19	1	5.3	16	84.1	2	10.6
Сплено-супраренальне шунтування	15	3	20	9	60	3	20
Мезо-ренальне шунтування	2	-	-	2	100	-	-
Роз'єднуючі операції:	**20**	**1**	**5**	**8**	**40**	**11**	**55**
Прошивання стравохідно-шлункового переходу за Коротким	9	-	-	6	66.7	3	33.3
Операція Sugiura-Futagava	11	1	9.1	2	18.2	8	72.7
Інші:	**6**	**-**	-	**-**	-	**6**	**100**
Балонна дилатація анастомозу	1	-	-	-	-	1	100
Тромбектомія з решунтуванням	1	-	-	-	-	1	100
Реконструкція анастомозу	1	-	-	-	-	1	100
Тромбектомія та реперфузія шунта	3	-	-	-	-	3	300

В якості первинних втручань (n=88) пацієнтам хірургічної групи було виконано 80 (89.9%) операцій порто-системного шунтування та 8 (10.1%) роз'єднуючих операцій. 28 (31.8%) пацієнтам були виконані повторні хірургічні втручання. У 4 (4.5%) пацієнтів було виконано більше одного повторного втручання.

Серед 88 первинних операцій були: 14 (15.9%) Rex-шунтувань, 9 (10.2%) мезо-кавальних шунтувань, 29 (32.9%) сплено-ренальних шунтувань бік-в-бік, 1 (1.2%) проксимальне сплено-ренальне шунтування, 16 (18.2%) дистальних сплено-ренальних шунтувань за Warren, 9 (10.2%) сплено-супраренальних шунтувань, 2 (2.3%) мезо-ренальне шунтування, 6 (6.8%) прошивань стравохідно-шлункового переходу за Коротким, 2 (2.3%) операції Sugiura-Futagawa в модифікації кафедри.

Серед 33 повторних втручань були виконані: 1 (3%) Rex-шунтування, 5 (15.2%) мезо-кавальних шунтувань, 4 (12.1%) сплено-ренальних шунтування бік-в-бік, 1 (3%) проксимальне сплено-ренальне шунтування, 2 (6.1%) дистальних сплено-ренальних шунтувань за Warren, 3 (9.1%) сплено-супраренальних шунтування, 3 (9.1%) прошивань стравохідно-шлункового переходу за Коротким, 8 (24.3%) операції Sugiura-Futagawa в модифікації кафедри, 1 (3%) балонна дилатація анастомозу, 1 (3%) тромбектомія з решунтуванням, 1 (3%) реконструкція анастомозу та 3 (9.1%) тромбектомії з реперфузією шунтів.

23 (24.4%) пацієнта з групи хірургічного лікування пройшли курс ендоскопічного лігування після операцій по причині рецидиву ВРВ стравоходу із загрозою кровотечі (n=2, 2.1%), залишкового варикозу із загрозою кровотечі (n=10, 10.6%), наростання ступеня варикозу стравоходу (n=9, 9.6%), гострої кровотечі з залишкового варикозу (n=2, 2.1%). Всього цим пацієнтам було виконано 49 сеансів ендоскопічного лігування ВРВ стравоходу та накладено 185 лігуючих кілець.

З групи ендоскопічного лікування операції були виконані 9 пацієнтам після курсу ендоскопічного лікування. Серед показань до хірургічного лікування у пацієнтів цієї підгрупи були: рецидив кровотечі з ВРВ шлунку (n=2, 22.2%), наростання тяжкості гіперспленізму (n=5, 55.6%), неуспішне ендоскопічне лікування (неспроможність досягти ерадикації ВРВ стравоходу) (n=1, 11.1%), рецидив варикозу стравоходу (n=1, 11.1%).

Пацієнтам з групи ендоскопічного лігування (n=9) було виконано: (n=1, 11.1%) мезо-кавальне шунтування, (n=2, 22.2%) сплено-ренальне шунтування бік-в-бік, (n=3, 33.4%) сплено-супраренальне шунтування, (n=1, 11.1%) Rex-шунтування, (n=1, 11.1%) операція Sugiura-Futagava в модифікації кафедри, (n=1, 11.1%) дистальне сплено-ренальне шунтування за Warren. Повторних операцій пацієнтам цієї групи виконано не було. Всього пацієнтам цієї групи було виконано 156 сеансів ендоскопічного лігування ВРВ стравоходу та накладено 513 лігуючих кілець.

Серед 139 (87.4%) пацієнтів, чиї дані були доступні для остаточної оцінки ефективності проведеного лікування у періоді віддаленого спостереження, первинним методом лікування у 62 (44.6%) було обрано ендоскопічне лігування ВРВ, у 70 (50.4%) – ПСШ, у 7 (5%) – роз'єднуючі операції.

Серед 70 первинних ПСШ в групі хірургічного лікування були: 12 (17.1%) Rex-шунтувань, 7 (10%) мезо-кавальних шунтувань, 26 (37.3%) сплено-ренальних шунтувань бік-в-бік, 1 (1.4%) проксимальне сплено-ренальне шунтування, 14 (20%) дистальних сплено-ренальних шунтувань за Warren, 8 (11.4%) сплено-супраренальних шунтувань, 2 (2.8%) мезо-ренальне шунтування. Серед 7 роз'єднуючих операцій було виконано 6 (85.7%) прошивань стравохідно-шлункового переходу за Коротким, 1 (14.3%) операція Sugiura-Futagawa в модифікації кафедри.

Всього 62 пацієнтам з групи ендоскопічного лікування було виконано 146 сеансів лігування ВРВ стравоходу та накладено 473 лігуючих кільця.

3.4. Порівняння ефективності методів профілактики кровотеч

Для порівняння ефективності методів профілактичного лікування у запобіганні виникненню рецидивів варикозних кровотеч був проведений аналіз з використанням критерію хі-квадрат (Таблиця3.4.1).

У пацієнтів з групи ендоскопічного лікування рецидиви кровотеч з ВРВ виникли у 4 (6.4%). У 2 (50%) пацієнтів ШКК виникли між лігуваннями ще до досягнення ерадикації ВРВ. У 1 (25%) пацієнта ШКК виникла з ВРВ

шлунку після досягнення ерадикації ВРВ стравоходу. Та у 1 (25%) пацієнта ШКК виникла, як між сеансами лігування, так і після досягнення ерадикації.

У пацієнтів з групи хірургічного лікування рецидиви кровотеч з ВРВ виникли у 28 (36.4%) пацієнтів. У 6 (21.4%) пацієнтів ШКК виникли в ранньому післяопераційному періоді, у 17 (60.7%) – після виписки зі стаціонару, у періоді віддаленого спостереження. У 5 (17.9%) пацієнтів, - як в ранньому післяопераційному, так і у періоді віддаленого спостереження. У 2 (7.1%) пацієнтів у періоді відділеного спостереження рецидиви кровотеч з ВРВ виникали більше 1 епізоду.

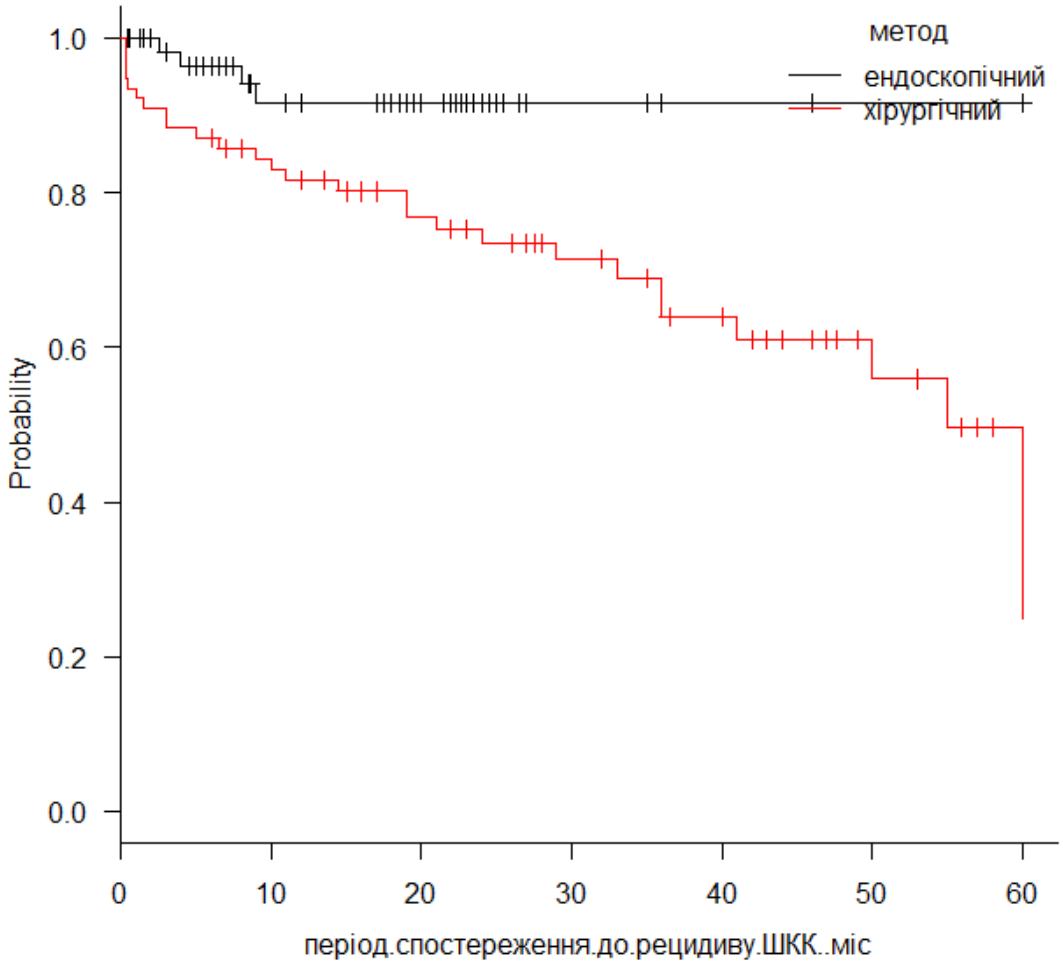
Період віддаленого спостереження становив від 6 місяців до 5 років від моменту первинного лікування.

Таблиця 3.4.1. Частота виникнення рецидивів кровотеч з ВРВ після профілактичного лікування у досліджуваних пацієнтів залежно від обраного методу первинного лікування.

Метод профілактичного лікування	Всього пацієнтів (n)	Пацієнтів з рецидивами ШКК		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Ендоскопічний	62	4	6.5	<0.001
Хірургічний	77	28	36.4	

При порівнянні частоти виникнення рецидивів кровотеч з ВРВ після профілактичного лікування у досліджуваних пацієнтів було виявлено, що у пацієнтів з групи первинного ендоскопічного лікування кровотечі виникали рідше (Chi-square=15.69, $p<0.001$).

Для порівняння ефективності запропонованих методів лікування проведено аналіз виживання пацієнтів без рецидивів кровотеч з ВРВ після проведеного лікування. Для аналізу використано метод Каплана-Майєра (Графік 3.4.1).



Графік 3.4.1. Час до рецидиву кровотечі з ВРВ за Капланом-Маєром.

При проведенні порівняння виявлено, що ендоскопічний метод в якості профілактики рецидивів кровотеч з ВРВ є більш ефективним (p=0.012 за методом Каплана - Майєра). Медіана виживання для ендоскопічного методу протягом періоду спостереження не була досягнута. Медіана виживання для хірургічного методу склала 55 (95% CI 36÷∞).

Додатково, для визначення оптимального виду профілактичного лікування, проаналізовано частоту виникнення рецидивів кровотеч з ВРВ у досліджуваних пацієнтів залежно від виду профілактичного лікування з використанням методу Кутового перетворення Фішера, критерію хі-квадрат та процедури Мараскуілло-Ляха-Гур'янова (Таблиця 3.4.2).

Таблиця 3.4.2. Частота виникнення рецидивів кровотеч з ВРВ залежно від виду профілактичного лікування.

Вид профілактичного лікування	Всього пацієнтів (n)	Пацієнтів з рецидивами ШКК		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Лігування ВРВ	62	4	6.5	<0.001
ПСШ	70	22	31.4	
Роз'єднуючі операції	7	6	85.7	

При проведенні аналізу було виявлено зниження частоти виникнення рецидивів ШКК з ВРВ при використанні ендоскопічного лігування до 6.5±3.1% порівняно як з ПСШ (рецидиви ШКК у 31.4%±8.3% (Chi-square=13.02, p=0.001)), так і з роз'єднуючими операціями (рецидиви ШКК у 85.7±13.2% (Chi-square=16.78, p<0.001)). При ПСШ частота виникнення ШКК статистично значимо була нижчою, ніж при роз'єднуючих операціях (Chi-square=6.03, p=0.04). Рівень значимості відмінності між групами був статистично значимим (Chi-square=27.92, p<0.001).

Таким чином можна зробити висновок, що в якості профілактики рецидивів ШКК з ВРВ ендоскопічний метод (Рис. 3.4.1) є ефективнішим (Chi-square=15.69, p<0.001), незважаючи на те, що він не може бути радикальним методом лікування ПГ у дітей, оскільки не здатний знизити тиск у портальній системі на відміну від хірургічного методу. Після лігування ВРВ стравоходу рецидиви ШКК з ВРВ виникають рідше ніж після, як ПСШ (Chi-square=13.02, p=0.001), так і після роз'єднуючих операцій (Chi-square=16.78, p<0.001). Серед видів хірургічного лікування ПСШ є ефективнішим ніж роз'єднуючі операції (Chi-square=6.03, p=0.04) в профілактиці рецидивів ШКК з ВРВ у дітей з ПГ.

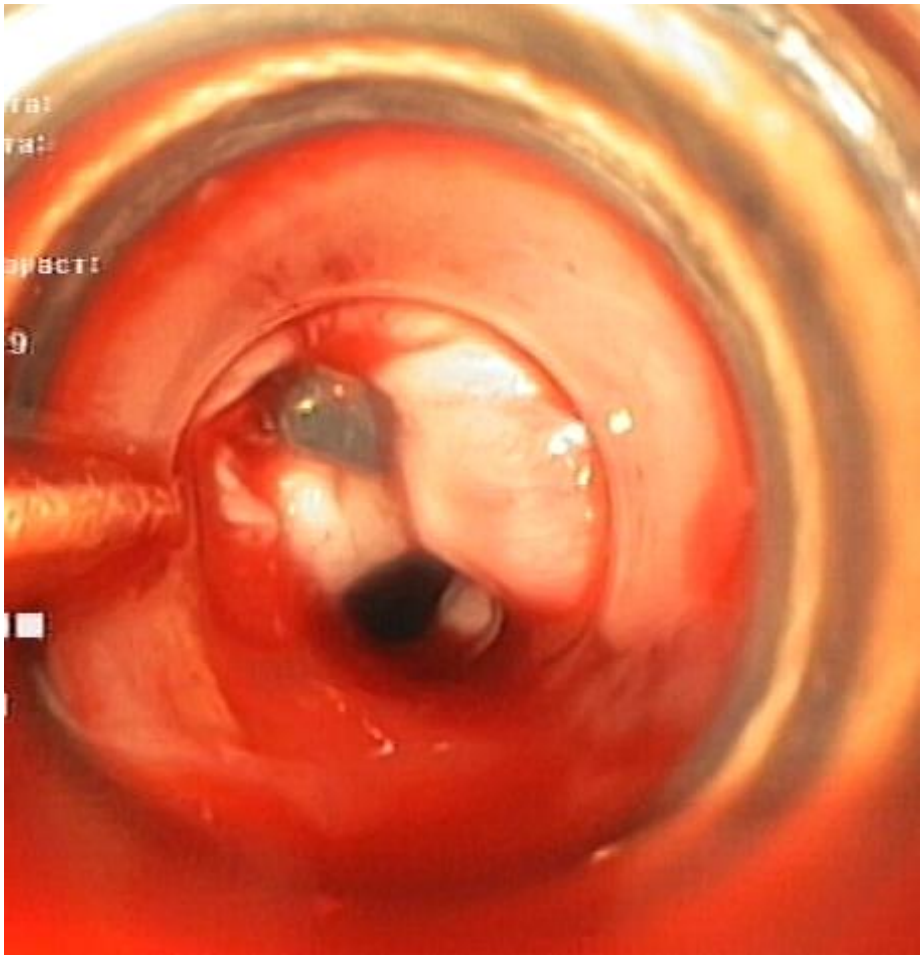


Рис. 3.4.1. Власне ендофото ендоскопічного лігування на фоні кровотечі з ВРВ стравоходу.

У жодного пацієнта, який пройшов курс лігування перед операцією, після операції ШКК не виникало (n=9). Цим пацієнтам було виконано 8 (88.9%) ПСШ та 1 (11.1%) роз'єднуючу операцію.

Зважаючи на отримані результати було вирішено проаналізувати частоту виникнення рецидивів кровотеч з ВРВ у пацієнтів (n=9), яким було виконано спочатку ендоскопічне, а потім хірургічне лікування, порівняно з пацієнтами, яким було виконано первинно хірургічне лікування (n=77).

Аналіз проводився із застосуванням точного критерію Фішера та показника відношення шансів (Таблиця 3.4.3).

Таблиця 3.4.3. Частота виникнення рецидивів кровотеч з ВРВ залежно від видів профілактичного лікування.

Метод профілактичного лікування	Всього пацієнтів (n)	Пацієнтів з рецидивами ШКК		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Ендоскопічний+хірургічний	9	0	0	0.03
Хірургічний	77	28	36.4	

Встановлено, що використання ендоскопічного методу лікування перед хірургічним дозволяє знизити (p=0.03 за точним критерієм Фішера) шанси виникнення рецидивів кровотеч (OR=0 (95% CI 0%÷0.97%)) порівняно з використанням тільки хірургічного методу первинно.

3.5. Порівняння ефективності первинної і вторинної профілактики кровотеч

Погляди світової спільноти щодо необхідності проведення первинної профілактики варикозних кровотеч у дітей з ПГ на сьогоднішній день залишаються суперечливими. З огляду на це вважаємо доцільним порівняти частоту виникнення кровотеч після первинного профілактичного лікування порівняно з частотою виникнення кровотеч після вторинного у досліджуваних пацієнтів.

Нами вперше було введено поняття первинної та вторинної профілактики кровотеч з ВРВ в алгоритм лікування ПГ у дітей згідно рекомендацій Baveno VI [2]. Первинна профілактика – це ендоскопічне або хірургічне профілактичне лікування, яке виконувалось за наявності ВРВ високого ризику до моменту виникнення кровотечі з них. Вторинна профілактика – це ендоскопічне або хірургічне профілактичне лікування, що виконувалось після, як мінімум одного, епізоду кровотечі. Віддалений період спостереження становив від 6 місяців до 5 років. Первинна профілактика була виконана 61 (43.8%) пацієнту, з них 35 (57.4%) пацієнтам –

ендоскопічно та 26 (42.6%) – хірургічно. Вторинна профілактика була виконана 78 (56.2%), з них 27 (34.6%) пацієнтам – ендоскопічно та 51 (65.4%) - хірургічно. Характеристика груп наведена у таблиці 3.5.1. Аналіз було виконано з використанням точного критерію Фішера та показника відношення шансів.

Таблиця 3.5.1. Частота виникнення кровотеч у досліджуваних пацієнтів в залежності від типу профілактики.

Тип профілактики	Ендоскопічне лікування			Хірургічне лікування			Всього пацієнтів в обох групах (n)	Пацієнтів з ШКК в обох групах	
	Всього пацієнтів (n)	Пацієнтів з ШКК		Всього пацієнтів (n)	Пацієнтів з ШКК				
		N	%		N	%		N	%
Первинна	35	0	0	26	4	15.4	61	4	6.5
Вторинна	27	4	14.8	51	24	47	78	27	34.6

Встановлено, що використання первинної профілактики дозволяє знизити ($p<0.001$ за точним критерієм Фішера) шанси виникнення ШКК з ВРВ порівняно з використанням вторинної профілактики (OR=0.13 (95% CI 0.03%÷0.42%)).

Таким чином, вважаємо необхідним проводити первинну профілактику кровотеч у дітей з ПГ, не очікуючи виникнення епізоду кровотечі. Необхідно також зважати на те, що кожен епізод ШКК супроводжується психологічною травмою пацієнта і його батьків, особливо, коли виникає гематемезіс. Крім того, більшість пацієнтів з варикозною кровотечею потребують дороговартісного стаціонарного лікування.

Серед 62 пацієнтів, яким була проведена первинна профілактика кровотеч, 35 (56.4%) було виконано ендоскопічне лікування, 27 (43.6%) – хірургічне. В якості первинної профілактики всім пацієнтам з групи хірургічного лікування було виконано ПСШ. Ми дослідили частоту виникнення кровотеч в залежності від обраного методу профілактичного лікування (Таблиця 3.5.2). Для аналізу було використано критерій хі-квадрат.

Таблиця 3.5.2. Частота виникнення кровотеч у досліджуваних пацієнтів, яким була проведена первинна профілактика кровотеч, в залежності від методу профілактичного лікування.

Метод профілактичного лікування	Всього пацієнтів (n)	Пацієнтів з рецидивами ШКК		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Ендоскопічний	35	0	0	0.06
Хірургічний	26	4	15.4	

При порівнянні частоти виникнення кровотечі в залежності від обраного методу профілактичного лікування у досліджуваних пацієнтів достовірної різниці між ендоскопічним та хірургічним методами виявлено не було (Chi-square=3.53, p=0.06). Це дає нам підставу вважати, що ці два методи є однаково ефективними у якості первинної профілактики кровотеч з ВРВ у дітей з ПГ.

Серед 78 пацієнтів, яким була проведена вторинна профілактика кровотеч, 27 (34.6%) - було виконано ендоскопічне лікування, 51 (65.4%) – хірургічне. Ми дослідили частоту виникнення кровотеч в залежності від обраного методу профілактичного лікування (Таблиця 3.5.3). Для аналізу був використаний критерій хі-квадрат.

Таблиця 3.5.3. Частота виникнення кровотеч у досліджуваних пацієнтів, яким була проведена вторинна профілактика кровотеч, в залежності від методу профілактичного лікування.

Метод профілактичного лікування	Всього пацієнтів (n)	Пацієнтів з рецидивами ШКК		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Ендоскопічний	27	4	14.8	0.01
Хірургічний	51	24	47	

При порівнянні частоти виникнення рецидивів кровотеч з ВРВ в залежності від обраного методу профілактичного лікування у досліджуваних пацієнтів було виявлено, що після ендоскопічного лікування рецидиви кровотеч виникали рідше (Chi-square=6.64, p=0.01). Це дає нам підставу вважати, що ендоскопічний метод є ефективнішим у якості вторинної профілактики кровотеч з ВРВ у дітей з ПГ.

Додатково, для визначення оптимального виду вторинної профілактики, проаналізовано частоту виникнення рецидивів кровотеч з ВРВ у досліджуваних пацієнтів залежно від виду профілактичного лікування з використанням методу кутового перетворення Фішера, критерію хі-квадрат та поправки Бонферроні (Таблиця 3.5.4).

Таблиця 3.5.4. Частота виникнення рецидивів кровотеч з ВРВ залежно від виду лікування, що був застосований у якості вторинної профілактики.

Вид профілактичного лікування	Всього пацієнтів (n)	Пацієнтів з рецидивами ШКК		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Лігування ВРВ	27	4	14.8	0.001
ПСШ	44	18	40.9	
Роз’єднуючі операції	7	6	85.7	

При проведенні аналізу був виявлений статистично значимий рівень відмінності між групами (p=0.001). Було виявлено зниження частоти виникнення рецидивів кровотеч при використанні ендоскопічного лігування до 14.8±6.8% порівняно з роз’єднуючими операціями (рецидиви ШКК у 85.7±13.2%, p=0.004). Статистично значимої відмінності частоти виникнення рецидивів ШКК з ВРВ при використанні ендоскопічного лігування (рецидиви ШКК у 14.8±6.8%) та ПСШ (рецидиви ШКК у 40.9± 7.4%) виявлено не було (p=0.1). Статистично значимої відмінності частоти виникнення рецидивів ШКК з ВРВ при використанні ПСШ та роз’єднуючих операцій виявлено не

було (p=0.2). Клінічно значимим ефектом вважаємо зниження частоти рецидиву ШКК навіть на один епізод. Оскільки зменшується психологічне навантаження на пацієнта та його батьків, пов’язане з виникненням ШКК. Крім того, знижується фінансове навантаження на державу, що необхідне для лікування пацієнта з варикозною кровотечею в стаціонарі.

Таким чином, можна зробити висновок, що, при проведенні вторинної профілактики кровотеч, перевагу слід надавати ендоскопічному лігуванню або ПСШ. Операції роз’єднання доцільно виконувати у випадках ШКК, яку неможливо зупинити консервативно або ендоскопічно, та у випадках, коли неможливо виконати ПСШ через анатомічні особливості.

3.6. Порівняння ефективності ендоскопічного та хірургічного методів у досягненні ерадикації ВРВ стравоходу та регресії ВРВ шлунку

Оскільки основним джерелом виникнення ШКК при ПГ є саме ВРВ стравоходу та шлунку, безперечно важливим критерієм успіху профілактики кровотеч можна вважати досягнення ерадикації ВРВ стравоходу та регресії ВРВ шлунку (Рис. 3.6.1).

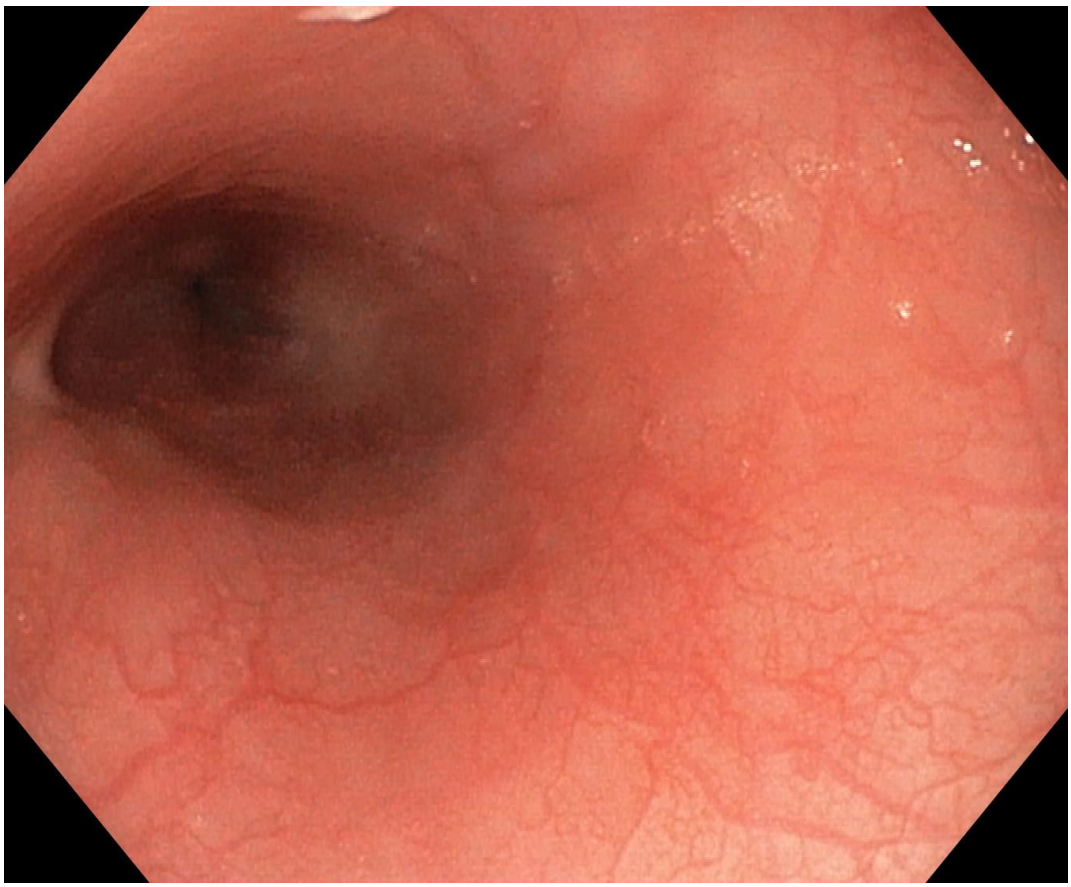


Рис.3.6.1. Власне ендофото. Ерадикація ВРВ стравоходу після проведеного курсу ендоскопічного лігування.

Зі 139 пацієнтів ерадикації ВРВ стравоходу вдалося досягти після первинного лікування у 90 (64.7%) пацієнтів: 57 (41%) - після курсу ендоскопічного лікування, 33 (23.7%) – після хірургічного втручання.

5 (8.7%) пацієнтів після курсу ендоскопічного лікування, в яких було досягнуто ерадикаціїї ВРВ стравоходу, були прооперовані. У 3 (5.3%) лігування ВРВ стравоходу було виконане в якості підготовчого етапу до ПСШ з метою роз'єднання колатерального кровотоку, підвищення якості функціонування шунта та запобіганню виникнення кровотеч в післяопераційному періоді на фоні антикоагулянтної терапії. У 1 (1.7%) пацієнта виникла ШКК з ВРВ шлунку. У 1 (1.7%) пацієнта відбулося різке прогресування гіперспленізму.

З пацієнтів, у яких вдалося досягти ерадикації ВРВ стравоходу, у 8 (8.8%) подальшому виник рецидив варикозу: у 3(3.3%) – після ендоскопічного лікування, у 5 (5.5%) – після хірургічного.

У 2 (2.2%) пацієнтів після ендоскопічного лікування вдалося повторно досягти ерадикації варикозу шляхом ендоскопічного лігування. 1 (1.1%) пацієнт після ендоскопічного лігування був успішно прооперований (ПСШ), після чого вдалося досягти ерадикації.

3 пацієнтів (3.3%) після хірургічного лікування були повторно прооперовані (ПСШ). У 1 (1.1%) з цих пацієнтів повторно вдалося досягти ерадикації. Через повторне виникнення рецидиву цьому пацієнту була виконана операція роз'єднання (Сугіура), після чого пацієнт помер від ускладнень. У 1 (1.1%) пацієнта ерадикації вдалося досягти лише після виконання ендоскопічного лігування. У 1 (1.1%) ерадикації досягти не вдалося.

Ще 2 (2.2%) пацієнтам після хірургічного лікування з рецидивом ВРВ стравоходу на даний момент повторного втручання не виконували.

Таблиця 3.6.1 Частота досягнення ерадикації ВРВ стравоходу у досліджуваних пацієнтів в залежності від обраного методу профілактичного лікування.

Метод профілактичного лікування	Всього пацієнтів (n)	Пацієнтів, у яких досягли ерадикації ВРВ стравоходу		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Ендоскопічний	62	57	91.9	p<0.001
Хірургічний	77	33	42.8	

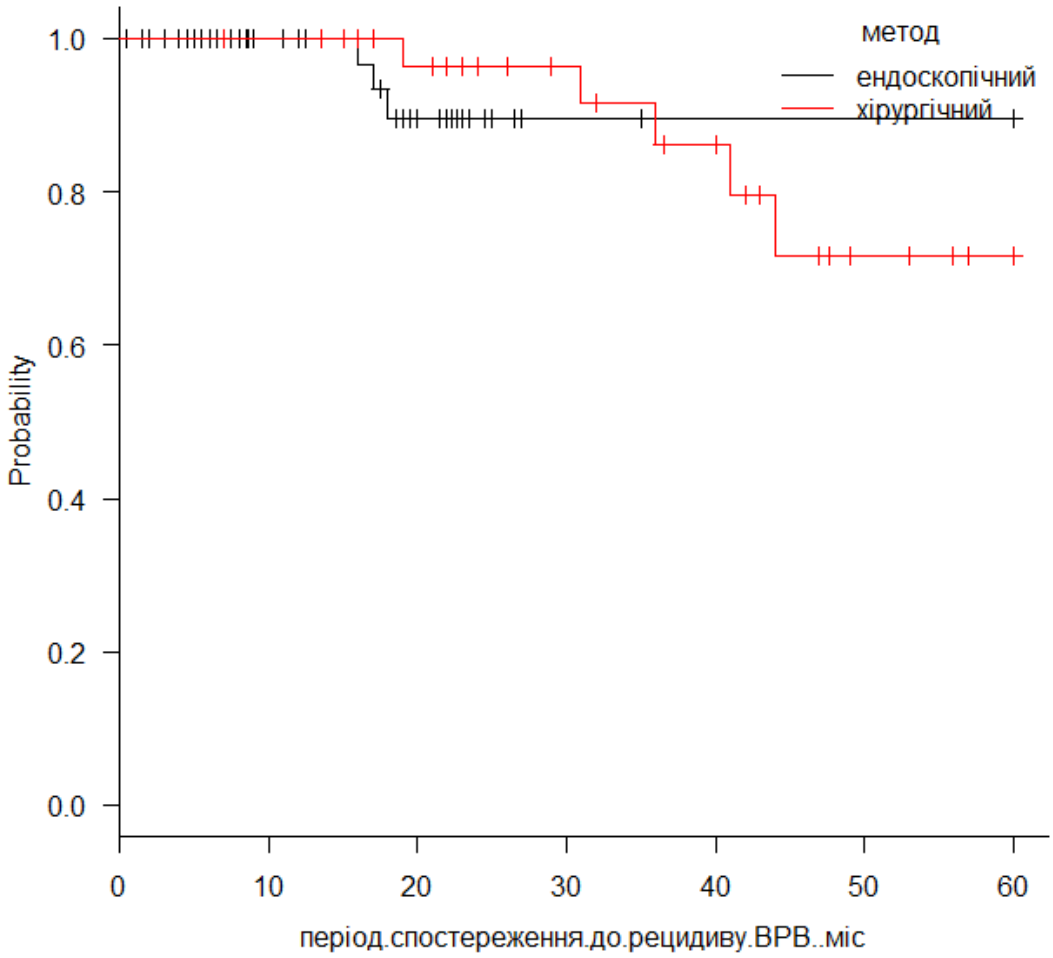
При порівнянні частоти досягнення ерадикації в залежності від методу первинного профілактичного лікування у досліджуваних пацієнтів з використанням критерію хі-квадрат встановлено, що при використанні ендоскопічного методу ерадикації ВРВ стравоходу досягали частіше (Chi-square=34.13, p<0.001). Це пояснюється тим, що ендоскопічні методи мають пряму дію на ВРВ тоді, як хірургічні – чинять декомпресію на всю портальну систему в цілому, і мають опосередкований вплив на ВРВ.

5 (8.1%) пацієнтам, незважаючи на проведене ендоскопічне лікування, ерадикації ВРВ стравоходу досягти не вдалося. З них 2 (3.2%) готуються до оперативного втручання по причині неможливості досягнення ерадикації ВРВ стравоходу та наростання ВРВ шлунку (n=1, 1.6%) та через рецидивуючі ШКК з ВРВ стравоходу, неможливість досягти ерадикації та тяжкий гіперспленізм (n=1, 1.6%). 3 (4.9%) були прооперовані через ШКК з ВРВ шлунку та наростання ВРВ шлунку (n=1, 1.6%), прогресування гіперспленізму (n=1, 1.6%). У 1 (1.6%) пацієнта на даний момент (через 2 роки) після ПСШ ерадикації досягти не вдалося, хоча ступінь ВРВ стравоходу зменшився з 3-го до 2-го.

44 (57.2%) пацієнтам після проведеного хірургічного лікування ерадикації ВРВ стравоходу досягти не вдалося. У 16 (20.8%) з них ерадикації в подальшому вдалося досягти шляхом ендоскопічного лігування. При чому

у 1 (1.3%) пацієнта відбувся рецидив варикозу, який в подальшому був успішно ліквідований повторним сеансом лігування. У 7(9.1%) пацієнтів успішними в плані ерадикації були повторні операції. Ще 11 (14.3%) пацієнтів на даний момент знаходяться під спостереженням і жодного повторного лікування не проходили. У 4 (5.2%) пацієнтів після повторного втручання та ендоскопічного лігування вдалося досягти ерадикації. У 1 (1.3%) пацієнта після повторного хірургічного втручання (операція Сугіура) та 1 сеансу ендоскопічного лігування ерадикації досягти не вдалося, оскільки він помер від кровотечі з ВРВ ДПК. У 1 (1.3%) пацієнта повторна операція була успішною, після чого виник рецидив, який ще однією операцією ліквідувати не вдалося. Цей пацієнт в подальшому помер від кровотечі з ВРВ ДПК. 1 (1.3%) пацієнт після двох повторних хірургічних втручань та 1 сеансу ендоскопічного лігування виріс з дитячого віку і зник з поля зору без досягнення ерадикації. У 1 (1.3%) пацієнта повторне втручання виявилось неуспішним в досягненні ерадикації. 2 (2.6%) пацієнтів були повторно прооперовані, однак кінцевий результат операції дослідити не вдалося, оскільки обоє померли. Перший (n=1, 1.3%) – від ускладнень операції, другий (n=1, 1.3%) – від нещасного випадку вдома.

З 57 пацієнтів групи ендоскопічного лікування, у яких досягли ерадикації ВРВ стравоходу, в подальшому у 3 (5,3%) виник рецидив ВРВ, з 33 групи хірургічного лікування – у 5 (15.1%). Проведено аналіз безрецидивного виживання хворих після проведеного лікування з використанням методу Каплана-Маєра (Графік 3.6.1).



Графік 3.6.1. Криві безрецидивної виживаності.

При проведенні порівняння встановлено, що безрецидивне виживання не відрізняється для ендоскопічного та хірургічного методів лікування (p=0.55 за методом Каплана-Маєра). Це можна пояснити тим, що ендоскопічний метод не здатен знизити тиск у системі ворітної вени.

Таким чином, можна зробити висновок, що ендоскопічний метод лікування є ефективнішим в досягненні ерадикації варикозу стравоходу порівно з хірургічним, оскільки впливає безпосередньо на ВРВ. Безрецидивне виживання для запропонованих методів не відрізняється, оскільки ендоскопічний метод не впливає на тиск у портальній системі. Враховуючи вище зазначене, ендоскопічний метод можна рекомендувати як метод доповнення до хірургічного лікування.

У 41 (29.5%) пацієнта після проведеного профілактичного лікування регресував варикоз шлунку: у 18 (12.9%) - після ендоскопічного лікування, у 23 (16.6%) – після хірургічного (Таблиця 3.6.2).

Таблиця 3.6.2. Частота досягнення регресії ВРВ шлунку у досліджуваних пацієнтів в залежності від обраного методу профілактичного лікування.

Метод профілактичного лікування	Всього пацієнтів (n)	Пацієнтів, у яких досягли регресії ВРВ шлунку		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Ендоскопічний	62	18	29	0.9
Хірургічний	77	23	29.9	

При використанні критерію Мак Немара (з урахування поправки Йєйтса) було статистично встановлено, що ендоскопічний (Chi-square=34.04, $p<0.001$) та хірургічний (Chi-square=39.05, $p<0.001$) методи лікування є ефективними у досягненні регресії ВРВ шлунку. При порівнянні ефективності цих двох методів між собою, з використанням критерію хі-квадрат, достовірної різниці виявлено не було (Chi-square=0.01, $p=0.9$).

В таблицях 3.6.3 і 3.6.4 наведено динаміку змін варикозу шлунку у досліджуваних пацієнтів в залежності від обраного методу профілактичного лікування.

Таблиця 3.6.3. Зміна ендоскопічної картини ВРВ шлунку у досліджуваних пацієнтів в залежності від обраного методу профілактичного лікування.

Метод профілактичного лікування	Всього пацієнтів (n)	Пацієнтів, у яких ВРВ шлунку зникли		Пацієнтів, у яких ступінь ВРВ зменшився		Пацієнтів, у яких ступінь ВРВ збільшився		Пацієнтів, у яких ступінь ВРВ не змінився	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Ендоскопічне лікування	62	18	29	4	6.5	11	17.7	29	46.8
Хірургічне лікування	77	23	29.9	15	19.5	5	6.5	34	44.1

Таблиця 3.6.4. Зміна ступеня ВРВ шлунку у досліджуваних пацієнтів в залежності від обраного методу профілактичного лікування.

Метод профілактичного лікування	Всього пацієнтів (n)	Пацієнтів з відсутністю ВРВ шлунку до /після лікування	Пацієнтів з GOV1 до/після лікування	Пацієнтів з GOV2 до/після лікування
Ендоскопічне лікування	62	3 (4.8%)/ 18 (29%)	43 (69.4%)/ 28 (45.2%)	16(25.8%)/ 16 (25.8%)
Хірургічне лікування	77	5 (6.5%)/ 23 (29.9%)	22 (28.6%)/ 24 (31.2%)	50 (64.9%)/ 30 (38.9%)

При порівнянні ендоскопічної картини ВРВ шлунку до та після лікування, з використанням критерію Мак Немара (з урахування поправки Йейтса) було виявлено, що ендоскопічний (Chi-square=13.11, p=0.004) та хірургічний (Chi-square=19.96, p<0.001) методи лікування впливають на зміну ступеня (локалізації) ВРВ в шлунку, в середньому зменшуючи його.

При порівнянні ефективності у зменшенні ступеня ВРВ шлунку ендоскопічного та хірургічного методів лікування між собою, з

використанням критерію хі-квадрат, встановлено, що достовірної різниці між цими двома методами не існувало (Chi-square=0.67, p=0.7). Тобто обидва методи однаково ефективно зменшують ВРВ шлунку.

Підсумовуючи вище викладене, ми прийшли до висновку, що обидва методи лікування є однаково ефективними у досягненні регресії ВРВ шлунку (Chi-square=0.01, p=0.9). Якщо повної регресії досягти не вдалося, в середньому ступінь ВРВ шлунку зменшується однаково ефективно (Chi-square=0.67, p=0.7) як при ендоскопічному (Chi-square=13.11, p=0.004), так і при хірургічному лікуванні (Chi-square=19.96, p<0.001).

3.7. Ефективність ендоскопічного та хірургічного профілактичного лікування в подоланні спленомегалії та гіперспленізму

Було проаналізовано вплив ендоскопічного та хірургічного методів лікування на показники рівнів тромбоцитів та лейкоцитів, а також на показник об'єм селезінки у досліджуваних пацієнтів (Таблиця 3.7.1). Для аналізу використаний критерій Ст'юдента та Т-критерій Вілкоксона. Кінцевою точкою порівняння для групи ендоскопічного лікування було обрано показник рівня тромбоцитів, лейкоцитів та об'єму селезінки при крайньому огляді у періоді відділеного спостереження (від 6 місяців до 5 років) після досягнення ерадикації або перед повторним ендоскопічним чи хірургічним лікуванням. Кінцевою точкою порівняння для групи хірургічного лікування було обрано рівень показників тромбоцитів, лейкоцитів та об'єму селезінки при крайньому огляді у періоді відділеного спостереження (від 6 місяців до 5 років) після хірургічного лікування або перед повторним хірургічним чи ендоскопічним лікуванням.

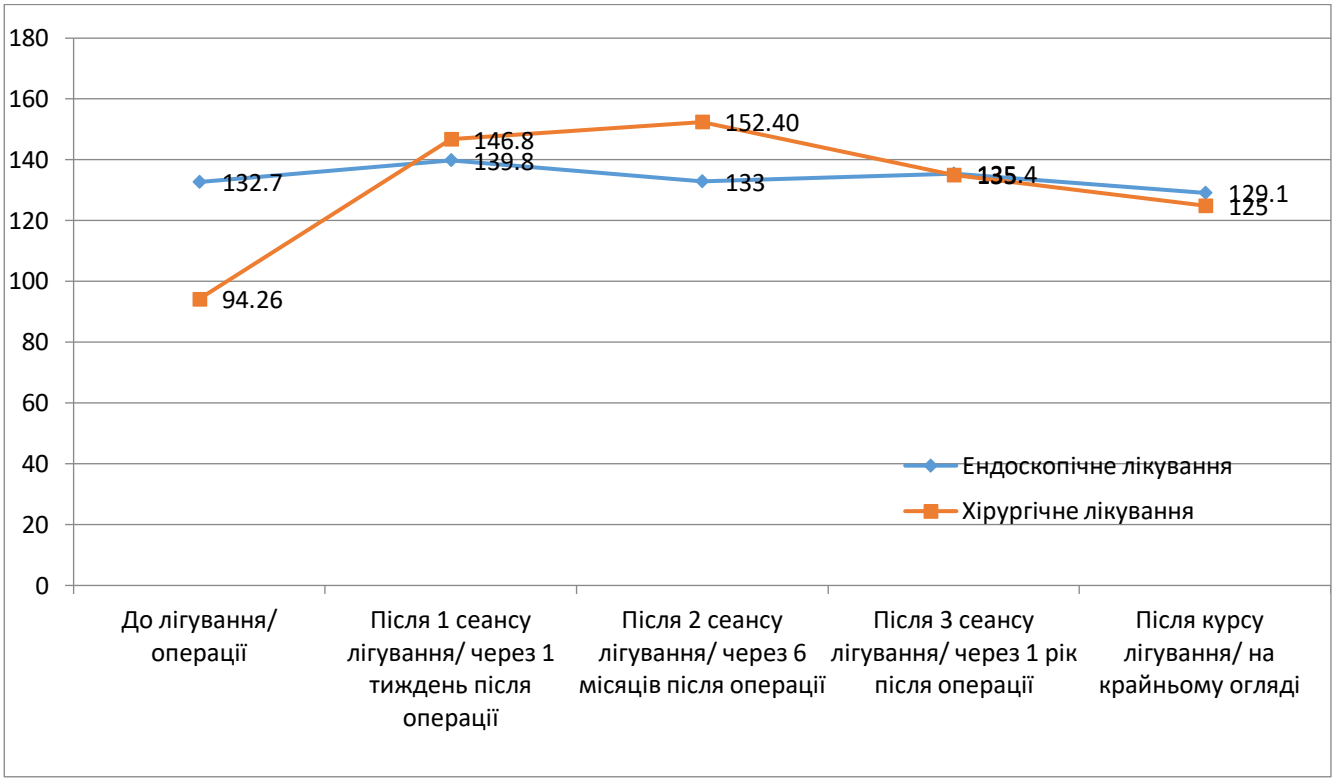
Таблиця 3.7.1. Середній рівень показників тромбоцитів та лейкоцитів та об’єму селезінки до та після курсу ендоскопічного лікування.

Середній рівень ± похибка середнього	Ендоскопічне лікування		Рівень значимості відмінності від 0 (p)	Хірургічне лікування		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
	До	Після		До	Після	
Тромбоцити	132.7±8.6	129.1±8.4	0.66	94.3±5.3	125±7.6	0.004
Лейкоцити	4.52±0.26	4.22±0.18	0.37	3.94±0.22	4.77±0.36	0.04
Об’єм селезінки	384.3±36.86	397.4±36.96	0.43	420±32.08	378.8±34.05	0.02

Виявлено, що ендоскопічне лікування не впливає на рівень тромбоцитів (T=0.44, p=0.66) та лейкоцитів (T-W=1069.0, p=0.37). Також не виявлено впливу ендоскопічного лігування на об’єм селезінки (T-W=578.0, p=0.43). Це очевидно, оскільки ендоскопічне лігування не здатне впливати на тиск у системі ворітної вени.

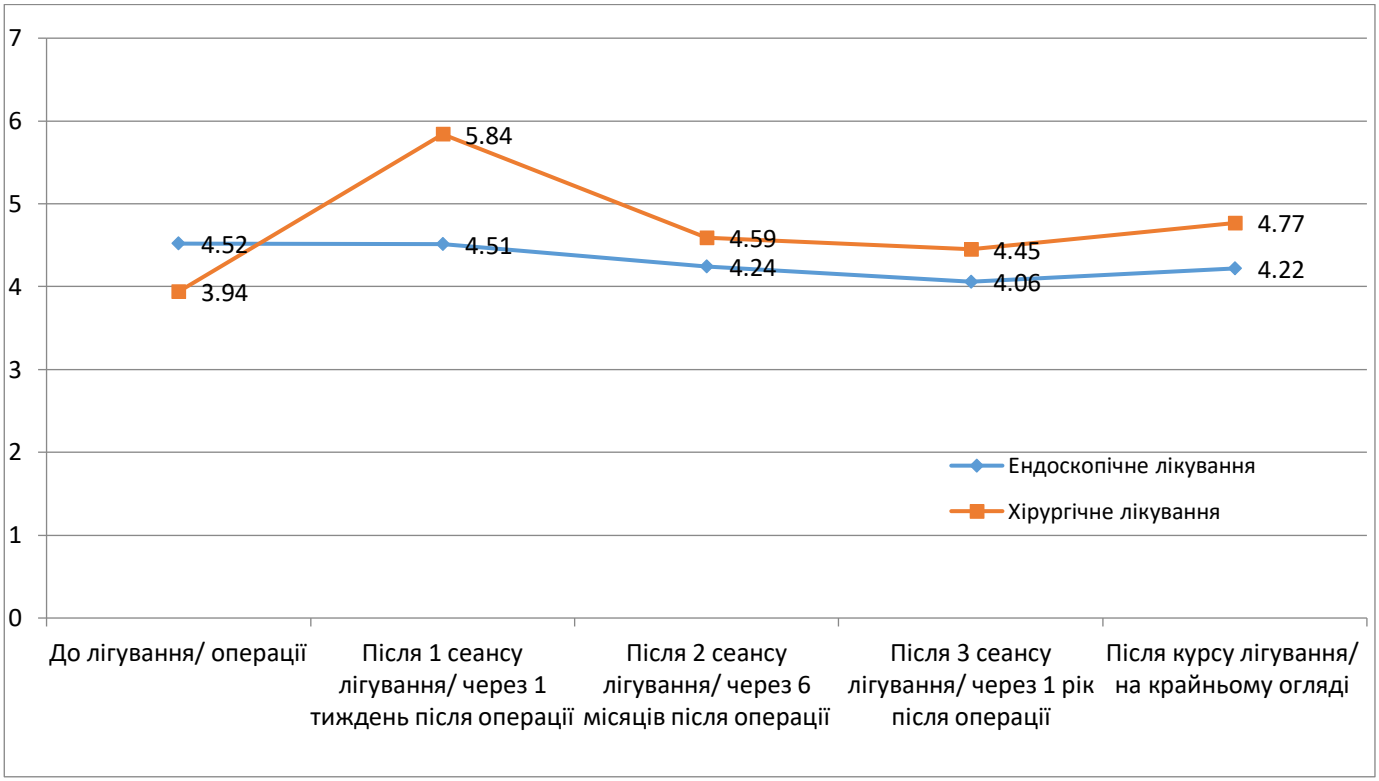
Виявлено, що хірургічне лікування підвищує рівень тромбоцитів (T-W=900.0, p=0.004), лейкоцитів (T-W=1112.0, p=0.04). Хірургічне лікування в середньому зменшує об’єм селезінки у досліджуваних пацієнтів (T-W=1858.0, p=0.02). Хірургічне лікування шляхом повної або часткової декомпресії портальної системи зменшує об’єм селезінки та нормалізує показники периферійної крові.

На графіку 3.7.1, 3.7.2 та 3.7.3 представлено динаміку змін середнього рівня показників тромбоцитів, лейкоцитів та об’єму селезінки на етапах курсу ендоскопічного лікування та через визначені проміжки часу у віддаленому періоді спостереження після хірургічного лікування.



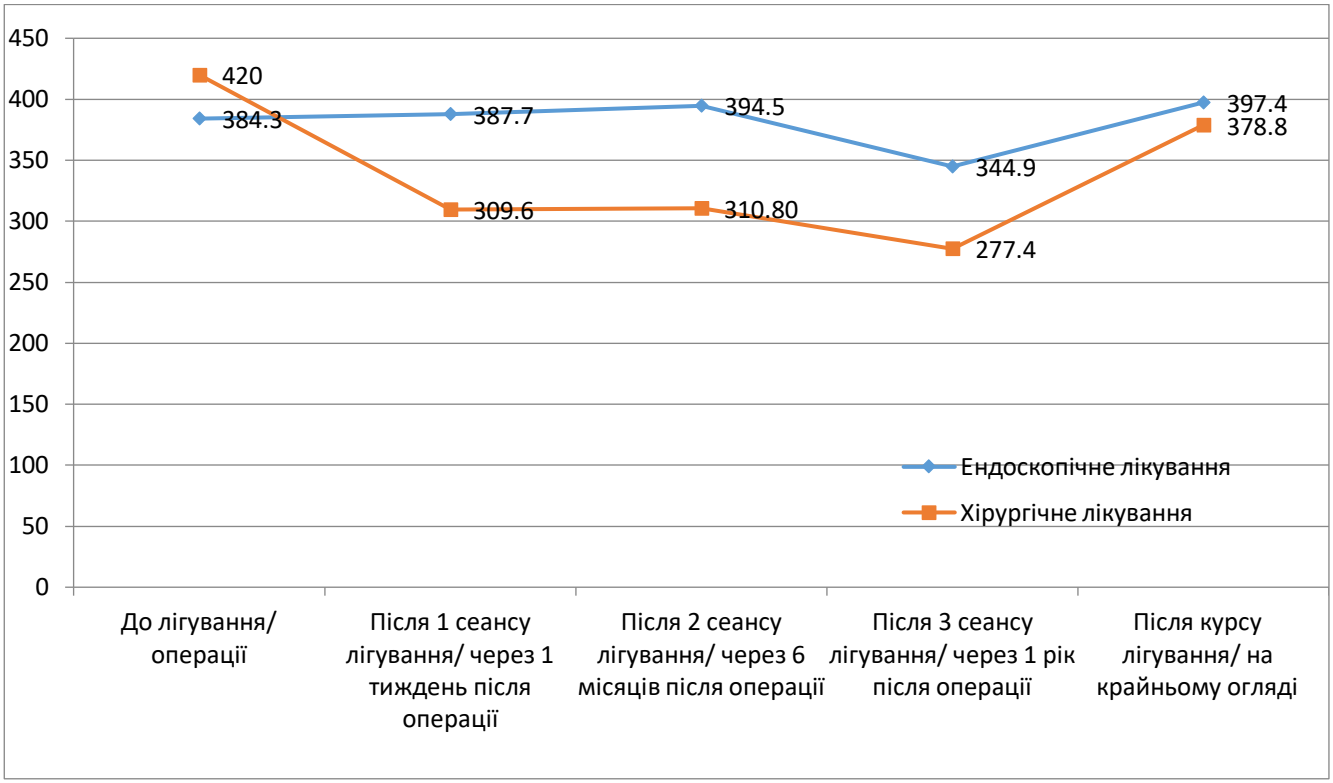
Графік 3.7.1. Динаміка змін середнього рівня показників тромбоцитів на етапах спостереження під час ендоскопічного лікування та у віддаленому періоді спостереження після хірургічного лікування.

Графік 3.7.1 ілюструє, що під час сеансів курсу ендоскопічного лігування показник середнього рівня тромбоцитів майже не змінюється (T=0.44, p=0.66). Через тиждень після операції показник середнього рівня тромбоцитів різко зростає, але з плином часу має тенденцію до зниження, залишаючись на статистично достовірно вищому рівні (T-W=900.0, p=0.004), ніж до хірургічного лікування.



Графік 3.7.2. Динаміка змін середнього рівня показників лейкоцитів на етапах спостереження під час ендоскопічного лікування та у віддаленому періоді спостереження після хірургічного лікування .

На графіку 3.7.2 продемонстровано, що під час сеансів курсу ендоскопічного лігування показник середнього рівня лейкоцитів несуттєво знижується (T-W=1069.0, p=0.37). Через тиждень після операції показник середнього рівня тромбоцитів різко зростає, але з плином часу має тенденцію до зниження, залишаючись на статистично достовірно вищому рівні (T-W=1112.0, p=0.04), ніж до хірургічного лікування.



Графік 3.7.3. Динаміка змін середнього рівня показників об’єму селезінки на етапах спостереження під час ендоскопічного лікування та у віддаленому періоді спостереження після хірургічного лікування .

На графіку 3.7.3 прослідковується різке зменшення показника середнього об’єму селезінки через тиждень після операції. В подальшому цей показник дещо зростає, залишаючись при цьому статистично значимо меншим від початкового (T-W=1858.0, p=0.02). Клінічно після хірургічного лікування спостерігається зменшення проявів гіперспленізму та спленомегалії у досліджуваних пацієнтів. Об’єм селезінки на етапах ендоскопічного лігування коливається, загалом несуттєво зростаючи (T-W=578.0, p=0.43). Зниження показника середнього об’єму селезінки після третього сеансу лігування можна пояснити тим, що не всім пацієнтам було виконано три сеанси лігування, більшості достатньо було тільки два. Тобто після третього сеансу лігування дані наведено лише для пацієнтів, які його пройшли.

Такі зміни в групах ендоскопічного та хірургічного лікування можна пояснити тим, що на графіках представлено дані усіх пацієнтів, а не тільки

тих, в кого перша операція або курс лігування були успішними. Також не всім пацієнтам з технічних причин на різних етапах лікування та віддаленого спостереження було виконано УЗД.

22 (28.6%) пацієнта з групи хірургічного лікування пройшли курс ендоскопічного лігування після операцій по причині рецидиву (n=2, 2.6%) або наростання ступеня ВРВ стравоходу (n=9, 11.7%), залишкового варикозу із загрозою кровотечі (n=10, 13%) та гострої кровотечі з залишкових ВРВ (n=1, 1.3%). У 5 (6.5%) з них спостерігалась дисфункція шунта.

9 (14.5%) пацієнтів з групи ендоскопічного лігування в подальшому були прооперовані.

З метою оцінки ефективності застосування двох методів лікування було проаналізовано показники рівня тромбоцитів, лейкоцитів та об'єму селезінки у таких пацієнтів до лікування, після первинного методу лікування безпосередньо перед вторинним та після вторинного методу лікування у віддаленому періоді спостереження. Проведено однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), використані критерій Ст'юдента для пов'язаних вибірок з урахуванням поправки Бонферроні, критерій Фрідмана, апостеріорний критерій Т-Вілкоксона для пов'язаних вибірок з урахуванням поправки Бонферроні.

При проведенні аналізу виявлено, що рівень показників тромбоцитів до хірургічного лікування (110×10^9/л (95%CI 90÷137)) та після (безпосередньо перед ендоскопічним) (113×10^9/л (95%CI 96÷174)) статистично значимо не відрізнявся (p=1.0). Рівень тромбоцитів безпосередньо перед ендоскопічним лікуванням та після нього (136×10^9/л (95%CI 101÷230)) статистично не відрізнявся (p=0.852). Рівень тромбоцитів до хірургічного лікування та після ендоскопічного лікування статистично достовірно підвищувався (p=0.047), хоча рівень значимості відмінності між групами був статистично не значимим (Friedman chi-squared = 5.6782, p=0.058). Це можна пояснити тим, що лігування ВРВ роз'єднує колатеральний кровотік та підвищує функцію шунтів в післяопераційному періоді.

Рівень показників тромбоцитів до ендоскопічного лікування (71×10^9/л (95%CI 49÷122)) та після (безпосередньо перед хірургічним) (53×10^9/л (95%CI 45÷99)) статистично значимо не відрізнявся (p=0.16). Рівень тромбоцитів після хірургічного лікування (166×10^9/л (95%CI 101÷180)) статистично значимо відрізнявся як від рівня тромбоцитів до первинного ендоскопічного лікування (p=0.01), так і від рівня тромбоцитів після ендоскопічного лікування перед хірургічним (p=0.01). Рівень значимості відмінності між групами був статистично значимим (Friedman chi-squared = 14.889, p<0.001).

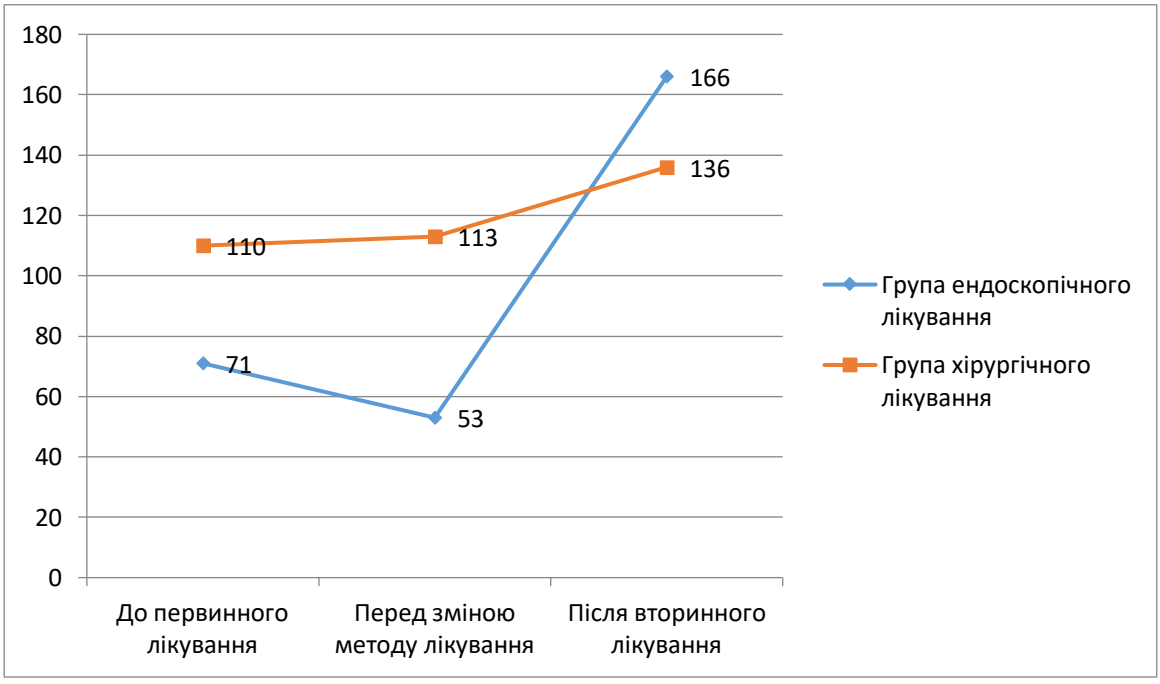
При проведенні аналізу виявлено, що рівень показників лейкоцитів до хірургічного лікування (3.35×10^9/л (95%CI 2.84÷4.9)), після (безпосередньо перед ендоскопічним) (3.96×10^9/л (95%CI 2.63÷7.23)) та після ендоскопічного лікування (4.26×10^9/л (95%CI 3.1÷6.5)) статистично не відрізнялись (Friedman chi-squared = 1.9091, p=0.385).

Рівень показників лейкоцитів до ендоскопічного лікування (3.2×10^9/л (95%CI 2.84÷4.9)) та після (безпосередньо перед хірургічним) (2.8×10^9/л (95%CI 2.7÷3.45)) статистично значимо не відрізнявся (p=0.22). Рівень лейкоцитів після хірургічного лікування (4.8×10^9/л (95%CI 4.33÷5.7)) статистично значимо відрізнявся від рівня лейкоцитів після ендоскопічного безпосередньо перед хірургічним лікуванням (p=0.02); та не відрізнявся від рівня лейкоцитів до первинного ендоскопічного лікування (p=0.16). Рівень значимості відмінності між групами був статистично значимим (Friedman chi-squared = 8.6667, p=0.01). Це пояснюється тим, що у ряді випадків (n=5, 8.1%) саме наростання гіперспленізму та цитопенії стало причиною переходу на хірургічне лікування.

При проведенні аналізу виявлено, що показники об’єму селезінки до хірургічного лікування (237.5 $см^3$ (95%CI 200÷420)), після (безпосередньо перед ендоскопічним) (295 $см^3$ (95%CI 206÷390)) та після ендоскопічного лікування (312 $см^3$ (95%CI 237÷480)) статистично не відрізнялись (Friedman chi-squared = 3.9155, p=0.14).

Показники об'єму селезінки до ендоскопічного лікування (357.9±73.89 $см^3$) та після (безпосередньо перед хірургічним) (379.9±66.05 $см^3$) статистично значимо не відрізнялися (p=0.54). Показник об'єму селезінки після хірургічного лікування (236.1±40.72 $см^3$) статистично значимо відрізнявся від показника об'єму селезінки до первинного ендоскопічного лікування (p=0.009); та не відрізнявся від показника об'єму селезінки після ендоскопічного безпосередньо перед хірургічним лікуванням (p=0.068). Рівень значимості відмінності між групами був статистично достовірним (p=0.001 за результатами rANOVA).

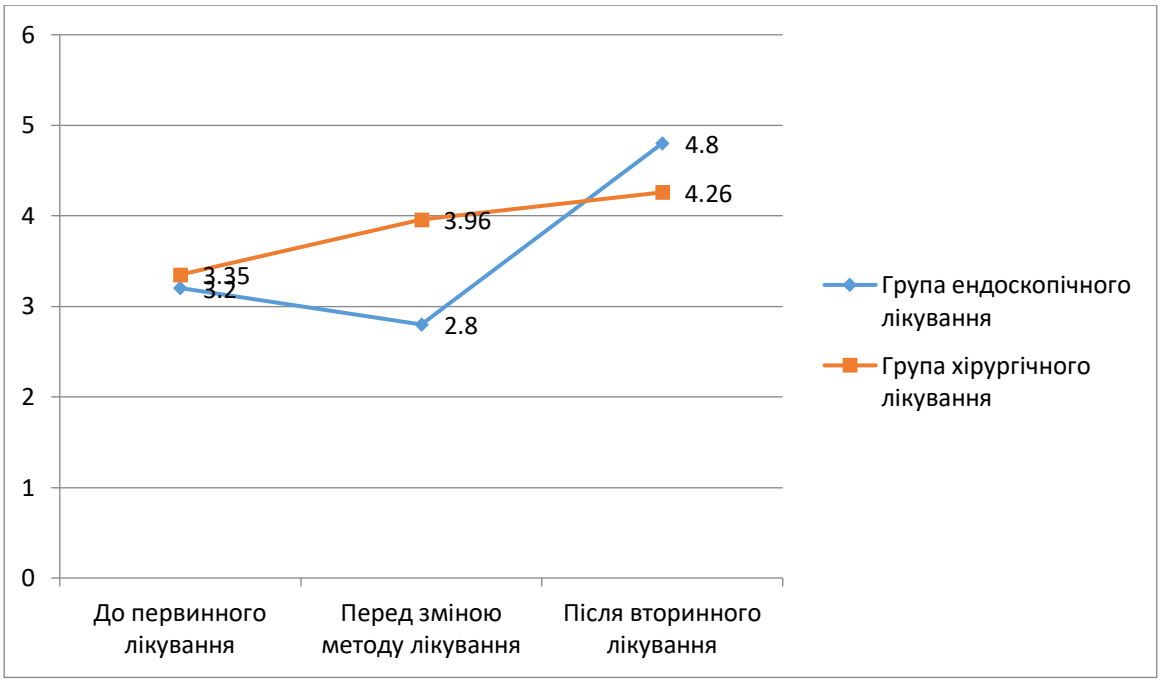
Динаміка змін показників тромбоцитів, лейкоцитів та об'єму селезінки у пацієнтів, у яких було застосовано два методи лікування представлені на графіку 3.7.4, 3.7.5 та 3.7.6. Початковою точкою обрано показник до первинного методу лікування, другою – після первинного методу безпосередньо перед вторинним, третьою – кінцевий результат в періоді віддаленого спостереження після вторинного методу лікування.



Графік 3.7.4. Динаміка змін показників тромбоцитів у пацієнтів, у яких було застосовано два методи лікування.

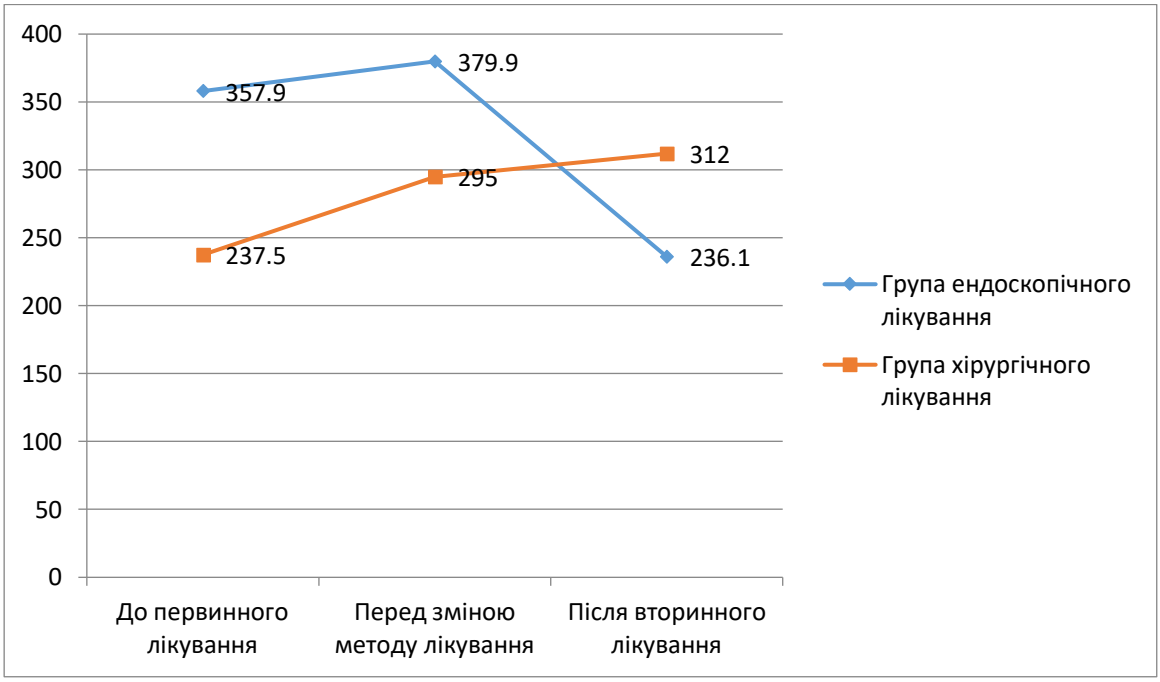
На графіку 3.7.4 прослідковується різке зростання рівня тромбоцитів (p=0.01) у пацієнтів з групи ендоскопічного лігування після зміни методу

лікування на хірургічний. У пацієнтів з групи хірургічного лікування рівень тромбоцитів до та після первинного лікування майже не змінюється (p=1.0). Після використання вторинного методу лікування, а саме ендоскопічного, рівень тромбоцитів підвищується (p=0.047).



Графік 3.7.5. Динаміка змін показників лейкоцитів у пацієнтів, у яких було застосовано два методи лікування.

Графік 3.7.5 демонструє незначне підвищення рівня лейкоцитів в групі хірургічного лікування, загалом статистично не достовірне (Friedman chi-squared = 1.9091, p=0.385). В групі ендоскопічного лікування рівень лейкоцитів до та після лігування ВРВ несуттєво знижувався (p=0.22). Це пояснюється тим, що однією з причин переходу на хірургічне лікування є наростання тяжкості гіперспленізму та цитопенії. Рівень лейкоцитів після хірургічного лікування у пацієнтів цієї групи суттєво підвищувався (p=0.02).



Графік 3.7.6. Динаміка змін показників об'єму селезінки у пацієнтів, у яких було застосовано два методи лікування.

З графіку 3.7.6 видно, що у пацієнтів з групи хірургічного лікування об'єму селезінки несуттєво підвищувався (Friedman chi-squared = 3.9155, p=0.14). В групі ендоскопічного лікування об'єм селезінки до та після лігування ВРВ незначно зростав (p=0.54). У пацієнтів цієї групи об'єм селезінки після хірургічного лікування суттєво зменшувався (p=0.009).

Кінцевим результатом успішно виконаного хірургічного лікування є суттєве зростання рівня тромбоцитів (T-W=900.0, p=0.004) та лейкоцитів (T-W=1112.0, p=0.04) і суттєве зменшення об'єму селезінки у віддаленому періоді спостереження (T-W=1858.0, p=0.02). Навіть при успішно виконаному курсі лігування ВРВ стравоходу рівень тромбоцитів (T=0.44, p=0.66) та лейкоцитів (T-W=1069.0, p=0.37), а також об'єм селезінки суттєво не змінюються (T-W=578.0, p=0.43). У пацієнтів, у яких було застосовано обидва методи лікування, суттєве підвищення рівня тромбоцитів (Friedman chi-squared = 14.889, p<0.001) та лейкоцитів (Friedman chi-squared = 8.6667, p=0.01) і зменшення об'єму селезінки (p=0.001 за результатами rANOVA) спостерігалось тоді, коли ендоскопічне лігування було обрано первинним методом. У пацієнтів, яких спершу було прооперовано, загалом не вдалося

досягти суттєвого підвищення рівня тромбоцитів (Friedman chi-squared = 5.6782, p=0.058) та лейкоцитів (Friedman chi-squared = 1.9091, p=0.385) і зменшення об'єму селезінки (Friedman chi-squared = 3.9155, p=0.14) через виникнення ускладнень, пов'язаних з функціонуванням шунтів. Однак, спостерігалась тенденція до підвищення рівня тромбоцитів (p=0.047) після ендоскопічного лікування порівняно з рівнем тромбоцитів до хірургічного лікування у пацієнтів цієї групи.

Із всього вище зазначеного можна зробити висновок, що неможливо досягти зменшення клінічних проявів синдрому гіперспленізму та спленомегалії без декомпресії портальної системи. Тобто при виникненні гіперспленізму та спленомегалії рано чи пізно постане питання про хірургічне лікування, зокрема про ПСШ. Для підвищення ефективності ПСШ його слід доповнити ендоскопічним лігуванням. Причому курс ендоскопічного лігування доцільно проводити перед хірургічним лікуванням.

3.8. Аналіз виникнення ускладнень на етапах лікування

Оскільки ускладнення можуть виникнути після будь-якого сеансу ендоскопічного лігування та операції на етапах лікування, вважаємо доцільним аналізувати ускладнення після кожного сеансу лігування та кожного хірургічного втручання. Частоту виникнення рецидивів кровотеч та досягнення ерадикації проаналізовано в попередніх підрозділах, тому для аналізу даного підрозділу вони не враховувались.

Всього було проведено 205 сеансів ендоскопічного лікування та 124 операції, з них 104 (83.9%) ПСШ та 20 (16.1%) роз'єднуючих операцій. Ускладнення виникли після 23 (11.2%) сеансів ендоскопічного лікування та після 47 (37.9%) операцій, з них після 39 (31.4%) операцій ПСШ та після 8 (6.5%) роз'єднуючих операцій (Таблиця 3.8.1). Більше одного ускладнення виникло після 1 (0.5%) сеансу ендоскопічного лікування та після 20 (16.1%) оперативних втручань, з них після 19 (15.3%) операцій ПСШ та після 1 (0.8%) роз'єднуючого оперативного втручання.

Таблиця 3.8.1. Частота виникнення ускладнень залежно від методу лікування.

Метод профілактичного лікування	Всього втручань (n)	Втручань з ускладненнями		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Ендоскопічний	205	23	11.2	<0.001
Хірургічний	124	47	37.9	

При проведенні статистичного аналізу було виявлено, що ускладнення після ендоскопічного лікування виникають рідше, ніж ускладнення після хірургічного лікування (Chi-square=31.27, p<0.001).

Додатково, для визначення найбільш безпечного виду лікування, був проведений аналіз виникнення ускладнень з використанням процедури Мараскуіло-Ляха-Гур'янова. Ускладнення виникли після: 23 (11.2%) з 205 сеансів лігування ВРВ, 39 (37.5%) зі 104 операцій ПСШ та 8 (40%) роз'єднуючих операцій. При проведенні статистичного аналізу було виявлено, що ускладнення після лігування ВРВ виникають рідше, ніж ускладнення після ПСШ (Chi-square=26.30, p<0.001) та операцій роз'єднання (Chi-square=7.17, p=0.03). Статистично значимої відмінності частоти виникнення ускладнень після ПСШ та роз'єднуючих операцій не виявлено (Chi-square=0.00, p=1). Рівень значимості відмінності між групами був статистично значимим (Chi-square=32.91, p<0.001).

Зважаючи на ефективність проведення ендоскопічного лікування перед хірургічним у зменшенні частоти виникнення кровотеч після хірургічного лікування (p=0.03 за точним критерієм Фішера), було вирішено провести аналіз виникнення ускладнень після хірургічного лікування (n=9) у таких пацієнтів порівняно з пацієнтами, яким до операції (n=124) лігування ВРВ не виконували. Для аналізу був використаний точний критерій Фішера та показник відношення шансів.

Таблиця 3.8.2. Частота виникнення ускладнень залежно від видів профілактичного лікування.

Метод профілактичного лікування	Всього операцій (n)	Операцій з ускладненнями		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Ендоскопічний+хірургічний	9	1	11.1	0.158
Хірургічний	124	47	37.9	

Встановлено, що використання ендоскопічного методу лікування перед хірургічним статистично достовірно не знижує (p=0.158 за точним критерієм Фішера) шанси виникнення ускладнень (OR=0.21 (95% CI 0.004%÷1.68%)) після операції. При розрахунку зниження абсолютно ризику встановлено, що при використанні лише хірургічного методу ризик післяопераційний ускладнень підвищується на 26% (AAR=26% (95%CI -0.482 - -0.038). Відсутність статистичної значимості можна пояснити ще поки що малою кількістю пацієнтів з групи ендоскопічного лікування, яких в подальшому було прооперовано. Практично зниження кількості післяопераційних ускладнень на 26% для пацієнтів, які перед операцією пройшли курс ендоскопічного лікування, має дуже важливе значення, як для пацієнта особисто, так і для держави в цілому, оскільки дозволяє зменшити моральне навантаження на пацієнта та його батьків, тривалість післяопераційного перебування пацієнта в реанімації, в стаціонарі, а також витрати, пов’язані з лікуванням післяопераційних ускладнень.

Всі ускладнення були класифіковані за адаптованою класифікацією Clavien-Dindo (Таблиця 3.8.3). До ускладнень I ступеня тяжкості (n=39) відносились: біль за грудиною після лігування (n=19, 48.7%), блювання (n=1, 2.6%), гіпертермія (n=4, 10.2%), помірна лімфорея з післяопераційної рани (n=2, 5.1%), ШКК, що не потребувала гемотрансфузії (n=4, 10.2%), тривалі виділення з дренажів (n=5, 12.8%), дизелектролітні порушення (n=1, 2.6%),

гіпоальбумінемія (n=1, 2.6%), асцит, який коригувався консервативно (n=2, 5.1%).

До II ступеня тяжкості (n=11) відносились: ШКК, що вимагала гемотрансфузії (n=5, 45.4%), постгеморагічна анемія, що вимагала гемотрансфузії (n=3, 27.3%), реактивний гепатит (n=1, 9.1%), порушення коагуляції крові, що вимагало гемотрансфузії (n=1, 9.1%), підтікання геморагічного вмісту по дренажу, що вимагало гемотрансфузії та відміни гепаринотерапії (n=1, 9.1%).

До IIIа ступеня тяжкості (n=5) відносились: лімфорея та хілоперитонеум, що вимагали дренування черевної порожнини (n=2, 40%), асцит, що вимагав пункції черевної порожнини (n=2, 40%) або постановки дренажа (n=1, 20%).

До ускладнень IIIб ступеня тяжкості (n=40) відносились: ШКК з необхідністю постановки зонда Блек-Мора та інтубації дихальних шляхів (n=1, 2.5%), евентерація (n=1, 2.5%), ШКК, що неможливо було зупинити шляхом консервативно-інструментальних методів (n=3, 7.5%) (було зупинено шляхом ендоскопічного лігування (n=1, 2.5%) та прошивання стравохідно-шлункового переходу за Коротким (n=2, 5%), дисфункція шунта (n=10, 25%), стеноз анастомозу (n=7, 17.5%), перегин анастомозу (n=1, 2.5%), тромбоз анастомозу (n=7, 17.5%), десерозація тонкої кишки з виникненням перитоніту (n=1, 2.5%), злукова кишкова непрохідність (n=2, 5%), оклюзія сплено-ренального анастомозу з інфарктом селезінки (n=1, 2.5%), перфорація стравохідно-шлункового переходу (n=2, 5%), неспроможність швів пілоропласики (n=1, 2.5%), внутрішньочеревна кровотеча (n=1, 2.5%), лігатурна нориця шиї (n=1, 2.5%), перфорація сигмовидної кишки (n=1, 2.5%).

Ускладнень тяжкості IVа ступеня тяжкості у досліджуваних пацієнтів не було. Серед ускладнень IVб ступеня тяжкості (n=2) зафіксований синдром поліорганної недостатності (n=2, 100%). Також зафіксовано 2 (100%) летальні випадки, що належали до V ступеня тяжкості ускладнень (n=2).

Таблиця 3.8.3. Тяжкість ускладнень залежно від методу лікування.

Ступінь тяжкості ускладнень	Кількість ускладнень	
	Ендоскопічне лікування	Хірургічне лікування
I	22 (91.6%)	17 (22.6%)
II	1 (4.2%)	10 (13.3%)
IIIa	-	5 (6.7%)
IIIб	1 (4.2%)	39 (52%)
IVa	-	-
IVб	-	2 (2.7%)
V	-	2 (2.7%)
Всього	24	75

З таблиці видно, що при ендоскопічному лігуванні ускладнення не тільки виникають рідше, а і мають меншу ступінь тяжкості.

Тривалим та високовартісним є лікування тяжких ускладнень, до яких за класифікацією Clavien-Dindo відносяться ускладнення III - V ступенів. Було вирішено порівняти частоту виникнення тяжких ускладнень в залежності від методу профілактичного лікування. Для аналізу використали критерій хі-квадрат (Таблиця 3.8.4).

Таблиця 3.8.4. Частота виникнення ускладнень III - V ступенів тяжкості залежно від обраного методу лікування.

Метод профілактичного лікування	Всього ускладнень (n)	Операцій з ускладненнями		Рівень значимості відмінності від 0 (p)
		N	%	
Ендоскопічний	24	1	4.2	<0.001
Хірургічний	75	48	64	

Виявлено, що після хірургічного лікування тяжкі (III - V ступенів тяжкості) ускладнення виникають частіше (Chi-square=23.70, p<0.001).

Тобто загалом можна визнати ендоскопічне лігування безпечним методом профілактичного лікування, який може використовуватись як доповнення до ПСШ на етапах лікування портальної гіпертензії. Роз'єднуючі операції мають високу частоту та тяжкість виникнення ускладнень, тому вони можуть бути використані лише у разі крайньої необхідності. Наприклад, коли неможливо контролювати кровотечу консервативно та ендоскопічно або неможливо виконати повторне ПСШ у разі неуспішного попереднього.

Матеріали даного розділу відображені в роботах:

1. **Вороняк Д.І.,** Годік О.С., Коломоєць І.В., Дубровін О.Г. Досвід використання ендоскопічного лігування варикозно розширених вен з метою профілактики кровотеч у дітей з портальною гіпертензією // Матеріали XI Симпозіуму "Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія" 19-20 вересня 2019 р, курорт Коблево, Україна, с. 13-14.
2. О.С. Годік, **Д.І. Вороняк,** І.В. Коломоєць, Л.О. Трембач, Л.Є. Янович, О.Г. Дубровін. Оцінка ендоскопічних та хірургічних методів лікування допечінкової форми портальної гіпертензії у дітей // Хірургія дитячого віку №2 (67), 2020 - с. 29-35.
3. **Вороняк Д.І.,** Годік О.С. Застосування ендоскопічного лігування та порто-системного шунтування на етапах лікування дітей з портальною гіпертензією // Український науково-медичний молодіжний журнал №1(121), 2021 - с. 43-50. DOI: 10.32345/USMYJ.1.2021.43-50.
4. **D. Voroniak**, O. Godik, I. Kolomoiets, O. Dubrovin. The place of endoscopic variceal band ligation in the treatment of children with prehepatic portal hypertension // Endoscopy № 53(S 01), 2020 - p. 246. DOI: 10.1055/s-0041-1724943.
5. **Dariia Voroniak,** Oleg Godik, Iryna Kolomoiets, Oleksandr Dubrovin. Endoscopic variceal ligation versus shunt surgery in variceal bleeding prevention in children with portal hypertension // WCPGHAN Abstracts 02-05 June 2021, Journal of Pediatric Gastroenterology and nutrition, volume 72, supplement 1, p. 403 - 404**.**

ВИСНОВКИ

1. При проведенні однофакторного аналізу частоти кровотеч, що виникли до первинного лікування, встановлено, що у пацієнтів з ВРВ стравоходу 3 ступеня (Chi-square=12,17, p<0.001), ВРВ вздовж великої кривини шлунка (Chi-square=4,65, p=0.03) та наявності червоних знаків на поверхні слизової ВРВ (Chi-square=4,47, p=0.03) кровотеча виникає статистично значимо частіше (p<0.05) ніж у пацієнтів без зазначених ознак.
2. За результатами багатофакторного аналізу виявлено, що при прогресуванні ступеня ВРВ стравоходу, появі червоних знаків на поверхні слизової ВРВ та появі клінічних проявів гіперспленізму ризик виникнення кровотечі до первинного втручання зростає (AUC=0.73 (95%CI 0.7-0.8), p<0.001).
3. При проведенні порівняння ефективності хірургічного та ендоскопічного методів профілактики рецидивів кровотеч з ВРВ виявлено, що ендоскопічний метод є ефективнішим (p=0.012 за методом Каплана - Майєра). При проведенні аналізу встановлено зниження частоти виникнення рецидивів кровотеч з ВРВ стравоходу та шлунку при використанні ендоскопічного лігування до 6.5±3.1% у порівнянні з ПСШ (рецидиви ШКК у 31.4%±8.3% (Chi-square=13.02, p=0.001)), та з роз'єднуючими операціями (рецидиви ШКК у 85.7±13.2% (Chi-square=16.78, p<0.001)). При ПСШ частота виникнення рецидивів кровотеч статистично значимо була нижчою, ніж при роз'єднуючих операціях (Chi-square=6.03, p=0.04).
4. При порівнянні частоти виникнення кровотечі залежно від типу профілактики встановлено, що у пацієнтів, яким була виконана первинна профілактика, кровотечі виникали рідше на 28,1% (OR=0.13 (95% CI 0.03%÷0.42%), p <0.001 за точним критерієм Фішера)). Таким чином застосування первинної профілактики кровотеч з ВРВ може бути доцільною.

5. При порівнянні частоти досягнення ерадикації в залежності від методу лікування у досліджуваних пацієнтів встановлено, що ендоскопічне лікування є ефективнішим (частота досягнення ерадикації 91.9±3.46%) у досягненні ерадикації ВРВ стравоходу, ніж хірургічне (частота досягнення ерадикації 42.8±5.64%) (Chi-square=34.13, p <0.001). При проведенні порівняння встановлено, що безрецидивне виживання, після досягнення ерадикації ВРВ стравоходу, не відрізняється для ендоскопічного та хірургічного методів лікування (p=0.55 за методом Каплана-Маєра). Ендоскопічний та хірургічний методи є однаково ефективними у досягненні регресії ВРВ шлунку (Chi-square=0.01, p=0.9).
6. Запропонований метод ендоскопічного лікування ПГ у дітей не впливає на рівень тромбоцитів (T=0.44, p=0.66), лейкоцитів (T-W=1069.0, p=0.37) та на об'єм селезінки (T-W=578.0, p=0.43). Виявлено, що хірургічне лікування підвищує рівень тромбоцитів (T-W=900.0, p=0.004) та лейкоцитів (T-W=1112.0, p=0.04) та зменшує об'єм селезінки у досліджуваних пацієнтів (T-W=1858.0, p=0.02).
7. При проведенні статистичного аналізу було виявлено, що ускладнення III-V ступеня тяжкості після ендоскопічного лікування виникають рідше, ніж ускладнення після хірургічного лікування (Chi-square=23.7, p <0.001). При розрахунку зниження абсолютно ризику встановлено, що при використанні лише хірургічного методу ризик післяопераційний ускладнень підвищується на 26% (ARR=26% (95%CI -0.482 - -0.038) порівняно з використанням комбінованого лікування, коли ендоскопічне лікування використовується у якості підготовки до хірургічного.
8. Запропонований метод ендоскопічного лікування надає можливість досягнути повної ерадикації ВРВ стравоходу в 91,9±3.46% випадків, та регресії ВРВ шлунку у 29±5.76% випадків. Комбінація ендоскопічних та хірургічних методів лікування надає змогу

впливати на усі клініко-патологічні зміни, що викликані портальною гіпертензією у дітей: суттєво знижує шанси виникнення рецидивів кровотеч суттєво підвищує рівень тромбоцитів та лейкоцитів і зменшує об’єм селезінки у випадках, коли ендоскопічне лігування обрано первинним методом лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вважаємо необхідним проводити своєчасну діагностику ПГ та ВРВ у дітей для своєчасного виявлення пацієнтів з ознаками високого ризику виникнення варикозної кровотечі та застосування методів профілактичного лікування з метою запобігання виникненню таких кровотеч. При цьому особливу увагу слід приділяти пацієнтам з наростанням ступеня ВРВ стравоходу та шлунку, появою червоних знаків на поверхні слизової ВРВ та виникненням гіперспленізму.
2. Для виявлення ендоскопічних прогностичних ознак загрози виникнення ШКК з ВРВ, дітям з ПГ доцільно виконувати скринінгову ЕГДС. Якщо ВРВ під час скринінгової ЕГДС відсутні або без загрози кровотечі, ми рекомендуємо таким пацієнтам виконання контрольної ЕГДС раз на рік з метою своєчасного виявлення прогресування варикозу та появи ознак загрози кровотечі.
3. На підставі доведеної ефективності ендоскопічного методу у профілактиці виникнення рецидивів кровотеч з ВРВ та досягнення ерадикації ВРВ стравоходу порівняно з хірургічним лікуванням, рекомендуємо виконувати курс ендоскопічного лігування перед хірургічним лікуванням, з метою запобігання виникненню кровотеч з ВРВ, як у ранньому післяопераційному, так і у відділеному періоді спостереження.
4. Вважаємо необхідним проводити первинну профілактику кровотеч з ВРВ у дітей з ПГ, не очікуючи виникнення епізоду кровотечі.
5. При проведенні вторинної профілактики кровотеч, перевагу слід надавати ендоскопічному лігуванню або ПСШ. Операції роз'єднання доцільно виконувати у випадках ШКК, яку неможливо зупинити консервативно або ендоскопічно, та у випадках, коли неможливо виконати ПСШ через анатомічні особливості.

6. Неможливо досягти зменшення клінічних проявів синдрому гіперспленізму та спленомегалії без декомпресії портальної системи. Тобто при виникненні гіперспленізму та спленомегалії рано чи пізно постане питання про хірургічне лікування, зокрема про ПСШ. Для підвищення ефективності ПСШ його слід доповнити ендоскопічним лігуванням. Причому курс ендоскопічного лігування доцільно проводити перед хірургічним лікуванням.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Groszmann, Roberto J et al. “Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis.” The New England journal of medicine vol. 353,21 (2005): 2254-61. doi:10.1056/NEJMoa044456
2. de Franchis, Roberto, and Baveno VI Faculty. “Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension.” Journal of hepatology vol. 63,3 (2015): 743-52. doi:10.1016/j.jhep.2015.05.022
3. Kim, Seung Jin, and Kyung Mo Kim. “Recent trends in the endoscopic management of variceal bleeding in children.” Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition vol. 16,1 (2013): 1-9. doi:10.5223/pghn.2013.16.1.1
4. Imanieh, Mohammad Hadi et al. “Etiology of Portal Hypertension in Children:A Single Center's Experiences.” Middle East journal of digestive diseases vol. 4,4 (2012): 206-10.
5. Feldman, Amy G, and Ronald J Sokol. “Noncirrhotic portal hypertension in the pediatric population.” Clinical liver disease vol. 5,5 116-119. 27 May. 2015, doi:10.1002/cld.471
6. Teisseyre M, Celinska-Cedro D, Woynarowski M. “Portal hypertension in children.” E&C Hepatology vol. 4(2) (2008):49-54.
7. Swiatkowska-Stodulska, Renata et al. “Zakrzepica układu zyły wrotnej u chorych z trombofilia-- obserwacje własne” [Portal vein thrombosis in patients with thrombophilia--own observations]. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej vol. 113,4 (2005): 346-51.
8. Primignani, Massimo et al. “Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction.” Hepatology (Baltimore, Md.) vol. 41,3 (2005): 603-8. doi:10.1002/hep.20591

9. Khanna, Rajeev, and Shiv K Sarin. “Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management.” Journal of hepatology vol. 60,2 (2014): 421-41. doi:10.1016/j.jhep.2013.08.013

10. Poddar, Ujjal et al. “Etiological spectrum of esophageal varices due to portal hypertension in Indian children: is it different from the West?.” Journal of gastroenterology and hepatology vol. 23,9 (2008): 1354-7. doi:10.1111/j.1440-1746.2007.05102.x

11. Valla, Dominique-Charles. “Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome).” Seminars in liver disease vol. 22,1 (2002): 5-14. doi:10.1055/s-2002-23202

12. D'Amico, G et al. “The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review.” Hepatology (Baltimore, Md.) vol. 22,1 (1995): 332-54. doi:10.1002/hep.1840220145

13. D'Amico, G, and A Luca. “Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding.” Bailliere's clinical gastroenterology vol. 11,2 (1997): 243-56. doi:10.1016/s0950-3528(97)90038-5

14. Giouleme, Olga, and Eleni Theocharidou. “Management of portal hypertension in children with portal vein thrombosis.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 57,4 (2013): 419-25. doi:10.1097/MPG.0b013e3182a1cd7f

15. Merkel, Carlo et al. “A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis.” Gastroenterology vol. 127,2 (2004): 476-84. doi:10.1053/j.gastro.2004.05.004

16. Merli, Manuela et al. “Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients.” Journal of hepatology vol. 38,3 (2003): 266-72. doi:10.1016/s0168-8278(02)00420-8

17. Attard, Thomas M et al. “Readmission after Gastrointestinal Bleeding in Children: A Retrospective Cohort Study.” The Journal of pediatrics vol. 184 (2017): 106-113.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2017.01.044

18. dos Santos, Juliana Magalhães Reis et al. “Endoscopic and pharmacological secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 56,1 (2013): 93-8. doi:10.1097/MPG.0b013e318267c334

19. Eroglu, Y et al. “Octreotide therapy for control of acute gastrointestinal bleeding in children.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 38,1 (2004): 41-7. doi:10.1097/00005176-200401000-00011

20. Cardey, Jacques et al. “Screening of esophageal varices in children using esophageal capsule endoscopy: a multicenter prospective study.” Endoscopy vol. 51,1 (2019): 10-17. doi:10.1055/a-0647-1709

21. Adami, Marina Rossato et al. “Noninvasive Methods of Predicting Large Esophageal Varices in Children With Intrahepatic Portal Hypertension.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 66,3 (2018): 442-446. doi:10.1097/MPG.0000000000001841

22. Shneider, Benjamin L. "Portal Hypertension in Children." Liver Disease in Children (2021): 74.

23. Witters, Peter et al. “King's Variceal Prediction Score: A Novel Noninvasive Marker of Portal Hypertension in Pediatric Chronic Liver Disease.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 64,4 (2017): 518-523. doi:10.1097/MPG.0000000000001423

24. Abby Philips, Cyriac, and Amrish Sahney. “Oesophageal and gastric varices: historical aspects, classification and grading: everything in one place.” Gastroenterology report vol. 4,3 (2016): 186-95. doi:10.1093/gastro/gow018

25. Miyamoto, Shuichi et al. “New method of endoscopic injection sclerosis for esophageal varices using by modified endoscopic hood.” Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society vol. 32,5 (2020): e82-e83. doi:10.1111/den.13660

26. Takehara, Tetsuo, and Ryotaro Sakamori. “Remaining challenges for the noninvasive diagnosis of esophageal varices in liver cirrhosis.” Esophagus : official journal of the Japan Esophageal Society vol. 17,1 (2020): 19-24. doi:10.1007/s10388-019-00699-4

27. Attard, Thomas M et al. “Mortality associated with gastrointestinal bleeding in children: A retrospective cohort study.” World journal of gastroenterology vol. 23,9 (2017): 1608-1617. doi:10.3748/wjg.v23.i9.1608

28. de Franchis, Roberto, and Baveno V Faculty. “Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension.” Journal of hepatology vol. 53,4 (2010): 762-8. doi:10.1016/j.jhep.2010.06.004

29. Jeanniard-Malet, Odile et al. “Survey on Clinical Practice of Primary Prophylaxis in Portal Hypertension in Children.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 64,4 (2017): 524-527. doi:10.1097/MPG.0000000000001453

30. Calès, P et al. “Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction.” Gastroenterology vol. 98,1 (1990): 156-62.

31. Pimenta, Júlio R et al. “Factors Associated With Bleeding Secondary to Rupture of Esophageal Varices in Children and Adolescents With Cirrhosis.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 64,2 (2017): e44-e48. doi:10.1097/MPG.0000000000001362

32. Tajiri, Takashi et al. “General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition).” Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society vol. 22,1 (2010): 1-9. doi:10.1111/j.1443-1661.2009.00929.x

33. Thomson, Mike et al. “Paediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 64,1 (2017): 133-153. doi:10.1097/MPG.0000000000001408

34. Girotra, Mohit et al. “Management of gastric variceal bleeding: Role of endoscopy and endoscopic ultrasound.” World journal of hepatology vol. 6,3 (2014): 130-6. doi:10.4254/wjh.v6.i3.130

35. Duché, Mathieu et al. “Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices, with and without bleeding, in children with biliary atresia.” Gastroenterology vol. 145,4 (2013): 801-7. doi:10.1053/j.gastro.2013.06.022

36. Duché, Mathieu et al. “Portal hypertension in children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding.” Journal of hepatology vol. 66,2 (2017): 320-327. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.006

37. Sarin, S K, and A Kumar. “Gastric varices: profile, classification, and management.” The American journal of gastroenterology vol. 84,10 (1989): 1244-9.

38. Sarin, S K et al. “Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients.” Hepatology (Baltimore, Md.) vol. 16,6 (1992): 1343-9. doi:10.1002/hep.1840160607

39. Rustagi, Tarun. “Gastric Varices.” The American journal of medicine vol. 133,12 (2020): e726. doi:10.1016/j.amjmed.2020.04.039

40. Amer, Ibrahim F et al. “Accuracy of noninvasive tests in the prediction of portal hypertensive gastropathy in Egyptian patients with cirrhosis.” JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology vol. 5,2 286-293. 18 Jan. 2021, doi:10.1002/jgh3.12486

41. Wanty, Catherine et al. “Assessment of risk of bleeding from esophageal varices during management of biliary atresia in children.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 56,5 (2013): 537-43. doi:10.1097/MPG.0b013e318282a22c

42. Molleston, Jean Pappas, and Benjamin L Shneider. “Preventing variceal bleeding in infants and children: is less more?.” Gastroenterology vol. 145,4 (2013): 719-22. doi:10.1053/j.gastro.2013.08.026

43. Shneider, Benjamin L et al. “Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium.” Hepatology (Baltimore, Md.) vol. 63,4 (2016): 1368-80. doi:10.1002/hep.28153

44. Bosch, Jaime et al. “Portal hypertension and gastrointestinal bleeding.” Seminars in liver disease vol. 28,1 (2008): 3-25. doi:10.1055/s-2008-1040318

45. Shneider, Benjamin L et al. “Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno v Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension.” Pediatric

transplantation vol. 16,5 (2012): 426-37. doi:10.1111/j.1399-3046.2012.01652.x

46. Ng, Nicholas Beng Hui et al. “Endoscopic Evaluation in Children With End-Stage Liver Disease-Associated Portal Hypertension Awaiting Liver Transplant.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 63,3 (2016): 365-9. doi:10.1097/MPG.0000000000001160

47. Bozic, Molly A et al. “Screening and Prophylaxis for Varices in Children with Liver Disease.” Current gastroenterology reports vol. 17,7 (2015): 27. doi:10.1007/s11894-015-0450-4

48. Adami, Marina Rossato et al. “Noninvasive methods for prediction of esophageal varices in pediatric patients with portal hypertension.” World journal of gastroenterology vol. 19,13 (2013): 2053-9. doi:10.3748/wjg.v19.i13.2053

49. Verdaguer D, Sofía, and Juan Cristóbal Gana A. “Enfrentamiento de pacientes pediátricos con várices esofágicas” [Management of pediatric patients with esophageal varices]. Revista medica de Chile vol. 144,7 (2016): 879-85. doi:10.4067/S0034-98872016000700008

50. D'Antiga, Lorenzo. “Medical management of esophageal varices and portal hypertension in children.” Seminars in pediatric surgery vol. 21,3 (2012): 211-8. doi:10.1053/j.sempedsurg.2012.05.004

51. Ling, Simon C et al. “Primary prophylaxis of variceal hemorrhage in children with portal hypertension: a framework for future research.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 52,3 (2011): 254-61. doi:10.1097/MPG.0b013e318205993a

52. Squires, Robert H et al. “Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the

North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.” Hepatology (Baltimore, Md.) vol. 60,1 (2014): 362-98. doi:10.1002/hep.

53. Zargar, Showkat Ali et al. “Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction.” Hepatology (Baltimore, Md.) vol. 36,3 (2002): 666-72. doi:10.1053/jhep.2002.35278

54. de Vries, Willemien et al. “Mortality of biliary atresia in children not undergoing liver transplantation in the Netherlands.” Pediatric transplantation vol. 15,2 (2011): 176-83. doi:10.1111/j.1399-3046.2010.01450.x

55. Elizabeth Parsons, C et al. “Renal replacement therapy in infants and children with hepatorenal syndrome awaiting liver transplantation: a case-control study.” Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society vol. 20,12 (2014): 1468-74. doi:10.1002/lt.23987

56. Desai, Moreshwar S et al. “Cardiac structural and functional alterations in infants and children with biliary atresia, listed for liver transplantation.” Gastroenterology vol. 141,4 (2011): 1264-72, 1272.e1-4. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.082

57. Sanada, Yukihiro et al. “Indication of liver transplantation for jaundice-free biliary atresia with portal hypertension.” Annals of transplantation vol. 16,4 (2011): 7-11. doi:10.12659/aot.882212

58. Gana, Juan Cristóbal et al. “Variation in care for children with esophageal varices: a study of physicians', patients', and families' approaches and attitudes.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 52,6 (2011): 751-5. doi:10.1097/MPG.0b013e318213be81

59. Duché, Mathieu et al. “Progression to high-risk gastroesophageal varices in children with biliary atresia with low-risk signs at first endoscopy.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 60,5 (2015): 664-8. doi:10.1097/MPG.0000000000000710

60. Jairath, Vipul et al. “Acute variceal haemorrhage in the United Kingdom: patient characteristics, management and outcomes in a nationwide audit.” Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver vol. 46,5 (2014): 419-26. doi:10.1016/j.dld.2013.12.010

61. Carneiro de Moura, Marta et al. “Acute Variceal Bleeding Causes Significant Morbidity.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 67,3 (2018): 371-376. doi:10.1097/MPG.0000000000002039

62. Garcia-Tsao, Guadalupe et al. “Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis.” Hepatology (Baltimore, Md.) vol. 46,3 (2007): 922-38. doi:10.1002/hep.21907

63. Samanta, Tryambak et al. “Effectiveness of beta blockers in primary prophylaxis of variceal bleeding in children with portal hypertension.” Tropical gastroenterology : official journal of the Digestive Diseases Foundation vol. 32,4 (2011): 299-303.

64. El-Karaksy, Hanaa M et al. “Extrahepatic portal vein obstruction in Egyptian children.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 60,1 (2015): 105-9. doi:10.1097/MPG.0000000000000548

65. Zargar, Showkat Ali et al. “Endoscopic ligation vs. sclerotherapy in adults with extrahepatic portal venous obstruction: a prospective randomized study.” Gastrointestinal endoscopy vol. 61,1 (2005): 58-66. doi:10.1016/s0016-5107(04)02455-1

66. Shneider, Benjamin L et al. “Portal hypertension in children and young adults with biliary atresia.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 55,5 (2012): 567-73. doi:10.1097/MPG.0b013e31826eb0cf

67. Schepke, Michael et al. “Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis.” Hepatology (Baltimore, Md.) vol. 40,1 (2004): 65-72. doi:10.1002/hep.20284

68. Sun, Xin et al. “Partial splenic embolization combined with endoscopic therapies and NSBB decreases the variceal rebleeding rate in cirrhosis patients with hypersplenism: a multicenter randomized controlled trial.” Hepatology international vol. 15,3 (2021): 741-752. doi:10.1007/s12072-021-10155-0

69. Ecochard-Dugelay, Emmanuelle et al. “Portopulmonary Hypertension in Liver Disease Presenting in Childhood.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 61,3 (2015): 346-54. doi:10.1097/MPG.0000000000000821

70. Kang, Seong Hee et al. “Proton Pump Inhibitor Therapy Is Associated With Reduction of Early Bleeding Risk After Prophylactic Endoscopic Variceal Band Ligation: A Retrospective Cohort Study.” Medicine vol. 95,8 (2016): e2903. doi:10.1097/MD.0000000000002903

71. Cho, Eunae et al. “Endoscopic variceal ligation-induced ulcer bleeding: What are the risk factors and treatment strategies?.” Medicine vol. 96,24 (2017): e7157. doi:10.1097/MD.0000000000007157

72. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). “KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Varices, hepatic encephalopathy, and related complications.” Clinical and molecular hepatology vol. 26,2 (2020): 83-127. doi:10.3350/cmh.2019.0010n

73. Pfisterer, Nikolaus et al. “Clinical algorithms for the prevention of variceal bleeding and rebleeding in patients with liver cirrhosis.” World journal of hepatology vol. 13,7 (2021): 731-746. doi:10.4254/wjh.v13.i7.731

74. Shenoy, Vrinda et al. “A prospective cohort study of patients presenting to the emergency department with upper gastrointestinal bleeding.” Journal of family medicine and primary care vol. 10,3 (2021): 1431-1436. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_1996_20

75. Roberts, Danielle et al. “Treatment for bleeding oesophageal varices in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis.” The Cochrane database of systematic reviews vol. 4,4 CD013155. 10 Apr. 2021, doi:10.1002/14651858.CD013155.pub2

76. Sheibani, Sarah et al. “Randomized trial of 1-week versus 2-week intervals for endoscopic ligation in the treatment of patients with esophageal variceal bleeding.” Hepatology (Baltimore, Md.) vol. 64,2 (2016): 549-55. doi:10.1002/hep.28597

77. Romano, Claudio et al. “Pediatric gastrointestinal bleeding: Perspectives from the Italian Society of Pediatric Gastroenterology.” World journal of gastroenterology vol. 23,8 (2017): 1328-1337. doi:10.3748/wjg.v23.i8.1328

78. Poddar, Ujjal. “Diagnostic and therapeutic approach to upper gastrointestinal bleeding.” Paediatrics and international child health vol. 39,1 (2019): 18-22. doi:10.1080/20469047.2018.1500226

79. McKiernan, Patrick J et al. “A prospective study of endoscopic esophageal variceal ligation using a multiband ligator.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 34,2 (2002): 207-11. doi:10.1097/00005176-200202000-00019

80. McKiernan, Patrick, and Mona Abdel-Hady. "Advances in the management of childhood portal hypertension." Expert review of gastroenterology & hepatology vol. 9,5 (2015): 575-83. doi:10.1586/17474124.2015.993610

81. Itha, Srivenu, and Surender Kumar Yachha. "Endoscopic outcome beyond esophageal variceal eradication in children with extrahepatic portal venous obstruction." Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 42,2 (2006): 196-200. doi:10.1097/01.mpg.0000189351.55666.45

82. Mahmud S, Ahmed SS, Gulshan J, Tasneem F, Baidya M. Outcome of Band Ligation in Esophageal Varices of Bangladeshi Children: A Tertiary Centre Experience. Bangladesh J Child Health vol. 41(1) (2017): 28-33.

83. Poddar, Ujjal et al. "Frequency of gastropathy and gastric varices in children with extrahepatic portal venous obstruction treated with sclerotherapy." Journal of gastroenterology and hepatology vol. 19,11 (2004): 1253-6. doi:10.1111/j.1440-1746.2004.03470.x

84. Zargar, Showkat Ali et al. "Fifteen-year follow up of endoscopic injection sclerotherapy in children with extrahepatic portal venous obstruction." Journal of gastroenterology and hepatology vol. 19,2 (2004): 139-45. doi:10.1111/j.1440-1746.2004.03224.x

85. Pimenta, Júlio Rocha et al. "Evaluation of endoscopic secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices." Arquivos de gastroenterologia vol. 54,1 (2017): 21-26. doi:10.1590/S0004-2803.2017v54n1-04

86. Kang, Ki Soo et al. "Long-term outcomes of endoscopic variceal ligation to prevent rebleeding in children with esophageal varices." Journal of Korean medical science vol. 28,11 (2013): 1657-60. doi:10.3346/jkms.2013.28.11.1657

87. Khanna, Rajeev, and Shiv Kumar Sarin. “Idiopathic portal hypertension and extrahepatic portal venous obstruction.” Hepatology international vol. 12,Suppl 1 (2018): 148-167. doi:10.1007/s12072-018-9844-3

88. Nett, Andrew, and Kenneth F Binmoeller. “Endoscopic Management of Portal Hypertension-related Bleeding.” Gastrointestinal endoscopy clinics of North America vol. 29,2 (2019): 321-337. doi:10.1016/j.giec.2018.12.006

89. Evrard, S et al. “Endoscopic histoacryl obliteration vs. propranolol in the prevention of esophagogastric variceal rebleeding: a randomized trial.” Endoscopy vol. 35,9 (2003): 729-35. doi:10.1055/s-2003-41581

90. Santos, Marcus Melo Martins et al. “Endoscopic treatment of esophageal varices in advanced liver disease patients: band ligation versus cyanoacrylate injection.” European journal of gastroenterology & hepatology vol. 23,1 (2011): 60-5. doi:10.1097/MEG.0b013e3283415986

91. El-Rifai, Nahida et al. “Gastropathy and gastritis in children with portal hypertension.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 45,1 (2007): 137-40. doi:10.1097/MPG.0b013e318049cbe2

92. Rivet, Christine et al. “Endoscopic treatment of gastroesophageal varices in young infants with cyanoacrylate glue: a pilot study.” Gastrointestinal endoscopy vol. 69,6 (2009): 1034-8. doi:10.1016/j.gie.2008.07.025

93. De Angelis, Claudio Giovanni et al. “Endoscopic Ultrasound-Guided Treatments for Non-Variceal Upper GI Bleeding: A Review of the Literature.” Journal of clinical medicine vol. 9,3 866. 21 Mar. 2020, doi:10.3390/jcm9030866

94. Elsebaey, Mohamed A et al. “Endoscopic injection sclerotherapy versus N-Butyl-2 Cyanoacrylate injection in the management of actively bleeding esophageal varices: a randomized controlled trial.” BMC

gastroenterology vol. 19,1 23. 4 Feb. 2019, doi:10.1186/s12876-019-0940-1

95. Desai, Pankaj N et al. “Use of cyanoacrylate glue in gastric variceal bleed: a modified technique without using lipiodol.” VideoGIE : an official video journal of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy vol. 6,4 155-158. 29 Jan. 2021, doi:10.1016/j.vgie.2020.11.021

96. Oh, Seak Hee et al. “Endoscopic cyanoacrylate injection for the treatment of gastric varices in children.” World journal of gastroenterology vol. 21,9 (2015): 2719-24. doi:10.3748/wjg.v21.i9.2719

97. Poddar, Ujjal et al. “Endoscopic management of bleeding gastric varices with N-butyl, 2-cyanoacrylate glue injection in children with non-cirrhotic portal hypertension.” Endoscopy international open vol. 4,10 (2016): E1063-E1067. doi:10.1055/s-0042-114981

98. Ghannam, Jacob S et al. “Technical success and outcomes in pediatric patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement: a 20-year experience.” Pediatric radiology vol. 49,1 (2019): 128-135. doi:10.1007/s00247-018-4267-9

99. Ebel NH, Horslen SP. Chapter 21: Complications and management of chronic liver disease. Section 9: Management of chronic liver disease in diseases of the liver and biliary system in children 4th edition. Edited by Kelly DA. John Wiley & Sons (2017): 346-52.

100. Ibrahim, Mostafa et al. “New Developments in Managing Variceal Bleeding.” Gastroenterology vol. 154,7 (2018): 1964-1969. doi:10.1053/j.gastro.2018.02.023

101. Johansen, Lauren C et al. “Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Insertion for the Management of Portal Hypertension in

Children.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 67,2 (2018): 173-179. doi:10.1097/MPG.0000000000002006

102. Di Giorgio, Angelo et al. “Feasibility and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in children.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 54,5 (2012): 594-600. doi:10.1097/MPG.0b013e3182490c05

103. Dindo, Daniel et al. “Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.” Annals of surgery vol. 240,2 (2004): 205-13. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

104. Nemati, Masoud et al. “Normal Values of Spleen Length and Volume: An Ultrasonographic Study in Children.” Ultrasound in medicine & biology vol. 42,8 (2016): 1771-8. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2016.03.005

105. Pelizzo, Gloria et al. “Spleen size evaluation in children: Time to define splenomegaly for pediatric surgeons and pediatricians.” PloS one vol. 13,8 e0202741. 23 Aug. 2018, doi:10.1371/journal.pone.0202741

106. Mehta, Gautam et al. “Developments and controversies in the management of oesophageal and gastric varices.” Gut vol. 59,6 (2010): 701-5. doi:10.1136/gut.2009.201434

107. Cordeiro de Azevedo Conejo, Fernanda et al. “Elevated Gastric Antrum Erosions in Portal Hypertension Patients: Peptic Disease or Mucosal Congestion?.” The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi vol. 69,5 (2017): 278-282. doi:10.4166/kjg.2017.69.5.278

108. Gjeorgjievski, Mihajlo, and Mitchell S Cappell. “Portal hypertensive gastropathy: A systematic review of the pathophysiology, clinical

presentation, natural history and therapy." World journal of hepatology vol. 8,4 (2016): 231-62. doi:10.4254/wjh.v8.i4.231

109. Ji, Jeong-Seon, and Young-Seok Cho. "Endoscopic band ligation: beyond prevention and management of gastroesophageal varices." World journal of gastroenterology vol. 19,27 (2013): 4271-6. doi:10.3748/wjg.v19.i27.4271

110. Voroniak, Dariia I et al. "ROLE OF STAGE ENDOSCOPIC VARICEAL BAND LIGATION IN TREATMENT OF CHILDREN WITH PORTAL HYPERTENSION." Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960) vol. 73,10 (2020): 2133-2137.

111. Scholz, Stefan, and Khalid Sharif. "Surgery for portal hypertension in children." Current gastroenterology reports vol. 13,3 (2011): 279-85. doi:10.1007/s11894-011-0186-8

112. Rehman, Zia Ur, and Zafar Nazir. "Distal Splenorenal Shunt (DSRS) in Children with Extrahepatic Portal Hypertension." *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP* vol. 29,12 (2019): 1228-1229. doi:10.29271/jcpsp.2019.12.1228

113. Ascha, Mona et al. "Transjugular Intrahepatic Porto-Systemic Shunt in Patients with Liver Cirrhosis and Model for End-Stage Liver Disease ≥15." *Digestive diseases and sciences* vol. 62,2 (2017): 534-542. doi:10.1007/s10620-016-4185-3

114. Jhaveri, Ajay et al. "Techniques and Outcomes of Transjugular Intrahepatic Porto Systemic Shunting in infants with Budd Chiari Syndrome." *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, S1051-0443(21)01347-6. 14 Sep. 2021, doi:10.1016/j.jvir.2021.08.023

115. Anand, Utpal et al. “Proximal Splenorenal Shunt Surgery for Bleeding Gastric Varices in Non-Cirrhotic Portal Hypertension.” Cureus vol. 12,9 e10464. 15 Sep. 2020, doi:10.7759/cureus.10464

116. Glowka, Tim R et al. “Update on Shunt Surgery.” Visceral medicine vol. 36,3 (2020): 206-211. doi:10.1159/000507125

117. di Francesco, Fabrizio et al. “Meso-Rex bypass--a procedure to cure prehepatic portal hypertension: the insight and the inside.” Journal of the American College of Surgeons vol. 218,2 (2014): e23-36. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.024

118. Haciyanli, Mehmet et al. “Results of modified Sugiura operation in variceal bleeding in cirrhotic and noncirrhotic patients.” Hepato-gastroenterology vol. 50,51 (2003): 784-8.

119. Навчальний посібник «Хірургічне лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів» Б.Г.Безродний, І.В. Колосович, Р.А. Сидоренко, А.М. Циганок LAT&K Київ (2019): 259-310

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Коломоєць І.В., **Вороняк Д.І.,** Трембач Л.О. Ендоскопічне лігування варикозно розширених вен стравоходу у дітей // Матеріали X симпозіуму «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія», 13-14 вересня 2018 р, курорт Коблево, Україна, с. 23-24 (*Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку*).
2. **Вороняк Д.І.,** Годік О.С., Коломоєць І.В., Дубровін О.Г. Досвід використання ендоскопічного лігування варикозно розширених вен з метою профілактики кровотеч у дітей з портальною гіпертензією // Матеріали XI Симпозіуму “Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія” 19-20 вересня 2019 р, курорт Коблево, Україна, с. 13-14 (*Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку*).
3. **Вороняк Д.І.,** Годік О.С., Коломоєць І.В., Дубровін О.Г. Ефективність етапного ендоскопічного лігування варикозно розширених вен у дітей з портальною гіпертензією // Клінічна хірургія №10 (86), 2019 - с. 24-27 (*Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у*

проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку).

4. О.С. Годік, **Д.І. Вороняк,** І.В. Коломоєць, Л.О. Трембач, Л.Є. Янович, О.Г. Дубровін. Оцінка ендоскопічних та хірургічних методів лікування допечінкової форми портальної гіпертензії у дітей // Хірургія дитячого віку№2 (67), 2020 - с. 29-35 (*Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку*).
5. **Dariia I Voroniak**, Oleg S Godik, Larysa Ya Fedoniuk, Olena M Shapoval, Viktoriia V Piliponova. Role of stage endoscopic variceal band ligation in treatment of children with portal hypertension // Wiadomosci Lekarskie №10(73), 2020 - p. 2133 - 2137. DOI: 10.36740/WLek20201010535 (*Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку*) **(У періодичному науковому виданні іншої держави, яке індексується у науковометричній базі Scopus).**
6. **Вороняк Д.І.,** Годік О.С. Застосування ендоскопічного лігування та порто-системного шунтування на етапах лікування дітей з портальною гіпертензією // Український науково-медичний молодіжний журнал №1(121), 2021 - с. 43-50. DOI: 10.32345/USMYJ.1.2021.43-50 (*Дисертантом проведено пошук та*

аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку).

7. **D. Voroniak**, O. Godik, I. Kolomoiets, O. Dubrovin. The place of endoscopic variceal band ligation in the treatment of children with prehepatic portal hypertension // Endoscopy № 53(S 01), 2021 - p. 246. DOI: 10.1055/s-0041-1724943 (*Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку*).
8. **Dariia Voroniak,** Oleg Godik, Iryna Kolomoiets, Oleksandr Dubrovin. Endoscopic variceal ligation versus shunt surgery in variceal bleeding prevention in children with portal hypertension // WCPGHAN Abstracts 02-05 June 2021, Journal of Pediatric Gastroenterology and nutrition, volume 72, supplement 1, p. 403 - 404 (*Дисертантом проведено пошук та аналіз джерел літератури, здійснено набір пацієнтів, виконано клінічні та інструментальні обстеження. Здобувач брав участь у проведенні ендоскопічних та хірургічних втручань, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовані спільно з науковим керівником, підготував статтю до друку*).