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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДЖУМА Крістіна Ахмадівна

УДК 616.149-008.341.1-053.2-089:612.017.1

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ТА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ З ДОПЕЧІНКОВОЮ ФОРМОЮ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

(клініко-експериментальне дослідження)

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 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 _______ К.А.Джума

Науковий керівник:
Притула Василь Петрович
доктор медичних наук, професор

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Джума К.А. **Клініко-імунологічні та морфофункціональні зміни при хірургічному лікуванні дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії (клініко-експериментальне дослідження).** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця. Київ, 2019.

Зміст анотації

Допечінкова форма портальної гіпертнезії є однією з принципово важливих хірургічних проблем в дитячому віці, однак дані щодо структурних та метаболічних основ імунологічних порушень, які призводять до розвитку імунологічних ускладнень практично відсутні. Не вивченими залишаються і самі зміни імунного статусу у дітей при цій патології та після її хірургічної корекції, хоча як відомо операції портосистемного шунтування призводить до перебудови гемодинаміки організму в цілому, що безпосередньо впливає на функцію центральних та периферичних органів імунної системи. В літературі є поодинокі публікації, які описуть порушення з боку імунної системи у дітей при ДфПГ, однак немає фундаментальних комплексних досліджень, що стосуються цієї важливої проблеми.

Високий відсоток дітей хворих на ДфПГ, виникнення життєво погрожуючих ускладнень, складність та недостатня ефективність існуючих методів лікування цієї патології дає вагомі підстави для проведення подальших клінічних та експериментальних досліджень. Вищевказане визначає актуальність нашого дослідження.

У дисертаційній роботі наведено розв'язання актуального науково-практичного завдання – підвищення ефективності хірургічного лікування дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії на основі оцінки клініко-імунологічних та морфофункціональних змін до та після операцій портосистемного шунтування.

Метою роботи було покращення результатів хірургічного лікування дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії на основі оцінки клініко-

імунологічних та морфофункціональних змін до та після операцій портосистемного шунтування.

У процесі роботи передбачалось розв’язати такі завдання: встановити характер і ступінь порушень з боку імунної системи у дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії; вивчити вплив портосистемного шунтування на імунологічний статус в післяопераційному періоді у дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії; визначити найбільш сприятливий тип портосистемного шунтування у дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії з імунологічної точки зору; вивчити морфофункціональні зміни в тканинах селезінки та мезентеріального лімфатичного вузла в динаміці формування допечінкової форми портальної гіпертензії що характеризують імунні розлади; розробити та апробувати схеми фармакологічної корекції імунологічних змін при допечінковій формі портальної гіпертензії; оцінити результати запропонованої схеми фармакокорекції при допечінковій формі портальної гіпертензії.

Клінічна частина дисертаційної роботи є ретроспективним, моноцентричним дослідженням пацієнтів із допечінковою формою портальної гіпертензії.

Критерії включення у дослідження: наявність клініко-інструментальних ознак допечінкової форми портальної гіпертензії, вік від 0-18 років, добровільна згода батьків та пацієнта.

Критерії не включення у дослідження: наявність печінкової недостатності, декомпенсація портальної гіпертензії на момент обстеження, спленектомія в анамнезі, наявність супутніх захворювань, що здатні впливати на імунний статус, таких як вроджені та набуті імунодефіцити, аутоімунні захворювання, цукровий діабет, прийом імуносупресивної терапії.

Таким чином, згідно вищенаведених критеріїв, у дослідження було включено 100 пацієнтів із допечінковою формою портальної гіпертензії, які проходили лікування в клініці кафедри дитячої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (на базі хірургічних відділень НДСЛ «ОХМАТДИТ» м. Київ) в період з 2009 по 2016 рр. Досліджувана популяція була розподілена на дві основні групи: пацієнти після спленоренального шунтування - (n=55) та пацієнти після мезентерикокавального шунтування - (n=45), а також на 6 вікових підгруп. Серед них 51 (51%) хлопчик і 49 (49%) дівчаток. При вивчені анамнезу дітей з ДФПГ встановлено: у 38 (38%) хворих в періоді новонародженості виконувалась катетеризація пупкової вени, захворювання пупка (пупковий сепсис, омфаліт) були у 9 (9%) дітей, сепсис в період новонародженості, НЕК був у 1 (1%) хворого, 6 (6%) дітей мали в анамнезі патологічні пологи та недоношеність різного ступеня важкості. У 46 (46%) дітей неонатальний анамнез був неускладнений. Імунний статус вивчався двічі, припервинному поступленні пацієнта і через 6 місяців після оперативного лікування.

Головними досліджуваними змінними були: частотата і протяжність інфекційних захворювань протягом року; показники імунограм: Ig A, M, G; CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD22 + , фагоцитарне число, фагоцитарний індекс, спонтанний та індукований НСТ тест, концентрація циркулюючих імунних комплексів, інтерлейкін 1, інтерлейкін 6.

Експериментальна частина дисертаційної роботи являла собою проспективне контрольоване дослідження, що включало розробку та відтворення моделі допечінкової форми портальної гіпертензії, визначення змін ліпідного метаболізму в тканинах селезінки та плазмі крові, оцінка патоморфологічних та ультраструктурних змін в тканинах селезінки, мезентеріального лімфатичного вузла 50 щурів через 1 та 3 місяці після моделювання допечінкової форми портальної гіпертензії, вивчення серологічних показників в динаміці, а також вивчення морфологічних змін селезінки та мезентеріального лімфатичного вузла після лікування імуномодуляторами вобензимом та поліоксідонієм. Експериментальне дослідження проводилось на базі Інституту проблем патології НМУ імені О.О.Богомольця. Утримання, догляд за тваринами, маркування і всі маніпуляції проводили відповідно до положень «Європейської кон венції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1985).

Головними досліджуваними змінними були: частотата і протяжність інфекційних захворювань протягом року; показники імунограм: Ig A, M, G; CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD22 + , фагоцитарне число, фагоцитарний індекс, спонтанний та індукований НСТ тест, концентрація циркулюючих імунних комплексів, інтерлейкін 1, інтерлейкін 6; Жирнокислотний склад в тканинах селезінки та лімфатичного вузла. А також, ультраструктурні зміни в тканинах білої пульпи селезінки та мезентеріального лімфатичного вузла.

Для оцінки достовірності між досліджуваним групами використовувався Т-критерій Ст'юдента у випадку нормального розподілу. У випадку відмінності закону розподілу від нормального використано непараметричний Крускала-Уолліса, який є аналогом однофакторного дисперсійного аналізу. Статистична обробка даних проводилась у пакеті статистичного аналізу IBM SPSS Statistics 22.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що у пацієнтів із допечінковою формою портальної гіпертензії (n = 67) мала місце лімфопенія (відносна та абсолютна) на тлі гіперспленізму та знижена абсолютна (1,18 ± 0,6) 10^9/л та відсоткова кількість Т-клітин (49,7 ± 4,7)% у порівнянні із стандартними віковими показниками. Після обох типів операцій абсолютний рівень Т-лімфоцитів збільшується до (1,7 ± 0,8) 10^9/л після мезентерикокавального шунтування та (1,5 ± 0,4) 10^9/л після спленоренального шунтування, лімфопенія зберігається.

До операції рівень CD16+клітини був вірогідно підвищений (22,58 ± 3,34)% порівняно із здоровими дітьми (12 ± 2)% $p<0,05$. Після операцій мезентерикокавального та сплено(супра)реального шунтування знизилась активація цих клітин і їх рівень статистично не значимо зменшився $p>0,05$.

Фагоцитарне число та індекс у хворих до операцій був у межах норми. Після двох типів операцій зміни цих показників не відбулося. А спонтанний тест відновлення нітросиніього тетразолію (НСТ-тест) до операції був підвищений (55,05% ± 5,03), при нормі до 10%. Після обох типів операції НСТ-тест зберігається високим на тлі збереження антигенного навантаження на фагоцитарну систему, а після спленоренального шунтування навіть підвищується. Аналіз вмісту сироваткового Ig M у хворих на портальну гіпертензію до та після обох типів операції шунтування показує статистично достовірно вищий рівень у порівнянні із стандартними віковими показниками (p<0,05). Зниження сироваткового Ig M було відмічено тільки у трьох хворих після сплено(супра)ренального шунтування.

При ультраструктурному дослідженні тканин мезентеріальних лімфатичних вузлів та селезінки щурів після проведеного місячного курсу комбінованого лікування імуномодуляторами вобензимом і поліоксідонієм у порівнянні із нелікованими щурами в лімфоїдних фолікулах відмічається активація процесів фагоцитозу, особливо ретикулоендотеліальними клітинами, що укривають лімфоїдні фолікули, про що свідчить збільшення кількості та розмірів лізосом, добре розвинена зерниста ендоплазматична сітка, елементи комплексу Гольджі, велика кількість рибосом та полісом. В гермінативних центрах лімфоїдних фолікулів активуються процеси проліферації. Спостерігається велика кількість лімфобластів, які містять центріолі, мітохондрії переважно класичної кулястої форми, містять ламінарні кристи без ознак деструкції, що свідчить про відновлення процесів енергетичного обміну. В крайових синусах відсутні бактеріальні клітини, активуються процеси фагоциту в берегових макрофагах та інтердигітантних клітинах у невеликій кількості містяться перетравлені рештки бактерій. Ультраструктура фагоцитів практично не відрізняється від контрольної групи тварин. Всі органели добре розвинені, без ознак деструкції. В міжклітинному просторі відсутній клітинний детрит та вогнища периваскулярного запалення і розростання колегану. Збережені клітинні мембрани.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше вивчений характер і ступінь порушень з боку імунної системи у дітей хворих на допечінкову форму портальної гіпертензії. Розроблено і запроваджено комплекс діагностичних клініко-лабораторних заходів для оцінки імунного статусу дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії. Вперше вивчений влив портосистемного шунтування на імунологічний статус у ранньому та віддаленому післяопераційному періоді та визначений найбільш сприятливий тип портосистемного шунтування з урахуванням імунологічного статусу.

Вперше, в експерименті на щурах створена оригінальна модель допечінкової форми портальної гіпертензії. Проведено комплексне морфофункціональне дослідження структурних змін органів периферичної імунної системи, селезінки та мезентеріального лімфатичного вузла, в динаміці формування допечінкової форми портальної гіпертензії. Вперше в експерименті були уточнені імунологічні аспекти патогенезу допечінкової форми портальної гіпертензії, розроблені та апробовані схеми фармакологічної корекції імунологічних змін у експериментальних щурів з допечінковою формою портальної гіпертензії.

Практичне значення одержаних результатів

На підставі аналізу результатів дослідження, розроблено мультидисциплінарний підхід медичного супроводу дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії для вчасного виявлення і корекції імунологічних порушень та розроблені практичні рекомендації по веденню таких пацієнтів. Запропоновано алгоритм імунологічного обстеження пацієнтів з допечінковою формою портальної гіпертензії та запроваджено індивідуалізований підхід оцінки імунологічних показників.

Визначено найбільш доцільний з імунологічної точки зору спосіб портосистемного шунтування, при якому частота післяопераційних імунологічних порушень статистично достовірно менша ($p<0,05$) ніж після інших типів портосистемних анастомозів, що забезпечує значне покращання результатів лікування пацієнтів даної вікової групи. Результати проведених досліджень сприяють покращенню лікування імунологічних порушень при допечінковій формі портальної гіпертензії за рахунок розробки схем фармакологічної корекції та їх апробації на експериментальних тваринах.

Показники імунного статусу враховуються при моніторингу дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії, для підбору імунокорегуючої терапії з метою уникнення післяопераційних ускладнень, виборі методу хірургічного лікування і тактиці подальшого ведення таких пацієнтів в практиці роботи лікувальних установ України.

Основні теоретичні положення дисертаційної роботи включені до циклу лекцій та практичних занять на кафедрах дитячої хірургії вищих медичних учбових закладів України.

ВИСНОВКИ

1. Допечінкова форма портальної гіпертензії у 100% дітей супроводжується вторинним клітинним імунодефіцитом і нейтропенією, і у 76% -напруженням гуморальної ланки імунітету та функціональною аспленією.

2. Після операцій сплено(супра)ренального шунтування у дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії імунологічні показники статистично достовірно більш наближені до вікових норм, у порівнянні із такими після мезентерикокавального шунтування ($p<0,05$).

3. Як селективне так і неселективне порто-системне шунтування повністю не корегує імунологічні зміни в післяопераційному періоді у дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії.

4. В динаміці формування допечінкової форми портальної гіпертензії ключову роль у запуску каскаду імунологічних реакцій відіграє гіперантигенемія за рахунок транслокації кишкової мікрофлори та продуктів її метаболізму в системний кровотік через пошкоджене гемомікроциркуляторне русло кишечника та через лімфатичні вузли, минаючи ланцюг детоксикації в печінці. Ще одним патологічним чинником є гіперспленізм, що є причиною кількісної недостатності нейтрофільних лейкоцитів та субпопуляції лімфоцитів.

5. Комбінація ензимних препаратів та азоксімер броміду при допечінковій формі портальної гіпертензії дозволяє запобігти змінам ультраструктури мезентеріальних лімфатичних вузлів і селезінки, та ефективно зупинити дегенаративно-дистрофічні процеси в них.

6. Запропонована схема фармакокорекції у 90% експериментальних тварин активізує фагоцитоз, який дозволяє елімінувати бактерії та чужорідні білкові антигени, підвищити стійкість мембран до цитотоксичних речовин та інгібувати перикисне окислення ліпідів.

Ключові слова: *допечінкова форма портальної гіпертензії, хірургічне лікування, клініко-імунологічні зміни, діти.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Джума К.А. Ультраструктура мезентеріальних лімфатичних вузлів та селезінки у щурів при допечінковій формі портальної гіпертензії / К.А. Джума, Л.О.Стеченко, В.П.Притула, С.М.Чухрай, І.М.Трофимова // Світ медицини та біології. – 2014. - №4 (47), стор. 111-115.

2. Dubrovin O. Immune Status in Children with Extrahepatic Portal Hypertension. / O. Dubrovin, V. Prytula, K. Dzhuma, R. Zhezhera // World Research Journal of Critical Care // 2014. – Vol. 2. - №1. - Pp.045-048.

3. Джума К.А. Имунный статус крыс в динамике после моделирования допеченочной формы портальной гипертензии и коррекции вобензимом и полиоксидонием / К.А. Джума, В.П. Притула, О.Г. Дубровін, О.С. Годік // Хирургия. Восточная Европпа. – 2015. - №3 (15). - С.149-156.

4. Джума К.А. Вплив різних типів портокавального шунтування на стан імунної системи у дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії / К.А. Джума, В.П. Притула, О.Г. Дубровін, О.С. Годік // Хірургія дитячого віку. – 2019. – 2 (63). – С.41 – 49.

5. Джума К.А. Ультраструктура мезентеріальних лімфатичних вузлів та селезінки у щурів з допечінковою формою портальної гіпертензії після лікування вобензимом та поліоксидонієм / К.А. Джума // Вісник морфології. – 2015. - Том 21, №1, С. 26-30.

6. Джума К.А. Клініко-імунологічні зміни у дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії / К.А. Джума, В.П. Притула, О.С. Годік, М.І. Іщенко // Український науково-медичний молодіжний журнал. – Київ, 2012. –№1. – С.52-58.

7. Джума К.А. Імунологічні зміни після портокавального шунтування у дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії / К.А.Джума, В.П.Притула, О.С.Годік, М.І. Іщенко // Український науково-медичний молодіжний журнал. – Київ, 2012. –№3. С.60-65.

8. Dzhuma K. Ultrastructure of mesenterial lymphatic nodes and spleen in rats with extrahepatic portal hypertension after treatment with vobenzym and polyoxydonium / K.

Dzhuma, V. Prytula, O. Godik, E.Rudenko // Abstract book of 20-th European Congress of Paediatric Surgeons Association.- 2019, p.76.

9. Dzhuma K. Immune status of children with extrahepatic portal hypertension after different types of portosystemic bypass operations / K. Dzhuma, V. Prytula, O. Godik, R. Zhezhera // Abstract book of 20-th European Congress of Paediatric Surgeons Association.- 2019, p.118.

10. Dzhuma K. Immune status in children with extrahepatic portal hypertension / K.Dzhuma, O. Dubrovin, V. Prytula, O. Godik, R. Zhezhera // Abstract book of 16-th European Congress of Paediatric Surgeons Association.- 2015, p.65.

11. Джума К.А. Зміни показників імунного статусу у щурів в динаміці після моделювання допечінкової форми портальної гіпертензії та після імунокорекції вобензимом та поліоксидонієм / К.А. Джума, О. С. Годік, Р. В. Жежера, В. П. Соручан // Збірник тез XXIII з'їзду хірургів України. – 2015. - С.405-406.

12. Джума К.А. Зміни імунного статусу при допечінковій формі портальної гіпертензії в динаміці та після імунокорекції вобензимом та поліоксидонієм / К.А.Джума // Український науково-медичний молодіжний журнал. - 2014. –№4., С. 77-78.

13. Джума К.А. Иммунный статус детей с доечёночной формой портальной гипертензии / К.А.Джума //Материалы XIX российской научной студенческой конференции «Актуальные вопросы детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии». – Орёл, 2012. – с.63

14. Джума К.А. Імунний статус дітей після різних типів портосистемного шунтування: порівняльний аналіз / К.А.Джума, О.С.Годік, А.А.Джума // Український науковомедичний молодіжний журнал. - 2012. - №3. – С.103-104.

15. Джума К.А., Состояние иммунной системы у детей с допечёночной формой портальной гипертензии / К.А.Джума // Вестник Российского госу-дарственного медицинского университета. - Москва, 2012. - №1. – С.175-176.

16. Джума К.А. Стан імунної системи у дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії / К.А.Джума, В.П.Притула, О.С., Годік// Український науково-медичний молодіжний журнал. – Київ, 2010. – №4. – С.28-29.

17. Дубровін О.Г. Спосіб моделювання допечінкової форми портальної гіпертензії у щурів / О.Г. Дубровін, П.Л. Бик П.Л., К.А. Джума, Р.С. Довгань, В.П. Притула, О.С. Годік, В.М. Ліходієвський, С.М. Чухрай С.М.// Пат. 69539 U, Україна(UA), МПК A61B17/00. Бюл.№8, 2012.

18. Чухрай С.М. Спосіб визначення змін ліпідного метаболізму у тканинах експериментальних щурів при синдромі портальної гіпертензії / С.М. Чухрай Т.С. Брюзгіна, К.А.Джума, М.В. Лащенко, Р.С. Довгань, Т.П. Куфтирева // Пат. 80463 U, Україна(UA) МПК G01N 33/00. Бюл.№10, 2013.

19. Джума К.А. Спосіб оцінки ліпідних порушень у тканинах експериментальних щурів при синдромі портальної гіпертензії. / К.А.Джума, С.М. Чухрай, Т.С. Брюзгіна, Р.С. Довгань, В.В. Ліходієвський, О.О.Шумейко // Пат. 69539 U, Украї-на(UA), МПК A61B17/00. Бюл.№8, 2012р.

ABSTRACT

Dzhuma K.A. **Clinico-immunological and morphofunctional disorders in surgical treatment of children with extrahepatic portal hypertension (clinical and experimental research)**. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a doctor of philosophy degree in medical sciences in specialty 222 "Medecine ". – Bogomolets National Medical University.

Despite the fact that EPH is one of the most important surgical problems in childhood, data on the structural and metabolic bases of immunological disorders that lead to the development of immunological complications are practically absent. The changes in the immune status of children in this pathology and after its surgical correction remain uncharted, although portosystemic shunting operations are known to lead to a reorganization of the hemodynamics of the organism, which directly affects the function of the central and peripheral organs of the immune system. There are few publications in the literature that describe changes in the immune system in children at the EPH, but there are no fundamental comprehensive studies relevant to this important problem.

The high percentage of children suffering from DFP, the emergence of life threatening complications, the complexity and inadequate effectiveness of existing methods of treatment of this pathology provide a solid basis for further clinical and experimental research. The foregoing determines the relevance of our research.

The aim of the research was to improve the results of surgical treatment of children with extrahepatic portal hypertension on the basis of evaluation of clinical, immunological and morphofunctional changes before and after portosystemic shunting operations.

In the process of work it was supposed to solve the following tasks: to establish the nature and extent of changes in the immune system in children with EPH; to study the influence of the portosystemic shunting operations on the immunological status in the postoperative period in children with the extrahepatic form of portal hypertension; determine the most favorable type of portal bupasses in children with EPH from the immunological point of view; to study morphofunctional changes in the tissues of the spleen and the mesenteric lymph node in the dynamics of the formation of EPH characterizing immune disorders; to develop and test the schemes of pharmacological

correction of immunological changes under the EPH; to evaluate the results of the proposed pharmacotherapy under the EPH.

The clinical part of the manuscript is a retrospective, monocentric study of patients with the EPH.

Criteria for inclusion in the study: the presence of clinical and instrumental signs of extrahepatic portal hypertension, age from 0-18 years, voluntary consent of the parents and the patient.

Exclusion criteria were: presence of liver failure, decompensation of portal hypertension at the time of examination, splenectomy in history, presence of concomitant diseases that can affect immune status, such as congenital and acquired immunodeficiencies, autoimmune diseases, diabetes mellitus, immunosuppressive therapy.

Thus, according to the above criteria, in the study we have included 100 patients with extrahepatic portal hypertension who were treated at the National Childrens Specilalized Hospital OHMATDYT between the years 2009 – 2015. The study population was divided into two main groups: patients after splenorenal bypass surgery - (n = 55) and patients after mesocaval bypass grafting - (n = 45). Also patients were divided into 6 age subgroups. Among them there were 51 (51%) boys and 49 (49%) girls. In the history of children with EPH, it was found that 38 (38%) patients in the neonatal period had umbilical vein catheterization due to neonatal diseases, umbilical septicemia and omphalitis had 9 (9%) children, NEC was in1 (1%) case, 6 (6%) of children had a history of abnormal childbirth and premature birth of varying degrees of severity. In 46 (46%) children, the neonatal history was uncomplicated. Immune status was studied twice, at the primary incidence of the patient and 6 months after the surgical treatment.

The main studied variables were: frequency and length of infectious diseases during the year; Immunograms: Ig A, M, G; CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD22 +, phagocyte number, phagocytic index, spontaneous and induced NST test, concentration of circulating immune complexes, interleukin 1, interleukin 6.

The experimental part of our study was a prospective controlled study, which included the development and reproduction of the model of the extrahepatic portal vein obstruction, the determination of changes in lipid metabolism in the tissues of the spleen and plasma, evaluation of pathomorphological and ultrastructural changes in the tissues of the spleen, mesenteric lymph node of 50 rats in 1 and 3 months after the modeling of the EPH, the study of serological parameters in dynamics, as well as the study of morphological changes in the spleen and mesenteric lymph node after treatment with immunomodulators vobenzymom and polyoxidonium. Experimental research was carried out on the basis of the Institute of Pathology Problems of Bogomolets National Medical University. Keeping, care, labeling, and all manipulations were carried out in accordance with the provisions of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Scientific Purposes" (Strasbourg, 1985).

The main studied variables were: frequency and length of infectious diseases during the year; Immunograms: Ig A, M, G; CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD22 +, phagocyte number, phagocytic index, spontaneous and induced NST test, concentration of circulating immune complexes, interleukin 1, interleukin 6; Fatty acid composition in the tissues of the spleen and lymph node. Also, ultrastructural changes in the tissues of the white pulp of the spleen and the mesenteric lymph node.

To assess the reliability between the study groups we have used T-criterion in the case of normal distribution. In the case of a difference in the distribution, nonparametric Kruskal-Wallis criteria, which is an analogue of a one-factor dispersion analysis, is used. Statistical data processing was carried out in the statistical analysis package of IBM SPSS Statistics 22.

As a result of the studies, it has been established that the extrahepatic form of portal hypertension in 100% of children is accompanied by secondary cellular immunodeficiency and neutropenia, and in 76% of the strain of humoral immunity and functional asplenia.

After splenorenal bypass in children with EPH, immunological parameters are statistically significantly more closely related to age standards compared to those after mesocaval bypass ($p < 0.05$), however, both selective and non-selective portal system shunting completely don’t correct immunological changes in the postoperative period.

As a result of the experimental study, it was found that in the dynamics of the development of the extrahepatic portal hypertension, the key role in the launch of the cascade of immunological reactions is played by hyperantgenemia due to the translocation of the intestinal microflora and its metabolism products into the systemic bloodstream through the damaged hemocycler intestinal tract and through the lymph nodes passing the chain of detoxification in the liver. Another pathological factor is hypersplenism, which is the cause of quantitative insufficiency of neutrophilic leukocytes and subpopulation of lymphocytes. The combination of enzyme medicaments and azoxoxymer bromide under the extrahepatic portal hypertension can prevent changes in the ultrastructure of mesenteric lymph nodes and spleen, and effectively stop degenerative-dystrophic processes in them. Our proposed scheme of pharmacological correction of the enzyme medicaments and azoxymer bromide in 90% of experimental animals activates phagocytosis, which allows eliminating bacteria and foreign protein antigens, increasing the resistance of membranes to cytotoxic substances and inhibiting peroxide oxidation of lipids.

Key words: extrahepatic portal hypertension, surgical treatment, clinical and immunological changes, children.

LIST OF PUBLISHED PAPERS

1. Dzuma K.A. Ultrastructure of mesenteric lymph nodes and spleen in rats with extrahepatic portal hypertension / K.A. Dzhuma, L.O.Stechenko, V.P.Prytula, S.M. Chuhray, I.M.Trofimova // World of Medicine and Biology. - 2014 - 4 (47), p. 111-115.

2. Dubrovin O. Immune Status in Children with Extrahepatic Portal Hypertension. / O. Dubrovin, V. Prytula, K. Dzhuma, R. Zhezhera // World Research Journal of Critical Care // 2014. - Vol. 2. - №1. - Pp.045-048.

3. Dzuma K.A. Immune status of rats in dynamics after modeling of prehepatic form of portal hypertension and its correction with vobenzym and polyoxidonium / K.A. Dzhuma, V.P. Prytula, O.G. Dubrovin, O.S. Godik // Surgery. Eastern Europe - 2015 - 3 (15). - P.149-156.

4. Dzuma K.A. Influence of various types of portacaval shunting on the state of the immune system in children with extrahepatic portal hypertension / K.A. Dzuma, V.P. Prytula, O.G. Dubrovin, O.S. Godik // Surgery of childhood. – 2019. – 2 (63). Pp. 41 – 49.

5. Dzhuma K.A. Ultrastructure of mesenteric lymph nodes and spleen in rats with extrahepatic portal hypertension after treatment with vobenzym and polyoxidonium / K.A. Dzhuma // Bulletin of Morphology. - 2015. - Vol. 21, No. 1, P. 26-30.

6. Dzhuma K.A. Clinical and immunological changes in children with extrahepatic portal hypertension / K.A. Dzhuma, V.P. Prytula, O.S. Godik, MI Ishchenko // Ukrainian scientific and medical youth journal. - Kyiv, 2012.-№1. - p. 52-58.

7. Dzhuma K.A. Immunological changes after porto-systemic bypass surgery in children with extrahepatic portal hypertension / K.A.Dzhuma, V.P.Prytula, O.S.Godik, M.I. Ishchenko // Ukrainian scientific and medical youth journal. - Kyiv, 2012.-№3. Pp. 60-65.

8. Dzhuma K. Ultrastructure of mesenterial lymphatic nodes and spleen in rats with extrahepatic portal hypertension after treatment with vobenzym and polyoxydonium / K. Dzhuma, V. Prytula, O. Godik, E. Rudenko // Abstract book of the 20th European Congress of the Pediatric Surgeons Association. - 2019, p.76.

9. Dzhuma K. Immune status of children with extrahepatic portal hypertension after various types of portosystemic bypass operations / K. Dzhuma, V. Prytula, O. Godik, R. Zhezhera // Abstract book of the 20th European Congress of Pediatric Surgeons Association .- 2019, p.118.

10. Dzhuma K. Immune status in children with extrahepatic portal hypertension / K. Dzhuma, O. Dubrovin, V. Prytula, O. Godik, R. Zhezhera // Abstract book of the 16th European Congress of Pediatric Surgeons Association. 2015 , p.65.

11. Dzhuma K.A. Changes of immune status indices in rats in dynamics after modeling of prehepatic form of portal hypertension and after immunocorrection with vobenzim and polyoxidonium / K.A. Dzhuma, O. S. Godik, R.V. Zhezhera, V.P. Soruchan // Collection of Theses of the XXIII Congress of Surgeons of Ukraine. - 2015. - pp. 405-406.

12. Dzhuma K.A. Changes in the immune status in the pre-hepatic form of portal hypertension in the dynamics and after immunocorrection with vobenzimom and polyoxidonium / K.A.Juma // Ukrainian scientific and medical youth journal. - 2014.- No.4, pp. 77-78.

13. Dzhuma K.A. Immune status of children with edematous form of portal hypertension / K.A.Dzhuma // Materials of the XIXth Russian Scientific Student Conference "Actual questions of pediatric surgery, anesthesiology and resuscitation". - Orel, 2012. - p.63

14. Dzhuma K.A. Immune status of children after different types of portal system shunting: comparative analysis / K.A.Dzhuma, O.S.Godik, A.A.Jum // Ukrainian scientific and medical youth journal - 2012. - No. 3. - p.103-104.

15. Dzhuma K.A., The State of the Immune System in Children with Cochlear Form of Portal Hypertension / K.A.Dzhuma // Bulletin of the Russian State Medical University. - Moscow, 2012. - No. 1. - p.175-176.

16. Dzhuma K.A. The state of the immune system in children with preoperative form of portal hypertension / K.A.Dzhuma, VPPritula, OS, Godik // Ukrainian scientific and medical youth journal. - Kyiv, 2010. - No. 4. - p.28-29.

17. Dubrovin O.G. Method of modeling of prehepatic form of portal hypertension in rats / O.G. Dubrovin, PL Bick P. L., K.A. Dzhuma, R.S. Dovgan, VP Prytula, O.S. Godik, V.M. Likodievsky, SM Chukhrai SM // Pat. 69539 U, Ukraine (UA), МПК A61B17 / 00. Bulletin No. 8, 2012.

18. Chukhray S.M. Method of determination of changes of lipid metabolism in tissues of experimental rats at portal hypertension syndrome / SM Chukhra T.S. Bruzgina, K.A.Dzhuma, M.V. Laschenko, R.S. Dovgan, T.P. Kuftyrev // Pat. 80463 U, Ukraine (UA) МПК G01N 33/00. Bulletin No. 10, 2013.

19. Dzhuma K.A. Method of evaluation of lipid disorders in tissues of experimental rats at portal hypertension syndrome. / K.A.Dzhuma, SM Chukraj, T.S. Bruzgina, R.S. Dovgan, VV Likodiyevsky, OO Shumeiko // Pat. 69539 U, Ukraine (UA), IPC A61B17 / 00. Bulletin No. 8, 2012

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВРВ	- варикозне розширення вен
ДСРА	- дистальний спленоренальний анастомоз
ДССРА	- дистальний спленосупраренальний анастомоз
ДФПГ	- допечінкова форма портальної гіпертензії
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛЖК	- летючі жирні кислоти
МКА	- мезокавальний анастомоз
МКН	- мезокавальний Н-шунт
МЛВ	- мезентеріальний лімфатичний вузол
МПШ	- мезопортальний шунт
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
ППП	- портальна перфузія печінки
ПСШ	- портосистемне щунтування
СРА	- спленоренальний анастомоз
ССРА	- спленосупраренальний анастомоз
УСГ	- ультрасонографія
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
ФЕГДС	- фіброезофагогастродуоденоскопія
ФІ	- фагоцитарний індекс
ФЧ	- фагоцитарне число
ЦІК	- циркулюючи імунні комплекси

ВСТУП

Актуальність теми.

Синдром портальної гіпертензії – це група симптомів обумовлених підвищенням гідростатичного тиску у системі ворітної вени. У дітей частіше зустрічається допечінкова форма портальної гіпертензії, як наслідок вад розвитку ворітної вени та її гілок, тромбозу ворітної вени, омфаліту, пупкового сепсису, катетеризації пупкової вени, ятрогенних інтраопераційних травм ворітної вени [8, 16, 22, 100]. Одним з ускладнень синдрому портальної гіпертензії є розвиток спленомегалії та гіперспленізму, з основним проявом – панцитопенією, що проявляється клінічно зниженням антиінфекційної резистентності у таких пацієнтів [47, 48]. До недавнього часу єдиним ефективним імунокорегуючим методом вважалась спленектомія, так як імунологічні порушення пов’язували з механічним руйнуванням лейкоцитів у збільшеній селезінці. Однак, останніми роками було доведено, що спленектомія не справляє позитивному впливу на імунний статус, а навпаки спричиняє зниженню імунологічної реактивності та підвищує ризик розвитку септичних станів [1, 2, 3, 6, 7, 56, 85, 92].

Найбільш сучасними методами оперативного лікування ДФПГ, які спрямовані на декомпресію системи ворітної вени, є операції портосистемного шунтування. Існує кілька видів портокавальних анастомозів, які в залежності від збереження об’єму печінкової перфузії поділяються на неселективні, до яких належать портокавальний, мезокавальний бік-в-бік, мезокавальний Н-шунт кавамезентеріальний, проксимальний спленоренальний анастомози, та селективні, які розвантажують певний сегмент портальної системи, до них належать дистальний спленоренальний або спленосупраренальний шунт. Окреме місце займає мезопортальний або Rex-шунт, який майже повністю відновлює печінкову перфузію. Неселективні шунти спричиняють повне виключення портального кровотоку до печінки, тим самим пришвидшують прогресування печінкової недостатності та енцефалопатії, викликають антигенемію кишківникового ґенезу та гіпогамаглобулінемію [2, 4, 5, 22, 74, 61, 131, 132]. Селективні ж розвантажують гастроезофагальні та селезінкові сегменти, одночасно зберігаючи портальну перфузію печінки. Таким чином, особливості гемодинаміки при різних типах портосистемного шунтування впливають по різному на органи периферичної імунної системи у дітей, що належать до групи підвищеного імунологічного ризику.

Необхідність пошуку патогенетично обґрунтованої імунокорегуючої терапії та вибору найбільш ефективних методів хірургічного лікування, направлених на нормалізацію портального тиску обумовлює поглиблене вивчення сутності та патогенезу імунологічних порушень у таких пацієнтів. Вказані факти дають підставу вважати, що комплексний морфофункціональний аналіз перебудов імунокомпетентних органів в умовах портальної гіпертензії та її хірургічної корекції актуальні і потребує цілеспрямованого експериментального підтвердження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії «Розробка та впровадження сучасних методів лікування допечінкової форми портальної гіпертензії у дітей» (реєстраційний № 0110U004112).

Мета дослідження: Покращення результатів хірургічного лікування дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії на основі оцінки клініко-імунологічних та морфофункціональних змін до та після операцій портосистемного шунтування.

Завдання дослідження:

1. Встановити характер і ступінь порушень імунної системи у дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії.
2. Вивчити вплив портосистемного шунтування на імунологічний статус в післяопераційному періоді у дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії.
3. Визначити доцільний тип портосистемного шунтування у дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії з імунологічної точки зору.

4. Вивчити морфофункціональні зміни в тканинах селезінки та мезентеріального лімфатичного вузла в динаміці формування допечінкової форми портальної гіпертензії що характеризують імунні розлади.
5. Розробити та апробувати схеми фармакологічної корекції імунологічних змін при допечінковій формі портальної гіпертензії.
6. Оцінити результати запропонованої схеми фармакокорекції при допечінковій формі портальної гіпертензії.

Об'єкт дослідження. Допечінкова форма портальної гіпертензії у дітей.

Предмет дослідження. Клініко-імунологічні та морфофункціональні зміни на етапах хірургічного лікування дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії.

Методи дослідження. Для оцінки загального стану пацієнтів були використані УСГ органів черевної порожнини з доплерографією портального басейну, ФЕГДС, КТ з контрастуванням, загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, біохімічний аналіз крові, коагулограмма.

Для оцінки імунологічного статусу проведений комплекс імунологічних методів дослідження, що включав :

- вивчення субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин периферійної крові;
- визначення в сироватці крові імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів;
- дослідження функціональної активності імуннокомпетентних клітин та факторів неспецефічного захисту;
- аналіз імунологічного анамнезу за допомогою анкетування.

Для вивчення патоморфологічних змін в органах імунної системи проведена велика експериментальна робота. У щурів змодельована допечінкова форма портальної гіпертензії. Використані серологічні, гістологічні, електроноскопічні методи досліджень та метод газоворідинної хроматографії.

Статистична обробка даних проводилась у пакеті статистичного аналізу IBM SPSS Statistics 22. Розраховувалося середнє значення показника та його стандартне відхилення. Для перевірки розподілу показників на нормальність використано критерій Шапіро-Уілка. У випадку нормального закону розподілу відмінність між групами оцінювалася за ANOVA, у випадку відмінності закону розподілу від нормального використано непараметричний критерій Крускала-Уолліса, який є аналогом однофакторного дисперсійного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше вивчений характер і ступінь порушень з боку імунної системи у дітей хворих на допечінкову форму портальної гіпертензії. Розроблено і запроваджено комплекс діагностичних клініко-лабораторних заходів для оцінки імунного статусу дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії. Вперше вивчений влив портосистемного шунтування на імунологічний статус у ранньому та віддаленому післяопераційному періоді та визначений найбільш сприятливий тип портосистемного шунтування з урахуванням імунологічного статусу.

Вперше, в експерименті на щурах створена оригінальна модель допечінкової форми портальної гіпертензії. Проведено комплексне морфофункціональне дослідження структурних змін органів периферичної імунної системи, селезінки та мезентеріального лімфатичного вузла, в динаміці формування допечінкової форми портальної гіпертензії. Вперше в експерименті були уточнені імунологічні аспекти патогенезу допечінкової форми портальної гіпертензії, розроблені та апробовані схеми фармакологічної корекції імунологічних змін у експериментальних щурів з допечінковою формою портальної гіпертензії.

Практичне значення одержаних результатів.

На підставі аналізу результатів дослідження, розроблено мультидисциплінарний підхід медичного супроводу дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії для вчасного виявлення і корекції імунологічних порушень та розроблені практичні рекомендації по веденню таких пацієнтів. Запропоновано алгоритм імунологічного обстеження пацієнтів з допечінковою формою портальної гіпертензії та запроваджено індивідуалізований підхід оцінки імунологічних показників.

Визначено найбільш доцільний з імунологічної точки зору спосіб портосистемного шунтування, при якому частота післяопераційних імунологічних порушень статистично достовірно менша ($p<0,05$) ніж після інших типів портосистемних анастомозів, що забезпечує значне покращання результатів лікування пацієнтів даної вікової групи. Результати проведених досліджень сприяють покращенню лікування імунологічних порушень при допечінковій формі портальної гіпертензії за рахунок розробки схем фармакологічної корекції та їх апробації на експериментальних тваринах.

Показники імунного статусу враховуються при моніторингу дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії, для підбору імунокорегуючої терапії з метою уникнення післяопераційних ускладнень, виборі методу хірургічного лікування і тактиці подальшого ведення таких пацієнтів в практиці роботи лікувальних установ України.

Основні теоретичні положення дисертаційної роботи включені до циклу лекцій та практичних занять на кафедрах дитячої хірургії вищих медичних учбових закладів України.

Особистий внесок здобувача.

Автор виконав пошук літературних джерел, вибрав тему дослідження, довів пріоритетність, доцільність і необхідність даної наукової праці, визначив мету, завдання, об’єм та методи дослідження, більшістю з яких досконало оволодів. Дисертантом проведено імунологічне та клініко-інструментальне обстеження 86 пацієнтів та підготовлено їх до операції. Автором проасистовано у пацієнтів на операціях портосистемного шунтування, що ввійшли в наукове дослідження. Він проводив післяопераційне та реабілітаційне лікування пацієнтів. Поряд з цим, автор особисто проводив моделювання допечінкової форми портальної гіпертензії у щурів, одержання первинного експериментального матеріалу та його електронномікроскопічне дослідження, опис результатів дослідження, статистичну обробку даних, а також їх узагальнення. Дисертант є співавтором нових способів моделювання допечінкової форми портальної гіпертензії, оцінки ліпідних порушень та визначення змін ліпідного метаболізму у тканинах експериментальних щурів при синдромі портальної гіпертензії, захищених патентами України. Здобувач особисто виконав аналіз отриманої інформації, написав всі розділи дисертації та підготовив наукові праці до друку.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації були представлені та обговорені на: 19-th European Congress of Paediatric Surgery (Belgrad, 2019), 16-th European Congress of Paediatric Surgery (Lubljana, 2015), 22 European Students' Conference (Berlin, 2011р.); XXIII з'їзді хірургів України (Київ, 2015), I Всеукраїнській науково-практичній конференції "Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб" (Київ, 2012); II Всеукраїнській науково-практичній конференції "Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування дитячих хвороб" (Київ, 2013); Міжнародних науково-практичних конгресах студентів та молодих вчених "Актуальні проблеми сучасної медицини" (Київ, 2013, 2014, 2015); Міжнародній науково-практичній конференції присвяченій Всесвітньому дню здоров'я 2013 року (Київ, 2013), XIX российской научной студенческой конференции «Актуальные вопросы детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии». (Орёл, 2012).

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, із них 1 стаття у виданні науковометричної бази Web of Science, 2 статті у фахових закордонних виданнях, 4 статті у фахових журналах, рекомендованих ДАК України, 9 - в збірниках матеріалів і тез симпозіумів та конференцій. Отримано 3 деклараційні патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації.

Основний текст дисертації викладено на 126 сторінках машинописного тексту та складається із анотації, вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 60 малюнками та 17 таблицями, два додатки. Список літератури містить 203 джерела, із них кирилицею - 25, латиною – 178.

РОЗДІЛ 1
ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ДОПЕЧІНКОВІЙ ФОРМІ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЯК ХІРУРГІЧНА ПРОБЛЕМА
(огляд літератури)

Портальна гіпертензія є поліорганним захворюванням, що характеризується стійким порушенням як спланхнічного, так і системного кровообігу, які приводять до формування колатеральної портосистемної мережі, що супроводжується кровотечами із варикозно розширених вен стравоходу і шлунку, набряково-асцитичним синдромом та гіперспленізмом [16, 17, 23, 24, 26, 50, 69, 73, 135]. Причини портальної гіпертензії у дорослих і дітей принципово відрізняються. Якщо у дорослих причиною кровотеч з варикозних вен стравоходу в 75% випадках є цироз печінки, то у дітей найбільш частою є допечінкова форма – блокада кровотоку по ворітній вені внаслідок вад розвитку ворітної вени, її тромбозу, омфаліту, пупкового сепсису, катетеризації пупкової вени, ятрогенних інтраопераційних травм ворітної вени [16, 23, 46, 48, 76, 106, 124, 154].

Ускладнення, які супроводжують цей синдром, зокрема кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунку, є складною хірургічною проблемою та займають четверте місце серед причин смерті в дитячому віці (Саенко В.Ф., 1997, Разумовський А.Ю., 2014, Cichoz-Lach, 2008). В залежності від блоку портального кровотоку по відношенню до печінки виділяють надпечінкову, внутрішньо-печінкову та допечінкову форми портальної гіпертензії.

Патогенез портальної гіпертензії досить складний і до кінця ще не вивчений. При різних формах синдрому він, хоча і має свої особливості, ускладнення, які розвиваються в життєво важливих органах мають спільні риси.

В останні роки був досягнутий значний прогрес у визначені механізмів патофізіології портальної гіпертензії. Тим не менш, до цих пір залишається цілий ряд неясних питань відносно цього захворювання. Недавні дослідження дозволили по-новому оцінити патофізіологію портальної гіпертензії та запропонувати декілька механізмів, що сприяють її розвитку. Було відзначено, що формування коллатерального кровообігу, яке призводить до декомпресії портальної венозної системи, не зменшує портальний тиск. Ці факти, безсумнівно, передбачають, що, крім анатомічної оклюзії, в розвитку портальної гіпертензії приймають участь і інші механізми (Gonciarz Z, Mazur W., 2006). Портальна гіпертензія, в першу чергу, обумовлена збільшенням резистентності до портального відтоку, а по-друге, збільшенням чревного кровотоку, що погіршує і підтримує підвищений портальний тиск. Останній відіграє важливу роль у гіпердинамічному системному кровообігу. Майже всі відомі вазоактивні системи/речовини активуються при портальній гіпертензії, але більшість авторів основну патогенетичну роль відводять ендотеліальним факторам, таким як COX-похідні, оксид азоту, моноксиду вуглецю (Brzozowski T. et al., 2001; Konturek PC. et al., 2001; Shah V., 2001; Malyshev E. et al., 2007; Watanabe N. et al., 2007; Gatta A. et al., 2008).

Разом з тим, в динаміці розвитку портальної гіпертензії, крім підвищеного опору у портальній системі, спланхнічної гіперемії, портального шунтування, у хворих відмічаються системні гемодинамічні зміни: збільшений серцевий викид, знижений загальносистемний опір судин при низькому артеріальному тиску (Kim MY, Baik SK., 2009). Ці зміни часто супроводжуються підвищенням тиску у легеневій артерії, що призводить до посилення роботи правого шлуночку та розвитку недостатності правих відділів серця (Ramsay M., 2010; Hopps E. Et al., 2011). При прогресуванні захворювання виникає гепаторенальний синдром, обумовлений спазмом ниркових судин, внаслідок чого знижується гломерулярна та клубочкова фільтрація і розвивається азотемія, гіперкаліємія, метаболічний ацидоз (Garini, 2011). Ці зміни створюють хибне коло, яке не розривається навіть після хірургічної корекції і потребує додаткових схем консервативного лікування.

Клінічні дослідження портальної гіпертензії та розробка нових методів хірургічної корекції цього захворювання, а також теоретичні питання патогенезу, патофізіології, діагностики та лікування в останні роки привертають увагу дослідників більшості країн, що дозволило значно підвищити якість діагностики, сприяло розробці та впровадженню нових малоінвазивних методів лікування [63, 79, 137,170].

На Україні дана проблема вивчається в Національному медичному університеті імені О.О. Боомоьця, Харківському національному медичному університеті, Ужгородському національному університеті, Інституті загальної та невідкладної хірургії НАМН України, Українському научно-практичному центрі екстреної медичної допомоги та медицини катастроф. Проводяться клінічні дослідження проявів портальної гіпертензії та її ускладнень, удосконалюються та розробляються методи діагностики та малоінвазивні методи лікування даного захворювання. Для оцінки ефективності та переваг нових методів проводяться доклінічні експериментальні дослідження печінки при різних підходах корекції портальної гіпертензії.

Не зважаючи на те, що ДфПГ є однією з принципово важливих хірургічних проблем в дитячому віці, дані щодо структурних та метаболічних основ імунологічних порушень, які призводять до розвитку імунологічних ускладнень практично відсутні. Не вивченими залишаються і самі зміни імунного статусу у дітей при цій патології та після її хірургічної корекції, хоча як відомо операції портосистемного шунтування призводить до перебудови гемодинаміки організму в цілому, що безпосередньо впливає на функцію центральних та периферичних органів імунної системи. В літературі є поодинокі публікації, що стосуються опису порушень з боку імунної системи у дітей при ДфПГ [3, 7, 31, 103, 173, 188, 195. 196]., однак немає узагальнюючих комплексних досліджень, що стосуються цієї важливої проблеми. Високий відсоток дітей хворих на ДфПГ, виникнення життєво погрожуючих ускладнень, складність та недостатня ефективність існуючих методів лікування цієї патології дає вагомі підстави для проведення подальших клінічних та експериментальних досліджень.

1.1. Сучасні погляди на роль селезінки в імунній регуляції організму

Довгий час значення селезінки в організмі людини недоцінювалось. Маловивченими залишаються морфофункціональні зміни та її роль під час патологічних процесів, зокрема при портальній гіпертензії, коли перебіг захворювання безпосередньо залежить від компенсаторної здатності селезінки та її взаємозв'язків з органами, в яких міститься ретикулоендотеліальна система, таких як печінка, червоний кістковий мозок, лімфатичні вузли. На сьогоднішній день, встановлена центральна роль селезінки в імунорегуляторних процессах, метаболізмі та ендокринній регуляції. Нижче викладені сучасні погляди на роль селезінки як органа імунної системи, її анатомічні та функціональні зв'язки з печінкою, мезентеріальною лімфоїдною системою, її значення в розвитку портальної гіпертензії.

З огляду на переконання, що селезінка безкорисна, дослідження пов'язані з цим органом залишились далеко позаду від інших органів. І тільки починаючи з 1952 р., коли King і Schumacker доповіли про блискавичну постспленектомічну інфекцію, було відмічено наростання інтересу до цього органу і його ролі в організмі людини. Останніми роками, заглиблюючись у вивчення структурної організації і клітинної функції, наступило краще розуміння ролі селезінки. Так, було встановлено, що селезінка не тільки виступає у ролі фільтру крові, але є і важливим імунно-метаболічно-ендокринним центром регуляції [18, 31, 86, 103, 173, 188, 195. 196].

Було встановлено, що селезінка є частиною реткулоендотеліальної системи. Основними функціями червоної пульпи є екстрамедулярний гемопоез при гострих крововтратах, звільнення еритроцитів від твердих забруднюючих матеріалів, очищення крові від інородних тіл, ушкоджених і старіючих клітин, депо заліза, еритроцитів, тромбоцитів, плазмобластів, швидке вивільнення антиген-специфічних антитіл в загальний кровообіг, що виробляються плазматичними клітинами білої пульпи, захист від бактерій шляхом метаболізму заліза в макрофагах. В Т-залежній зоні білої пульпи (періартеріальний лімфатичний простір) і в В-залежній зоні (фолікули) депонуються та проліферуються під впливом антигенної стимуляції Т і В лімфоцити, відбувається синтез В-лімфоцитами імуноглобулінів, синтез імунних медіаторів задіяних в кліренсі бактерій, таких як комплемент, опсоніни, пропердин, туфцин. В крайовій зоні проходить фагоцитоз мікроорганізмів та імунних комплексів, проліферація В лімфоцитів крайової зони, транспорт Т і В-лімфоцитів у кров'яне русло, а також синтез В-лімфоцитами імуноглобулінів під впливом антигенної стимуляції [7, 9, 64, 70, 159].

Крім того селезінка формує гематоселезінковий бар'єр, що складається із берегових макрофагів та ендотеліальних клітин крайових синусів між якими знаходиться ретикулярна тканина – ретикулярні клітини та ретикулярні волокона, колагенові волокна. Її функція полягає у регуляції селезінкової фільтрації, процесів хоумінгу та міграції, гемопоезу та імунної відповіді, кліренсу інфекційних агентів. Клітини бар'єру адсорбують на своїй поверхні мікроорганізми, очищуючи їх від мембран з подальшою антигенною презентацією, створюючи селективне мікрооточеня для диференціації моноцитів в макрофаги, таким чином забезпечуючи захист організму від бактеріальної інфекції [65, 78, 83, 94, 133, 163].

Бактеріальна інфекція у структурі запальних процесів у пацієнтів з ДфПГ превалює над вірусною та грибковою етіологією збудника. У цій категорії хворих відмічається схильність до бактеріального надросту у кишківнику, порушення його моторики, підвищення проникності кишкової стінки, що разом веде до бактеріальної транслокації. Бактеріальна транслокація не тільки є механізмом розвитку більшості інфекційних ускладнень, але і джерелом бактеріальних продуктів (ендотоксинів), котрі призводять до підвищення портального тиску, порушення функції печінки і погіршення гемостазу [151, 160, 172, 183].

Наявні результати досліджень при кровотечах із флебектазій стравоходу підтверджують значення бактеріальної інфекції у данних хворих. Останні дослідження показали, що антибіотикотерапія призводить до оберненого розвитку системної вазодилятації і попереджає ранній рецидив кровотеч із флебектазій стравоходу [49, 95, 104, 110, 175, 184].

Таким чином, структурні зміни слизової ШКТ при портальних гастродуоденопатіях призводять до підвищення їх проникності для кишкової флори і її транслокації, сприяючи синтезу ендотоксинів, які в свою чергу, викликають продукцію вазоактивних гуморальних субстанцій, що призводять до системної вазодилятації, гіпердинамічному кровотоку, ще більшому підвищенню тиску у ворітній вені, замикаючи тим самим хибне коло.

Існують різні шляхи, якими мікроорганізми можуть транслокуватись у позакишкові вогнища, однак провідну роль в процесі перенесення бактерій з кишки до мезентеріальних лімфатичних вузлів грають кишкові макрофаги. Головні ж фактори, які перешкоджають бактеріальній транслокації – це баланс кишкових бактеріальних популяцій (що більшою мірою регулюється перистальтикою), цілісністю кишкового бар'єра та імунітету в цілому. Тому для бактеріальної транслокації, щоб стати клінічно значимою, необхідно порушення місцевого та/або системного імунного захисту [41, 67, 85, 130, 194].

1.2. Гіперспленізм і методи його корекції

Ще до недавнього часу найбільш розповсюдженим методом лікування гіперспленізму при ДфПГ вважалась спленектомія. Патогенетично операція була направлена на зниження кровотоку по ворітній системі та ліквідацію панцитопенії, що навід'ємно супроводжує ДфПГ. Вперше спленектомія була запропонована для лікування «селезінкової анемії» в 1883 р. Guido Banti. Довгий час ця операція залишилась єдиним найбільш популярним методом лікування портальної гіпертензії. Вперше про низьку ефективність цієї операції повідомив Pemberton з клініки Mayo в 1945 р. Він повідомив про більш ніж 30% рецидивів кровотеч у хворих з портальною гіпертензією після спленектомії [10, 25, 64, 86]. Спленектомія супроводжувалась також високою післяопераційною летальністю. Її причинами є тромбоз судин портальної системи з наступним кровотечами із стравоходу і шлунку та печінкова недостатність. У великій мірі печінкова недостатність була обумовлена інтраоперційною крововтратою, що в ряді випадків досягала 2 л і більше. Спроби її зменшення шляхом попередньої перв'язки селезінкової артерії значимих результатів не дали [10, 156]. В теперішній час хірургічна техніка дозволяє виконувати цю операцію з мінімальною крововтратою і мінімальною інтраопераційною летальністю. Однак в післяопераційному періоді спленектомія може ускладнитись аспленічною геморагічною тромбоцитемією, постспленектомічним сепсисом, що потребує нових лікувальних підходів. Крім того, доведеним є розвиток імунодефіциту, за рахунок недостатності гуморальної ланки імунітету [86, 196].

Сьогодні, оцінюючи віддалені результати лікування після спленектомії, ряд авторів відмічають часті кровотечі із варикозних вен до 91% хворих, більшу кількість септичних ускладнень у цієї групи до 72% хворих. Клінічні прояви постспленектомічних станів у ранньому післяопераційному періоді характеризуються імунодепресією з гіпертермією, збільшенням частоти ускладнень та летальності, а у віддаленому періоді можливий ризик розвитку астенічного синдрому з блискавичним сепсисом. Можливість розвитку такого септичного ускладнення, за данними різних авторів коливається від 2,5-50% [5, 18, 25, 64, 86, 116]. Постспленетомічний сепсис найчастіше викликається Pneumococcus, Haemophilus influenza типу b та Meningococcus. Однак описані й інші бактерії, котрі викликають блискавичний розвиток септицемії, менінгіту, шокового стану у хворих після спленектомії. Ризик розвитку сепсису набагато вищий у новонароджених і дітей молодшого віку. Для клітинного імунітету після спленектомії типові імуносупресія [64, 86, 130]. Імуносупресія у віддаленому періоді після спленектомії проявляється зниженням рівня Т-хелперів/індукторів (CD4), імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) і компенсаторним підвищенням показників рівня рівня нормальних кілерів (CD16). У постспленетомічному періоді рівень IgG та IgM статистично достовірно знижувався. Рівень IgA залишався в межах фізіологічної норми [25, 111].

Так Павлова І.Е із співавторами [18] довели, що у хворих із допечінковою формою портальної гіпертензії, що не мали в анамнезі імунокомпреметуючих операцій вже є цілий ряд порушень з боку імунної системи, що стосується переважно кількісних та функціональних характеристик імунокомпетентних клітин периферійної крові. Вони встановили, що в цій групі хворих на фоні нормального відносного вмісту основних імунорегуляторних фракцій (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+) імунокомпетентних клітин спостерігається помірне підвищення відносної кількості відносного числа активованих імунокомпетентних клітин, лімфоцитів із маркерами натуральних кілерів (CD16+) і значне підвищення клітин, що несуть Fas-антиген. Ці зміни вказують на наявність змін у процесах активації імунної системи при синдромі портальної гіпертензії.

Zong-Fang Li із співавторами [196] встановили, що в группі хворих із ДфПГ, які перенесли спленектомію спостерігався помірний дефіцит Т-клітин (CD3+), що розвивається за рахунок пригнічення ланки Т-хелперів (CD4+). Виявлено більш виражене збільшення відносного вмісту активованих клітин при цьому підвищене не тільки число DR+-лімфоцитів, а і клітин, що несуть рецептори до ІЛ-2 (CD25+). Відмічається високий вміст натуральних кілерів (CD16+), хоча і дещо менш значиме ніж у не оперованих дітей. При цьому після спленектомії спостерігається більш високе відносне число CD95+-клітин, що свідчить про підвищену готовність циркулюючих імунокомпетентних клітин до апоптозу. Однак ці зміни ще не являються прямим доказом підвищеної апоптичної загибелі клітин. Для реалізації процесу апоптозу клітин, що несуть активаційний маркер – Fas-антиген (CD95+), необхідна взаємодія цих клітин із розчинною формою Fas-ліганда, що знаходиться у плазмі у вільному стані, або із клітинами, що несуть Fas-ліганд. Виявлені порушення зі сторони чисельності різних фракцій імунокомпетентних клітин у цих хворих свідчить про розвиток не тільки процесів активації, але і регуляції імунної системи.

При вивченні показників гуморального імунітету, автори встановили [10, 11, 37, 41, 147], що у не оперованих хворих спостерігається підвищений вміст сироваткого IgG і є тенденція до підвищення IgA. При цьому вони не виявляли значимих змін вмісту циркулюючих імунних комплексів, ні середньомолекулярних, ні низькомолекулярних.

В теперішній час показання до спленектомії мінімізовані, оскільки вона є малоефективною, тобто не попереджає загрозу кровотечі, не ліквідує венозний стаз в органах басейну ВВ а, навпаки, сприяє прогресуванню вторинних змін вен портальної системи. В тому випадку, якщо виникає необхідність спленектомії в поєднанні з іншими видами оперативних втручань (наприклад деваскуляризація по Sugiura), рекомендовано проводити імунізацію дітей пневмококовою, менінгококовою вакциною і вакциною проти гемофільної палички [130, 184].

Було також встановлено, що у віддаленому періоді не зникали явища гіперспленізму - у периферійній крові спостерігалось лише незначне підвищення кількості лейкоцитів [18, 23, 33, 136, 156, 195]. Отже, спленектомією не досягається нормалізація показників гемограмми у дітей з ДфПГ і не зникають явища гіперспленізму.

Механізм збереження гіперспленізму після спленектомії був вивчений за допомогою радіоізотопних методів. Було виявлено, що після спленектомії значно підвищувалось накопичення колоїду з міченим радіоактивним ізотопом ^{99m}Tc кістковим мозком у порівнянні з неоперованими дітьми [11, 195]. Отже, підвищення функціональної активності ретикулогістіоцитарної системи кровотворних органів пояснює вторинний постспленектомічний гіперспленізм. А численні дослідження імунологічного статусу дітей після спленектомій виявили зниження вмісту імунорегуляторних субпопуляцій лімфоцитів, пригнічення нейтрофільного фагоцитозу, порушення синтезу імуноглобулінів [3, 7, 18, 64, 118, 168].

Тож, останніми роками було доведено, що спленектомія не справляє позитивного впливу на імунний статус дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії, а навпаки спричиняє зниження антиінфекційної резистентності і підвищує ризик розвитку септичних станів.

Довгий час вважалось, що в основі гіперспленізму лежить підвищена функція різко збільшеної селезінки, яка гальмує гемопоетичні процеси в органах кровотворення. Дослідження останніх років показали нездатність цієї теорії [11, 18, 25, 167]. Виявилось, що у цих хворих, навпаки підвищена гемопоетична активність червоного кісткового мозку, а зниження рівня лейкоцитів та тромбоцитів пояснюється підвищеним їх розпадом у збільшеній селезінці. Це пояснюють компенсаторним підвищенням функції ретикулоендотеліальної системи селезінки. Функціональна активність Купферівських клітин печінки зростає, однак не компенсує у повній мірі їх функцію. Вочевидь, що підвищення активності та числа клітин ретикулоендотеліальної системи селезінки підсилює їх функцію розпаду формених елементів крові. Крім того в нормальній селезінці біля 5-10% крові від артеріального потоку секвеструється у паренхімі, де старі та нові клітини ідентифікуються та знищуються. При збільшенні селезінки, пропорційно збільшується мережа кровоносних судин, що проходять через паренхіму, в результаті збільшується секвестрація як пошкоджених так і нормальних клітин [40, 89, 149, 196].

За даними радіоізотопної спленопортографії у половини дітей з ДфПГ більше 50% крові від селезінки не дивлячись на наявність блоку ВВ проходить через печінку . Причому у 25% з них майже вся кров проходить в печінку через розвинені гепатопетальні колатералі [35, 41, 117].

Ще одним процесом, який безпосередньо пов'язаний з ретикулоендотеліальною системою печінки, а саме Купферівськими клітинами, це синтез гамма-глобулінів, які власне і є імуноглобулінами, що формують гуморальну ланку імунної системи. При ДфПГ білковосинтетична функція печінки майже не порушуюється, як це описують в своїх дослідженнях Бойко В.В., Нікішаєв В.І. та інші [5, 10, 54, 166], адже альбуміни і більша частина глобулінів синтезується гепатоцитами. Стосовно ж гамма-глобулінів, їх рівень у сироватці крові цих пацієнтів має тенденцію до підвищення, що призводить до зміни співвідношення альбуміно-глобулінового індексу, глибинні механізми чого ще мало вивчені [7, 30, 51, 127].

Велика увага приділяється імунній системі як фактора захисту так і фактора вторинного пошкодження печінки. Як відомо, основні причини формування хронічного гепатиту - імунологічні. У спостереженнях за біохімічними показниками у дітей з ДфПГ у віддаленому періоді після шунтуючих операцій так і після прошиваючих операцій відмічається поява ознак вторинного гепатиту, не виключено, що це пов'язано саме з порушенням імунорегуляторних механізмів, що в свою чергу викликає дисбаланс імунної системи і виникнення різних форм патологічної імунної відповіді [128, 132, 164, 185]. В достовірному вивченні причинно-наслідкові зв'язки патологічного ланцюгу, що виникає при порушенні портальної гемодинаміки, може допомогти саме дослідження морфологічних основ цієї патології.

Таким чином, виникнення гіперспленізму є складним питанням, яке має глибокі патогенетичні та імунологічні основи і не корегується хірургічними методами лікування.

1.3. Хірургічне лікування допечінкової форми портальної гіпертензії

Серед хірургічного лікування ДфПГ виділяють три групи методів, спрямованих на попередження кровотечі [1, 13, 23, 24, 79,170]:

1. Ендоскопічне лігування або склерозування варикозних вен стравоходу та шлунку;
2. Деваскуляризація стравоходу і шлунку: операція Sugiura, Hassab, паліативні операції Tanner, Пациора, прошивання за Коротким та інші;
3. Операції портосистемного шунтування.

Окремо слід відмітити роль ендоваскулярної хірургії в лікуванні дітей з ДфПГ. Так емболізація селезінкової вени у зв'язку з низькою ефективністю не витримала перевірку часом, чрезшкірне транспечінкове шунтування (TIPS) є методом вибору при цирозі печінки [39, 119, 143, 187].

Ендоскопічне склерозування застосовується для зупинки та профілактики гострих кровотеч і проводиться як при жорсткій, так і при фіброезофагоскопії. В залежності від різновиду склерозантів використовують наступні методи місцевого впливу на варикозно-розширені вени: інтравазально, паравазально і їх поєднання [88, 107]. Внутрішньоварикозне введення склерозанту перешкоджає кровотечі шляхом внутрішньосудинного запалення ендотелію з наступним тромбоутворенням. Альтернативою внутрішньосудинному методу введення склерозантів можуть бути ін'єкції в підслизовий шар між варикозно-розширеними венами [62, 109]. Паравазальна склеротерапія також направлена на зупинку кровотечі шляхом запального інфільтрату, що відтісняє вени від поверхні стравоходу у більш глибокий підслизовий шар. Цей метод використовується переважно для зупинки кровотечі, що продовжується і у випадку сильного напруження вен, щоб уникнути кровотечі з місця вколу. Серед склерозуючих агентів різні автори використовують полідоканол 1%, тетродецилсульфат натрію 1% (Фібро-Вейн), етанол і мінолеат 5%, тромбовар 1% розчин, 70% спирт, 5% розчин морруату натрію [113]. Частота курсів склеротерапії визначала ефективність первинної ін'єкції у вени стравохідно-шлункового переходу і динаміка зникнення ознак загрози кровотеч. Задовільним результатом лікування є ліквідація загрози потенційної кровотечі і скорочення ступеня варикозного розширення вен. Однак, нерідко введення склерозантів може стати причиною ряда неблагоприємних ускладнень терапії, зокрема температурна реакція, загрудинний біль, дисфагія, серед більш тяжких ускладнень відмічають можливість перфорації стравоходу, стеноз стравоходу, порушення моторики стравоходу з розвитком пневмонії, розвиток портальної васкулопатії слизової оболонки шлунку [66, 179].

Безумовною перевагою склеротерапії є мала інвазивність. Однак, аналіз публікацій за останні роки показав, що склерозування не є більш ефективним за оперативний чи фармакологічний вплив на портальну гемодинаміку, а її клінічна значимість в лікуванні масивних кровотеч з варикозно-розширених вен залишається дискутабельною. Разом із тим, для досягнення стійкого ефекту попередженя кровотеч у більшості випадків необхідними є повторні процедури, так як рецидив кровотечі після першого сеансу становить 23-40%. У зв’язку з цим ряд авторів пропонують поєднання ендоскопічного склерозування із лігуванням. Резинові лігатури накладаються на варикозні вени стравоходу під час ендоскопії за допомогою спеціальних лігаторів. Цей метод на думку деяких авторів може викликати менше пошкодження стінки стравоходу – виразкування чи утворення рубців, так як немає хімічного пошкодження тканин [120, 180]. Небезпечним є виконання цієї процедури у дітей молодше 3 років, так як у лігатурне кільце може потрапити стінка стравоходу і виникнути некроз стінки і перфорація стравоходу. Для досягнення стійкого ефекту необхідно 3-6 процедур за даними Celiska-Cedro [68].

Однак, не дивлячись на прогрес ендоскопічних методик зупинки кровотечі, вони носять паліативний характер і є засобами місцевого впливу на варикозно розширені вени стравоходу і шлунку і не завжди задовольняють потреби клінічної практики [121, 174].

До паліативних операцій відносяться операції направлені на ліквідацію притоку портальної крові через варикозні вени стравоходу за допомогою гастротомії і лігування варикозних вен шлунку і скорочення об’єму портального кровообігу за рахунок спленектомії, негативний ефект якої ми розглядали в попередньому підрозділі. Ефективність цих операцій вкрай низька і їх використання виправдене лише у випадку необхідності зупинки гострої кровотечі, що не контролюється консервативними засобами та відсутністю можливості виконання більш радикальної операції [61, 136, 181]. Найбільш поширеними є операція Tanner запропонована в 1949 році, що полягає у поперечному розсіченні кардіального відділу шлунка з наступним його сшиванням. Автор вважав, що цією операцією досягається повний розрив між венами портальної системи і верхної порожнистої вени. Операція Паціора є більш спрощеною і полягає в прошиванні варикозних вен шлунку та стравоходу через гастротомічний отвір [43, 75].

Операція деваскуляризації Sugiura в модифікації Futagawa застосовується у дітей, у яких неможливо виконати операції портосистемного шунтування, або вони є неефективними, а також у дітей з внутрішньопечінковою портальною гіпертензією як «остання, резервна». Операція включає наступні етапи: розширена деваскуляризація шлунково-стравохідного переходу та шлунку, трансекція стравоходу вище кардії з наступним накладанням езофаго-езофагоанастмозу, пілороміотомія, накладання фундоплікаційної манжети і спленектомія. У зв’язку з високою травматичністю операції та значну частоту післяопераційних ускладнень, таких як стеноз стравоходу, неспроможність анастомозу, дисфагія, рефлекс, досвід виконання цієї операції в дитячому віці незначний [99, 186].

Операції портосистемного шунтування є одним з найбільш ефективних методів хірургічного лікування допечінкової форми портальної гіпертензії оскільки направлені на безпосереднє усунення причини виникнення варикозно розширених вен стравоходу та шлунку. Зниження тиску у системі ворітної вени призводить до ефективного зменшення всіх симтомів портальної гіпертензії: зникнення варикозних вен, зменшення спленомегалії, ліквідації асциту [60, 129].

Портосистемне шунтування можна поділити на дві великі групи за ступенем декомпресії портальної системи – тотальне шунтування і селективне шунтування [136, 177]. Тотальне шунтування призводить до того, що практично вся кров з системи ВВ скидається через створений анастомоз у системний кровотік повз печінку. Селективність шунту оцінюють по його впливу на портальну перфузію печінки. Селективні шунти зберігають в тій чи іншій мірі потік крові з брижеєчних вен до печінки, підтримуючи тим самим ППП. До тотального шунтування відноситься портокавальний, мезокавальний бік-в-бік, мезокавальний Н-шунт, кавамезентеріальний анастомози, проксимальний спленоренальний анастомоз. До селективних шунтів відноситься дистальний споеноренальний та дистальний спленосупраренальний анастомоз. Проміжне місце займають спленоренальний анастомоз бік-в-бік і шунти малого діаметру. Окреме місце посідає мезопортальне шунтування (Rex-шунт) [45, 47, 92, 176].

Згідно останніх досліджень застосування операцій портосистемного шунтування у дітей з ДфПГ набагато більш перспективне ніж операцій у дорослих із цирозом печінки. В теперішній час смертність після шунтуючих оерацій в группі хворих з ДфПГ мінімальна – 0-5%. Довгий час одним із основних ускладнень операцій був тромбоз шунта (до 40%) [131]. Це пояснюється малим діаметром судин і складністю виконання судинних анастомозів у дітей. Однак на сучасному етапі розвитку мікросудинної техніки і шовного матеріалу це ускладнення почало траплятися набагато рідше - від 13-22%. Вибір методу шунтування залежить від анатомічних особливостей будови вен портальної системи, раніше перенесених операцій, стану хворого. Безумовним протипоказом для виконання шунтуючих операцій є цироз печінки з тяжким ступенем печінкової недостатності, інші захворювання, що призводять до портальної гіпертензії в термінальних стадіях [158, 162]. Відносним обмеженням операцій портосистемного шунтування є відсутність магістральних вен, котрі можна використовувати для створення судинних анастомозів, внаслідок вади розвитку, розповсюдженого тромбозу судин портальної системи чи попередньо перенесених операцій [167, 171, 186].

Основними ускладненнями операцій портосистемного шунтування є портосистемна енцефалопатія, прогресування печінкової недостатності у хворих з паренхіматозними формами портальної гіпертензії, тромбоз судинного анастомозу, інтраопераційна кровотеча, крім того існують ускладнення специфічні для кожно окремого виду шунтування [152, 189].

Мезокавальні анастомози.

Операції по створенню штучних анастомозів між верхньою брижеєчною веною та нижньою порожнистою веною отримали широке розповсюдження в середині минулого сторіччя [87]. Практично ці всі операції є операціями тотального шунтування. Так як ці операції забезпечують ефективну декомпресію портальної системи, що призводить практично до повного відключення ППП [52]. Внаслідок чого в теперішній час у дітей ці операції є одними з найбільш розповсюджених. Мезокавальний анастомоз бік в бік був розроблений як альтернатива портокавальному анастомозу. Це один із найбільш розповсюджених видів судинного шунтування при портальній гіпертензії [101]. Однак, топографоанатомічні особливості верхньої брижеєчної вени та нижньої порожнистої вени не завжди дозволяють накласти прямий анастомоз по типу бік-в-бік. З цією метою був запропонований мезокавальний Н-шунт, з'єднання при якому створюється за допомогою вставки із яремної вени. За даними багатьох авторів, тромбози шунта у дітей цієї групи були мінімальними, операція значно знижувала тиск в системі ворітної вени і ефективно попереджувала кровотечу із варикозних вен. Серед специфічних ускладнень мезокавального Н-шунта відмічають кишкову непрохідність на рівні 12-палої кишки за рахунок тиску шунта на стінку кишки (1,2%) [156].

Спленоренальні анастомози.

За думкою багатьох авторів судини спленоренальної зони є оптимальними при виборі методу шунтування у зв'язку з їх селективністю – збереженням ППП при ефективному зниженні портального тиску, що дозволило зменшити ризик виникнення портосистемної енцефалопатії [34, 112, 145]. Частіше всього проводять спленоренальне шунтування бік-в-бік. Принципом операції є виділення селезінкової вени та лівої ренальної вени и виконання судинного анастомозу між цими двома судинами. За даними багатьох авторів спленоренальні анастомози мають мінімальний ризик тромбозу шунта у порівнянні із мезокавальними Н-шунтами. Крім того, ще однією перевагою такого методу шунтування є можливість накладання шунта необхідного діаметру – 8 мм, що також попереджає розвиток енцефалопатії [134]. В ранньому післяопераційному періоді спленоренальні анастомози зберігають помірну печінкову перфузію. Хоча еталоном селективності портосистемного шунтування є дистальний спленоренальний анастомоз [77]. Метою цієї операції є декомпресія венозної системи стравоходу і шлунку за допомогою накладання анастомозу кінець в кінець-в-бік - між дистальним кінцем пересіченої селезінкової та лівою ренальної вени, а також підтримка відносно високої ППП за рахунок сполучення системи мезентерільних вен з високим венозним тиском і системою вен стравоходу та шлунку з низьким тиском. Останнє досягається перев'язкою лівої шлункової та лівої шлунково-ободочної вен шлунку [32, 144].

В літературі є багато свідчень того, що ця операція ефективно попереджає розвиток кровотеч із варикозних вен, характеризуються низькою летальністю та і низькою частотою тромбозів шунта, вони відмічають, що після операції вдається зберегти ППП протягом тривалого періоду [96]. Специфічним ускладненням при виконанні операції спленоренального внаслідок травми або порушення трофіки підшлункової залози, що виникає під час виділення селезінкової вени [157].

При відносно великій відстані між судинами можливе використання лівої наднирникової вени. В цьому випадку виділяють вену, що іде в заочеревинній клітковині до лівого наднирника, перв'язують і пересікають. Як зазначають автори, при цій операції немає необхідності пересікати дрібні судини, що ідуть в тіло підшлункової залози та селезінкової вени, а достатньо тільки виділити вільну стінку селезінкової вени на довжину, необхідну для накладання анастомозу [190].

Існують і деяки види атипових судинних анастомозів, що використовуються у випадках невдалих попередніх шунтуючих операціях, коли тромбоз судинного анастомозу унеможливлює використання цих судин повторно, а ризик кровотечі із варикозних вен високий. До них належать анастомоз між коронарною веною шлунку та нижньою порожнистою веною, аркадно-кавальні анастомози та інші [82, 91, 158].

Мезопортальний анастомоз.

Ця операція отримала заслужене визнання в усьому світі, оскільки відновлює нормальне анатомічне співвідношення в ситемі ворітної вени у дітей з ДфПГ [29, 59, 100, 142]. За літературними даними ефективність операції в плані попередження кровотечі із варикозних вен у дітей прирівнюється до стандартних операцій і по данним різних авторів становить 90-95%, і крім того повністю відновлює ППП [53, 98, 140, 171]. Таким чином, після мезопортального шунтування повністю відсутній ризик виникнення портосистемної енцефалопатії [38, 74, 102, 150]. Серед специфічних ускладнень мезопортального шунтування відмічають жовчний перитоніт, що пов'язаний з пошкодженням жовчних протоків при виділенні лівої гілки ворітної вени [50, 123, 165].

Аналізуючи результати клінічних досліджень [124, 169], видно, що операції тотального шунтування – МКН і МКА – забезпечують найбільше зниження вираженності клінічних проявів портальної гіпертензії за рахунок значного зниження портального тиску. Водночас, саме тотальне зниження портального тиску є негативною стороною цих операцій [141]. Тому операціям сплено-ренального шунтування віддаєтеься більша перевага під час вибору методу шунтування. За думкою більшості авторів, ці операції характеризуються високою ефективністю у попереджені кровотеч з варикозних вен і низьким ризиком ускладнень. Водночас, ряд досліджень показали, що з часом трапляється прогресивне зниження ППП у віддалені терміни після операції при селективних анастомозах за рахунок розвитку колатералей у підшлунковій залозі між басейнами верхньої брижеєчної вени із високим тиском і селезінкової вени із низьким тиском. При цьому ДСРА втрачають свою селективність. Деякі автори спостерігали розвиток портосистемної енцефалопатії як ознаки значного порушення ППП після ДСРА [112, 193].

Поряд із цим, операція мезопортального шунтування вперше дозволила усунути етіологічну причину підвищення портального тиску при ДфПГ. Ця операція не тільки попереджає кровотечу із варикозних вен, але і дозволяє відновити ППП [58, 138, 153, 178]. Однак, можливість її проведення обмежується облітерацією лівої гілки портальної вени у паренхімі печінки і тому виконання її можливе лише в поодиноких випадках [93, 114, 146].

В теперішній час виділяють наступні основні недоліки операцій портосистемного шунтування [157, 190, 193]:

- Зниження ППП, до її повної редукції;
- Значне падіння тиску в портальній системі;
- Прогресування після операцій морфологічних та функціональних змін гепатоцитів, що виникають в результаті позбавлення печінки гепатотрофних речовин, що приносить портальна кров, що призводить до розвитку печінково-клітинної недостатності.

Багаторічний досвід застосування цих операцій дозволив багатьом авторам зробити висновок про відсутність прогресування печінкової недостатності після операцій портосистемного шунтування у дітей з ДФПГ [34, 77, 144].

Однак дискусія негативних наслідків шунтуючих операцій на функцію печінки у цієї групи хворих продовжується. Крім того ряд авторів повідомляють [124, 141] про деякі зміни в біохімічному аналізах крові у пацієнтів з ДФПГ, що пренесли операції судинного шунтування. Комплексне дослідження цих змін в залежності від виду судинного анастомозу, що виконується, допомагає виявити можливий негативний вплив шунта, що функціонує на роботу печінки, що важливо знати для вибору оптимального методу шунтування.

Як зазначають останні дослідження [116, 120, 161] операції портосистемного шунтування в значній мірі змінюють гемодинаміку у басейні ворітної вени, що має вплив на органи периферійної імунної системи, зокрема селезінку і мезентеріальні лімфатичні вузли, з іншого зменшення ППП, що є характерним для цих операцій, сприяє потраплянню у системний кровотік вазоактивних гуморальних субстанцій кишкового походження без детоксикації в печінці, які виступають медіаторами периферичної вазодилятації, найбільш активні з них ендоканабіноїди, симвастин, оксид азоту [55,71,192]. Крім того було встановлено, що портосистемне шунтування дозволяє ендотоксинам кишкового бактеріального походження прямо проникати у системний кровотік. Цьому ще сприяють структурні порушення в кишківнику, що характеризуються судинним застоєм і набряком, що призводить до підвищення проникності кишківника до бактеріальних токсинів, колонізація кишківника та транслокація кишкової флори, як це було описано у розділі 1.1.

Цікавими є динаміка панцитопенії після операцій портосистемного шунтування. Вже в найближчому післяопераційному періоді відмічається зменшення вираженості тромбоцитопенії, еритроцититопенії та в меншій мірі лейкоцитопенії [120]. Однак нормалізація цих показників дещо сповільнена в порівнянні із зменшенням розмірів селезінки і у більшості дітей зберігаються у ранньому та віддаленому післяопераційному періоді. Ознаки гіперспленізму зберігаються у 9,2% дітей після МКН, 8,3% - після МКА, 24% дітей – після СРА і 50% - після ДСРА [36, 125].

Таким чином, діти із допечінковою формою портальної гіпертензії, як до хірургічного лікування, так і після нього належать до групи підвищеного імунологічного ризику і потребують імунологічного обстеження, а також вивчення механізмів порушення імунологічної регуляції після оперативного лікування.

1.4. Методики моделювання портальної гіпертензії в експерименті

З метою глибокого та комплексного вивчення патофізіологічних та патоморфологічних процесів, що мають місце при ДфПГ було розроблено декілька експериментальних моделей на лабораторних тваринах, які за А.А. Кривчиком [6] можна розділити на наступні групи.

1. Тривале систематичне введення в організм тварини токсичних речовин (хлороформ, фосфор, чотирьох хлористий вуглець та ін.), що пошкоджують переважно печінкову паренхіму, аж до цирозу печінки.

2. Створення перешкоди для відтоку портальної крові нижче печінки, що досягається перев'язкою чи накладенням на головний стовбур ворітної вени звужуючої лігатури чи резинової манжети.

3. Створення перешкоди відтоку портальної крові над печінкою, шляхом накладення звужуючого кільця, перев'язкою печінкових вен, введенням в печінкові чи порожнисту вену балонних катетерів, спіралей.

Розглянемо більш детально кожен із цих методів. Найбільш розповсюдженим способом моделювання допечінкової портальної гіпертензії є спосіб, за яким передбачається виконання перев’язки портальної вени на тупокінцевій голці проленовою ниткою 3-0 за А.Д.Бедковим, С.І.Бондарем [6, 26, 84]. При такій техніці виконання внаслідок різкого одномоментного стенозування просвіту вени (більш як на 75%) виникає гостра блокада портального кровотоку і різке підвищення тиску у системі ворітної вени, що не відповідає патогенезу гемодинамічних змін при ДфПГ. Крім того, різке і значне зниження надходження крові в печінку спричиняє дистрофічні зміни гепатоцитів, порушення гістоархітектоніки кров'яного русла печінки [57,139], що також не відтворює патогенез цієї патології. Тож, цей спосіб не дозволяє вивчити патоморфологічні зміни органів і тканин, розробляти хірургічні методики корекції гемодинамічних змін та оцінювати функціональні зміни печінки при ДфПГ.

Крім того, способи перев'язки та накладення резинових манжет на ворітну чи печінкові вени приводять до можливості швидкого розвитку ускладнень у вигляді кровотеч із відгалуджень портальної системи, які сприяють передчасній загибелі тварин, а також від загальної токсичної дії токсичних речовин, до розвитку цирозу і портальної гіпертензії [84,191,201].

Ці ж недоліки присутні в методиках запропонавоних В.В.Бойко і співавторами (2008) [3]. Згідно цих методик тромбоз ВВ створювався шляхом її прошивання 2-3 лігатурами атравматичної нитки П-подібними швами в поперечному напрямку до появи турбулентного току крові в зоні лігатур після попереднього внутрішньопортального введення 5,0 мл йодоліполу у суміші з емболами із пенополіурітану діаметром 1 мм, у кількості 15-20 шт в першому випадку. При іншій методиці вони запропонували вводити у ворітну вену двухпросвітний балонний катетер фірми «Cook», після чого роздували балон з одночасним введенням через другий посвіт 2-3 мл 96^{c} спирту, викликаючи тромбоз ВВ [27,97].

Відомий спосіб моделювання портальної гіпертензії запропонований Шалімовим С.О. та ін. [6], який пропонує викликати внутрішньопечінковий блок шляхом селективної катетерізації внутрішньопечінкових відгалуджень ворітної вени і їх емболізацію мікросферами. Методика проводиться інтраопераційно, катетерізують одне з відгалуджень ворітної вени, проводять катетер у внутрішньопечінкові відгалудження і по черзі вводять мікросфери, виконуючи емболізацію. За даними авторів відтворення патологічного стану невисоке і складає 50-55% [122,162].

Ще одним способом моделювання внутрішньопечінкової форми портальної гіпертензії є спосіб запропонований Авдос'євим і співав. (2001) [26], прототипом якого є поетапна селективна катетерізація кожного відгалуження, однак при цьому мікросфери не повністю обтурують просвіт судини, викликаючи редукцію кровотоку і не повну оклюзію, що пов'язано з невідповідністю форм мікросфер формі та розмірам судин. Таким чином, за даним способом, потрібно затрата значної кількості часу, але не завжди можна досягти необхідного підвищення тиску. Тож запропонований авторами спосіб відрізняється тим, що оклюзію виконують шляхом лапаротомії, катетерізації одного з відгалужень ворітної вени, введенням під рентгенологічним і манометричним контролем жиророзчинного контрастного розчину йодоліполу до досягнення портального тиску у межах 200 мм.вод.ст. з наступним контрольним контрастуванням водорозчинним контрастом, який відводиться з портальної системи через неемболізовані відгалудження у печінкові вени.

Відомі методики, що застосовують хімічні агенти. Так, згідно методики Саркісова Д.С. та інших авторів (1965) [26,197] моделювання внутрішньопечінкової форми портальної гіпертензії проводиться шляхом введення піддослідним кролям 40% розчину чотирьох хлористого вуглеводу у персиковій олії із розрахунку 2,0 мл/кг два рази на тиждень. При цьому процес формування цирозу печінки починається через 1,5-2 міс від початку експерименту з чітким вираженням патологічного процесу через 3-4 міс.

Відомі також його модифікації, коли внутрішньопечінковий блок ворітної вени забезпечувався шляхом тривалого введення малих доз гепатотропного яда у вигляді чотирьох хлористого вуглеводу (CCl_4) при вигодовуванні собак 2 рази в тиждень із їжею по 3-5 мл розчину, в цьому випадку цирроз розвивається через 6 місяців [90].

Крім того, відомі й інші способи моделювання шляхом хронічної інтоксикації дихлоретаном, етиленгліколем, карбофосом та парацетамолом [148].

Отже очевидним є недосконалість запропонованих методик в моделюванні саме допечінкової форми портальної гіпертензії, невідповідність їх патогенезу захворювання в дитячому віці, наявність великої кількості ускладнень, пов’язаних з методиками моделювання.

Таким чином, підсумовуючи все вищеперароване, стає очевидним, що допечінкова форма портальної гіпертензії у дітей є життєво загрозливою патологією, що супроводжується порушеннями з боку імунної системи, сутність і патогенез яких потребує поглибленого всебічного вивчення. Хірургічне ж лікування портальної гіпертензії, зокрема операції портосистемного шунтування ефективно запобігають кровотечам з варикозно розширених вен стравоходу і шлунку, однак не відомиим залишається їх вплив на органи імунної системи, а і відповідно на якість життя хворих та подальший прогноз захворювання.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Клінічна характеристика пацієнтів

У дослідження включено 100 хворих із допечінковою формою портальної гіпертензії віком 1,5-18 років, які знаходились на лікуванні в клініці хірургії дитячого віку Національного медичного університету імені О.О.Богомольця на базі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» з початку 2009 року до вересня 2015 року. Серед них 51 (51%) хлопчик і 49 (49%) дівчаток. Хворі були поділені на 6 вікових груп (табл. 2.1). При вивчені анамнезу дітей з ДфПГ встановлено: у 38 (38%) хворих в періоді новонародженості виконувалась катетеризація пупкової вени, захворювання пупка (пупковий сепсис, омфаліт) були у 9 (9%) дітей, сепсис в період новонародженості, НЕК був у 1 (1%) хворого, 6 (6%) дітей мали в анамнезі патологічні пологи та недоношеність різного ступеня важкості. У 46 (46%) дітей неонатальний анамнез був неускладнений.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за віком і видом оперативного втручання

Тип шунтувань	Вік досліджуваних дітей						Всього
	1-3 роки	4-6 Років	7-9 років	10-12 років	13-15 років	16-18 років	
Мезокавальне шунтування	7 (15,5%)	9 (20%)	6 (13,3%)	6 (13,3%)	8 (17,7%)	9 (20%)	45 (45%)
Спленоренальне шунтування	7 (12,7%)	10 (18,2%)	8 (14,5%)	11 (20%)	10 (18,2%)	9 (16,4%)	55 (55%)
Разом	14 (14%)	19 (19%)	14 (14%)	17 (17%)	18 (18%)	18 (18%)	100 (100%)

Спленомегалію було виявлено у 94 (94%) хворих. Вторинний гіперспленізм, що визначався поєднанням спленомегалії та панцитопенії в периферійній крові спостерігався у 88 (88%) пацієнтів. Вираженість вторинного гіперспленізму характеризувалася ступенем тромбоцитопенії периферійної крові: помірний –

кількість тромбоцитів 150-100 Г/л зареєстровано у 76 (76%) пацієнтів; виражений – кількість тромбоцитів менше 100 Г/л у 12 (12%) хворих.

Основною причиною звернення хворих у стаціонар були кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу або шлунка – 83 (83,0%) дитини. У всіх хворих вказано на диспепсичні явища: нудоту, поганий апетит, метеоризм. Хворі скаржилися на загальну слабкість, важкість у лівому підребер'ї, кровоточивість слизових оболонок носа, ясен.

Анемію мали 89 (89%) хворих, з них легкого ступеня – 16 (16,0%), середнього ступеня – 51 (51%), важкого ступеня 21 (21,0%).

Таблиця 2.2.

Розподіл хворих за ступенем варикозного розширення вен стравоходу та шлунку

Характер патології	Ступінь варикозу				Всього (n=100)
	1 ступінь	2 ступінь	3 ступінь	4 ступінь	
Варикоз стравоходу	10 (10,0%)	37 (37%)	45 (45%)	5 (5%)	97 (97%)
Варикоз стравоходу та шлунку	26 (26%)	37 (37%)	17 (17%)	-	80 (80%)

Супутні захворювання: цукровий діабет 1 типу – 1 дитина, дитячий церебральний параліч по спастичному типу із затримкую психомоторного розвитку – 4 дитини, постінтубаційний стеноз підзв'язкового простору трахеї – 1 дитина, двухстороня пієлектазія – 1 дитина, високий шлунково-стравохідний рефлекс – 2 дитини, гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи – 1 дитина, ковзна езофагеальна грижа – 1 дитина, дуоденогастральний рефлекс – 1 дитина.

В період дослідження у пацієнтів не відмічалось інфекційних захворювань та супутньої патології, яка значно могла впливати на імунний статус дітей. За даними біохімічного дослідження у хворих не було виявлено порушень метаболічних функцій печінки.

Показанням до оперативного втручання було: кровотеча з ВРВ стравоходу – у 19 (19%) хворих, загроза кровотечі з ВРВ за даними ендоскопічного обстеження – в

49 (49%) пацієнтів, кровотеча в анамнезі – у 21 (21%) та прогресуючий гіперспленізм – у 12 (12%) хворих. Спектр операцій портосистемного шунтування наведено в таблиці (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Варіанти портосистемного шунтування у дітей з ДФПГ

Варіанти шунтуючих операцій		Кількість операцій	
		N	%
Мезокавальне шунтування	бік-в-бік	22	(22%)
	Н-подібне	23	(23%)
Спленоренальне шунтування	бік-в-бік	39	(39%)
	дистальне	16	(16%)

Операції портосистемного шунтування виконували наступним чином.

1) Дистальний сплено-ренальний анастомоз по Warren.

Серединна лапаротомія. Контроль тиску у системі ворітної вени. Вскривалась сальникова сумка по нижньому краю підшлункової залози. Виділялась v.lienslis, що впадає в гирло v.mesenterica inferior, оцінювався її діаметр. В забрюшинному просторі зліва виділялась v.renalis sinistra. Співставлялись судинии для оцінки відповідності діаметрів судин. Селезінкова вена перев’язувалась проксимально. Змодельовувалась v.lienslis до можливості створення анастомозу. ДСРА накладався ниткою Prolen 7/0 безперервним швом. Після зняття зажимів перевірялась герметичність та прохідність анастомозу. Перитонізація зони шунтування. Біопсія печінки. Пошаровий шов наглухо.

2) Спленоренальне шунтування бік в бік.

Серединна лапаротомія. Ревізія печінки та селезінки. Контроль тиску у системі ворітної вени. Проводилось вскриття сальникова сумка по нижньому краю підшлункової залози. Виділялась v.lienslis, оцінювався її діаметр. В заочеревинному просторі виділялась v.renalis sinistra, оцінювався її діаметр. Оптимальним був обраний варіант шунтування бік в бік. Судини віджимались. Накладався сплено-ренальний анастомоз бік в бік ниткою Prolen 7/0 безперервним швом. Після зняття зажимів перевірялась герметичність та прохідність анастомозу. Перитонізація зони анастомозу. Біопсія печінки. Санація черевної порожнини. Пошаровий шов рани.

3) *Мезокавальне Н-подібне шунтування із вставкою з внутрішньої яремної вени.*

Серединна лапаротомія. Ревізія печінки та селезінки. Контроль тиску у системі ворітної вени. Справа від зв’язки Трейца виділялась v.mesenterica superior, оцінювався її діаметр. В забрюшинному просторі виділялась v.cava inferior, оцінювався її діаметр. Виконувалась поперечна цервікотомія. Виділялась v.jugularis interna sinistra діаметром 8 мм дистально і проксимально, перев’язувалась, пересікалась. Виконувальс мезокавальне Н-подібне шунтування діаметром до 10 мм ниткою Prolen 7/0. Перевірялась герметичність та прохідность анастомозу. В області мезентеріальної вени анастомоз укривався пластиною тахокомб. Перитонізація зони шунтування. Санація черевної порожнини. Дренаж по правому фланку. Біопсія печінки. Контроль тиску у системі ворітної вени. Пошаровий шов наглухо лапаротомної та шийної ран.

4) *Мезокавальне шунтування бік в бік.*

Серединна лапаротомія. Ревізія печінки та селезінки. Контроль тиску у системі ворітної вени. При ревізії оцінювався діаметр v.lienslis у випадку його недостатнього діаметру справа від зв’язки Трейца виділялась v.mesenterica superior діаметром 10 мм. Виконувалась мобілізація підшлункової залози по Кохеру з фіксацією нижньої горизонтальної гілки. Виділяється на протязі v.cava inferior діаметром 12 мм. Співставлялись розміри судин і був обраний тип анастомозу бік в бік. Накладався мезо-кавальний анастомоз бік в бік безперервним швом ниткою Prolen 7/0. Після зняття зажимів контроль герметичності та прохідності анастомозу. Перитонізація зони анастомозу. Контроль тиску у системі ворітної вени. Біопсія печінки.Дренаж по правому фланку. Пошаровий шов рани.

Таблиця 2.4

Середні значення тиску у портальній системі до та після портосистемного шунтування у дітей із ДФПГ

Варіанти шунтуючих операцій		Значення тиску (мм.вод.ст)	
		До	Після
Мезокавальне шунтування	бік в бік	360 ± 21	240 ± 10
	Н-подібне	530 ± 35	300 ± 10
Спленоренальне шунтування	бік в бік	300 ± 40	250 ± 10
	дистальне	330 ± 26	230 ± 5

2.2. Клінічні та лабораторні методи дослідження

Для визначення подальшої тактики хірургічного лікування всім хворим виконували ультразвукову діагностику (УЗД), фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) та комп’ютерну томографію (КТ) з внутрішньовенним контрастуванням судин портальної системи.

УЗД дозволила встановити форму ПГ, а на підставі доплерографічного дослідження судин портальної системи оцінювалась ефективність порто-системного шунтування та визначали ультразвукові функції анастомозу: динаміку зменшення розмірив селезінки, об’ємний кровотік по шунту із швидкісними показниками, що опосередковано свідчло про прохідність анастомозу, збереження гепатопетальних та гепатофугальних колатералей, тощо.

За результатами ФЕГДС визначали ступень ВРВ стравоходу і шлунку, наявність загрози та джерела кровотечі з них, а також ознаки кровотечі що продовжується.

КТ з внутрішньовенним контрастуванням судин портальної системи - найбільш інформативний дооперацийний метод діагностики для вивчення портопечінкової перфузії (ППП(ф), візуалізації портальної системи та оцінки функції анастомозу в післяопераційному періоді.

Імунологічний статус вивчали до оперативного лікування та через 6 місяців після портосистемного шунтування. Всі діти були поділені на дві піддослідні групи: I група – діти після мезокавального шунтування (n=45), II група – діти після сплено(супра)ренального шунтування (n=55). Імунологічні показники оцінювали у порівнянні із загальноприйнятими віковими стандартами.

Для оцінки стану імунної системи використовували збір імунологічного анамнезу за допомогою методу анкетування (додаток 1) та загальноприйняті лабораторні методи – лейкоцитарна формула, коагулограмма та комплекс імунологічних методів, що включав вивчення субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин периферійної крові, визначення в сироватці крові імуноглобулінів (Ig) та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), дослідження функціональної активності імуннокомпетентних клітин та факторів неспецефічного захисту.

Субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин визначали за допомогою моноклональних антитіл методом імунофлюорисценції. Прямий метод флюоресценції полягає у використанні анти- CD+- моноклональних антитіл. До яких приєднана флюорисцентна мітка (флюорисциу ізотіоцианат-ФІТЦ), який дає в ультрафіолетових променях зелене свічення. Результати підраховували з використанням флюорисцентного мікроскопу. Визначали наступні показники: абсолютний та відносний вміст лімфоцитів з маркерами диференціації CD3+ – Т-лімфоцити, CD22+ – В-лімфоцити; CD4+ – Т-хелпери, CD8+ – Т-супресори, CD16+ – NK-клітини (природні кіллери).

Вміст основних класів сироваткових імуноглобулінів IgG, IgA, IgM визначали стандартним турбидиметричним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора «Мікролаб 300».

Вміст середньомолекулярних ЦІК визначали методом, що ґрунтується на преципітації ЦІК з використанням 5% розчину поліетиленгліколю.

Для оцінки факторів неспецифічного захисту визначали фагоцитуючу спроможність лейкоцитів крові: лейкоцити, виділені із периферичної крові, змішували із суспензією латексу і інкубували 30 - 60 хвилин. У фіксованих фарбованих мазках підраховували відсоток фагоцитуючих клітин (фагоцитарне число – Фч індекс) та кількість латексних часточок поглинутих одним фагоцитом (фагоцитарний індекс – Фі число). Рівень активності фагоцитів оцінювали за допомогою НСТ-тесту, при цьому визначали середній цитохімічний коефіцієнт (СЦК) та відсоток НСТ-позитивних клітин. Даний тест характеризує окислювально-відновлювальний потенціал нейтрофілів. У основі реакції лежить відновлення в цитоплазмі нейтрофілів нітросинього тетразолію до дифармозину під впливом супероксидного аніону, який утворюється при активації клітини. При змішуванні краплі крові із розчином нітросинього тетразолію (НСТ) останній шляхом піноцитозу потрапляє до нейтрофліів, накопичується в фагоцитарних вакуолях і після активації нейтрофілів латексом, розчинний барвник НСТ перетворюється у нерозчинний темносиній формазан.

Результати дослідження перевіряли і порівнювали значення імунологічних показників до оперативного лікування та після двох типів портокавального шунтування за допомогою непараметричних критеріїв побудованих на рангах. Оцінку вірогідності різниці між досліджуваною групою проводили з використанням непараметричного критерія Крускала-Уолліса [8], що є аналогом однофакторного дисперсійного аналізу. Критерій Крускала-Уолліса э узагальненням критерію Манна-Уітні. Для статистичної обробки результатів дослідження використовували програму «Microsoft Office Excel 2007».

2.3. Опис експериментального дослідження

Відсутність даних щодо морфо-функціональних змін в органах, які залучені в імунологічній регуляції та теоретичних основ попередження імунологічних ускладнень, що мають місце при допечінковій формі портальної гіпертензії, а також з метою визначення ключових ознак порушення компенсаторних та пристосувальних властивостей цих органів та з метою оптимізації шляхів їх відновлення нами було проведено експериментальне дослідження на лабораторних тваринах.

Експериментальне дослідження включало розробку та відтворення моделі допечінкової форми портальної гіпертензії, визначення змін ліпідного метаболізму в тканинах селезінки та плазмі крові, оцінка патоморфологічних та ультраструктурних змін в тканинах селезінки, мезентеріального лімфатичного вузла щурів через 1 та 3 місяці після моделювання допечінкової форми портальної гіпертензії, вивчення серологічних показників в динаміці, а також вивчення морфологічних змін селезінки та мезентеріального лімфатичного вузла після лікування імуномодуляторами вобензимом та поліоксідонієм.

Експериментальна частина дослідження проводилась на базі Інституту проблем патології під керівництвом д.б.н., професора Стеченко Л.О.

Об'єктом дослідження стали селезінка та мезентеріальний лімфатичний вузол від 50 ювенільних білих щурів–самиць, вагою 200-300 г, яким у віці 2 місяців хірургічно моделювали допечінкову форму портальної гіпертнезії. Селезінка і лімфатичні мезентеріальні вузли досліджувалися в усіх групах тварин через 30 та 90 діб після моделювання. Вивчали три групи тварин, кількісні дані про які представлені в таблиці 2.5.

І група - віварійний контроль (не оперовані щури);

ІІ група – тварини, на яких розроблялась модель допечінкової форми портальної гіпертензії

ІІІ група - тварини, яким хірургічно моделювали допечінкову форму портальної гіпертензії;

IV група –щури, які через місяць після моделювання допечінкової форми портальної гіпертензії отримували протягом 1 місяця імунокорекцію вобензимом (виробник – «Мукос Фарма ГмбХ», Німеччина) у дозі 0,5 драже/кг маси тварини per os протягом 30 діб та поліоксідонієм (виробник – «НПО Петровакс Фарм», Російська Федерація) у дозі 150 мкг/кг маси внутрішньом'язово по схемі 1 ін'єкція на добу перші 5 діб, потім 1 ін'єкція кожні дві доби протягом 26 діб – всього 18 ін'єкцій.

Таблиця 2.5 Розподіл тварин за характером проведених досліджень

Групи щурів	Доба після операції	Серологічне дослідження крові / газова хроматографія / гістологічні дослідження (кількість щурів)
І група (5 щурів)	-	5
ІІ група (15 щурів)	-	-
ІІІ група (20 щурів)	30	10
	90	10
IV група (10 щурів)	30	10

Утримання, догляд за тваринами, маркування і всі маніпуляції проводили відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1985). Комісією з біоетики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця встановлена відповідність проведених наукових досліджень етичним вимогами згідно наказу МОЗ України №231 від 01.11.2000 року.

Допечінкову форму портальної гіпертензії моделювали за розробленим нами методом (патент України на корисну модель №69539 від 25.04.2012р.) [19].

Операцію проводили наступним чином:

Попередньо виконували премедикацію тварин: атропін 0,25мг/кг, димедрол 0,5 мг/кг – внутрішньом’язово.

Знеболювали: кетамін гідрохлоридом 70–100мг/кг – внутрішньом’язово.

Виконували верхньосерединну лапаротомію розрізом довжиною до 4 см Відмежовували кишківник марлевими серветками, зволоженими 0,9% розчином NaCl. Проводили препарування гепатодуоденальної зв’язки, виділяли ворітну вену на протязі до 3 мм, беручи її на трималки (монофіламентна нитка 4/0). Циліндричним металевим зондом діаметром 2мм, попередньо розігрітим до 100^{c}C у киплячій воді коагулюють циркулярно стінку ворітної вени на ділянці довжиною до 3-4 мм до появи білого забарвлення. Повертали вену в її анатомічне місце. Виконували гемостаз. Пошарово ушивали лапаротомну рану. Накладали вузлові шви на шкіру (рис 2.1, 2.2).

Після проведення експериментального моделювання ДФПГ через 60 діб була проведена макроскопічна ревізія органів черевної порожнини, мікроскопічні дослідження тканин печінки та замір тиску прямим внутрішньосудинним способом апаратом Вальдмана у портальній системі. Макроскопічно спостерігались характерні для допечінкової портальної гіпертензії зміни, а саме повнокрів'я судинного русла кишківника, шлунка, селезінки. Мікроскопічно було виявлено розширення та повнокрів'я синусоїдних капілярів печінки з еритроцитарним стазом в їх просвіті, втрата радіальної структури часточок, розширення холангіол та відсутність змін гепатоцитів, що свідчить про поступовий розвиток гемодинамічних порушень та хронічний характер патології. В області коагуляці ділянка ворітної вени стенозована сполучною рубцевою тканиною.

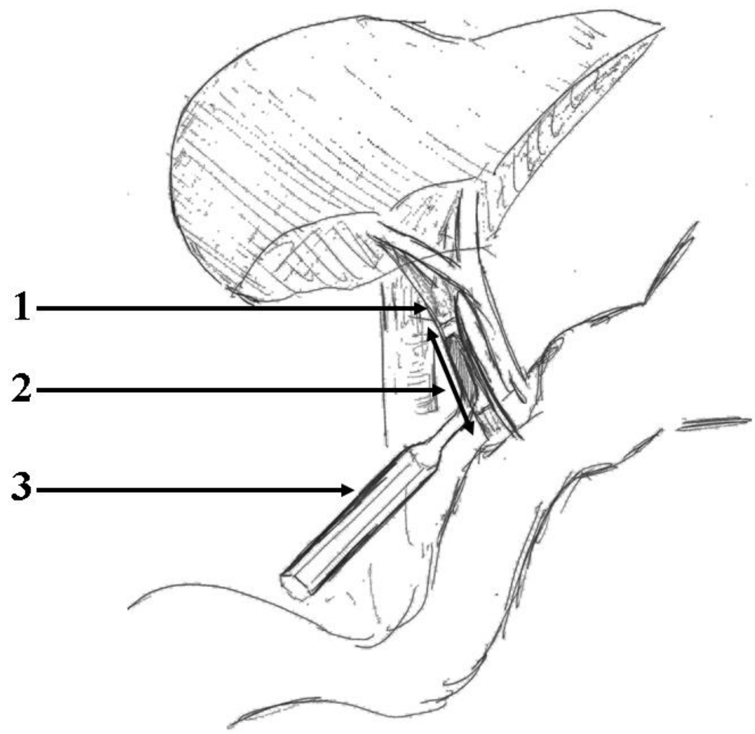


Рис 2.1. Спосіб моделювання допечінкової форми портальної гіпертензії у щурів

1 – ворітна вена 2 – зона коагуляції 3 – металевий зонд для коагуляції

Середнє значення портального тиску у тварин з ДФПГ становило 165±5 мм.вд.ст., що на 65% перевищує нормальні значення у контрольних інтактних тварин. Отже, така патоморфологічна картина та статистично достовірне підвищення показників тиску підтверджує відповідність запропонованої моделі даній патології.

Таким чином ми досягли поступового підвищення портального тиску за рахунок повільного звуження просвіту ворітної вени, викликаного рубцевим процесом, який розвивається в її стінці і тим самим забезпечили розвиток хронічної допечінкової форми портальної гіпертензії у експериментальних тварин, чим даний спосіб відрізняється від запропонованих раніше.

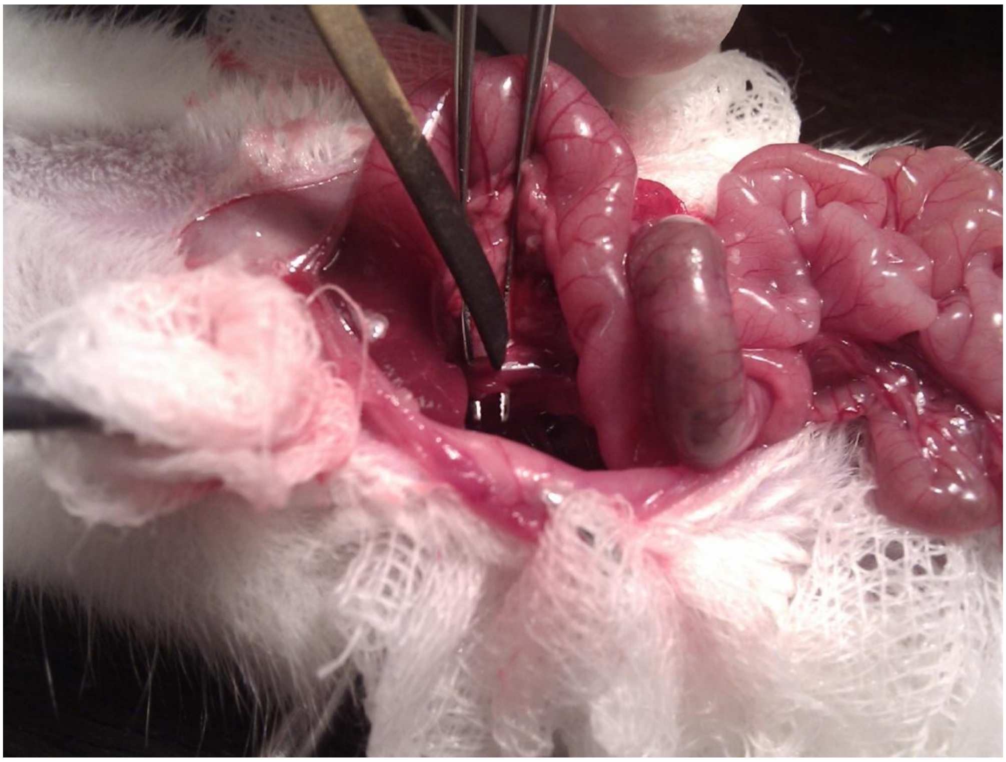


Рис. 2.2 Коагуляція стінки ворітної вени.

2.4. Серологічні, газовохроматографічні та електронномікроскопічні методи дослідження

Матеріалом для електронномікроскопічного дослідження були ділянки білої пульпи селезінки і кіркова речовина мезентеріальних лімфатичних вузлів. Фрагменти селезінки та лімфатичного вузла фіксували у 2,5% розчині глютарового альдегіду на фосфатному буфері з дофіксацією в 1% розчині чотирьох окису осмія за Міллонігом та 1% розчині чотирьох окису осмія на веронал-ацетатному буфері за Колфільдом (Caulfield J.B. 1957 [198]). Зневоднювали у спиртах 70%, 80%, 90%, 100% концентрації та ацетоні. Заливали в суміш епон – аралдит, згідно загальноприйнятій методиці [12,78]. Напівтонкі та ультратонкі зрізи з отриманих блоків виготовляли на ультратомах LKB III (Швеція) та Reihart (Швеція). Напівтонкі зрізи забарвлювали метиленовим синім, толуїдиновим синім, основним фуксином за методом Hayat [79]. Ультратонкі зрізи контрастували 2% розчином уранілацетату та цитратом свинцю. Для електронномікроскопічного дослідження відбиралися ділянки білої пульпи селезінки та кіркової речовини мезентеріального лімфатичного вузла. Препарати досліджували під електронним мікроскопом ПЕМ –125К.

Зміни ліпідного метаболізму у тканинах селезінки та плазмі крові експериментальних щурів визначали на апараті GC - 14A на кварцовій капілярній колонці за методикою описаною Білобородовою Н.В., 2004 р. [2] та оцінювали за розробленими нами методами (патенти України на корисну модель №80463 від 27.05.2013р., та №80465 від 27.05.2013р.) [20,21]. Визначали жирнокислотний склад ліпідів, а саме зміни вмісту олеїнової та лінолевої жирних кислот і розраховували їх співвідношення за формулою: К= $C_{18:1}/C_{18:2}$, де К – коефіцієнт, який характеризує ліпідні порушення, $C_{18:1}$ - олеїнова мононенасичена жирна кислота, $C_{18:2}$ – лінолева поліненасичена жирна кислота, а також пальмітинової та арахідонової жирних кислот і розраховували їх співвідношення за формулою: К=$C_{16:0}/C_{20:4}$, де К – коефіцієнт, який характеризує ліпідні порушення, $C_{16:0}$ – пальмітинова насичена жирна кислота, $C_{20:4}$ – есенненаціальна ненасичена жирна кислота, порівнювали значення з контролем і при зміні коефіцієнту оціювали ліпідні порушення.

Серологічні методи включали визначення вмісту в сироватці крові імуноглобулінів (Ig) класів A, M, G методом радіальної імунодифузії по Манчіні, циркулюючих імунних комплексів, що осаджувалися відповідно 3,75% поліетиленгліколем-6000, загальної гемолітичної активності комплемента по 50% гемолізу еритроцитів барана, кількості Т- і В-лімфоцитів та субпопуляцій Т-лімфоцитів методом розеткоутворення. Визначили фагоцитарне число і фагоцитарний індекс у фіксованих фарбованих мазках, а також визначали окислювально-відовлюваний потенціал нейтрофілів за допомогою НСТ-тесту.

Отримані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію t Ст'юдента (результати вважали достовірними при $P<0,05$), непараметричні дані оцінювались за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова [8].

РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ДІТЕЙ З ДОПЕЧІНКОВОЮ ФОРМОЮ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

3.1. Імунологічний анамнез хворих з ДфПГ

За результатами анкетування нами було виявлено, що у дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії частота інфекційних захворювань протягом року статистично достовірно ($p \le 0{,}05$) відвічі більша ніж у дітей з контрольної групи і становить 7,35 ± 2,24 проти 2,9± 1,2 випадків (рис 3.1). У якості контрольної групи для збору імунологічного анамнезу нами було опитано 100 пацієнтів з флегмонозним апендицитом віком від 5 до 18 років. Затяжний перебіг інфекційного захворювання відмічався у 73% респондентів з дослідної групи і лише у 13% контрольної групи (рис 3.2). В структурі інфекційних захворювань у дітей з ДфПГ переважають бронхіти – 35%, на другому місці фурункульоз – 17%, на третьому ГРВІ та інфекції сечовидільних шляхів – по 15%, синусити – 14%, отити – 4% (рис 3.3). В свою чергу у контрольній групі переважають ГРВІ – 48%, бронхіти – 20%, синусити – 12%, інфекції сечовидільних шляхів – 11%, фурункульоз – 6%, отити – 3% (рис 3.4). У піддослідній групі не відмічалось статистично значимої різниці чи більшої схильності до алергії на медикаменти, харчової алергії, аутоімунних захворювань, обструктивних бронхітів, бронхіальної астми (рис 3.5).

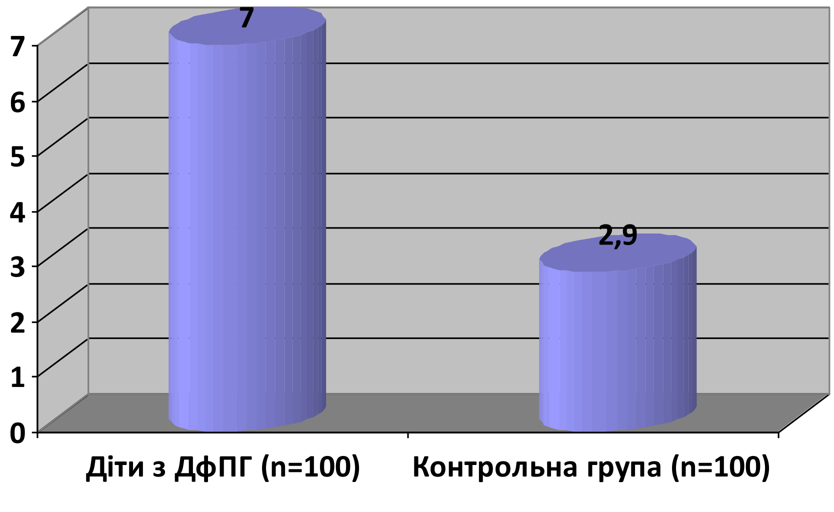


Рисунок 3.1. Частота інфекційних захворювань протягом року

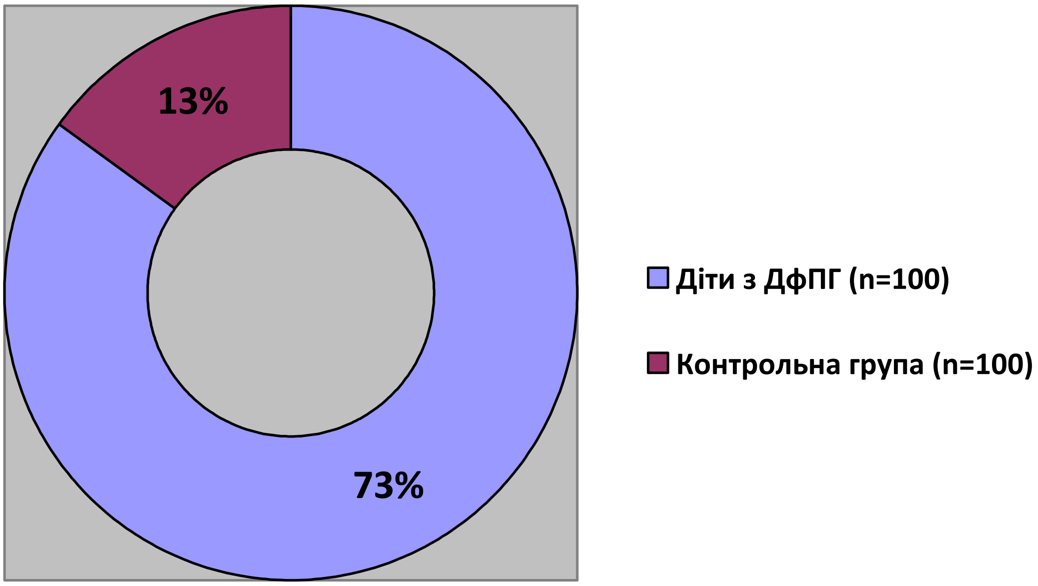


Рисунок 3.2. Затяжний перебіг інфекційних захворювань

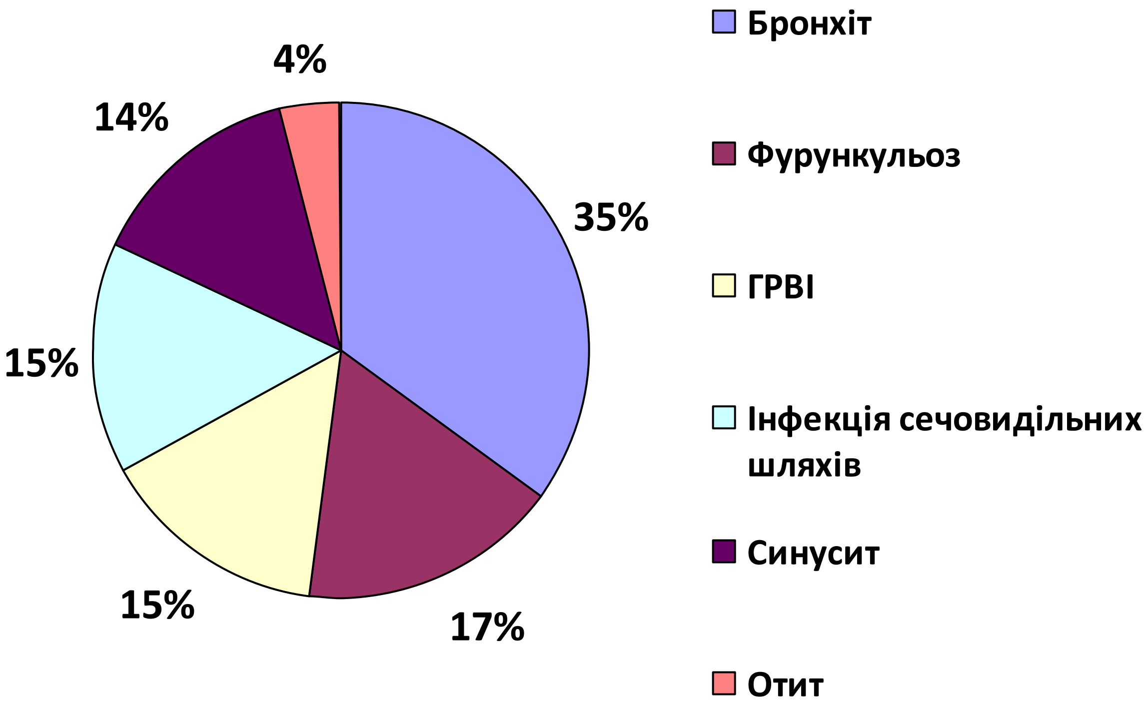


Рисунок 3.3. Структура інфекційних захворювань у хворих з ДфПГ

Тож клінічно діти з ДфПГ мають прояви імунодефіциту, характер і ступінь якого допоможуть розкрити лабораторні дані.

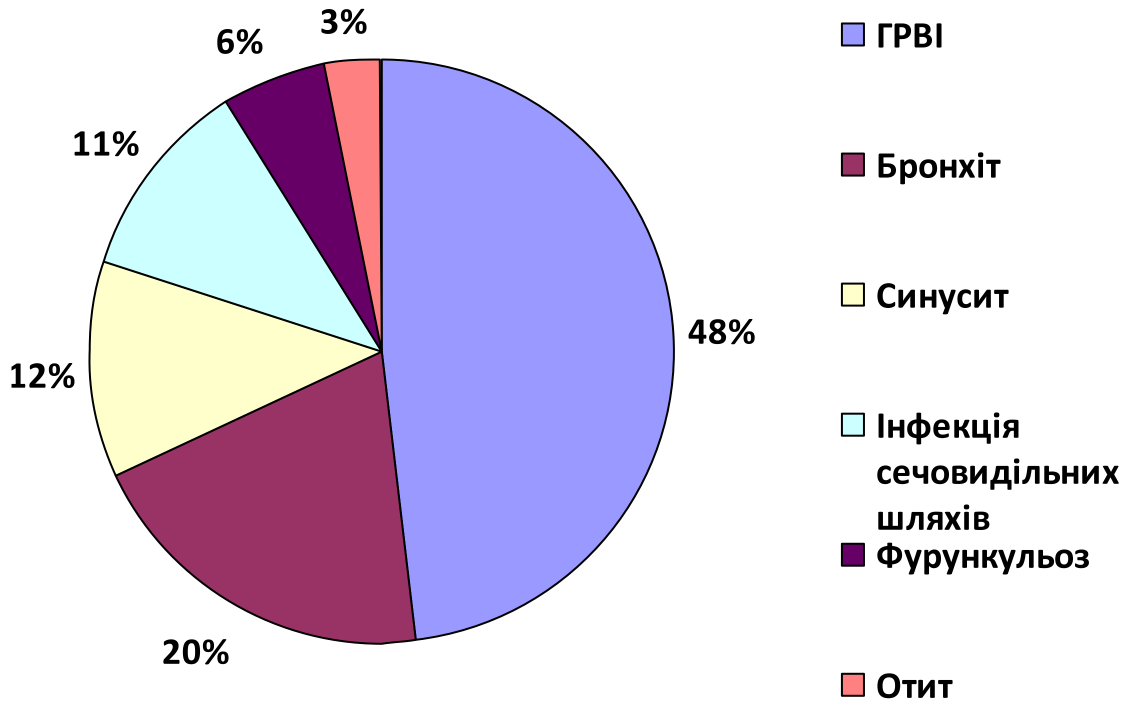


Рисунок 3.4. Структура інфекційних захворювань у контрольнй групі

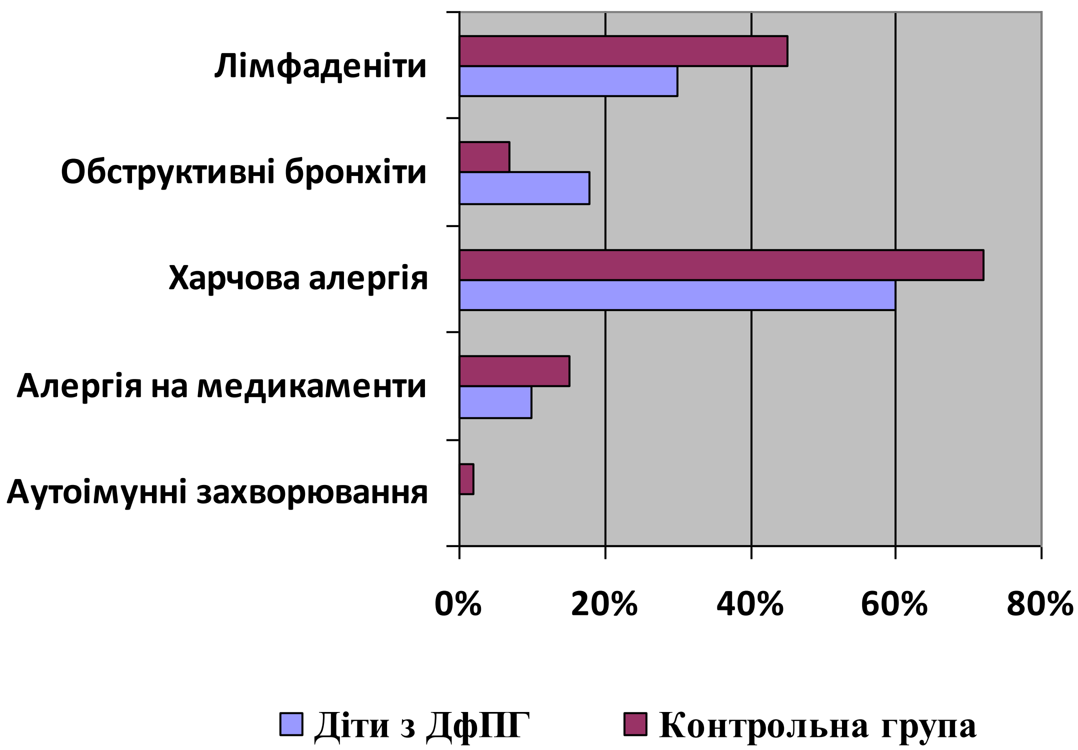


Рисунок 3.5. Порівняльна характеристика дітей з ДфПГ та контрольної групи

3.2. Результати лабораторних досліджень

При вивченні показників гуморального імунітету встановлено, що вміст сироваткового Ig G незначно, але статистично достовірно ($p \leq 0,05$) перевищує стандартні вікові показники у віковій групі 13-15 років (n=8) (рис 3.6). Всі інші значення статистично достовірно не відрізняюься від вікової норми.

Вміст сироваткового Ig M значно статистично достовірно ($p \leq 0,05$) перевищує верхню межу стандартних показників у (n=94) пацієнтів, у частини дітей (n=37) у 2-3 рази, а у частини (n=39) у 4-7 разів (рис 3.7). Спостерігається значна варіабельність значень концентрації Ig M – коефіцієнт варіації становить 58,2. Спостерігається незначне підвищення показників сироваткового Ig A у (n=58) пацієнтів у 1,5-2 рази, та він значно підвищений у (n=23) у 3-4 рази (рис 3.8).

Середні значення концентрації імуноглобулінів по віковим группам представлені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Середні концентрації імуноглобулінів по віковим групам, г/л

Антитіла	Середні показники концентраціїї імуноглобулінів					
	1-3 роки	4-6 Років	7-9 Років	10-12 років	13-15 років	16-18 років
Ig G	9,27 ± 0,87	11,09 ± 1,23	11,42 ± 1,99	11,05 ± 1,45	*13,29 ± 1,17	13,41 ± 2,09
Вікова норма	8,92 ± 1,83	9,29 ± 2,28	9,23 ± 2,56	11,24 ± 2,35	9,46 ± 1,24	11,58 ± 3,05
Ig M	*2,1 ± 0,52	*3,2 ± 1,1	*3,01 ± 0,75	*3,46 ± 1,23	*2,63 ± 0,86	*3,27 ± 1,29
Вікова норма	0,61 ± 0,19	0,56 ± 0,18	0,65 ± 0,25	0,79 ± 0,33	0,59 ± 0,20	0,99 ± 0,27
Ig A	*1,82 ± 0,36	1,53 ± 0,36	2,76 ± 1,39	2,57 ± 0,75	2,33 ± 0,73	2,94 ± 1,22
Вікова норма	0,71 ± 0,37	0,93 ± 0,27	1,24 ± 0,45	1,31 ± 0,6	1,48 ± 0,63	2,0 ± 0,61

*$p \leq 0,05$ 1,973

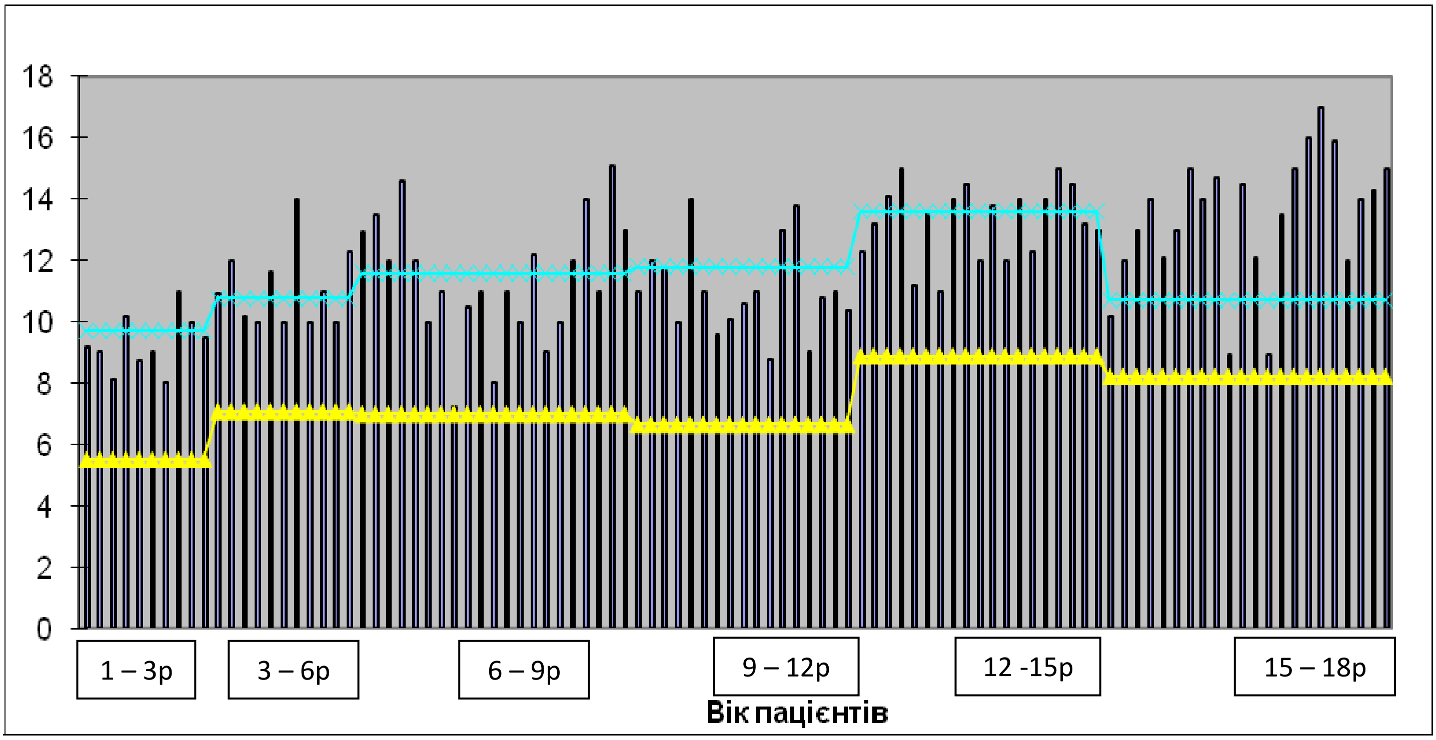


Рисунок 3.6. Вміст сироваткового Ig G у хворих на портальну гіпертензію, г/л

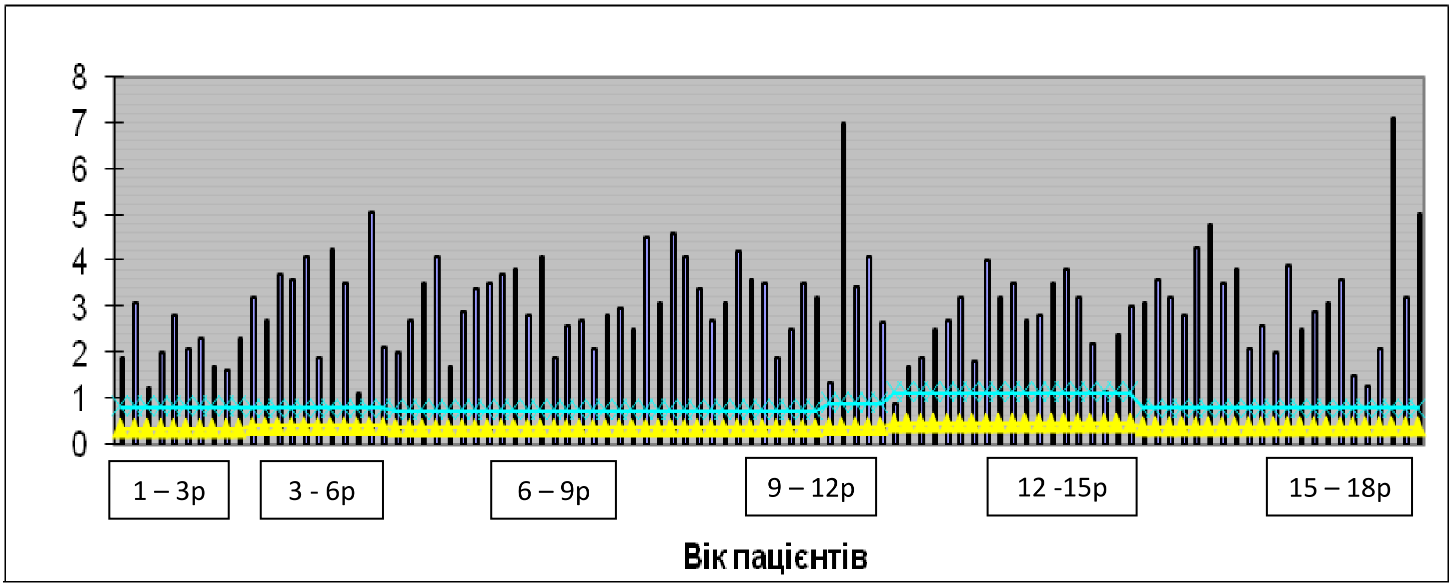


Рисунок 3.7. Вміст сироваткового Ig M у хворих на портальну гіпертензію, г/л

Всі обстежені діти мали достатній рівень імуноглобулінів по результатам двох обстежень, щоб зробити висновок, що ці діти не мали генетичного дефіциту гуморальної ланки імунітету. Клінічні та імунологічні зміни у них мають характер вторинного імунодефіциту, що пов’язаний з основним захворюванням.

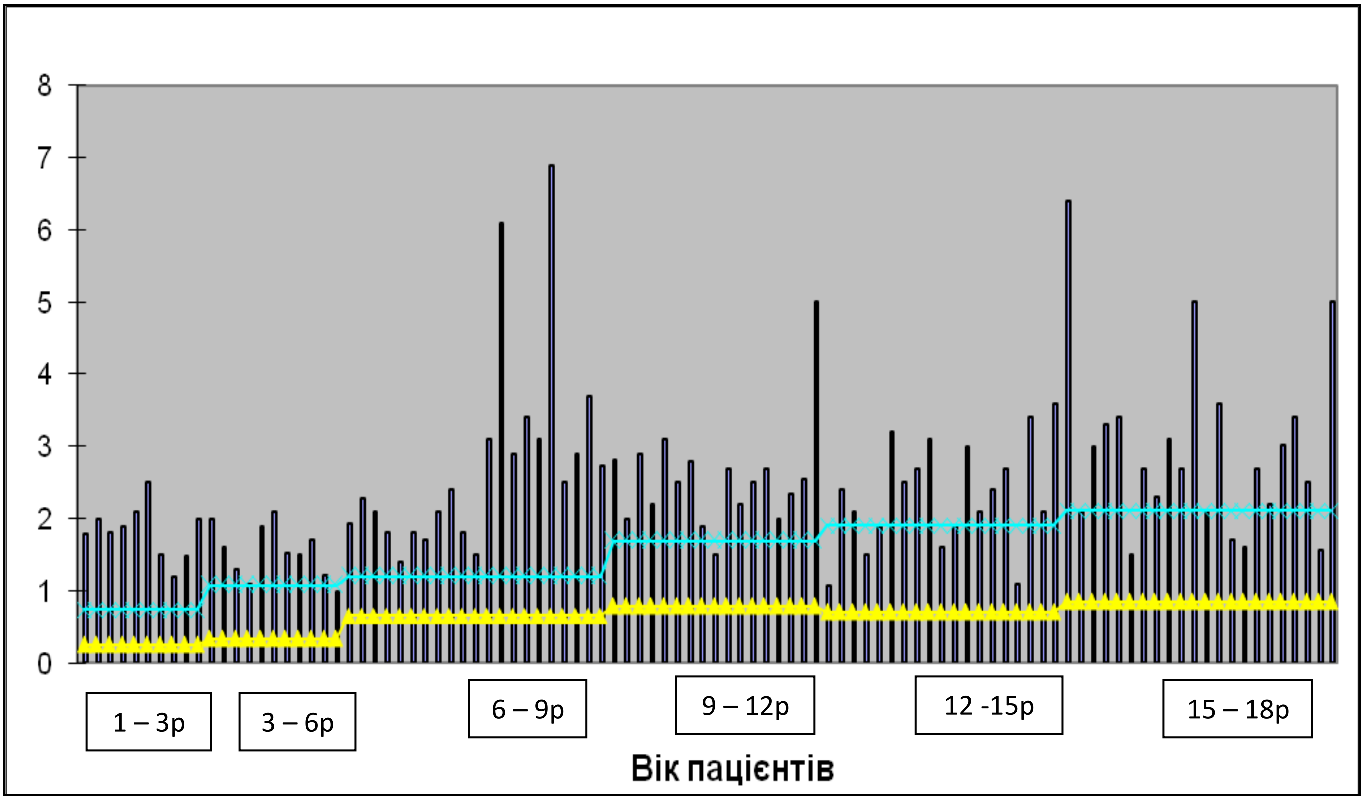


Рисунок 3.8. Вміст сироваткового Ig A у хворих на портальну гіпертензію, г/л

Підвищення показників Ig M, та в меншій мірі Ig A та Ig G у дітей свідчить про підвищення антигенного навантаження на імунну систему з боку органів травлення внаслідок шунтування крові насиченої антигенами у системний портальний кровоток. Гіперімуноглобулінемія М та підвищення рівня Ig G може бути наслідком тимус незалежної поліклональної активації В-лімфоцитів ліпополісахаридами мембран умовно патогенних грам-негативних бактерій інтестинального походження. Незначне підвищення сироваткового імуноглобуліну А може свідчити про те, що антигени кишківника більше впливають на продукцію секреторного імуноглобулін, який цікаво було б визначити і порівняти його рівень з рівнем сироваткового імуноглобуліну. Секреторний імуноглобулін А знаходиться в великій кількості в секретах органів травлення, де існує найвище бактеріальне навантаження на систему травлення. Ще один висновок випливає з отриманих даних дослідження: серед пацієнтів не було жодного з генетичним селективним дефіцитом імуноглобуліну А, який зустрічається часто, з частотою 1:600 в популяції.

Ми проводили визначення вмісту середньомолекулярних ЦІК. Рівень ЦІК в середньому становив 152 ± 3,62 од., що статистично достовірно у 3 рази перевищує норму – 50 од. Такі дані свідчать про надлишок антигену в організмі. Імунотерапія, яка направлена на зменшення антигенемії та сприяла би виведенню імунних комплексів покращувала би післяопераційний стан пацієнтів.

Збільшення кількості імунних комплексів підвищує навантаження на фагоцитарну систему організму. Ми визначали фагоцитарний індекс та фагоцитарне число у пацієнтів до операції. При індивідуальному аналізі розподілу показників у пацієнтів встановлено, що змін у показнику фагоцитарного індексу не було (58,4 ± 11,7)% при нормі 40 - 60 %, фагоцитарне число також знаходиться в межах вікової норми і становить в середньому – 7,58 ± 1,17 при нормі 2 – 8 клітинних одиниць. Такі дані можуть свідчити про відсутність вроджених дефектів системи фагоцитозу у дітей з ДфПГ.

Отримані нами дані частково співпадають з даними раніше проведених досліджень [2,4,9,10], однак на основі даного алгоритму обстежень ми провели поетапну оцінку імунного статусу пацієнтів, що дає можливість перейти від емпіричних підходів до більш глибоких патогенетичних принципів. Відомо, що головними компонентами функціонування імунної системи є розпізнавання, активація, проліферація, диференціація та регуляція. Тому для оцінки кожного з цих етапів потрібен набір найбільш повно характеризуючи тестів, які ми використали. Крім того, нами був проведений індивідуалізований аналіз окремих показників факторів гуморального імунітету, що дозволило більш детально зрозуміти закономірності імунопатологічних процесів.

Усім пацієнтам була зроблена лейкограма. Було встановлено, що середній показник лейкоцитів становить (4,4 ± 2,02) x 10^9/л. У (n=58) пацієнтів має місце абсолютна лейкопенія, у (n=8) – показник знаходиться на нижній границі вікової норми, у решти – нормальний рівень лейкоцитів або перевищує норму (рис 3.9). Такі дані свідчать про прояви гіперспленізму у дітей з допечінковою формою гіперспленізму.

Аналіз абсолютної кількості лімфоцитів показав, що у переважної більшості пацієнтів (n=67) має місце абсолютна лімфопенія, такі дані є проявом вторинного імунодефіциту на тлі гіперспленізму (рис 3.10).

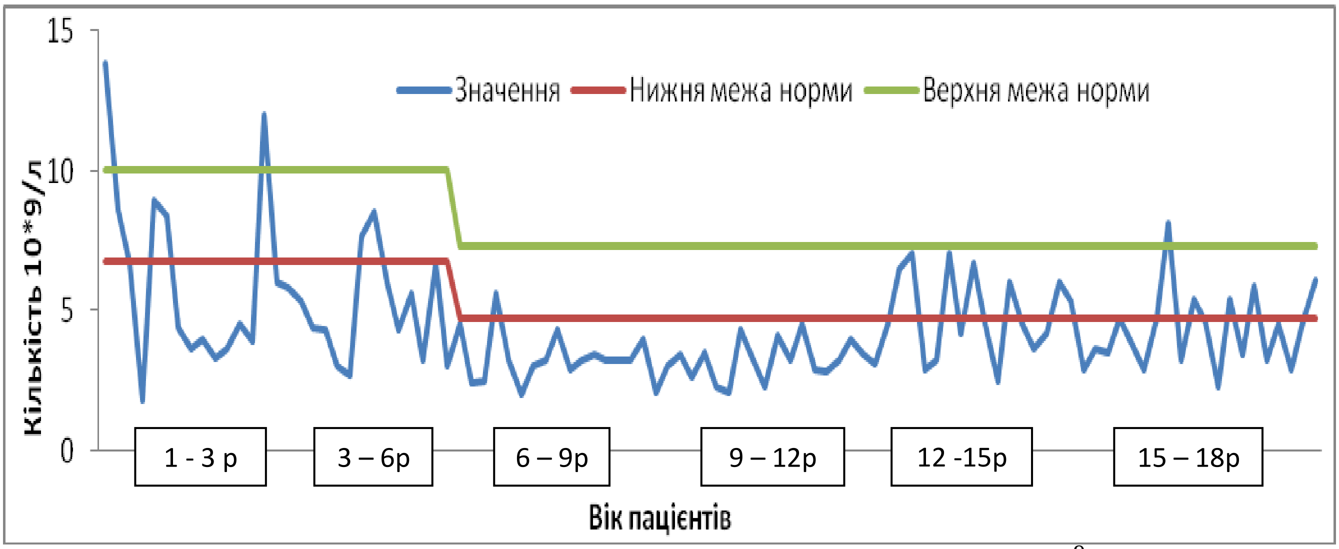


Рисунок 3.9. Кількість лейкоцитів у дітей з ДфПГ, 10^9/л

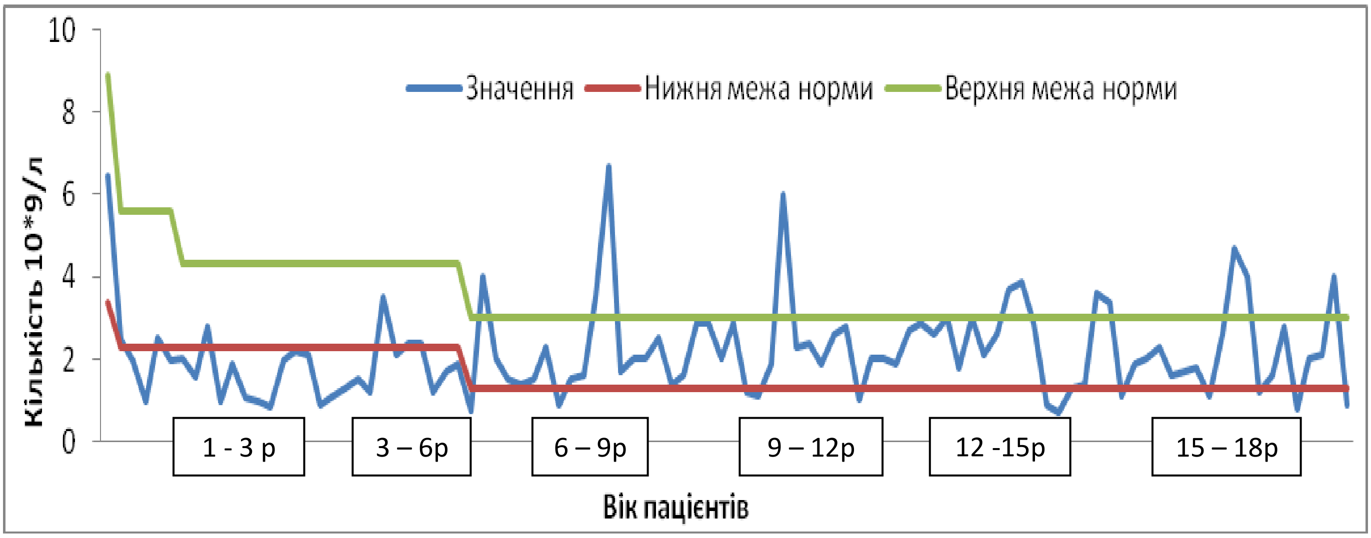


Рисунок 3.10. Абсолютний вміст лімфоцитів, 10^9/л

Аналіз середніх показників субпопуляційного складу лімфоцитів при моноклональному методі дослідження у дітей до операції показав, що майже у всіх пацієнтів (n=90) статистично вірогідно знижена абсолютна кількість Т-клітин. CD3+ становить 1,18 ± 0,6 г/л у порівнянні із стандартними віковими показниками (рис 3.11).

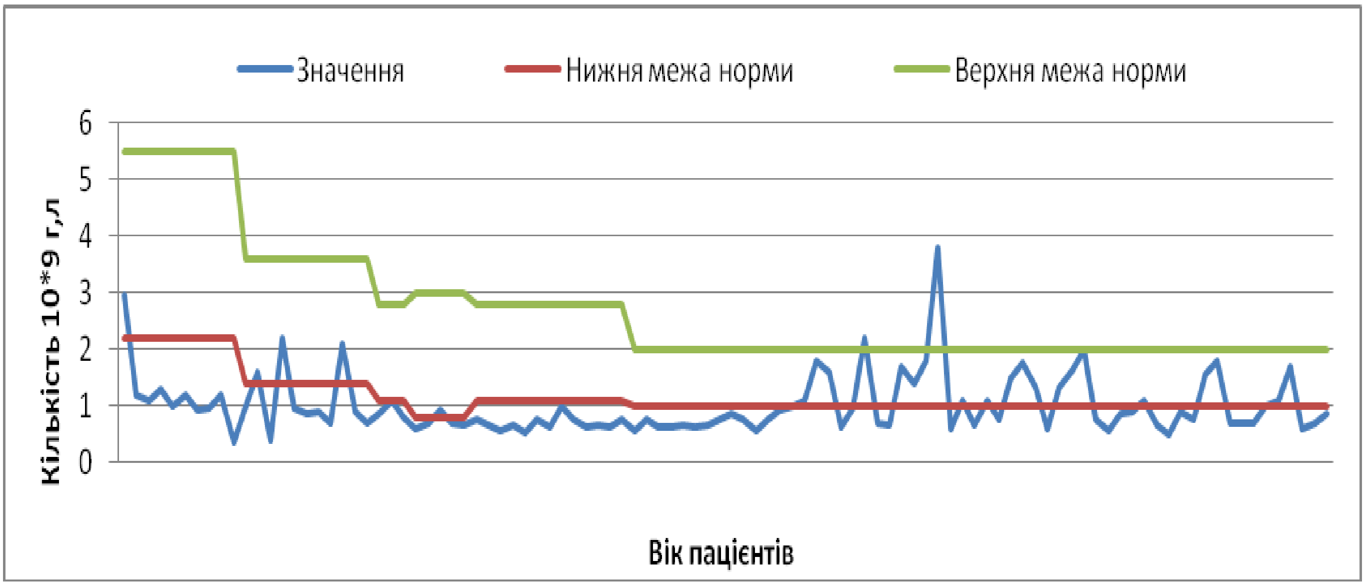


Рисунок 3.11. Абсолютний вміст CD3+ 10^9/л

При аналізі відсоткового співвідношення середніх показників субпопуляційного складу лімфоцитів, було виявлено достовірне зниження відсоткової кількості лімфоцитів CD3+, Т-супресорів CD8+. Кількість CD16+ клітин у дітей до операції мала виражену тенденцію до збільшення. Відсоткова кількість В-лімфоцитів (CD22 +) вірогідно не відрізнялася від норми (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Середні показники субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, %

Популяції клітин (%)	Показники досліджуваної групи до операції	Стандартні вікові показники
Т-лімфоцити (CD3+)	49,7 ± 4,7	69 ± 5 ($p<0,05$)
Т-хелпери (CD4+)	32,82 ± 6,67	35,5 ± 3 ($p>0,05$)
Т-супресори (CD8+)	23,2 ± 3,93	30 ± 3 ($p<0,05$)
Тх/Тк (CD4+/ CD8+)	1,37 ± 0,24	1 ± 0,5 ($p>0,05$)
ПК (CD16+)	22,58 ± 3,34	12 ± 2 ($p<0,05$)
В-лімфоцити (CD22 +)	18 ± 5,4	24 ± 4 ($p<0,05$)

Важливі не тільки дані субпопуляційного складу лімфоцитів, а і співвідношення між ними CD4+/ CD8+. У дітей з портальною гіпертензією відповідно змінам кількості CD4+ та CD8+ клітин, співвідношення CD4+/ CD8+ було незначно підвищене до 1,37 ± 0,24 і статистично не відрізнялось від вікової норми.

Оцінюючи показники клітинного вродженого імунітету, а саме кількісні і якісні показники нейтрофілів встановлено, що у піддослідній групі хворих має місце нейтропенія, помірного ступеня важкості, що має постійний характер і становить 0,8 ± 0,35 х 10^9 /л.

При аналізі спонтанного та стимульованого НСТ-тесту у порівнянні з нормою спостерігається їх ріст, що свідчить про активізацію окислювальних систем фагоцитів у відповідь на підвищену антигенну стимуляцію та зниження кількісних показників нейтрофілів (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники НСТ-тесту у пацієнтів з ДфПГ

Показники	Спонтанний	Стимульований
Середнє значення	55,05 ± 5,03	64,17 ± 6,62
Норма	5 – 12	> в 2 рази

Дослідження портальної гемодинаміки у дітей з ДФПГ демонструють перебудову вісцерального кровотоку. Об’єм крові, що притікає до печінки по ВВ, значно знижений у порівнянні із здоровими дітьми. Лише за рахунок підвищенного портального тиску частина крові через систему гепатопетальних колатералей потрапляє у печінку. Така гемодинамічна ситуація могла б привести до значного порушення функції печінки, як це трапляється у дорослих з цирозом печінки. Однак у більшості випадках функція печінкової паренхіми не страждає. Біохімічні дослідження білірубіну, сивороткових трансаміназ, загального білку та інших проб у достатній мірі характеризує функціональний стан печінки. Дослідив біохімічні показники у дітей з ДфПГ лише у 12% досліджуваних були виявлені помірне підвищення рівня печінкових ферментів. Ще у 6% пацієнтів відмічалось зниження С-реактивного білка. Інші основні біохімічні показники були у нормі.

Результати дослідження наведені в даному розділі опубліковані в Abstract book of 16-th European Congress of Paediatric Surgery, 15-17 June 2015,p.65; World Research Journal of Critical Care // 2014. – Vol. 2. - №1. - Pp.045-048; Український науково-медичний молодіжний журнал. – Київ, 2012. –№1. – С.52-58; Материалы XIX российской научной конференции «Актуальные вопросы детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии». – Орёл, 2012. – с.63; Вестник Российского государственного медицинско-го университета.- Москва, 2012.-№1. – С.175-176.

РОЗДІЛ 4
ВПЛИВ ПОРТОСИСТЕМНОГО ШУНТУВАННЯ НА ІМУНОЛОГІЧНИЙ СТАТУС У ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Аналіз вмісту сироваткового імуноглобуліну G у хворих на портальну гіпертензію після мезентерикокавального шунтування показує незначне підвищення рівня даного показника гуморальної ланки імунітету ($p>0,05$) (рис 4.1). У дітей після операції сплено(супра)реального шунтування рівень імуноглобуліну знижується і має тенденцію до нормалізації ($p \leq 0,05$) (рис 4.2).

Аналіз вмісту сироваткового Ig M у хворих на портальну гіпертензію до та після обох типів операції шунтування показує тенденцію до збільшення рівня (рис 4.3, рис 4.4). Це означає, що зберігається антигенне навантаження на імунну систему з боку шлунково- кишкового тракту. Зниження сироваткового Ig M було відмічено тільки у трьох хворих (3%) після сплено(супра)ренального шунтування.

Якщо аналізувати рівні імуноглобуліну А після мезентерікокавального шунтування, то видно, що у більшості хворих динаміка відсутня, зниження цього показника відбулось тільки у хворих з високим рівнем Ig A (5-7 г/л) (рис 4.5). Спленоральне шунтування дає різнонаправлені зміни рівня імуноглобулінів (рис 4.6). Аналіз вмісту сироваткового Ig A у хворих на портальну гіпертензію до та після мезентерикокавального шунтування показує відсутність суттєвого впливу операції на зниження даного імуноглобуліну внаслідок основного захворювання. Схожа динаміка характерна і для хворих після сплено(супра)ренального шунтування.

Отже, після обох типів операції не відбувається зниження напруження гуморальної ланки імунітету. Транслокація ендогенної кишкової флори і підвищене антигенне навантаження на імунну систему зберігається після мезентерикокавального та сплено(супра)ренального шунтувань. Але існує тенденція до наближення показників у хворих після операції сплено(супра)ренального шунтування.

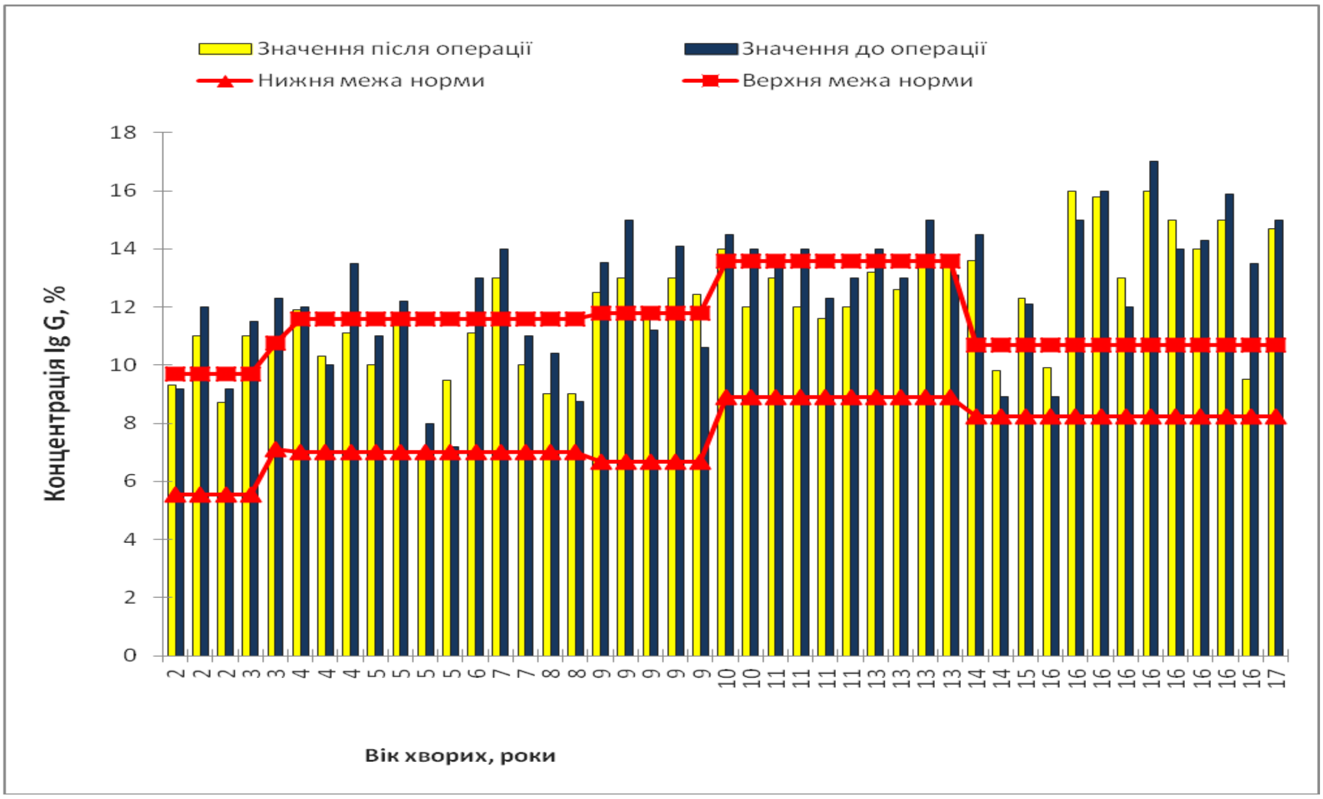


Рисунок 4.1. Вміст сироваткового Ig G у хворих на портальну гіпертензію до та після мезентерикокавального шунтування, г/л

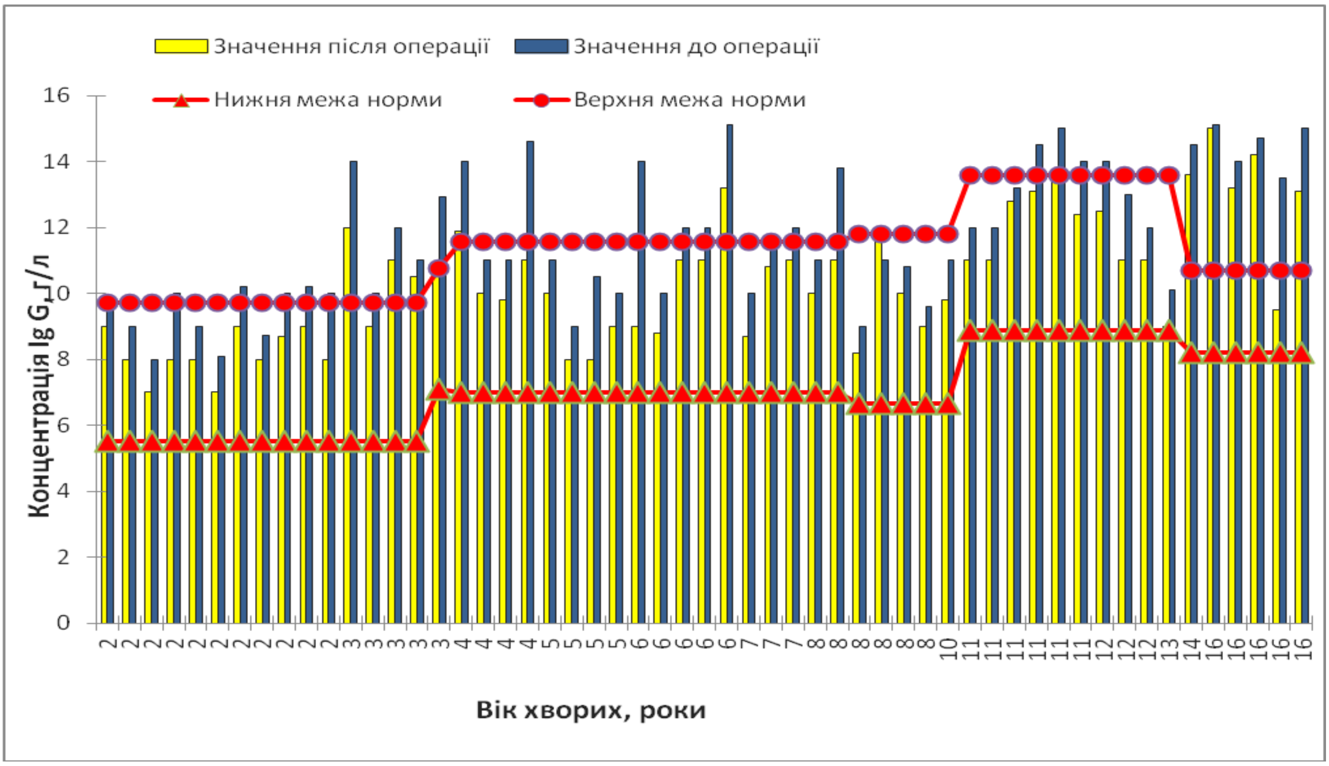


Рисунок 4.2. Вміст сироваткового Ig G у хворих на портальну гіпертензію до та після сплено(супра)реального шунтування, г/л

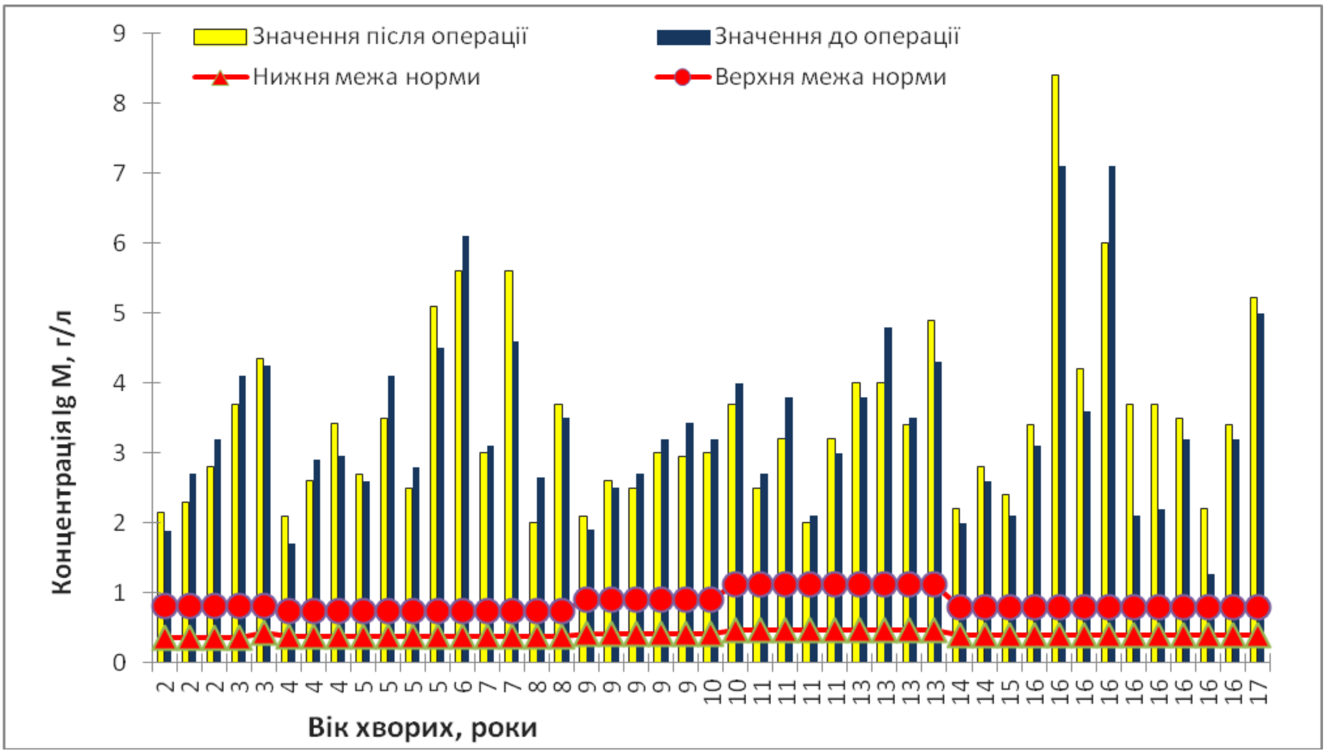


Рисунок 4.3. Вміст сироваткового Ig M у хворих на портальну гіпертензію до та після мезентерикокавального шунтування, г/л

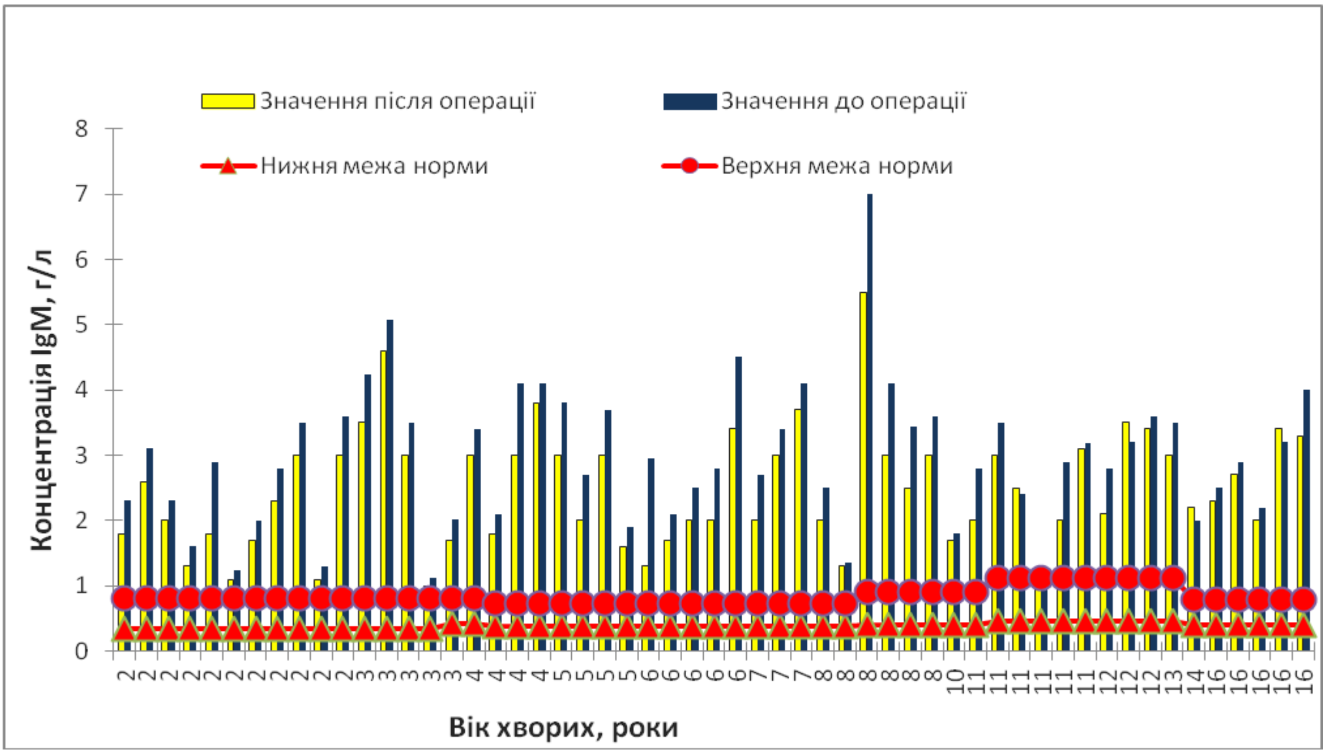


Рисунок 4.4. Вміст сироваткового Ig M у хворих на портальну гіпертензію до та після сплено(супра)ренального шунтування, г/л

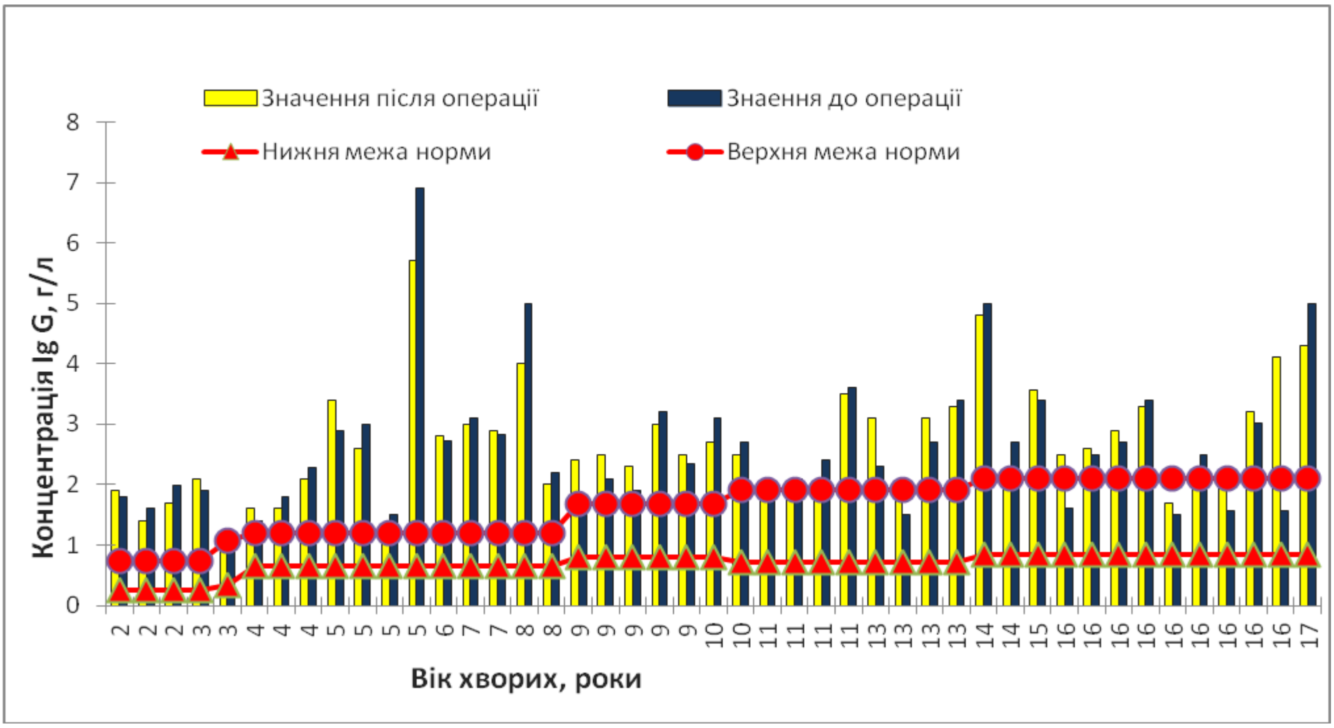


Рисунок 4.5. Вміст сироваткового Ig A у хворих на портальну гіпертензію до та після мезентерикокавального шунтування, г/л

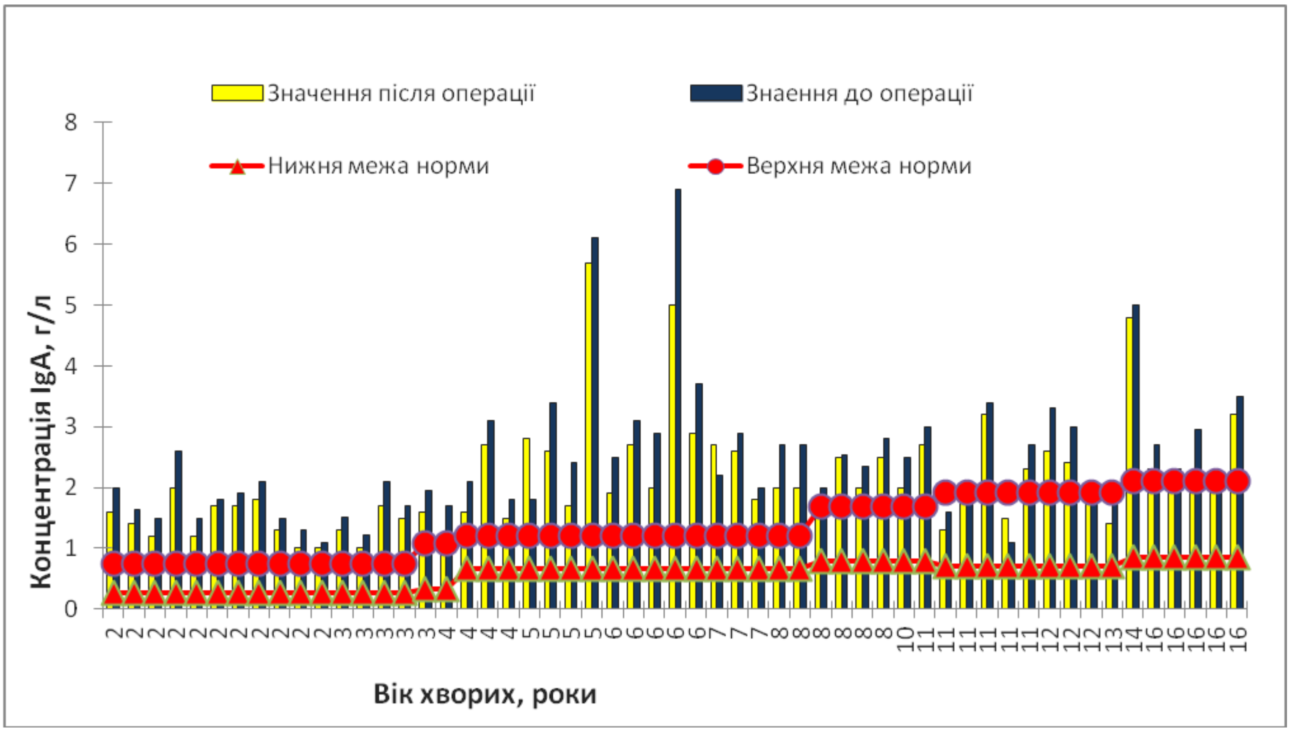


Рисунок 4.6. Вміст сироваткового Ig A у хворих на портальну гіпертензію до та після сплено(супра)ренального шунтування, г/л

Гістограмма 7 та 8 демонструє, що нормалізація рівня CD3+ лімфоцитів не відбувається після двох типів операцій, але більша тенденція до збільшення Т-лімфоцитів характерна для хворих після слленоренального шунтування.

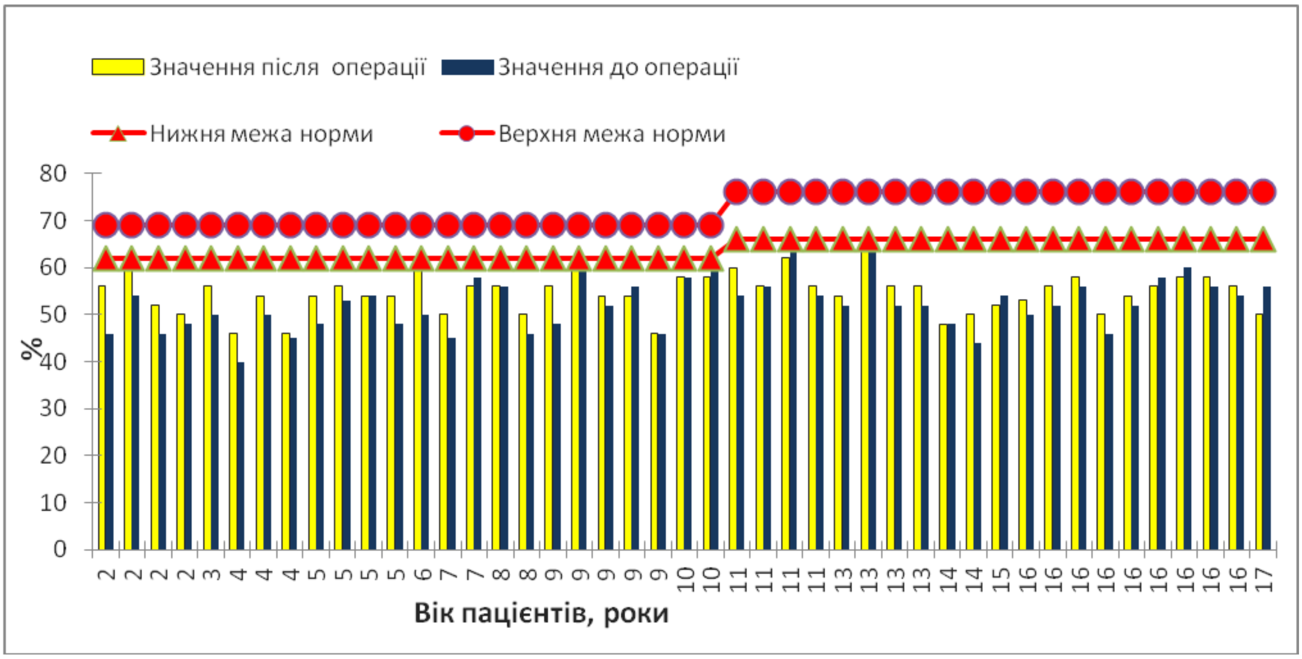


Рисунок 4.7. Частка CD3+-клітин у хворих на портальну гіпертензію до та після мезентерикокавального шунтування, %

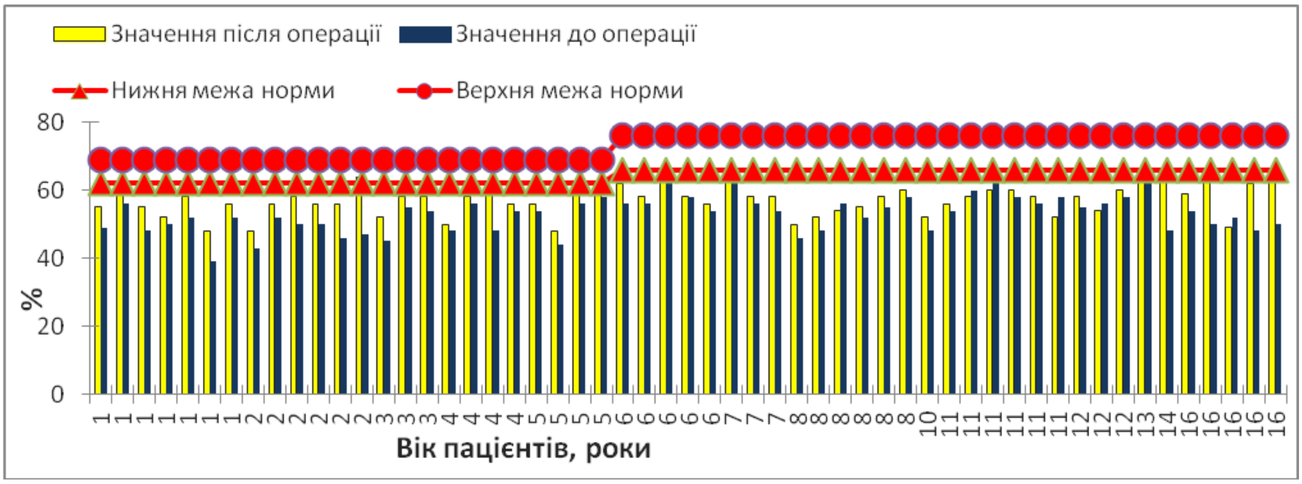


Рисунок 4.8. Частка CD3+-клітин у хворих на портальну гіпертензію до та після сплено(супра)реальне шунтування, %

Аналіз кількості лімфоцитів до операцій показав, що у переважної більшості пацієнтів (n = 67) мала місце лімфопенія (відносна та абсолютна) на тлі гіперспленізму та знижена абсолютна (1,18 ± 0,6) 10^9/л та відсоткова кількість Т-клітин (49,7 ± 4,7)% у порівнянні із стандартними віковими показниками. Після обох типів операцій абсолютний рівень Т-лімфоцитів збільшується до (1,7 ± 0,8) 10^9/л після мезентерикокавального шунтування та (1,5 ± 0,4) 10^9/л після спленоренального шунтування, лімфопенія зберігається, але видно і підвищення кількості Т-лімфоцитів.

Природні кіллери (CD16+клітини) становлять 50% лімфоцитів печінки. Ці клітини відіграють роль в противірусному та протипухлинному захисті. Фактором зросту для цих клітин є ІЛ-2 та ІЛ-12. До операції рівень CD16+клітини був вірогідно підвищений (22,58 ± 3,34)% порівняно із здоровими дітьми (12 ± 2)% $p<0,05$. Можливо активація цитокінів (ІЛ-2 та ІЛ-12) внаслідок антигенемії із кішківника активувала продукцію цих клітин. До операції ток крові з кішківника йшов через печінку і активував цитокіни печінки і продукцію CD16+клітин. Після операцій мезентерикокавального та сплено(супра)реального шунтування знизилась активація цих клітин і їх рівень зменшився. Відомо, що CD16+клітини гальмуюче впливають на проліферацію В-лімфоцитів та продукцію антитіл. Рівень цих показників після операцій суттєво не змінився (таб. 4.1).

Оцінювали фагоцитарну здатність клітин хворих на портальну гіпертензію до і після операцій. Фагоцитарне число та індекс у хворих до операцій був у межах норми. Після двох типів операцій зміни цих показників не відбулося. А спонтанний тест відновлення нітросиніього тетразолію (НСТ-тест) до операції був підвищений (55,05% ± 5,03), при нормі до 10%. НСТ тест відображає здатність клітин-фагоцитів до кисневозалежного кілінгу бактерій. Показники НСТ тесту підвищуються при бактеріальних інфекціях. Санація організму від збудника супроводжується зниженням цього показника. У хворих має місце підвищене антигенне навантаження на фагоцити, яке супроводжується високим рівнем НСТ-тесту, при генетично нормальній функції фагоцитозу. Після обох типів операції НСТ-тест зберігається високим на тлі збереження антигенного навантаження на фагоцитарну систему, а після спленоренального шунтування навіть підвищується.

Таким чином, проведені імунологічні обстеження в динаміці після двох типів операцій показали наступні позитивні зміни: підвищення абсолютного та відносного числа Т-лімфоцитів, нормальний рівень імунорегуляторного індексу (співвідношення CD 4+ до CD8+ лімфоцитів). Це свідчить про зменшення лабораторних ознак вторинного клітинного імунодефіциту. Зберігається дисімуноглобулінемія із підвищеним рівнем Ig M та Ig A та підвищена активність НСТ-тесту. Рівень лімфоцитів та нейтрофілів не досягає рівня здорових дітей.

Однією із задач дослідження було порівняти імунологічні зміни у хворих після двох типів хірургічних операцій. Тому було проведено статистичне обґрунтування вірогідності різниці між двома піддослідними групами.

Таблиця 4.1

Середні показники субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, НСТ-тест та фагоцитоз у хворих на портальну гіпертензію до та після операції

Популяції клітин	Пацієнти до операції (n=100)	Пацієнти після мезентери-кокавального шунтування (I група)	Пацієнти після сплено(супра) реального шунтування (II група)	Стандартні вікові показники
Т-лімф. г/л	1,18 ± 0,6	1,7 ± 0,8	1,5 ± 0,4	2,5 ± 1,1 (p>0,05)
Т-лімф. (CD3+) (%)	49,7 ± 4,7	55,6 ± 5,8	60,5 ± 5,3	69 ± 5 (p<0,05)
Т-хелпери (CD4+) (%)	32,82 ± 6,67	37,8 ± 4,1	36,2 ± 3,2	35,5 ± 3 (p>0,05)
Т-супресори (CD8+) (%)	23,2 ± 3,93	27,5 ± 2,1	26,8 ± 3,3	30 ± 3 (p<0,05)
Тх/Тк CD4+/ CD8+ (%)	1,37 ± 0,24	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,2	1 ± 0,5 (p>0,05)
ПК (CD16+) (%)	22,58 ± 3,34	13,2 ± 1,9	12 ± 1,6	12 ± 2 (p<0,05)
В-лімф. (CD22 +) (%)	18 ± 5,4	19,5 ± 4,9	19,7 ± 3,9	24 ± 4 (p<0,05)
НСТ – тест (спонтанний) (%)	55,05 ± 5,03	53,8 ± 4,1	63,4 ± 3,0	5 – 12 (p<0,05)
НСТ – тест (стимульований) (%)	64,17±6,62	52,2±3,3	62,1±4,1	20 - 40 (p<0,05)
Ф-індекс (%)	58,4 ± 11,7	56,8 ± 4,8	49,2 ± 3,6	40 – 80
Ф-число (%)	7,6 ± 1,1	8,0 ± 1,2	8,7 ± 0,94	8-10

Статистичне обґрунтування вірогідності різниці між двома піддослідними групами.

Ми маємо результати визначення 12 ознак у двох групах, що складалися з 45 і 55 пацієнтів відповідно. Відносно цих ознак нами було підраховано відсоток пацієнтів з показниками крові у межах норми у кожній групі (таб. 4.2, 4.3). Після видалення з кожної групи 37 та 44 пари спостережень відповідно, яким відповідала нульова зміна, чисельність груп склала при цьому n_1=8, n_2=11.

Таблиця 4.2

Зведені статистичні розрахунки імунологічних показників після мезентерикокавального шунтування (І група пацієнтів)

імунологічні показники	% пацієнтів з нормальним рівнем показника		Величина зміни	Ранг зміни	Знаковий ранг
	До операції	І тип операції			
Ig G	62,5	50	-12,5	2	-2
Ig M	0	0	0	0	0
Ig A	0	0	0	0	0
CD3(%)	0	12,5	12,5	2	2
CD3(abs)	12,5	75	62,5	7	7
CD4 (%)	50	87,5	37,5	5	5
CD8(%)	25	75	50	6	6
CD4|CD8	50	75	25	4	4
CD16(%)	0	100	100	8	8
CD22(%)	87,5	87,5	0	0	0
ФІ(%)	100	100	0	0	0
ФЧ	50	62,5	12,5	2	2

Чисельність об'єднаної групи – $N = n_1 + n_2 = 19$ (таб.4.4). Після упорядкування значень у кожній групі окремо, а також у об'єднаній групі та приписування кожному показнику відповідного знакового рангу (в залежності від напрямку зміни параметра) сума рангів І групи склала 32, ІІ групи – 46, об'єднаної групи – 152. Середні ранги цих груп складають відповідно $R_{сер1}$=4, $R_{сер2}$=4,18, $R_{сер}$=8. Величина $D=n_1 (R_{сер1}- R_{сер})^2 + n_2(R_{сер2} - R_{сер})^2$ – це прямий аналог між групової варіації, вона залежить від розміру груп. Щоб отримати показник, що відображає їх відмінності, слід поділити D на N(N+1)/12. Отже, D=288,36, H=9,106. Для перевірки нульової гіпотези порівняємо обчислене значення H з критичним значенням χ^2.

Таблиця 4.3

Зведені статистичні розрахунки імунологічних показників після сплено(супра)реального шунтування (ІІ група пацієнтів)

імунологічні показники	% пацієнтів з нормальним рівнем показника		Величина зміни	Ранг зміни	Знаковий ранг
	До операції	ІІ тип операції			
Ig G	44,4	55,6	11,2	3	3
Ig M	11,1	0	-11,1	1,5	-1,5
Ig A	33,3	0	-33,3	7	-7
CD3(%)	0	75	75	10	10
CD3(abs)	22,2	88,9	66,7	9	9
CD4 (%)	66,7	88,9	22,2	5	5
CD8(%)	11,1	66,7	55,6	8	8
CD4|CD8	66,7	55,6	-11,1	1,5	-1,5
CD16(%)	0	100	100	11	11
CD22(%)	88,9	88,9	0	0	0
ФІ(%)	77,8	100	22,2	5	5
ФЧ	66,7	88,9	22,2	5	5

Обчислене значення виявилося більшим за критичне χ^2=7,879 (P<0,005) [4] і, отже, відмінності між групами можна вважати статистично значимими. *Це означає, що статистично достовірно, імунологічні показники хворих після сплено(супра)реального шунтування є більш наближеними до стандартних вікових норм у порівнянні із показниками у хворих після мезентерикокавального шунтування.*

Отже, встановлено, що після мезентерикокавального шунтування зберігається напруження гуморальної ланки імунітету та фагоцитозу, підвищується рівень Т-лімфоцитів та нормалізується рівень природних кілерів, що може бути пов’язане з розвантаженням портального кола кровобігу і зниженням портального тиску. Після сплено(супра)реального шунтування: спостерігається помірне зниження рівня

Таблиця 4.4

Об'єднані та упорядковані спостереження (I та II групи)

Об'єднана та відсортована за зростанням группа			
N з/п	Величина зміни	Ранг зміни	Знаковий ранг
1	-11,1	1,5	-1,5
2	-11,1	1,5	-1,5
3	11,2	3	3
4	-12,5	5	-5
5	12,5	5	5
6	12,5	5	5
7	22,2	8	8
8	22,2	8	8
9	22,2	8	8
10	25	10	10
11	-33,3	11	-11
12	37,5	12	12
13	50	13	13
14	55,6	14	14
15	62,5	15	15
16	66,7	16	16
17	75	17	17
18	100	18,5	18,5
19	100	18,5	18,5
Всього		190	152
Середній ранг		10	8

сироваткового Імуноглобуліну А, зберігається високий рівень імуноглобуліну М та НСТ- тесту, підвищується рівень Т-лімфоцитів, а також нормалізується рівень природних кілерів. Порівнюючи два типи шунтування - імунологічні показники хворих після сплено(супра)реального шунтування є статистично достовірно більш наближеними до вікових норм у порівнянні із показниками у хворих після мезентерикокавального шунтування. Оперативне лікування суттєву не покращує (не зменшує навантаження) стан імунної системи дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії. Імунокорегуюча терапія хворим після після мезентерикокавального та сплено(супра)реального шунтування має бути направлена на зменшення антигенного впливу на організм (ферменти, сорбенти та антибіотики) та на покращення кілінгу бактерій та дезінтоксикацію (поліоксидоній), про що говорилось в попередньому розділі.

Результати дослідження наведені в даному розділі опубліковані в Українському науково-медичному молодіжному журналі. – Київ, 2012. –№3. - С 115-119; Сибирский вестник. -, 2012. – Том3, №1. – С 23-26; Хірургія дитячого віку. – 2019.- №4. – С., Abstract book of 20-th European Congress of Paediatric Surgeons Association.- 2019, p.118.

РОЗДІЛ 5
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ З ДОПЕЧІНКОВОЮ ФОРМОЮ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ
(експериментальне дослідження)

5.1. Ультраструктура мезентеріальних лімфатичних вузлів та селезінки в динаміці після моделювання ДФПГ

Через місяць після моделювання ДФПГ макроскопічно відмічаються збільшені в розмірах мезентеріалні лімфатичні вузли, щільної консистенції, із збільшенною кількістю і розмірами лімфоїдних фолікулів кіркової речовини. При ультраструктурному дослідженні кіркової речовини в просвіті крайових синусів, куди впадають приносні лімфатичні судини виявляються бактерії із клітинною стінкою та без неї (рис 5.3). В лімфоїдних фолікулах, що знаходяться в зоні крайових синусів розташовані збережені і зруйновані макрофаги, що містять бактерії на різних стадіях лізису, частина із них з множинними перфораціями клітинної стінки та цитоплазми, відмічаються також явища адгезії бактерій між собою (рис 5.4, 5.5). В зоні клітинного запалення лімфоїдного фолікулу внаслідок інвазії, відмічаються зруйновані клітини з розширенням перинуклеарного простору, вип'ячуванням гетерохроматину в зонах зовнішньої мембрани ядра, розростання колагенових волокон (рис 5.6). Всі ці зміни свідчать про наявність запального процесу викликаного кишковими бактеріями, які з найбільшою вірогідністю, потрапляють через змінену слизову оболонку кишківника в мезентеріальне лімфатичне русло. Наші данні співпадають із данними Бойко В.В. із співавторами, в своїх дослідженнях кишківника при ДФПГ у щурів методом світлової мікроскопії вони відмічали виражений набряк з інфільтрацією стінки мезентеріальних судин з периваскулярною запальною інфільтрацією, вогнищеві лімфо-лейкоцитарні скупчення, була встановлена гіперплазія лімфатичного апарату. Мало місце заміщення слизової оболонки грануляційною тканиною, інфільтрованою лімфоїдно-лейкоцитарними елементами [5].

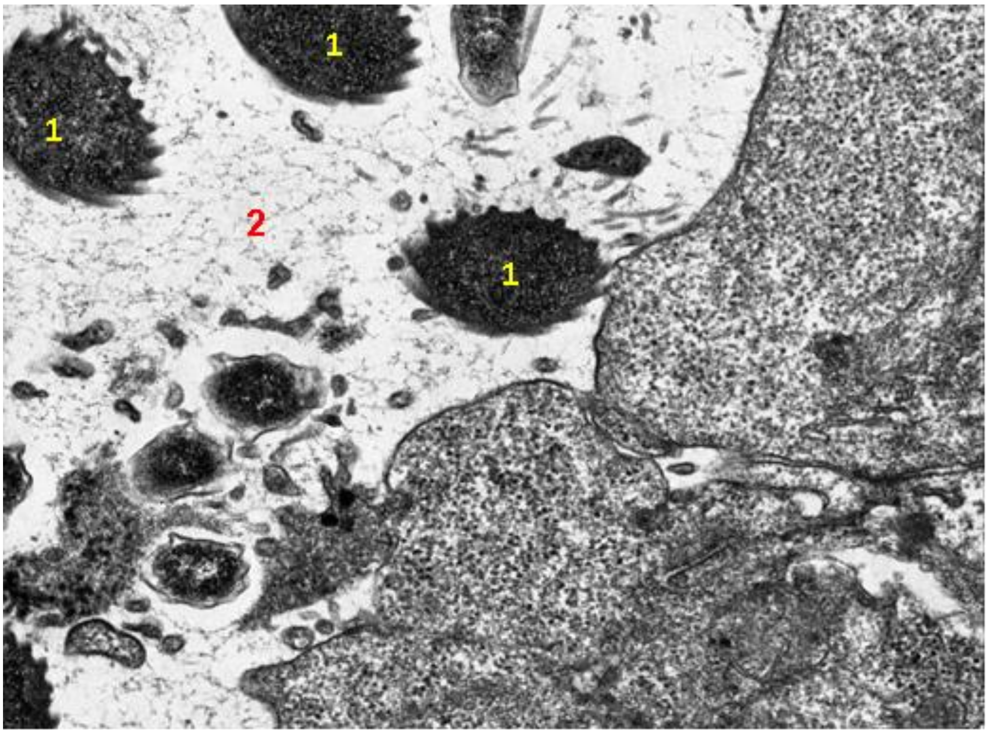


Рис.5.3 Крайовий синус мезентеріального лімфатичного вузла щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Бактерії (1). Просвіт синусу (2). Збільшення х30000

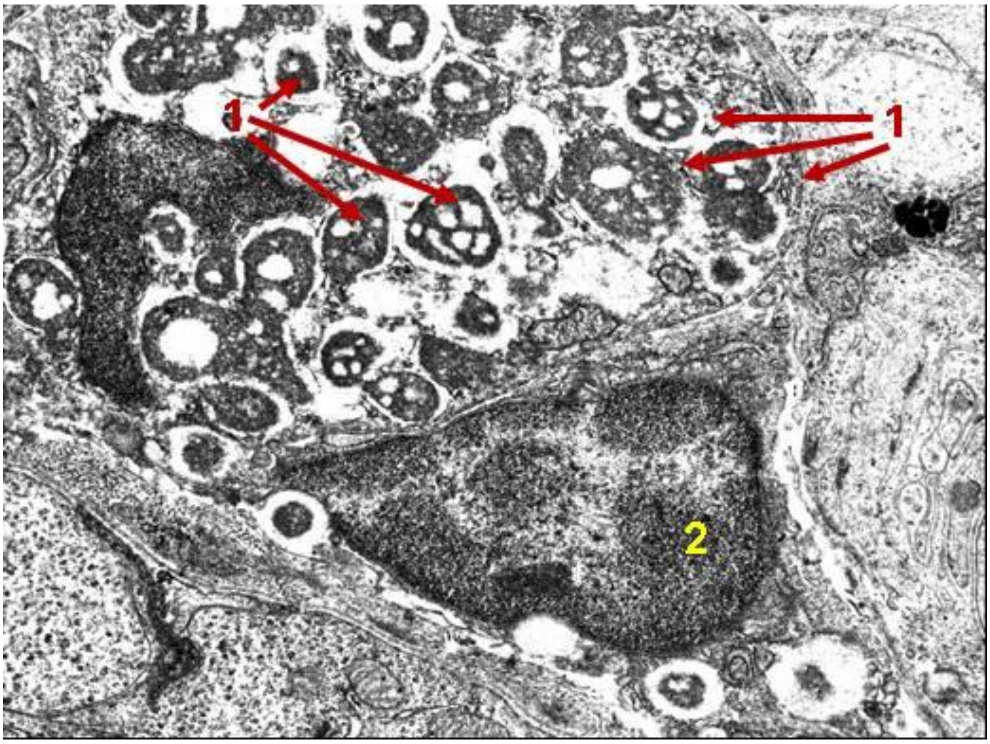


Рис.5.4 Макрофаг лімфоїдного фолікулу МЛВ щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Бактерії (1). Ядро (2). Збільшення х12000

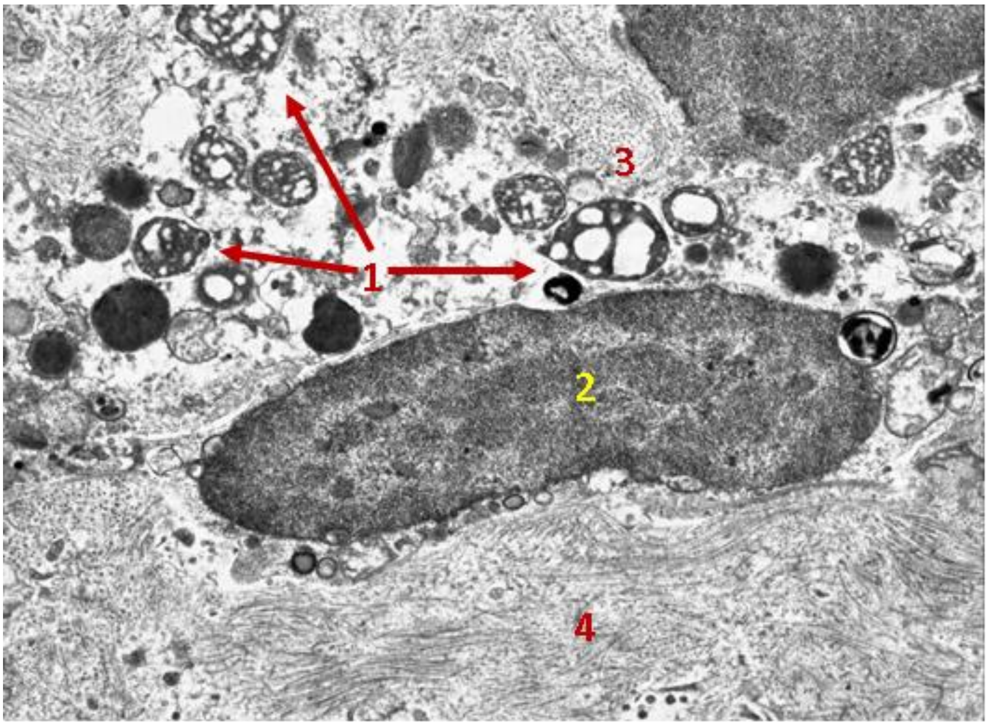


Рис.5.5 Зруйнований макрофаг лімфоїдного фолікулу МЛВ щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Бактерії (1). Ядро (2). Міжклітинний простір (3). Колагенові волокна (4).Збільшення х9600

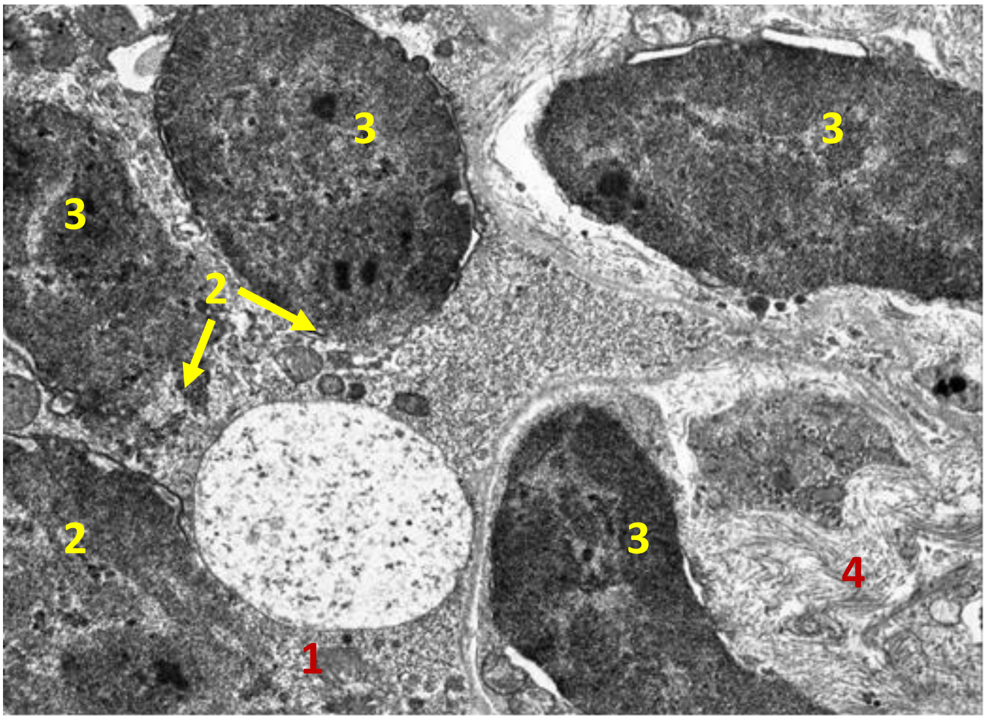


Рис.5.6 Зона клітинного запалення лімфоїдного фолікулу МЛВ щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Зруйнована клітинна мембрана (1). Гетерохроматин (2). Ядро (3). Колагенові розростання (4).Збільшення х12000

Гермінативний центр лімфоїдного фолікулу представлений бластними клітинами, в ядрах яких утворюються випинання ядерної оболонки, що містять гетерохроматин. Ці клітини знаходяться в оточенні ретикулоендотеліальних клітин. Звертає на себе увагу неповноцінність бластних клітин: просвітлення цитоплазми з поодинокими мітохондріями, розширення перинуклеарного простору, випинання хроматину, зміненення ядер. У просвіті судини спостерігаються пошкодженні клітини (рис 5.7 а). Водночас є бластні клітини з ознаками інтенсивного білкового синтезу, активними ядерцями, синтезом субодиниць рибосом (рис 5.7 б). Активовані гермінативні центри є свідченням антигенної стимуляції імунокомпетентних клітин.

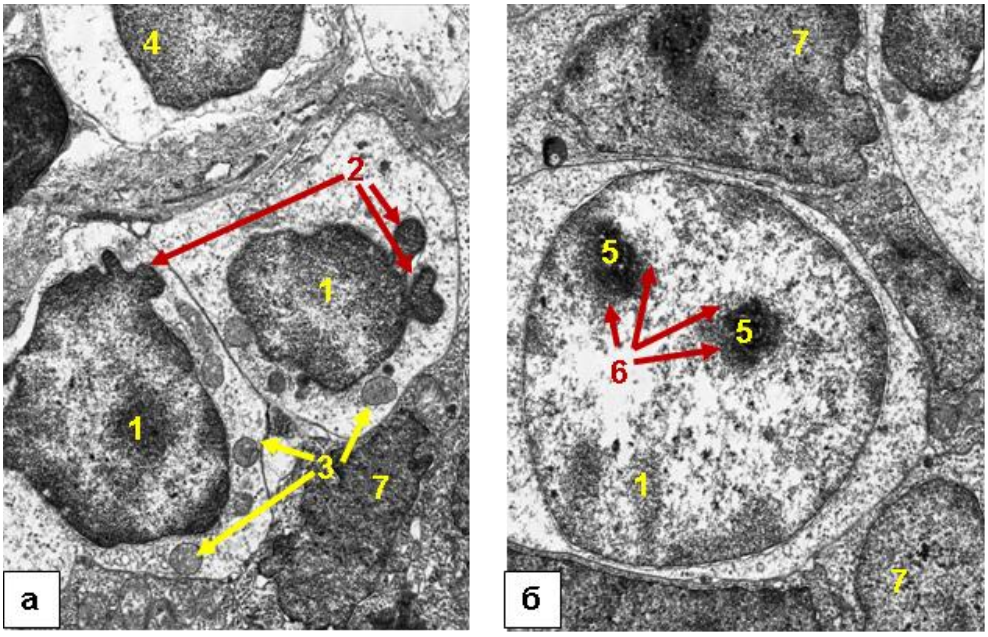


Рис.5.7 Гермінативний центр лімфоїдного фолікулу МЛВ щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Ядро бластної клітини (1). Випинання ядерної оболонки (2). Мітохондрії (3). Пошкоджена клітина в просвіті судини (4). Ядерця (5). Субодиниці рибосом (6). Ретикулоендотеліальна клітина (7) Збільшення х12000

Дендритні клітин лімфоїдних вузликів містять велику кількість імунних депозитів, що мають вигляд електроннощільних відкладень на поверхні клітинних мембран та в цитоплазмі, водночас наявні дегранульовані і частково зруйновані дендритні клітини (рис 5.8). Поряд із ними розташовуються в-лімфоцити, що перетворюються на плазматичні клітини, для яких характерний виражений розвиток гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, наявність ядер з кількома ядерцями (рис 5.9). Спостерігаються залишкові тільця плазматичних клітин, які вже виділили імуноглобуліни, або переповнені ними так звані тільця Русселя (рис 5.10). Така картина свідчить про збереження антигенпрезентуючої функції макрофагів лімфоїдних фолікулів - під час контакту з дендритними клітинами, стимулюється перетворення в-лімфоцитів на плазматичні клітини, які синтезують антитіла, останні в подальшому з'єднуються з антигенами і утворюють циркулюючі імунні комплекси, які поглинаються макрофагами і осідають на їх клітинних мембранах та базальних мембранах судин. Така ультраструктурна картина є підтвердженням наших результатів серологічного дослідження, які показали підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів у крові щурів через місяць після моделювання ДФПГ.

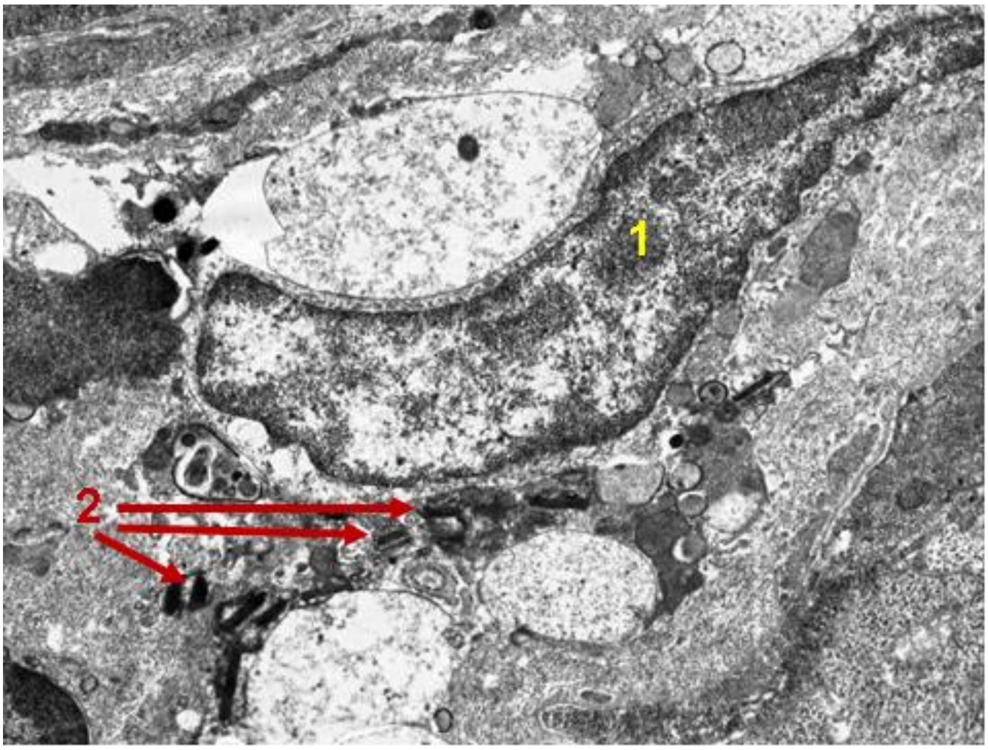


Рис.5.8 Дендритні клітини лімфоїдного фолікулу МЛВ щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Ядро (1). Іммунні депозити (2). Збільшення х12000

Рис.5.9 Лімфоїдний фолікул МЛВ щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Плазматична клітина (1). В-лімфоцити (2). Ендоплазматичний ретикулум (3). Збільшення х12000

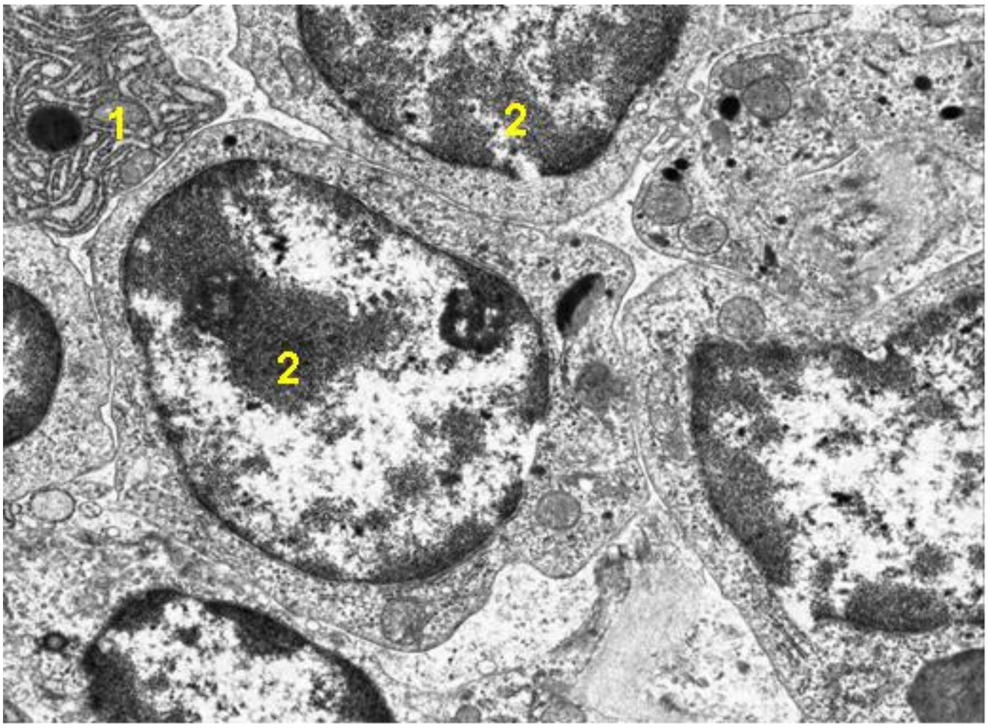


Рис.5.10 Лімфоїдний фолікул МЛВ щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Тільце Русселя (1). В-лімфоцит (2). Збільшення х12000

В паракортикальній Т-залежній зоні містяться скупчення Т-лімфоцитив і поодинокі В-лімфоцитів, з електроннощільною цитоплазмою, пікнотичними та фрагментованими ядрами, що є ознаками їх загибелі шляхом апоптозу (рис 5.11). Біля них периваскулярно розташовується клітинний детрит, що містить залишкові тільця макрофагів, які мають вигляд пухирів із набряковою рідиною, що свідчить про недостатність лізосомальних ферментів у цитоплазмі. Відсутні також відростки цитоплазми пальцеподібної форми, характерні для інтердигітантних клітин – макрофагів паракортикальної зони, якими вони контактують між собою. Зустрічаються тільця Русселя, що являють собою плазматичні клітини без ядер із набряклим зруйнованим ендоплазматичним ретикулумом, який, вочевидь, не виконує своєї функції синтезу імуноглобулінів (рис 5.12). Присутні і пікнотичні ядра без цитоплазми, що вільно розташовуються серед клітинного детриту (рис 5.13).

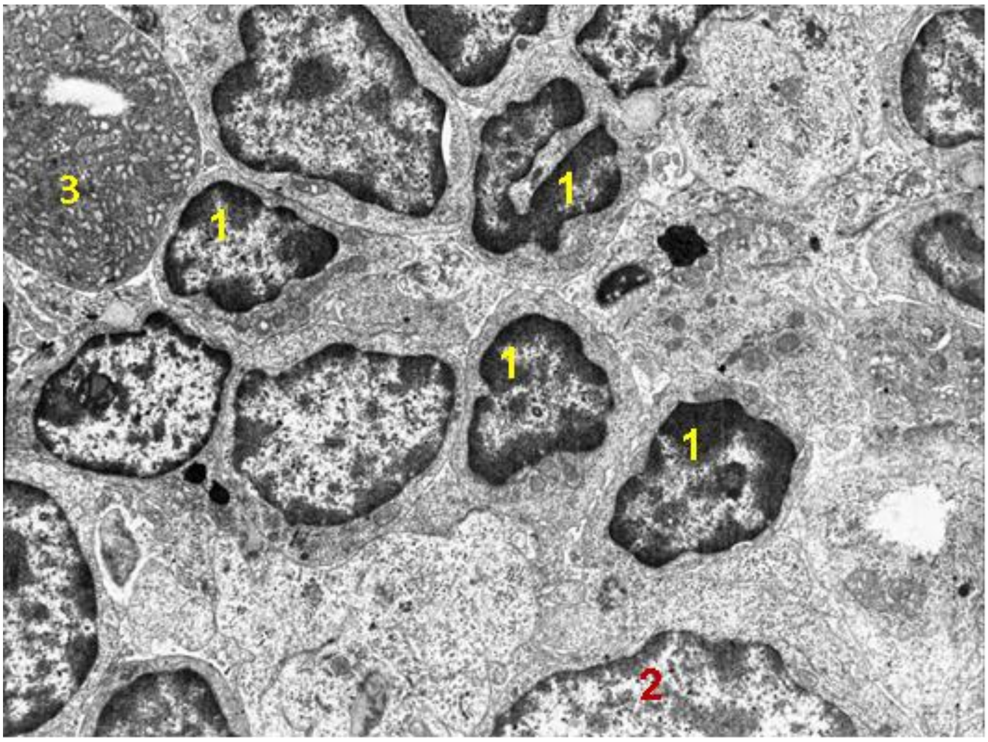


Рис.5.11 Фрагмент паракортикальної зони МЛВ щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Т-лімфоцити із пікнотичними ядрами (1) В-лімфоцит з просвітленою цитоплазмою (2). Тільця Русселя (3). Збільшення х6000

Рис.5.12 Клітинний детрит паракортикальної зони МЛВ щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Залишкове тільце макрофага у вигляді міхура (1) Тільце Русселя (2). Фрагментований макрофаг (3). Збільшення х12000

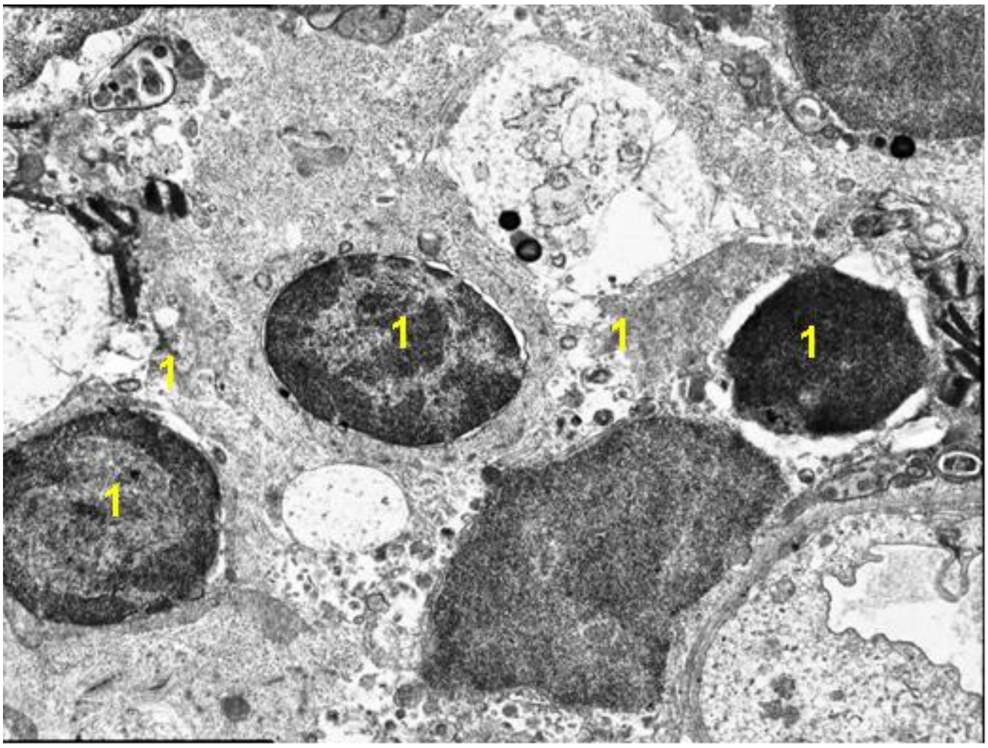


Рис.5.13 Клітинний детрит паракортикальної зони МЛВ щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Ядра без цитоплазми (1) Збільшення х9000

Ці зміни є ознаками порушення процесів хоумінгу лімфоцитів, їх проліферації, дозрівання та перетворення на ефекторні клітини (т-кілери), який в нормі відбувається в паракортикальній зоні і індукуєься біологічно активними речовинами, що синтезуються інтердигітантними клітинами. Натомість наявні ознаки загибелі Т і В-лімфоцитів. Ці данні корелюють із нашими результатами серологічного дослідження наведеними нижче, які показуть зниження кількості Т-кілерів у крові щурів через місяць після моделювання допечінкової форми портальної гіпертензії.

В підкапсульній зоні спостерігаються лімфоцити, бластні клітини та змінені макрофаги з ущільненими пікноморфними ядрами, гіперхромною цитоплазмою, які знаходяться в передапоптозному та в апоптозному стані (рис 5.14).

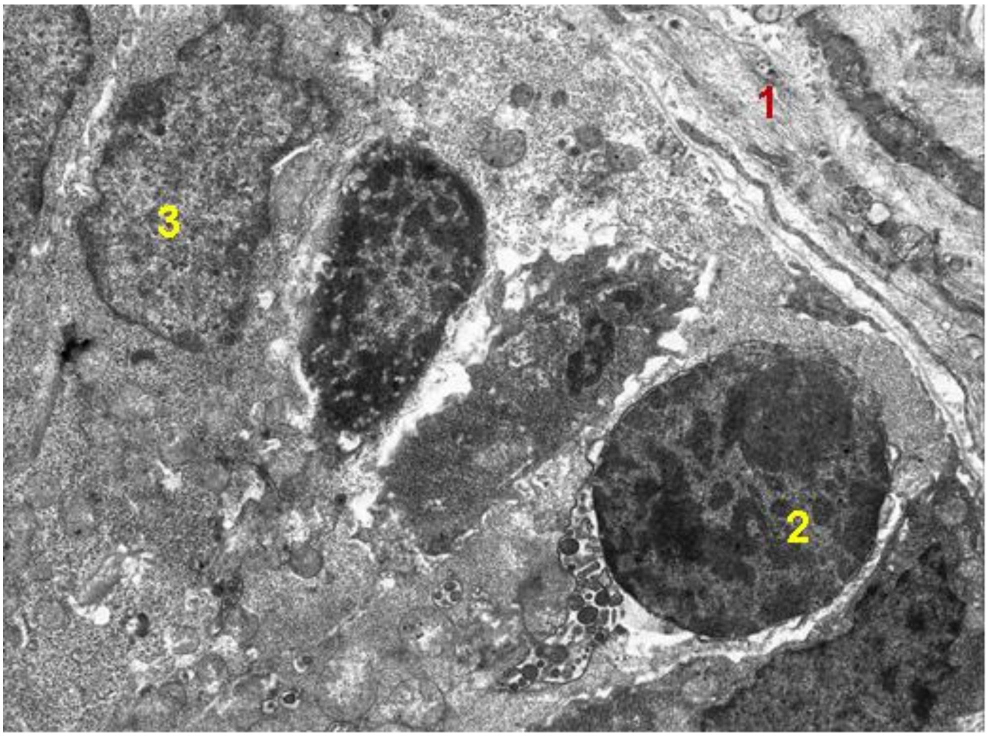


Рис.5.14 Фрагмент підкапсульної зони МЛВ щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Капсула (1). Апоптозний макрофаг (2). Бластна клітина (3) Збільшення х8000

Гемомікроциркуляторне русло лімфатичного вузла також зазнало патологічних змін за умов ДФПГ. В капілярах состерігаються ендотелільні клітини з витягнутими, зміненої форми ядрами з реактивними мікровиростами, гіперхромні, за рахунок гетерохроматину, що свідченням некротичних змін. Базальна мембрана капіляра зруйнована поряд із судиною відмічається клітинний детрит та розростання колагенових волокон як ознака вогнищевого запалення (рис 5.15).

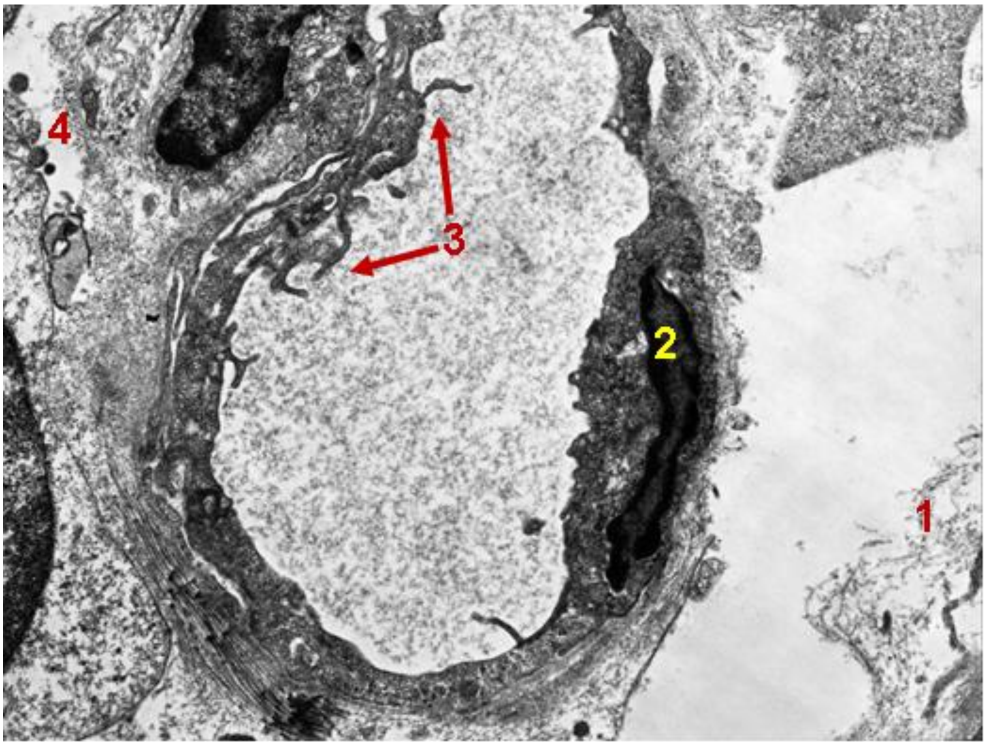


Рис.5.15 Капіляр МЛВ щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Зруйнована базальна мембрана (1). Ендотеліоцит з витягнутим гіперхромним ядром (2). Мікровиости на апікальній поверхні ендотеліоцитів(3). Клітинний детрит (4). Збільшення х12000

В ендотеліоцитах прекапілярної венули відмічається накопичення великої кількості електронощільних депозитів, що являють собою імунні комплекси, особливо в області міжклітинних контактів та базальної мембрани. В цитоплазмі розташовуються збільшені у кількості та розмірах лізосоми, натомість інші органели містяться у зменшеній кільості, зокрема мітохондрії. Все це є свідченям того, що ендотелій судин бере на себе функцію елімінації циркулюючих імунних комплексів, джерелом яких є антигени бактерій та чужорідних білків з кишківника. Периваскулярно спостерігаються макрофаги на різних стадіях накопичення та руйнування (рис 5.16). З найбільшею вірогідністю ці клітини є береговими макрофагами, що першими фагоцитують сторонні частинки, при цьому за участі лізосомних ферментів здійснюють перетворення антигенів фагоцитованих частинок з корпускулярної форми в молекулярну, здатну викликати імунну відповідь – проліферацію лімфоцитів, перетворення в-лімфоцитів в плазмотичні клітини, т-лімфоцитів в ефектори та клітини пам'яті. В подальшому ці молекулярні антигени зв'язуюються із синтезованими антитілами і утворюють імунні комплекси, які ми спостерігаємо у великій кількості в гемомікроциркуляторному руслі.

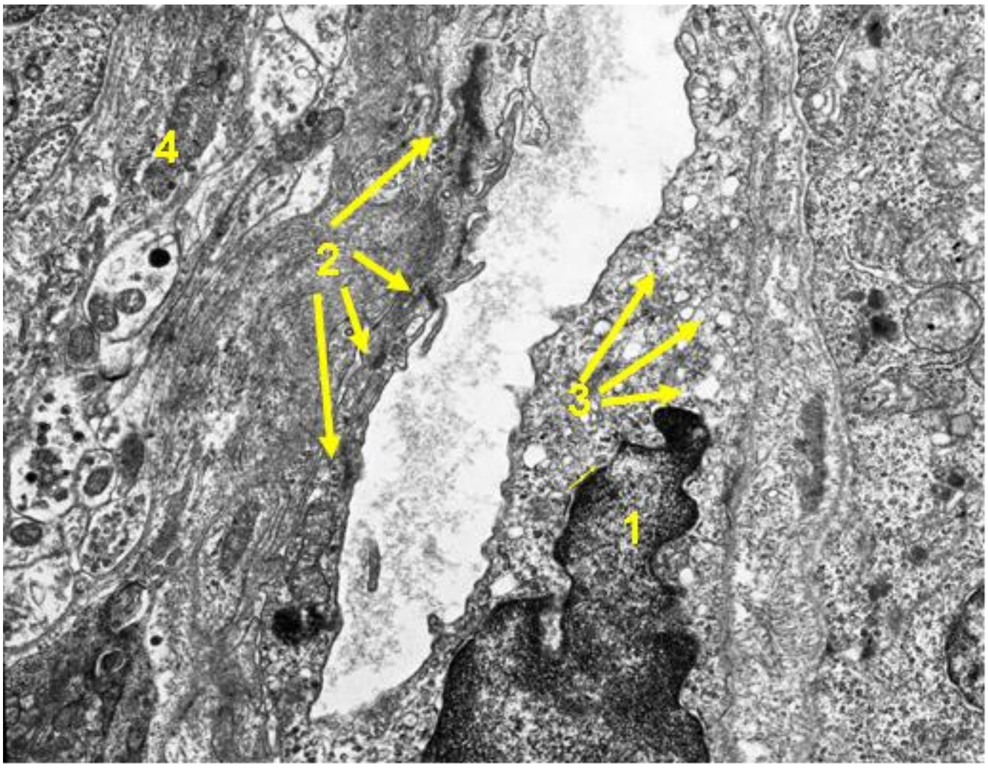


Рис.5.16 Прекапілярна венула МЛВ щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Ендотеліоцит (1). Імунні депозити (2). Лізосоми (3). Дегранульований макрофаг (4). Збільшення х12000

В ендотеліоцитах посткапілярної венули звертає на себе увагу підвищена кількість лізосом, навколо судини спостерігаються скупчення колагенових волокон та плазматичних клітин, макрофагів. Окремі ендотеліальні клітини зруйновані (рис 5.17). Такі зміни говорять про реакцію судин на інвазію та активну участь ендотеліальних клітин у фагоцитозі, про що заначалось вище.

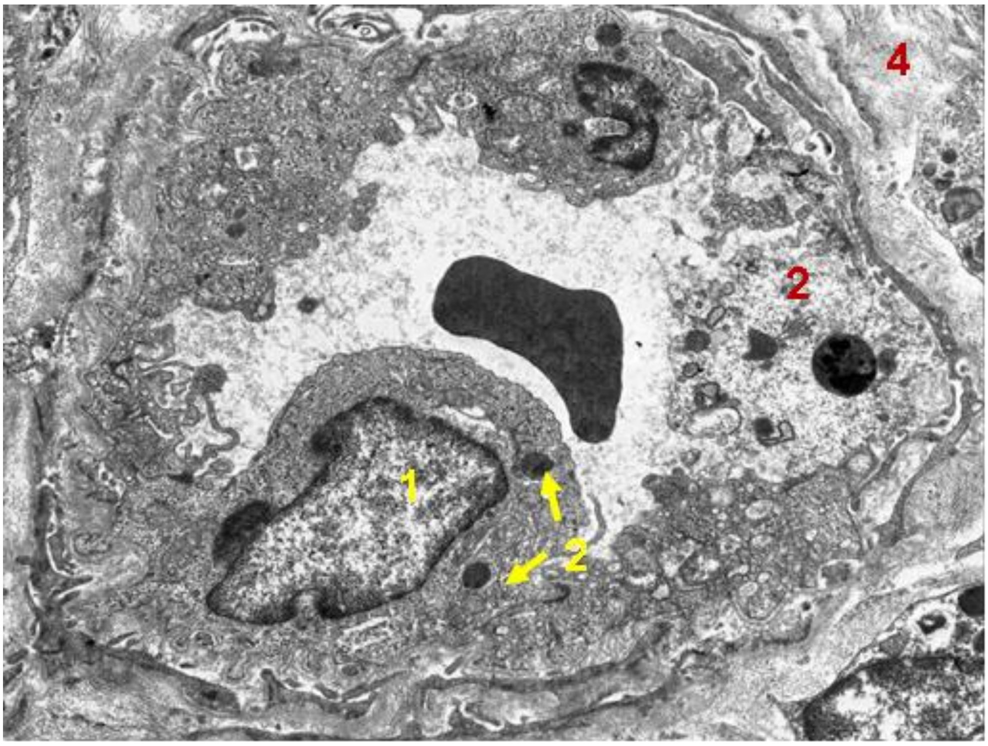


Рис.5.17 Посткапілярна венула МЛВ щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Епітеліоцит (1). Лізосоми (2). Зруйнований епітеліоцит (3). Разростання колагену (4). Збільшення х6000

Таким чином через місяць після моделювання допечінкової форми портальної гіпертензії в мезентеріальному лімфатичному вузлі розвиваються дегенеративно-дистрофічні процеси, а саме загибель лімфоцитів, макрофагів та ретикулоендотеліальних клітин шляхом апоптозу, а інколи некрозу, у відповідь на інвазію кишкових бактерій, з вогнищами периваскулярного запалення та розростанням колагену. Спостерігається антигенна стимуляці лімфоїдних фолікулів з проліферацією бластів. Інтесивно проходять процеси антигенної презентації дендритними клітинами з трансформацією В- лімфоцитів у плазматичні клітини, які синтезують антитіла, однак в подальшому більшість з них також зазнають дегенеративних змін. Відмічається відкладання великої кількості імунних комплексів як в базальних мембранах судин гемомікроциркуляторного русла, так і в ендотеліоцитах, що беруть на себе функцію фагоцитозу, у зв’язку з неповноцінністю інтердигітантних та берегових макрофагів.

Аналогічні зміни ми спостерігаємо і в білій пульпі селезінки. Зокрема периваскулярно відмічаються вогнища запалення з ретикулоендотеліальними клітинами, які беруть на себе функцію фагоцитозу, про це свідчить велика кількість гранул в їх цитоплазмі з імунологічно активними речовинами, такими як цитокіни. Поряд з якими розташовуються еозинофіли, що є ознакою бактерійної інвазії, наявні і активні нейтрофіли (рис 5.18 а,б,в,г). Крім того, в периваскулярній зоні спостерігаються макрофаги на різних стадіях активації (рис 5.19 а,б).

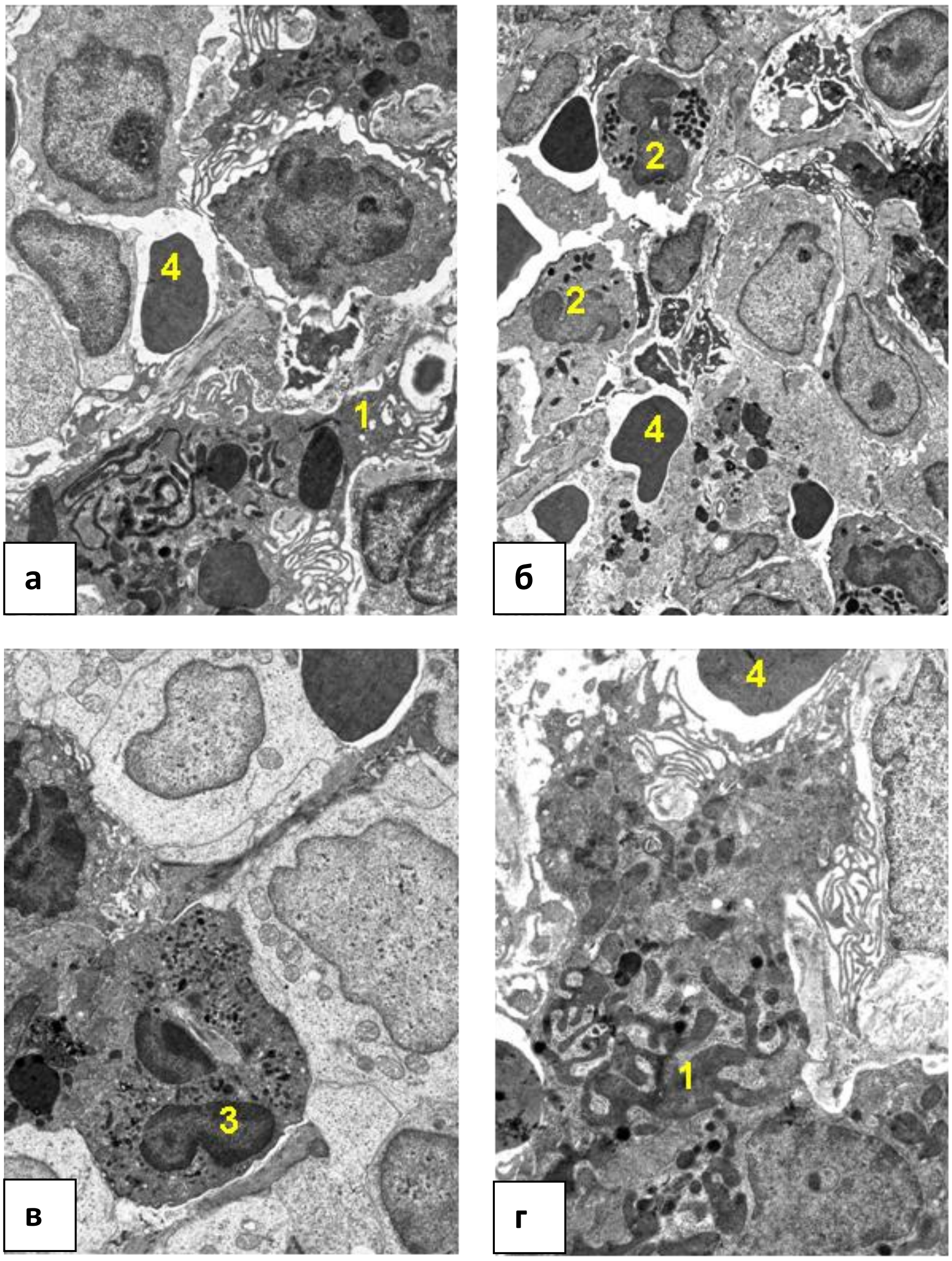


Рис.5.18 а,б, в, г. Біла пульпа селезінки щура через місяць після ДФПГ. електронограма. ретикулоендотеліальні клітини (1). еозинофіли (2). нейтрофіли (3). судини (4). збільшення x6000

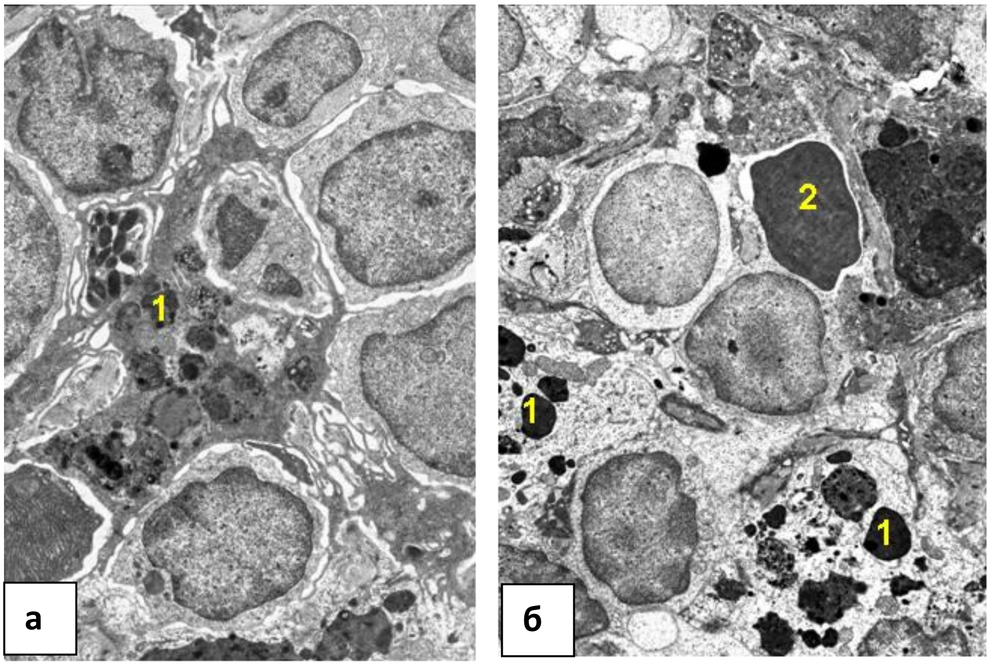


Рис.5.19 а,б Біла пульпа селезінки щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Макрофаги (1). Судини (2). Збільшення х6000

На відміну від лімфатичного вузла в білій пульпі спостерігаються більш активні білоксинтетичні процеси в плазматичних клітинах, які характеризуються добре розвиненим ендоплазматичним ретикуломом, що є свідченням більш високого синтезу імуноглобулінів (рис 5.20 а,б).

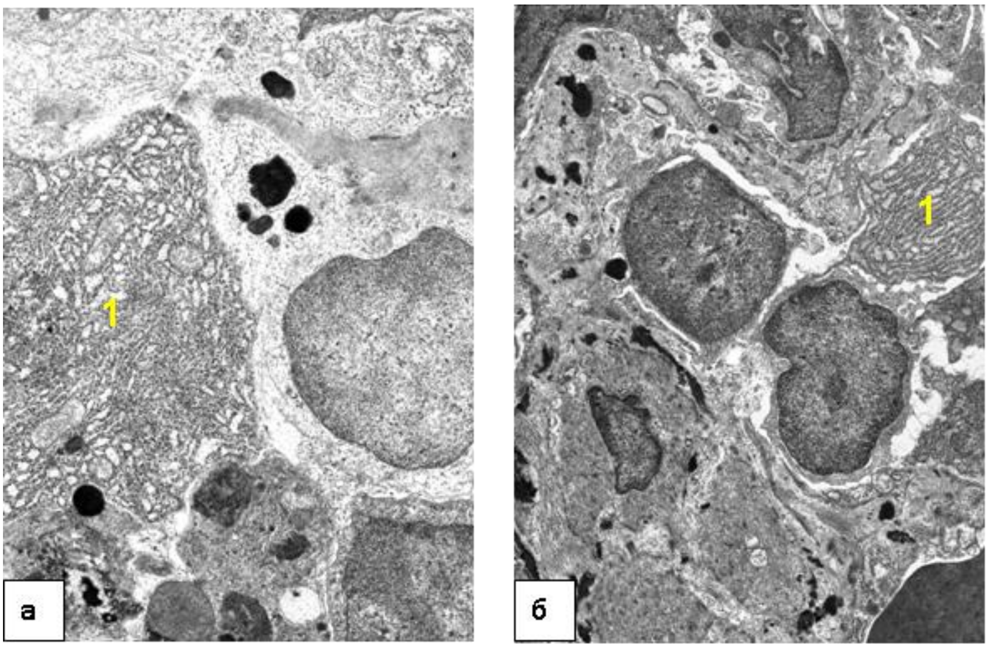


Рис.5.20 а,б Біла пульпа селезінки щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Активні плазматичні клітини (1). Збільшення х8000

Характерною особливістю білої пулпи є наявність гемосидерину в просвіті судин, в цитоплазмі макрофагів та периваскулярно. Так просвіт прекапілярів обтурований гранулами гемосидерину із пошкоджених зруйнованих еритроцитів, та форменними елементами крові, такі самі гранули розташовуються периваскулярно. В ендотелії судин міститься велика кількість лізосом. Периваскулярно звертає на себе увагу залишки клітинного детриту (рис 5.21 а,б).

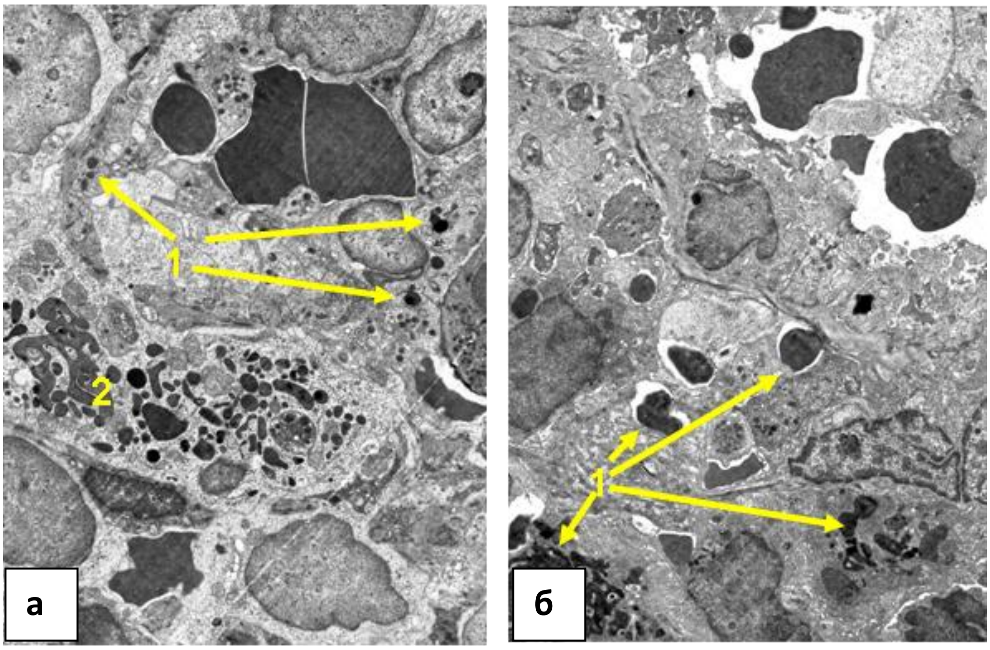
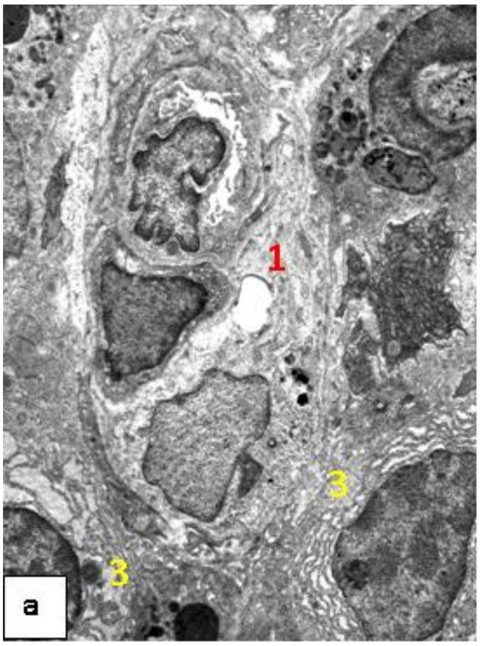


Рис.5.21 а,б Біла пульпа селезінки щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Гранули гемоседирину (1). Макрофаги (2).Збільшення х6000

В капілярах і посткапілярних венулах розташовуються скупчення еритроцитів, деформовані тромбоцити в оточенні плазматичних клітин з активними клітинними центрами, що також свідчить про високий рівень синтетичних процесів (рис 5.22 а,б).



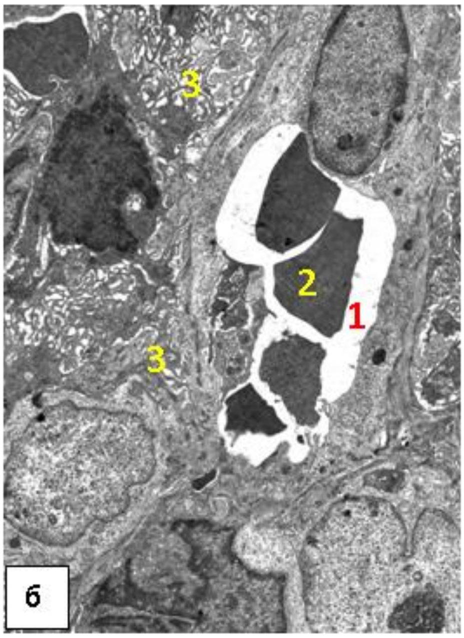


Рис.5.22 а,б Біла пульпа селезінки щура через місяць після ДФПГ. Електронограма. Посткапілярна венула (1). Еритроцити (2). Плазматичні клітини (3). Збільшення х9000

При ультраструктурному дослідженні мезентеріальних **лімфатичних вузлів щурів через 90 діб** після моделювання допечінкової форми портальної гіпертензії у кірковій речовині продовжуються процеси апоптозу, спостерігаються бластні клітини на різних його стадіях, з вираженою фрагментацією ядер, відмічаються клітинні секвестри, що являють собою ділянки цитоплазми із органелами (рис 5.23 а,б,в).

На відміну від ультраструктурної картини, яка спостерігалась через місяць після моделювання допечінкової форми портальної гіпертензії в крайових синусах через 90 діб ми не відмічали вільних бактеріальних клітин, про бактеріальну інвазію свідчить наявність лізованих бактеріальних решток в макрофагах (рис 5.24).

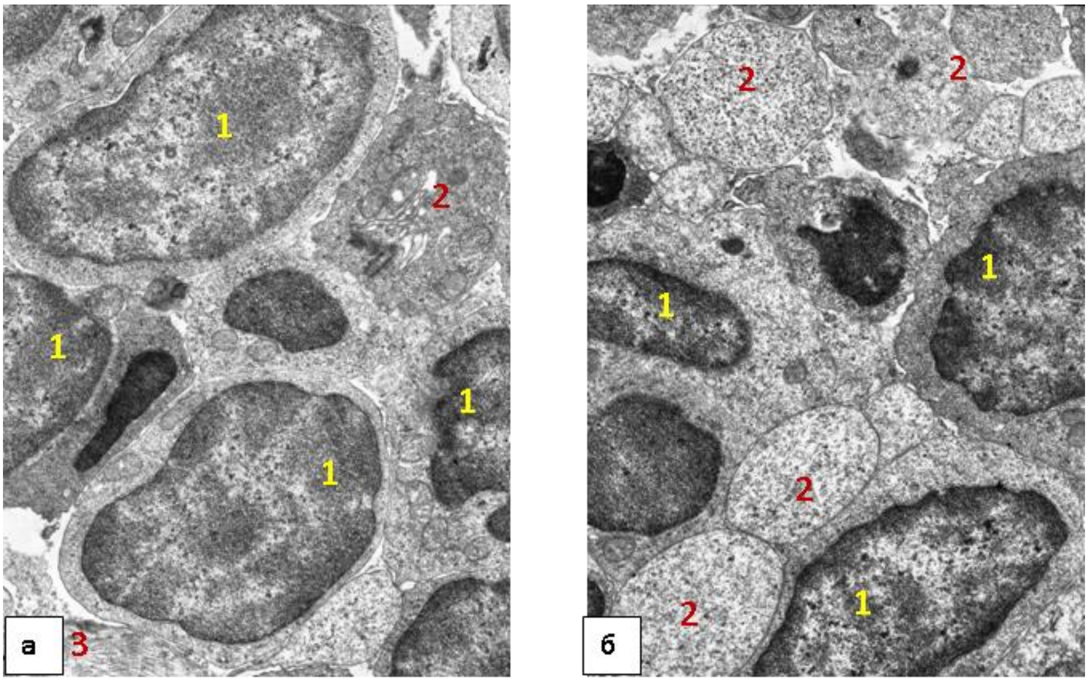


Рис.5.23 а,б Фрагмент кіркової речовини МЛВ щура через 90 діб після ДФПГ. Електронограма. Бластні клітини на різних стадіях апоптозу (1). Клітинний секвестр (2). Разростання колагену (3). Збільшення х9000

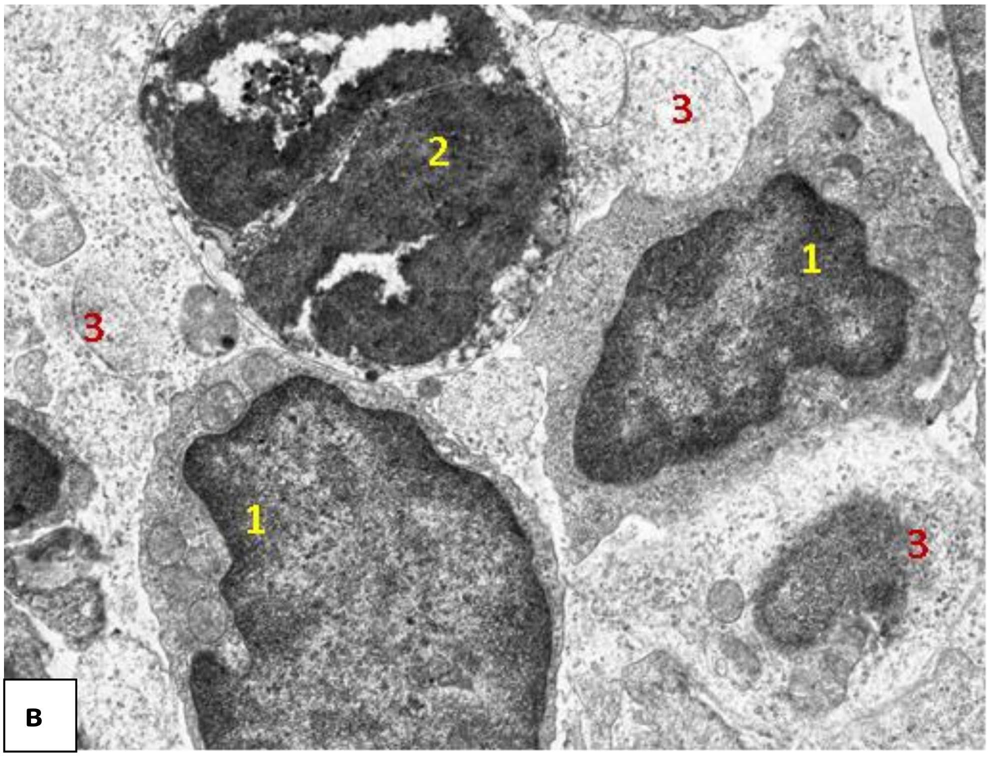


Рис.5.23 Ф Фрагмент кіркової речовини МЛВ щура через 90 діб після ДФПГ. Електронограма. Бластні клітини на різних стадіях апоптозу (1). Пікноморфне ядро (2). Клітинний секвестр (3). Збільшення х12000

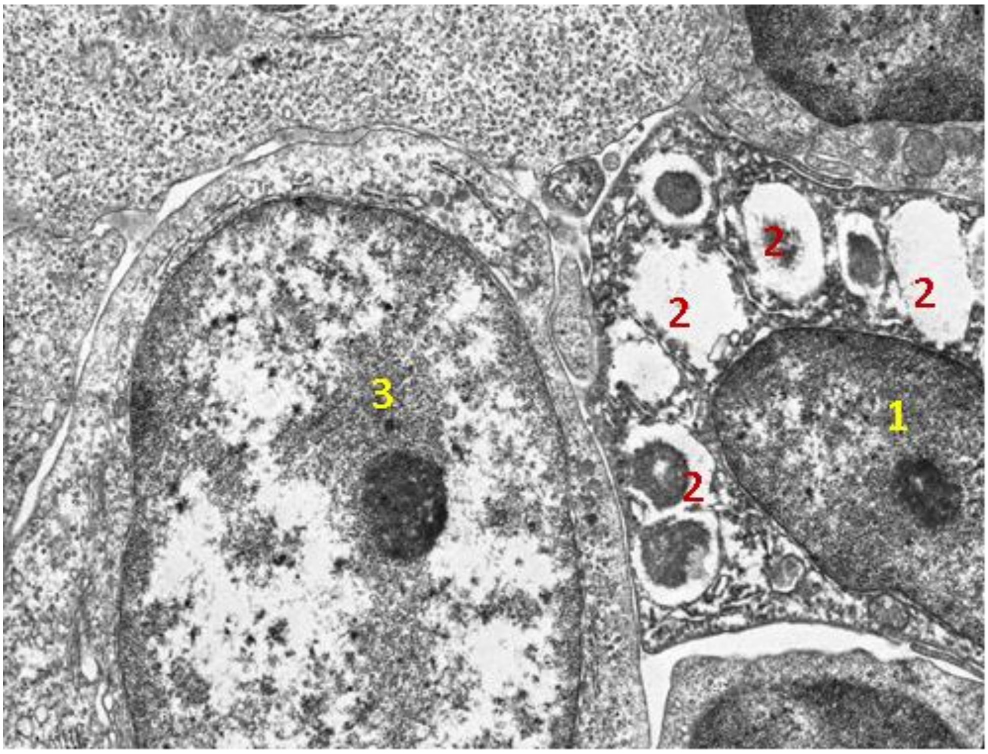


Рис.5.24 Фрагмент кіркової речовини МЛВ щура через 90 діб після ДФПГ. Електронограма. Макрофаг (1). Лізовані рештки бактерій (2). Лімфоцит (3). Збільшення x12000

Спостерігається більш активний розвиток та проліферація бластних клітин, які містять великі ядерця, багато рибосом, однак разом із тим для них характерна деструкція мітохондрій, останні переважно овальної чи округлої форми, спостерігається деструкція їх крист, що може бути ознакою недостатності енергетичного обміну та розвитку гіпоксії, а також пригніченням ліпідного синтезу, в якому беруть участь трубчаті кристи. Крім того, відмічається просвітлення матриксу, в деяких випадках руйнування зовнішніх мембран бластних клітин (рис 5.25 а,б).

В судинах гемомікроциркуляторного русла відсутні зміни деструктивного характеру з периваскулярними вогнищами запалення. В ендотеліальних клітинах та базальних мембранах продовжують накопичуватись електроннощільні імунні депозити (рис 5.26 а,б).

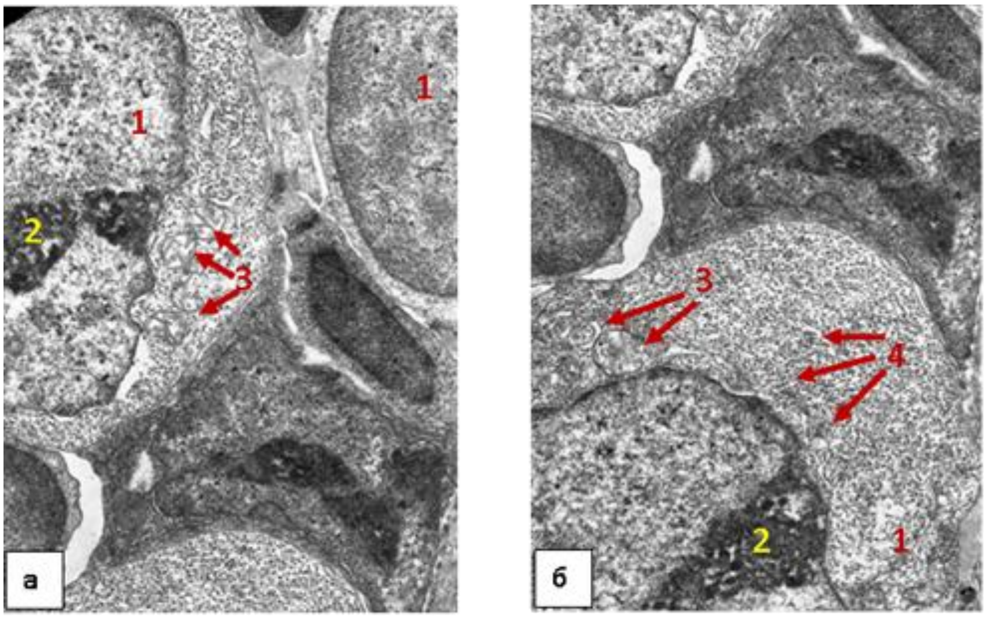


Рис.5.25 а,б Фрагмент кіркової речовини МЛВ щура через 90 діб після ДФПГ. Електронограма. Проліферуючі бластні клітини (1). Ядерця (2). Мітохондрії (3). Рибосоми (4). Збільшення х10000

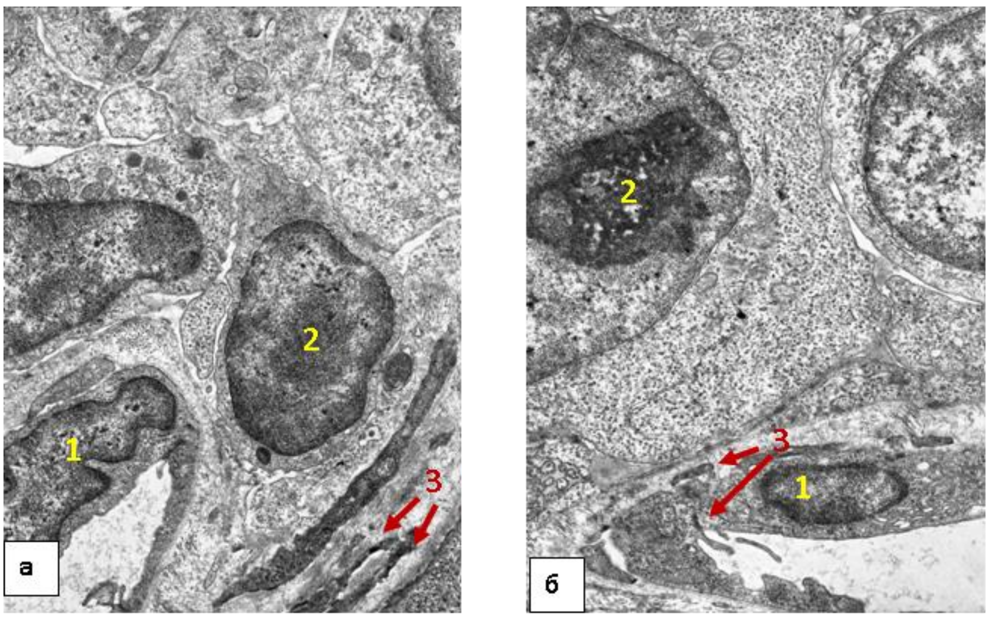


Рис.5.26 а,б Фрагмент гемомікроциркуляторного русла МЛВ щура через 90 діб після ДФПГ. Електронограма. Ендотеліоцит без ознак деструкції (1). Бластна клітина (2). Імунні комплекси (3). Збільшення х10000

Через **90 діб** після моделювання ДФПГ в **селезінці** розвиваються компенсаторно-пристосувальні зміни. Біла пульпа селезінки із власною сполучнотканною капсулою, що утворена відростками фібробластів збережена добре. Бластні клітини знаходяться на різних стадіях проліферації з активними ядерцями, що займають майже все ядро, відмічається також інвагінація мембрани ядер, що направлене на збільшення площі ядра, активні клітинні центри, все це говорить про активізацію процесів клітинного поділу (рис 5.27 а,б,в,г).

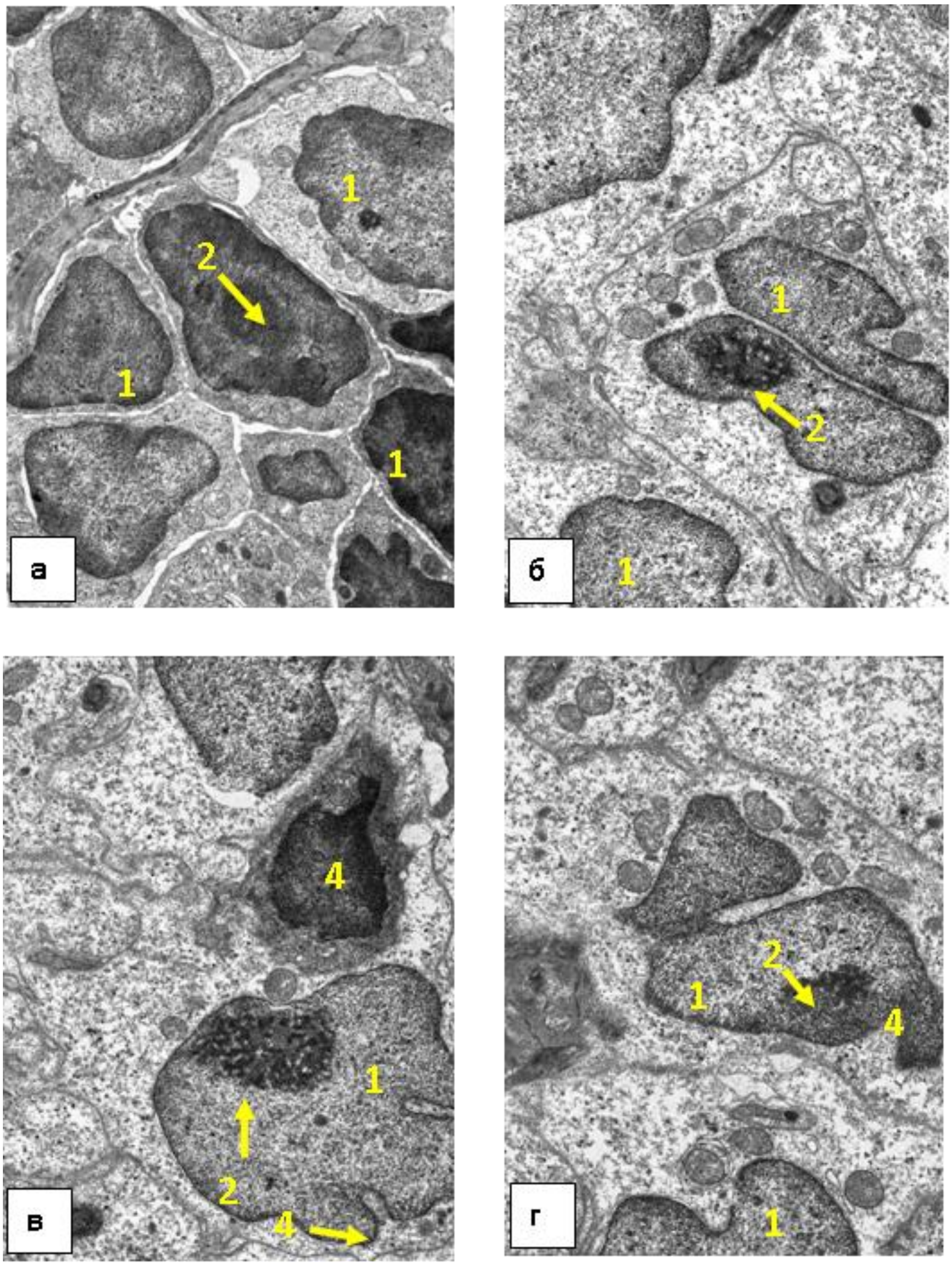


Рис.5.27 а,б,в,г Біла пульпа селезінки щура через 3 місяці після ДФПГ. Електронограма. Бластні клітини (1). Ядерця (2). Клітинні центри (3). Інвагінації мембрани ядра (4).Збільшення х9000

В усіх клітинах добре збережені плазматичні мембрани і внутрішньоклітинні мембрани, зберігають свою структуру і мітохондрії. У порівнянні із білою пульпою через 1 місяць рідше зустрічаються макрофаги, зокрема дегранульовані макрофаги, менше спостерігаються щільні тільця (рис 5.28 а,б).

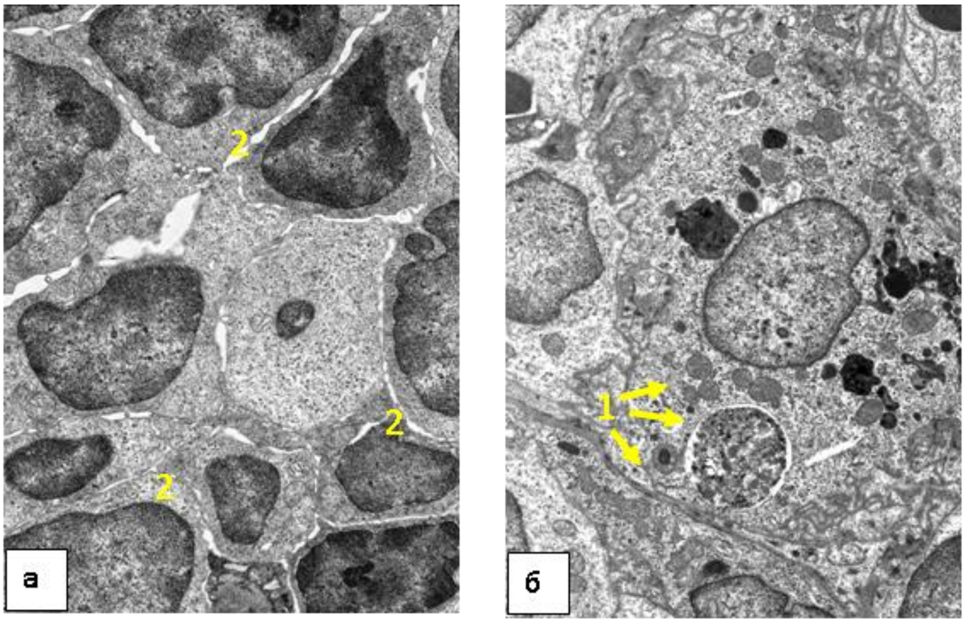


Рис.5.28 а,б Біла пульпа селезінки щура через 3 місяці після ДФПГ. Електронограма. Мітохондрії (1). Плазматичні мембрани імунокомпетентних клітин (2). Збільшення х4800

У просвіті судин спостерігаються форменні елементи крові, еритроцити і тромбоцити, при цьому базальні мембрани капілярів не розширені, в ендотеліальних клітинах містяться клітинні центри на фоні підвищенної кількості лізосом (рис 5.29).

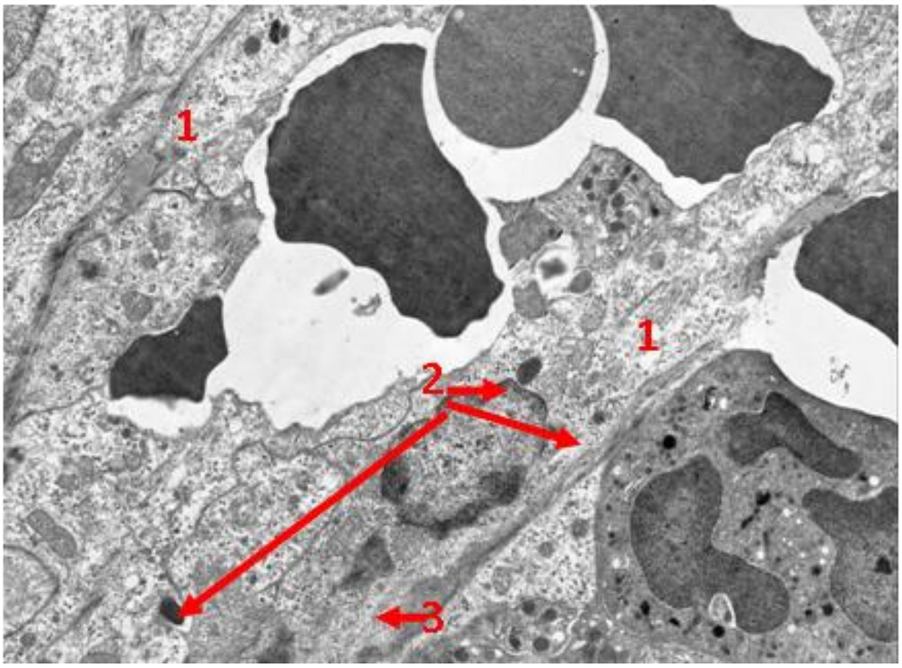


Рис.5.28 Судини селезінки щура через 3 місяці після ДФПГ. Електронограма. Ендотеліальна клітина (1). Лізосоми (2). Клітинні центри (3). Збільшення х9000

Вочевидь, що через 3 місяці після моделювання допечінкової форми портальної гіпертензії в тканинах мезентеріальних лімфатичних вузлів та білої пульпи селезінки щурів знижуються дегенартивно-дистрофічні процеси, зменшується бактеріальна інвазія і відповідно запальні зміни, процеси апоптозу бластних клітин компенсуються їх інтенсивною проліферацією, водночас залишається підвищена кількість ЦІК, що накопичуються в ендотелії судин. Такі зміни можна пояснити розвитком колатерального кроовообігу і частковим відновленням портальної перфузії печінки за рахунок проростання нових судин до воріт печінки в обхід зони коагуляції стінки портальної вени, що підтверджуються макроскопічною картиною, таким чином відновлюється поступлення токсичних метаболітів в печінку, а відповідно і відновлення їх метаболізму. В той же час відновлення швидкості кровотоку по мезентеріальним венам призводить до нормалізації всмоктування токсичних продуктів метаболізму мікрофлори кишківника і в першу чергу мікрофлори товстої кишки. Такі процеси швидкого відновлення ППП спостерігаються лише в експерименті у щурів. У дітей при ДФПГ із часом характерний розвиток колатералей між портальним і системним кровотоком в зонах стравохідно-шлункового переходу, передній черевній стінці, прямій кишці, що призводить до варикозного розширення вен в цих ділянках і до життєво загрозливих кровотеч, відновлення ж ППП не відмічається [22,23,104,114].

Таким чином правомірним є припущення, що патологічні зміни в лімфатичних вузлах та селезінці, які мають місце при ДФПГ через місяць після її моделювання зберігаються протягом всього перебігу захворювання, що поглиблює важкість стану хворих на ДФПГ і сприяє негативним результатам оперативного лікування цієї когорти пацієнтів. А враховуючи той факт, що шунтуючі операції направлені на зниження тиску в портальній системі, не відновлюють портальної перфузії печінки [14, 15, 22, 39, 71, 107, 125, 182], доцільним є проведення консервативної терапії направленої на корекцію патологічних змін описаних вище та на відновлення структури і фунції органів імунної системи.

5.2. Ультраструктура мезентеріальних лімфатичних вузлів та селезінки за умов корекції вобензимом та поліоксидонієм

При ультраструктурному дослідженні тканин мезентеріальних лімфатичних вузлів щурів після проведеного місячного курсу комбіновонаго лікування імуномодуляторами вобензимом і поліоксідонієм за схемою описаною вище, в лімфоїдних фолікулах відмічається активація процесів фагоцитозу, особливо ретикулоендотеліальними клітинами, що укривають лімфоїдні фолікули, про що свідчить збільшення кількості та розмірів лізосом, добре розвинена зерниста ендоплазматична сітка, елементи комплексу Гольджі, велика кількість рибосом та полісом. Мітохондрії переважно мають овальну форму з везикулярними кристами (рис 5.30 а,б). В гермінативних центрах лімфоїдних фолікулів активуються процеси регенерації та проліферації: в лімфоцитах спостерігається велика кількість центріолів, мітохондрії переважно класичної кулястої форми, без ознак деструкції, що свідчить про відновлення процесів енергетичного обміну (рис 5.31).

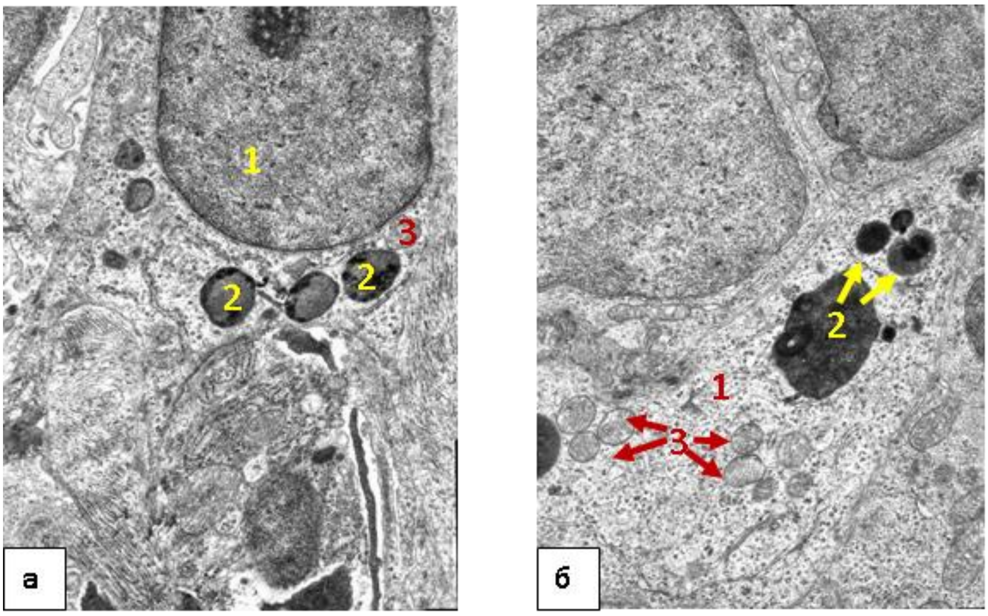


Рис.5.30 а, б Фрагмент лімфоїдного фолікулу МЛВ щура з ДФПГ після лікування вобензимом і поліоксідонієм. Електронограма. Ретикулоендотеліоцит (1). Лізосоми(2). Мітохондрії (3). Збільшення х8000

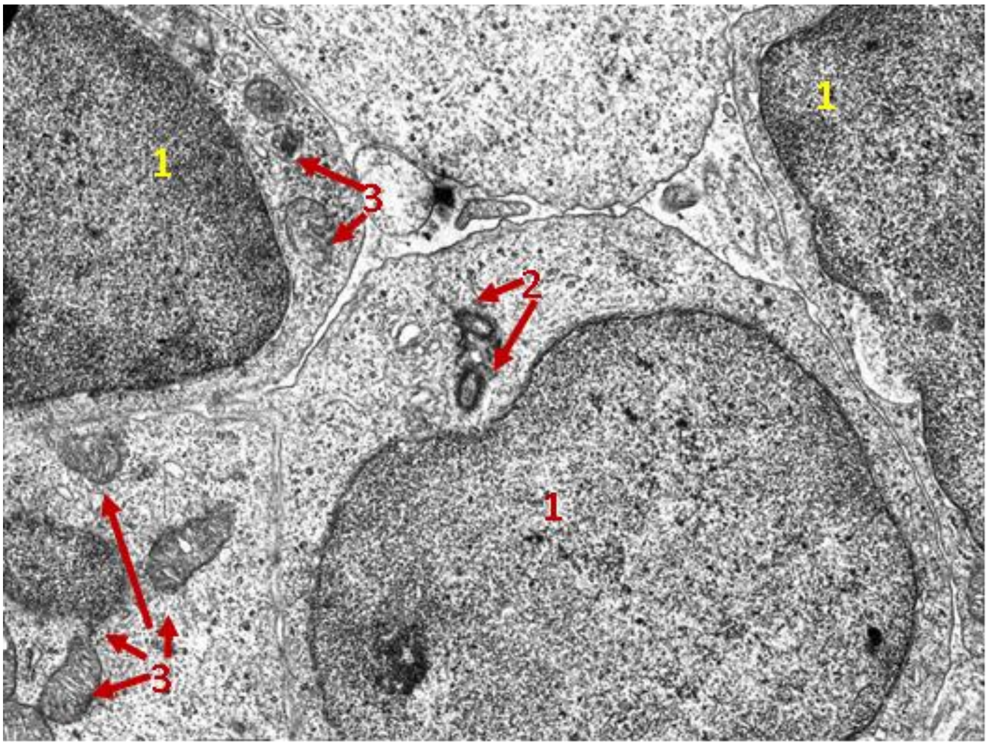


Рис.5.31 Фрагмент лімфоїдного фолікулу МЛВ щура з ДФПГ після лікування вобензимом і поліоксідонієм. Електронограма. Т-лімфоцит (1). Центріолі(2). Мітохондрії (3). Збільшення х12000

В периферійній зоні лімфоїдного фолікулу розташовані малі та середні лімфоцити із збереженими мембранами без ознак будь-якої клітинної патології та ознак апоптозу, ультраструктура яких наближується до контрольних тварин. наявні ядра з ядерцями, мітохондрії розміщені по всій цитоплазмі, овальної форми з тубулярними кристами без ознак деструкції, добре розвинена агранулярна та зерниста ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі, цитоплазма гомогенної консистенції. крім того, відсутні запальні зміни, ознаки надмірної активації та проліферації бластних клітин (рис 5.32 а, б, в, г). В цій же зоні відмічаються активовані в-лімфоцити, що трансформувалися в плазматичні клітини з розширеним ендоплазматичним ретикулумом та переповнені білковими компонентами, що свідчить про перебіг процесів антитілоутворення (рис 5.33). однак водночас ми не знаходимо відкладень імунних депозитів, що говорить про зниження поступлення кишкових антигенів та бактерій, а також про швидку елімінацію імунних комплесів, що утворились.

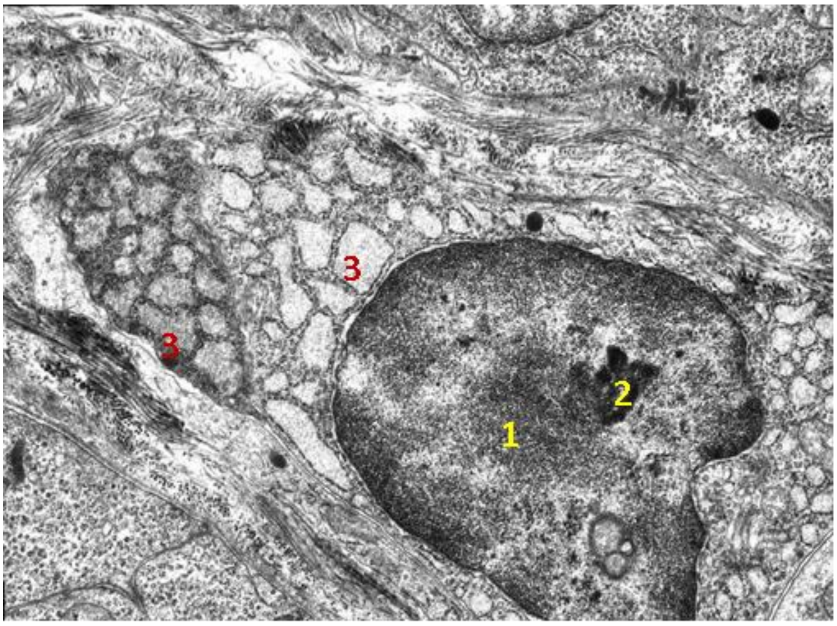


Рис.5.33 Плазмоцит лімфоїдного фолікулу МЛВ щура з ДФПГ після лікування вобензимом і поліоксідонієм. Електронограма. Ядро (1). Ядерце (2). Гранулярний ендоплазматичний ретикулум (3). Збільшення х12000

У порівнянні із нелікованими тваринами в крайових синусах відсутні бактеріальні клітини, активуються процеси фагоциту в берегових макрофагах та інтердигітантних клітинах у невеликій кількості містяться перетравлені рештки бактерій. Ультрасттруктура фагоцитів практично не відрізняється від контрольної групи тварин. Всі органели добре розвинені, без ознак деструкції. В міжклітиннимому просторі відсутні ознаки клітинного детриту (рис 5.34).

У гемомікроциркуляторному руслі мезентеріального лімфатичного вузла спостерігаються процеси активації процеси поділу ендотеліальних клітин, в яких наявні центріолі. У судинах більшого калібру прекапілярах та посткапілярах добре збережене внутрішнє вистилення, та внутрішня організація органел ендотеліоцитів. Особливо слід звернути увагу на відсутність ознак вогнищ периваскулярного запалення, розростання колегану та збереженість клітинних мембран (рис 5.35 а).

В просвіті капілярів виявляються лімфоцити, які мають нормальну типову структуру, без ознак апоптозу чи некрозу, що може бути пов’язано з відсутністю індуктора апоптозу – бактерій. В ендотеліоцитах та базальній мембрані відсутні відкладання електроннощільних імунних депозитів (рис 5.35 б). Це підтверджує понижене утворення комплексів антиген-антитілу та швидку їх елімінацію із гемомікроциркуляторного русла.

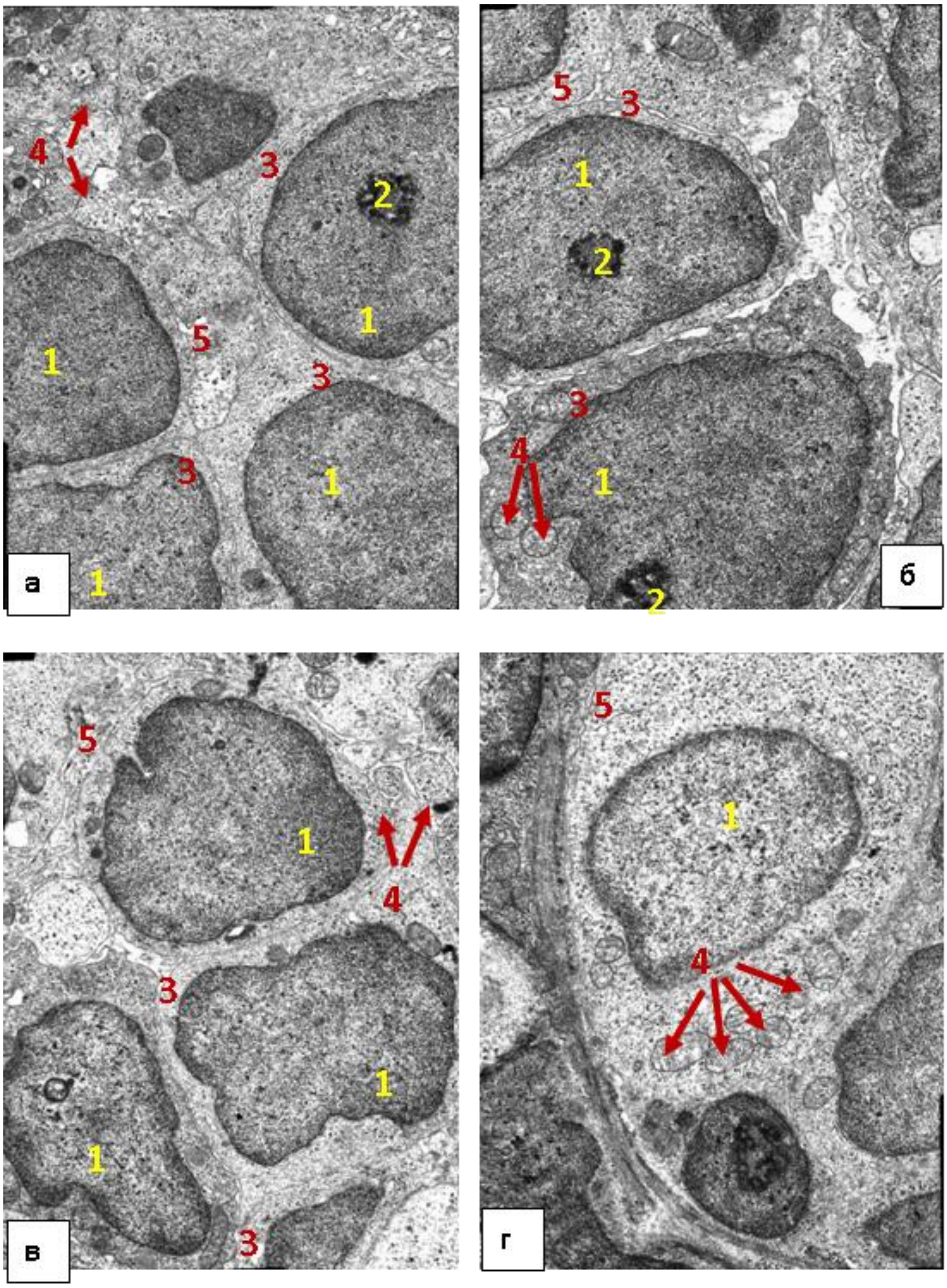


Рис.5.32 а,б,в,г Фрагмент лімфоїдного фолікулу МЛВ щура з ДФПГ після лікування вобензимом і поліоксідонієм. Електронограма. Т-лімфоцит (1). Ядерця (2). Мембрани (3). Мітохондрії (4). Егдоплазматичний ретикулум (5). Збільшення х6400

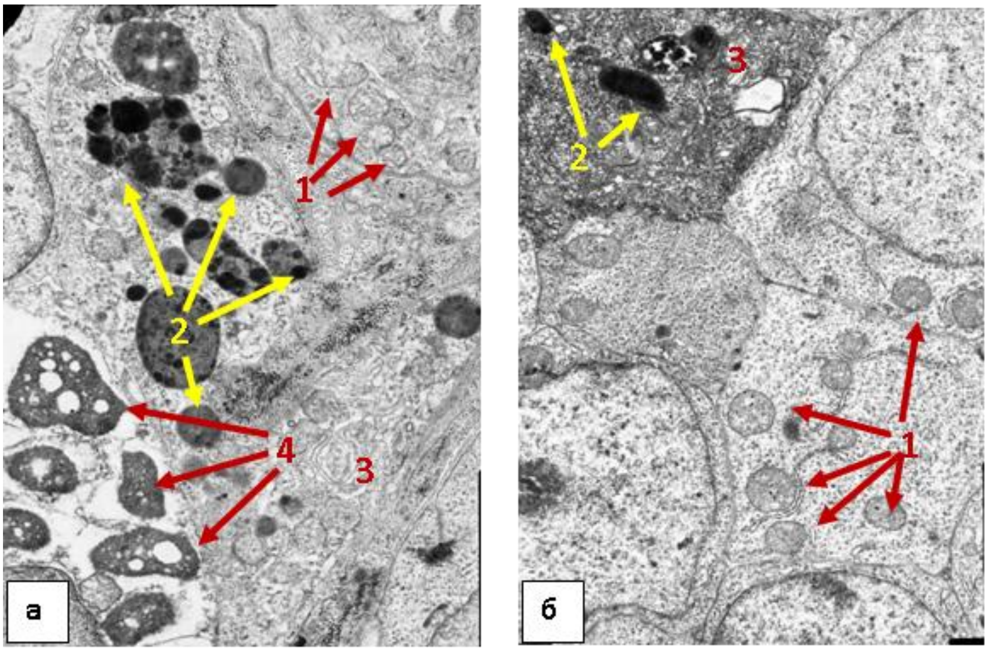


Рис. 5.34 а,б Макрофаг лімфоїдного фолікулу МЛВ щура з ДФПГ після лікування вобензимом і поліоксідонієм. Електронограма. Мітохондрії (1). Лізосоми (2). Агранулярний ендоплазматичний ретикулум (3). Лізовані рештки бактерій (4). Збільшення х9000

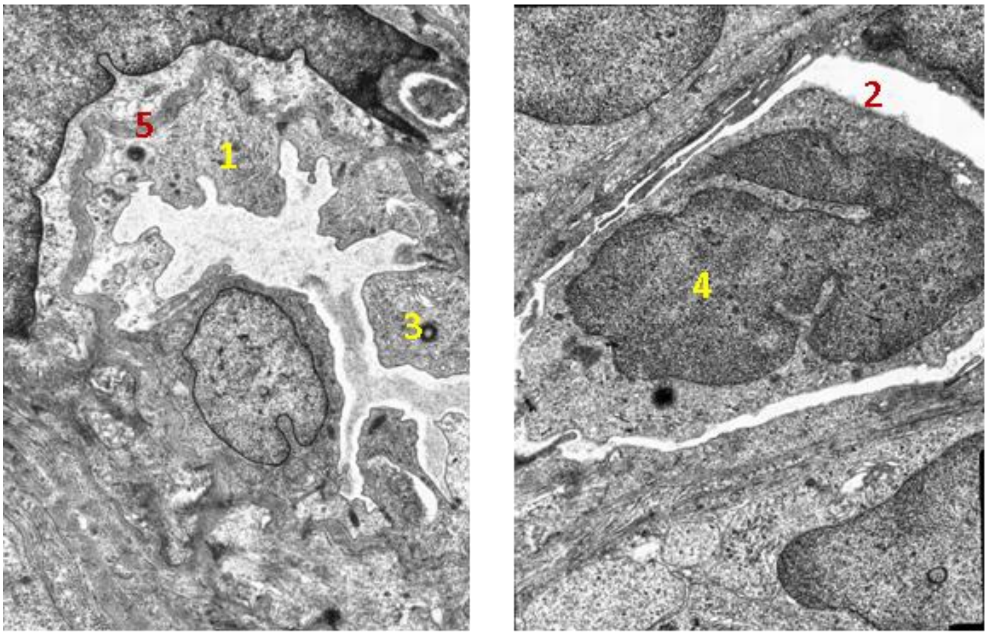


Рис.5.35 а,б Гемомікроциркуляторне русло МЛВ щура з ДФПГ після лікування вобензимом і поліоксідонієм. Електронограма. Прекапіляр (1). Капіляр (2). Центріолі (3). Лімфоцит (4). Внутрішня вистилка (5). Збільшення х8000

Аналогічні позитивні процеси ми спостерігали і в тканинах білої пульпи селезінки. А саме активацію білковосинтетичних процесів, про що свідчить наявність великої кількості активованих ядерець в лімфоцитах, ще більше підсилення гуморальної ланки імунної системи, за рахунок проліферації В-лімфоцитів та їх активної трансформації в плазматичні клітини (рис 5.36 а,б).

В цитоплазмі бластних клітин відмічається велика кількість центрілей, а в ядрах – ядерець, що говорить про активну проліферацію бластів, які не мають патологічних змін чи пошкоджень. В судинах гемомікроциркуляторного русла спостерігаються гранули гемосидерину, що є типовим для тканин селезінки (рис 5.37 а,б,в,г).

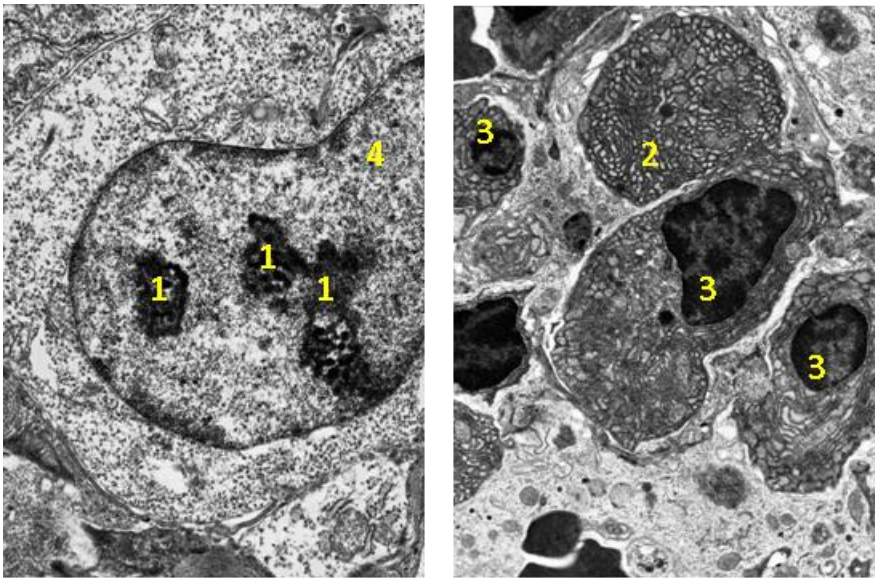


Рис.5.36 а,б Біла пульпа селезінки щура із ДФПГ після лікування вобензимом і поліоксідонієм. Електронограма. Ядерця (1). Плазматична клітина (2). В-лімфоцит (3). Т-лімфоцит (4). Збільшення х12000

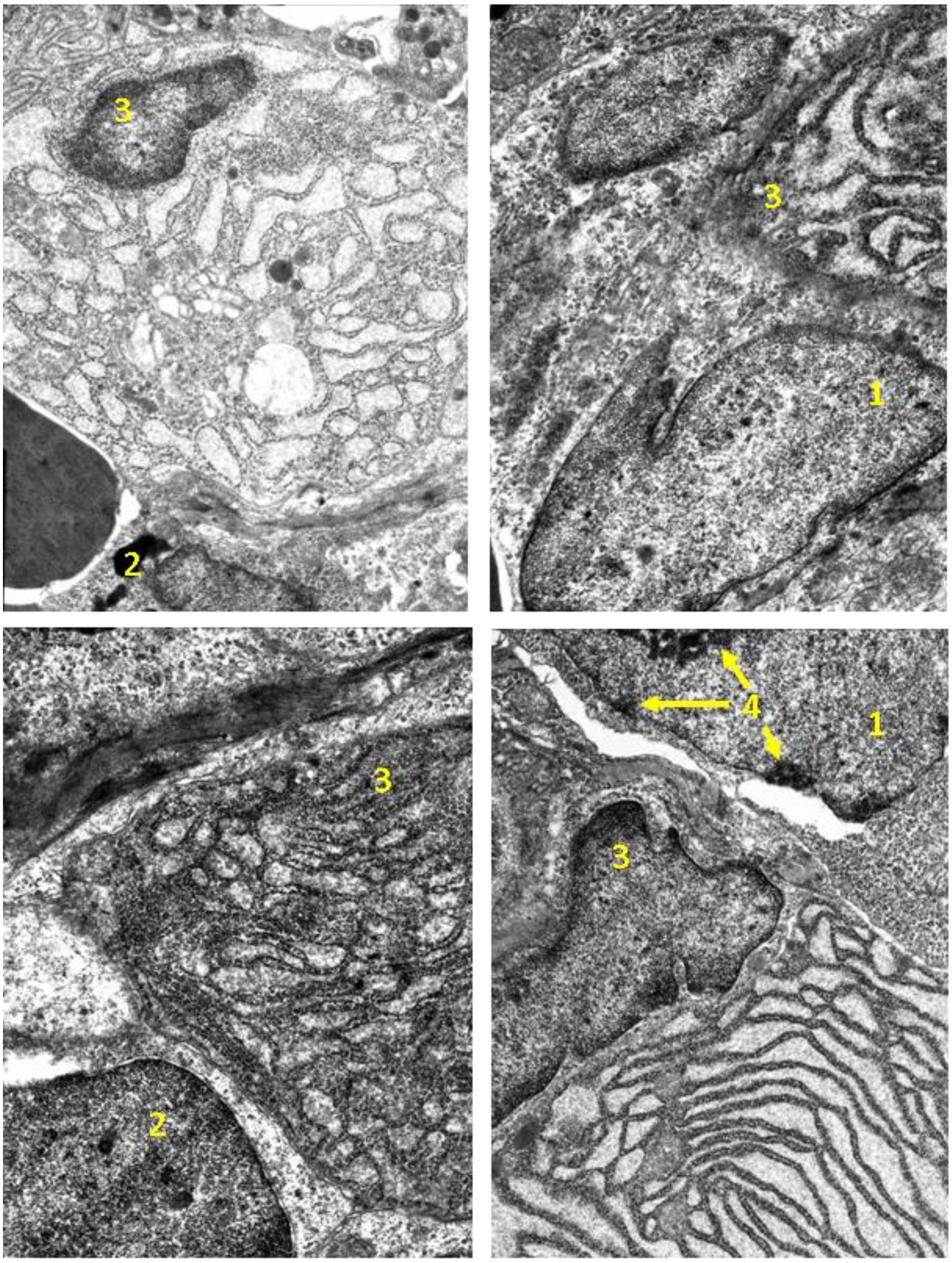


Рис.5.37 а,б,в,г Біла пульпа селезінки щура із ДФПГ після лікування вобензимом і поліоксідонієм. Електронограма. Проліферуючи лімфоцити (1). Гранули гемосидерину (2). Плазматичні клітини (3). Ядерця (4). Збільшення х8000

Таким чином, застосування комбінованого лікування вобензимом та поліоксідонієм, дозволило досягти кращої збереженості ультаструктури мезентеріального лімфатичного вузла та селезінки, в тому числі запобігти прогресуванню патологічних змін, а саме зупинити дегенаративно-дистрофічні процеси шляхом активації фагоцитозу, що дозволило елімінувати бактерії та чужорідні білкові антигени, які у великій кількості поступали із кишківника, стимулювало антитілоутворення, підвищеило стійкість мембран до цитотоксичних речовин, інгібувало перикисне окислення ліпідів, що має місце при запальних процесах. Крім того нормалізувались процеси виведення циркулюючих імунних комплексів, які відкладались у гемомікроциркуляторному руслі та проліферація імунокомпетентних клітин. Позитивні зміни дають підстави вважати таку комбіновану схему терапії доцільною, в якості імуномоделюючої терапії при допечінковій формі портальної гіпертензії, як в передопераційному періоді так після операцій портосистемного шунтування в комплексі з антибіотикотерапією.

5.3. Зміни показників імунного статусу у щурів в динаміці експериментальної портальної гіпертензії та при корекції імунного статусу вобензимом та поліоксідонієм

При порівнянні середніх рівнів імуноглобулінів різних класів з аналогічними показниками у контрольній групі виявлено вірогідне підвищення рівнів сироваткового Ig M та Ig A у щурів з допечінковою формою портальної гіпертензії через місяць та три місяці після операції. Після проведеного лікування вобензимом та поліоксідонієм рівні вищезазначених імуноглобулінів статистично достовірно наближуються до нормальних значень (таб. 5.2).

Таблиця 5.2. Концентрація сироваткових імуноглобулінів Ig G, Ig M, Ig A у щурів з допечінковою формою портальної гіпертензії, г/л

Група тварин	Ig G	Ig M	Ig A
Через 1 місяць	10,92±3,01	4,43±1,79 *	5,92±1,62**
Через 3 місяці	9,36±1,07	2,5±0,57 *	2,57±0,82*
Після лікування	8,95±0,67	2,07±0,37*	2,5±0,43**
Контрольна	8,90±0,40	1,30±0,05	1,14±0,07

*, ** *p<0,01 та p <0,001 відповідно порівняно з контрольною групою.*

За даними дослідження встановлено, що у щурів відмічається зниження абсолютної кількості лейкоцитів 3,75 ± 0,15 та 4,75 ± 0,05 x 10^9 через місяць та через три відповідно після моделювання ДФПГ. Це говорить про розвиток гіперспленізму, і ці зміни є аналогічними до таких у дітей. Крім того, відмічається тенденція до відносного зниження кількості Т-хелперів та Т-кілерів та відносне підвищення В-лімфоцитів, що свідчить про потужну антигенну стимуляцію імунокомпетентних клітин селезінки. Після лікування абсолютна кількість лейкоцитів наближається до нормальних знажень і становить 10,5 ± 1,2 у порівнянні із контрольними значеннями – 12,8 ±1,7. Спостерігається відновлення балансу між субпопуляціями лімфоцитів, за рахунок збільшення ефекторних клітин і регуляторних та зниження імуноглобулін синтезуючих клітин (таб.5.3).

Таблиця 5.3. Середні рівні субпопуляцій лімфоцитів у щурів з допечінковою формою портальної гіпертензії , %

Група тварин	CD4+ (Т-хелпери)	CD8+ (Т-супресори)	CD16+ (природні кілери)	CD22+ (В-лімфоцити)
Через 1 місяць	34,25±2,53*	22,75±3,11*	13,8755±1,89*	29,125±1,69*
Через 3 місяці	37,875±2,1	23,12±1,12	14,6255±1,3*	26±1,92*
Після лікування	39,25±1,58*	24,125±0,83	16,55±0,92**	24,75±1,66**
Контрольна	39,5±2,1	23,5±1,4	16,5±1,1	1,14±0,07

*, ** *p<0,05 та p <0,01 відповідно порівняно з контрольною групою.*

Згідно з даними нашого дослідження кількість ЦІК в плазмі у щурів з ДФПГ як через місяць так і через три після моделювання в 3 рази перевищувала контрольні значення. Це корелює з морфологічною картиною, яку ми спостерігали в тканинах селезінки та мезентеріального лімфатичного вузла, що характеризувалась відкладанням ЦІК в базальних мембранах судин та наявністю кишкових бактерій в крайових синусах. У відповідь на таке антигенне навантаження активізуються процеси фагоцитозу, на фоні відносного зниження фагоцитуючих клітин. Крім того, відмічається підвищення показників спонтанного НСТ-тесту, що говорить про бактеріальну природу та гострий період інфекційного процесу. Зниження фагоцитарного індексу говорить про зниження відсотку фагоцитуючих нейтрофілів в периферійній крові, що свідчить про клітинний імунодефіцит і неефективність імунологічних реакцій, що протікають при ДфПГ. Поглинальна здатність нейтрофілів характеризується незначним зниженням через 1 та 3 місяці, показники якої статистично достовірно наближаються до контрольних значень яка після застосування імунокоригуючої терапії (табл. 5.4).

Таблиця 5.4. Середні показники НСТ-тесту, фагоцитозу, ЦІК у щурів з допечінковою формою портальної гіпертензії

Група тварин	НСТ – тест, %	Фагоцитарний індекс, %	Фагоцитарне число	ЦІК
Через 1 місяць	24±3,01*	62± 0,8*	4,06±0,04*	145±3**
Через 3 місяці	18±0,8*	65±1,1*	5,19±1,2	120±2,5**
Після лікування	9±1,1*	80±2,1*	6±0,1	67±3**
Контрольна	10±1,3	89±3,5	7±0,07	50±5

**, ** p<0,05 та p <0,01 відповідно порівняно з контрольною групою.*

Таким чином, проведені імунологічні дослідження показали, що у щурів через 1 та 3 місяці після моделювання ДфПГ відмічаються зміни в імунному статусі аналогічні тим, що спостерігаються у дітей з ДФПГ, зокрема має місце напруження гуморальної ланки імунітету (Ig M, та Ig A) та фагоцитозу у відповідь на підвищенну кількість ЦІК, вторинний клітинний імунодефіцит із зниженням загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів та субпопуляцій лімфоцитів (CD4+, CD8+, CD16+). Після проведеного лікування імунологічні показники наближаються до контрольних значень, зникають явища гіперспленізму.

Одним із продуктів метаболізму мікрофлори кишківника є летючі жирні кислоти, які мають проходити ланцюг детоксикації в печінці, що є можливим при збереженій портальній перфузії і нормальній функції печінки, і які у разі накопичення в крові є токсичними метаболітами, що інгібують функцію деяких ферментів, призводять до перекисного окислення ліпідів, і в свою чергу до дестабілізації мембран. Отже підвищення їх вмісту є індикатором порушення або їх метаболізму в печінці або індикатором підвищенної активності кишкових бактерій. Результати газовохроматографічного дослідження жирнокислотного складу у щурів при ДФПГ та після лікування у щурів наведені у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5. Середні показники вмісту жирних кислот в плазмі щурів з допечінковою формою портальної гіпертензії, мкмоль/л

Група тварин	Олеїнова мононенасичена жирна кислота	Лінолева поліненасичена жирна кислота	Пальмітинова насичена жирна кислота	Ессенціальна ненасичена жирна кислота
Через 1 місяць	0,205±0,027*	0,167±0,05*	0,156±0,044*	0,160±0,03*
Через 3 місяці	0,178±0,016	0,128±0,061	0,135±0,014*	0,118±0,088
Після лікування	0,102±0,053*	0,027±0,009*	0,078±0,007*	0,035±0,019*
Контрольна	0,085±0,002	0,009± 0,002	0,034±0,01	0,05±0,01

** р<0,05 порівняно з контрольною групою.*

Результати дослідження показують достовірне підвищення концентрації ЛЖК в периферійній крові через місяць та три місяці після моделювання ДФПГ, що говорить саме про підвищення вмісту токсичних метаболітів мікрофлори кишківника, так як при цій моделі зберігається часткова портальна перфузія печінки. Після проведеного лікування концентрація ЛЖК знижується та наближається до нормальних значень.

Отримані нами результати морфологічних та серологічних досліджень у щурів розкривають глибинні механізми розвитку імунологічних змін, які спостерігаються у дітей при ДфПГ, що дало змогу підібрати адекватну імунокоригуючу терапію та випробувати її в експерименті. Таким чином, основними чинниками, що спричиняють імунологічні порушення при ДфПГ є потрапляння в системний кровотік кишкової мікрофлори та продутів її метаболізму через пошкодженне гемодинамічною перебудовую гемомікроциркуляторне русло кишківника та лімфогенним шляхом через лімфатичні вузли минаючи ланцюг детоксикації в печінці. В свою чергу така антигенна стимуляція є причиною активації В-лімфацитів з їх перетворенням в плазматичні клітини і синтезом антитіл, активації фагоцитозу, в якому беруть участь ретикулоендотеліальні клітини селезінки та мезентеріальних лімфатичних вузлів. Наявність великої кількості циркулюючих імунних комплесів що утворилися, осідає на базальних мембранах капілярів селезінки та лімфатичних вузлів, що гальмує нормальні обмінні процеси через мембрани, крім того пошкодження мембран поглиблюється процесами перекисного окислення ліпідів, яке індукується цитотоксичними метаболітами бактерій, індикатором якого є підвищений рівень летючих жирних кислот. У вогнищах периваскулярного запалення в тканинах органів імунної системи запускається процеси апоптозу баластних клітин та фагоцитів. Ще одним патологічним чинником є вторинний клітинний імунодефіцит, внаслідок гіперспленізму, що є причиною кількісної недостатності нейтрофільних лейкоцитів та субпопуляції лімфоцитів – Т-кілерів. Імунопатологічний процес допомагає розірвати застосування імунокоригуючої терапію, спрямованої на усунення вищезазначених чинників. Тому нами було запропоновані препарати вобензим, ферментний препарат із протизапальною дією, що підвищує цитотоксичність нейтрофілів та поліоксидоній дезінтоксикаційний препаратт, що підвищує стійкість клітинних мембран від цитотоксичної дії бактеріальних метаболітів, підвищує вироблення імуноглобулінів та активізує процеси фагоцитозу, що є провідним захисним механізмом при бактеріальних інфекціях.

Результати дослідження наведені в даному розділі опубліковані в Збірник тез XXIII з’їзду хірургів України (Київ, 2015), Хирургия. Восточная Европпа; Український науково-медичний молодіжний журнал. – Київ, 2014. –№4., С. 77-78; Вісник морфології 2015, Том 21, №1, стор. 26-30; Світ медицини та біології. – 2014. - №4 (47), стор. 111-115; Український науково-медичний молодіжний журнал. – Київ, 2012. – Спеціальний випуск №3. – С.67; Український науково-медичний молодіжний журнал. – Київ, 2011. – №1. – С.183., Світ медицини та біології. – 2014. - №4 (47), стор. 111-115., Abstract book of 20-th European Congress of Paediatric Surgeons Association.- 2019, p.76.

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Протягом останніх років спостерігається логарифмічний прогрес у вивченні портальної гіпертензії, як в області клінічного ведення, так і в області патобіології. Наприклад, впровадження бета-адреноблокаторів у якості первинної та вторинної профілактики варикозу, ендоскопічне лігування варикозно розширених вен стравоходу, лікування гострих кровотеч. З наукової точки зору такі відкриття, як вивчення ролі зірчастих клітин печінки, виявлення скорочувальної функції синусоїдальних ефекторних клітин та розуміння ролі оксиду азоту як ключового посередника судинних реакцій забезпечили клітинну основу для розуміння патогенезу портальної гіпертензії. Проте, ці відкриття та досягнення в галузі лікування є лише верхівкою айсберга в області вивчення принципів патогенезу та лікування портальної гіпертензії.

Виживання дітей з портальною гіпертензією покращилося протягом останнього десятиліття завдяки суттєвому поліпшенню як медикаментозної, так і хірургічної терапії. Ці досягнення включають прогрес у фармакологічному контролі гострої кровотечі при портальній гіпертензії та поліпшення ефективності і безпеки ендоскопічних методів лікування варикозного розширення вен. Однак, незважаючи на ці зміни, істотне місце у дітей з ДфПГ займає портосистемне шунтування.

В нашій роботі, ми вивчали найбільш поширену форму портальної гіпертензії у дітей, що виникає у випадку пресинусоїдальній обструкції.ЇЇ етіологічними чинниками можуть бути інфікування пупочної вени у новонароджених, яке виникає при катетеризації пупочної вени чи без неї, з подальшим тромбозом ворітної вени. Інфекція може поширюватися від пупкової вени до лівої гілки ворітної вени, і в кінцевому підсумку веде до флебіту і наступного тромбозу. Також були виявлені аналогічні інфекції у дітей старшого віку, такі як перфоративний апендицит, первинний перитоніт та запальне захворювання кишечника. Іншими сприятливими факторами можуть бути інфекції жовчних шляхів або холангіти. Вроджені аномалії, що обумовлюють гіперкоагуляцію відіграють значну роль у "спонтанному тромбозі" в дитинстві. Повна оцінка системи згортання повинна бути проведена в кожному конкретному випадку, із спрямуванням уваги на мутацію фактора V Лейдена, протеїну C, протеїну S і дефіциту антитромбіну III. Крім того, поліцитемія у неонатальному періоді може призвести до вторинного тромбозу, особливо при наявності дегідратації або системної інфекції та флебіту. Zong-fang L.I. ін запропонували, що мальформації під час ембріогенезу, що призводять до утворення звивистих, погано розвинених портальних вен можуть бути причиною первинної ДфПГ або сприяють підвищеному ризику тромбозу [202]. Вроджені анатомічні аномалії можуть включати в себе утворення клапанів та перепон в системі портальної вени, що призводять до обструкції. Ця гіпотеза підтверджується тим, що у дітей з ДфПГ без постнатальної причини інші вроджені аномалії зустрічаються у 40% порівняно з дітьми з певною етіологією, такими як катетеризація пупкової вени, у яких частота досягає лише 12%. Пресинусоїдальна обструкція також може бути результатом вродженого фіброзу печінки, шистосомозу, гепато-портального склерозу та рідкісних випадків, коли підвищений портальний тиск виникає внаслідок вродженої або набутої артеріовенозної нориці. Незважаючи на ретельну оцінку, більше половини випадків ДфПГ не мають визначеної причини.

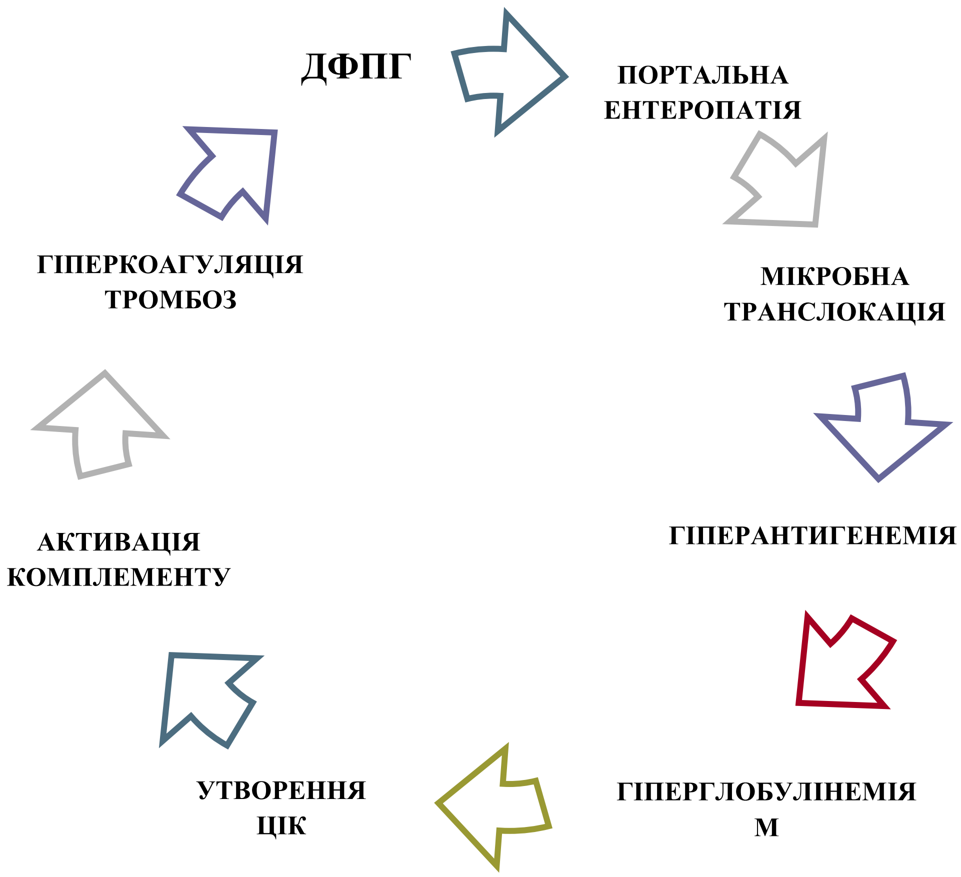
Проведені імунологічні дослідження показали, що у дітей з ДфПГ має місце напруження гуморальної ланки імунітету та вторинний клітинний імунодефіцит. Ключову роль у запуску каскаду імунологічних реакцій відіграє гіпрантигенемія за рахунок транслокації кишкової флори внаслідок портальної ексудативної ентеропатії. Ліпополісахариди – основні антигени кишкових граммнегативних бактерій виклиеають тимуснезалежну поліклональну активацію В-лімфоцитів. Імуноглобуліни є потужними опсонінами, які покращують фагоцитарну функцію макрофагів, що ми і бачимо по результатам НСТ тесту та фагоцитозу. Крім того, у пацієнтів з ДфПГ формується функціональна аспленія – дисфункція селезінки, коли вона не виконує функції кліренсу бактерій, що потребує низку заходів для запобігання інвазивних бактеріальних захворювань – вакцинопрофілактики, хіміопрофілактика та рекомендацій по способу життя (додаток 2). Хибне коло при ДфПГ виглядає наступним чином:

ДфПГ → портальна ентеропатія → мікробна транслокація → гіперантигенемія → Т-незалежна поліклональна активація В-лімфоцитів → гіперглобулінемія М → крупні пентамерні молекули створюють імунні комплекси які відкладаються у вигляді депозиту → активується система комплементу та макрофаги для елімінації циркулюючих імунних комплексів → посилення хемотаксису → посилення нейтрофільної активності → дегрануляція базофілів → активація систем згортання крові → тромбоз (не дивлячись на тромбоцитопенію) → посилення запалення і пошкодження тканин → ДфПГ (рис. 3.11).

Розірвати патологічне коло можна хірургічним шляхом – зниження тиску у системі ворітної вени призводить до зменшення ексудативної ентеропатії.

Рисунок 6.1

Хибне коло при у пацієнтів з допечінковою формою портальної гіпертензії



Водночас, ведення таких комбінованих імунодефіцитів має проводитись за участю імунолога у відповідності до протоколу. До операції, необхідне проведення дезінтоксікаційної терапії, призначення сорбентів та ферментів, хіміопрофілактика антибактеріальними та протигрибковими препаратами з метою селективної деконтамінації кишківника і зниження антигенного навантаження на організм та профілактики гнійно-септичних ускладнень, враховуючи чутливість та госпітальну інфекцію (цефалоспорини III покоління орально чи в/в та флюконазол, для профілактики фунгемії та мукозального кандидозу). Заборонено призначення пробіотиків пацієнтам з нейтропенією та порушенням бар'єрної функції кишківника у зв'язку з високим ризиком мікробної транслокації з наступним розвитком бактеріємії, лактобацилярного сепсису і біфідобактерійного менінгіту. Виправданим є призначення лактулози. Крім того, при важкій нейтропенії пацієнтам показана ізоляція в стерильні бокси та заборона проведення в/м ін'єкцій.

Надлишок середньомолекулярних ЦІК є свідченням гіперантигенемії у поєднанні з поліклональною активацією В-лімфоцитів. В результаті протікають імунокомплексні реакції (феномен Артюса). Циркулюючі імунні комплекси, особливо середнього розміру, формуються з надлишком антигену і є причиною низки послідовних імунних реакцій, які викликають імунокомплексні хвороби. Отже, можна розглядати ЦІК та гіперглобулінемію М як біологічний маркер мікробної транслокації та антигенемії.

Для нормалізації рівня імуноглобулінів та НСТ – тесту можливе застосуванням системної ензимотерапії (вобензим), сорбентів (ентеросгель) та поліоксидонію. Цей препарат має імуномодулюючу дію (підвищує кілінг бактерій без активації фагоцитозу), дезінтоксікаційну дію (підвищує імунорезистентність організму до бактерій). Антитоксична дія поліоксидонію не є результатом стимуляції імунних механізмів, а визначається високомолекулярною природою препарату, його вираженими адсорбційними властивостями. Поліоксидоній підвищує стійкість мембран клітин до цитотоксичної дії, знижує токсичну дію лікарських препаратів та хімічних речовин.

Порівнюючи два типи шунтування - імунологічні показники хворих після сплено(супра)реального шунтування статистично достовірно є більш наближеними до вікових норм у порівнянні із показниками у хворих після мезентерикокавального шунтування. Оперативне лікування суттєву не покращує (не зменшує навантаження) стан імунної системи дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії. Імунокорегуюча терапія хворим після після мезентерикокавального та сплено(супра)реального шунтування має бути направлена на зменшення антигенного впливу на організм (ферменти, сорбенти та антибіотики) та на покращення кілінгу бактерій та дезінтоксикацію (поліоксидоній).

Отримані нами результати морфологічних та серологічних досліджень у щурів розкривають глибинні механізми розвитку імунологічних змін, які спостерігаються у дітей при ДфПГ, що дало змогу підібрати адекватну імунокоригуючу терапію та випробувати її в експерименті.

Загалом, збір анамнезу та обстеження таких хворих повинні зосереджуватись на виявленні факторів, що спричиняють розвиток тромбозу портальної вени. Гіперкоагуляцію та її ускладнення слід шукакти у пацієнтів та у членів їх родин, так як білкові аномалії є спадковими. Обов’язковими мають бути обстеження направлені на підтвердження наявності портальної гіпертензії та дослідження портальної анатомії. В першу чергу це ультрозвукова діагностика, яка може визначити наявність хронічного захворювання печінки і визначити прохідність та характеристику кровотоку у портальній венозній системі. Допплерівське картування може відображати як напрямок кровотоку так і ступінь гепатопетальності, що співвідноситься з ризиком варикозної кровотечі. Гілки портальної системи досліджуються на предмет тромбозу селезінкової вени або розповсюдженого тромбозу портальної системи. Магнітна резонансна ангіографія або комп’ютерна топографія з контрастуванням, які замінили мезентеріальну ангіографію, проводяться для визначення анатомії портальної системи для визначення типу порто-системного шунтування.

Крім того, виконується фіброезофагодуоденоскопія, що є найбільш точним та надійним методом виявлення варикозно розширених вен стравоходу та шлунку, які можуть бути джерелом гострої шлунково-кишкової кровотечі. Це особливо корисно при гострій кровотечі, де одна третина пацієнтів може мати кровотечу внаслідок портальної гіпертензивної гастропатії або виразки шлунка / дванадцятипалої кишки. Також, завдяки цьому методу можна оцінити ризик кровотечі, а саме виявити ознаки, такі як великі варикози, "червоні плями" над варикозами, що являють собою слабкі телеангіектази що представляють слабку телеангіектазу у підслизовому шарі та портальну гіпертензивну гастропатію. Ендоскопія також використовується для початкового лікування при виявленні гострої кровотечі з варикозно розширених вен. Біопсія печінки використовується з метою диференційної діагностики внутрішньопечінкової форми портальної гіпертензії, виявлення етіології хронічної хвороби печінки, для визначення подальшої лікувальної тактики або необхідності трансплантації печінки.

Рішення про проведення фармакологічного, ендоскопічного або хірургічного лікування портальної гіпертензії повинно грунтуватися на клінічному перебігу захворювання та на можливості виникнення небезпечних для життя ускладнень. Прогноз при портальній гіпертензії пов'язаний з первинною її етіологією. Загальноприйнятим є положення, що у пацієнтів з ДфПГ ризик гострої варикозної кровотечі зменшується з віком, одночасно з розвиток спонтанних портосистемних шунтів. Цей постулат був основним аргументом на користь консервативного ведення гострих кровотеч у цих пацієнтів. Використовувались ендоскопічні методи облітерації варикозних вен стравоходу, очікуючи на розвиток сприятливих ретроперитонеальних і перипанкреатичних колатералів. Проте, вивчаючи клінічний перебіг ДфПГ Lykavieris та співавтори знайшли мало доказів на користь цієї теорії. Їх спостереження за 44 хворими протягом 8 років після дванадцятого дня народження показали, що ризик кровотечі збільшувався з віком від 49% у 16 років до 76% у віці 24 років. Діти, які зазнали кровотечі до досягнення 12 років мали значно більшу ймовірність кровотечі у віці 23 років, у порівнянні з тими, хто не кровив до 12 років (93% проти 56%; $p = 0{,}007$). При варикозах II або III ступеня, ризик кровотечі становив 60% у віці 18 років і 85% у віці 23 років, у порівнянні з пацієнтами, які не мають варикозно розширених вен стравоходу або варикозу I ступеня у віці 12 років, у яких не було епізодів кровотеч. Цей високий рівень кровотеч у підлітковому віці та ранньому зрілому віці зумовлює припущення, що ці ускладнення з часом неминуче зменшуються, і пацієнти з підвищеним ризиком кровотеч можуть бути ідентифіковані для попереднього ефективного лікування.

Аналогічний висновок був досягнутий Orloff та іншими, які за час своєї 40-річної практики відзначили, що 42 з 94 дорослих пацієнтів, яким були проведені операції портосистемного шунтування з приводу тромбозу портальної вени мали епізоди кровотеч у дитинстві. В цьому дослідженні зазначається, що до портосистемного шунтування у пацієнтів було виявлено в середньому 5,4 епізоди кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу та шлунку. Переконливих даних, що підтвердили би теорію «переростання» з віком портальної гіпертензії та її ускладнень не виявлено, хоча концепція і досі зберігається.

Особливості гемодинамічної перебудови при ДфПГ у дітей схожі на такі у дорослих. У відповідь на підвищений портальний тиск розвиваються колатералі, які з'єднують портальну судинну систему високого тиску з системним кровообігом з низьким тиском. Найбільш часто колатералі виникають у стінці стравоходу, де відбувається сполучення короткої та коронарної вен шлунку із езофагеальним венозним сплетенням, яке в свою чергу з’єднується з міжреберними венами, v. azygos та v. hemiazygos. Оскільки портальний тиск підвищується, розвивається варикозне розширення в області цього сплетення і стає місцем найбільшого ризику масивної кровотечі. Менш ризикованою зоною стає реканалізована пупкова вена і вени черевної стінки, утворюючи голову медузи, нижні ректальні гемороїдальні вени, а також в заочеревинному просторі навколо підшлункової залози та дванадцятипалої кишки. Найбільш сприятливими є колатералі, що розвиваються навколо підшлункової залози, дванадцятипалої кишки та лівої нирки, це так звані "спонтанні" сплено-ниркові шунти. Вважається, що у кінцевому підсумку колатералі зменшують венозний тиск у портальній системі, однак вони не мають великої гемодинамічної значщості.

Позитивний ефект від поступового розвитку колатералей, що зв'язують портальний та системний кровотік, зводиться нанівець розвитком гіпердинамічного кровообігу. Портальна гіпертензія пов'язана з дисфункцією вегетативної нервової системи, за рахунок надлишку циркулюючих цитокінів, що ведуть до тахікардії, зменшення системного і спланхнічного судинного опору, вторинного до вазодилатації, збільшення об'єму плазми, збільшення серцевого викиду, а згодом збільшення притоку у портальну систему.

Поєднання зростаючого портального притоку та венозного відтоку, обструкції і утворення колатерального кровообігу призводять до багатьох ускладнень, пов'язаних з портальною гіпертензією. Поверхневі варикозні вени, особливо в області стравоходу та шлунку, і в меншій мірі ті, що знаходяться в дванадцятипалій кишці, товстому кишечнику або прямій кишці, схильні до розриву і кровотечі. Крім того, артеріовенозні комунікації між слизовою оболонкою та розширеними прекапіллярами в стінці шунку призводять до судинної ектазії або застійної портальної гастропатія, що значно сприяє ризику кровотеч з боку шлунку.

Найбільш загрозливим для життя ускладненням портальної гіпертензії є шлунково-кишкова кровотеча. Незалежно від місця та механізму, початкова терапія спрямована на відновлення об’єму циркулюючої крові та при необхідності кровозаміщення. Назогастральний зонд має бути поставленим для підтвердження, що джерелом кровотечі є верхній шлунково-кишковий тракт та для евакуації крові з шлунку. Призначаються блокатора Н2 гістамінових рецепторів або інгібітор протонної помпи, щоб знизити ризик подальшої кровотечі із шлункових ерозій. У пацієнтів з печінково-синтетичною дисфункцією та коагулопатією, введення вітаміну К та свіжезамороженої плазми або кріопреципітату, а також тромбоцитів при наявності тромбоцитопенії також буде необхідним. Необхідним є відновлення адеватного об’єму рідини, однак перевантаження від надмірного переливання або введення кристалоїдів є контрпродуктивним, оскільки це веде до подальшого збільшення тиску у портальному руслі та продовження кровотечі.

Наші результати підтверджують, що операції портосистемного шунтування ефективно запобігають кровотечі з варикозно-розширених вен, зменшують ступінь гіперспленізму, про що свідчить підвищення рівня тромбоцитів.

Перспективним є напрямок дослідження категорії пацієнтів із мезопортальними шунтами, які не були включені під час набору клінічної групи для дисертаційної роботи.

Так, згідно рекомендацій консенсусу Baveno VI пацієнтам із ДфПГ рекомендується Rex-шунт для профілактики кровотечі із варикзно-розширених вен стравоходу та шлунку [59].

Lautz та інші в 2013 році опублікували одну з найбільших серій дітей з ідіопатичною ДфПГ, де повідомляють про високу ефективність у профілактиці шлунково-кишкових кровотеч саме мезопортальних анастомозів (96%). У всіх пацієнтів, у кого були виконані мезопортальні шунти у віддаленому післяопераційному періоді не відмічалось кровотеч із флебектазій стравоходу та шлунку. Крім того, відмічався ріст рівня тромбоцитів і залишається ризик коагулопатії в бік гіпреркоагуляції, що є патофізіологічними наслідками ДфПГ, що ми показали і в наших дослідженнях [104,200]. Так 2003 році Mack і співавт довели відновлення внутрішньопечінкового портального венозного потоку після операцій мезопортального шунтування, чим коригували коагуляційні аномалії [112,203]

Лейкоцити залишаються єдиним показником, який не показав статистичних відмінностей, навіть незважаючи на збільшення їїрівні вперші місяці після операції, що корелює з нашими дослідженнями. Інші дослідження, такі як Domínguez та інші в 2017 році, повідомили ті ж результати [64], в зв’язку чим на нашу думку фармакокорекція запропонована в нашому дослідженні є єдиним методом лікування вторинного клітинного імунодефіциту та інших імунологічних порушень детально вивечних у данному рукописі.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні вирішено актуальне хірургічне завдання дитячої хірургії – покращення результатів хірургічного лікування дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії на основі оцінки клініко-імунологічних та морфофункціональних змін до та після операцій портосистемного шунтування.

1.Допечінкова форма портальної гіпертензії у 100% дітей супроводжується вторинним клітинним імунодефіцитом і нейтропенією, і у 76% -напруженням гуморальної ланки імунітету та функціональною аспленією.

2.Після операцій сплено(супра)ренального шунтування у дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії імунологічні показники статистично достовірно більш наближені до вікових норм, у порівнянні із такими після мезентерикокавального шунтування ($p<0,05$).

3.Як селективне так і неселективне порто-системне шунтування повністю не корегує імунологічні зміни в післяопераційному періоді у дітей з допечінковою формою портальної гіпертензії.

4.В динаміці формування допечінкової форми портальної гіпертензії ключову роль у запуску каскаду імунологічних реакцій відіграє гіперантигенемія за рахунок транслокації кишкової мікрофлори та продуктів її метаболізму в системний кровотік через пошкоджене гемомікроциркуляторне русло кишечника та через лімфатичні вузли, минаючи ланцюг детоксикації в печінці. Ще одним патологічним чинником є гіперспленізм, що є причиною кількісної недостатності нейтрофільних лейкоцитів та субпопуляції лімфоцитів.

5.Комбінація ензимних препаратів та азоксімер броміду при допечінковій формі портальної гіпертензії дозволяє запобігти змінам ультраструктури мезентеріальних лімфатичних вузлів і селезінки, та ефективно зупинити дегенаративно-дистрофічні процеси в них.

6.Запропонована схема фармакокорекції у 90% експериментальних тварин активізує фагоцитоз, який дозволяє елімінувати бактерії та чужорідні білкові антигени, підвищити стійкість мембран до цитотоксичних речовин та інгібувати перикисне окислення ліпідів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аверин В.И. Хирургические методы лечения портальной гипертензии у детей / В.И.Аверин, А.В.Заполянский // Новости хирургии. – 2009. - №17(2). – С.65-72.
2. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Автандилов Г. Г. // Москва: Медицина, 2002. – 240с.
3. Бойко В.В. Портальная гипертензия и ее осложнения / В.В.Бойко, В.И.Никишаев, В.И.Русин и др. – Х.: ФОП Мартиняк. - 2008. – 335 с.
4. Гарбузенко Д.В. Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии / Д.В. Гарбузенко // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2010. - Т. XX, №2. - С. 4-12.
5. Годік О. С. Повторні оперативні втручання в лікуванні портальної гіпертензії у дітей: дис. канд. мед. наук. / О. С. Годік // – Київ, 2014. – 132 с
6. Гланц С. А. Медико-биологиеская статистика / С. А. Гланц // М.: Практика. - 2004. – 462 с.
7. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Г.Н. Дранник // К.:000 «Полиграф плюс», 2006-482с.
8. Джума К.А. Спосіб оцінки ліпідних порушень у тканинах експериментальних щурів при синдромі портальної гіпертензії. / К.А.Джума, С.М. Чухрай, Т.С. Брюзгіна, Р.С. Довгань, В.В. Ліходієвський, О.О.Шумейко // Пат. 69539 U, Украї-на(UA), МПК A61B17/00. Бюл.№8, 2012р.
9. Дубровін О.Г. Безпосередні результати мезокавального шунтування у хірургічному лікуванні портальної гіпертензії у дітей. /О.Г.Дубровін, О.С.Годік, В.П.Сoручан, Л.Є.Янович // Клінічна хірургія. – 2016. - №7. – С.21-23.
10. Дубровін О.Г. Спосіб моделювання допечінкової форми портальної гіпертензії у щурів / О.Г. Дубровін, П.Л. Бик П.Л., К.А. Джума, Р.С. Довгань, В.П. Притула, О.С. Годік, В.М. Ліходієвський, С.М. Чухрай С.М.// Пат. 69539 U, Україна(UA), МПК A61B17/00. Бюл.№8, 2012.

11. Калита Н.Я. Коррекция вторичного гиперспленизма в хирургии портальной гипертензии / Н.Я. Калита, К.И. Буланов, О.Г. Котенко // Вестник хирургии. – 1991. - №3. - С.137-139.

12. Калита Н.Я. Патогенез вторичного гиперспленизма при портальной гипертензии / Н.Я. Калита, К.И. Буланов, О.Г. Котенко // Врачебное дело. – 2000. - №11.- С.60-63.

13. Коржевский Д.Э. Основы гистологической техники/ Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. // Санкт–Петербург: Спецлит, 2010. – 95 с.

14. Короткий В.Н. Лечение при различных вариантах смешенной формы портальной гипертензии / В.Н. Короткий, В.В.Теплый // Хирургия. – 1999. - №11. - С.81-83.

15. Котенко О.Г. Кровообращение печени при ее цирозе с синдромом портальной гипертензии / О.Г. Котенко // Клінічна хірургія. - 2001. - №11-12. - С17.

16. Котенко О.Г. Особенности портального кровообращения у больных с варикозным расширением вен пищевода и желудка при циррозе печени / О.Г. Котенко // Клінічна хірургія 1998. - №9-10. С.17-20.

17. Кривченя Д.Ю. Диагностика портальной гипертензии в детском возрасте / Д.Ю. Кривченя, А.Г. Дубровин, В.П. Притула, А.А. Гришин и др. // Клиническая хирургия. – 2008. - №3. - С.17-19.

18. Мансуров Х.Х. Портальная гипертензия: патофизиология, классификация, диагностика и тактика ведения больных / Х.Х. Мансуров // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2007. - №3. - С.67-72.

19. Павлова И.Е Влияние спленектомии на состояние иммунной системы у больных с синдромом портальной гипертензии: отдаленные результаты / И.Е. Павлова // Вестник санкт-петербургского университета. – 2007. - №3. - С. 11.

20. Пат. 33672 U, Україна(UA), G09B 23/28. Спосіб моделювання внутрішньопечінкової портальної гіпертензії / Бойко В.В., Авдосьєв Ю. В., Зайцев В.Т., Григоров Ю.Б. // Бюл. № 1, 2001 р.

21. Разумовский А.Ю. Хирургическое лечение портальной гипертензии у детей /А.Ю.Разумовский, В.Е.Рачков // М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». - 2012. - 480 с.

22. Саенко В.Ф. Диагностика и лечение острого кровотечения в просвет пищеварительного канала / В.Ф. Саенко, П.Г. Кондратенко, Ю.С. Семенюк и др. // Ровно. - 1997. - 384 с.

23. Соручан В.П. Ефективність хіркургічного лікування портальної гіпертензії у дітей раннього віку. / В.П. Соручан //Записки практичного лікаря. – 2016. – 5(80). – С.86-89.

24. Усеинов Э. Б. Проблемы послеоперационных гнойно-септических осложнений при травме живота с повреждениями селезенки в свете иммунных нарушений / Э. Б. Усеинов, А. Ф. Исаев, М. В. Киселевский и др. // Хирургия. – 2006. – № 2. – С. 69–72

25. Чухрай С.М. Спосіб визначення змін ліпідного метаболізму у тканинах експериментальних щурів при синдромі портальної гіпертензії / С.М. Чухрай Т.С. Брюзгіна, К.А.Джума, М.В. Лащенко, Р.С. Довгань, Т.П. Куфтирева // Пат. 80463 U, Україна(UA) МПК G01N 33/00. Бюл.№10, 2013.

26. Abd El-Hamid N. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: king's college hospital experience. / N.Abd El-Hamid, R.M.Taylor, D.Marinello // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2008. - №47. – P.630–634.

27. Adami M.R. Noninvasive methods of predicting large esophageal varices in children with intrahepatic portal hypertension. / C.O. Kieling, F.P. Schwengber, V.N. Hirakata, S.M.G. Vieira. // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2018. - 66(03). – P. 442–446.

28. Agustyn M. Pre- and postoperative imaging of the rex shunt in children: what radiologists should know cordenas / M.Agustyn, M.Epelman, K.Darge, B.Elizabeth, R.Sudha, A.Anupindi // AJR. – 2012. – Vol.198 - P.1032–1037.

29. Ahmadi O. Interstitial cells of Cajal are present in human extrahepatic bile ducts / O.Ahmadi, L.Nicholson, M.Gould, A.Mitchell, M.Stringer // J Gastroenterol Hepatol. - 2010. – Vol. 25. – P.277–285.

30. Alatery A. Presentation of cell-associated virus antigens by spleen macrophages is influenced by their differentiation state / Alatery A. Siddiqui S., Chan M., Kus A., Petrof E., Basta S. // Cross Immunol Cell Biol. – 2010. – Vol. 88. - P.3-12.

31. Aleksandar L. Sretenovic Warren shunt combined with partial splenectomy for children with extrahepatic portal hypertension, massive splenomegaly, and severe hypersplenism. // Surg Today. – 2013. - №43. – P.521–525.

32. Aleksandar L. Warren shunt for children with extrahepatic portal hypertension, massive splenomegaly, and severe hypersplenism // Sretenovic Surg Today. – 2012. – Vol.12. – P.458-467.

33. Aliev Makhmud M. Renal blood flow before and after portosystemic shunt in children with portal hypertension. / M. M. Aliev, Z.R.Yuldashev, S.A. Gulnara, G.A. Yusupaileva // Pediatr Surg Int. – 2014. - № 30. – P.295–299.

34. Aller M. The Interstitial lymphatic peritoneal mesothelium axis in portal hypertensive ascites / M.Aller, I.Prieto, S.Argudo, F.Vicente, L.Santamar, M.Miguel, J. Arias // International Journal of Inflammation. – 2010. – Vol.5. – P.18-23.

35. Aller M.A. Portal hypertensive cardiovascular pathology: The rescue of ancestral survival mechanisms? / M.A. Aller, N. Heras, J. Blanco-Rivero, J.-I. Arias, V. Lahera, G.Balfagyn, J. Arias // Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. – 2012. - №36. – P.35—46.

36. Alvarez A. Long-Term Results after Diversion Surgery in Extrahepatic Portal Vein Obstruction. / A.Alvarez, T.J. Paloma, M. Dore, J. Gomez, A. Sánchez Galán, A. Vilanova-Sánchez, A. Jose Luis Encinas // European Journal of Pediatric surgery. – 2018. – 3 (15). – P.67-76.

37. Bajaj J.S. Coagulation profile and platelet function in patients with extrahepatic portal vein obstruction and non-cirrhotic portal fibrosis. / J.S.Bajaj, J.Bhattacharjee, S.K. Sarin // J Gastroenterol Hepatol. – 2001. - №16. – P.641-646.

38. Bambini D.A. Experience with the Rex shunt (mesenterico-left portal bypass) in children with extrahepatic portal hypertension. / D.A.Bambini, R.Superina, P.S.Almond et al. // J Pediatr Surg. – 2000. - №35. – P.13-18.

39. Besa C. Portal biliopathy: a multitechnique imaging approach. / C.Besa, J.P.Cruz, A.Huete, F.Cruz // Abdom Imaging.- 2012. -№ 36. – P.83-90.

40. Besa Juan C. Portal hypertension / C. Besa Juan, F.Cruz // Abdom Imaging. – 2013. – Vol.37 (83). – P.90.

41. Blum K. Lymphocyte numbers and subsets in the human blood. Do they mirror the situation in all organs? / K.Blum, R.Pabst // Immunol Lett. – 2007. – Vol.108. – P.45-51.

42. Botha J.F. et al Portosystemic shunts in children: a 15-year experience. / T.B.Lautz, L.A.Keys, J.C.Melvin, J. Ito // J Am Coll Surg. – 2004. - №199. – P.179–185.

43. Botha J.F. Portosystemic shunts in children: single centre experience // J Hepatol. – 2003. - №38(4). – P.222-28.

44. Brig J.K. Banerjee Portal hypertension. Medical journal armed for ces india. – 2012. -№68. – P.276 – 279.

45. Burke C. Creation of a percutaneous mesocaval shunt to control variceal bleeding in a child / C.Burke, G.A. Taylor, E.J. Ring, K.Robert, Jr.Kerlan // Pediatr Radiol. – 2013. -№43. – P.1218–1220.

46. Caulfield J.B. Effects of varying the vehicle in tissue fixation // J. Biohys. Biochem. Cyt. 1957. - Vol.3. P.827–830.

47. Cazals-Hatem D. Obliterative portal venopathy: portal hypertension is not always present at diagnosis. / D.Cazals-Hatem Hillaire, S.Rudler et al. // J Hepatol. – 2011. – Vol. 54(3). – P.455–461.

48. Chaves I.J. Pre- and postoperative imaging and interventions for the meso-Rex bypass in children and young adults / I.J.Chaves, C.K.Rigsby, S.E.Schoeneman et al. // Pediatr Radiol. – 2012. – Vol.42. –P.220-32.

49. Chawla Y. Intrahepatic portal venopathy and related disorders of the liver. / Y.Chawla, R.K.Dhiman //Semin Liver Dis. – 2008. - № 28. – P.270 – 81.

50. Cheever A. Accelerated and progressive and lethal liver fibrosis in mice that lack interleukin (IL)-10, IL-12p40 and IL-13Ra2 / A.Cheever, M.Mentik–Kane, M.S.Wilson, S.K.Madala, L.M.Beers, T.R.Ramalingam, T.Wynn // Gastroenterology. – 2011. – Vol.141. – P.2200-2209.

51. Chen W. Experience with duplex sonographic evaluation of meso-Rex bypass in extrahepatic portal vein obstruction / W.Chen, M.I.Rodriguez-Davalos, M.E.Facciuto, S.Rachlin // J Ultrasound Med.- 2011. – Vol.30.- P.403–409.

52. Chikamori F. Effect of liver transplantation on spleen size, collateral veins and platelet counts / F.Chikamori, S.Nishida, G.Selvaggi, P.Tryphonopoulos, J.I.Moon, D.M.Levi, T.Kato, E.R. Island, A.Maki, A.Tekin, A.G.Tzakis // World J Surg. – 2010. – Vol.34. – P.320-326.

53. Chin A.C. Previous portal hypertension surgery negatively affects results of mesenteric to left portal vein bypass. / A.C.Chin, F.Thow, R.A.Superina // J Pediatr Surg . – 2008. - №43. – P.114-119.

54. Chiu B. Experience with alternate sources of venous inflow in the meso-Rex bypass operation: the coronary and splenic veins. / B.Chiu, S.B.Pillai, A.D.Sandler et al // J Pediatr Surg. - 2007. - №42. – P.1199–1202.

55. Chiu B. Extrahepatic portal vein obstruction results in hepatocyte proliferation but a decrease in protein-C synthesis / B.Chiu, H.Melin-Aldana, S.Pillai, M.Jose, A.Hernandez, A.Riccardo // Journal of Pediatric Surgery. – 2007. – Vol. 42. – P.796 – 799.

56. Chiu B. Human extrahepatic portal vein obstruction correlates with decreased factor VII and protein C transcription but increased hepatocyte proliferation / B.Chiu, H.Melin-Aldana, R.A. Superina // Journal of Pediatric Surgery. – 2007. –Vol. 42. – P.1768–1771.

57. Chiu B. Factor VII Transcription Correlates with Hepatocyte Proliferation and Hepatocyte Growth Factor Expression in a Rodent Extrahepatic Portal Vein Obstruction Model / B.Chiu, H.Melin-Aldana, S.Pillai, F.Chu, A.Riccardo // J Am Coll Surg. – 2007. - Vol. 205 (2). – P.345 – 349.

58. Chojkier M. Measurement of portal- systemic shunting in the rat by using gamma-labeled microspheres / M.Chojkier, R.J. Groszmann //Am J Physiol. – 2001, Vol.240. - P371-P375.

59. Chocarro G. Portal cavernoma in the era of mesoportal shunt (Rex) and liver transplant in children. / G. Chocarro, PT. Junco, E. Dominguez et al. Eur J Pediatr Surg 2016.- 26(01). – P.7–12.

60. De Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015. - 63(03). – P.743–752.

61. De Ville de Goyet J. Direct bypassing of extrahepatic portal venous obstruction in children: a new technique for combined hepatic portal revascularization and treatment of extrahepatic portal hypertension. / De Ville de Goyet J., D.Alberti, P.Clapuyt, et al. // J Pediatr Surg. – 2000. - №33. – P.597-601.

62. De Ville de Goyet J. Meso-Rex bypass as an alternative technique for portal vein reconstruction at or after liver transplantation in children: review and perspectives. / J.Ville de Goyet, L. Zupone, C.Grimaldi, D.Ambrosio, M.Candusso, G.Torre, et al. // Pediatr Transplant. – 2013. – №17. – P.19-26.

63. Debernardi-Venon W. Extrahepatic aneurysm of the portal venous system and portal hypertension. / W.Debernardi-Venon, D.Stradella, G.Ferruzzi, F.Marchisio, C.Elia, M. Rizzetto // World J Hepatol. – 2013. - №5(3). – P.149-151.

64. DeLeve L.D. Vascular disorders of the liver. / L.D.DeLeve, V.Dominique-Charles, Garcia-Tsao Guadalupe // Hepatology. – 2009. - №49(5). P.1729–1765.

65. Domínguez Amillo E. Results of the mesoportal bypass (Rex shunt) in the treatment of idiopathic extrahepatic portal vein obstruction in children / De la Torre Ramos C, Andrés Moreno A, Encinas Hernández JL, Hernández Oliveros F, López Santamaría M. Cir Pediatr 2017. - 30(01) – P.22–27.

66. Dragoteanu M. Staging of portal hypertension and portosystemic shunts using dynamic nuclear medicine investigations / M. Dragoteanu, I.A. Balea, L.A. Dina, C.D.Piglesan, I.Grigorescu, S.Tamas, S.Cotul // World J Gastroenterol. – 2008. - Vol.14(24). – P.3841-3848.

67. Eesa M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: state of the art. / Eesa M., Clark T. // Semin Roentgenol. – 2011. - № 46. – P.125–132.

68. Eibl M. Immunological consequences of splenectomy / M. Eibl // Prog Pediatr Surg. – 2005. Vol.4 (18). - P.139-45.

69. El-Karaksy H. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: results of a single-

center case-control study. / H. El-Karaksy, N.El-Koofy, M.El-Hawary // Ann Hematol. – 2004. - №83. – P.712–715.

70. El-Tawil Ahmed Mahmoud Management of portal hypertension in children // World J Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18(11). – P.1176-1184.

71. Etzerodt A. Tumor necrosis factor alpha-converting enzyme (TACE/ADAM17) mediates ectodomain shedding of the scavenger receptor / A.Etzerodt, M.B. Maniecki, K.Moller et al. // J Leukoc Biol. – 2010. – Vol.88. – P.1201-5.

72. Feng L.S. et al. Triplex operation for portal hypertension with esophageal variceal bleeding: report of 140 cases. / Hepatobiliary Pancreat Dis Int. - 2004. -№3(4). – P.534-7.

73. Fonkalsrud E.W. Management of Extrahepatic Portal Hypertension in Children / E.W. Fonkalsrud, N.A.Myers., M.J. Robinson //Ann. Surg. - 2004.- Vol.180 (№4) – P. 487-491.

74. Formey A. Identification and functional response of interstitial Cajal-like cells from rat mesenteric artery. / A.Formey, L.Buscemi, F.X.Boittin, J.L.Beny, J.J.Meister // Cell Tissue Res. – 2011. - Vol.343. – P.509–519.

75. Gandhi C.R. Portacaval shunt causes apoptosis and liver atrophy in rats despite increases in endogenous levels of major hepatic growth factors. / C.R.Gandhi, N.Murase, V.M.Subbotin et al. // J Hepatol. – 2002.- №37. – P.340-348.

76. Ganta A. Gastrointestinal lymphatic in health and disease / A. Ganta, P.Jordan, M.Witte // Pathophysiology. – 2010. – Vol.17. – P.315-35.

77. Garcia-Tsao G. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis / G.Garcia-Tsao, J.Bosch // N Engl J Med. – 2011. – Vol. – 364. - P.490.

78. Gibelli N.E.M. “Rex Shunt” for the treatment of portal vein thrombosis after pediatric liver transplantation: A case report / N.E.Gibelli, U.Tannuri, M.L. Pinho-Apezzato, A.C.A. Tannuri, J.G. Maksoud-Filho, M.C.P. Velhote, M.M. Santos, A.A.R. Ayoub, M. Marques da Silva and W.C. Andrade // Transplantation Proceedings. – 2009. - Vol.41. - P.955–956.

79. Goel A. Cerebral oedema in minimal hepatic encephalopathy due to extrahepatic portal venous obstruction. / A.Goel, S.Yadav, V.Saraswat et al. // Liver Int. -2010. - №30. – P.1143-1151.

80. Grimaldi C. Portal hypertension in children / C. Grimaldi, Jean de Ville de Goyet, V.Nobili // Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. – 2012. – Vol.36.- P.260—261.

81. Gua S. Spleno-adrenal shunt: A novel alternative for portosystemic decompression in children with portal vein cavernous transformation. / S.Gua, J.Chua, M.Xua, Y.Zhilong, C. Donald, B.L. Qimin Chena // Journal of Pediatric Surgery. – 2012. - №47. – P.2189–2193.

82. Hansson G.K. The immune system in atherosclerosis / G.K. Hansson, A.Hermansson // Nat. Immunol. – 2011. –Vol.12. P.204–212.

83. Harmanci O. Clinical characteristics of idiopathic portal hypertension / O.Harmanci, Y. Bayraktar //World J. Gastroenterol. - 2007. – Vol. 13 (№13) - P. 1906-1911.

84. Hayat M.A. Principles and techniques of electron microscopy: biological applications / Hayat M. A.// Cambridge: Cambridge University Press, 2000. – pp.543.

85. Hayat M.A. Stains and Cytochemical Methods / Hayat M.A. // New York, London: Plenum Press, 2003. – pp. 455.

86. Heller C. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors—a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. / C.Heller, R.Schobess, K.Kurnik et al. // Br J Haematol. – 2000. - №111. – P.534–539.

87. Heras N. A wound-like inflammatory aortic response in chronic portal hypertensive rats / N.Heras, M.-A. Aller, B.Fernandez, M.Miana, S. Ballesteros, J.Regadera, V.Cachofeiro, J.Arias, V. Lahera //Molecular Immunology.- 2012.-№51.- P.177–187.

88. Hernandez-Gea V. Pathogenesis of liver fibrosis. / V. Hernandez-Gea, S.L. Friedman // Annu Rev Pathol. – 2011. – Vol.6. – P.425–456.

89. Holland-Fischer P. Kupffer cells are activated in cirrhotic portal hypertension and not normalised by TIPS. / P.Holland-Fischer, H.Grønbæk, T.D.Sandahl et al. // Gut. - 2011. – Vol. 60. – P.1389-93.

90. Holschneider A.M. Complications of splenectomy in childhood / A.M.Holschneider, H.Kricz-Klimeck, B.Strasser, S.Däumling, B.H. Belohradsky // Z Kinderchir. – 2002. - Vol.35 (4). - P.130-9.

91. Hong R. Intravascular ultrasound-guided mesocaval shunt creation in patients with portal or mesenteric venous occlusion. / R.Hong, R.S.Dhanani, J.D.Louie et al //J Vasc Interv Radiol. – 2012. – P.23. – P.136–141.

92. Huang X. The pacemaker functions of visceral interstitial cells of Cajal / X.Huang, Xu WX. // Sheng Li Xue Bao. - 2010. – Vol. 20 (62). P.387–397.

93. Jeanson N.T. Vitamin D receptor deletion leads to increased hematopoietic stem and progenitor cells residing in the spleen. / N.T. Jeanson, D.T. Scadden // Blood. – 2010. – Vol.116. P.4126-4129.

94. Jiménez-Ortega V. Continuous versus discontinuous drinking of an ethanol liquid diet in peripubertal rats: effect on 24-h variation of lymph node and splenic mitogenic responses and lymphocyte subset populations. / V. Jiménez-Ortega, M.P. Fernández-Mateos, P.C. Barquilla, D.P. Cardinali, A.I. Esquifino // Alcohol. – 2011. – Vol.45. P.183-192.

95. Jin-Shan Zhang Gastroportal shunt for portal hypertension in children / Jin-Shan Zhang, Long Li, Shu-Li Liu, Wei Cheng, Mei Diao, Wen-Ying Hou, Jun Zhang, Sheng-Li Li, Yao Liu, Hai-Bin Wang, An-Xiao Ming // Journal of Pediatric Surgery. – 2012. – Vol. 47. – P.253–257.

96. Kamikado C. Portacaval shunting attenuates portal hypertension and systemic hypotension in rat anaphylactic shock / C. Kamikado, T.Shibamoto, W. Zhang, Y.Kuda, C. Ohmukai, Y. Kurata // J Physiol Sci. – 2011. – Vol.61. P.161–166.

97. Ketelsen D. Percutaneous revascularization of reoccluded meso-Rex shunts in extrahepatic portal vein obstruction / D.Ketelsen, Steven W. Warmann, F.Juergen Schaefer, P. Haber, J.Fuchs, Claus D. Claussen, K. Brechtel // Journal of Pediatric Surgery. – 2012. – Vol.47. – P.23–28.

98. Kim S.U. Ascitic fluid infection in patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis: culture-negative neutrocytic ascites versus spontaneous bacterial peritonitis. / Kim S.U., Kim D.Y., Lee C.K. // J Gastroenterol Hepatol. – 2010. – Vol.25. – P.122—8.

99. Kopf M. Averting inflammation by targeting the cytokine environment. / M.Kopf, M.F.Bachmann, B.J.Marsland // Nature Rev Drug Discov. – 2010. – Vol.9. - P.703—18.

100. Kulkarni V.M. Use of adrenal vein conduit for splenorenal shunts: a case report. / V.M.Kulkarni, S.S.Nagral, S.K. Mathur // Hepatogastroenterology. – 1999. - №46(27). – P.2033-4.

101. Kundu S. Review of central venous disease in hemodialysis patients. / S. Kundu // J Vasc Intervent Radiol. – JVIR. – 2010. – Vol.21. – P.963-8.

102. Kwan S.W. Rex shunt preoperative imaging: diagnostic capability of imaging modalities. / S.W. Kwan, N. Fidelman, J.C. Durack et al // J Immunol. – 2010. – Vol.184. P.3955–3963.

103. Labgaa I. Giant extra-hepatic thrombosed portal vein aneurysm: a case report and review of the literature / I.Labgaa, Y.Lachenal, P.Allemann, N. Demartines, M. Schäfer // World Journal of Emergency Surgery. – 2014. № 9. – P.35.

104. Lal R. Extrahepatic portal venous obstruction: what should be the mainstay of treatment? / MS Sarma, MK Gupta. // Indian J Pediatr. – 2017. - 84(09). – P.691–699.

105. Lautz T.B. Advantages of the Meso-Rex Bypass Compared with Portosystemic Shunts in the Management of Extrahepatic Portal Vein Obstruction in Children./ T.B.Lautz, L.A. Keys, J.C. Melvin // J Am Coll Surg. – 2013.- Vol.216 (1). – P.34-9.

106. Lautz T.B. Growth impairment in children with extrahepatic portal vein obstruction is improved by mesenterico-left portal vein bypass. / T.B.Lautz, S.S.Sundaram, P.F. Whitington et al. // J Pediatr Surg. – 2009. - №44. – P.2067-2070.

107. Lawson A.J. Imaging the Rex vein preoperatively using wedged hepatic venous portography. / A.J.Lawson, P.Rischbieter, A.Numanoglu, N.Wieselthaler, S.J.Beningfield // Pediatr Radiol. – 2011. – Vol.41. – P.1246–1249.

108. Lebrec D. Pathogenesis of portal hypertension / D. Lebrec, R. Moreau // European Journal of Gastroenterology &Hepatology. – 2001. – Vol.13№4. – P.309-311.

109. Liamas M.A. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes increases in chronic portal hypertensive rats. / M.A. Liamas, M.A. Aller, D.Marquina, M.P. Nava, J. Arias // Dig Dis Sci. – 2010. – №55. – P.224—54.

110. Ling S.C. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage in children with portal hypertension: a framework for future research. / S.C. Ling Walters, P.J. McKiernan, K.B.

Schwarz, G. Garcia-Tsao, B.L. Shneider // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2011. – №52. - P. 254—61.

111. Lopez-Machado E. Aneurysms of the portal venous system: ultrasonography and CT findings. / E.Lopez-Machado, F.Mallorquín-Jiménez, A.Medina-Benítez, E.Ruiz-Carazo, M.Cubero-García // Eur J Radiol. – 1998. - №26(2). - P.210–214.

112. Mack C.L. Surgical restoration of portal flow corrects procoagulant and anticoagulant deficiencies associated with extrahepatic portal vein thrombosis. / C.L. Mack, R.A.Superina, P.F. Whitington // J Pediatr. – 2003. - №142. – P.197 -199.

113. Mack C.L. Surgically restoring portal blood flow to the liver in children with primary extrahepatic portal vein thrombosis improves fluid neurocognitive ability. / C.L.Mack, F.A.Zelko, J.Lokar et al. // Pediatrics. – 2006. - №117. – P.405 - 412.

114. Mackie I. Idiopathic noncirrhotic intrahepatic portal hypertension is associated with sustained adamts13 deficiency. / I.Mackie, C.E.Eapen, D.Neil, A.S.Lawrie, A.Chitolie, J.C.Shaw et al. // Dig Dis Sci. – 2011. - №56. – P.2456–2465.

115. Madala S.K. Matrix metalloproteinase 12-deficiency augments extracellular matrix degrading metalloproteinases and attenuates IL-13-dependent fibrosis. / S.K. Madala, J.T. Pesce, T.R. Ramalingam et al. // J Immunol. – 2010. - №184. – P.3955–3963.

116. Maksoud-Filho J.G. Longterm follow-up of children with extrahepatic portal vein obstruction: impact of an endoscopic sclerotherapy program on bleeding episodes, hepatic function, hypersplenism, and mortality. / J.G.Maksoud-Filho, M.E.Goncalves, S.R.Cardoso et al. // J Pediatr Surg. – 2009. - №44. – P.1877-1883.

117. Mazariegos G.V. A technique for distal splenoadrenal shunting in pediatric portal hypertension. / G.V.Mazariegos, J.Reyes // J Am Coll Surg. – 1998. - №187(6). – P.634-6.

118. Mejias M. Beneficial effects of Sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats / M. Mejias, E. Garcia-Pras, C. Tiani, R. Miquel, J. Bosch, M. Fernandez // Hepatology.-Vol.49 (4). – 2009. – P.134-38.

119. Mendes Gibelli N.E. Extrahepatic portal vein thrombosis after umbilical catheterization: is it a good choice for Rex shunt? / N.E. Mendes Gibelli, A.C. Aoun

Tannuri, M.L.Pinho-Apezzato, J.G.Maksoud-Filho, U.Tannuri // Journal of Pediatric Surgery.- 2011. - № 46. – P.214–216.
120. Menon P. Extrahepatic portal hypertension: quality of life and somatic growth after surgery. / P.Menon, K.L.Rao, A.Bhattacharya et al. // Eur J Pediatr Surg. – 2005. -№15. – P.82-87.
121. Mileti E. Management of portal hypertension in children. / E. Mileti, P. Rosenthal, Curr Gastroenterol Rep. – 2011. - №13. P.10–16.
122. Miyake T. Impaired dendritic cell functions disrupt antigen-specific adaptive immune responses in mice with nonalcoholic fatty liver disease. / T. Miyake, S.M. Akbar, O. Yoshida, S.Chen, Y.Hiasa, B.Matsuura, M.Abe, M.Onji // J Gastroenterol. – 2010. -№45. – P.859-867.
123. Moquillaza L.M. Partial hepatectomy, partial portal vein stenosis and mesenteric lymphadenectomy increase splanchnic mast cell infiltration in the rat. / L.M. Moquillaza, M.A. Aller, M.P. Nava, L. Santamaría, P. Vergara, J. Arias // Acta Histochem. – 2010. -№112. P.372—82.
124. Mullan C.P. Dopplersonography discern between hemodynamically significant and insignificant portal vein stenosis after adult liver transplantation? / C.P.Mullan, B.Siewert, R.A. Kane et al // AJR. – 2010.- №195. –P.1438–1443.
125. Myung J.K. Clinical features of congenital portosystemic shunt in children. / J.K. Myung, S.K.Jae, K.S. Jeong, R.Y. Hye, Y.C. Ju, B.K.Gi, C. Jung-Eun, S.K. Woo // Eur J Pediatr. -2012. - №171. P.395–400.
126. Nayak N.C. Non-cirrhotic portal fibrosis: one disease with many names? An analysis from morphological study of native explant livers with and stage chronic liver disease. / N.C. Nayak, D. Jain, S. Saigal, A.S. Soin // J. Clin. Pathol. - 2011.-№64. -P.592–598.
127. Núñez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. – Hepatology. – 2010. - №52(3). – P.1143–1155.
128. Oguz A. Extrahepatic portal hypertension treated by anastomosing inferior mesenteric vein to left portal vein at rex recessus / A.Oguz, G.Hakgu, M.Olguner, M.Feza // Journal of Pediatric Surgery. - 2003. – Vol. 38(10).-P.47.

129. Okudaira M.M. Idiopathic portal hypertension and its pathology / M.M. Okudaira, M.Ohbu, K.Okuda // Seminars in liver disease. – 2002. - №1. – P.23.
130. Oleske A. Portal venous aneurysms–report of 4 cases. / A.Oleske, G.L: Hines // Ann Vasc Surg. – 2010. - № 24(5). – P.695.
131. Orloff M.J. et al Bleeding esophagogastric varices from extrahepatic portal hypertension: 40 years' experience with portal-systemic shunt. J Am Coll Surg. – 2002. - №194. – P.717–728.
132. Ozaki H. iNOS expression in vascular resident macrophages contributes to circulatory dysfunction of splanchnic vascular smooth muscle contractions in portal hypertensive rats / H.Ozaki, K.Masahiro, M.Takahisa, K.Horiguchi, M. Iizuka, Masatoshi // Am J Physiol Heart Circ. – 2011. – Vol.4. - P.1021-1031.
133. Palma M.D. Portal hypertension produces an evolutive hepato-intestinal pro- and anti-inflammatory response in the rat / M.D. Palma, A.A. Maria, E.Vara, M. Paz Nava, C. Garcia, J.Arias-Diaz, J.L.Balibrea, J.Arias // Cytokine. -2005. - №31. – P.213-226.
134. Pariente D. Paediatric chronic liver diseases: how to investigate and follow up? Role of imaging in the diagnosis of fibrosis. / D.Pariente, S.Franchi-Abella // Pediatr Radiol. – 2010. - №40. – P.906–919.
135. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. – 2007. - . №12. – P. 93–104.
136. Polyaev Y.A. Angiographic diagnosis of pathology associated with extrahepatic portal hypertension in children and its impact on surgical approach. / Y.A. Polyaev, M.N. Sukhov et al // Pediatr Surg Int. – 2014. - № 30. – P.295–299.
137. Pop F. Extrahepatic and Intrahepatic Human Portal Interstitial Cajal Cells / F. Pop, S. Hostiuc, G.C. Curca, A. Streinu-cercel, M.C. Rusu // The anatomical record. – 2011. – Vol.294. – P.1382–1392.
138. Porto A.P. Assessment of splenic function / A.P. Porto, A.J. Lammers, R.J.Bennink, I.J.Berge, P.Speelman, J.B.Hoekstra // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2010. – Vol.29, P.1465-1473.
139. Pujahari A.K. Lieno-adrenal shunt. // Trop Gastroenterol. – 2006. -№27(3). – P.136-7.

140. Rajeev K. Non-cirrhotic portal hypertension – Diagnosis and management. / K.Rajeev, K.Shiv Sarin // Journal of Hepatology. – 2014. - Vol. 60. – P.421–441.

141. Rao K.N. Extrahepatic portal hypertension in children: observations on three surgical procedures. / K.N.Rao, G.Anju, M.Prema et al // Pediatr Surg Int. – 2004. - №20. – P.679–684.

142. Rashah I. Extrahepatic portal hypertension due to familial protein S deficiency / I. Rashah, S. Ushmita, B. Hatnagar // Chinese Medical Journal. – 2009. - Vol.46. – P.17-19.

143. Rauchfuss F. In vivo assessment ofthe hepatic microcirculation after mesenterico-portal bypass (REX- shunt) using orthogonal polarization spectral imaging / F.Rauchfuss, H.Scheuerlein, S.Ludewig, T.Uberruck, M.Heise, J.Zanow, U.Settmacher // Liver International. – 2010. – Vol.2. – P.1339-1345.

144. Reiberger T. Sorafenib attenuates the portal hypertensive syndrome in partial portal vein ligated rats. / T.Reiberger, B.Angermayr, P.Schwabl, N.Rohr-Udilova, M. Mitterhauser, A.Gangl, M.Peck-Radosavljevic // Journal of Hepatology. – 2009. -№51. - P.865–873.

145. Reichman W.T. Anthony T, Testa G. Treatment of extrahepatic portal hypertension following Whipple procedure with a rex shunt: report of a case. / W.T.Reichman, T.Anthony, G.Testa // Surg Today. – 2011. - №41. – P.292–6.

146. Reyes J. et al. The role of portosystemic shunting in children in the transplant era. // J Pediatr Surg . – 1999. - №34(1). – P.117-22.

147. Riccardo A. Advantages of the meso-Rex bypass compared with portosystemic shunts in the management of extrahepatic portal vein obstruction in children. J Am Coll Surg. – 2013. - №216(1). – P.83–89.

148. Rosch J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: present status, comparison with endoscopic therapy and shunt surgery, and future prospectives. / J.Rosch, F.S. Keller // World J Surg . – 2001. - №25(3). – P.337-45.

149. Ross Sh. Renal haemodynamics and function following partial portal decompression. / Sh.Ross, D.Thometz et al // HPB. – 2009. - № 11. – P.229–234.

150. Saigal S. Non-cirrhotic portal fibrosis related and stage liver disease in adults: evaluation from a study on living donor liver transplant recipients. / S.Saigal, N.C.Nayak,

D.Jain, V.Kumaran, R.Mohanka, N.Saraf, A.Rastogi, N.Mehta, S.Nundy, A.Soin // Hepatol. Int.-2011.-№5. – P.882–889.

151. Salzedas-Netto A., Variation of the Rex shunt for treating concurrent obstruction of the portal and superior mesenteric veins Martins / A.Duarte, M.Linhares, R.Mattar, K.Medeiros, E.Cury, G.Filho, A.Gonzalez, J.Luiz // Journal of Pediatric Surgery. – 2011. - Vol. 46. – P.2018–2020.

152. Sanyal A.J. Portal Hypertension / A.J. Sanyal, V.H. Shah // New Jersey: Humana Press, 2005. – P. 515.

153. Scorticati C. Hyperammonemia, brain edema and blood-brain barrier alterations in prehepatic portal hypertensive rats and paracetamol intoxication / C.Scorticati, P.Juan Prestifilippo, X.Francisco Eizayaga, L.José Castro, S.Romay, M.Fernández, A.Lemberg, J.C.Perazzo // World J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10(9). – P.1321-1324.

154. Sethi J.K. Wnt signalling and the control of cellular metabolism. / J.K. Sethi, A. Vidal-Puig // Biochem J. – 2010. – №427. – P.1—17.

155. Sharif K. Mesoportal bypass for extrahepatic portal vein obstruction in children: close to a cure for most. / K. Sharif, P. Kiernan // J Pediatr Surg. – 2010.– №45. – P.272-6.

156. Sharma P. Liver and spleen stiffness in patients with extrahepatic portal vein obstruction. / P.Sharma, S.R.Mishra, M.Kumar, B.C.Sharma, S.K.Sarin // Radiology. – 2012. - №263. – P.893–899.

157. Sharma P. Natural history of minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. / P.Sharma, B.C.Sharma, V.Puri, S.K.Sarin // Am J Gastroenterol. – 2009. - №104. – P.885-890.

158. Shinkai M. Recanalized umbilical vein as a conduit for mesenterico/porto-Rex bypass for patients with extrahepatic portal vein obstruction. // M.Shinkai, O. Youkatsu, S.Honda, N.Kitagawa, K.Mochizuki, Y.Hirata, Y.Usui, J.Shibasaki, H.Ueda, N.Aida // Pediatr Surg Int. – 2011. - № 27. P.315–319.

159. Shiv K. Non-cirrhotic Portal Hypertension. / K. Shiv Sarin, R. Khanna // Clin Liver Dis. – 2014. - №18. – P.451–476.

160. Shneider BL. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. / BL Shneider, J de Ville de Goyet, DH Leung et al. Hepatology 2016. - 63(04). – P.1368–1380.

161. Sigalet D.L. Portal venous decompression with H-type mesocaval shunt using autologous vein graft: a North American experience. / Sigalet D.L., Mayer S, Blanchard H. // J Pediatr Surg 2001. - №36(1). – P.91-6.

162. Singh Irom K. Correlation of splenic volume with hematological parameters, splenic vein diameter, portal pressure and grade of varices in extrahepatic portal vein obstruction in children / K. Singh Irom, V. Bhatnagar, A.K. Gupta, A. Seith // Pediatr Surg Int. – 2011. – Vol. 27. – P.467–471.

163. Slater R.R. Left renal vein ligation: a technique to mitigate low portal flow from splenic vein siphon during liver transplantation. / R.R.Slater, N.Jabbour et al // Am J Transplant2. -2011. - №11. – P.1743–1747.

164. Sola E. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspective. / E.Sola, P. Gines // J Hepatol. – 2010. №53. – P.1135—45.

165. Sparks J.D. Interleukin-6 mediates hepatic hypersecretion of apolipoprotein B. / J.D.Sparks, J.Cianci, J.Jokinen, L.S.Chen, C.E.Sparks // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2010. - №299. – P.80—9.

166. Srivastava A. Proinflammatory cytokines are raised in extrahepatic portal venous obstruction with minimal hepatic encephalopathy. / A.Srivastava, S.K.Yadav, S.K.Yachha, et al. // J Gastroenterol Hepatol. – 2011. - №26. – P.979-986.

167. Starley B.Q. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. / B.Q.Starley, C.J.Calcagno, S.A.Harrison // Hepatology. – 2010. - №51. – P.1820–1832.

168. Steib C.J. Amiloride reduces portal hypertension in rat liver cirrhosis. / C.J. Steib, M.Hennenberg, F.Beitinger et al. // Gut. – 2010. - №59. P.827-36.

169. Steib C.J. Kupffer cell activation and portal hypertension / C.J. Steib // J Hepatol. - 2011. – Vol.60. - P.1307-1308.

170. Steib C.J. Treatment with the leukotriene inhibitor montelukast for 10 days attenuates portal hypertension in rat liver cirrhosis. / C.J.Steib, M.Bilzer et al. // Hepatology. – 2010. №51. – P.2086-96.

171. Str.inger M.D. Improved body mass index after mesentericoportal bypass. Pediatr Surg Int. – 2007. - №23. – P.539-543.

172. Suárez V. Portal hypertensive biliopathy: A single center experience and literature review / V.Suárez, A.Puerta, L.Fernanda Santos, J.Manuel Pérez, A.Varón, R.Claudino Botero // World J Hepatol. – 2013. – №5(3). – P. 137-144.

173. Sujoy P. Thromboelastographic evaluation of coagulation in patients with extrahepatic portal vein thrombosis and non-cirrhotic portal fibrosis: A pilot study Sorabh Kapoor. / P. Sujoy, S. Peush, K. Tushar // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2009. - №32. – P.992–997.

174. Sun L. New concepts of IL-10 induced lung fibrosis: fibrocyte recruitment and M2 activation in a CCL2/CCR2 axis. / L. Sun, M.C. Louie, K.M.Vannella et al. // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2011. - №300. – P.341–353.

175. Superina R. Correction of extrahepatic portal vein thrombosis by the mesenteric to left portal vein bypass. / R.Superina, D.A.Bambini, J.Lokar, C.Rigsby, P.F. Whitington // Ann Surg. – 2006 . - №243.- P.515–521.

176. Superina R. Surgical guidelines for the management of extra-hepatic portal vein obstruction. / R.Superina, B.Shneider et al // Pediatr Transplant. – 2006. - №10. – P. 908–913.

177. Superina R.Correction of extrahepatic portal vein thro mbosis by the mesenteric to left portal vein bypass. / R.Superina, D.A.Bambini, J.Lokar et al. // Ann Surg. – 2006. - №243. – P.515-521.

178. Tarantino G. Hepatic steatosis, low-grade chronic inflammation and hormona/growth factor/adipokine imbalance. / G.Tarantino, S.Savastano, A.Colao // World J Gastroenterol. – 2010. - №16. – P.4773—83.

179. Tarantino G. Spleen: a new role of an old player / G. Tarantino, S.Savastano, D.Capone, A.Colao // World J Gastroenterol. – 2011. –Vol. 17(33). – P.3776-3784.

180. Targher G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. / G.Targher, C.P.Day, E.N.Bonora // Engl J Med. – 2010. - №363. – P.1341—50.

181. Thomas V. Natural history of bleeding after esophageal variceal eradication in patients with extrahepatic portal venous obstruction: 20-year follow-up. / V.Thomas, T.Jose, S.Kumar // Indian J Gastroenterol. – 2009. - №28. – P.206–211.

182. Timothy B. Superina Successful mesenterico-left portal vein bypass in a child with duplicated round ligaments and rex recessi. / B.T. Lautz, A.Dzakovic, A.Riccardo // Journal of Pediatric Surgery. – 2011. №46. P.749–752.

183. Tingze B. Triplex operation for children with extrahepatic portal hypertension / B.Tingze, F.Jiexiong, L.Wenying, T.Hong, T.Yunman, L.Fuyu, J.Xiaoping, W.Fukang, W.Xuedong L.Chengdu // China Journal of Pediatric Surgery. – 2002. - Vol 37 (4). – P.605-609.

184. Trevor W. Treatment of Extrahepatic Portal Hypertension Following a Whipple Procedure with a Rex Shunt: Report of a Case Surg Today. / W.Trevor, R. Eichman, T.Anthony, G.Testa // Pediatr Surg. – 2011. - №41. – P.292–296.

185. Vaish A. Cavernous transformation of portal vein a missed cause of extrahepatic portal hypertension / N.Kumar, N.Jain, A.Agarwal // BMG. – 2012. – Vol.1. – P.1-3.

186. Vilgrain V. Pancreatic portal cavernoma in patients with cavernous transformation of the portal vein: MR findings. / V.Vilgrain, B.Condat, D.O’Toole, A.Plessier, P.Ruszniewski, D.C. Valla // EurRadiol. – 2009. - №19. P.2608-2613.

187. Walser E.M. Extrahepatic portal biliopathy: proposed etiology on the basis of anatomic and clinical. / E.M.Walser, B.R.Runyan, M.G.Heckman et al. // Radiology. - 2011. - №258(1). – P.146–153.

188. Wani A.H. Management of variceal hemorrhage in children with extrahepatic portal venous obstruction – Shunt surgery vs. endoscopic sclerotherapy. / A.H.Wani, O.J.Shah, S.A.Zargar //Indian J Surg. – 2011. - №73. – P.409–413.

189. Ward C. Abnormal liver function in common variable immunodeficiency disorders due to nodular regenerative hyperplasia. / C.Ward, M.Lucas, J.Piris, J.Collier, H. Chapel // British Society for Immunology. - Clinical and Experimental Immunology. – 2008. - №153. – P. 331–337.

190. Weekly Report Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children — Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. Morbidity and Mortality. – 2010. - Vol. 59 (RR-11).

191. Weiss B. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children / B.Weiss, E.Shteyer, A.Vivante, D.Berkowitz, S.Reif, Z.Weizman, Y.Bujanover, R.Shapiro // World J Gastroenterol. - 2010. – Vol. 16(39). – P.4968-4972.

192. Wen Y. Thrombosed congenital extrahepatic portal vein aneurysm in an infant. / Y.Wen, H.W:Goo / Pediatr Radiol. – 2012. - №42(3). – P.374–376.

193. Wils A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with chronic portal vein occlusion and cavernous transformation. / A.Wils, E.Linden, B.Hoek // J Clin Gastroenterol. – 2009. - № 43. – P.982–984.

194. Wiwanitkit V. Splenic volume and hematological parameters in extrahepatic portal vein obstruction. Pediatr Surg Int. -2011. - №27. – P.1025.

195. Yadav S.K. Encephalopathy assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction with MR, psychometry and critical flicker frequency. / S.K.Yadav, A.Srivastava, M.A.Thomas et al. // J Hepatol. – 2010. - №52. – P.348-354.

196. Yong-Pil C. Use of meso-Rex shunt with transposition of the coronary vein for the management of extrahepatic portal vein obstruction. / C.Yong-Pil, H.Tae-Yong, K.Gi-Young, K.Kyung-Mo, L.Sung-Gyu // Annals of Surgical Treatment and Research. – 2014. №86(2). P.105-108.

197. Zhang W. Pulmonary vaso- and broncho-constrictive responses to anaphylaxis are weakened via b2-adrenoceptor activation by endogenous epinephrine in anesthetized rats. / W.Zhang, T.Shibamoto, Y.Kuda, C.Ohmukai, Y. Kurata // Anesthesiology. – 2011. - №44. – P.43-7.

198. Zhang, D. The clinical value of serum connective tissue growth factor in the assessment of liver fibrosis. / D.Zhang, N.Y.Wang, C.B.Yang, G.X.Fang, W.Liu, J.Wen, C.Lud // Dig. Dis. Sci.- 2010. - №55. – P. 767–774.

199. Zhong-tao Z. Effects of hepatotrophic factors on the liver after portacaval shunt in rats with portal hypertension. / Z.Zhong-tao, P.Jiang, Y.Wang, L. Jian-she, X. Jian-guo, Z. Yan-zhong, Y. Zhu // Chinese Medical Journal. – 2006. - №119(20). – P.1727-1733.

200. Zimmermann H.W. Functional contribution of elevated circulating and hepatic non-classical CD14, CD16 monocytes to inflammation and human liver fibrosis. / H.W.Zimmermann, S.Seidler, J.Nattermann et al. // PLoS One. – 2010. - №5. - P11049.

201. Zong-Fang L. Changes in count and function of splenic lymphocytes from patients with portal hypertension. / L.Zong-Fang, S.Zhang, L.Gao-Bo, Y. Huang, W.Zhang, R. Song Jun Yang, D. Shuang-Su // World J Gastroenterol. – 2008. - № 14(15). – P. 2377-2382.

202. Zong-fang L.I. Morphological changes of blood spleen barrier in portal hypertensive spleen / L.I. Zong-fang, S. Zhang, Y. Huang, X. Xian-ming, L.Ai-min, P.Dun, Z. Wei, J. Wang // Chinese Medical Journal. – 2008. – Vol.121(6). – P.561-565.

203. Zong-Qi Z. Combined use of propranolol and nifedipine offers better effects on portal vein nonuniform remodeling in carbon tetrachloride (CCl 4)-induced portal hypertensive rats. / Z.Zong-Qi, S.Bin, W.Guo-Qiang, Q.Kai-Rong, J. Zong-Lai, Z.Liang // European Journal of Pharmacology. – 2009. - №613. P.108–113.

Додаток 1

АНКЕТА ІМУННОГО СТАТУСУ ДИТИНИ

ПІБ дитини

Вік дитини

Діагноз

Підкресліть відповідь

1. Частота інфекційних захворювань протягом року:

1 2 3 4 5 6 7 8

2. Характер їх перебігу (вираженість температурної реакції):

в'яла гостра

3. Вид інфекційного захворювання, яке повторюється:

ГРВІ, фарингіт, отит, синусит, бронхіт, пневмонія, кандидоз, герпес, немає

4. Фурункульоз: Так Ні
5. Наявність інфекції сечовидільних шляхів: Так Ні
6. Наявність дисбактеріозу, діареї, закрепу: Так Ні
7. Збільшення лімфатичних вузлів (більше одного): Так Ні
8. Обструктивні бронхіти, бронхіальна астма, дерматити: Так Ні
9. Харчова алергія: Так Ні
10. Алергія на медикаменти: Так Ні
11. Аутоімунні захворювання:

Артрит, системний червоний вівчак, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, гемолітична анемія, немає

12. Чи проводились профилактичні щеплення? Так Ні
13. Реакція на щеплення (підвищення температури, висипка…) Так Ні
14. Чи відвідує дитячі дошкільні заклади? Так Ні

Дата Підпис

Додаток 2

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ХВОРИМ З ДФПГ

1. Покращити ведення пупкових катетерів та проведення диспансеризації хворих, яким проводилась постановка пупкових катетерів з метою ранньої діагностики ДфПГ.

2. Дієтичне харчування: хімічно, механічно та термічно щадна їжа.

3. Легкі фізичні навантаження (піші прогулянки, лікувальна фізкультура, легкі рухливі ігри на свіжому повітрі). Використовувати захисний одяг, наколінники, поролоновий шолом. Не рекомендовані масаж, стрибки, біг, підйом тяжких предметів, командні спортивні ігри (уникати травм). Безпечні умови мешкання для профілактики травматизму. Чисте, сухе житло без хатніх тварин та рослин (профілактика аспергільозу).

4. У якості лікування портальної гастропатії рекомендовано курсами по 1 місяцю Омез Д у віковій дозі 1 раз на добу вранці натще за 30 хвилин до їди, запиваючи склянкою води, відвар насіння льону по 30 мл 1 раз /день перед сном.

5. Для лікування анемії курсами по 2 місяці мальтофер у жувальних таблетках у віковому дозуванні 1 раз на добу під час або відразу після їди (в обід).

6. У зв'язку з високим ризиком мікробної транслокації у пацієнтів з портальною ентеропатією призначення пробіотиків протипоказане. Протипоказане лікування ібупрофеном та іншими НПЗП. Для лікування гіпертермії показано парацетамол.

7. Планова вакцинопрофілактика по календарю щеплень та вакцинація для профілактики менінгококової та пневмококової інфекції обов'язкова.

4. Контроль загального аналізу крові (з підрахунком абсолютної кількості нейтрофільних гранулоцитів) 1 раз у 2 тижні або частіше у разі виникнення фебрильної лихоманки або локальної бактеріальної інфекції. У разі тяжкої безсимптомної нейтропенії (нейтрофіли ≤500 кл/мкл або 0,5*109) для профілактики бактеріє- та фунгемії показані: 1) антибіотики широкого спектру дії у середньо терапевтичних дозах; 2) флюконазол 3 мг/кг/д за 1 прийом (не залежно від прийому

їжі); після збільшення числа нейтрофілів понад 500 в 1 мм3 лікування продовжують ще протягом 7 діб. У разі появи фебрильної лихоманки без наявного вогнища інфекції (бактеріємії), локальної або інвазивної бактеріальної / грибкової інфекції не залежно від рівня нейтропенії показана інтенсивна антибактеріальна та протигрибкова терапія (віддавати перевагу в/в введенню). Часта санація носоглотки. Заборонено призначення пробіотиків. Показана ізоляція в стерильні бокси та заборона проведення в/м ін’єкцій.