

RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE

Olafs Volrāts

**LIESAS REDUCĒJOŠU OPERĀCIJU MORFOFUNKCIONĀLAIS
PAMATOJUMS UN KLĪNISKO REZULTĀTU ANALĪZE BĒRNIEM AR
DAŽĀDAS ETIOLOĢIJAS HIPERSPLENISMU**

Specialitāte – bērnu ķirurģija

Promocijas darbs

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr.habil.med. Aigars Pētersons

Dr.habil.med. Māra Pilmane

Rīga - 2011

SATURS

| | |
|---|----|
| 1. LIETOTIE SAĪSINĀJUMI | 5 |
| 2. DARBA AKTUALITĀTE | 6 |
| 3. DARBA MĒRĶIS | 7 |
| 4. DARBA UZDEVUMI..... | 7 |
| 5. AIZSTĀVĒŠANAI IZVIRZĪTĀS IDEJAS | 7 |
| 6. LITERATŪRAS APSKATS | 8 |
| 6.1. AKNU UN PORTĀLĀS SISTĒMAS ANATOMIJA | 8 |
| 6.2. LIESA UN TĀS FUNKCIJAS..... | 11 |
| 6.3. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMS | 15 |
| 6.3.1. DEFINĪCIJA UN KLASIFIKĀCIJA | 15 |
| 6.3.2. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA ETIOLOĢIJA UN PATOĢENĒZE..... | 17 |
| 6.3.3. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA KLĪNISKĀ AINA..... | 19 |
| 6.3.3.1. ASIŅOŠANA NO BARĪBAS VADA UN KUŅĢA VARIKOZI IZMAINĪTĀM VĒNĀM | 19 |
| 6.3.3.2. HIPERSPLENISMA SINDROMS..... | 20 |
| 6.3.4. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA DIAGNOSTIKA | 21 |
| 6.3.5. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA ĀRSTĒŠANA | 22 |
| 6.4. POSTSPLENEKTOMIJAS SEPSE | 36 |
| 6.5. HEMATOLOĢISKĀS SASLIMŠANAS, KURAS KOMBINĒJAS AR HIPERSPLENISMA SINDROMU | 42 |
| 6.6. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA SLIMNIEKU ILGTERMIŅA UZRAUDZĪBA | 44 |
| 6.6.1. UZRAUDZĪBA PĒC LIESAS AUDU REDUCĒJOŠAS OPERĀCIJAS | 46 |
| 6.6.2. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA PACIENTU DZĪVES KVALITĀTE, PROGNOZE UN LETALITĀTES IEMESLI..... | 48 |
| 6.7. PĀRSKATS PAR EKSPERIMENTIEM AR LABORATORIJAS DZĪVNIEKIEM | 49 |
| 6.8. CITOKĪNI..... | 59 |
| 7. MATERIĀLI UN METODES..... | 63 |
| 7.1. KLĪNISKĀS DAĻAS MATERIĀLI UN METODES..... | 63 |
| 7.1.1. IZMEKLĒJAMĀIS MATERIĀLS | 63 |
| 7.1.2. IZMANTOTĀS METODES | 65 |
| 7.2. EKSPERIMENTĀLĀS DAĻAS MATERIĀLI UN METODES | 71 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 7.2.1. | IZMEKLĒJAMĀIS MATERIĀLS | 71 |
| 7.2.2. | EKSPERIMENTĀLO LABORATORIJAS DZĪVNIĒKU - ŽURKU VISPĀRĒJĀS ANESTĒZIJAS METODIKAS IZSTRĀDE..... | 71 |
| 7.2.3. | EKSPERIMENTĀLAJĀ PĒTĪJUMĀ DZĪVNIĒKIEM VEIKTO OPERĀCIJU APRAKSTS..... | 72 |
| 7.2.4. | IZMEKLĒŠANAS METODES..... | 77 |
| 7.3. | DATU STATISTISKĀ APSTRĀDE..... | 78 |
| 7.3.1. | KLĪNISKĀS DAĻAS DATU STATISTISKĀ APSTRĀDE..... | 78 |
| 7.3.2. | EKSPERIMENTĀLĀS DAĻAS DATU STATISTISKĀ APSTRĀDE..... | 79 |
| 8. | REZULTĀTI | 79 |
| 8.1. | KLĪNISKĀS DAĻAS REZULTĀTI..... | 79 |
| 8.1.1. | ĀRSTĒŠANAS REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA PACIENTIEM AR VARIKOZI IZMAINĪTĀM KUŅĢA UN BARĪBAS VADA VĒNĀM | 79 |
| 8.1.2. | AKNU DARBĪBAS IZVĒRTĒJUMS PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA PACIENTIEM AR VARIKOZI IZMAINĪTĀM KUŅĢA UN BARĪBAS VADA VĒNĀM | 83 |
| 8.1.3. | HIPERSPLENISMA SINDROMA PACIENTU ĀRSTĒŠANAS REZULTĀTI..... | 84 |
| 8.1.3.1. | PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS HIPERSPLENISMA SINDROMA PACIENTU ĀRSTĒŠANAS REZULTĀTI..... | 84 |
| 8.1.3.2. | IEDZIMTAS SFERO CITĀRAS ANĒMIJAS IZSAUKTA HIPERSPLENISMA SINDROMA PACIENTU ĀRSTĒŠANAS REZULTĀTI | 95 |
| 8.1.3.3. | PACIENTU VECĀKU APTAUJAS REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS..... | 101 |
| 8.2. | EKSPERIMENTĀLĀS DAĻAS REZULTĀTI..... | 104 |
| 8.2.1. | EKSPERIMENTA DZĪVNIĒKU DZĪVILDZE PĒC <i>STREPTOCOCCUS</i> <i>PNEUMONIAE</i> INTRAVENOZAS IEVADES UN LIESAS REDUCĒJOŠĀM OPERĀCIJĀM..... | 104 |
| 8.2.2. | MORFOFUNKCIONĀLĀS IZMEKLĒŠANAS REZULTĀTI..... | 105 |
| 8.2.3. | DATU STATISTISKĀ ANALĪZE | 112 |
| 9. | DISKUSIJA | 118 |
| 10. | SECINĀJUMI | 138 |

| | |
|---|-----|
| 11. KLĪNISKĀS REKOMENDĀCIJAS | 138 |
| 12. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA SLIMNIEKU ĀRSTĒŠANAS UN UZRAUDZĪBAS ALGORITMS..... | 139 |
| 13. DARBA PRAKTISKĀ VĒRTĪBA | 141 |
| 14. DARBA ZINĀTNISKĀ NOVITĀTE | 142 |
| 15. DARBA PERSPEKTĪVIE VIRZIENI | 143 |
| 16. DARBA ANOTĀCIJA..... | 143 |
| 17. AR TĒMU SAISTĪTĀS PUBLIKĀCIJAS | 144 |
| 18. AR PROMOCIJAS DARBU SAISTĪTĀS UZSTĀŠANĀS..... | 146 |
| 19. DARBA STRUKTŪRA UN APJOMS | 148 |
| 20. PĒTĪJUMA APROBĀCIJA | 148 |
| 21. PATEICĪBA | 148 |
| 22. LITERATŪRAS SARAKSTS | 149 |
| 23. PIELIKUMS..... | 173 |

1. DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

| Saīsinājums | Pilns nosaukums (angļu valodā) | Pilns nosaukums (latviešu valodā) |
|------------------|------------------------------------|--|
| ♀ | Female rat | Eksperimenta dzīvnieki (žurku mātītes) |
| ♂ | Male rat | Eksperimenta dzīvnieki (žurku tēviņi) |
| DLAE | Partial splenic embolization | Daļēja liesas artērijas embolizācija |
| DSPL | Partial splenectomy | Daļēja splenektomija |
| FEGS | Fibroesophagogastroscopy | Fibroezofagogastroskopija |
| HβD – 2 | Human β defensin – 2 | Humānais β defensīns – 2 |
| i/v | Intravenous | Intravenozi |
| IL-10 | Interleukin – 10 | Interleikīns 10 |
| IL-1β | Interleukin – 1β | Interleikīns 1β |
| IL-6 | Interleukin – 6 | Interleikīns 6 |
| IMH | Immunohistochemistry | Imūnhistoķīmija |
| ISA | Hereditary spherocytosis | Iedzimta sferocitāra anēmija |
| KG | Control group | Kontroles grupa |
| PHS | Portal hypertension | Portālā hipertensija |
| PSS | Postsplenectomy sepsis | Postsplenektomijas sepse |
| SPL | Splenectomy | Splenektomija |
| TNF | Tumor necrosis factor | Tumornekrozes faktors |
| TNFα | Tumor necrosis factor α | Tumornekrozes faktors α |
| u/L | Mikroliter | Mikrolitri |
| g/dL | Grams per deciliter | Grami dekalitrā |
| US | Ultrasonoscopy | Ultrasonoskopija |
| VL | Sham operation | „Viltus” laparotomija (vēdera dobuma atvēršana un slēgšana) |
| μmol/L | Mikromol | Mikromoli |
| CT angiogrāfija | Computer tomography angiography | Kompjūtertomoģrāfijas angiogrāfija |
| KMR angiogrāfija | Magnetic resonance angiography | Magnētiskās rezonanses angiogrāfija |
| BKUS | University Children’s Hospital | VSIA Bērnu klīniskā universitātes slimnīca |

2. DARBA AKTUALITĀTE

Neraugoties uz postsplenektomijas sepses (PSS) riska iespējamību bērniem, vienīgā zināmā hipersplenisma sindroma ārstēšanas metode mūsdienu klīniskajā praksē ir ķirurģiska liesas audu apjoma samazināšana (splenektomija, daļēja liesas audu rezekcija). Jo mazāks bērns, jo iespēja saslimt ar PSS ir augstāka (no 1,45 līdz 24,8%). Mirstība PSS gadījumā var sasniegt 50% (*Price et al., 2007*). Pēc literatūras datiem var secināt, ka pasaulē veiktie zinātniskie pētījumi nespēj sniegt pilnīgu izskaidrojumu straujajai un bieži fatālajai PSS norises gaitai. Iepriekšminētais norāda, ka liesas audiem ir īpaša nozīme organisma imūnprocesu norisē.

Nepieciešamais liesas audu apjoma daudzums, kādu operācijas laikā ieteicams saglabāt, lai vienlaikus veiktu hipersplenisma korekciju un PSS profilaksi, nav zināms. Tādēļ nepieciešami pētījumi, kuri palīdzētu pilnīgāk atspoguļot liesas audu nozīmi organisma imūnfunkciju nodrošināšanā.

Latvijā portālās hipertensijas (PHS) un iedzimtas sferocitāras anēmijas (ISA) hipersplenisma pacientu ārstēšanai kopš 2000. gada ieviesta daļēja liesas artērijas embolizācija (DLAE). Procedūras mērķis ir vienlaikus ar hipersplenisma koriģēšanu veikt iespējami optimālu PSS profilaksi. Nav zināms, vai pēc DLAE atlikušais liesas audu daudzums būs pietiekams, lai pacientu pasargātu no PSS. Tādēļ nepieciešami eksperimentāli pētījumi ar laboratorijas dzīvniekiem.

Portālās hipertensijas sindroma ārstēšana bērniem ir sarežģīta un vairākumā gadījumu slimības cēlonis ir neskaidrs, ārstēšana ir vērsta uz slimības radīto seku novēršanu. Pateicoties barības vada un kuņģa endoskopiskai skleroterapijas procedūras uzsākšanai, radikāli ir mainījusies (PHS) pacientu ārstēšanas taktika, kuras rezultātā samazinājies dzīvību apdraudošu asiņošanas gadījumu skaits. Precīzākai PHS pacientu ārstēšanas rezultātu izvērtēšanai nepieciešams detalizētāks pētījums.

Promocijas darba ietvaros veiktais pētījums sniegs padziļinātas zināšanas, ļaus formulēt praktiskas rekomendācijas un ieviest tās bērnu ķirurģijas praksē.

3. DARBA MĒRĶIS

Darba mērķis ir izvērtēt liesas reducējošu operāciju ietekmi uz sepses attīstību eksperimenta dzīvniekiem, kā arī veikt ārstēšanas rezultātu analīzi bērniem ar dažādas etioloģijas hipersplenismu, lai varētu formulēt praktiskas rekomendācijas un tās ieviest bērnu ķirurģijas praksē.

4. DARBA UZDEVUMI

1. Izvērtēt DLAE tehniku un ārstēšanas rezultātus PHS un ISA pacientiem ar hipersplenisma sindromu, kas ārstējušies BKUS laikā no 2000. gada 1. janvāra līdz 2010. gada 31. jūlijam.
2. Analizēt PHS slimnieku barības vada un kuņģa varikožu endoskopiskās ārstēšanas rezultātus laikā no 1998. gada 1. janvāra līdz 2008. gada 1. janvārim BKUS.
3. Izstrādāt vispārējās anestēzijas metodi eksperimenta dzīvniekiem (*Wistar* populācijas žurkām) liesas apjoma reducējošu operāciju veikšanai.
4. Veikt eksperimenta dzīvniekiem splenektomiju, liesas rezekciju un laparotomiju bez liesas apjoma redukcijas.
5. Izraisīt operētajiem eksperimenta dzīvniekiem *Streptococcus pneumoniae* sepsi.
6. Noteikt dažādu grupu eksperimenta dzīvnieku dzīvildzes un mirstības rādītājus, veikt datu statistisko apstrādi atkarībā no liesas audu apjoma redukcijas, salīdzināt dažādu grupu datus.
7. Noteikt imūnhistoķīmisko marķieru (IL-10, TNF α , H β D - 2, šūnu apoptozes) relatīvos daudzumus eksperimenta dzīvnieku parenhimatozajos orgānos (liesā, plaušās, aknās un nierēs), salīdzināt iegūto rezultātu datus splenektomiju un daļēju liesas rezekciju pārcietušajiem dzīvniekiem ar kontroles grupas žurkām.
8. Pamatojoties uz eksperimentālo un klīnisko pētījumu rezultātiem, izstrādāt ārstēšanas vadlīnijas:
 - a) slimniekiem ar PHS izraisītu barības vada un kuņģa varikozi;
 - b) slimniekiem ar PHS izraisītu hipersplenismu.

5. AIZSTĀVĒŠANAI IZVIRZĪTĀS IDEJAS

1. DLAE 80 līdz 90% apjomā ir efektīva hipersplenisma sindroma ārstēšanas metode PHS un ISA bērna vecuma slimniekiem.

2. Hipersplenisma pakāpe un DLAE apjoms nenosaka postembolizācijas sindroma smagumu.

3. SPL grupas žurkām ar izraisītu *Streptococcus pneumoniae* sepsi IL-10 relatīvais daudzums aknās, plaušās un nierēs ir augstāks nekā DSPL, VL un KG grupu laboratorijas dzīvniekiem.

6. LITERATŪRAS APRAKSTS

6.1. AKNU UN PORTĀLĀS SISTĒMAS ANATOMIJA

Aknas (*hepar*) ir lielākais gremošanas dziedzeris, tās var salīdzināt ar lielu ķīmisku rūpnīcu.

Aknu galvenās funkcijas: 1) atindēšanas funkcija – tās padara nekaitīgas metabolisma procesos radušās kaitīgās vielas, inaktivē biogēnos amīnus un hormonus, kā arī padara nekaitīgas ar uzturu uzņemtās daudzās vielas, arī medikamentus; 2) sintēzes funkcija – no vielmaiņas procesos iegūtajām izejvielām aknās tiek sintezēti tauki, ogļhidrāti un olbaltumvielas. Aknu šūnās tiek sintezēts glikogēns, kas pēc vajadzības šķeļās, uzturot asinīs noteiktu glikozes līmeni; tajās notiek arī asins plazmas olbaltumvielu (fibrinogēns, albumīni, protrombīns) sintēze; 3) žults sekrēcija; 4) aknas piedalās asins recēšanas procesā un dzelzs vielmaiņā; 5) aknām piemīt termoregulācijas funkcija – tās ir galvenais siltuma ģenerators organismā; 6) aknās uzkrājas taukos šķīstošie vitamīni (A,D,E,K); 7) embrionālajā periodā aknas ir asinsrades orgāns.

Aknu lieluma normas (palpatori un perkutori) bērniem, kas jaunāki par 1 gadu ir no 4 līdz 5 cm, 1–5 gadu vecumā – no 6 līdz 7 cm, 5–12 gadu vecumā – 8–9 cm (*Kelly, 2008*).

Aknu anatomiskā uzbūve

Aknu augšējā virsma (*facies diaphragmatica*) saskaras ar labo diafragmas kupolu, bet apakšējā virsma (*facies visceralis*) piekļaujas vēdera dobuma orgāniem. Starp abām virsmām atrodas apakšējā mala (*margo inferior*), kurām ir *incisura lig. teretis*. (*Gilroy et al., 2009*).

Aknām izšķir labo aknu daivu (*lobus hepatis dexter*) un kreiso aknu daivu (*lobus hepatis sinister*). Abas daivas aknu diafragmālajā virsmā norobežo *lig. falciforme hepatis*.

Aknu viscerālajā virsmā atrodas divas sagitālās rievas – *sulcus sagittalis dexter et sinister*. *Sulcus sagittalis sinister* norobežo labo un kreiso aknu daivas. Tās priekšējā daļā atrodas *incisura lig. teretis*, bet mugurpusē – *fissura. lig. venosi*. *Sulcus sagittalis dexter* atrodas labajā aknu daivā, tā priekšpusē atrodas žultspūšļa bedre (*fossa vesicae fellae*), kurā

atrodas žultspūslis. Starp *sulcus sagittalis dexter et sinister* ir šķērsrieva, kurā atrodas *porta hepatis*. (Junqueira et al., 2005; Gilroy et al., 2009).

Šķiedrainā perivaskulārā kapsula (*capsula fibrosa perivascularis*) pa aknu vārtiem nonāk dziedzera masā, sadalot aknu daivas segmentos. Katru segmentu veido noteikts daudzums sešstūra piramīdas formas aknu daiviņu (*lobuli hepatis*). Pa starpsegmentu saistaudiem iet aknu artērijas zari, vārtu vēnas zari un žultsvadi. Vārtu vēnas un aknu artērijas zari kopā ar žultsvadu veido aknu triādi (*trias hepatis*) (Dālmane, 1990). Aknas pārklāj serozais apvalks (*tunica serosa*) (Putz et al., 2006).

Holotopia hepatis

Aknas atrodas labajā parībā, epigastrijā un nedaudz ieiet arī kreisajā parībā (*regio hypochondriaca dextra, regio epigastrica et regio hypochondriaca sinistra*).

Asinsapgāde: asinis aknas saņem no *a. hepatica propria* un *v. portae*. Venozo asiņu atcece - *vv. hepaticae* un *v. cava inferior*. Limfa attek uz *noduli lymphatici hepatici* (Moore et al., 2006). *Inervācija*: *rr. hepatici nervi vagi, plexus hepaticus*.

Aknu histoloģiskā uzbūve

Aknu daiviņu veido radiāli izvietoti aknu šūnu baļķīši (trabekulas), starp kuriem zarojas sinusveida asins kapilāri. Aknu baļķīšus veido aknu šūnas (hepatocīti), kas savstarpēji ir saistītas. Aknu baļķīšos starp žults kapilāriem atrodas asinsvadu kapilāri (Junqueira et al., 2005).

Aknu asinsrite

Aknu asinsriti nosacīti var iedalīt trīs daļās: 1) asinsvadi, pa kuriem asinis ieplūst aknu daiviņās; 2) asinsvadi, kas atrodas daiviņās; 3) asinsvadi, pa kuriem asinis aizplūst no daiviņām.

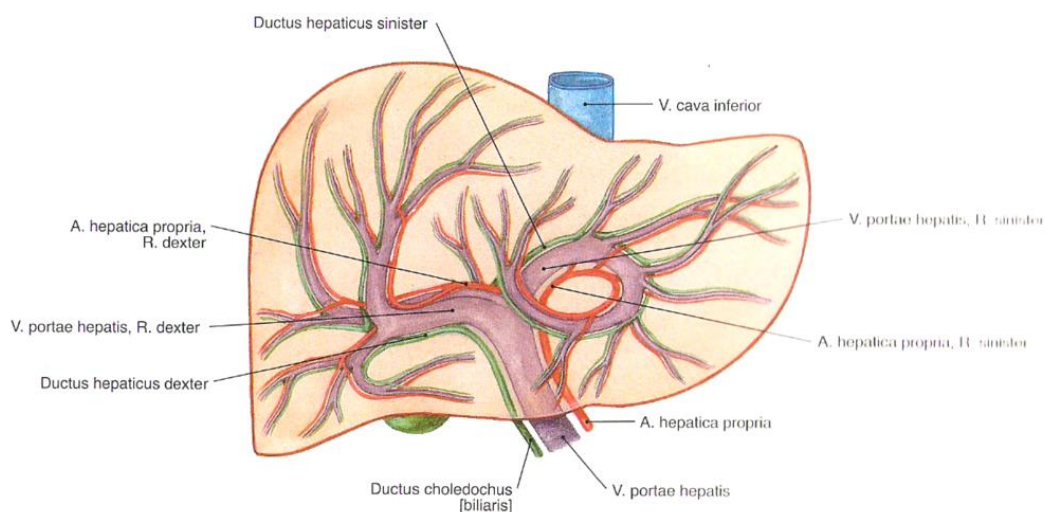
Vārtu vēna (*v. portae*) un aknu artērija (*a. hepatica*) starpdaiviņu saistaudos sazarojas, veidojot satrpdaiviņu artērijas un vēnas (*aa.* un *vv. interlobulares*), kuras iet paralēli daiviņu gareniskajai asij. No tām radiālā virzienā atiet perilobulārās artērijas un vēnas (*aa.* et *vv. perilobulares*) kas no visām pusēm aptver daiviņas. Perilobulārās vēnas sazarojas kapilāru tīklā – veidojot *rete mirabile*. Aknu daiviņas perifērijā venozajos kapilāros ieplūst perilobulāro artēriju zari, tāpēc *rete mirabile* veidojas jauktas asinis. Venoziem kapilāriem saplūstot veidojas *v. centralis*. Savukārt centrālām vēnām saplūstot ārpus daiviņām veidojas *vv. sublobulares*. Šīs vēnas starpdaiviņu saistaudos iet vienas pašas, tās nepavada žultsvads un artērija (Gilroy et al., 2009).

Lielākā daļa asiņu aknās ieplūst pa vārtu vēnu, kura no zarnu trakta piegādā barības vielas. Skābekli aknām piegādā aknu artērija.

Aknu arteriālajiem asinsvadiem nav savu kapilāru. Arteriālo asinsvadu zari atveras venozajos asins kapilāros.

Vārtu vēnas (*v. portae*) anatomija

Portālā vēna (*v. portae*) jeb vārtu vēna ir 3–4 cm garš asinsvads. Tās diametrs US jaundzimušajam variē no 3 līdz 5 milimetriem, 1 gada vecumā - no 4–8 mm, 5 gadu vecumā – 6–8 mm, 10 gadu vecumā – no 6 līdz 9 mm, 15 gadu vecumā – no 7 līdz 11 mm (*Patriquin et al., 1990*). Vārtu vēna savāc venozās asinis no vēdera dobuma nepāra orgāniem (zarnām, liesas, aizkuņģa dziedzera un žultspūšļa) (*Gardner et al., 1975*). Vārtu vēna sākas L2 līmenī aiz aizkuņģa dziedzera galviņas. Tā veidojas, saplūstot *v. mesenterica superior*, *v. mesenterica inferior* un *v. lienalis* (*Putz et al., 2006*); visbiežāk *v. mesenterica inferior* ieplūst *v. lienalis* un tad pievienojas *v. mesenterica superior*. Tālāk *v. portae* iet pa *lig. hepatoduodenale* kopā ar *ductus choledochus* un *a. hepatica propria* uz aknu vārtiem, kur sazarojas par *ramus dexter* un *ramus sinister* (1. att.), kas savukārt sadalās sīkākos zaros – līdz pat *vv. interlobulares*. (*Kalbergs, 1973*).



1. attēls. Aknu artērijas vārtu vēnas anatomija (*shēma*)

(*Sobotta, 2006*)

V. portae īpatnība ir divkāršais kapilāru tīkls. Vienā vēnas galā tas sākas nepāra orgānu sienās, bet otrā - galā aknu audos (*Putz et al., 2006*).

Pa *v. portae* piegādā aknām 2/3 asiņu, kas ir bagātinātas ar skābekli, augšanas faktoriem, hormoniem u.c. vielām. Tātad pa *v. portae* aknām pieplūst daudz asiņu – apm. 25% sirds minūtes tilpuma.

V. mesenterica superior savāc asinis no tievajām zarnām, lielākās daļas resnās zarnas, kuņģa, lielās un mazās taukplēves (*omentum majus et minus*) un aizkuņģa dziedzera (Moore et al., 2006).

V. mesenterica superior izveidojas ileocekālā leņķa rajonā kā *v. ileocolica* turpinājums un iet kopā ar tāda paša nosaukuma artēriju tievās zarnas apzarnī.

V. mesenterica superior ieplūst vv. *ileocolicae*, *v. colicae dextra*, *v. colica media*, vv. *pancreaticoduodenales*, vv. *pancreaticae*, *v. gastroepiploica dextra*, vv. *jejunales et ilei*. Apzarna augšdaļā *v. mesenterica superior* saplūst ar liesas vēnu (*v. lienalis*).

V. lienalis veidojas liesas vērtos no liesas kapilāru tīkla, iet kopā ar tāda paša nosaukuma artēriju gar aizkuņģa dziedzeri un aiz tā galviņas saplūst ar *v. mesenterica superior*. Liesas vēnā ieplūst vv. *gastricae breves*, *v. gastroepiploica sinistra*, vv. *pancreaticae*, *v. mesenterica inferior* (Putz et al., 2006).

V. mesenterica inferior sākumā iet kopā ar *a. mesenterica inferior*, bet beigu daļā novirzās pa kreisi, ieplūstot *v. lienalis*. *V. mesenterica inferior* ieplūst: *v. rectalis superior*, vv. *sigmoideae*, *v. colica sinistra* (Kalbergs, 1973).

Visu vēnu iedalījums divās sistēmās ir nosacīts. Asinis no *v. portae* caur *plexus venosus esophagei*, *plexus venosus umbilicalis* un *plexus venosus rectalis* var nokļūt augšējā un apakšējā dobajā vēnā.

6.2. LIESA UN TĀS FUNKCIJAS

Liesa ir zilgansārtā krāsā, pupas veidam līdzīgs orgāns. Tā atrodas vēdera dobumā blakus kuņģa lielajai kurvatūrai un to sedz *omentum majus*. Liesas izmēri veseliem bērniem ir individuāli un atkarīgi no auguma, masas un dzimuma. US liesas izmēri dažāda vecuma bērniem parādīti 2. tabulā, (sk. nod. Materiāli un metodes).

Bieži vērojama papildu liesa (*lien accessorius*), kas jāņem vērā hipersplenisma ārstēšanā (Supe et al., 2009; Ozdil et al., 2010; Yousef et al., 2010).

Liesas anatomija

Liesa ir nepāra limfātiskās sistēmas orgāns. Tai izšķir *facies diaphragmatica* (vērsta pret diafragmu) un *facies visceralis* (vērsta pret iekšējiem orgāniem), savukārt *facies visceralis* sastāv no *facies renalis*, *facies gastrica*, *facies colica*. Liesai ir divas malas – *margo superior* un *margo inferior* (Junqueira et al., 2005).

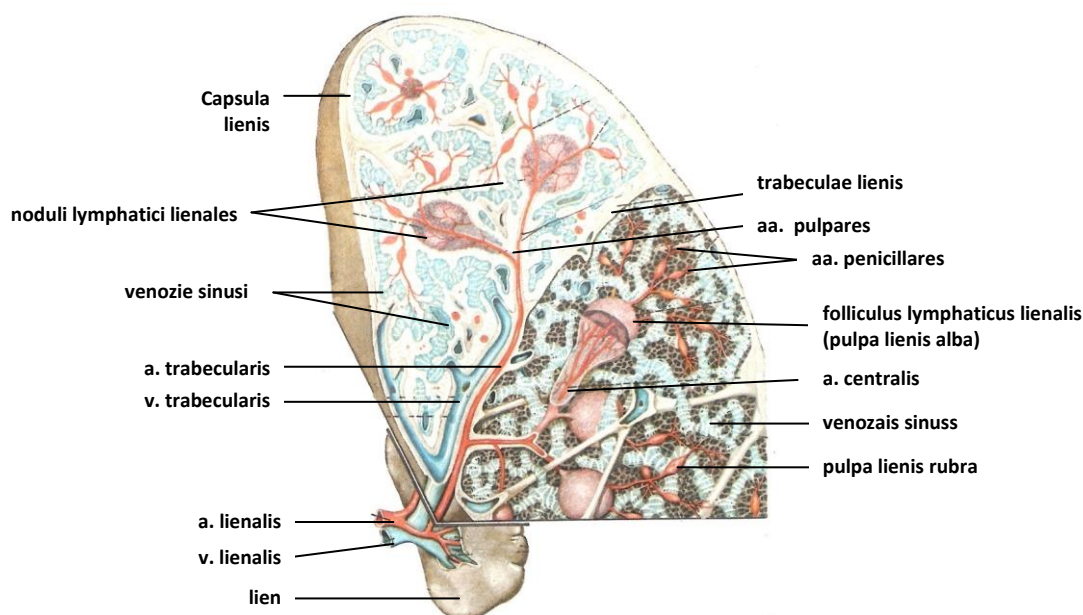
Starp *facies gastrica* un *facies renalis* ir liesas vārti, kuros novietojas *a. lienalis* un *v. lienalis*. Liesu sedz vēderplēve, kas, pārejot uz kaimiņu orgāniem, veido *lig. gastrolienale* un *lig. phrenicolienale* (Moore at al., 2006).

Topogrāfija

Liesa atrodas kreisajā parībā, IX – XI ribas līmenī, tā novietojas slīpi gar X kreiso ribu. Liesa saskaras ar diafragmu, kreiso nieri, kreiso virsnieri, *flexura coli sinistra*, *cauda pancreatis* (Kalbergs, 1973). Asinsapgāde: *a. lienalis*, *v. lienalis*; inervācija: plexus lienalis. Liesai nav pienākošo limfvadu, izejošie limfvadi sākas no liesas vārtiem (Dālmāne, 1990).

Liesas histoloģija

Liesu apņem plata blīva saistaudu kapsula, kuru nosedz mezotēlijs (2. att.). No kapsulas parenhīmas virzienā atiet platas trabekulas. Tajās atrodas gludie miocīti un fibroelastīgie audi, tādējādi liesa var nedaudz mainīt savu tilpumu (Dālmāne, 1990). Trabekulās atrodas asinsvadi, nervaudi un aferentie limfvadi, caur kuriem migrē limfocīti. Platākajās trabekulās atrodas artērija un vēna, šaurākajās - vēna vai artērija. Trabekulas aug un zarojas līdz pubertātes vecumam. Liesai nav pienākošo limfvadu, bet no vārtiem sākas aizejošie limfvadi. Liesai izšķir sarkano un balto pulpu. Sarkanajā pulpā (*pulpa lienis rubra*) uzkrājas un attīrās asinis, filtrējas antigēni, iet bojā vecie eritrocīti. Tā ir organisma dzelzs, eritrocītu un trombocītu novietne. Sarkanajā pulpā ir daudz makrofāgu, kuri veic fagocitozes funkciju (Yong et al 2000; Moore at al., 2006).



2. attēls. Liesas uzbūve (shēma)
(Синельников, 1966)

Baltā pulpa (*pulpa lienis alba*) ir lielākais sekundārais limfoīdais orgāns, kurā lokalizējas ceturtā daļa organisma limfocītu. *Pulpa lienis alba* atrodas ap asinsvadiem garenisku veidojumu (limfvadu makstis) un mezgliņu (folikuls) veidā.

Pēc dzimšanas baltajā pulpā antigēnu stimulācijas ietekmē attīstās limfocīti, kas aktīvi piedalās organisma imūnprocesos. Baltā pulpa palielinās līdz 10 gadu vecumam (*Dālmane, 1990; Cesta et al., 2006*). Liesas stromu veido retikulārie audi, ar kuriem saista liesas antiblastiskās īpašības.

Liesa ir viens no asins depo orgāniem. Asinis tajā iekļūst pa *a. lienalis*, kas zarojas trabekulārajās artērijās (*aa. trabeculares*), kuru zari ieiet baltajā pulpā kā pulpārās artērijas (*aa. pulpares*). Pulpāro artēriju kapilāri caurauž limfātisko audu makstis. Ieejot limfātiskajā folikulā, artērija veido *a. centralis*. No tās atejošie mazie zariņi baro balto pulpu (*Satodate et al., 1986; Valli et al., 2002*). Izejot no folikula, centrālā artērija, sadalās 2–3 zaros, kuri katrs dalās 5–8 zariņos, veidojot *aa. penicillares*. Par tālāko asinsvadu sadalījumu nav vienota uzskata. Ir vairākas teorijas – par vaļējo, slēgto un jaukto liesas asinsriti (*Dālmane, 1990; Cesta et al., 2006*). Pēc vaļējās asinsrites teorijas – *aa. penicillares* atveras un asinis brīvi ieplūst sarkanajā pulpā un satek venozajos sinusos. Pēc slēgtās asinsrites teorijas – *aa. penicillares* un venozos sinusus saista kapilāri, bet pēc jauktās asinsrites teorijas – dažas *aa. penicillares* atveras sarkanajā pulpā, bet citas -

sazarojas kapilāros (*Junqueira et al., 2005*). Venozo sinusu diametrs ir 12-14 μm; vairāk nekā 90% liesas kopējās asinsrites plūst caur venozajiem sinusiem (*Schmidt et al., 1993*).

Liesas imunoloģiskā funkcija

Liesa ir tā saucamais sekundārais limfātiskais orgāns, kurā antigēns nonāk kontaktā ar imūnkompetentajiem limfocītiem un pret to veidojas specifiska imūnreakcija. Iekļūstot organismā, antigēns ar asinsriti sasniedz liesu, kuras audos nonāk kontaktā ar makrofāgiem, kuri to atpazīst, uzņem un pārveido. Pēc tam tas kopā ar MHC (*major histocompatibility complex*) saistās ar specifiskām imūnsistēmas šūnām – limfocītiem.

Sekundāro limfoido orgānu kopēja iezīme ir struktūras piemērotība svešu vielu uztveršanai un to nodošana attiecīgi jutīgām šūnām piemērotā formā. Lielākā daļa organismā iekļuvušo antigēnu tiek uztverti liesā, limfmezglos, Peijera plātnītēs, aklās zarnas piedēklī un mandelēs. Sekundāro limfātisko orgānu tīklojums filtrē un koncentrē antigēnus, radot labvēlīgus nosacījumus, lai antigēns kontaktētos ar antigēnreaktīvo šūnu (*Yong et al 2000; Junqueira et al., 2005*).

Starpšūnu telpā esošos antigēnus uztver reģionālie limfmezgli. Antigēnus, kas iekļuvuši caur elpošanas ceļiem vai gastrointestinālo traktu, uztver lokālie limfmezgli vai limfopiteliālie orgāni (mandeles, Peijera plātnītes, aklās zarnas piedēklis). Liesā tiek uztverti asinīs cirkulējošie antigēni. Pēc intravenozas infekcijas iekļūšanas organismā imūnreakcija galvenokārt notiek liesā (*Offenbartl et al., 1986; Kimura et al., 2002; Pratl et al., 2008; Zhu et al., 2008*). Liesas audiem, darbojoties kā asiņu filtram, ir īpaša nozīme postsplenektomijas sepses profilaksē. Viena no filtra lomām ir uztvert kapsulu veidojošos mikroorganismus, piemēram, *Streptococcus pneumoniae* (*Sumaraju et al., 2001*). Antigēniem nokļūstot asinīs, liesa piedalās imūnatbildes reakcijā, kuras laikā mijiedarbojas B limfocīti, T_H limfocīti (helperi jeb palīgšūnas) un makrofāgi. Veidojas plazmocīti, kas izstrādā antivielas. Liesā ir daudz makrofāgu un T_S limfocītu (supresori), kas nomāc imūnreakciju - radot toleranci jeb areaktivitāti.

Liesas audi ir makrofāgu krātuve. Tie producē iekaisumu nomācošos un iekaisumu veicinošos citokīnus. Tādējādi liesa aktīvi piedalās efektīvas organisma imūnatbildes procesā (*Torres et al., 2005; Moore et al., 2006*). Organisma fagocitozes efektivitāte lielā mērā ir atkarīga no liesas makrofāgiem un no tās audos sintezētām vielām - opsonīniem, properdīna un tetrapeptīda tuftsīna (*Constantopoulos et al., 1972*). Liesas audos makrofāgi fagocitē vecās asins šūnas (eritrocītus, asins plātnītes). Vecie eritrocīti liesā izstrādā keilonus, kas nomāc eritropoēzi. Viena no liesas funkcijām ir nofiltrēt intraeritrocitāros

ieslēgumus - *Howel-Jolly* ķermenīšus (*Moffett, 2009*). Liesas audos notiek B limfocītu jaunšūnu tālākais diferencēšanās process: limfocītu jaunšūnas turpina proliferēt un iegūst spēju sintezēt ne vien IGM, bet arī IgD un kā receptoru to iebūvēt plazmas membrānā. Liesas audi piedalās jaunu antivielu producēšanas procesā un kalpo par novietni nespecifiskajiem imūnglobulīniem un tuftsīnam, kurš palielina polimorfonukleāro leukocītu fagocītisko aktivitāti. B limfocītu šūnu mājvieta un lokalizācija liesas folikulos ir tik ilgi, kamēr to virsmas komplementu receptori, īpaši C3, ir pieejami. Ja receptori ir bloķēti vai to nav (pēc splenektomijas), limfocītu mijiedarbība ar liesas retikulārajām un endoteliālajām šūnām nenotiek. Eksperimentos ar suņiem pierādīts, ka miljons dažādu intravenozi ievadītu mikroorganismu dažādos laika intervālos ar asins plūsmu, tiek trīs reizes izfiltrēti cauri liesas audiem (*Wilcox et al., 1976*).

6.3. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMS (PHS)

6.3.1. DEFINĪCIJA UN KLASIFIKĀCIJA

Portālās hipertensijas sindroms ir spiediena paaugstināšanās *v. portae* baseinā. To rada slimības un stāvokļi, kas traucē vai aizšķērso dabisko venozo asiņu drenāžu caur *v. portae* uz aknām.

Atkarībā no asinsrites traucējumu līmeņa portālajā sistēmā izšķir dažādas slimības formas: 1) virsaknu (suprahepatāla) forma; 2) aknu (intrahepatāla) forma; 3) zemaknu (subhepatāla) forma.

Virsaknu jeb suprahepatāla forma

Virsaknu obstrukcijas formu (*Budd-Chiari* sindroms) novēro reti, tā vairāk raksturīga Ziemeļamerikas reģionam. Venozās atteces šķērslis atrodas virs aknām - aknu vēnu līmenī. Asins atplūšana ir traucēta, veidojas sastrēgums un aknu parenhīma tiek pakļauta paaugstinātam spiedienam, kas veicina aknu audu bojā eju. Biežākie virsaknu PHS iemesli ir aknu vēnu endoflebīts, *v. cava inferior* tromboze vai saspiedums aknu līmenī (tumora masas), labās sirds puses mazspēja. Klīniski raksturīga ir hepatomegālija, ascīts, sāpes vēderā (*Sigalet, 2000; Tuļins, 2001*).

Aknu jeb intrahepatāla forma

Šīs formas gadījumā venozās atteces šķērslis ir aknās (aknu fibroze vai ciroze). Atšķirībā no pieaugušajiem bērniem šo formu novēro daudz retāk. Biežākie aknu fibrozes un cirozes iemesli bērniem ir žultsceļu atrēzija un iedzimta aknu fibroze. Visiem pacientiem ar

žultsceļu atrēziju, arī pēc veiksmīgas žultsceļu rekonstrukcijas operācijas (portoenterostomijas), aknu audos vērojamas dažādas pakāpes fibroze un rētošanās, kuras pastiprina žults reflukss aknu vārtu rajonā (*Ashcraft et al., 1997; Sigalet, 2000; Tuļins, 2001*).

Iedzimta aknu fibroze raksturojas ar hepatosplenomegāliju un parasti izpaužas 1-2 gadu vecumā. Slimība galvenokārt komplicējas ar portālās hipertensijas parādībām. Diagnozi pamato aknu punkcijas bioptāta morfoloģiskās izmeklēšana - histoloģiski novēro lineāru fibrozo audu infiltrāciju aknās.

Par iemeslu aknu formas PHS var būt arī lokāla biliāra ciroze, α 1-antitripsīna nepietiekamība, hronisks hepatīts, ķīmijterapija un staru terapija.

Intrahepatālai PHS formai raksturīga ascīta veidošanās, kuru veicina pavājināta portālā cirkulācija, kā arī iespējamā portālās biliopātijas attīstība. Ja kuņģa zarnu traktā pievienojas venozā stāze, tiek veicināta kuņģa zarnu trakta un aknu serozā šķidruma sekrēcija vēdera dobumā. Līdzko limfātiskā sistēma vairs nespēj to absorbēt, rodas ascīts.

PHS slimniekam ascīta veidošanos var veicināt: 1) hipoalbuminēmija un plazmas osmotiskā spiediena pazemināšanās, kuras dēļ šķidrums no asinsvadiem iziet vēdera dobumā; 2) nātrija un ūdens uzkrāšanās organismā, kas ir saistīta ar aldosterona hiperprodukciju un aknu darbības traucējumiem.

Zemaknu jeb subhepatāla forma

Šīs slimības formas gadījumā aknu venozās pieteces šķērslis atrodas pirms (zem) aknām. Šai formai raksturīga portālās vēnas obstrukcija. Bērniem to novēro visbiežāk, apm. 75% gadījumu (*Gaujēns, 2005; El-hamid et al., 2008*). Pacientam anamnēzē nav aknu slimību, bet nereti ir bijusi tehniski nekorekta nabas vēnas katetrizācija vai omfalīts jaundzimušo periodā. *V. portae* trombozes dēļ bieži tiek traucēta attece arī tās pietekās (*v. mesenterica superior* un *v. lienalis*). Zemaknu formas PHS pacientiem asiņošanas epizodes ir vieglākas un bērnu veselības stāvoklis starp tām ir kompensēts; ascīta veidošanās ir maz izteikta. Daļai pacientu iespējama spontāna izveseļošanās (*Poddar et al., 2000; Shettino et al., 2006*). Ja zemaknu formas PHS iemesls ir liesas vēnas oklūzija, tad venozo asiņu atplūde no liesas audiem ir traucēta. Sākumā liesas vēnas obstrukcija var norisināties bez klīniskiem simptomiem. Tie parādās vēlāk, kad rodas hipersplenisms un asiņošana no kuņģa vēnām (*Sutton et al., 1970; Abramowsky et al., 2003*). Veidojas venozo kolaterāļu sistēma caur *vv. gastrice breves* un *vv. gastroepiploicae dextrae*, palielinās venozo asiņu plūsma caur kuņģa gļotādu un līdz ar to arī barības vadā zemgļotādas vēnas tiek dilatētas (*Schettino et al., 2006*).

6.3.2. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA ETIOLOĢIJA UN PATOĢENĒZE

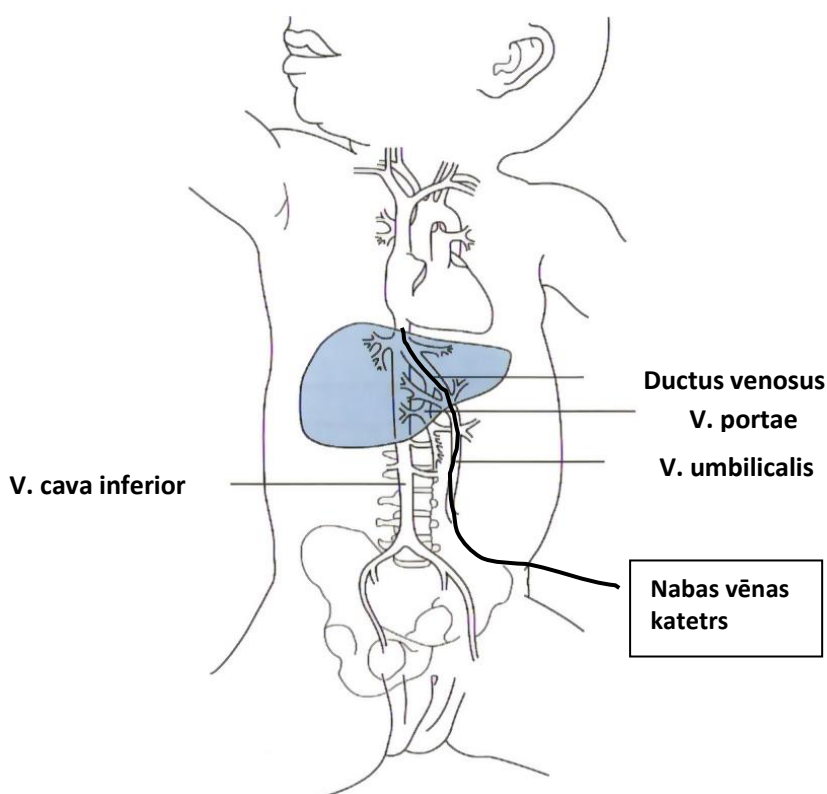
Etioloģija

Par biežākajiem etioloģiskajiem cēloņiem PHS izcelsmē bērniem tiek uzskatīta *v. portae* tromboze (Denninger et al., 2000; Sigalet 2000; Valla et al., 2000; Fagundes et al., 2008). Novērojot venozās plūsmas obstrukciju 200 bērnu un jauniešu ar PHS, konstatēts, ka izolēta *v. portae* obstrukcija bijusi 67%, *v. portae* un *v. lienalis* obstrukcija - 28% gadījumu, bet 5% pacientu - *v. portae* un *v. mesenterica superior* tromboze (Orloff et al., 2002). Salīdzinot septiņas klīnisko datu izpētes studijas, kurās izvērtēti PHS etioloģiskie faktori, konstatēts, ka vairākumā gadījumu PHS etioloģija bijusi neskaidra, bieži novērota dažādu trombozi veicinošu faktoru sakritība (dehidratācija, hipovolēmija, sepse) (Guimaraes et al., 1998; Shah et al., 2000).

V. portae trombozi var veicināt aknu ciroze, iedzimta aknu fibroze, vēdera dobuma trauma, jatrogēns *v. portae* bojājums, portālais limfadenīts (palielināti limfmezgli aknu vārtu rajonā), portālā fibroze, cistas un jaunveidojumi aknu vārtu rajonā; var būt *v. portae* anomālijas: stenoze, atrēzija, agenēzija.

Netiešie faktori, kas var veicināt *v. portae* trombozi ir atkārtotas asins apmaiņas procedūras jaundzimušajam, hiperkoagulācija (Shettino et al., 2006).

Nabas vēnas katetrizācijas gadījumā PHS predisponējoši faktori var būt šādi: katetra atrašanās nabas vēnā ilgāk par trīs dienām, katetra nepareiza ievietošana (*v. portae*), vēlīna nabas katetra ievadīšana (3. dzīves diena un vēlāk), nabas vēnas trauma katetra ievadīšanas laikā. Pareizi ievietotam nabas vēnas katetram jāatrodas *v. cava inferior* 1-2 cm virs diafragmas (3. att.).



3. attēls. Pareiza nabas katetra ievade (shēma)
(Cunningham, 2009)

Patogēnēze

1965. gadā Mikelsens autopsijā konstatēja, ka slimniekam ar PHS *v. portae* un tās pietiekām ir sabiezētas asinsvadu sienas, kas rada hemodinamikas pārmaiņas asins plūsmā (Mikkelsen et al., 1962; Dhiman et al., 2002). Portālais spiediens (P) ir atkarīgs no mezenteriālās asins plūsmas (Q) un plūsmas rezistences (R).

$$P = Q \times R \text{ (Oma likums).}$$

PHS veidojas palielinātas plūsmas un palielinātas atplūdes rezistences gadījumā. Atplūdes asinsvada diametram ir liela nozīme portālā spiediena regulācijā. Zemas asinsvadu rezistences gadījumā spiediena palielināšanās izlīdzinās asinsvadiem, paplašinoties. Ja asinsvadu rezistence ir palielināta, pat nelielas pārmaiņas asins plūsmā rada spiediena paaugstināšanos. Saglabājoties venozās sistēmas rezistencei ilgstoši, mezenteriālo asiņu plūsma palielinās un rodas portālā hipertensija (Altman, 1998). *V. portae* vārstuļu sistēma ir vāji attīstīta, tādēļ plūsmas virzienu nosaka spiediena gradients (spiedienu starpība starp portālo spiedienu un spiedienu *v. cava inferior*). Ja gradients palielinās virs 10 mmHg sākas PHS. Veidojas kolaterāļu tīkls ap kuņģi, barības vada, taisno zarnu, diafragmu, *omentum majus*. Paaugstināta portālā spiediena dēļ liesa palielinās, tās audos rodas neatgriezeniska fibroze un retikuloendoteliālo šūnu hiperplāzija. Veidojas hipersplenisms.

Iedzimtas vai iegūtas asinsvadu malformācijas, kas samazina portālās sistēmas asinsvadu diametru, ļoti ietekmē portālo spiedienu. Pat neliels trombs var radīt hemodinamikas pārmaiņas portālajā sistēmā un lielu portālā spiediena paaugstināšanos. Trombu veidošanās mehānisms portālajā sistēmā nav vēl līdz galam izpētīts (*Abramowsky et al., 2003*). *V. portae* obstrukcija var palielināt asins plūsmu *v. portae* un tās pietekās: 1) *vv. gastrice* un *v. cava superior* pietekās - *v. azygos* sistēmā, *plexus vertebralis*, *vv. esophagogastricae*; 2) *v. mesenterica inferior* un *v. cava inferior* pietekās - *v. rectalis superior, media et inferior, v. iliaca communis, v.iliaca, interna*; 3) retroperitoneālās vēnās, *v. cava* un *v. azygos* sistēmās; 4) *v. paraumbilicalis, v. subcutaneas* (*Shettino et al., 2006*).

6.3.3. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA KLĪNISKĀ AINA

6.3.3.1. ASIŅOŠANA NO BARĪBAS VADA UN KUŅĢA VARIKOZI IZMAINĪTĀM VĒNĀM

Sākuma stadijās PHS var norisēt bez redzamām klīniskām parādībām. Paaugstinoties portālajam spiedienam, attīstās splenomegālija, kā arī barības vada un kuņģa kardiālās daļas vēnu varikoze. Iespējamās asiņošanas mehānismi var būt: 1) varikozo vēnu mezglu plīsums portālā spiediena paaugstināšanās dēļ; 2) varikozo mezglu sienas uzurācija gastroezofageālā refluksa un erozīva ezofagīta dēļ; 3) varikozo mezglu sienas traumatizācija ar rupju barību; 4) asins recēšanas traucējumi (*Tuļins, 2001*).

PHS klīniskā aina bērniem visbiežāk manifestējas 3-5 gadu vecumā. Asins atvemšana (*haematemesis*) bieži ir pirmā klīniskā PHS pazīme, kuru novēro it kā uz pilnas veselības fona. Tā var norisināties ar lielu asins zudumu. Ja asinis uzkrājas kuņģī, tad atventās masas ir kafijas biežumu krāsā. Pirms asiņošanas epizodēm 30% gadījumu novēro febrilu ķermeņa temperatūru. 50% bērnu asiņošanas epizodes novēro līdz 16 gadu vecumam (*Ling, 2005*).

Apmēram 90% gadījumu ekstrahepatāla PHS forma bērniem manifestējas ar asiņošanu no kuņģa zarnu trakta augšējā stāva. 70-75% gadījumu asiņošanas epizodes atkārtojas. Bērniem ar ekstrahepatālu PHS kuņģa varikozes kombinācijā ar barības vada varikozēm novēro 61-68% gadījumu. Izolētas kuņģa varikozes konstatē apmēram 2% gadījumu. Kuņģa varikozes salīdzinājumā ar barības vada varikozēm asiņo retāk, bet asiņošanas epizodes no tām ir smagākas un dzīvībai bīstamākas (*Koshy et al., 1984; Poddar et al., 2004; Itha et al., 2006*).

Ekstrahepatālas PHS slimniekiem asiņošanas epizodes nav tik agresīvas kā pacientiem ar hepatālas izcelsmes PHS, kad stāvokli pasliktina ascīts un aknu darbības traucējumi (*Schettino et al., 2006*).

Pēc asiņošanas epizodēm slimniekiem mēdz būt zems albumīna līmenis asinīs, pagarināts protrombīna laiks un paaugstināts aminotransferāzes līmenis. Asiņošanas starplaikos bērniem sūdzību var nebūt. Pēc asiņošanas epizodēm ascīts var veidoties pastiprināti. Melēnu (melni, šķidri vai pusšķidri izkārnījumi, kuri veidojas asinīm uzkrājoties gremošanas traktā) bērniem novēro retāk nekā asiņošanu no barības vada un kuņģa varikozēm (*Ashcraft et al., 1997*). PHS slimniekiem fibroezofagogastroskopijas (FEGS) izmeklēšanas laikā kuņģa gļotādā konstatē gastropātijai raksturīgas pārmaiņas: apsārtumu, tūsku, gļotādas trauslumu, vieglu ievainojamību, izteiktu virspusējo asinsvadu zīmējumu, kuru dēvē par mozaīkveida jeb čūskas ādas (*snake-skin*) zīmējumu (*Kumar et al., 2009*). Minēto pārmaiņu dēļ PHS slimniekiem iespējama asiņošana no kuņģa gļotādas, kura var izpausties kā *haematemesis* vai melēna, iespējama anēmija. Šīs parādības var simulēt asiņošanu no barības vada un kuņģa varikozēm (*Barakat et al., 2007; El-Rifai et al., 2007*). Gastropātiju biežāk novēro pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (cirozi). Daudzi pētījumi ir apstiprinājuši, ka PHS slimniekiem sakarā ar palielinātu portālā spiediena gradientu kuņģa sienā ir palielināta venozā caurtece, kas varētu būt par iemeslu gastropātijas parādībām (*Sato et al., 2005; Itha et al., 2006*). To apstiprina arī fibroezofagogastroskopijas (FEGS) laikā veiktās biopsijas, kurās konstatē gļotādas tūsku un paplašinātus (ektātiskus) gļotādas asinsvadus. Kuņģa gļotādas asiņošanas laikā paņemtajās biopsijās konstatē *lamina propria* imbibīciju ar eritrocītiem.

6.3.3.2. HIPERSPLENISMA SINDROMS

Hipersplenismu raksturojošās galvenās klīniskās pazīmes ir splenomegālija, trombocitopēnija (vidēji 100 000 uL) un leukopēnija (vidēji 2 000 uL). Splenomegālija kā pirmā klīniskā pazīme bērniem ar PHS parādās aptuveni 25% gadījumu. Raksturīgi, ka hipersplenisma parādībām ir tendence progresēt. PHS agrīnajās fāzēs trombocitopēnija ir relatīva (140 000-120 000 uL), bet vēlākajās slimības fāzēs, trombocītu skaitam samazinoties zem 50 000 uL, rodas dzīvībai bīstamas asiņošanas draudi. Sadzīves traumu rezultātā iespējamās zemādas hemorāģijas, bet vēlāk trombocitopēnijai progresējot, var rasties masīvi saasiņojumi iekšējos orgānos, arī centrālajā nervu sistēmā. Pastiprinātās trombocītu sabrukšanas dēļ bērnam nepieciešama liesas audu ekstirpācija. Rezultātā pacients tiek pakļauts postsplenektomijas sepses (PSS) riskam (*Hafsia et al., 2009*).

6.3.4. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA DIAGNOSTIKA

Diemžēl nav tādas izmeklēšanas metodes, kura laikus varētu paredzēt barības vada un kuņģa varikozo vēnu asiņošanu (*Khaderi et al., 2008*). Lielāks asiņošanas risks ir bērniem ar splenomegāliju un trombocītu skaitu mazāku par 130×10^3 uL. Šie pacienti plānveidīgi jāizmeklē vairākas reizes (3-4) gadā (*Tsao et al., 1997; Madhotra et al., 2002; Molleston, 2003*). Sūdzības par sāpēm vēderā ir tikai retos gadījumos.

Primārās izmeklēšana metodes:

- vēdera dobuma palpācija (splenomegālija);
- pilna asins analīze - trombocitopēnija un leikopēnija raksturīga hipersplenisma gadījumā, bet asiņošanas gadījumā no barības vada un kuņģa varikozēm svarīgi izvērtēt anēmijas parādības (eritrocītu un hemoglobīna līmeni);
- benzidīna reakcija
- aknu proves, hepatīta marķieri (bērniem ar ekstrahepatālo PHS analīžu rezultāti parasti nav izmainīti);
ultrasonoskopijā vēdera dobumam izvērtē liesas un aknu struktūru, izmērus, periportālās fibrozes parādības, *v. portae* un *v. lienalis* anatomiju (*Sarin et al., 2006*),
- FEGS izmanto vienlaikus gan diagnostikai, gan ārstēšanai.

Rodoties aizdomām par asiņošanu no barības vada un kuņģa varikozēm, nekavējoties jāveic FEGS (*Abramowsky et al., 2003; Rangari et al., 2003; Kocher et al., 2005*). Tās laikā izvērtē varikozi pārmainīto barības vada un kuņģa vēnu stāvokli un lielumu. Jo vairāk varikozie mezgli izteikti, jo asiņošanas risks no tiem ir lielāks (*Jannsen et al., 2001; El-Hamid et al., 2008*).

Ņemot vērā barības vada vēnu kalibru un formu 1980. gadā tika ieviesta barības vada varikozo vēnu klasifikācija (*Japanese Research Society for Portal Hypertension, 1980*):

1. pakāpe (maza kalibra): vēnas ir mazas un līkumotas;
 2. pakāpe (vidēja kalibra): barības vada vēnas ir nedaudz platākas, izlocītas un aizņem mazāk par 1/3 barības vada lūmena;
 3. pakāpe (liela kalibra): barības vada vēnas veido varikozus, rožu ziedam līdzīgus mezglus, kas aizņem vairāk nekā 1/3 barības vada lūmena.
- dopplerultrasonoskopija – asins plūsmas noteikšana *v. portae* (norma 14-18 cm/s);
 - endoultrasonoskopija – asins plūsmas noteikšana *v. portae* un *v. azygos*;

Papildu izmeklēšanas metodes:

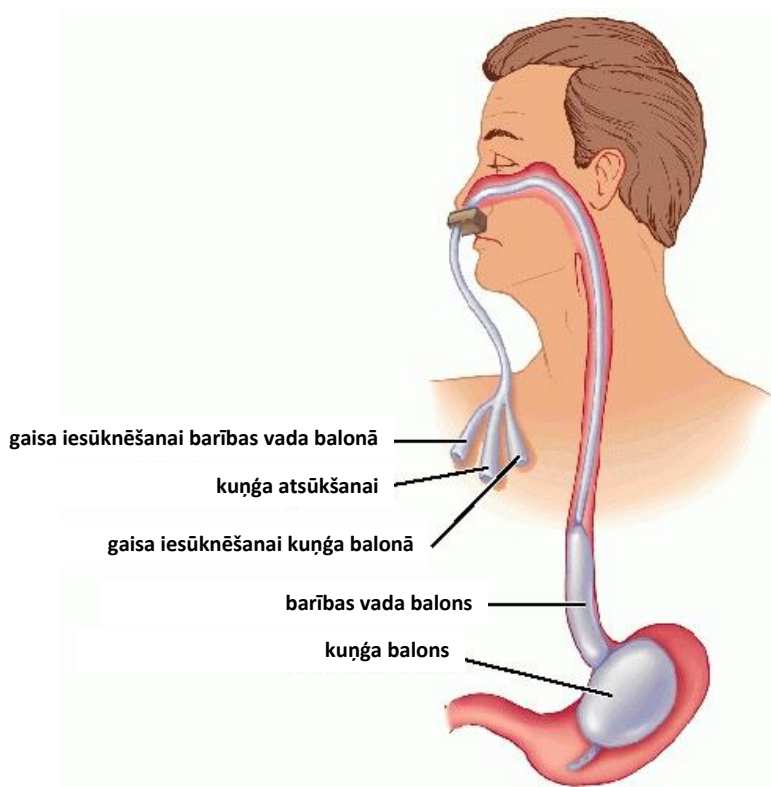
- magnētiskās rezonanses angiogrāfija – izvērtē liesu, *v. portae* un tās pieteku anatomiju. Metode svarīga akūtas *v. portae* trombozes diagnostikā;
- kompjūtertomoogrāfijas angiogrāfija – izvērtē portālās sistēmas asinsvadu arhitektoniku, liesas anatomiju un varikozo kolaterāļu daudzumu tās vārtos;
- tiešā spiediena mērīšana (aknu venozā spiediena gradients);
- splenoportogrāfija – kontrastvielu ievada liesas audos punkcijas ceļā trans- kutāni vispārējā anestēzijā; to galvenokārt izmanto, lai noteiktu *v. portae* caurlaidību un izvērtētu tās anatomiju pirms un pēc asinsvadu šuntējošām operācijām. Tā ir invazīva augsta riska izmeklēšanas metode, tādēļ to mūsdienās vairs nelieto;
- aknu punkcijas biopsija: bērniem ar ekstrahepatālu PHS morfoloģiski aknu audu pārmaiņas parasti nekonstatē (*Rangari et al., 2003; Kodama et al., 2009*).

6.3.5. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA ĀRSTĒŠANA

Ārstēšanas taktika ir atšķirīga un atkarīga no PHS attīstības fāzes. Pareizas terapijas taktikas izvēlei pacientus iedala šādās grupās: 1) pacienti, kuriem nepieciešama primārā profilakse. FEKS jāveic visiem bērniem, kuriem konstatē neskaidras etioloģijas splenomegāliju bez hepatomegālijas parādībām. Tie ir pacienti, kuriem asiņošanas epizodes vēl nav bijušas, bet nākotnē varētu būt iespējamās; 2) pacienti, kuriem nepieciešama akūta FEKS asiņošanas apturēšana; 3) pacienti, kuriem nepieciešama sekundārā profilakse. Tā ir varikožu obliterācijas terapija bērniem, kuriem anamnēzē bijusi asiņošana no barības vada un kuņģa varikozēm (*Rangari et al., 2003; Schettino et al., 2006*).

Akūtas asiņošanas apturēšanas terapija: 1) *Sengstaken-Blakemore* zonde; 2) *Linton-Nachlas* zonde; 3) FEKS un barības vada un kuņģa vēnu skleroterapija; 4) beta- blokatoru terapija.

Sengstaken-Blakemore zonde. (4. att.). To lieto īslaicīgai akūtas asiņošanas apturēšanai, piemēram, uz laiku, kamēr sagatavo FEKS aparatūru. Zonde sastāv no caurulītes ar trīs kanāliem.

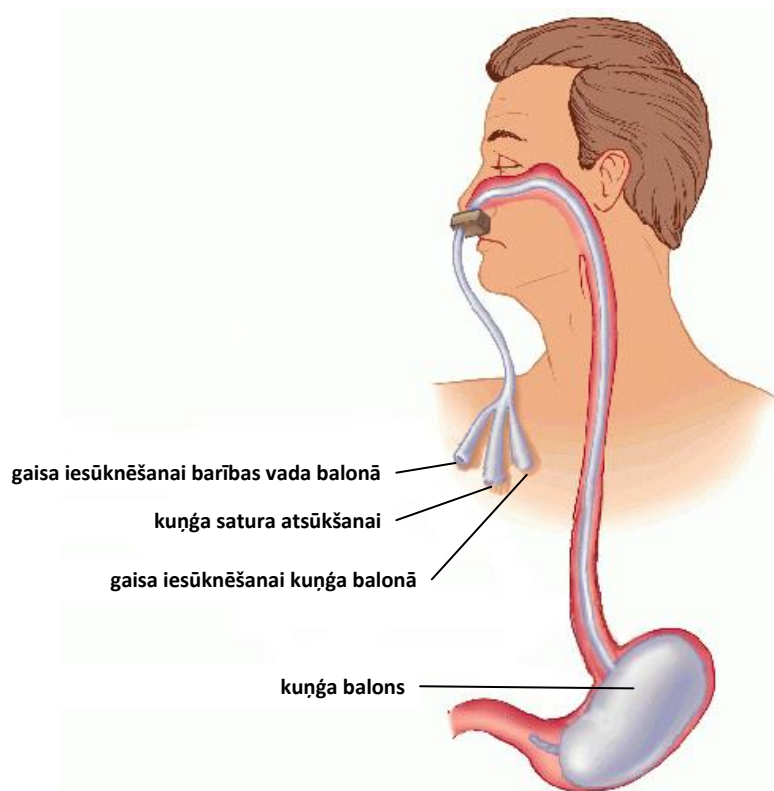


4. attēls. Sengstaken-Blakemore zonde

(http://www.mercksource.com/pp/us/cns/cns_hl_dorlands_split.jsp?pg=/ppdocs/us/comm/dorlands/dorland/seven/000095827.htm)

Zondi ievada caur degunu barības vadā un kuņģa kardiijas daļā. Tajā iestrādāto distālo balonu piepūš ar 60–80 cm³ gaisa. Tad zondi Pavelk uz āru līdz rodas pretestība un piestiprina ar leikoplastu pie deguna. Tādējādi tiek nospiestas kuņģa kardiijas daļas vēnas. Tad uzpūš proksimālo balonu, kurš nospiež barības vada vēnas. Un asiņošana uz laiku apstājas. Caur trešo zondes kanālu aspirē kuņģa saturu un kontrolē hemostāzi. Ik pēc 6-8 stundām gaisu no zondes izlaiž izgulējumu profilaksei. Rezultātā tiek obturēts barības vada lūmens, tādēļ, lai izvairītos no dzīvībai bīstamas aspirācijas, pacientam indicēta endotraheāla intubācija. Iespējamās komplikācijas ir barības vada perforācija un ruptūra (Shun et al., 1997; Tuļins, 2001; Jamal et al., 2008).

Linton-Nachlas zonde. (5. att.). Tā piemērota akūtas asiņošanas apturēšanai no kuņģa varikozām vēnām. Atšķirībā no *Sengstaken-Blakemore* zondes *Linton-Nachlas* zondei ir viens liels balons, kuru uzpūš kuņģī. To ievada tāpat kā *Sengstaken-Blakemore* zondi. Ik pēc 6-8 stundām no zondes jāizlaiž gaisa izgulējumu profilaksei. Ja zondi izmanto hemostāzei to drīkst turēt ne ilgāk par 12–24 stundām.



5. attēls. Linton-Nachlas zonde

(<http://emedicine.medscape.com/article/81020-overview>)

FEGS un barības vada un kuņģa vēnu skleroterapija

Kopš 1990. gada pasaulē FEGS ir pirmā un galvenā invazīvā metode, kuru izmanto vienlaikus gan barības vada un kuņģa varikožu diagnostikā, gan ārstēšanā (*Sokucu et al., 2003; Maksoud-Filho et al., 2009*).

Metodi pirmo reizi aprakstīja *Crfford* un *Frenckner* 1939. gadā. Endoskopiska skleroterapijas procedūra akūtas asiņošanas gadījumā nodrošināja labu hemostāzi. Tomēr metode nekļuva populāra, jo asiņošanas epizodes pēc laika atkārtojās. To skaidro ar apstākli, ka starp asiņošanas epizodēm netika veikta plānveida endoskopiska varikozo mezglu izmeklēšana un obliterācija. Tādējādi līdz 20. gadsimta astoņdesmitajiem gadiem pasaulē asiņošanas apturēšanai no barības vada un kuņģa varikozī paplašinātajām vēnām izmantoja cirkulējošā šķidruma zudumu atjaunošanas terapiju, balona tamponādi (*Sengstaken-Blakemore* zonde), akūto asinvalu šuntu izveidošanas un devaskularizācijas ķirurģiju. Līdz 1995. gadam tāda pat ārstēšanas taktika tika lietota arī Latvijā. PHS pacientiem hemostāzes nodrošināšanai no barības vada un kuņģa varikozēm lietoja: 1) asiņojošo barības vada un kuņģa varikozo mezglu mehānisku kompresiju ar *Sengstaken-Blakemore* zondi; 2) hipohidratācijas (hipovolēmijas) korekciju; 3) hemostāzi veicinošu

terapiju ar svaigi saldētu plazmu; 4) barības vada un kuņģa varikozi pārmainīto mezglu apšūšanas un barības vada transsekcijas operācijas. Šī terapija nebija pietiekami efektīva, bieži novēroja profūzas asiņošanas epizodes no barības vada un kuņģa vēnām, ar pacienta dzīvību apdraudošu asiņu atvemšanu (*haematemesis*).

Pēdējās divās dekādēs ārstēšanas taktika pasaulē ir mainījusies. Endoskopiska barības vada un kuņģa varikožu skleroterapija ir ne vien atguvusi popularitāti, bet kļuvusi par vadošo metodi asiņošanas apturēšanai (*Toubia et al., 2008; Monici et al., 2009*). Kopš Zviedrijā uzsākta varikožu endoskopiska terapija, 5 gadu dzīvildze salīdzinājumā ar laika periodiem no 1969. gada līdz 1979. gadam un no 1990. gada līdz 2002. gadam ir ļoti palielinājusies (*Stokkeland et al., 2006; Rivet et al., 2009*). Francijā no 1980. līdz 2000. gadam hospitālā mirstība samazinājusies no 42,6% līdz 14,5% (*Carbonell et al., 2004*). ASV multicentru ziņojumi norāda, ka kopš 1980. gadā uzsāktās skleroterapijas mirstības rādītāji stipri samazinājušies (*Chalasan et al., 2003; Dy et al., 2003; Ravipati et al., 2009*).

Izdarot plānveida endoskopisku varikožu mezglu obliterēšanu profilakses nolūkos starp asiņošanas epizodēm, iespējams panākt varikožu slēgšanos 62-100% gadījumu (*Orloff et al., 1994; Goncalves et al., 2000; Mitsunaga et al., 2006*).

Barības vada un kuņģa varikožu ārstēšanā izmanto vairākas skleroterapijas metodes, kuras veic FEES kontrolē: 1) endoskopisko varikožu mezglu skleroterapiju; 2) endoskopisko varikožu mezglu ligēšanu; 3) endoskopiskās varikožu mezglu skleroterapijas un varikožu mezglu ligēšanas kombināciju. Ar fleksibla endoskopa palīdzību ērtāk izvērtēt barības vada un kuņģa varikozes, parocīgāk izdarīt skleroterapiju. Rīgīdā endoskopa priekšrocība ir iespēja piespiest vēnu mezglu pēc skleroterapijas veikšanas, aizkavējot sklerotizanta aizplūšanu. Metodes veic vispārējā anestēzijā. Endoskopiskai varikožu mezglu skleroterapijai lieto 1% etoksisklerola šķīdumu, kuru injicē para un intravarikozi; maksimālā deva 2mg/kg. Endoskopiskās varikožu mezglu ligēšanas laikā vēnu mezglu ar sūkņa palīdzību ievieļ instrumentā un nosien ar metāla stieplīti (*O'Neill et al., 1998; McKiernan et al., 2002*). Šī metode ir ļoti efektīva lielu, masīvi asiņojošu barības vada varikožu ārstēšanā: jo lielāki ir mezgli, jo vieglāk tos satvert (*Stiegmann et al., 1986; Bendtsen et al., 2008*). Kuņģa venozo mezglu obturēšanai metode nav tik ērti izmantojama: pat maksimāla endoskopa izliekuma gadījumā tā gals nevar sasniegt kuņģa kardiācijas daļu (*Sasaki et al., 1998*). Optimāla rezultāta iegūšanai katram slimniekam individuāli pēc vajadzības lietderīgi abas minētās metodes kombinēt (*Mitsunaga et al., 2006; Villanueva et al., 2008*).

Latvijā endoskopisko barības vada un kuņģa skleroterapijas metodes bērniem uzsāka lietot 1995. gadā; to veic vispārējā anestēzijā. Fleksiblā endoskopa kontrolē 1% etoksisklerola

šķīdumu ievada para un intravarikozī. Uzsāktā endoskopiskā ārstēšana būtiski atviegloja pacienta stāvokli un samazināja asiņošanas epizodes no barības vada un kuņģa varikozēm. Diemžēl barības vada un kuņģa varikozo mezglu obliterācijas terapijai var būt arī komplikācijas: 1) barības vada striktūras un ulcerācijas sakarā ar išēmisku nekrozi vairāk raksturīgas klipēšanas metodei (*Goff et al., 1988; Hill et al., 1991; Berner et al., 1994; Paquet et al., 1994*); 2) gastroezofageālā refluksa slimība, ezofagīts, gastrīts, kuņģa čūlas un barības vada perforācija vairāk raksturīga skleroterapijas metodei (*Goff et al., 1988; Berner et al., 1994*).

Konstatējot ezofagīta, gastrīta vai gastroezofageālā refluksa parādības FEGS laikā jāveic ureāzes tests. Nekavējoties jāuzsāk protonu sūkņu inhibitoru terapija ar omeprazolu. Līdz 5 gadu vecumam 10 mg divas reizes dienā, līdz 10 gadu vecumam - 15 mg divas reizes dienā, vecākiem bērniem - 20 mg divas reizes dienā 3-4 nedēļas ilgi. Nepieciešamības gadījumā, piemēram, gastroezofageālā refluksa slimības gadījumā, devu var palielināt. Pozitīva ureāzes testa gadījumā jāordinē *helicobacter pylori* eradikācijas terapija.

PHS gastropātijas ārstēšanā portālā spiediena gradienta mazināšanai izmanto betablokatoru terapiju (propranolols). Kuņģa sienas iekaisuma parādību mazināšanai lieto protona sūkņu inhibitorus (*gasec, nexium*).

Asiņojošas kuņģa gļotādas gadījumā ieteicama somatostatīna vai *octreotide acetate* terapija, kas reducē portālo spiedienu, samazinot portālās sistēmas asins kapilāru vazokonstrikciju (*Javvaji et al., 2007*).

Beta blokatoru terapija

To lieto vienlaikus ar FGES barības vada un kuņģa skleroterapiju (*Shneider, 2004; Ayoub et al., 2009*). Reducējot sirds izsviedes tilpumu, beta blokatori samazina aknu venozā spiediena gradientu, samazina portālo venozo plūsmu un iekšējo orgānu vazokonstrikciju. Darbojoties kā noradrenālīna antagonisti, tie likvidē intrahepātisko miofibroblastu konstrikciju, aktivē aknu zvaigžņveida šūnas un gludās muskulatūras šūnas (*Ledrec et al., 1982; Westeby et al., 1984; Ballet et al., 1988; Lebrec, 1994; Pagan et al., 1995*). Dažādu autoru dati liecina, ka beta blokatoru terapija samazina asiņošanu no varikozēm līdz pat 50% gadījumu (*Hayes et al., 1990; Pagliaro et al., 1992; D'Amico et al., 1995*). Parasti slimnieki šos medikamentus panes labi. Deviņos pētījumos ar 309 bērniem, no kuriem 188 saņēma propranololu, nopietnas blaknes netika novērotas (*Olness et al., 1987; Aarsland et al., 1996; Buchhorn et al., 2001; Hart et al., 2002*).

Literatūrā pieejami arī citi avoti, kuros ir ziņojumi par propranolola terapijas neskaidru nozīmi asiņošanas samazināšanā no varikozī pārmainītiem barības vada un kuņģa

mezgliem. Īpaši tas attiecināms uz mazākiem bērniem. Beta blokatoru terapijai novērotas arī blaknes (bradikardija, hipotensija, bronhospasms, hipoglikēmija) (Ling, 2005). Ieteicama aknu venozā gradienta mērīšana, kas palīdz noteikt preparāta devu un katra bērna organisma individuālo atbildi uz ordinēto medikamentu. Pieaugušajiem hepatologi iesaka tādu beta blokatoru devu, kas samazina sirds ritma biežumu apm. par 75%. Arī bērniem pieļaujama tāda pati stratēģija: deva varētu svārstīties no 1mg/kg/dienā līdz 2mg/kg/dienā. Asiņošanas risks, iespējams, būs lielāks ja saņemtā deva ir mazāka par 1mg/kg/dienā (Shashidhar et al., 1999; Bosch et al., 2009). Lielāki bērni un pusaudži betablokatoru terapiju panes labāk, tādēļ katram ārstam jāpieņem lēmums par šo zāļu lietošanu individuāli, vadoties pēc slimnieka vecuma.

Somatostatīna (Octreotide acetate) terapija

To lieto akūtas kuņģa zarnu trakta asiņošanas gadījumā vienlaikus ar skleroterapiju. Preparāts kavē serotonīna, gastrīna, insulīna atbrīvošanos, samazina vazokonstrikciju *n. splanchnicus* inervētajos orgānos; to lieto intravenozi 1 mcg/kg, sākumā bolus infūzijas veidā. Pēc bolus injekcijas preparātu ievada nepārtraukti intravenozi 1 mcg/kg/stundā līdz asiņošana apstājas. Pēc 24 stundām, kad asiņošana ir apstājusies, devu var samazināt. Lai novērstu hiperglikēmijas iestāšanos, devu samazina pakāpeniski – ik pēc 12 stundām par 50%.

Devaskularizācijas operācijas PHS ārstēšanai

Ezofageālā transsekcija un kuņģa proksimālās daļas devaskularizācija. Operāciju pirmo reizi aprakstīja Walker (Walker et al., 1964) un to izmanto, lai apturētu asiņošanu no barības vada un kuņģa varikozajām vēnām. Metode ietver kuņģa augšējās daļas un barības vada apakšējās daļas (5-6 cm) devaskularizāciju. Barības vada transsekciju izdara ar steiplera palīdzību 1 cm virs kuņģa; *N. vagus* tiek saglabāts (Hosking et al., 1986). Portālais spiediens operācijas rezultātā nemainās, tādēļ 50% gadījumu iespējama varikožu atjaunošanās.

Splenektomija, devaskularizācija, kardiektomija (barības vada distālā gala transsekcija). Splenektomiju kombinē ar barības vada distālā gala transsekciju. Veido jaunu barības vada un kuņģa anastomozi kuņģa priekšējā sienā. Pēc splenektomijas spiediens portālajā sistēmā īslaicīgi samazinās. Asins plūsma tiek pārtraukta caur *v. lienalis*, tāpēc *v. portae* saņem mazāk asiņu. Īsā laikā pēc operācijas portālais spiediens atgriežas iepriekšējā līmenī. Precīzi spiediena svārstības ir grūti izvērtēt objektīvu apstākļu dēļ: piekļuve *v. portae* ir

apgrūtināta, turklāt nav metodes, ar kuras palīdzību precīzi mērīt portālo spiedienu (Takenaka et al., 1990).

Sugiuras operācija. Šo metodi aprakstīja Sugiura un Futagawa 1973. gadā (Sugiura et al., 1984). Operāciju izdara caur diviem atsevišķiem griezieniem. Caur laparotomijas griezienu kreisajā parībā paralēli ribu lokam veic splenektomiju, augšējās kuņģa daļas devaskularizāciju, proksimālu kuņģa vagotomiju, ligē *aa. gastricae breves*, veic pylorus plastiku. Caur torakotomijas griezienu septītajā ribstarpā izdara barības vada devaskularizāciju un transsekciju, atsevišķi sašujot gļotādas un muskulatūras slāņus (Mariette et al., 1994).

5 gadu attālo rezultātu analīze liecina, ka 76-97% gadījumu asiņošana pēc Sugiuras operācijas nav atkārtojusies (Sugiura et al., 1973; Koyama et al., 1980; Sugiura et al., 1984; Mariette et al., 1994), bet 91% gadījumu izzudušas barības vada un kuņģa varikozes. Nevienam pacientam nav attīstījusies PHS encefalopātija, kā tas iespējams asinsvadu šuntēšanas operāciju gadījumā. Tieši encefalopātijas komplikāciju dēļ Japānā izstrādāja Sugiuras operāciju (Abouna et al., 1986). Par nāves iemeslu pēc operācijas 18% gadījumu var būt *v. portae* tromboze. Tam var būt 3 cēloņi: 1) portālās plūsmas samazināšanās sakarā ar splenektomiju, 2) tromba veidošanās liesas vēnas amputācijas stumbrā, 3) postsplenektomijas tromboze. Pēcoperācijas barības vada striktūras novēro 1/3 pacientu.

Šuntu terapija portālās hipertensijas sindroma ārstēšanā

Šuntēšanas operācijas koncepcijas principu no augsta spiediena uz zemu spiedienu asins cirkulācijā ieviesa Whipple, bet tālāk izstrādāja Clatworthy, Warren un Sarfeh (Clatworthy et al., 1974).

Šuntējošo operāciju pamatā ir portālās sistēmas savienošana ar kavālo sistēmu, ko panāk ar šuntu sistēmas izveidošanu. Tās mērķis ir samazināt spiedienu portālajā sistēmā. Atšķirīgi ir šuntu veidi, caur kuriem abas sistēmas tiek savienotas. Ja šuntu sistēma darbojas labi, tad spiediens portālajā sistēmā tiek reducēts. Asiņošanas risks no barības vada un kuņģa varikozēm stipri mazinās. Pirms asinsvadu šuntēšanas operācijām aknu stāvokli izvērtē pēc *Child's* kritērijiem. Ņemot vērā to, ka bērniem galvenokārt ir zemaknu jeb subhepatālā PHS forma, viņiem aknu darbības traucējumi nav izteikti. Izvērtējums pēc *Child's* kritērijiem vairāk nepieciešams PHS pacientiem ar aknu formu (stāvoklis pēc portoenterostomijas sakarā ar žultsceļu atrēziju, iedzimta aknu fibroze).

Šuntēšanas operācijām var būt komplikācijas. Vārstuļu trūkums *v. portae* rada iespēju asinīm plūst pretējā virzienā. Šā fenomena dēļ šuntēšanas operācijas var komplicēties ar

encefalopātiju un neiropsihiatriskām komplikācijām, kuras var parādīties pat pēc vairākiem gadiem. Turklāt šuntēšanas operācijām ir iespējami sarežģījumi, piemēram, šunta oklūzija. Šie faktori var pasliktināt bērna stāvokli, veicināt mirstību (*Sokucu et al., 2003*).

Selektīvās šuntēšanas operācijas

Selektīvo šuntēšanas operāciju tehniku izstrādāja, lai izvairītos no šuntēšanas operāciju komplikācijām, encefalopātijas un garīgās attīstības aiztures. Selektīvās splenorenālo šuntu operācijas attīstīja *Warre, Zeppa* un citi (*Warren et al., 1974; Livingstone et al., 2006*). Šajās operācijās portālo cirkulāciju sadala divās komponentēs: 1) antegrāda portālā plūsma uz aknām; 2) selektīva asins plūsma no barības vada varikozēm caur *vv. gastricae breves*, caur liesas vēnu uz nieres vēnu un no tās *v. cava*. Operācijas rezultātā samazinās venozo asiņu plūsma kuņģa sienā un tiek atslogotas barības vada varikozās vēnas. Splenorenālās šuntēšanas operācijas tiek veiksmīgi lietotas un nerada encefalopātiju kā komplikāciju (*Rodgers et al., 1979*). Sakarā ar to, ka bērnu asinsvadiem ir mazāks diametrs, lielāka ir iespēja rasties šuntu trombozei.

Portokavālais H šunts

Tajā lieto speciālu politetrafluoretilena šunta fragmentu, ar kuru savieno *v. portae* un *v. cava inferior* sistēmu, tādējādi daļa asiņu no portālās sistēmas tiek novirzīta uz apakšējās dobās vēnas sistēmu. Šunta sistēma efektīvi samazina portālo spiedienu un ir salīdzinoši vienkārša. Bērniem metodes pielietojums maza asinsvadu diametra dēļ var būt problemātisks (*O'Neill et al., 1998; Descottes et al., 2008*).

Transjugulāra intrahepatiska portosistēmiska šuntēšana (TIPS)

TIPS ir minimāli invazīva metode, ar kuras palīdzību transkutāni veido portosistēmisko (portokavālo) šuntu, lai veiktu dekompresiju portālajā sistēmā. Lokālā anestēzijā punktē *v. jugularis interna*. Katetru izvada caur *v. cava superior* sirds labajā ātrijā, tad *v. cava inferior* un no tās - aknu vēnā. Caur katetru ievada adatu un transhepatāli punktē vienu no *v. portae* zariem (parasti labo). Adatas kanālu dilatē ar balona katetru un ievada metāla stentu. Tādējādi aknu parenhīmā veidojas vārtu vēnas un apakšējās dobās vēnas savienojums. Asins plūsmas daudzums, kas novadīs portālo plūsmu uz kavālo sistēmu, atkarīgs no stenta diametra. Procedūras nepilnība ir tā, ka ar laiku šunts var "endotelizēties" un tā diametrs kļūst šaurāks, tādējādi tas drenēs mazāk asiņu. Invazīvās radioloģijas metodes pieļauj šunta koriģēšanu un diametra palielināšanu. Neskatoties uz to iespējami šunta diametra sašaurināšanās recidīvi. TIPS pielietošana bērniem ir iespējama,

tomēr pieredzes ir mazāk nekā pieaugušo praksē. To izskaidro nelielais aknu cirozes pacientu skaits pediatrijā. Metodi būtu lietderīgi izmantot bērniem ar intrahepatālu žultsceļu atrēziju, kad ir smagas aknu cirozes un ascīta parādības (*Kalva et al., 2009*). TIPS procedūra atvieglo pacienta veselības stāvokli un palīdz sagaidīt aknu transplantāciju (*Sanyal et al., 1997; Hulek et al., 2001*).

Hipersplenisma sindroma ārstēšana

Vienīgā pieejamā hipersplenisma sindroma ārstēšanas metode 21. gadsimtā ir liesas audu apjoma samazināšana. Tādēļ svarīgi izvēlēties bērnam mazāk traumatisko, saudzējošāko, bet vienlaikus arī efektīvāko ārstēšanas veidu.

Ņemot vērā iespējamās PSS sekas, arvien vairāk pasaules bērnu ķirurģijas klīnikas hipersplenisma sindroma ārstēšanā cenšas lietot liesas audu saudzējošu ķirurģisko taktiku (*Price et al., 2007*). Ārstēšanas gaitā ņem vērā, ka liesa atrodas asins cirkulācijas sistēmā un tās dalība imunoloģiskajos procesos lielā mērā ir atkarīga no reducētās liesas daļas asinsapgādes. Tādēļ jācenšas saglabāt līdzsvaru, nodrošinot pietiekamu skaitu trombocītu (vismaz 150 000 uL) un leukocītu (vismaz 2 000 uL), kā arī saglabājot iespējami daudz liesas audu PSS profilaksei.

Liesu saudzējošas taktikas izstrādne Latvijā BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikā uzsākta 1997. gadā, kad liesas audu cistas ārstēšanā izmantoja daļēju liesas audu rezekcijas operāciju. Pirmo liesas audu daļējas rezekcijas operāciju hipersplenisma sindroma pacientam sakarā ar recidīvu pēc DLAE veica 2003. gadā.

Mūsdienās pazīstamas ir vairāku veidu liesas audu reducējošas operācijas: 1) splenektomija ar vai bez liesas audu autotransplantāciju lielajā taukplēvē (*omentum majus*); 2) konvencionāla vai laparoskopiska daļēja splenektomija; 3) daļēja liesas artērijas embolizācija.

Vecākā hipersplenisma sindroma ārstēšanas metode ir splenektomija. Tā efektīvi novērš hipersplenisma parādības, taču pakļauj slimnieku PSS riskam (*Dameshek et al., 1975; Waghorn, 2001; Hasse et al., 2005*). 19. gadsimta beigās un 20. gadsimta sākumā, attīstoties anestezioloģijai un vēdera dobuma ķirurģijai, splenektomija šķita nevainīga ikdienišķa operācija. Ķirurgi domāja, ka aknas uzņemas trūkstošās liesas funkciju un organisms tās trūkumu labi kompensē. Pasaulē splenektomija bija hipersplenisma ārstēšanas metode līdz 20. gadsimta sešdesmitajiem gadiem. Īpaši daudz šīs operācijas veica malārijas slimniekiem. Otrā pasaules kara laikā, veicot eksperimentus ar dzīvniekiem, konstatēja, ka pēc splenektomijas uzlabojas fiziskās izturības robeža un

dzīvnieki garās distancēs (10–20 un vairāk kilometru) var noskriet ātrāk, nekā dzīvnieki ar veselu liesu (*Dameshek et al., 1975*).

Liesa ir asins depo orgāns, tās masa paaugstināta portālā spiediena ietekmē palielinās, uzņemot sevī daļu portālās sistēmas asiņu, tādējādi tiek reducēts portālais spiediens (ja vien PHS iemesls nav liesas vēnas tromboze). Pēc splenektomijas portālais spiediens neilgi pazeminās, bet tad tas atkal atjaunojas (*Takenaka et al., 1990; Mariette et al., 1991*). Splenektomijas rezultātā organisms zaudē antivielu neatkarīgo retikuloendoteliālās sistēmas filtru (*Hansen et al., 2000; Kotsanas et al., 2006*). Pētot antivielu līmeni dzīvniekiem pēc formalinā novājinātu *Streptococcus pneumoniae* intravenozas ievades, konstatēts, ka splenektomētās grupas īpatņiem antivielu titrs bija zemāks, bet dzīvildze īsāka nekā kontroles grupai (*Livingston et al., 1983; Torres et al., 2005; Kuranga et al., 2006*). Organisma imūnatbilde pēc splenektomijas lielā mērā ir atkarīga no ģenētiskiem faktoriem, taču to var ietekmēt pat dzimums un diēta (*Torres et al., 2005; Ghaffari et al., 2010*). Biežākās komplikācijas pēc splenektomijas ir postsplenektomijas sepse (PSS), portālās vēnas tromboze un palielināts onkoloģisko slimību risks (*Chambon et al., 2003; Lee et al., 2007; Diesen et al., 2008*). Šo komplikāciju dēļ splenektomiju izmanto arvien retāk (*De Salvia, 2008*). To cenšas aizvietot ar liesas audu saglabājošām operācijām (*Williams et al., 1990; Hiskman et al., 1992; Linet et al., 1996; Hegarty et al., 2000*). Latvijā Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā splenektomiju kā vienīgo hipersplenisma ārstēšanas metodi lietoja līdz 1998. gadam, gadā veicot vidēji 2 operācijas. Splenektomijas gadījumā ieteicama liesas audu autotransplantācija lielajā taukplēvē (*omentum majus*) (*Israel et al., 1994; Petroianu et al., 2005*).

Liesas audu autotransplantācija lielajā taukplēvē

Veic splenektomiju, pēc kuras PSS profilakses nolūkos liesas audu fragmentus implantē (iešuj) dažādās *omentum majus* vietās ar cerību, ka šiem audiem izveidosies sava asinsrite un tie spēs aizvietot ekstirpētā orgāna funkcijas (*Hirota et al., 1999; Resende et al., 2003*). Eksperimentos pierādīts, ka splenektomiju pārcietušie dzīvnieki pēc mākslīgi izraisīta *Streptococcus pneumoniae* sepses pēc liesas audu autotransplantācijas izdzīvo ilgāk nekā splenektomiju pārcietušajiem dzīvniekiem, kuriem liesas audu autotransplantācija nav veikta (*Fasching et al., 1980; Church et al., 1981; Scher et al., 1985; Stelly et al., 1987*). Ja splenektomija ir neizbēgama, piemēram, traumas gadījumā, tad šī ir vienīgā metode kā saglabāt liesas audus. Neskaidrs ir jautājums, cik daudz liesas audu nepieciešams transplantēt lielajā taukplēvē (*omentum majus*), lai pasargātu bērnu no iespējamā PSS.

Metodes iespējamā komplikācija ir *omentum majus* iešūto liesas audu fragmentu sastrutošana (Livingston et al., 1983; Marques et al., 2003; Fernandes et al., 2009).

Latvijā liesas audu autotransplantācijas *omentum majus* tiek veiktas kopš 1990. gada. Tā ir izvēles metode operācijas laikā arī pašreiz, ja liesas saglabāšana nav iespējama, piemēram, traumas dēļ.

Daļēja splenektomija (atvērtā metode)

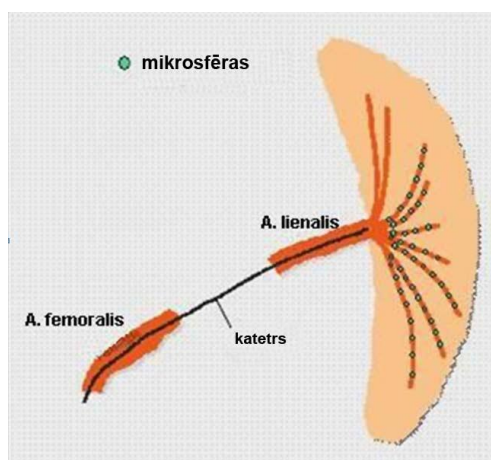
Operāciju pirmoreiz sāka lietot, lai pasargātu bērnus ar iedzimtu hemolītisku anēmiju no PSS (King et al., 1951; Leonard et al., 1980; Tchernia et al., 1993; Lynch et al., 1996; Brigden et al., 1999). Operācijas mērķis ir ekstirpēt no 80 līdz 95% liesas audu, lai atlikusī daļa varētu pasargāt bērnu no PSS (Rice et al., 2003; Falimirski, et al., 2007; Szczepanik, 2008). Operācijas laikā ligē lielāko daļu liesai pienākošo *a. lienalis* zaru. Vadoties pēc demarkācijas līnijas, nosaka audu rezekcijas robežu. Hemostāzi nodrošina atsevišķas šuves liesas pola rajonā. Papildu hemostāzei var izmantot arī *TachoSil* pārsēju (hemostātisks sūklis, kas pārklāts ar cilvēka fibrinogēnu un trombīnu). Optimālai PSS profilaksei ir nepieciešams, lai pēc rezekcijas atlikusī liesas daļa būtu pietiekami liela un atrastos labā asins plūsmā. 3-4 gadu laikā pēc rezekcijas novērota atlikušo liesas audu atjaunošanās 20–30% apjomā (Idowu et al., 1998; Rice et al., 2003; Diesen et al., 2008). Operācijas nepilnība ir tā, ka asinsvadu arhitektonikas izvērtēšanas iespējas ir limitētas. Lielas liesas gadījumā daļēja tās audu rezekcija var būt tehniski sarežģīta (Depypere et al., 2009; Zhang et al., 2009). Vēdera priekšējā sienā pēc laparotomijas ir slikts kosmētisks efekts - paliek pēcoperācijas rēta (Varga et al., 2009; Itano et al., 2010; Ozdil et al., 2010).

Daļēja laparoskopiska splenektomija

Operāciju izdara tāpat kā iepriekšējo aprakstīto vispārējā anestēzijā laparoskopijas kontrolē (Uranues et al., 2007; Hery et al., 2008; Mattioli et al., 2009). Laparoskopiska liesas audu daļēja rezekcija PHS slimniekiem var būt apgrūtināta sakarā ar varbūtēju lielu asinsvadu kolaterāļu daudzumu liesas vārtu rajonā (Tulman et al., 1993; Meral et al., 2000; Tomikawa et al., 2009). Priekšrocības – mazāka operācijas trauma un labs kosmētisks efekts (Agarwal, 2009).

Daļēja liesas artērijas embolizācija (DLAE)

DLAE ir procedūra, kuras laikā daļai liesas audu ar embolizējamo materiālu tiek bloķēta arteriālā asinsrite un veicināts tās infarkts (*Stanly et al., 1995; Lee et al., 2007*) (6. att.).



6. attēls. Daļējas liesas artērijas embolizācijas (DLAE) shēma.

Liesas audu infarkta apjoms ir 70-80% liels

DLAE pirmo reizi 1973. gadā uzsāka Maddisons (*Maddison, 1973*). Sākumā DLAE bija augsts komplikāciju risks. Galvenās komplikācijas bija: 1) liesas nekroze - infarkta apjoms bija par lielu; 2) septiski sarežģījumi - netika veltīta pietiekama vērība sterilitātei; 3) *pancreas* nekroze – asinsvadu lūmenu aizsprostojošo spirāli (koilu) ievietoja par daudz proksimāli, noslēdzot asinsriti *a. caudae pancreatis* (*Witte et al., 1976, Castaneda-Zuniga et al., 1977*). Turpmākajos gados metode tika pilnveidota un komplikāciju skaits samazinājās (*Goldman et al., 1981; Alwmark et al., 1982; Kumpe et al., 1985; Yoshioka et al., 1985*).

2000. gadā Latvijā postsplenektomijas sepses profilakses nolūkos tika uzsākta daļēja liesas artērijas embolizācija. Pirmās trīs DLAE izdarīja Gaiļezera slimnīcas Radioloģijas nodaļā angiogrāfa kontrolē radiologa Andreja Bernšteina vadībā, piedaloties bērnu ķirurgiem Uģim Ligeram un Olafam Volrātam. Pirmā procedūra ilga 6 stundas. No 2001. gada metodi turpināja izstrādāt Pula Stradiņa klīniskās slimnīcas Invazīvās radioloģijas nodaļā digitālās angiogrāfijas kontrolē. DLAE kopā ar bērnu ķirurgiem veica radiologi Arnis Dombrovskis un Kārlis Kupčs. Procedūras laiks no 6 stundām samazinājās līdz 40–60 minūtēm. Kopš 2009. gada DLAE procedūras izdara BKUS. Tas atvieglo procedūras gaitu, jo bērni nav jātransportē uz citu iestādi. DLAE veic kardiķirurgs Valts Ozoliņš kopā ar bērnu ķirurgu Olafu Volrātu.

DLAE tehnika

Pēc Seldingera metodes punktē *a. femoralis*. Digitālās angiogrāfijas kontrolē caur kanili ar vadītāja palīdzību iekļūst *aorta abdominalis*, no tās - *a. lienalis*. Izvērtē liesas anatomiju. Ar mikrokatetru selektīvi katetrizē liesas artēriju, kurā ievada embolizējamo materiālu (Petersons et al., 2002).

DLAE izmanto šādus materiālus: 1) Y veida silikona daļiņas (0,9mm); 2) asinsvadu spirāles (koili); 3) *Ivalon* porainās daļiņas (280-800µm) suspendētas penicilīnā un gentamicīnā; 4) *Gelofarm*; 5) *Ultrvalon*; 6) polivinilalkohola daļiņas (250-500µm) (Shah et al., 1990; Yuamauchi et al., 1994; Donna et al., 1998; Lee et al., 2007). Infekcijas profilaksei embolizējamo materiālu iesaka sajaukt ar antibakteriāliem līdzekļiem (Lee et al., 2007).

DLAE mazākiem bērniem izdara vispārējā anestēzijā, bet pusaudžiem to var izdarīt lokālā anestēzijā (Meral et al., 2000; N'Kontchou et al., 2005).

DLAE tehnikas dažāda apjoma liesas audu embolizācijai: 1) selektīvi embolizē liesas artēriju vārtu rajonā. Mikrodaļas ar katetru ievada liesas artērijā distāli no *a. pancreatica* liesas vārtu rajonā (Yuamauchi et al., 1994). Trūkums - grūti noteikt infarkta lielumu, tas var izveidoties nekontrolējami liels; 2) asinsvadu spirāles jeb metāla koilus ievieto liesas artērijā liesas vārtu rajonā. Tehnikas nepilnība ir tā, ka liesas asinsrite tiek bloķēta liesas vārtos nevis liesas parenhīmā. Vieglāk iespējama jaunu asinsvadu izaugšana parenhīmā distāli no asinsvadu koila, kas veicina recidīva veidošanos; 3) selektīvi embolizē liesas augšējā pola un vidus artēriju. Sakarā ar embolizētā liesas augšējā pola radīto diafragmas kairinājumu iespējama izvīduma veidošanās pleiras dobumā; 4) selektīvi, pēc iespējas distāli, embolizē liesas apakšējā pola un vidus artērijas zarus. Pleiras kairinājums ir minimāls. Sakarā ar veikto embolizāciju liesas parenhīmas audu mazo asinsvadu lumenā recidīva veidošanās risks ir salīdzinoši mazāks, ne kā citās DLAE tehnikās (Yuamauchi et al., 1994; Sato et al., 2000; N'Kontchou et al., 2005).

Liesas infarkta lielums pēc DLAE

Hipersplenisma ārstēšanā būtiska loma ir optimālam liesas audu infarkta lielumam. Lietderīgi atstāt tik daudz liesas audu, lai tie varētu veikt savu funkciju un pasargātu bērnu no iespējamās PSS. Vairāku autoru pētījumi liecina, ka sekmīgai imunoloģiskās funkcijas veikšanai ir nepieciešami 30% liesas audu (Scher et al., 1982). Daļa autoru iesaka veikt 70% lielu liesas audu infarktu (Brandt et al., 1989; Sato et al., 2000), bet citi iesaka veikt 20, 30, 40 vai 60% lielu liesas audu infarktu (Meral et al., 2000; Hirai et al., 1987; Lee et al., 2007). Izvēloties liesas infarkta lielumu bērnam, jāņem vērā šādi faktori: 1) vecums; 2)

veselības stāvoklis (aknu darbības traucējumi, ascīts); 3) diagnoze (PHS, iedzimta sferocitāra anēmija).

Bērnu ķirurģijas praksē svarīgi ievērot etapveida ārstēšanas principu. DLAE procedūra atkarībā no liesas artērijas anatomijas un liesas artērijas kolaterāļu daudzuma aizņem ne vairāk kā 40 - 60 minūtes, tādēļ daļa autoru bērniem ar PHS līdz 7 gadu vecumam iesaka liesu embolizēt 20% apjomā, bet vecākiem bērniem 30% apjomā. Nepieciešamības gadījumā procedūru var atkārtot pēc gada vai diviem (*Brandt et al., 1989; Ohmoto et al., 2006*).

Postembolizācijas sindroms

Postembolizācijas sindroma pamatā ir DLAE rezultātā radītais liesas infarkts. Tā intensitāte lielā mērā korelē ar infarkta lielumu un embolizācijā izmantoto tehniku. Klīnisko simptomātiku raksturo febrila ķermeņa temperatūras reakcija un sāpes vēderā, kuras vairāk lokalizējas kreisā epigastrijā (*Shah et al., 1990; N'Kontchou et al., 2005*). Jo mazāks ir liesas infarkts, jo sāpes un temperatūras reakcija ir mazāk izteikti un slimnieks jūtas labāk. Sūdzības pāriet 5-9 dienu laikā pēc procedūras, kad pacientu var izrakstīt mājās. Lai atvieglotu postembolizācijas sindromu, jāievēro šādi priekšnoteikumi: 1) DLAE procedūra jāveic angiogrāfijas speciālistam; 2) stingri jāievēro aseptikas un antiseptikas noteikumi; 3) par embolizējamo materiālu jāizmanto maza izmēra daļiņas (250-300nm); 4) jāizvairās no pārāk liela (pilnīga) liesas infarkta; 4) jālieto adekvāta atsāpināšana (*Yoshioka et al., 1985; Takahashi et al., 2009*).

Iespējamie sarežģījumi pēc DLAE procedūras

Pateicoties invazīvās radioloģijas attīstībai, DLAE tehnikas izstrādei, jaunās paaudzes polivinilalkohola mikrosfērām (*Therumo, Boston Scientific Contour PVA Particles*) un sterilitātes prasību ievērošanai komplikāciju skaits pēc DLAE ir reducēts līdz minimumam, tas nav lielāks kā pie jebkuras plānveida ķirurģiskas operācijas vēdera dobumā (*Yoshioka et al., 1985*).

Biežāk komplikācijas raksturīgas pie lielāka liesas audu infarkta (85-90%). Pie mazāka liesas infarkta apjoma (20-30%) komplikāciju risks ir mazāks (*Hirai et al., 1987; Lee et al., 2007*).

Iespējamie sarežģījumi: 1) dinamiska zarnu trakta necaurejamība (zarnu parēze); 2) izsvīdums pleiras dobumā; 3) liesas abscess; 4) liesas ruptūra (pie totāla liesas infarkta). Reaktīvs izsvīdums vēdera dobumā var radīt īslaicīgu zarnu parēzi, kas parasti izzūd bez īpašas ārstēšanas 5.-6. dienā pēc procedūras. Izsvīdumu pleiras dobumā biežāk novēro pie

liesas artērijas augšējā pola zara embolizācijas, tādēļ bērniem DLAE cenšas izdarīt tikai *a. lienalis* apakšējos un vidējos zaros. Sakarā ar infarkta parādībām liesas augšējā polā tiek kairināta diafragma un rodas izsvīdums pleiras dobumā. Atkarībā no klīniski rentgenoloģiskas simptomātikas var būt nepieciešama tā atsūkšana punkcijas ceļā. Liesas abscess var rasties, ja pietiekami labi nav ievēroti aseptikas un antiseptikas noteikumi un manipulācijas laikā liesas audos ienesta infekcija. Retos gadījumos iespējama embolizējamā materiāla nepanesība (atgrūšana jeb treme), veidojot abscesu. Liesas ruptūru novēroja pirms vairāk nekā 20 gadiem, kad tika izstrādāta DLAE metode. Tās pamatā bija milzīgs infarkts, kurš aizņēma visus liesas audus un radīja tās plīsumu (*Sato et al., 2000; N'Kontchou et al., 2005*).

DLAE lietderīgi lietot hipersplenisma ārstēšanai slimniekiem ar PHS. Procedūras rezultātā, mazinoties asins plūsmai caur *v. lienalis*, tiek reducēts spiediens portālajā sistēmā. Samazināta asins plūsma liesas audos veicina hipersplenisma parādību mazināšanos (*Chikamori et al., 2004; Yoshida et al., 2008*). Reducētā portālā spiediena dēļ mazinās barības vada varikozes (*Alwmark et al., 1982; Terblanche et al., 1986; Howard et al., 1988; Hirota et al., 1999; Takahashi et al., 2009*). Kompensatoriski palielinās asins plūsma caur *a. hepatica communis* un *a. mesenterica superior* (*Tajiri et al., 2002*). Aknām palielinās ar asinsriti pievadīto gremošanas traktā sintezēto citokīnu daudzums, kas veicina aknu funkcijas uzlabošanos cirozes pacientiem (*Vujic et al., 1981; Kato et al., 2005; Barcena et al., 2006; Wang et al., 2006*). Minētās hemodinamikas pārmaiņas organismā var parādīties pēc viena, diviem vai pat vairāk gadiem (*Taniai et al., 2001; Taniai et al., 2002; Yoshioka et al., 2002; Yoshida et al., 2005*). *V. lienalis* obstrukcijas gadījumā DLAE samazina arteriālo caurteci liesai, tādēļ tiek reducēta liesas venozo asiņu plūsma, *vv. gastrice breves* saņem mazāk asiņu un kuņģa varikozēm ir tendence mazināties (*Goldman et al., 1981; Adams et al., 1990; Mcdermott et al., 1995*).

6.4. POSTSPLENEKTOMIJAS SEPSE (PSS)

1929. gadā *O'Donnel* aprakstīja fatālu septicēmiju bērnam ar iedzimtu hemolītisku anēmiju pēc splenektomijas. Arī bērna tēvs bija miris tāpat (*O'Donnell et al., 1929*). Ziņojuma nozīmi mediķi nepietiekami nopietni novērtēja. Tikai tad, kad *King* un *Shumacker* 1952. gadā aprakstīja piecas smagas sepses epizodes bērniem pēc splenektomijas, tam sāka pievērst uzmanību (*King et al., 1952; Anderson et al., 1987; Szczepanik, 2008*).

Pēc dažādu autoru datiem, PSS novēro no 1,45 līdz 24,8% gadījumu (*Politis et al., 1982; Yoshioka et al., 1985; Bardt et al., 1989*). Mirstība no PSS sasniedz vairāk nekā 50%. Visaugstāko mirstību novēro pirmajās 48 stundās. Jāatzīmē, ka ar PSS bieži slimo gados jauni pacienti bez blakus slimībām (sirds mazspēja, hroniskas slimības), kuras varētu apgrūtināt PSS ārstēšanu (*Grikscheit, et al., 2008; De Salvia, 2008*). Neraugoties uz to mirstība ir augsta, tā raksturo PSS ļoti agresīvo norisi. PSS gaita ir neizprotama, tā lielā mērā atkarīga no vecuma, kādā veikta splenektomija, kā arī pacienta imūnā stāvokļa (*Sheikha et al., 2007; Okabayashi et al., 2008*). Īpaši PSS riskam var būt pakļauti bērni ar hematoloģisku slimību (iedzimta sferocitāra anēmija, beta talasēmija) izraisītu hipersplenismu (*Falimirski et al., 2007; Price et al., 2007*). PSS biežāk novēro 2 gadus pēc splenektomijas, 42% gadījumu to novēro vairāk nekā 5 gadus pēc operācijas, taču PSS risks pastāv pat 10 gadu un vairāk pēc splenektomijas (*Taylor et al., 2005; Uslu et al., 2006*). Atsevišķi novērojumi liecina par sepses iespējamību vairāk nekā 40 gadu pēc splenektomijas (*Cullingford et al., 1991; El-Alfy et al., 2004*).

Lai organismā veidotos antivielas pret iekapsulētiem mikroorganismiem (*Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis*), ir vajadzīgs laiks, pat vairāki gadi. Bērnu imunoloģiskā sistēma ir nenobriedusi un antivielu izstrāde pret iekapsulētiem mikroorganismiem vēl pilnībā nav notikusi (*Shatz, 2005; Musher et al., 2005*). Tas izskaidro paaugstināto PSS risku bērnu vecumā. Jo bērns ir mazāks, jo PSS risks ir lielāks. Bērniem vecumā līdz 5 gadiem PSS risks pēc splenektomijas palielinās 60-100 reizi salīdzinājumā ar bērniem, kuriem splenektomija nav veikta (*Leonard et al., 1980; Deodhar et al., 2004*).

Pacientiem pēc pārslimota PSS bieži ir atlieku parādības: 1) kurlums kā pārslimota smaga meningīta vai mastoidālo šūnu osteomielīta sekas; 2) aortālās vārstules nepietiekamība pēc pārslimota smaga endokardīta; 3) pirkstu mikrocirkulācijas traucējumi, kuru dēļ nepieciešama to amputācija (*Goldstone et al., 1978; Eraklis et al., 1980; Shah et al., 1990; Malcolm et al., 1999*). Īpaša PSS riska grupa ir bērni līdz divu gadu vecumam (*Castaneda-Zuniga et al., 1977; Torres et al., 2005*). Autopsijā PSS slimniekiem biežāk novēro hemorāģijas abās virsnierēs un pneimonijai raksturīgas pārmaiņas plaušās.

PSS etioloģija

Biežākie PSS ierosinātāji (75% gadījumu) ir *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis*, retāk *Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Salmonella, Shigella, Enterobacteriaceae, Pseudomona*, kā arī betahemolītiskie streptokoki. PSS izcelsmē zināma nozīme ir arī nosacīti patogēnajiem

mikroorganismiem, piemēram, *Moxarella catarrhalis*, *Staphylococcus epidermidis* (Marques et al., 2003). PSS gadījumā šo baktēriju vairošanās norisinās ļoti strauji, kas būtiski pasliktina bērna veselības stāvokli (Offenbartl et al., 1986; Donna et al., 1998; Vonk, 2008). Aizdegunē iespējama dažādu mikroorganismu (*Staphylococcus aureus*) „slēptuve”. *Capnocytophaga canimorsus* var būt kā PSS ierosinātājs pēc suņa koduma (Malcolm et al., 1999). PSS riskam ir pakļauti ne tikai pacieni, kuriem liesa ekstirpēta hipersplenisma dēļ, arī bērni, kuriem veikta liesas ekstirpācija sakarā ar traumu, ir pakļauti PSS riskam. Tas liecina, ka PSS izcelsmē PHS un hematoloģisko slimību fonam nav noteicoša nozīme. PSS izcelsmē noteicošais faktors ir liesas audu iztrūkums (Okabayashi, 2008). Diemžēl no PSS nav pasargāti arī splenektomiju pārcietušie pieaugušie (Hansen et al., 2001; Beytout et al., 2003; Beytout et al., 2003).

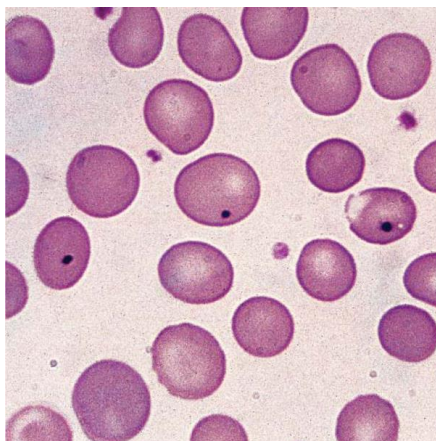
PSS klīniskā aina

PSS sākuma simptomi bieži neatšķiras no parastas augšējo elpošanas ceļu saslimšanas (rinīta, rinofaringīta, laringīta). Iesnas, nogurums, galvassāpes un paaugstināta (subfebrila) temperatūra var būt vadošie simptomi, kuriem bieži pievienojas drebuļi un sāpes muskuļos. Ja pievienojas caureja, vemšana un sāpes vēderā, ārstam noteikti jādomā par iespējamu PSS sākumu. Minēto simptomu kopums ir tikai viegls slimības sākums, kuram PSS gadījumā pievienojas bakteriēmisks šoks, hipotensija, anūrija un diseminētās intravazālās koagulācijas sindroms (DIKS). Stāvokli pasliktina hipoglikēmijas parādības.

PSS diagnostika

PSS bieži norisinās zibens veidā, tādēļ diagnostika ir apgrūtināta. Liela nozīme diagnostikā ir vecāku un medicīnas personāla ciešai sadarbībai. Vecāku pienākums ir savlaicīgi meklēt ārsta palīdzību un informēt mediķus par anamnēzē veikto liesas audu reducējošo operāciju, kas ļoti atvieglo un paātrina diagnostiku. Pierādīts, ka savlaicīgas diagnostikas gadījumos mirstību iespējams samazināt par 10% (Moffett, 2009). Ja pacientam pēc splenektomijas novēro katarālas parādības, pirmkārt, jādomā par PSS, taču aizdomas pastiprinošs faktors ir jebkuras sūdzības par gremošanas orgānu darbības traucējumiem (caureja, vemšana, sāpes vēderā). Veicot laboratoriskas izmeklēšanas, konstatē paaugstinātu C reaktīvā proteīna līmeni, asins analīzēs izteiktu leukocitozi. Šādos gadījumos slimniekam indicēta ultrasonoskopija vēdera dobumam, ja nepieciešams arī pleiras telpai. Krūškurvja rentgenogrāfija (skopija) nepieciešama, lai izslēgtu pneimoniju. Ja ir aizdomas par iespējamo meningogoku infekciju, indicēta lumbālpunkcija (īpaši mazākiem bērniem) un kompjūtertomoģrafijas izmeklēšana galvai.

Vairākas pētījumu studijas atzīmē *Howell-Jolly* ķermenīšu īpašo diagnostisko nozīmi liesas funkcijas izvērtēšanā perifērajā asins analīzē (7. att.). Jo vairāk *Howell-Jolly* ķermenīšu, jo zemāka ir liesas kopējā imunoloģiskā funkcija (*Malcolm et al., 1999; Moffett, 2009*). *Howell-Jolly* ķermenīšu klātbūtne norāda uz iespējamu liesas audu funkcionālu nepietiekamību - hiposplenismu.



7. attēls. *Howell - Jolly* ķermenīši perifērisko asins analīzē norāda par iespējamu hiposplenismu vai asplēniju.
(*Moffett, 2009*)

PSS ārstēšana

Gadījumos, kad bērna veselības stāvoklim pēc splenektomijas ar sākotnējām katarālām parādībām uz penicilīna terapijas fona nav tendences uzlaboties, nekavējoties jāuzsāk intensīva ārstēšana, veicot bakterioloģiskus uzņēmumus uz sterilitāti (asinis, urīns, lielākiem bērniem krēpas, ascīts PHS pacientiem), ka arī uzņēmumu no aizdegunes.

Diemžēl bakterioloģisko uzņēmumu izmeklēšanas rezultātus apgrūtina jau mājās apstākļos uzsāktā fona terapija ar penicilīnu.

Kamēr tiek noskaidrots iespējamais saslimstības ierosinātājs, jāuzsāk empīriskā intravenoza antibakteriāla terapija. Tajā penicilīnu kombinē ar antibakteriālajiem līdzekļiem, kuri attiecīgajā reģionā (kur atrodas slimnieks) ir biežākie nazokomiālo infekciju ierosinātāji. Tie katrā slimnīcā ir atšķirīgi. Ņemot vērā BKUS bakterioloģiskās laboratorijas uzņēmumu un antibakteriālās terapijas datus, pirmās izvēles antibakteriālie preparāti ir penicilīns un amikacīns. Penicilīna nepanesamības gadījumā to var aizvietot ar amoksicilīnu, trimetoprim-sulfametoksazolu, ceftriaksonu vai cefuroksimu.

Iegūstot uzņēmumu rezultātus, jāizvēlas attiecīgais antibakteriālais preparāts.

Ordinējot antibakteriālo terapiju, jāņem vērā, ka penicilīns jākombinē ar plaša spektra antibakteriāliem līdzekļiem, kuri aktīvi darbojas pret penicilīn rezistentiem mikroorganismiem (beta laktamāzi producējošo *Haemophilus influenzae*, gramnegatīvajiem mikroorganismiem, *Escherichia coli*, *Salmonella*). Kā izvēles preparātu var lietot cefotaksimu, jo tas labi iedarbojas uz penicilīnrezistentiem pneimokokiem un beta laktamāzi producējošiem mikroorganismiem (Vonk, 2008).

Iespējami gadījumi, kad pret penicilīnu rezistentie pneimokoki var būt daļēji jutīgi vai nejutīgi pret cefalosporīniem. Šādos gadījumos indicēta terapija ar vankomicīnu (Malcolm et al., 1999; Moffett, 2009). Ieteicamo PSS empīriskās terapijas shēmu sk. 1. tabulā.

Par kortikosteroīdu lietošanu vienprātības nav, tādēļ katram ārstam par to lietošanu jāpieņem lēmums individuāli, vadoties pēc slimības norises gaitas un smaguma pakāpes.

1. tabula

Ieteicamā empīriskās terapijas shēma postsplenektomijas sepses gadījumā
(Malcolm et al., 1999)

| Preparāta nosaukums | Deva |
|----------------------------|--|
| Penicilīns | (100 000 vien./kg ik pēc 4 stundām) maksimālā deva 24 000 000 vien./dn |
| Penicilīns kombinācijā ar: | |
| Cefotaksimu | 25 – 50 mg/kg ik pēc 6 stundām |
| Ceftriaksonu | 50 mg/kg ik pēc 12 stundām |
| Gentamicīnu | 2,5 mg/kg ik pēc 8 stundām |
| Vankomicīnu | 30 mg/kg ik pēc 12 stundām |

Profilaktiskā vakcinācija

Īpaša nozīme PSS profilaksē ir vakcinācijai. Tā negarantē pilnīgu aizsardzību, taču vairākos literatūras avotos aprakstīta tās efektivitāte. Dānijā apkopotie dati liecina, ka vakcinācija stipri samazinājusi PSS incidenci. Citi pētījumi norāda par pneimokoku vakcīnas efektivitāti 70% gadījumu. Apkopojot Ziemeļamerikas un Eiropas datus par profilaktiskās PSS vakcinācijas rezultātiem, konstatēts, ka 30 - 60% slimnieku vakcinācija vispār nav veikta (Malcolm et al., 1999; Marques et al, 2003; Moffett, 2009).

Antivielu izstrāde organismā ir vājāka, ja profilaktisko vakcināciju izdara pēc splenektomijas vai uz antibakteriālās terapijas fona (Shatz, 2005). Tādēļ profilaktiskā vakcinācija pret *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* un *Haemophilus influenzae* jāizdara 3–4 nedēļas pirms liesas audu reducējošas operācijas. Vidēji

revakcināciju izdara ar 5–6 gadu intervālu. Vēlams kontrolēt antivielu titru asinīs un pēc tā izlemt optimālo revakcinācijas laiku (*Taylor et al., 2006; Uslu et al., 2006; Moffett, 2009*). Latvijā bērniem profilaktisko vakcināciju izdara 1 mēnesi pirms liesas audu reducējošas operācijas. *Streptococcus pneumoniae* profilaksei bērniem līdz 2 gadu vecumam lieto *Prevenar*, bet pēc 2 gadu vecuma – *PNEUMO 23*. *Neisseria meningitidis* profilaksei izmanto meningoku vakcīnu „A+C”. Vakcīna pret *Haemophilus influenza* ir iekļauta kombinētajā profilaktiskajā vakcīnā, kuru bērni saņem jaundzimušo periodā. Pacienta potēšanas pasē tiek reģistrēts vakcīnas nosaukums, datums, kad veikta vakcinācija, kā arī preparāta deva, sērija un izgatavotājs. Pacienti, kuriem veikta vakcinācija, atrodas novērošanā pie alergologa, kurš arī nosaka turpmākās revakcinācijas indikācijas. Vairākos pētījumos konstatēts, ka vājāku antivielu izstrādi pēc profilaktiskās vakcinācijas novēro bērniem līdz divu gadu vecumam (*Musher et al., 2005*). Tādēļ atsevišķas zinātnieku grupas norāda, ka splenektomijas gadījumā bērniem līdz 2 gadu vecumam lietderīgāka ir nepārtraukta antibakteriāla profilakse, bet vakcināciju ieteicams veikt pēc divu gadu vecuma (*Malcolm et al., 1999; Moffett, 2009*).

Profilaktiskā antibakteriālā terapija

Antibakteriālajai terapijai tāpat kā vakcinācijai ir īpaša nozīme PSS profilaksē, tā stipri samazina PSS incidenci (*Malcolm et al., 1999*). Intravenozu penicilīna ievadīšanu uzsāk operācijas dienā vai dienu pirms liesas audu reducējošas operācijas un turpina 10 dienas. Sakarā ar mikroorganismu strauji pieaugošo rezistenci pret penicilīnu vairāki literatūras avoti iesaka izvērtēt tā lietderību. Piemēram, Spānijā rezistence pret penicilīnu sasniedz līdz pat 50% gadījumu. Profilakses nolūkos var lietot arī amoksicilīnu, amoksiklāvu, augmentīnu; iespējama cefalosporīnu (cefotaksima, ceftriaksona) kombinācija ar penicilīnu, amoksicilīnu, amoksiklāvu, augmentīnu, trimethoprim-sulfamethoxazolu.

Daudzi autori iesaka pēc operācijas kursu turpināt un no intravenozas ievades pāriet uz antibakteriālo preparātu perorālu lietošanu, kuru turpināt vairākus gadus ilgi. Amerikas Pediatrijas infekcijas slimību akadēmija mazākiem bērniem pēc splenektomijas iesaka antibakteriālo profilaksi veikt pat līdz 5 gadu vecumam. Penicilīnu V bērniem par 3 gadiem jaunākiem ordinē pa 125 mg divas reizes dienā, bērniem pēc 3 gadiem – pa 250 mg divas reizes dienā; terapijas kursa ilgums 2 gadi. Amerikas Pediatrijas infekcijas slimību akadēmijas rekomendācijās atzīmēts, ka profilaktiskās antibakteriālās terapijas rezultātā iespējama antibiotiku rezistentu baktēriju celmu veidošanās, tādēļ šīs terapijas lietošana bērniem pēc piecu gadu vecuma ir diskutabla (*Linuma et al., 1989; Brigen et al., 1999; Montalembert, 2003*).

Īpaša uzmanība jāpievērš bērniem, kuriem anamnēzē bijušas biežas vīrusu ierosinātas saaukstēšanās slimības vai hroniskas infekcijas. Šādos gadījumos antibakteriālā terapija (penicilīns, amoksicilīns, amoksiklāvs vai trimethoprim-sulfamethoxazols) indicēta pat 5 gadus pēc splenektomijas bērniem līdz pat 15 gadu vecumam (*Brigen et al., 1999; Marques et al., 2003; Coignard-Biehler et al., 2008*). Pēc liesas audu apjoma reducējošām operācijām (daļēja liesas audu rezekcija, DLAE) par antibakteriālas terapijas nepieciešamību pasaulē vienota uzskata nav. Šajos gadījumos ieteicams kontrolēt vairākas reizes gadā *Howel-Jolly* ķermenīšu klātbūtni perifērisko asiņu analīzē. Latvijā profilaktisku intravenozu antibakteriālo terapiju ar penicilīnu veic operācijas dienā un turpina 10 dienas. Antibakteriāla profilakse indicēta gadījumos, ja ir subfebrila ķermeņa temperatūra. Febrilas ķermeņa temperatūras gadījumā pacients noteikti jāstacionē, jāuzsāk antibakteriāla terapija un, atkarībā no pacienta stāvokļa jāveic nepieciešamie klīniskie izmeklējumi (jākontrolē *Howel-Jolly* ķermenīšu klātbūtne perifērisko asiņu analīzē, C reaktīvā proteīna līmenis, krūškurvja rentgenogramma u.c.). Latvijā splenektomiju pārcietušie pacienti atrodas ģimenes ārsta uzraudzībā.

Neraugoties uz profilaktisko vakcināciju, kā arī antibakteriālo terapiju mirstība no PSS pastāv un sasniedz vairāk nekā 10% slimnieku ar pneimokoku pneimoniju un 40% - ar meningītu. Tas liecina, ka vakcinācija un antibakteriālā terapija PSS profilaksē nav pietiekama. Lai pasargātu bērnus no PSS sekām, jāmeklē jaunas alternatīvas hipersplenisma ārstēšanas metodes. (*Gold et al., 1996; Brigden et al., 1999; El-Alfy et al., 2004*).

6.5. HEMATOLOĢISKĀS SASLIMŠANAS, KURAS KOMBINĒJAS AR HIPERSPLENISMA SINDROMU

Ar hipersplenismu kombinējas: 1) iedzimta sferocitāra anēmija; 2) hroniska idiopātiskā trombocitopēniskā purpura; 3) beta talasēmija.

Iedzimta sferocitāra anēmija

Traucētas vielmaiņas dēļ veidojas nepareizas formas sfēriski eritrocīti, kuri pastiprināti sabrūk liesā, radot anēmiju (*Tchernia et al., 1997; Eber et al., 2001*).

Hroniskā idiopātiskā trombocitopēniskā purpura

Dažādu idiopātisku iemeslu dēļ liesas audi ražo antivielas pret sava organisma izstrādātajiem trombocītiem, radot trombocitopēniju (*Politis et al., 1987; Fenaux et al., 1989; Myzaki et al., 1994; Szold et al., 2000*). Slimībai splenomegālija nav raksturīga

(Picozzi et al., 1980; Pawelski et al., 1981; Pingle et al., 1982). Klīniski tā var norist asimptomātiski, var parādīties dažādas lokalizācijas hemorāģijas uz gļotādas, ādas, iekšējos orgānos, smadzeņu apvalkos (Fabris et al., 2001; Leung et al., 2001; Kimura et al., 2002; Stasi et al., 2004).

Beta talasēmija

To novēro Vidusjūras reģiona valstīs. Slimības pamatā ir traucēts hemoglobīna sintēzes process, rezultātā veidojas nepareizas struktūras hemoglobīna molekulas (HbS). Klīniskās pazīmes parasti izpaužas no 1 līdz 8 gadu veciem bērniem. Raksturīga splenomegālija, liesās sabrūk trombocīti, leikocīti, eritrocīti, rodas trombocitopēnija, leikocitopēnija, anēmija (Shah et al., 1990; Stanley et al., 1995; Meral et al., 2000).

Hipersplenisma sindroma ārstēšana

Vairākos literatūras avotos atzīmēts paaugstināts PSS risks hematoloģiskajiem slimniekiem salīdzinājumā ar veselīgiem bērniem, kuriem splenektomija veikta traumas dēļ (Weintraub, 1994; Stasi et al., 2004; Diesen et al., 2008; Moffett, 2009). To skaidro ar palēninātu asinsrites ātrumu liesas audos un līdz ar to samazinātu liesas filtrēšanas funkciju, kā arī kapsulu veidojošo mikroorganismu (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*) fagocitozi (Wang et al., 2003; Norgaard et al., 2006). Ņemot vērā iepriekš minēto par hipersplenisma ārstēšanu bērniem, īpaši svarīgi izvēlēties optimālu reducēto liesas audu apjomu (Sheikha, 2007; Wood et al., 2010). Iespējamā PSS riska dēļ splenektomiju hipersplenisma ārstēšanai izmanto arvien retāk (Mozes et al., 1984; Schilling et al., 1995; Schilling et al., 1997; Schiller et al., 1998). Pēdējās divās dekādēs iedzīmtas sferocitāras anēmijas, beta talasēmijas un hroniskas idiopātiskas trombocitopēniskas purpuras izraisīta hipersplenisma seku ārstēšanā liela nozīme ir DLAE. Tā ir laba alternatīva ārstēšanas metode splenektomijai un liesas audu daļējas rezekcijas operācijām (Pratl et al., 2007). DLAE mērķis ir likvidēt hipersplenisma parādības un pārtraukt asins komponentu (eritrocītu masas, trombocītu masas) transfūzijas (Stanley et al., 1995; Ozdogu et al., 2004; Guan et al., 2004; Pratl et al., 2007). Hematoloģiskajiem pacientiem atšķirībā no PHS slimniekiem PSS risks ir lielāks, bet portālā spiediena reducēšana nav vajadzīga. Tādēļ daļa autoru, lai veiktu optimālu PSS profilaksi un atvieglotu postembolizācijas sindromu iesaka bērniem DLAE veikt mazākā apjomā (līdz 15-20%), kas bieži ir pietiekams, lai samazinātu hipersplenisma parādības. Iespējamais recidīvs, kuru var novērt 1-2 gadus pēc procedūras, nav uzskatāms par neveiksmi vai kļūdu ārstēšanā (Lee et al., 2007). Mazāka apjoma liesas infarkta priekšrocības hematoloģisko pacientu ārstēšanā ir šādas: 1) saglabāts

lielāks liesas audu apjoms nepieciešamai PSS profilaksei; 2) mazāk izteikts postembolizācijas sindroms; 3) pieredzējis radiologs DLAE veic ne vairāk kā 40-60 minūtēs, tādēļ to nepieciešamības gadījumā var veikt atkārtoti (*Alwmark et al., 1982; Meral et al., 2000; Kimura et al., 2002*). Gadījumā, ja DLAE procedūra nav efektīva hipersplenisma parādību ārstēšanā, lai izslēgtu papildus liesas klātbūtni, ir indicēta ultrasonoskopija, kompjūtertomogrāfija, kodolmagnētiskā rezonanse vai scintigrāfija (*Gibson et al., 1986; Akwari et al., 1987; Schilling et al., 1997; Schiller et al., 1998; Pratl et al., 2007*).

6.6. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA SLIMNIEKU ILGTERMIŅA UZRAUDZĪBA

Ilgtermiņa PHS slimnieku uzraudzība jāveic individuāli, vadoties pēc slimības formas, pacienta sūdzībām, kā arī klīniskās un endoskopiskās izmeklēšanas rezultātu atradnes. Dažkārt barības vada un kuņģa varikožu lielumam portālā spiediena svārstību rezultātā vairāku gadu garumā ir tendence mainīties. Barības vada un kuņģa vēnas pēc atkārtotiem skleroterapijas kursiem noplok un endoskopiskā atradne liecina par remisijas fāzes iestāšanos. Prakse norāda, ka šāda atradne bieži neatspoguļo patieso slimības gaitu. Remisijas fāze var būt nestabila un pārejoša; pēc gada, diviem vai trim varikozes var recidivēt. Līdzīga slimības norise var būt ascīta parādībām. Ņemot vērā šīs PHS īpatnības, pacienti jānovēro gadiem ilgi; tā bieži jāturpina arī pieaugušo vecumā.

Īpaša uzmanība jāveltī bērniem pēc barības vada un kuņģa varikozo vēnu asiņošanas. Šos bērnus atkārtoti – vienu reizi mēnesī stacionāra apstākļos izmeklē; nepieciešamības gadījumā skleroterapijas kursu turpina. Stāvoklim stabilizējoties, atkarībā no endoskopiskās atradnes datiem, izmeklēšanu var veikt retāk - vienu reizi divos mēnešos. Ja varikozes saplok un tām nav tendences palielināties, intervālus starp izmeklēšanām palielina līdz 3-4 un pat vairāk mēnešiem.

Bērniem ar PHS remisijas fāzē (barības vada un kuņģa varikozes saplakušas, ascīta parādību nav vai tās ir minimālas, aknu darbības traucējumus nenovēro) uzraudzība stacionārā nepieciešama 2-3 reizes gadā. Jebkuru sūdzību gadījumā vispirms jākonsultējas ar ģimenes ārstu (*Molleston et al., 2003*). Stabils remisijas fāzē (2-3 gadi) endoskopiska barības vada izmeklēšana jāveic 1 reizi 6 mēnešos. Izmeklēšanu ieteicams turpināt arī pēc 18 gadu vecuma gastroenterologa uzraudzībā vismaz 1 reizi gadā. Par turpmāko novērošanas gaitu izlemj, vadoties pēc endoskopisko izmeklējumu datiem. Visiem

pacienti ar barības vada un kuņģa varikozēm jāievēro saudzējoša diēta; jāizvairās no rupjas, cietas, asas un kairinošas barības.

Ar virsaknu PHS formu slimojošo bērnu stāvoklis parasti ir grūts un tie atrodas stacionārā. Remisijas periodi ir īsi un reti. Šajā laikā pacientu uz neilgu laiku (10-14 dienu) var izrakstīt mājās stingrai ģimenes ārsta uzraudzībai. Diemžēl progresējošu ascīta parādību dēļ bērniem bieži ir jāatgriežas stacionārā.

Aknu formas PHS pacientu ilgtermiņa uzraudzības shēma atkarīga no aknu darbības traucējumiem, klīnisko simptomu (ascīta, dzeltes) smaguma, kā arī endoskopiskās atradnes. Pacienti ar aknu darbības traucējumiem remisijas periodi bieži mijas ar slimības uzliesmojuma periodiem. Progresējot ascītam un dzeltei, bērni atkārtoti jāstacionē. Dažkārt nepieciešama ascīta atsūkšana ultrasonoskopijas kontrolē, kā arī endoskopiska varikozo mezglu skleroterapija. Noplokot barības vada varikozēm un mazinoties ascīta parādībām, pacientu izraksta mājās ģimenes ārsta uzraudzībai. Pēc mēneša pacientam indicēta atkārtota kontrole stacionārā. Sporta nodarbības ir kontrindicētas.

Tāpat veselības stāvokli izvērtē pacientiem ar zemaknu formas PHS. Atšķirībā no virsaknu un aknu PHS pacientiem šie bērni jūtas labāk un remisijas periodi mēdz būt garāki. Viņiem atļauta viegla fiziskā slodze, tomēr aizliegts piedalīties krosos un sporta nodarbībās, kas prasa pastiprinātu piepūli. Jebkādu sūdzību gadījumā jāziņo ģimenes ārstam.

Beta blokatoru terapija (propranolols) jāveic bez pārtraukuma (devu piemeklē individuāli, vidēji 1-2 mg/kg/dienā). Pieejamās literatūras avotos dažādas pētnieku grupas iesaka beta blokatorus lietot piecus, desmit un vairāk gadus. Latvijā visi PHS pacienti saņem beta blokatoru terapiju vidēji 1-2 mg/kg/dienā.

Vajadzības gadījumā (ezofagīts, gastrīts, gastroezofageālā atvīļņa slimība) terapijā pievieno omeprazolu atbilstoši vecuma devai kursa veidā 1 mēnesi ilgi.

Kopš 1998. gadā Latvijā uzsākta endoskopiska barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapija. Atkarībā no varikozo vēnu pakāpes slimniekiem tiek ordinēti atkārtoti skleroterapijas vai plānveida izmeklēšanas kursi. Bērniem ar 3. pakāpes barības vada un kuņģa varikozajām vēnām skleroterapijas kursu veic 1 reizi mēnesī. 2.-3. pakāpes barības vada un kuņģa varikozo vēnu gadījumā skleroterapijas kursus veic 1 reizi 2 mēnešos. 1.-2. pakāpes barības vada un kuņģa vēnu varikozu pacientus izmeklē 1 reizi 3 mēnešos, bet pacientus, kuriem barības vada un kuņģa varikozī pārmainītās vēnas ir sanētas – 2-3 reizes gadā. Remisijas periodam stabilizējoties 1-2 gadu garumā, intervālus starp FEGS izmeklēšanas kursiem pagarina un pacientu var izmeklēt 1 reizi 6 mēnešos.

FEGS izmeklēšanas laikā bērniem tiek izvērtēta divpadsmitpirkstu zarnas gļotāda. Iekaisuma parādību gadījumā (gastrīts, gastroduodenīts) analizēs noteic *helicobacter pylori* klātbūtni. Nepieciešamības gadījumā uzsāk *helicobacter pylori* eradikācijas terapiju.

6.6.1. UZRAUDZĪBA PĒC LIESAS AUDU REDUCĒJOŠAS OPERĀCIJAS

Pacientu un vecāku izglītošana

Pacienta un vecāku izglītošana ir PSS ārstēšanas un sarežģītumu profilakses stūrakmens. Literatūras avotos rodama informācija par pacientu vecāku un ārstu aptaujām. Konstatēts, ka no 11 līdz 50% gadījumu bērnu un vecāku izglītošana bijusi nepietiekama un viņi neapzinās iespējamo PSS risku. Aptaujājot ķirurgus, visi apgalvo, ka informējuši pacientus par iespējamo PSS risku un nepieciešamo profilaksi pēc liesas audu reducējošas operācijas. Turpretim, iztaujājot pacientus, izrādījies, ka tikai 16-40% pacientu apzinās iespējamās slimības draudus (*Williams et al., 1996; Aygenel et al., 2008; Moffett, 2009*). Ķirurga pienākums ir informēt vecākus un pacientus par nepieciešamo operāciju, tās norisi un pēcoperācijas profilaksi (*Jones et al., 2009; Lammers et al., 2010*). Ķirurgam ir jāizklāsta individuāli, vadoties no diagnozes, iespējamās liesas audu saudzējošās operatīvās ārstēšanas metodes un to priekšrocības PSS profilakses veikšanā. Vecākiem ir jāizprot liesas audu nozīme un loma cīņā ar infekciju. Kopā ar ārstējošo ārstu ir jāizlemj, kādu liesas audu apjomu reducējošām operācijām izvēlēties. Situācijās, kad splenektomija pacientam ir neizbēgama, piemēram, traumas gadījumā, vecākiem jāizskaidro risks, kuru kopā uzņemas vecāki un operējošais ķirurgs. Noteikti ir jāinformē ģimenes ārsts. Pacientu medicīniskajai kartei jābūt marķētai.

ASV Pediatrijas infekciju slimību akadēmija izstrādājusi īpašu informatīvo materiālu, ko pacientiem izsniedz pēc splenektomijas:

„Liesa palīdz jūsu organismam cīnīties ar infekciju un pasargā jūs no septiskām komplikācijām, kuras var būt bīstamas jūsu veselībai un dzīvībai. Ja esiet pārcietis liesas audus reducējošu operāciju vai jūsu liesa veic savu funkciju, nepieciešams ievērot šādus priekšnosacījumus:

- apmeklējiet savu ģimenes ārstu vismaz vienu reizi gadā arī tad, ja jūtaties labi un jums liekas, ka esiet vesels;
- centieties izvairīties no sabiedrisku iestāžu un pasākumu apmeklēšanas vīrusinfekciju laikā;
- sekojiet līdzi savai pašsajūtai (galvassāpes, reibonis, vemšana vai caureja);

- ja novērojat kādu no minētajām sūdzībām, nekavējoties informējiet savu ģimenes ārstu. Ja ģimenes ārsts jums paraksta antibakteriālu terapiju, tā obligāti jālieto. Ja pēc pirmās antibakteriālās terapijas devas jums nepaliek labāk, informējiet ģimenes ārstu atkārtoti. Ja jūsu ārsts nav sazvanāms, tad informējiet personu, ar kuru runājat, ka esiet pakļauts smagas infekcijas riskam un ārstam jūs ir steidzīgi jāizmeklē;
- lietojot ģimenes ārsta ieteikto terapiju, jums stingri jāievēro ārsta norādījumus. Ja jūs terapiju nepanesiet, steidzīgi par to ziņojiet savam ārstam;
- ja jūs apmeklējiet citu ģimenes ārstu vai speciālistu, pie kura iepriekš neesiet bijis, informējiet par to, ka jums ir veikta liesas audu apjoma reducējoša operācija;
- no sava ģimenes ārsta jūs saņemsiet aproci, kas jums jāvalkā, lai nepieciešamības gadījumā mediķi būtu informēti par jūsu veselības stāvokli un prastu jums pareizi sniegt neatliekamo medicīnisko palīdzību;
- ja vēlaties ceļot, konsultējieties ar savu ģimenes ārstu par nepieciešamajiem infekcijas profilakses pasākumiem un vakcināciju (*Moffet, 2009*).”

Katram splenektomiju pārcietušam pacientam ASV ieviesta īpaša manipulāciju un antibakteriālās terapijas reģistrācijas karte. Splenektomiju pārcietušie bērni ASV nēsā speciālas aproces, bet Kanādā - kaklarotai līdzīgas brīdinājuma zīmes vai speciālas kartiņas, kas obligāti glabājamās makā (*Moffett et al., 2009*).

Vecāku pienākums ir informēt ģimenes ārstu, ja bērnam novēro paaugstinātu ķermeņa temperatūru, augšējo elpošanas ceļu slimības (rinīts, rinofaringīts) vai kādas citas pazīmes par infekcijas klātbūtni organismā. Tāpat jārīkojas dzīvnieku koduma gadījumā. Noteikti ir jāinformē arī zobārsts. Katras febrilas ķermeņa temperatūras epizodes gadījumā bērns jāstacionē.

Latvijā pirms splenektomijas veikšanas pacientiem un vecākiem tiek izskaidrotas operācijas indikācijas, gaita un liesas īpašā loma organisma imūnsistēmā. Pacienti un vecāki tiek informēti par nepieciešamo splenektomiju pārcietušā slimnieka uzraudzību visa turpmākā mūža garumā. Vecāki tiek brīdināti par PSS iespējamību un viņiem tiek izskaidrots, kādēļ jebkuras infekcijas vai paaugstinātas (subfebrilas vai febrilas) temperatūras gadījumā ir jāinformē ģimenes ārsts. Izrakstoties no stacionāra, pacientiem noteikti ir jārūpējas, lai ģimenes ārstam tiktu nogādāta no stacionāra izsniegtā izraksta (epikrīzes) kopija.

6.6.2. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA PACIENTU DZĪVES KVALITĀTE, PROGNOZE UN LETALITĀTES IEMESLI

Vissliktākā dzīves kvalitāte ir bērniem ar virsaknu PHS formu. Sakarā ar izteiktiem aknu darbības traucējumiem novēro ascītu, kas vēl vairāk pasliktina pacienta dzīves kvalitāti. Izņēmuma gadījumā, ja bērnam radies *v. cava inferior* trombs, kas labi padodas ķirurģiskai ārstēšanai; šajos gadījumos dzīves kvalitāte mēdz būt laba.

Aknu formas PHS gadījumā prognoze ir atkarīga no aknu darbības traucējumu pakāpes, kā arī asiņojošo barības vada un kuņģa varikozo vēnu hemostāzes terapijas iespējām. Perspektīvā var būt nepieciešama aknu transplantācija.

Zemaknu formas PHS prognozē izšķiroša nozīme ir hemostāzes terapijas iespējām pirmās asiņošanas epizodes laikā, kas pacientam bieži norisinās ļoti smagi. Asiņošana, kas sākusies it kā uz pilnas veselības fona, pēc dažādu autoru datiem beidzās ar 30% lielu letalitāti (*Stinger, 1994; Poddar et al., 2003*). Tādēļ prognoze lielā mērā atkarīga no sniegtās medicīniskās palīdzības kvalitātes asiņošanas apturēšanai hematēmēzes laikā.

Parasti ar endoskopiskās skleroterapijas palīdzību izdodas sasniegt slimības remisijas fāzi un varikozo mezglu saplakšanu. Veidojas spontāns kolaterāļu tīkls lielajā taukplēvē (*omentum majus*) un vēdera dobuma priekšējā sienā, kurš veicina portālā spiediena izlīdzināšanos. Bērnam augot, iespējama portālā spiediena normalizēšanās un pacients var izvesēloties (šajos gadījumos dzīves kvalitāte ir apmierinoša. Bērni iet skolā). Taču nepieciešama regulāra endoskopiska izmeklēšana 2-3 reizes gadā.

Letalitāte un tās iemesli

Visu PHS formu gadījumā letalitāte var iestāties pirmajā asiņošanas epizodē, kad mirstība var sasniegt pat 65% (*Abouna et al., 1986; Mariette et al., 1994; Jamal et al., 2008*). Mazākiem bērniem (4-5 gadu vecumā), kuriem cirkulējošais asins apjoms ir mazāks, asiņu atvemšana (*haematemesis*) var norisināties straujāk un laikus nesniegtas adekvātās medicīniskās palīdzības gadījumā var iestāties *exitus letalis* (*Shun et al., 1997; El-Hamid et al., 2008*).

PHS aknu formas gadījumā letalitāte iespējama traucētas aknu funkcijas dēļ.

Virsaknu PHS gadījumos biežākais letalitātes iemesls ir aknu darbības traucējumi cirozes dēļ. Nāve var iestāties uz profūzas barības vada un kuņģa vēnu asiņošanas fona.

6.7. PĀRSKATS PAR EKSPERIMENTIEM AR LABORATORIJAS DZĪVNIEKIEM

Pētījumi, par laboratorijas eksperimenta dzīvniekiem (žurkām), kurām veikta splenektomija.

Eksperimentālajos pētījumos, izmantojot mazos laboratorijas dzīvniekus, pierādīts, ka žurku izdzīvošanas ilgums septisku komplikāciju gadījumā ir atkarīgs no liesas audu apjoma. Splenektomiju pārcietušie dzīvnieki nomirst ātrāk nekā daļēji splenektomētu, bet visilgāk dzīvo žurkas ar veselu liesu (*Livingston et al., 1983; Offenbartl et al., 1986; Torres et al., 2005*). Splenektomiju pārcietušo žurku izdzīvotībai veltīti vairāki pētījumi. Tajos autori analizē galvenos faktorus, no kuriem varētu būt atkarīgas dzīvnieku organisma imunoloģiskās funkcijas.

Literatūrā pieejamo eksperimentālo pētījumu klāstā atrodama arī profilaktiskās vakcinācijas un antibakteriālās terapijas efektivitātes analīze. Tiek pētīta dažādu organisma imūnsistēmas sastāvdaļu, piemēram, Kupfera šūnu nozīme organisma paš aizsardzības mehānismos un iekaisuma procesu norisēs dzīvniekiem ar liesu un bez tās.

PSS laikā norītošo patofizioloģisko procesu izpētei eksperimenta dzīvniekus parasti iedala vairākās atsevišķās grupās. Vienu un to pašu terapeitisko vai iekaisuma procesu veicinošo faktoru ievada veselām žurkām un splenektomiju pārcietušiem dzīvniekiem. Pētījuma gaitā iegūtos rezultātus apkopo un izvērtē atšķirības.

Profilaktiskās vakcinācijas efektivitātes izvērtēšanai eksperimentos tiek izmantotas vienāda svara (200g) un vecuma žurkas, kuras sadala atsevišķās grupās. Daļai žurku izdara splenektomiju, citām veic t.s. viltus laparotomiju (VL) – vēdera dobumu atver un slēdz. Pēc operācijas žurkas novēro 2–3 nedēļas. Daļai dzīvnieku veic profilaktisko vakcināciju ar dažāda veida vakcīnām (iekapsulēto pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, formalinā nogalināto pneimokoku vakcīnu). Citai daļai dzīvnieku (kontroles grupa) vakcīnas vietā ievada NaCl 0,9% fizioloģisko šķīdumu. Vairākas nedēļas pēc vakcinācijas dzīvniekiem intravenozi ievada *Streptococcus pneumoniae* kultūru. Žurkas novēro 20 dienu, tad tās nonāvē un noteic baktēriju koncentrāciju plaušās, aknās un liesā. Rezultātos konstatē, ka vakcinētām splenektomiju pārcietušām žurkām baktēriju klīrenss ir zemāks kontroles grupā. Secinājums: vakcinētie dzīvnieki dzīvo ilgāk (*Linuma et al., 1989*).

Līdzīgus rezultātus novēro splenektomiju pārcietušajiem dzīvniekiem un dzīvniekiem ar saglabātu liesu, kam izraisa *Streptococcus pneumoniae* sepsi un ārstē ar intraperitoneāli ievadītu γ globulīnu. Pirmie no sepses nomirst splenektomiju pārcietušie dzīvnieki, kurus neārstē, pēc tam dzīvnieki, kuriem ievadīts γ globulīns. Lietojot lielas γ globulīna terapijas devas, izdzīvotība palielinās. Ja devu samazina, izdzīvotības rādītāji pasliktinās. Pētījumā

salīdzina γ globulīna un penicilīna terapijas efektivitāti. Konstatēts, ka γ globulīna terapija lielās devās ir efektīvāka par penicilīna terapiju. Samazinot γ globulīna terapijas devu, izdzīvotības rezultāti pasliktinās, bet pievienojot penicilīnu, izdzīvotības rezultāti atkal uzlabojās. Ja ļoti mazas γ globulīna terapijas devas kombinē ar penicilīna terapiju, izdzīvotības rādītāji pasliktinās. Autori secina, ka penicilīna terapija splenektomiju pārcietušajiem dzīvniekiem pēc *Streptococcus pneumoniae* kultūras ievades ir maz efektīva, turpretim γ globulīna terapija uzlabo izdzīvošanas rādītājus (*Offenbartl et al., 1986*).

Atsevišķos pētījumos izmanto splenektomiju pārcietušas žurkas un žurkas ar saglabātu liesu, kurām izraisa *Streptococcus pneumoniae* sepsi. Salīdzina polivalentās pneimokoku vakcīnas un penicilīna terapijas efektivitāti. Eksperimenta rezultāti liecina, ka 1) žurkām ar ekstirpētu liesu baktēriju klīrenss ir daudz augstāks nekā kontroles grupas žurkām; 2) splenektomiju pārcietušajiem dzīvniekiem penicilīna terapija maz ietekmē baktēriju klīrensu; 3) splenektomiju pārcietušajiem dzīvniekiem vakcinācijas rezultātā baktēriju klīrenss izteikti samazinās. Splenektomiju pārcietušo un kontroles dzīvnieku baktēriju klīrensa rādītāju atšķirības liecina par aknu un liesas retikuloendoteliālo šūnu fagocitārās darbības atšķirībām (*Scher et al., 1982*).

Vairāki pētnieki analizē liesas audu funkcionālo spēju saglabāšanos pēc liesas traumas. Eksperimenta dzīvniekus iedala trīs grupās: daļai veic splenektomiju, citai daļai imitē liesas traumu, bet vēl citai veic VL. Pēc divām nedēļām operācijas žurkām izraisa *Streptococcus pneumoniae* un *Haemophilus influenzae* ierosinātu sepsi. Pirmajās divās dienās nomirst gandrīz 50% splenektomiju pārcietušo dzīvnieku, pārējie izdzīvo. Salīdzinot liesas traumu un VL pārcietušos dzīvniekus, secina, ka traumu pārcietušo dzīvnieku antivielu un baktēriju klīrensa izmeklējumi ir tādi paši kā VL grupai. Tas liecina, ka rētaudu klātbūtne liesas audos nav ietekmējusi liesas filtrējošo un imunoloģisko funkciju (*Karp et al., 1989*).

Lai pētītu liesas audu imūnās regulācijas funkciju ar poliartritu slimām žurkām, tās sadala divās grupās - splenektomiju pārcietušās un kontroles grupā.

Intraperitoneāli ievada peptidoglikāna polisaharīda šķīdumu (*peptidoglycan-polisaccharide*), kas dzīvnieku locītavās izraisa poliartritu. Saslimšanas pakāpi izvērtē 1) mērot locītavas apmēru; 2) nosakot citokīnu IL-6, IL-1 β un TNF α līmeni asins plazmā; 3) nosakot nitrītu un nitrātu līmeni asins plazmā; 4) histoloģiski apstiprinot locītavas bojājumu. Apkopojot eksperimenta rezultātus, secina, ka splenektomiju pārcietušajām žurkām iekaisuma parādības locītavās ir mazāk izteiktas nekā kontroles grupai. Arī citokīnu, nitrītu un nitrātu līmenis asins plazmā splenektomiju pārcietušo dzīvnieku grupā

ir zemāks nekā žurkām, kurām izraisa poliartītu, bet splenektomiju neveica. Tādējādi autori pieņem, ka liesa ir pielīdzināma lielam antigēnu rezervuāram, kura ekstirpācija dzīvniekiem ar peptidoglikāna polisaharīdu izraisītu poliartītu izmaina imūnšūnu aktivāciju (*Kimpel et al., 2003*).

Citokīna – transformējošā augšanas faktora $\beta 1$ – atbrīvošanos liesas audos un tā ietekmi uz aknu audu reģenerācijas spējām pētī, izdarot eksperimenta dzīvniekiem aknu rezekciju 70% apjomā. Daļai dzīvnieku operāciju kombinē ar splenektomiju, bet daļai splenektomiju neveic. Pēc operācijas žurkām dažādos laika intervālos izvērtē 1) hepatocītu reģenerāciju; 2) transformējošā augšanas faktora $\beta 1$ izdalīšanās daudzumu un „vietu” liesas audos; 3) transformējošā augšanas faktora $\beta 1$ izdalīšanās daudzumu *v. portae* asins plūsmā. Apkopojot eksperimenta rezultātu konstatē, ka agrīnajās aknu audu reģenerācijas fāzēs transformējošo augšanas faktoru $\beta 1$ producē un izdala liesas audi, turklāt tam varētu būt kavējoša ietekme uz aknu audu reģenerācijas procesu. Liesas audos atrodas liels daudzums imūnsistēmas šūnu, kurās tiek modulēta to funkcija, arī endotelīna sekrēcija ekstrahepatiskās portālās hipertensijas gadījumā. Iepriekš veikti pētījumi ir pierādījuši, ka splenektomija var ne vien mainīt cirotisku aknu audu darbību, bet arī uzlabot aknu audu reģeneratorisko funkciju. Lai pilnībā izskaidrotu transformējošā augšanas faktora $\beta 1$ sekrēcijas mehānismu liesā aknu audu reģenerācijas laikā, nepieciešami turpmāki pētījumi (*Ueda et al., 2003*).

Liesas audu un Kupfera šūnu nozīmi, kā arī to savstarpējo mijiedarbību retikuloendoteliālās sistēmas ietvaros, pētī, eksperimenta žurkām, sadalot tās vairākās grupās. Daļai dzīvnieku izraisa zarnu išēmiju (nospiežot uz laiku *a. mesenterica superior*) un veic Kupfera šūnu blokādi (ievadot intravenozi *gadolinium chloride* šķīdumu ($GdCl_3$)). Otrai daļai dzīvnieku izraisa zarnu išēmiju un veic splenektomiju, bet trešajai daļai izraisa tikai zarnu išēmiju. Plaušu audos bioķīmiski nosaka TNF un IL-6.

Analizējot rezultātus, konstatē, ka līdzīgu TNF un IL-6 līmeni plaušās novēro žurkām ar zarnu išēmizāciju un Kupfera šūnu blokādi, kā arī žurkām ar zarnu išēmizāciju un splenektomiju. Grupa pētnieku secina, ka splenektomija, tāpat kā Kupfera šūnu blokāde, kavē akūta plaušu audu iekaisuma norisi. Tātad liesa, tāpat kā aknu Kupfera šūnas, ir svarīgs organisma mononukleārās fagocitārās sistēmas komponents, kam varētu būt īpaša nozīme zarnu išēmijas radīta akūta plaušu iekaisuma norises mehānismā (*Savas et al., 2003*).

Splenektomiju pārcietušajām eksperimenta žurkām un kontroles grupas dzīvniekiem TNF α un γ interferona izdalīšanās līmeni asins serumā nosaka pēc dažādās koncentrācijās intravenozi (*v. cava inferior*) injicēta *Escherichia coli* endotoksīna. Pētījumā konstatēts, ka

pēc endotoksīna ievades TNF α līmenis vairāk paaugstinās kontroles grupai; ja endotoksīna koncentrācijas tiek palielināta, TNF α līmeņu starpība kļūst vēl lielāka. Splenektomiju pārcietušo žurku asins serumā γ interferona līmenis ir izteikti zemāks. Jāatzīmē, ka γ interferona līmeņa starpībai grupās ir tendence samazināties, ja palielina endotoksīna devu. Autori izvirza hipotēzi, ka liesas audos notiekošie procesi varētu mainīt γ interferona atbrīvošanās daudzumu un veicināt endotoksīna izraisīto organisma bojājumu (*Dery et al., 2002*).

Kupfera šūnu spēju mainīt liesas IL-10 produkciju endotoksīna izraisīta aknu bojājuma gadījumā pēc daļējas hepatektomijas pētī, eksperimenta dzīvniekiem, sadalot tos vairākās grupās. Daļai žurku Kupfera šūnu darbību nomāc ar *Gadolinium chloride* (GdCl₃) šķīduma injekciju. Citai daļai žurku veic daļēju hepatektomiju 2/3 apjomā. Vēl citai daļai dzīvnieku Kupfera šūnu blokādi kombinē ar daļēju hepatektomiju 2/3 apjomā, no tām daļai dzīvnieku papildu veic splenektomiju. Četrdesmit astoņas stundas pēc operācijas *penis* vēnā ievada *Eisherishia coli* endotoksīnu. Augstāko mirstību konstatē dzīvniekiem pēc daļējas hepatektomijas (67%). Turpretim dzīvniekiem pēc daļējas hepatektomijas, Kupfera šūnu blokādes un splenektomijas mirstība ir mazāka (30%), bet dzīvniekiem pēc daļējas hepatektomijas un Kupfera šūnu blokādes mirstība ir tikai 20%. Līdzīgu sakarību novēro, izmeklējot plazmas aminotransferāzes un TNF α līmeni. Pēc daļējas hepatektomijas tie ir daudz augstāki, nekā žurkām pēc daļējas hepatektomijas, Kupfera šūnu blokādes, kā arī pēc daļējas hepatektomijas, Kupfera šūnu blokādes un splenektomijas. Pēc *Eisherishia coli* lipopolisharīdu ievades visaugstākais IL-10 līmenis asins plazmā ir dzīvniekiem, kuriem veikta daļēja hepatektomija, Kupfera šūnu blokāde un splenektomija. TNF α un IL-10 attiecības rādītāji asins plazmā korelē ar izdzīvotības rādītājiem: jo tie ir zemāki, jo attiecība ir augstāka. Mērot TNF α un IL-10 RNS līmeni pēc lipopolisharīdu injekcijas, liesas audos tiek novērota tā paaugstināšanās visās dzīvnieku grupās neatkarīgi no *Gadolinium chloride* ievades, taču nedaudz augstāks tas ir žurkām pēc daļējas hepatektomijas un Kupfera šūnu blokādes. Izmeklējot aknu audus histoloģiski, konstatē, ka dzīvniekiem, kam ir veikta daļēja hepatektomija, Kupfera šūnu blokāde ar vai bez splenektomijas, fokālās nekrozes perēkļi ar neitrofilo leikocītu infiltrāciju ir mazāk izteikti nekā žurkām, kam veic tikai hepatektomiju. Tas norāda, ka Kupfera šūnas pēc daļējas hepatektomijas varēja veicināt endotoksīna radīto aknu bojājumu, izmainot liesas IL-10 producēšanu. Iekaisumu veicinošo un iekaisumu kavējošo citokīnu balansu regulē Kupfera šūnas. Jādomā, ka liesas audi pēc daļējas hepatektomijas ir svarīga nozīme endotoksīnu radītā aknu bojājuma pakāpes modulācijā (*Kurachi et al., 2003*).

Pētījumi, kuros veic splenektomiju un liesas audu autotransplantāciju

Šajos pētījumos tiek izvērtēta liesas audu autotransplantācijas operācijas lietderība un efektivitāte.

Lai izvērtētu penicilīna terapijas efektivitāti, eksperimenta žurkas pēc intratraheālas *Streptococcus pneumoniae* ievades sadala vairākās grupās: vienai daļai veic VL, otru daļu žurku pakļauj splenektomijai, bet trešās daļas žurkām veic liesas audu autotransplantācijas operāciju. Daļu operēto dzīvnieku ārstē ar penicilīnu, bet otru daļu - neārstē. Augstāki mirstības rādītāji ir neārstētajiem splenektomiju pārcietušajiem dzīvniekiem. Mirstības rādītāji penicilīna terapiju saņēmušajiem dzīvniekiem pēc liesas audu autotransplantācijas operācijas un VL neatšķirās. Dzīvniekiem pēc liesas audu autotransplantācijas autopsijā konstatē dzīvotspējīgus liesas fragmentus, kuru svaru noteikt nav iespējams saaugumu dēļ. Histoloģiski liesas fragmentos konstatē parastu liesas audu struktūru (balto un sarkano pulpu) ar sīko mezentērija kapilāru ieaugšanu. Autori secina, ka liesas audu autotransplantācija samazina agrīno mirstību no sepses, savukārt penicilīna terapija uzlabo eksperimenta dzīvnieku izdzīvotības rādītājus un ir uzskatāma par nozīmīgu septisko komplikāciju mazināšanā (*Offenbartl et al., 1986*).

Imipenēma cilastatīna antibakteriālās terapijas efektivitāti dzīvniekiem pēc splenektomijas un liesas audu autotransplantācijas pētī, izraisot septisku pneimoniju ar intranazāli ievadītu *Pseudomonas aeruginosa*. Negaidīti novēro, ka ārstēto dzīvnieku grupā mirstības rādītāji ir līdzīgi gan t.s. viltus operēto, gan splenektomiju, gan liesas audu autotransplantāciju pārcietušo dzīvnieku grupā. Izmeklējot liesas audu autotransplantātus, 80% konstatē liesas audu reģenerāciju, fibrotisku sarkano pulpu un vāji attīstītu balto pulpu. *Pseudomonas aeruginosa* konstatē gan mirušo žurku asinīs, gan parenhimatozajos orgānos (liesā, nierēs, plaušās un aknās). Izdzīvojušo žurku parenhimatozajos orgānos un asinīs *Pseudomonas aeruginosa* nekonstatē. Secinājumos autori izsaka varbūtību, ka liesas audu daudzumam nav noteicošas lomas plaušu audu septiska procesa norisē. Iespējams, ka aknu dalība retikuloendoteliālajā sistēmā kompensē liesas trūkumu un vienīgā iespēja pasargāt organismu no sepses postošajām sekām ir adekvāta antibakteriāla terapija (*Eskitürk et al., 1995*).

Eksperimenti, kuros veic liesas audu autotransplantāciju

Šajos pētījumos izvērtē liesas audu autotransplantāta spēju darboties kopējā organisma imunoloģiskajā sistēmā. Liesas audu autotransplantāta reģenerācijas funkciju izpētei eksperimenta žurkas iedala vairākās grupās. Daļai dzīvnieku veic splenektomiju un liesas audus implantē (ietin) lielajā taukplēvē (*omentum majus*), otrajai daļai dzīvnieku liesas

audus pēc splenektomijas iešuj *omentum majus* izveidotajā kabatā, bet trešajai daļai žurku ekstripētos liesas audus implantē lielajā taukplēvē un ap tiem injicē 500 µg vaskulārā endoteliālā augšanas faktora. Laparotomijas dienā un trīs nedēļas pēc tās asins analīzēs noteic *Howel-Jolly* ķermenīšus. Interesanti atzīmēt, ka mazākais *Howel-Jolly* ķermenīšu skaits ir dzīvniekiem, kuriem liesas audu autotransplantātus ietina lielajā taukplēvē. Žurkām, kurām injicēja vaskulāro endoteliālo augšanas faktoru šo ķermenīšu skaits ir nedaudz lielāks, bet vislielākais tas ir dzīvniekiem, kuriem liesas audus iešuva lielajā taukplēvē. Izmeklējot liesas audu autotransplantātus autopsijas laikā, konstatēts, ka dzīvniekiem, kam liesas audus implantē lielajā taukplēvē, liesas audu atliekas ir daudz lielākas un implantēto liesas audu struktūra histoloģiski līdzinās normāli funkcionējošiem liesas audiem. Pārējo grupu dzīvniekiem autotransplantātu biezums ir mazāks, tajos konstatē iekaisumu, bet ir mazāk limfātisko audu. Autori secina, ka liesas audu fragmenta pietiekami labā adaptācija lielajā taukplēvē liecina par nepieciešamību turpināt un izvērst šādus pētījumus (*Power et al., 2002*).

Lai izpētītu liesas makrofāgu fagocitāro funkciju, dzīvniekiem 4 mēnešus pēc splenektomijas un liesas audu autotransplantācijas lielajā taukplēvē intravenozi injicē *E. coli*. Pēc 20 minūtēm dzīvniekus nonāvē un liesas autotransplantātos histoloģiski konstatē labi saredzamu balto un sarkano pulpu. Makrofāgos vizualizē hemosiderīna pigmentu un baktēriju agregāciju. Liesas fragmentu asinsvadu sienā trombozes un vaskulīta pazīmes nekonstatē. Šis pētījums liecina, ka liesas autotransplantātiem ir saglabāta normāla liesas struktūra un baktēriju fagocitozes funkcija. Liesas autotransplantāti veic savu imunoloģisko funkciju, lai pasargātu organismu no *Escherichia coli*. Tomēr nepieciešami turpmāki pētījumi, izmantojot citas postsplenektomijas sepsi ierosinošas baktērijas (*Marques et al., 2003*).

Lai noteiktu liesas audu autotransplantātu optimālākās transplantācijas vietas dzīvniekus iedala vairākās grupās. Katrā no tām liesas audus transplantē citā vietā: *omentum majus*, *peritoneum*, *musculus rectus abdominis*. Daļai dzīvnieku ligē liesas asinsvadus, bet kontroles grupai veic splenektomiju. Citas grupas dzīvniekiem optimālo autotransplantāta audu daudzumu noteic, transplantējot lielajā taukplēvē dažādā daudzumā liesas audus. Četras nedēļas pēc operācijas žurkām izraisa *Streptococcus pneumoniae* sepsi, noteic izdzīvotību, baktēriju klīrensu un *Howel-Jolly* ķermenīšu skaitu perifēriskajās asinīs; autopsijā izvērtē transplantātu svaru.

Visilgāk nodzīvo žurkas, kurām liesas audus implantēja lielajā taukplēvē. Šīm žurkām novēro arī mazāko *Howel-Jolly* ķermenīšu skaitu un zemāko baktēriju klīrensu. Nosakot liesas audu svaru, dažādos laika periodos pēc autotransplantācijas, novēro, ka pirmo divu

nedēļu laikā tas samazinās par 35%, bet tad tas pakāpeniski palielinās un 5-12 mēnešus pēc operācijas sasniedz 80% sākotnējā svāra. Izmeklējot baktēriju klīrensu žurkām ar dažādu liesas autotransplantāta svāru, konstatē šādu korelāciju: jo lielāks ir liesas audu autotransplantāta svārs, jo mazāks ir baktēriju klīrenss. Izvērtējot histoloģiski autotransplantātus dažādos pēcoperācijas laikos, secina, ka 6 nedēļas pēc operācijas iespējams atšķirt limfoīdos folikulus, 8 nedēļas pēc operācijas var atšķirt balto pulpu no sarkanās, bet 16. nedēļā autotransplantāta audi atgādina normālus liesas audus. Grupa pētnieku secina, ka labākos izdzīvotības un zemākos baktēriju klīrensa rādītājus novēro pēc liesas audu autotransplantācijas lielajā taukplēvē, tāpēc vismaz 50% liesas audu nepieciešams transplantēt lielajā taukplēvē, lai pasargātu dzīvnieku no *Streptococcus pneumoniae* sepses (Inuma et al., 1992).

Eksperimenti, kuros veic liesas artērijas ligēšanas un splenektomijas operācijas

Šajos pētījumos eksperimenta žurkas iedala vairākās grupās. Vienai daļai dzīvnieku veic splenektomiju, otrai daļai - *a. lienalis* ligēšanu, bet trešajai daļai izdara VL. Mēnesi pēc operācijas žurkām intravenozi ievada *Streptococcus pneumoniae* kultūru un novēro 4 dienas. Dzīvnieku perifēriskas asins analīzēs noteic leikocītu un trombocītu skaitu.

Konstatē, ka vislielākais trombocītu skaits un zemākais leikocītu skaits ir splenektomiju pārcietušajām žurkām. Turpretim lielākais leikocītu skaits ir dzīvniekiem pēc *a. lienalis* ligēšanas. Visātrāk nomirst splenektomiju pārcietušie dzīvnieki. Pēc *a. lienalis* ligēšanas mirstība ir 20% gadījumā, bet vienā gadījumā novēro liesas abscesu. Visas VL grupas žurkas izdzīvoja (Andersson et al., 1987).

Citā eksperimentā dekstrāna šķīduma terapeitisko efektivitāti sepses ārstēšanā izvērtē, salīdzinot splenektomiju, liesas artēriju ligēšanu un VL pārcietušus dzīvniekus, kuriem 5. pēcoperācijas dienā intravenozi ievada *Streptococcus pneumoniae* kultūru. Konstatē, ka, neraugoties uz dekstrāna ievadi, visātrāk nomirst visas splenektomiju pārcietušās žurkas. Daļai dzīvnieku pēc *a. lienalis* ligēšanas novēro liesas abscesus; mirstība šajā grupā ir 59%. Autori secina, ka žurkām pēc *a. lienalis* ligēšanas un dekstrāna ievades izdzīvošanas rādītāji ir augstāki nekā dzīvniekiem, kuriem veikta splenektomija un dekstrāna ievade. Tādējādi tiek pierādīta liesas audu nozīme izdzīvošanas rādītāju uzlabošanā (Andersson et al., 1987).

Ekspierimenti, kuros veic splenektomiju, daļēju splenektomiju, a. lienalis ligēšanu un liesas audu autotrasplantāciju

Liesas audu reducējošo operāciju ietekmi uz sepses norisi žurkām pētī, iedalot eksperimenta dzīvniekus 5 grupās: daļai veic splenektomiju, citai daļai daļēju splenektomiju, vēl citām a. *lienalis* ligēšanu, intraperitoneālu liesas audu autotrasplantāciju vai VL. Trīs nedēļas pēc operācijas dzīvniekiem intraperitoneāli ievada *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *E.coli*, *Bactetroids fragilis*, *Klebsiella pneumoniae* kultūru.

Dzīvniekiem noteic bakteriālo klīrensu un liesas fagocitāro aktivitāti, ievadot radioaktīvo tehnēciju (*technitium 99m-tin colloid*). Visiem dzīvniekiem pēc splenektomijas, a. *lienalis* ligēšanas un intraperitoneālas liesas audu autotrasplantācijas konstatē samazinātu liesas audu fagocitāro funkciju. Dzīvniekiem pēc daļējas splenektomijas fagocitārais indekss ir augstāks nekā pārcietušaiem VL operāciju, turpretim intraperitoneālu liesas audu autotrasplantāciju pārcietušajiem dzīvniekiem fagocitārais indekss ir daudz zemāks nekā VL operāciju pārcietušajiem. žurkām. Pēc iegūtiem rezultātiem, pētnieki secina, ka žurkām pēc daļējas liesas audu rezekcijas, salīdzinot ar t.s. viltus operāciju pārcietušajām, nav samazinājusies nedz liesas fagocitārā aktivitāte, nedz arī baktēriju klīrenss. Turpretim žurkām, kurām veikta a. *lienalis* ligēšana, bakteriālais klīrenss ir samazinājies, bet fagocitārā aktivitāte saglabāta. Bet liesas audu autotrasplantāciju pārcietušajiem dzīvniekiem bakteriālais klīrenss un liesas fagocitārā aktivitāte ir izteikti samazinājusies (*Yoo et al., 1992*).

Lai izvertētu baktēriju klīrensa pātmaiņas parenhimatozajos orgānos, eksperimenta dzīvniekiem veic dažāda apjoma (25, 50, 75%) liesas audu rezekciju, liesas audu autotrasplantāciju lielajā taukplēvē, kā arī VL. Augstāko pēcoperācijas mirstību novēro pēc daļējas splenektomijas. Konstatē, ka tā nav saistīta ar baktēriju ievadi, bet gan ar operācijas tehniku (pēc asinsvadu ligēšanas liesas audus nekoagulēja, bet tiem uzlika ligatūru). Deviņdesmitajā pēcoperācijas dienā dzīvniekiem intraperitoneāli injicēja *E. coli* kultūru, bet pēc 2 stundām tos nonāvēja. Autopsijā parenhimatozajos orgānos konstatē *E. coli* baktērijas, kuru daudzums katrā orgānā statistiski ticami atšķīrās. Autori secina, ka liesas audu daudzumam nav noteicošas nozīmes *E. coli* baktēriju skaita izmaiņām liesā, nierēs un aknās, jādodomā, ka visi šie orgāni veic baktēriju filtra funkciju organisma cīņā ar *E. coli* ierosinātu sepsi (*Morales et al., 1990*).

Ekspierimenti, kuros organismā notiekošo iekaisuma procesu pētī laboratorijas dzīvniekiem, izraisot tiem peritonītu

Dažāda vecuma eksperimenta žurkas sadala divās grupās. Vienai grupai veic VL, bet otras grupas dzīvniekiem izraisa peritonītu, perforējot aklo zarnu. Divdesmit četru stundu laikā visas žurkas saslimst, bet neviena nenomirst. Dzīvniekus nonāvē 24 stundas pēc operācijas. Noteic apoptozi. Žurkām ar peritonītu liesā un tievo zarnu sieniņā apoptoze ir vairāk izteikta nekā žurkām, kam veikta VL. Konstatē, ka vecākām žurkām apoptoze ir vairāk izteikta nekā jaunām. Autori secina, ka liesas un tievo zarnu apoptozi ietekmē gan vecums, gan infekcija, turklāt abu faktoru kombinācijai ir svarīga loma septisko komplikāciju norises gaitā (*Turnbull et al., 2004*).

Dzelzs dekstrāna (preperātu lieto dzelzs deficīta anēmijas ārstēšanai) ietekmes pētīšanai uz zarnu epitēliju un liesas apoptozi eksperimenta dzīvniekus dala divās grupās. Kontroles grupas žurkām, veic VL, bet otrās grupas žurkām izraisa peritonītu, mākslīgi perforējot aklo zarnu. Tūlīt pēc vēdera dobuma slēgšanas pusei abu grupu dzīvnieku zemādā injicē 1 ml dzelzs dekstrāna, bet otrai pusei - 0,9% NaCl. Injekcijas turpina piecas dienas (viena injekcija dienā). Dzīvnieku asinis izmeklē bakterioloģiski. Lai noteiktu apoptozi daļu žurku nonāvē 24 stundas pēc operācijas, bet citas - 48 stundas pēc operācijas. 24 stundas pēc peritonīta izraisīšanas pastiprinātu zarnu epitēlija apoptozi novēro žurkām, kuras saņēmušas dzelzs dekstrāna injekcijas. Turpretī apoptozes rādītāji 48 stundas pēc operācijas ir vienādi gan žurkām, kurām bija injicēts dzelzs dekstrāns, gan tām, kuras saņēma 0,9% NaCl injekcijas (kontroles grupa). Izvērtējot apoptozes procesu liesā, plaušās un aknās jaunākām žurkām pēc VL, konstatē, ka dzelzs dekstrāna injekcijas to nav ietekmējušas, turpretim vecākajām žurkām apoptoze zarnās un liesā ir palielināta. Izmeklējot asinis bakterioloģiski, konstatē, ka dzelzs dekstrāna injekcijas bakteriēmiju nav ietekmējušas. Zemāki izdzīvotības rādītāji ir žurkām pēc peritonīta izraisīšanas un dzelzs dekstrāna injekcijas nekā žurkām ar peritonītu, kurām injicēja 0,9% NaCl. Autori secina, ka palielinātu eksperimenta dzīvnieku mirstību rada tieši dzelzs dekstrāna injekcijas. Vecākiem dzīvniekiem to palielina izteikta tievo zarnu epitēlija un liesas apoptoze (*Javadi et al., 2004*).

Adrenergisko faktoru spēju ietekmēt citokīnu atbrīvošanos no liesas makrofāgiem polimikrobu sepses gadījumā pētī, eksperimenta pelēm sadalot tās atsevišķās grupās. Pirmās grupas dzīvniekiem veic VL, bet otrās grupas dzīvniekiem perforējot cekum izraisa peritonītu. Dzīvniekus novēro 72 stundas. Izdzīvojušās peles nonāvē un autopsijā izņem liesas audus. Lai noteiktu citokīnu atbildes reakciju, liesas makrofāgiem pievieno *E. coli* endotoksīnu un izvērtē splenocītos esošo makrofāgu spēju izdalīt TNF α , IL-10 un IL-6.

Bet lai noteiktu, kas vairāk ietekmē citokīnu izdalīšanos - adrenerģiskie mehānismi vai IL-10, citas grupas dzīvniekiem divas stundas pirms endotoksīna ievades daļu splenocītu makrofāgus apstrādāja ar epinefrīnu (adrenalīnu), bet otru daļu - ar IL-10. Izrādījās, ka TNF α izdalīšanos liesas makrofāgos veicināja gan epinefrīns, gan IL-10, tomēr vairāk TNF α izdalīšanos palielināja IL-10 pievadīšana. Līdzīgu atradni konstatē, nosakot liesas makrofāgu izdalīto IL-6.

Ar peritonītu slimo peļu mirstība 72 stundās sasniedza 30%. TNF α izdala ar peritonītu slimo peļu liesas makrofāgos ir par 70% mazāka, nekā VL grupā. Augstāko IL-10 izdalīšanos liesas makrofāgos novēro ar peritonītu slimajām pelēm. Pievadot epinefrīnu, IL-10 līmenis makrofāgos palielinājās vēl vairāk. Autori secina, ka adrenerģiskie mehānismi var ietekmēt audos esošo makrofāgu citokīnu izdales daudzumu (*Deng et al., 2004*).

Eksperimenti, kuros pētīta žurkas liesas asinsrites anatomija

Portālās hipertensijas ietekmi uz liesas asinsriti un sistēmisko asinsspiedienu pētī žurkām, ievietojot kanili femorālajā artērijā, kurā mērī arteriālo asinsspiedienu. Veic laparotomiju, kuras laikā liesai nodala *a. et v. gastricae breves*. Liesas artērijai un vēnai nodala visus pienākošos zarus. Daļai dzīvnieku *v. portae* nosien uz augšu aiz *a. lienalis* atzarošanās, otrai daļai - pirms *a. lienalis* atzarošanās. Portālā asinsspiediena mērīšanai *v. portae* ievieto kaniles: daļai žurku tās ievieto aiz *a. lienalis* atzarošanās, daļai - pirms *a. lienalis* atzarošanās.

Papildus tiek veikta liesas audu denervācija.

30–40 minūtes pēc operācijas dzīvniekiem veic asinsspiediena mērījumus visās ievietotajās kanilēs, kā arī reģistrē liesas aferentā nerva impulsus.

Konstatē, ka daļēji nosienot *v. portae* uz augšu aiz *a. lienalis* atzarošanās: 1) palielinās venozais spiediens liesā; 2) šķidrums caur liesas audu asinsvadu kapilāru sienu izplūst liesas limfātiskajos audos; 3) palielinās arteriālais spiediens *a. lienalis* sistēmā; 4) samazinās kopējais (sistēmiskais) arteriālais spiediens. Pēc liesas denervācijas iepriekšminētās pārmaiņas hemodinamikā vairs nekonstatē.

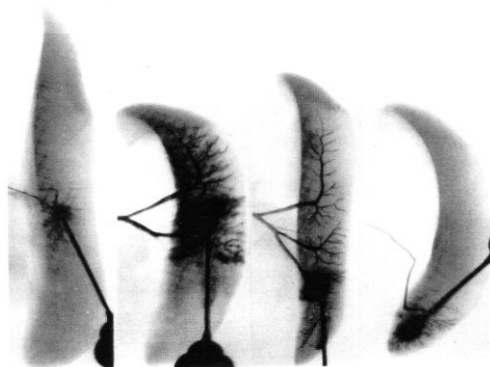
Analizējot pētījuma rezultātus, autori secina, ka iespējams pastāv refleksu loks – zarnas – aknas – liesa, kura darbības rezultātā portālās hipertensijas slimniekam mainās sistēmiskais asinsspiediens un liesas audos šķidrums caur asinsvadu sienu virzās uz limfātisko sistēmu (*Kaufman et al., 2003*).

Lai pētītu žurkas liesas venozo atteci, dzīvniekiem tiek veikta venozo asinsvadu angiogrāfiska vizualizācija. Kontrastvielu ievada *v. mesenterica superior* un liesas audos.

Konstatē, ka venozās asinis no liesas audiem atplūst pa 5–8 zariem. Vidusegmentu drenējošā vēna parasti ir lielāka par pārējām liesas vārtu vēnām (8. att.). Tiešās kontrastvielas injekcijas liesas audos parādīti 9. att. Katra liesu drenējošā vēna savāc asinis no atsevišķa liesas audu fragmenta, kuru skaits katram dzīvniekam individuāli svārstās vidēji no 5 līdz 8.



8. attēls. Žurkas liesas venozās atceses angiogrāfija
(Braitwaite, 1957)



9. attēls. Tieša kontrastvielas injekcija liesas audos
(Braitwaite, 1957)

6.8. CITOKĪNI

Citokīni ir proteīni ar relatīvi mazu molekulāro svaru (15-30 kDa). Tie veido kompleksu signālu tīklu, regulējot gandrīz visu šūnu augšanu, diferenciaciju un funkcijas. Citokīni ir cieši saistīti ar organisma imūnatbildi. Tie koordinē organisma atbildes reakcijas ne vien pret infekcijām, bet arī daudziem citiem iespējamiem kairinātājiem, piemēram, stresu. Atkarībā no funkcijas citokīnus iedala 1) pretiekaisuma jeb iekaisumu nomācošos

(interleikīns-10 (IL-10)) un 2) iekaisumu veicinošos (tumornekrotiskais faktors alfa (TNF α)).

Interleikīns 10 (IL-10)

Interleikīns IL-10 atklāts 1989.gadā. Lielākā IL-10 krātuve ir makrofāgi. IL-10 ir pretiekaisuma citokīns, kam ir liela nozīme organisma imūnās un iekaisuma reakcijas atbildēs. IL-10 ar makrofāgu, monocītu un Th (helperu jeb līdzētājšūnu) palīdzību nomāc iekaisuma veicinošo citokīnu (TNF α) darbību un stingri regulē iekaisumu veicinošo citokīnu (TNF α , IL-8) produkciju organismā. Savukārt TNF α stimulē IL-10 produkciju, tādējādi tie savstarpēji mijiedarbojas. Īpaša nozīme ir IL-10 un TNF α pareizai attiecībai. Pētot sirds mazspēju eksperimenta žurkām, konstatēts, ka IL-10 un TNF α pareizas attiecības atjaunošana uzlabo sirdsdarbību. Mehānisms, ar kura palīdzību IL-10 nomāc TNF α produkciju makrofāgos Th jeb līdzētājšūnās, ir neskaidrs (*Malefyt et al., 1991*). IL-10 produkciju organismā stimulē arī dažādi endogēni un eksogēni faktori (toksīni, kateholamīni). IL-10 samazina iekaisuma reakcijas smagumu un ilgumu (*Kaur et al., 2008*). Citokīnu darbības mehānismi ir ļoti sarežģīti, piemēram, IL-10 spēj regulēt savu produkciju ar monocītu palīdzību, izmantojot negatīvās atgriezeniskās saites mehānismu (*Malefyt et al., 1991*).

Liela nozīme ir IL-10 neitralizācijas terapijai. Pierādīts, ka neitralizējot IL-10, uzlabojas eksperimenta dzīvnieku izdzīvošana pēc pneimokoku infekcijām. IL-10 inhibē neitrofilo leukocītu funkcijas, arī to degranulāciju. Pētījumi pierāda, ka *Streptococcus pneumoniae* infekcijas gadījumā endogēni producētais IL-10 kavē organisma imūnatbildi. Līdzīgi pētījumi iegūti *Klebsiella pneumoniae* infekcijas gadījumā, kad IL-10 kavē imūnatbildi. Dzīvnieku eksperimentos pierādīts, ka IL-10 neitralizācija pirms *Streptococcus pneumoniae* ierosinātas pēcgripas pneimonijas uzlabo izdzīvošanu.

Tumornekrotiskais faktors α (TNF α)

Iekaisumu veicinošie citokīni piedalās akūta un hroniska iekaisuma procesa regulācijā. Pie šās grupas pieder TNF α , kurš darbojas pretēji IL-10. Šis citokīns veicina iekaisumu audos. TNF α piemīt arī pretvēža darbības efekts, tātad TNF α var veicināt dažādu audzēju regresiju (tā radies šā citokīna nosaukums). Jaunākie pētījumi norāda, ka visas organisma šūnas spēj producēt TNF α . Visām šūnām, izņemot eritrocītus un nestimulētos leukocītus, ir TNF α receptori. Vajadzības gadījumā TNF α var mainīt epiteliālo šūnu barjeras caurlaidību un aktivēt makrofāgus, kā arī radot iekaisuma infiltrāciju audos. Zinātniski pierādīts, ka TNF α stimulē β defensīna 2 (H β D-2) sekrēciju keratocītu kultūrā un elpceļu epitēlijā (*Harder et al., 2000*).

Apmēram 15% liesas audos fiksēto makrofāgu, saskaroties ar endotoksīnu (piemēram, *E.coli*), izdala TNF α . Analizējot organisma imūno funkciju, TNF α līmeņa paaugstināšanās galvenokārt atkarīga no liesas un aknu retikuloendoteliālās sistēmas darbības (*Dery et al., 2002*). TNF α ir svarīga nozīme organisma imūnatbildes veidošanā. TNF α piedalās organisma imūnatbildes veicināšanā, regulācijā un t.s. imūnās atmiņas veidošanā.

TNF α darbojas pret vīrusiem, bakteriāliem aģentiem un parazītiem. Ja nezināmu faktoru ietekmē tiek izjaukta šā citokīna regulācija un sekrēcijas daudzums, kā arī mainīta izdalīšanās vieta, TNF α , neveic imunoloģiskās funkcijas un var kaitēt organismam.

Humānais β defensīns – 2 (H β D-2)

Defensīns ir neliels (15–20 aminoskābju atlikumi) ar cisteīnu bagāts katjonu proteīns, kam raksturīga pretmikrobu aktivitāte. To sastop gan mugurkaulniekiem, gan bezmugurkaulniekiem. Tas ir viens no organisma iedzimtās imunitātes svarīgākiem elementiem (*Lehrer et al., 2002; Liu et al., 2002; Oppenheim et al., 2003*). Defensīns aktīvi darbojas pret baktērijām, sēnēm un apvalkotiem vīrusiem, arī pret *Streptococcus pneumoniae*. Pēc cisteīna lokalizācijas disulfīdu tiltā izšķir α un β defensīnu. Cilvēka β defensīnu producē āda, uroģenitālais trakts, traheja, plaušas, nieres un liesa. Cilvēkam par defensīnu atbildīgais gēns atrodas 8. hromosomā. Genoma izpēte liecina, ka sākotnējais gēns evolūcijas gaitā ir duplicējies (*Lehrer et al., 2002*). Defensīna sekrēcijai uz gļotādas virsmas ir svarīga nozīme iedzimtās imunitātes veidošanā (*Singh et al., 1998; Yang et al., 2002*). β defensīns piesaista organismā iekļuvušās baktērijas un kopā ar citokīnu H β D-2 modelē organisma imūnatbildi. Šis pretmikrobu polipeptīds nodrošina iedzimtās un iegūtās imunitātes atbildi, histamīna atbrīvošanos no tuklajām šūnām, inducē prostaglandīna D sintēzi un ierosina tuklo šūnu migrāciju uz iekaisuma perēkli (*Harder et al., 2007*). Defensīna darbības mehānisms, ar kura palīdzību tas bojā baktēriju šūnapvalku un veicina baktēriju lizēšanos, vēl joprojām nav līdz galam izpētīts (*Froy et al, 2005*).

Defensīna produkcija audos infekcijas laikā ir maz izpētīta, taču zināms, ka defensīns var uzlabot iedzimto un iegūto imunitāti. Defensīns var uzlabot organisma imunoloģiskās atbildes reakciju pret A gripas vīrusu un mikobaktēriju infekciju. Daudzi pētnieki grupas apstiprinājuši, ka nomākta antimikrobu polipeptīdu, arī defensīna aktivitāte var veicināt hroniskas infekcijas uzliesmojumu.

Līdzsvara nodrošināšana starp defensīnu un citokīniem var tikt izmantota jaunas imunoloģiskas ārstēšanas stratēģijas izstrādē.

Iespējams nākotnē slimnieku ārstēšanai tiks radīts jauns defensīna terapijas veids, kura pamatā būs endogēnā defensīna izdales stimulācija.

Apoptoze

Apoptoze ir ģenētiski ieprogrammēts šūnas miršanas process, ko pirmo reizi aprakstīja 1972. gadā. Vārds apoptoze tulkojot no grieķu valodas nozīmē „lapkritis” (*Fink et al., 2005*).

Apoptoze organismā piedalās daudzās fizioloģiskās norisēs, audu un orgānu attīstības nodrošināšanā, nervu sistēmas attīstībā un imūnsistēmas nobriešanas procesā, tai ir arī svarīga loma embriogēnēzē. Embriogēnēzes laikā pirkstu atdalīšanās process notiek pareizi ieprogrammētas šūnu apoptozes rezultātā. Nervu sistēmā darbojas stingri koordinēts apoptozes process, kas pasargā nervu sistēmu no bojājumiem. Bērniem no 8 līdz 14 gadu vecumam ik dienu apoptozes rezultātā iet bojā 20-30 miljoni šūnu.

Atšķirībā no nekrozes, kur bojāejas cēlonis ir šūnu traumatisks bojājums, apoptoze organismā notiek visu mūžu. Dažādu bioķīmisku procesu rezultātā mainās šūnas membrāna, notiek šūnas kodola un hromosomālās DNS fragmentācija, šūna sabrūk un tiek pakļauta fagocitozei (*Werlen et al., 2003*).

Viens no apoptozes uzdevumiem ir likvidēt bojātās un inficētās šūnas. Apoptozes procesa laikā šūnām tiek pārtraukta barošana, tādējādi tiek ierobežota infekcijas izplatīšanās organismā. Apoptozi var izraisīt radioaktīvais starojums, dažādas ķīmiskas un toksiskas vielas. „Lēmumu par apoptozes sākšanos” var „pieņemt” pati šūna, tās apkārtējie audi, kā arī imūnsistēmai piederošās šūnas.

Tā, piemēram, *A. carotis* stenozes gadījumā asinsvadu gludajā muskulatūrā notiek šūnu apoptoze (*Trostdorf et al., 2005*).

Organismā ir stingri noteikts dažādu šūnu daudzums un to attiecība. Inficētās un slimās šūnas tiek nomainītas, proliferācija ir stingrā līdzsvarā ar apoptozi. Tas nodrošina šūnu homeostāzi organismā. Šis līdzsvars var tikt izjaukts, ja

- šūnas dalās ātrāk nekā iet bojā (attīstās dažādi audzēji);
- šūnas dalās lēnāk nekā iet bojā (prevalē distrofiski procesi).

Visas organisma šūnas var reaģēt uz dažādiem kairinājumiem ar intracelulāro apoptozes signālu - kā rezultātā šūnās var iestāties pašiznīcināšanās process (*Thibert et al., 2003*). Iespējams, šim mehānismam, ir liela nozīme pēkšņās nāves sindroma patoģenēzē.

Dažkārt līdz galam neizpētītu iemeslu dēļ, šūnās nespēj iestāties apoptoze un sākas to nekontrolēta dalīšanās. Tas norāda, ka apoptozei ir ļoti liela nozīme ļaundabīgo audzēju veidošanās mehānismā (*Leist et al., 2003*).

Apoptozes procesu kontrolē ekstracelulāri un intracelulāri šūnu signāli (*Dejean et al., 2006*). TNF ir viens no lielākajiem ekstracelulārajiem apoptozes signālu mediatoriem; to producē aktivētie makrofāgi. Palielinātā TNF izdalīšanās veicina apoptozi. Šis mehānisms ir pamatā

daudzām slimībām (iekaisums, autoimūnā patoloģija). TNF regulācija ir cieši saistīta ar IL-10, kā arī ar defensīnu, un otrādi. Iekaisuma process ietekmē citokīnu un defensīnu izdales daudzumu, kas var attiecīgi veicināt vai kavēt apoptozi. Tas apstiprina citokīnu un defensīnu ciešo saistību ar apoptozes procesiem organismā.

Rezumējot literatūras datus var secināt, ka joprojām diskutabls ir jautājums par PHS un ISA pacientu hipersplenisma sindroma ārstēšanu, kā arī akūtas asiņošanas apturēšanas un profilakses algoritmu barības vada un kuņģa varikozo vēnu asiņošanas gadījumos. Nepieciešami pētījumi, kā rezultātā tiktu uzlaboti ārstēšanas rezultāti, paaugstināta pacientu dzīves kvalitāte un samazināta mirstība.

7. MATERIĀLI UN METODES

7.1. KLĪNISKĀS DAĻAS MATERIĀLI UN METODES

7. 1. 1. IZMEKLĒJAMĀS MATERIĀLS

Pētījumā iekļāva 40 PHS pacientus un 11 ISA slimniekus.

Laika posmā no 1998. līdz 2008. gadam BKUS 40 PHS pacientiem kopā veiktas 580 FEGS. 194 gadījumos FEGS laikā skleroterapiju nepielietoja, bet 386 gadījumos veica barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapiju.

26 pacientiem (15 PHS un 11 ISA), (♀ : ♂, 10 : 16) vecumā no 5 līdz 17 gadiem (vidējais vecums 11,5 gadi) veiktas 30 DLAE. (1. tab.). Pētījumā iekļāva pacientus, kuriem DLAE veica no 2000. līdz 2009. gadam, bet ārstēšanas rezultātus analizēja laika periodā no 2000. 1. janvāra līdz 2010. gada 31. jūlijam.

Pacientu dzīves kvalitātes izvērtēšanā tika aptaujāti 23 bērnu vecāki, no kuriem 14 bija PHS slimnieku vecāki, bet 9 - ISA pacientu vecāki. Anketēšanā iekļāva visus ISA pacientus un tos PHS pacientus, kuriem hipersplenisma parādību ārstēšanā izmantoja DLAE. Aptaujas veikšanas brīdī pacientiem pēc DLAE bija pagājuši no 1 līdz 8 gadiem (vidēji 3,5 gadi). Aptaujā neiekļāva pacientu vecākus, kuru bērniem pēc DLAE dažādu iemeslu dēļ tika veikta splenektomija – PHS pacients Nr. 17 un ISA pacienti Nr. 3, 11.

Pētījumam nepieciešamie dati tika iegūti, izmantojot BKUS medicīniskās dokumentācijas lietvedības arhīvā esošās 351 stacionāra pacientu medicīniskās slimības kartes, 345 no stacionāra izrakstīto pacientu kartes (forma Nr. 66), BKUS konsultatīvās poliklīnikas reģistratūrā esošās 10 ISA hipersplenisma slimnieku ambulatorās medicīniskās kartes.

Pētījumā iekļauto pacientu dati tika šifrēti un apstrādāti saskaņā ar BKUS ierobežotas pieejamības informācijas aprites kārtību.

PHS slimnieki

Pētījuma ietvaros pacientus iedalīja 3 grupās:

1. grupa - 15 PHS pacienti ($\text{♀} : \text{♂} = 6 : 9$) vecumā no 6 līdz 16 gadiem, (vidējais vecums 10,5 gadi) ar barības vada un kuņģa varikozi, kuriem hipersplenisma ārstēšanai tika veiktas 18 DLAE (2. tab.);
2. grupa – 21 PHS pacients ($\text{♀} : \text{♂} = 10 : 11$) vecumā no 1 līdz 15 gadiem (vidējais vecums 7 gadi) ar barības vada un kuņģa varikozi, kuriem hipersplenisma ārstēšanā lietoja splenektomiju;
3. grupa – 4 PHS pacienti ($\text{♀} : \text{♂} = 1 : 3$) vecumā no 2 līdz 16 gadiem (vidējais vecums 10 gadi) ar barības vada un kuņģa varikozi, kuriem hipersplenisma parādības vēl nav koriģētas.

2. tabula

PHS un ISA pacienti, kuriem hipersplenisma ārstēšanā izmantoja DLAE

| Kopā 26 (PHS un ISA) pacientiem - 30 DLAE | |
|--|---|
| 15 PHS pacientiem - 18 DLAE 6 -16 gadus veci ($\text{♀} : \text{♂} = 6 : 9$) | 11 ISA pacientiem - 12 DLAE 5 – 17 gadus veci ($\text{♀} : \text{♂} = 4 : 7$) |

Atkarībā no DLAE apjoma PHS hipersplenisma pacientus iedalīja 3 grupās: 1. grupa DLAE 20-35% apjomā, ko veica 5 pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ($\text{♀} : \text{♂} = 2 : 3$); 2. grupa DLAE 60-80% apjomā, ko veica 10 pacientiem vecumā no 8 līdz 16 gadiem ($\text{♀} : \text{♂} = 5 : 5$). 3 pacientiem (Nr. 29, 39, 37) DLAE veikta atkārtoti (1 reizi DLAE veica 20–35% apjomā); 3. grupa DLAE 80–90% apjomā, ko veica 3 pacientiem vecumā no 6 līdz 13 gadiem ($\text{♀} : \text{♂} = 1 : 2$).

ISA slimnieki

Pētījumā analizēja ISA slimniekus, kuriem hipersplenisma ārstēšanā izmantoja DLAE laika periodā no 2000. līdz 2008. gadam. 11 ISA hipersplenisma slimniekiem veica 12 DLAE (1. tab.). Pacienti ($\text{♀} : \text{♂} = 7 : 4$) bija vecumā no 4 līdz 17 gadiem (vidēji 10,5 gadus veci).

Atkarībā no DLAE apjoma, ISA hipersplenisma pacientus iedalīja 2 grupās: 1. grupa DLAE 60–80% apjomā, ko veica 9 pacientiem vecumā no 5 līdz 18 gadiem ($\text{♀} : \text{♂} = 6 : 3$);

2. grupa DLAE 80–95% apjomā, ko veica 2 pacientiem - 6 un 8 gadus veciem ($\text{♀} : \text{♂} = 1 : 1$).

7.1.2. IZMANTOTĀS METODEDES

Fibroezofagogastroskopija (FEGS)

a) *FEGS izmantoja barības vada un kuņģa varikozo vēnu diagnostikā akūtiem un plānveida PHS slimniekiem.*

Par akūtiem PHS pacientiem tika uzskatīti slimnieki ar akūtu asiņošanu no barības vada un kuņģa vēnām. Par plānveida PHS pacientiem tika uzskatīti slimnieki bez akūtas asiņošanas pazīmēm ar iepriekš konstatētām varikozām barības vada un kuņģa vēnām, kuras nepieciešams izvērtēt ar FEGS palīdzību plānveida kārtā.

Akūtiem slimniekiem FEGS veica, lai diagnosticētu akūtu kuņģa - zarnu trakta augšējā stāva asiņošanu, lai noteiktu barības vada un kuņģa varikozo vēnu esamību (ir / nav) un barības vada un kuņģa varikozo vēnu pakāpi (1-3). Izmeklēšanas laikā izvērtēja barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapijas indikācijas (ir / nav), skleroterapijas efektivitāti barības vada un kuņģa varikozo vēnu akūtas asiņošanas apturēšanā, kā arī izvērtēja kuņģa gļotādu un PHS gastropātijas esamību (ir / nav). Par PHS gastropātiju tika uzskatītas FEGS laikā konstatētās sekojošās izmaiņas kuņģa gļotādā: apsārtums, tūska, gļotādas „trauslums” jeb viegla ievainojamība (kontaktsiņošana).

Plānveida PHS slimniekiem diagnostiskos nolūkos FEGS kursu biežumu noteica individuāli, vadoties no endoskopiskās atradnes katram pacientam. FEGS laikā veica barības vada un kuņģa varikozo vēnu pakāpes (1-3) izvērtēšanu, barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapijas indikāciju noteikšanu (ir / nav), skleroterapijas efektivitātes izvērtēšanu, PHS gastropātijas diagnostiku un ureāzes testu (pozitīvs / negatīvs).

b) *FEGS izmantoja barības vada un kuņģa varikozo vēnu ārstēšanā akūtiem un plānveida slimniekiem.*

Akūtiem slimniekiem skleroterapiju veica akūtas barības vada un kuņģa varikozo vēnu asiņošanas apturēšanai. Plānveida slimniekiem skleroterapiju veica barības vada un kuņģa varikozo vēnu asiņošanas profilaksei. Skleroterapijas kursu biežumu katram pacientam noteica individuāli endoskopijas speciālists, vadoties no atradnes FEGS izmeklēšanas laikā.

Visiem PHS pacientiem barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapijai tika izmantots 1% etoksisklerola šķīdums, kuru injicēja para- un intra- varikozī. Preparāta ievades deva katram pacientam tika noteikta individuāli, vadoties no barības vada un

kuņģa varikozo vēnu lieluma, nepārsniedzot maksimālo devu 2 mg/kg. FEES tika veiktas ar fleksiblā endoskopa *Olympus GIF 160* palīdzību. Visiem PHS pacientiem ar barības vada un kuņģa varikozīti paplašinātajām vēnām papildus tika analizēts FEES metodes pielietojums barības vada un kuņģa varikozo vēnu diagnostikā un skleroterapijā. Akūtiem PHS slimniekiem izvērtēja asiņošanas recidīvus pēc skleroterapijas, visiem PHS slimniekiem izvērtēja gastropātiju (ir/nav), FEES laikā pacientiem veica ureāzes testu (pozitīvs / negatīvs).

Hipersplenisma parādību izvērtēšana un pacientu sagatavošana DLAE

Hipersplenisma parādību izvērtēšana pirms DLAE

PHS slimnieku hipersplenisma parādību izvērtēšanā izmantoja sekojošus pacientu iekļaušanas kritērijus:

- trombocītu skaita izmaiņas zem 150 000 uL perifērajā asins analīzē,
- leukocītu skaita izmaiņas perifērajā asins analīzē zem 3 000 uL,
- liesas izmēri. Sakarā ar pieredzes trūkumu DLAE lietošanā un iespējamo komplikāciju risku pēc DLAE, procedūru veica slimniekiem, kuriem liesas garenizmērs ultrasonoskopiski (US) nepārsniedza 18,5 cm.

Liesas garenizmēra US izvērtēšanu pirms DLAE veica 7 PHS pacientiem. Pētījumā iekļāva tikai tos slimniekus, kuriem mērījumi tika veikti pirms DLAE. Pētījuma rezultātos neiekļāva pacientus, kuriem US liesas garenizmēru mērījumi tika veikti dažādos laika intervālos pirms DLAE (1– 4 mēnešus, kad pacienti atradās BKUS kārtējam izmeklēšanas un ārstēšanās kursam).

Liesas izmēru noteica US speciālists, mērot attālumu starp augšpolu un apakšpolu. Liesas izmēru atbilstību bērna vecumam izvērtēja, vadoties pēc 3. tabulas (*Rosenberg et al., 1991, Sivit et al., 2002*).

3. tabula

US liesas izmēru normas bērniem

| Vecums | Liesas garenizmēra normas augstākā robeža (cm) |
|-------------|--|
| 3 mēneši | 6,0 |
| 3-6 mēneši | 6,5 |
| 6-12 mēneši | 7,0 |
| 1 -2 gadi | 8,0 |
| 2-4 gadi | 9,0 |
| 4-6 gadi | 9,5 |
| 6-8 gadi | 10,0 |
| 8- 10 gadi | 11,0 |
| 10- 12 gadi | 11,5 |
| 12- 18 gadi | 12,0 - 13,0 |

PHS pacientiem par noteicošo hipersplenisma smaguma rādītāju tika uzskatīta trombocītu skaita samazināšanās perifērajā asins analīzē zem 150 000 uL.

ISA slimniekiem hipersplenisma ārstēšanas indikācijas noteica hematologs.

Par pamatu kopējā bilirubīna līmeņa izvērtēšanā tika ņemtas 2004. un 2008. gadā izstrādātās ISA pacientu ārstēšanas vadlīnijas, kurās noteiktas indikācijas splenektomijai un daļējai liesas audu rezekcijai, vadoties no saslimšanas smaguma pakāpes (*Bolton-Maggs et al., 2004, Guitton et al., 2008*). Promocijas darba pētījumā iekļautajiem pacientiem splenektomijas vai daļējas liesas rezekcijas vietā veica DLAE. Par kopējā bilirubīna augšējo normu, kad liesas audu reducējoša operācija pacientam nav nepieciešama, tika uzskatīti 17 µmol/L; viegla ISA forma - bilirubīna līmenis paaugstināts intervālā no 17 līdz 34 µmol/L - liesas audu reducējošu operāciju neveic; vidēja ISA forma - bilirubīna līmenis - 34 µmol/L līdz 51 µmol/L - liesas audu reducējošu operāciju izdara bērniem skolas vecumā pirms pubertātes iestāšanās; smaga ISA forma - bilirubīna līmenis paaugstināts vairāk par 51 µmol/L - liesas audu ķirurģiska redukcija ir nepieciešama pēc 6 gadu vecuma (ja vien pacienta vispārējā stāvokļa dēļ tik ilgi var gaidīt).

Pacientu sagatavošana DLAE procedūrai

Visiem pacientiem (PHS, ISA) 1 mēnesi pirms DLAE tika veikta profilaktiska vakcinācija. *Streptococcus pneumoniae* profilaksei lietoja PNEUMO 23 vakcīnu; *Neisseria meningitidis* profilaksei - meningokoku vakcīnu „A+C”.

DLAE procedūra

Pēc operācijas lauka apdares punktēja *a. femoralis* (pēc Seldingera metodes), caur kanuli digitālās angiogrāfijas kontrolē katetru ievadīja *aorta abdominalis, a. lienalis*. Liesas artērijas zarus uzpildīja ar kontrastvielu un izvērtēja anatomiju. Ar mikrokatetra (*Microferret®-18 Zeta Infusion Catheter AQ® Hydrophilic Coating*) palīdzību 25 pacientiem vispirms selektīvi katetrizēja liesas apakšpola artēriju, kurā ievadīja 300 – 500 µm lielas polivinilalkohola mikrosfēras (*Contour® PVA Embolization Particles*). Tad katetrizēja *a. lienalis* viduszaru un to aizpildīja ar mikrosfērām. 1 gadījumā (pacientam Nr. 11) DLAE laikā katetrizēja *a. lienalis* augšējo zaru, tad viduszaru, kurus attiecīgi aizpildīja ar mikrosfērām. Visos gadījumos tika stingri ievērots, lai embolizācijas laikā nerastos mikrosfēru atvilkis un tās neieplūstu citos *a. lienalis* zarus. Asins caurplūde liesas audiem tika samazināta no 20% līdz 95% apjomā.

Atsāpināšanas terapija pēc DLAE

Atsāpināšanai pēc DLAE lietoja fentanila šķīdumu ar starta devu 2 mkg/kg/stundā, kuru vēlāk katram pacientam samazināja individuāli vadoties no sāpju intensitātes. Preparātu ievadīja intravenozi (i/v) caur perfuzoru nepārtraukti 24 stundas diennaktī. Atsāpināšanai papildus lietoja diklofenaka nātrija šķīdumu (2-3 mg/kg/dienā), kuru ievadīja i/v injekciju veidā, sadalot 2 līdz 4 injekcijās. Atsāpināšanas terapija tika nozīmēta, vadoties no Pasaules Veselības organizācijas (World Health Organization (WHO)) ieteiktajām analgētisko trepju rekomendācijām (*Twycross et al., 2009*).

Pacientam Nr. 29 atsāpināšana tika veikta ar morfīna hidrohlorīdu (10 mg/ml) tādēļ slimnieka atsāpināšanas datus pētījumā neiekļāva.

Ārstēšanas rezultātu izvērtēšana pēc DLAE

Visiem pacientiem (PHS, ISA) pēc DLAE izvērtēja - atsāpināšanas terapijas ilgumu (dienās) (fentanils, diklofenaka nātrija šķīdums), hipertermijas ilgumu virs (37,4°C), stacionēšanas ilgumu pēc DLAE, komplikācijas un to iemeslus.

PHS pacientiem analizēja trombocītu un leukocītu skaitu perifērajā asinīs analizē pirms DLAE, 2 līdz 8 dienas pēc DLAE, kā arī 1 līdz 8 gadus pēc DLAE. Liesas garenizmērus izvērtēja pirms DLAE un 1 līdz 8 gadus pēc DLAE; atsāpināšanas terapijas un hipertermijas ilgumu pēc DLAE attiecībā pret liesas garenizmēriem; hipersplenisma recidīvus pēc DLAE; nepietiekamu DLAE efektu hipersplenisma ārstēšanā.

Hipersplenisma recidīvu un nepietiekamu DLAE efektu hipersplenisma ārstēšanā noteica, izvērtējot trombocītu un leukocītu skaitu. Trombocītu skaita izmaiņas tika uzskatītas par galvenajām hipersplenisma recidīva un nepietiekama efekta izvērtēšanā.

Par hipersplenisma recidīvu pēc DLAE tika uzskatīta trombocītu skaita paaugstināšanās virs 150 000 uL, leukocītu skaita paaugstināšanās virs 3 000 uL ar sekojošu trombocītu un leukocītu skaita samazināšanos, jebkurā laika intervālā pēc DLAE zem pieņemtās normas.

Par nepietiekamu DLAE efektu hipersplenisma ārstēšanā tika uzskatīts, ja trombocītu skaits pēc DLAE nepalielinājās līdz 150 000 uL un leukocītu skaits nepalielinājās līdz 3 000 uL.

ISA pacientiem papildus analizēja kopējā bilirubīna līmeni pirms DLAE, 2 līdz 8 dienas pēc DLAE, kā arī 1 līdz 8 gadus pēc DLAE. Ārstēšanas rezultātu izvērtēšanā piedalījās hematologs. Slimniekiem noteica kopējā bilirubīna līmeni un hemolītiskās krīzes klātbūtni (ir / nav), kuras dēļ būtu nepieciešama eritrocītu masas transfūzija. Izvērtējot ISA formu (viegla, vidēja, smaga), pacientiem tika ņemta vērā beidzamā iegūtā kopējā bilirubīna līmeņa analīze.

Ņemot vērā to, ka ISA pacientiem liesas palielināšanās vairāk raksturīga hemolītiskās krīzes laikā, kuru nevienam no pētījumā iekļautajiem pacientiem nenovēroja, ultrasonoskopiski (US) liesas izmērus slimniekiem nenoteica.

Aknu darbības izvērtējums

PHS slimniekiem aknu darbības izvērtējumu veica, pamatojoties uz hepatītu marķieru analīzēm un aknu punkcijas biopsijas laikā iegūto histoloģisko atradni. Indikācijas hepatītu marķieru izmeklējumiem, kā arī aknu punkcijas biopsijai noteica hepatologs.

Pacientu dzīves kvalitātes izvērtējums

Pacientu dzīves kvalitātes izvērtēšanai tika izstrādāta bērnu vecāku aptaujas anketa, kura tika apstiprināta Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Attīstības biedrības ētikas komitejā (atzinums Nr. 100609-14L) (1. pielikums).

Anketēšanu veica 2010. gadā. 21 aptaujas anketa tika izsūtīta pa pastu, bet 2 pacientu vecāki anketas aizpildīja, kad viņu bērni atradās stacionārā kārtējam izmeklēšanas kursam.

Anketā atbildes no 1. līdz 10. jautājumiem, sniedz ziņas par pētījumā iekļauto pacientu vecumu, svaru, augumu, ģimenes ārsta apmeklējumu biežumu, lietotajiem medikamentiem. Atbildes no 11. līdz 19. jautājumiem, sniedz ziņas par PHS un ISA pacientu dzīves kvalitāti.

Anketā tika iekļauti jautājumi par sūdzībām, kādas biežāk novēro PHS pacientiem:

- barības vada un kuņģa varikozo vēnu asiņošanas gadījumos - vemšana ar kafijas biežumiem līdzīgu saturu, melēna, nogurums;
- atkārtotu barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapijas kursu gadījumos – dedzināšana aiz krūšu kaula, rūgtuma sajūta mutē, diskomforta sajūta aiz krūšu kaula, rīšanas grūtības, sāpes rīšanas laikā, nogurums;
- pacientiem pēc DLAE – sāpes kreisajā paribē, nogurums, kurš parādījies pēc DLAE.

ISA pacientu vecāki, kuru bērni tika pakļauti DLAE, anketā atbildēja tikai uz tiem jautājumiem, kuri raksturoja bērnu iespējamās subjektīvās sūdzības – sāpes kreisajā paribē, nogurums, kurš parādījies pēc DLAE.



Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas
Attīstības biedrības
KLĪNISKĀS IZPĒTES ĒTIKAS KOMITEJA

Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem
ATZINUMS Nr.100609-14L

1. **Pētījuma nosaukums:** Aptaujas anketa Dr. O.Volrāta promocijas darba aizstāvēšanai
2. **Protokola Nr.:** nav
3. **Pētnieka vārds, uzvārds, centra nosaukums un adrese:**
Olafs Volrāts - Bērnu Klīniskā universitātes slimnīca, Vienības gatve 13, Rīga, LV-1002, Latvija
4. **Apstiprinātie dokumenti:**
Pacienta (pacienta vecāku) aptaujas lapa
5. **Ētikas komitejas atzinums:** pozitīvs
6. **Ētikas komitejas locekļi, kuri piedalījās balsošanā:**

| | |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| Pēteris Stradiņš – kardioloģis | Santa Purviņa – farmakoloģis |
| Ilze Aizsilniece – ģimenes ārste | Inga Štrāle – filologs |
| Dainis Krieviņš – asinsvadu ķirurgs | Pēteris Ersts - jurists |
| Biruta Kupča – psihiatrs | Aigars Pētersons – bērnu ķirurgs |
| Juris Pokrotnieks - internists | Irina Vinnika – biologs |
| Daina Biseniece – ķīmiķe | Valdis Pīrāgs – endokrinoloģis |
| Andrejs Ērglis – kardioloģis | |

Ētikas komitejas sēdes datums: 2009.gada 10.jūnijs

Ētikas komitejas priekšsēdētājs:

Doc. Pēteris Stradiņš

7.2. EKSPERIMENTĀLĀS DAĻAS MATERIĀLI UN METODES

7.2.1. IZMEKLĒJAMĀIS MATERIĀLS

Eksperimentālajā pētījumā laboratorijas žurkām veica liesas audu reducējošas operācijas ar mērķi pētīt liesas lomu organismā *Streptococcus pneumoniae* izraisītas sepses situācijās.

Laboratorijas dzīvnieki.

Nemot vērā to, ka jaunākiem organismiem ir augstāks postsplenektomijas sepses risks, eksperimentā izmantoja 40 *Wistar* populācijas laboratorijas žurkas vecumā no 3-4 mēnešiem ar svaru 100 g (pieaugušas žurkas svars ir vidēji 350 g un dzīves ilgums aptuveni 3 gadi. Dzīvniekus sadalīja 4 grupās, katrā pa 10 dzīvniekiem:

1. grupas žurkām veica splenektomiju ($\text{♀}:\text{♂} = 5:5$) (SPL);
2. grupas žurkām veica daļēju splenektomiju, saglabājot 1/3 no liesas audiem ($\text{♀}:\text{♂} = 5:5$) (DSPL);
3. grupas žurkām veica „viltus” laparotomiju, (vēdera dobuma atvēršana un slēgšana) ($\text{♀}:\text{♂} = 5:5$) (VL);
4. grupas žurkas - kontroles grupa (KG).

7.2.2. EKSPERIMENTĀLO LABORATORIJAS DZĪVNIEKU - ŽURKU VISPĀRĒJĀS ANESTĒZIJAS METODIKAS IZSTRĀDE

Pētījumā izmantotajām laboratorijas eksperimentu žurkām vispārējā tradicionālā anestēzijas metode ar ketamīna un ksilazina šķīdumiem, kādu lieto Latvijas veterinārajā praksē nederēja, jo dzīvnieki to nepanesa, iespējams mazā svara dēļ. Analizējot pieejamās literatūras datu bāzi vērojama sakarība, jo jaunāks ir organisms, jo PSS riska iespējamība ir augstāka. Lai eksperimentu maksimāli pietuvinātu realitātei, tika izvēlētas jaunas 100 gramus smagas žurkas. Tik maza svara dzīvniekus parastā rutīnas eksperimentā lieto reti. Arī Latvijas veterinārajā praksē ir maz pieredzes darbā ar šādiem dzīvniekiem. Uzsākot eksperimentālo daļu, tika novērota augsta pēcooperācijas mirstība. No desmit žurkām, kurām vispārējās anestēzijas veikšanai izmantoja ketamīna un ksilazina šķīdumus, pamodās tikai trīs, tādēļ bija nepieciešama citas anestēzijas metodes izstrāde.

Dzīvniekus sadalīja divās grupās. Katrai grupai lietoja atšķirīgas vispārējās anestēzijas metodes.

Pirmās grupas 14 žurkām pakaļkājas muskulī ievadīja 10% ketamīna šķīdumu 0,015ml /100g un ksilazina šķīdumu 0,015ml /100g. Otrās grupas 30 žurkām pakaļkājas muskulī pirms operācijas ievadīja 10% ketamīna šķīdumu 0,015ml/100g un domitora šķīdumu

0,015-0,02ml/100g, bet, operāciju nobeidzot, intramuskulāri ievadīja antisedāna šķīdumu 0,015-0,02ml /100g. Preparāti tika ievadīti neatšķaidītā veidā.

Eksperimenta beigās konstatēja, ka 1. grupas 14 žurkām atmošanās periods ilga no 50 min līdz 1 stundai un 20 minūtēm, dzīvnieki sāka ēst vidēji pēc 24 stundām. 10 žurkas no anestēzijas nepamodās. Visas 2. grupas žurkas no anestēzijas pamodās 3-7 min pēc antisedāna šķīduma intramuskulāras ievades un dzīvnieki sāka ēst vidēji pēc 4-5 stundām.

Iepriekšminētais apstiprināja, ka jaunas 100 gramus smagas Wistar populācijas žurkas tradicionālo Latvijas mazo dzīvnieku veterinārajā praksē lietoto ketamīna un ksilazina anestēziju nepanes.

7.2.3. EKSPERIMENTĀLAJĀ PĒTĪJUMĀ DZĪVNIEKIEM VEIKTO OPERĀCIJU APRAKSTS

Anestēzija

Eksperimentālajā pētījumā tika lietota intramuskulāra vispārējās anestēzijas metode ar ketamīna (0,015ml / 100g) un domitora šķīdumiem (0,015-0,02ml / 100g). Operāciju beidzot, dzīvniekiem intramuskulāri ievadīja antisedāna šķīdumu 0,015-0,02ml / 100g.

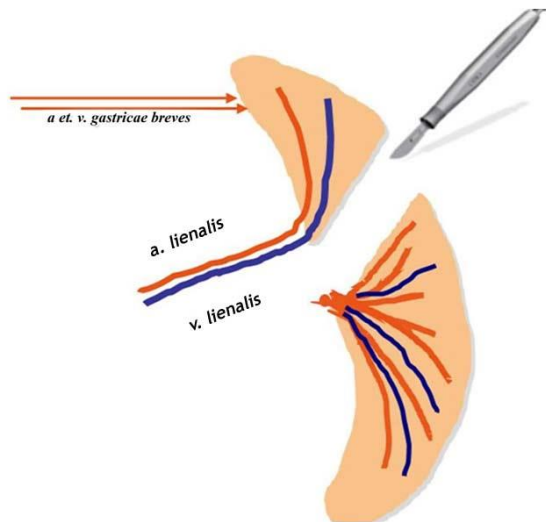
Operāciju tehnika

Liesas audu anatomisko īpatnību izziņāšanai tika izmantoti šādi literatūras avoti - Braithwaite et al., (1957) un Kaufman et al., (2003).

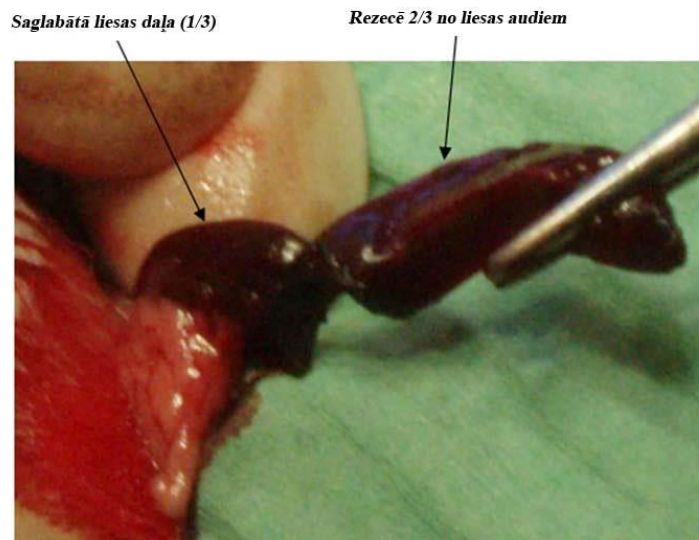
Pēc ādas noskūšanas vēdera priekšējās sienas rajonā tika veikta operācijas lauka apdare ar betadīna šķīdumu. Brūces rajonu apklāja ar sterilām salvetēm.

Splenektomija – vēdera dobumu atvēra ar slīpu griezienu kreisajā parībā paralēli ribu lokam. No vēdera dobuma izcēla liesu. Splenektomiju veica ar elektrokoagulācijas palīdzību, nodalot liesai pienākošos asinsvadus: *a. et v. lienalis*, *a. at v.gastricae breves*. Vēdera dobumu slēdza pa kārtām.

Daļēja splenektomija – vēdera dobumu atvēra ar slīpu griezienu kreisajā parībā paralēli ribu lokam. No vēdera dobuma izcēla liesu. Operācijas laikā saglabāja 1/3 no liesas augšpola audiem kopā ar *a. et v. lienalis*, *a. at v.gastricae breves*. Pārējos liesai pienākošos asinsvadus nodalīja. Liesas audu rezekcijai lietoja elektrokoagulāciju demarkācijas līnijas rajonā. Rezecētās liesas daļas svars bija $0,40 \pm 0,07$ gramu (izmantotie svāri БЖКП– 500 – М, V – 50 mg), kas atbilda 1/3 no veselas liesas audiem (10., 11. att.).



10.attēls. Daļējas liesas rezekcijas shēma



11.attēls. Daļēja liesas audu rezekcija (operācijas fotogrāfija).

„Viltus” laparotomija – vēdera dobumu atvēra ar slīpu griezienu kreisajā paribē paralēli ribu lokam un vēdera dobumu slēdza. Operācijas laikā zaudēto asiņu apjoms bija minimāls, taču ņemot vērā dzīvnieku vecumu un svaru, pēcoperācijas periodā visām žurkām apkakles zonas zemādā ievadīja (2,5ml /100g) 5% glikozes šķīdumu.

***Streptococcus pneumoniae* sepsis izraisīšana.**

Sepsis izraisīšanai eksperimenta žurkām tika izvēlēts *Streptococcus pneumoniae*, jo pēc dažādu literatūras avotos analizēto autoru datiem 50% gadījumos *Streptococcus pneumoniae* ir PSS etioloģijas pamatā (Livingston et al., 1983, Offenbartl et al., 1986, Pratl et al., 2008). *Streptococcus pneumoniae* 3 dienas tika audzēts Kolumbijas asins agara barotnē (Kolumbijas agara bāze papildināta ar 5% defibrinētām aitas asinīm) anaerobos apstākļos.

Desmit nedēļas pēc operācijas SPL, DSPL un VL grupu dzīvniekiem intravenozi astes vēnā ievadīja 0,1 ml *Streptococcus pneumoniae* MSCL 769 (ATCC 6305) $6 \cdot 10^8$ koloniju veidojošās vienības mililitrā, kuras suspendēja sterilā 0,9% NaCl šķīdumā.

Streptococcus pneumoniae ievadi veica vispārējā anestēzijā, visām žurkām vienā un tajā pašā dienā ar vienu un to pašu *Streptococcus pneumoniae* partiju. Lai panāktu astes vēnas palielināšanos, visām žurkām astes sildīja traukā ar siltu ūdeni (37°C temperatūrā). Intravenozās injekcijas laikā *Streptococcus pneumoniae* kultūra tika precīzi ievadīta vēnā. Divpadsmit dienas dzīvniekus novēroja un noteica dzīvildzi, mirušajiem dzīvniekiem tika veikta autopsija. Parenhimatozos orgānus (plaušas, aknas, liesu un nieres) fiksēja Stefanini šķīdumā: 2% formaldehīda un 0,2% pikrīnskābes 0,1 M fosfātu buferis (pH 7,2).

Divpadsmit dienas pēc *Streptococcus pneumoniae* injekcijas eksperimentu pabeidza un 20 atlikušo dzīvo eksperimenta dzīvnieku nonāvēja, pārdozējot narkozi.

Autopsijas laikā izņēma parenhimatozos orgānus (plaušas, aknas, liesu, nieres), kurus fiksēja Stefanini šķīdumā, lai vēlāk noteiktu IL-10, TNF α , H β D-2 un šūnu apoptozi.



LATVIJAS REPUBLIKA
PĀRTIKAS UN VETERINĀRAIS DIENESTS

Republikas laukums 2, Rīga, LV-1981, Latvija • Tālrunis 7095230 • Fakss 7322727 • E-pasts: pvd@pvd.gov.lv

Rīgā

08.12.2006 Nr. 21-1-13/2099
Uz _____ Nr. _____

Bērnu klīniskās universitātes
slimnīcas bērnu ķirurgam
O.Volrātam

*Par eksperimentu pieteikumu
un atļauju eksperimentu veikšanai*

Pārtikas un veterinārais dienests (PVD) saņēma un izvērtēja Jūsu pieteikumu eksperimentu veikšanai ar dzīvniekiem Bērnu klīniskās universitātes slimnīcā.

Eksperimentu pieteikums sagatavots atbilstoši 2001.gada 23.oktobra MK noteikumu „Eksperimentos un zinātniskos nolūkos izmantojamo dzīvnieku turēšanas, izmantošanas, tirdzniecības un nogalināšanas kārtība” 31.punktam, kā arī eksperimentiem paredzēto dzīvnieku labturība atbilst normatīvajos aktos noteiktajām prasībām (2006.g. 9.novembra PVD Rīgas pilsētas pārvaldes Apsekošanas akts Nr. V010600301).

PVD saņēma un, saskaņā ar Dzīvnieku aizsardzības likuma 25.pantu izvērtēja 2006.gada 30.novembra Dzīvnieku aizsardzības ētikas padomes (DzAĒP) atzinumu par Jūsu eksperimenta pieteikumu, kurā sniegts ieteikums PVD atļaut eksperimentu veikšanu ar dzīvniekiem RSU Eksperimentālo dzīvnieku laboratorijā Rīgā, Hipokrāta ielā 2 līdz 2008.gada 31.janvārim.


DzAĒP vērš Jūsu uzmanību uz eksperimenta pieteikuma 7.punktā minēto eitanāzijas līdzekli-Narkodorms. Latvijas veterināro zāļu reģistrā konkrētais medikaments nav reģistrēts un tādēļ nevar tikt izmantots, tāpat arī ketamīnu šādā koncentrācijā (50%) nevar pielietot kā anestēzijas līdzekli.

Lūdzam Jūs vēlreiz pārskatīt nepieciešamās zāles un, sadarbībā ar veterinārārstiem, vienoties par reģistrētu zāļu pielietošanu piemērotā koncentrācijā.

Pamatojoties uz iepriekš minēto, PVD atļauj veikt RSU Eksperimentālo dzīvnieku laboratorijā pieteikumā minētos eksperimentus ar dzīvniekiem Rīgā, Hipokrāta ielā 2 līdz 2008.gada 31.janvārim.

Lēmumu par eksperimentu veikšanu var apstrīdēt 30 dienu laikā no lēmuma pieņemšanas dienas, sūdzību iesniedzot Administratīvajā rajona tiesā.

Ģenerāldirektors



V.Veldre

L.Arājuma
7095262

7.2.4. IZMEKLĒŠANAS METODES

Rutīnas histoloģijas metode. Autopsijas materiāls 24 stundas tika fiksēts Stefanini šķīdumā. Tad preparātu atūdeņoja un guldīja parafīnā. No blokiem tika sagatavoti 6-7 μm biezi griezumumi, kurus krāsoja ar hematoksilīnu un eozīnu. Preparātus izskatīja *Leica BME* mikroskopā.

Biotīna un streptavidīna imūnhistoķīmiskā metode. Paraugus fiksēja maisījumā, kas sastāvēja no 2% formaldehīda un 0,2% pikrīnskābes 0,1 M buferī (pH 7,2), 24 stundas ilgi. Tad audu gabaliņus 12 stundas skaloja tiroīda buferī, kurš saturēja 10% saharozes. Tad audus ieguldīja parafīnā un ar mikrotomu sagrieza 8 μm biezus griezumus. Greizumus gatavoja, lai ar biotīna un streptavidīna imūnhistoķīmisko metodi, noteiktu interleikīnu 10 (IL-10, darba atšķaidījumu 1:400, *Abcam*, England); tumornekrotisko faktoru-α (TNFα, darba atšķaidījumu 1:100, *Abcam*, England); cilvēka β defensīnu-2 (AF- 2758, darba atšķaidījumu 1:100, *R&D Systems*, Germany) ar biotīna un streptavidīna imūnhistoķīmisko metodi (*Hsu et al., 1981*).

TUNEL metode. Izmantoja apoptozes komplektu: *In Situ Cell Detection*, POD Cat. No. 1684817, *Roche Diagnostics DNase I* (Roche) saskaņā ar *Negoescu et al., (1998)* aprakstīto tehniku. Deparafinizēti audu gabaliņi 10 minūtes tika turēti istabas temperatūrā PBS šķīdumā, kas saturēja 0,25 Trixton X - 100. Pēc tam 30 minūtes veica endogēnās peroksidāzes aktivitātes bloķēšanu ar 3% ūdeņraža peroksīdu, tad audu gabaliņus mazgāja (3x5 min) PBS šķīdumā. Audu gabaliņu griezumumi tika ievietoti citrāta buferšķīdumā un ievietoti mikroviļņu krāsnī uz 10 minūtēm nolūkā fiksēt antigēnu, pēc tam tos atdzesēja istabas temperatūrā. Audu griezumus pārklāja ar *DNase*, pēc tam tos mazgāja PBS šķīdumā un uz 10 minūtēm ievietoja 0,1% govju seruma albumīnā PBS. Audu griezumus inkubēja ar TUNEL mix (Tdt – T gala deoksīnukleotidiltransferāzes un dioksigenīna iezīmēto nukleotīdu maisījums) 37°C tvertnē ar mitrinātu gaisu 60 minūtes ilgi. Pēc skalošanas PBS audu griezumus 37°C 30 minūtes inkubēja POD (aitas antifuorescences antivielas ar mārrotku peroksidāzi saistīts Fab fragments). Pēc tam griezumus uz 7 minūtēm pārklāja ar diamīnbenzidīna hromogēnu šķīdumu peroksidāzes noteikšanai. Tad audu griezumus akurāti noskaloja ūdenī un krāsoja ar hematoksilīnu un eozīnu.

7.3. DATU STATISTIKĀ APSTRĀDE

7.3.1 KLĪNISKĀS DAĻAS DATU STATISTISKĀ APSTRĀDE

Pētījuma datu statistiskās analīzes mērķis bija izvērtēt eksperimentos ar dzīvniekiem iegūtos un klīnikas mērījumu un novērojumu datus ar adekvātām statistikas metodēm.

Pētījuma gaitā iegūtos datus reģistrēja un ievadīja MS Excel elektroniskajās tabulās. Datu statistisko apstrādi veica programmās *SPSS for Windows 12.0* (firmas SPSS Inc., ASV produkts) un tās jaunākajā versijā *PASW Statistics 18.0*.

Endoskopisko izmeklēšanas metožu biežuma izvērtēšanai lietoja ticamības intervālu analīzi. Noteica 95% ticamības apgabala apakšējo un augšējo robežu (95% ticamības intervāls) (*Altman, 2000*). Novērojumu biežumu (proporciju) savstarpējai salīdzināšanai un statistisko hipotēžu pārbaudei izmantoja hī kvadrāta (χ^2) testu.

Dažādu manipulāciju un sūdzību laika periodu, leukocītu un trombocītu skaita izvērtēšanai izmantoja aprakstošās statistikas metodes, t.i., aprēķināja to centrālās tendences rādītājus (vidējo aritmētisko vērtību, mediānu un modu) un izkliedes rādītājus (standartnovirzi, vidējās vērtības standartklūdu un izkliedes amplitūdu).

Tā kā pētījumā iekļauto datu skaits nebija liels, tad visos gadījumos pirms datu statistiskās analīzes pārbaudīja to atbilstību normālajam varbūtību sadalījumam. Pārbaudi veica, izmantojot Kolmogorova Smirnova testu. Normāli sadalītiem datiem hipotēžu pārbaudei, atkarībā no salīdzināmo kategoriju skaita, izmantoja t testu vai dispersiju analīzi (*ANOVA*). Datiem, kas neatbilda normālajam varbūtību sadalījumam, statistisko hipotēžu pārbaudei izmantoja atbilstošas neparametriskās statistikas metodes.

Neparametriskās statistikas metodes (Manna-Vitnija, Kraskela-Vollisa un Vilkoksona) izmantoja pētījuma rezultātu statistiskās apstrādes laikā, izvērtējot un salīdzinot pielietotās skleroterapijas metodes bērniem, kuriem veikta DLAE un splenektomija.

Pētījumā iegūto datu savstarpējo saistību izvērtēja ar atbilstošām (Pīrsona vai Spīrmena) korelāciju analīzes metodēm.

Dažos gadījumos, piemēram, lai izvērtētu tendenci saistībai starp liesas izmēru un hipertermijas laiku un varētu prognozēt slimības gaitu, izmantoja lineārās regresijas analīzi.

Iegūto datu matemātiski statistiskā apstrāde tika veikta Rīgas Stradiņa universitātes Fizikas katedrā.

7.3.2. EKSPERIMENTĀLĀS DAĻAS DATU STATISTISKĀ APSTRĀDE

Datus ievadīja datorā programmā MS Excel un to apstrādi veica ar datorprogrammu PASW (SPSS) 18.0 (Firma PASW, ASV). Izdzīvošanas statistisko datu apstrādei lietoja Kaplan – Meiera izdzīvošanas statistisko analīzes metodi. IL-10, TNF α un H β D-2 relatīvo daudzumu analīzei starp grupām (hipotēžu pārbaudei) lietoja neparametriskos testus un Manna Whitney datu statistisko analīzi (*Altman DG, 1999, Riffenburgh, 2006*).

Puskvantitatīvi pozitīvo struktūru skaitīšanai lietojām sekojošus apzīmējumus (*Pilmane et al., 1988*):

0 – IL-10, TNF α , H β D-2 un apoptotiskas struktūras redzes laukā neatrod;

0/+ - ļoti retas IL-10, TNF α , H β D-2 un apoptotiskas šūnas redzes laukā;

+ - maz IL-10, TNF α , H β D-2 un apoptotiskas šūnas redzes laukā;

++ - vidēji daudz IL-10, TNF α , H β D-2 un apoptotiskas šūnas redzes laukā;

+++ - daudz IL-10, TNF α , H β D-2 un apoptotiskas šūnas redzes laukā;

++++ - ļoti daudz IL-10, TNF α , H β D-2 un apoptotiskas šūnas redzes laukā.

8. REZULTĀTI

8.1. KLĪNISKĀS DAĻAS REZULTĀTI

8.1.1. ĀRSTĒŠANAS REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS PORTĀLĀS HIPERTENZIJAS PACIENTIEM AR VARIKOZI IZMAINĪTĀM KUŅĢA UN BARĪBAS VADA VĒNĀM

Laika periodā, no 1998. līdz 2008. gadam BKUS ārstējās 40 pacienti ar PHS

(♀ : ♂, 17 : 23) vecumā no 1 līdz 16 gadiem (vidēji 7,5 gadi), kuriem kopā veiktas 580 FECS (4. tab., (A daļa), skat. pielikumu).

39 slimniekiem veiktas 386 FECS (67,0%) 95% TI [63,2-70,6%], kuru laikā izdarīta barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapija.

Akūtas asiņošanas apturēšanai veiktas 30 (5,2%) 95% TI [3,7-7,2%] skleroterapijas 21 pacientam vecumā no 1 līdz 14 gadiem, (vidēji 6,5 gadu vecumā). 15 pacientiem asiņošana pēc skleroterapijas uzsākšanas nav atkārtojusies, bet 6 pacientiem bijušas atkārtotas asiņošanas epizodes (2 - 4 reizes). Visos barības vada un kuņģa varikozo vēnu akūtas asiņošanas gadījumos ar endoskopiskās skleroterapijas palīdzību tika panākta stabila hemostāze.

Akūtas asiņošanas profilaksei plānveida barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapija veikta 356 (61,8%) 95% TI [57,9-65,6%] gadījumos. Veiktas 194 (33,0%) 95% TI [29,4-36,8%] diagnostiskas FEGS 36 pacientiem, kuru laikā skleroterapiju neveica.

FEGS izmeklēšanas laikā 38 slimniekiem (95%) konstatēja gastropātijas parādības.

Pozitīvu ureāzes testu konstatēja 11 PHS pacientiem (27%).

40 PHS pacientus sadalīja 3 grupās:

1. grupa - PHS pacienti, kuriem hipersplenisma ārstēšanā izmantoja DLAE;
2. grupa - PHS pacienti, kuriem hipersplenisma ārstēšanā izmantoja splenektomiju;
3. grupa - PHS pacienti, kuriem hipersplenisma parādības vēl nav ārstētas.

1. grupas PHS pacienti

15 PHS pacienti vecumā no 5 līdz 15 gadiem (♀ : ♂, 6 : 9) ar barības vada un kuņģa varikozi, kuriem hipersplenisma ārstēšanai veica DLAE (5. tab., skat. pielikumu). 6 pacientiem vecumā no 5 līdz 8 gadiem (♀ : ♂, 1 : 5) novēroja akūtu asiņošanu no varikozām barības vada un kuņģa vēnām. 2 slimniekiem pēc skleroterapijas uzsākšanas akūta asiņošana no barības vada un kuņģa vēnām neatkārtojās, bet 4 pacientiem pēc skleroterapijas uzsākšanas akūtas asiņošanas epizodi (vienu) novēroja atkārtoti. Varikozi izmainītas barības vada un kuņģa vēnas bez akūtas asiņošanas parādībām novēroja 9 pacientiem vecumā no 5 līdz 15 gadiem (♀ : ♂, 4 : 5).

FEGS procedūras

Veiktas 210 FEGS (4. tab., (B daļa), skat. pielikumu). Katram pacientam veikto FEGS skaits variēja no 1 līdz 41 procedūrām (vidēji 20 procedūras).

Barības vada un kuņģa varikozo vēnu ārstēšanā tika veiktas 133 skleroterapijas procedūras (14 pacientiem). 2 līdz 25 procedūras katram pacientam (vidēji 11,5 procedūras).

Akūtas asiņošanas apturēšanai veica 10 skleroterapijas (6 pacientiem). 1 gadījumā akūtu asiņošanu novēroja pacientam ar 1. pakāpes varikozi izmainītām barības vada un kuņģa vēnām, 1 gadījumā akūtu asiņošanu novēroja no 2. pakāpes varikozi izmainītām barības vada un kuņģa vēnām. 4 gadījumos akūtu asiņošanu novēroja no 3. pakāpes varikozi izmainītām barības vada un kuņģa vēnām.

Akūtas asiņošanas profilaksei 14 pacientiem veiktas 123 skleroterapijas, no kurām 75 skleroterapijas veiktas 6 pacientiem, kuriem anamnēzē bijusi akūta asiņošana no barības vada un kuņģa vēnām, bet 48 skleroterapijas veiktas 8 pacientiem, kuriem asiņošanas epizodes nav bijušas. Šiem (8 pacientiem) izmeklēšanas laikā 2 gadījumos konstatēja 1.

pakāpes varikozi izmainītas barības vada un kuņģa vēnas, 3 gadījumos diagnosticēja 2. pakāpes varikozi izmainītas barības vada un kuņģa vēnas, 3 gadījumos tika novērotas 3. pakāpes varikozi izmainītas barības vada un kuņģa vēnas.

Diagnostiskos nolūkos veiktas 77 FEGS (izvērtēts barības vada un kuņģa varikozo vēnu stāvoklis bez skleroterapijas pielietošanas) 14 pacientiem.

Gastropātija

PHS gastropātiju konstatēja 14 pacientiem.

Ureāzes tests

Pozitīvu ureāzes testu konstatēja 3 slimniekiem.

2. grupas PHS pacienti

21 PHS pacients vecumā no 1 līdz 15 gadiem (♀ : ♂, 10 : 11) ar barības vada un kuņģa varikozi, kuriem hipersplenisma ārstēšanā izmantoja splenektomiju (6. tab., skat. pielikumu).

Akūtu asiņošanu no varikozām barības vada un kuņģa vēnām novēroja 14 pacientiem vecumā no 1 līdz 15 gadiem (♀ : ♂, 6 : 8). 12 pacientiem pēc skleroterapijas uzsākšanas atkārtotas akūtas asiņošanas epizodes no barības vada un kuņģa vēnām neatkārtojās. 2 pacientiem akūtas asiņošanas epizodes no barības vada un kuņģa vēnām novēroja atkārtoti: 1 pacientam 3 reizes, 1 pacientam 4 reizes. 1 pacientam (Nr. 6) sakarā ar akūtu asiņošanu no barības vada un kuņģa vēnām pirms skleroterapijas uzsākšanas tika ievadīta *Sengstaken-Blakemore* zonde.

7 pacientiem vecumā no 5 līdz 15 gadiem (♀ : ♂, 3 : 4) akūtas asiņošanas parādības no varikozām barības vada un kuņģa vēnām pētījumā iekļautajā laika periodā nenovēroja.

3 pacientiem ar akūtu barības vada un kuņģa varikozo vēnu asiņošanu paralēli skleroterapijai tika pielietota arī operatīva terapija (atvērtā metode): 1 gadījumā pacientam iestājoties stacionārā tika izdarīta 1 skleroterapija, tad operācija - barības vada, kuņģa varikozo vēnu apšūšana, barības vada transsekcija un anastomozes veidošana ar steipleri, splenektomija. Operāciju izdarīja pie grūta, bet stabila pacienta vispārējā stāvokļa (hemoglobīns – 9,4 g%, trombocīti 95 000 uL); 2 pacientiem asiņošanas epizožu starplaikos skleroterapiju kombinēja ar plānveida barības vada un kuņģa varikozo vēnu apšūšanu un splenektomiju (atvērtā metode).

FEGS procedūras

Veiktas 336 FEGS (4. tab., (C daļa), skat. pielikumu). Katram pacientam veikto FEGS skaits variēja no 3 līdz 29 procedūrām (vidēji 13 procedūras). 231 skleroterapija veikta 20 slimniekiem. Procedūru skaits variēja no 1 līdz 26 procedūrām (vidēji 12,5 procedūras).

19 skleroterapijas veiktas akūtas barības vada un kuņģa varikozo vēnu asiņošanas apturēšanai (14 pacienti). 5 pacientiem akūtu asiņošanu novēroja no 2. pakāpes varikozi izmainītām vēnām, 9 slimniekiem akūtu asiņošanu novēroja no 3. pakāpes varikozi izmainītām vēnām.

Akūtas asiņošanas profilaksei veiktas 212 skleroterapijas 20 pacientiem.

155 skleroterapijas izdarītas 14 pacientiem ar barības vada un kuņģa akūtas asiņošanas epizodi anamnēzē.

58 skleroterapijas veiktas 7 pacientiem bez akūtas asiņošanas epizodes anamnēzē. Izmeklēšanas laikā šiem slimniekiem konstatēja: 1. pakāpes varikozi izmainītas barības vada un kuņģa vēnas 2 gadījumos, 2. pakāpes varikozi izmainītas barības vada un kuņģa vēnas - 3 gadījumos, 3. pakāpes varikozi izmainītas barības vada un kuņģa vēnas 2 gadījumos.

Diagnostiskos nolūkos veiktas 105 FEGS (izvērtēts barības vada un kuņģa varikozo vēnu stāvoklis bez skleroterapijas pielietošanas) 20 pacientiem.

Gastropātija

21 pacientam (visiem) atkārtotu plānveida barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapijas kursu laikā tika konstatētas PHS gastropātijas parādības.

Ureāzes tests

Pozitīvu ureāzes testu noteica 6 slimniekiem.

3. grupas PHS pacienti

4 PHS pacienti vecumā no 2 līdz 16 gadiem (♀ : ♂, 1 : 3) ar barības vada un kuņģa varikozi, kuriem hipersplenisma sindroms vēl nav attīstījies (7. tab., skat. pielikumu). 1 pacientam (13 gadus vecai meitenei) novēroja vienu akūtu barības vada un kuņģa varikozo vēnu asiņošanas epizodi. Pārējiem 3 pacientiem vecumā no 2 līdz 16 gadiem (♀ : ♂, 0 : 3) akūtu asiņošanu no barības vada un kuņģa vēnām nenovēroja.

FEGS procedūras

Veiktas 34 FEGS (4. tab., (D daļa), skat. pielikumu). Katram pacientam veikto FEGS skaits variēja no 1 līdz 21 procedūrai (vidēji 10 procedūras). Barības vada un kuņģa

varikozo vēnu ārstēšanā tika veiktas 22 skleroterapijas procedūras (2 pacientiem), attiecīgi 9 un 13 procedūras.

Akūtas asiņošanas apturēšanai no 2. pakāpes varikozī izmainītām kuņģa un barības vada vēnām veikta 1 skleroterapija (1 pacientam).

Akūtas asiņošanas profilaksei 2 pacientiem veikta 21 skleroterapija, no kurām 12 skleroterapijas veiktas 1 pacientam ar akūtas asiņošanas epizodi anamnēzē, bet 9 skleroterapijas veiktas 1 pacientam ar 3. pakāpes barības vada un kuņģa varikozī izmainītām vēnām bez akūtas asiņošanas epizodes anamnēzē.

Barības vada un kuņģa varikozo vēnu diagnostikai tika veiktas 12 FEGS (3 pacientiem).

Gastropātija

PHS gastropātiju konstatēja 3 pacientiem.

Ureāzes tests

Ureāzes tests bija pozitīvs 2 pacientiem.

8.1.2. AKNU DARBĪBAS IZVĒRTĒJUMS PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA PACIENTIEM AR VARIKOZI IZMAINĪTĀM KUŅĢA UN BARĪBAS VADA VĒNĀM

1. grupas PHS pacienti

Visiem (13) pacientiem hepatītu marķieri bija negatīvi. Vienam pacientam diagnosticēja hronisku nediferencētu hepatītu, 1 pacientam tika konstatēta Vilsona slimība.

2. grupas PHS pacienti

No 22 pacientiem 1 slimniekam noteica pozitīvus HCV marķierus, 3 pacientiem konstatēja pozitīvus HBV marķierus, 1 pacientam diagnosticēja autoimūnu hepatītu, 1 pacientam noteica hronisku nediferencētu hepatītu.

3. grupas PHS pacienti

1 pacientam tika konstatēts pozitīvs HBV marķieris.

Iegūto aknu funkcionālo izmeklējumu rezultātu dati nav statistiski ticami, jo izmeklējumi tika izdarīti tikai no 2004. gada.

8.1.3. HIPERSPLENISMA SINDROMA PACIENTU ĀRSTĒŠANAS REZULTĀTI

Pētījumā iekļāva pacientus, kuriem DLAE veica no 2000. līdz 2009. gadam, bet ārstēšanas rezultātus analizēja laika periodā no 2000. 1. janvāra līdz 2010. gada 31. jūlijam.

Līdz 2008. gadam DLAE procedūru veica P. Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Invazīvās radioloģijas nodaļā. Kopš 2009. gada DLAE procedūru veic Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā.

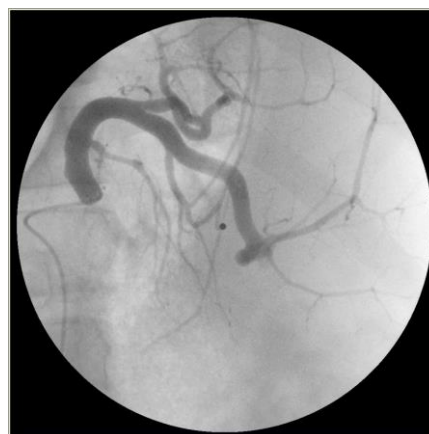
Ņemot vērā hipersplenisma sindroma izcelsmes etioloģiskos faktorus, pacientus sadalīja divās grupās: PHS hipersplenisma pacienti un ISA hipersplenisma pacienti.

8.1.3.1. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS HIPERSPLENISMA SINDROMA PACIENTU ĀRSTĒŠANAS REZULTĀTI

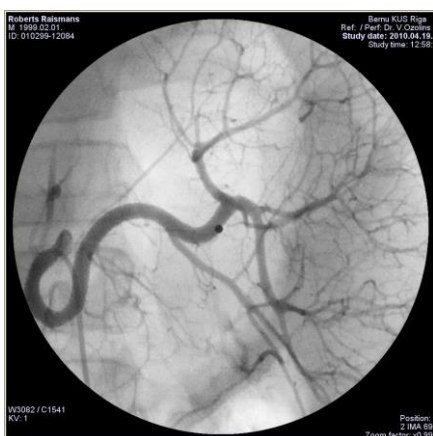
15 PHS hipersplenisma sindroma slimniekiem veica 18 DLAE. Digitālās angiogrāfijas atradne pirms un pēc DLAE parādīta 12., 13. un 14. attēlā.



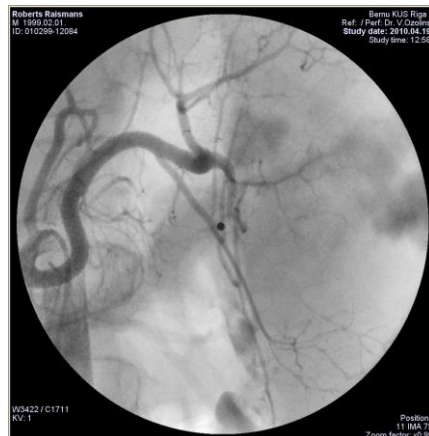
12. attēls (a). Angiogrāfija. Pirms DLAE 20–35% apjomā



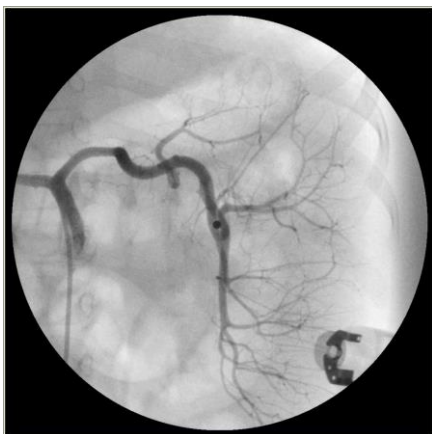
12.attēls (b). Angiogrāfija. Pēc DLAE 20–35% apjomā



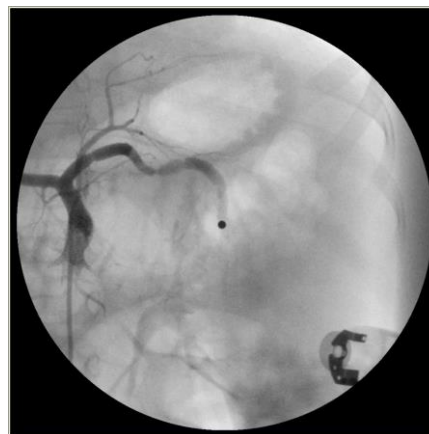
13. attēls (a). Angiogrāfija. Pirms DLAE 60–80% apjomā



13.attēls (b). Angiogrāfija. Pēc DLAE 60–80% apjomā



14. attēls (a). Angiogrāfija. Pirms DLAE 80–90% apjomā



14.attēls (b). Angiogrāfija. Pēc DLAE 80–90% apjomā

Atkārtoti DLAE tika veikta pacientiem Nr. 29, 37, 39). 1 pacientam (Nr. 37) tika veikta gan DLAE, gan daļēja liesas rezekcija (20% apjomā).

Atsāpināšanas terapija

Pacienti pēc DLAE atzīmēja sāpes vēderā, kuras lokalizēja kreisās paribes rajonā, tādēļ visiem pacientiem pēc DLAE bija nepieciešama atsāpināšana.

Atsāpināšanas terapija pēc DLAE pacientiem bija nepieciešama 2 līdz 14 dienas ilgi. Sāpju kupēšanai slimniekiem fentanila šķīdumu lietoja ar starta devu 2 mkg/kg/stundā 2 līdz 7 dienas ilgi, bet diklofenaka nātrija šķīdumu devā 2-3 mg/kg/dienā lietoja 4 līdz 14 dienas pēc DLAE (8. tab.; 15. att.; 9. tab.; 16. att.; 10. tab.; 17. att., skat. pielikumu).

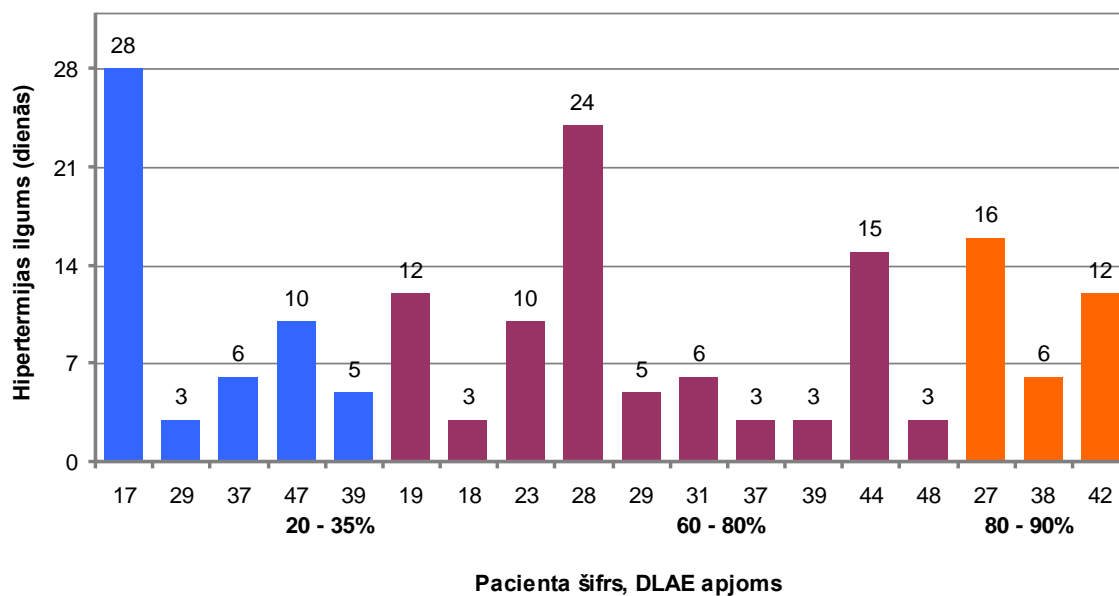
Hipertermija

Visiem pacientiem pēc DLAE novēroja hipertermiju (virs 37,4 °C), kura ilga robežās no 3 līdz 28 dienām pēc procedūras (11. tab.; 12. tab.; 13. tab., skat. pielikumu). 28 dienas pēc DLAE (20-35% apjomā) hipertermija bija 1 pacientam (Nr. 17), kuram pēc DLAE novēroja liesas audu abscesu.

Hipertermijas salīdzinājums PHS pacientiem pēc DLAE 20–35%, 60-80% un 80-90% apjomā parādīts (18. att.).

Hipertermijas salīdzinājums PHS pacientiem pēc DLAE 20–35%, 60-80% un 80-90% apjomā

(laika periods no 2000. līdz 2008. gadam)



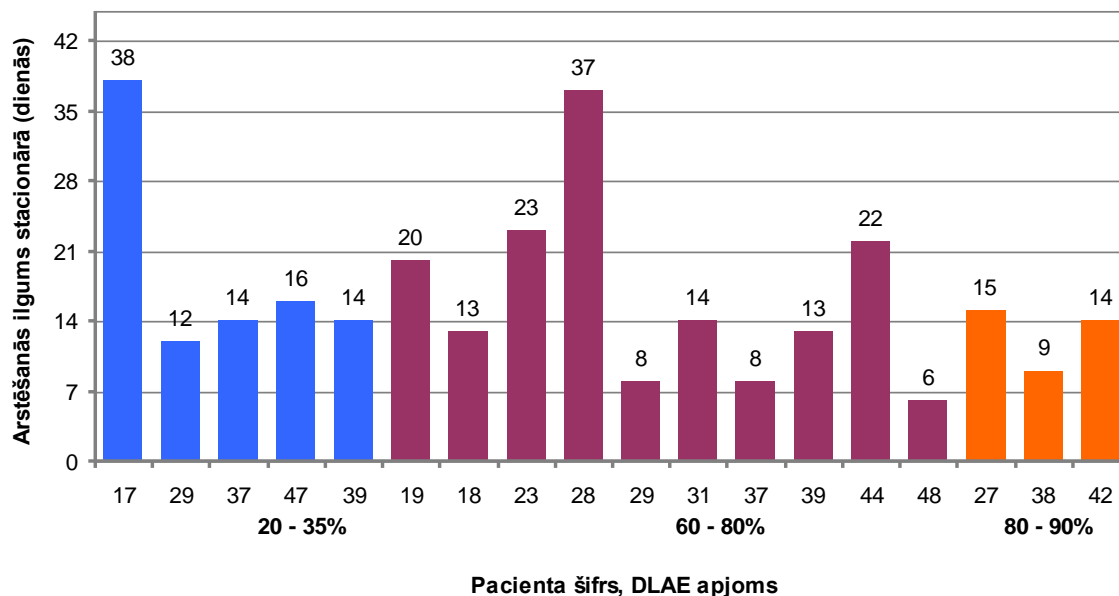
Ārstēšanās ilgums stacionārā

Pacienti pēc DLAE stacionārā pavadīja no 6 līdz 38 dienām (14. tab.; 15. tab.; 16. tab., skat. pielikumu). 38 dienas stacionārā pavadīja pacients, kuram pēc DLAE (20-35% apjomā) izveidojās liesas abscess.

Stacionārā pavadītā laika salīdzinājums PHS pacientiem pēc DLAE 20–35%, 60–80%, 80–90% apjomā parādīts (19. att.).

**Ārstēšanās stacionārā salīdzinājums PHS pacientiem pēc
DLAE 20-35%, 60-80% un 80-90% apjomā**

(laika periods no 2000. līdz 2008. gadam)



Trombocītu skaita izmaiņas pēc DLAE

1. grupas pacienti (DLAE 20-35% apjomā) pēc DLAE

DLAE 20-35% apjomā tika veikta 5 pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem (17. tab., skat. pielikumu).

- Pacienti ar hipersplenisma sindroma recidīvu

Hipersplenisma sindroma recidīvu novēroja 2 pacientiem, kuriem pirms DLAE trombocītu skaits bija 79 000 un 73 000 uL. Abiem slimniekiem 2 līdz 8 dienas pēc DLAE novēroja izteiktu trombocītu skaita palielināšanos (271 000 un 400 000 uL). 1. gadā pēc DLAE pacientam Nr. 29 sekoja pakāpeniska trombocītu skaita samazināšanās, bet strauja trombocītu skaita samazināšanās - 129 000 uL bija vērojama slimniekam Nr. 39, tādēļ 2. gadā DLAE tika atkārtota.

No 1. līdz 4. gadam pēc DLAE pacientam Nr. 29 trombocītu skaits bija normas robežās (3 gadā pēc DLAE tas bija mazliet samazināts - 147 000 uL), 5. gadā pēc DLAE trombocītu skaits bija zem normas robežas - 125 000 uL.

- Pacienti ar nepietiekamu trombocītu skaita palielināšanos pēc DLAE

Nepietiekamu trombocītu skaita palielināšanos pēc DLAE novēroja 3 pacientiem – Nr. 17, 37 un 47. Šiem slimniekiem trombocītu skaits pirms DLAE svārstījās no 49 000 līdz 82 000 uL. Nevienam no iepriekšminētajiem pacientiem pēc DLAE trombocītu

skaits nerasniedza normas robežu un tas 2 līdz 8 dienas pēc procedūras variēja no 60 000 līdz 121 000 uL.

Pacientam Nr. 17 trīs mēnešus pēc DLAE tika veikta splenektomija sakarā ar septiskām komplikācijām – liesas abscesu. Pacientam Nr. 37 četrus mēnešus pēc DLAE tika veikta daļēja liesas rezekcija (20% apjomā).

2. grupas pacienti (DLAE 60-80% apjomā) pēc DLAE

DLAE 60 - 80% apjomā tika veikta 10 pacientiem vecumā no 8 līdz 16 gadiem (18. tab., skat. pielikumu).

- Pacienti ar normālu trombocītu skaitu

7 pacientiem (Nr. 18, 19, 23, 29, 31, 39, 28,) pirms DLAE trombocītu skaits bija robežās no 34 000 līdz 138 000 uL. Pēc DLAE novēroja trombocītu skaita palielināšanos virs normas.

- Pacienti ar hipersplenisma sindroma recidīvu

Hipersplenisma sindroma recidīvu novēroja 1 pacientam – Nr. 44, kuram pirms DLAE trombocītu skaits bija 81 000 uL, bet 2 - 8 dienas pēc DLAE tas sasniedza līdz 181 000uL. 1 gadu pēc procedūras trombocītu skaits bija nedaudz zemāks par normu – 148 000 uL. 2. un 3. gadā pēc DLAE trombocītu skaits samazinājās līdz 127 000 un 123 000 uL. 7 gadus pēc DLAE trombocītu skaits bija 107 000 uL.

- Pacienti ar nepietiekamu trombocītu skaita palielināšanos pēc DLAE

Nepietiekamu trombocītu skaita palielināšanos pēc DLAE novēroja 2 pacientiem – Nr. 37 un 48. Pirms DLAE trombocītu skaits bija attiecīgi 138 000 un 88 000 uL. 2 – 8 dienas pēc DLAE trombocītu skaitu noteica pacientam Nr. 48 – 111 000 uL. 1 gadu pēc DLAE trombocītu skaits pacientam Nr. 48 samazinājās līdz 97 000 uL, bet pacientam Nr. 37 tas bija 123 000 uL. 2 gadus pēc DLAE pacientam Nr. 37 trombocītu skaits bija 122 000 uL.

3. grupas pacienti (DLAE 80 - 90% apjomā) pēc DLAE

DLAE 80 - 90% apjomā veica 3 pacientiem (19. tab., skat. pielikumu).

Pirms DLAE pacientiem trombocītu skaits variēja no 58 000 līdz 167 000 uL. Visiem pacientiem pēc DLAE novēroja trombocītu skaita palielināšanos virs normas.

Statistiski ticamu korelāciju starp bērnu vecumu un trombocītu skaita izmaiņām pēc DLAE nekonstatēja.

Leikocītu skaita izmaiņas pēc DLAE

1. grupas pacienti (DLAE 20-35% apjomā)

Pazeminātu leikocītu skaitu zem normas pirms DLAE novēroja pacientiem Nr. 17, 37, 39 tas variēja no 1,8 000 līdz 2,2 000 uL (17. tab., skat. pielikumu). Slimniekiem Nr. 29 un 47 leikocītu skaits pirms DLAE bija normāls. 2 līdz 8 dienas pēc DLAE leikocītu skaits paaugstinājās pacientiem Nr.17, 29, 37, 39 un svārstījās robežās no 4,1 000 līdz 9,2 000 uL, bet slimniekam Nr. 47 leikocītu skaits palika nemainīgs – 4,1 000 uL. 1 gadu pēc DLAE leikocītu skaitu ieguva slimniekiem Nr. 29 un 39, attiecīgi 3,6 000 un 4,0 000 uL. 2, 3, 4 un 5 gadus pēc DLAE analīžu rezultātus ieguva tikai pacientam Nr. 29. Tikai 4. gadā pēc DLAE leikocītu skaits bija nedaudz zem normas - 2,9 000 uL.

2. grupas pacienti (DLAE 60-80% apjomā)

Pirms DLAE pazemināts leikocītu skaits bija tikai pacientam Nr. 31 (18. tab., skat. pielikumu). Pārējiem slimniekiem tas svārstījās no 3,1 000 līdz 5,5 000 uL. 2 līdz 8 dienas pēc DLAE visiem pacientiem novēroja leikocītu skaita paaugstināšanos robežās no 7,9 000 līdz 18,7 000 uL. 1 gadu pēc DLAE leikocītu skaits variēja no 4,1 000 līdz 8,3 000 uL. 2 gadus pēc DLAE leikocītu skaits svārstījās no 4,4 000 līdz 6,9 000 uL. 3 gadus pēc DLAE leikocītu skaits variēja no 4,0 000 līdz 7,8 000 uL. 4 gadus pēc DLAE analīžu rezultātus ieguva 2 pacientiem, attiecīgi, 3,9 000 un 4,5 000 uL. Arī 5 gadus pēc DLAE leikocītu skaitu ieguva 2 pacientiem - 5,5 000 un 5,6 000 uL. 6 gadus pēc DLAE leikocītu skaits bija attiecīgi 4,0 000 un 5,6 000 uL. 7 gadus pēc DLAE leikocītu skaits bija 6,0 000 un 8,8 000 uL.

3. grupas pacienti (DLAE 80-90% apjomā)

Visiem pacientiem pirms DLAE leikocītu skaits bija virs normas un tas svārstījās no 3,3 000 līdz 3,7 000 uL (19. tab., skat. pielikumu). 2 līdz 8 dienas pēc DLAE leikocītu skaits paaugstinājās visiem pacientiem un tas variēja no 5,8 000 līdz 15,1 000 uL. 1 gadu pēc DLAE leikocītu skaits variēja no 6,9 000 līdz 11,2 000 uL. 2 gadus pēc DLAE leikocītu skaits variēja no 6,5 000 līdz 13,7 000 uL. 3 gadus pēc DLAE leikocītu skaita rezultātu kontroli izdarīja 1 pacientam – 7,4 000 uL. 4 gadus pēc DLAE leikocītu skaitu rezultātus ieguva 2 pacientiem attiecīgi 8,4 000 un 5,5 000 uL. 5, 6, 7 un 8 gadus pēc DLAE perifērajās asinsanalīzēs leikocītu skaita kontroli veica pacientam Nr. 42: 5 gadus pēc

DLAE 6,5 000 uL, 6 gadus pēc DLAE - 7,1 000 uL, 7 gadus pēc DLAE – 7,7 000 uL un 8 gadus pēc DLAE 5,9 000 uL.

Statistiski ticamu korelāciju starp bērnu vecumu un leukocītu skaita izmaiņām pēc DLAE nekonstatēja.

Trombocītu un leukocītu skaita izmaiņu salīdzinājums PHS pacientam, kuram DLAE 1. reizi veikta 20–35% apjomā, liesas audu rezekcija (20% apjomā), DLAE 2. reizi veikta (60–80% apjomā)

Pacients Nr. 37. 1. reizi DLAE tika veikta 20 – 35% apjomā. Sakarā ar hipersplenisma sindroma recidīvu slimniekam 4 mēnešus vēlāk izdarīja daļēju liesas augšpola rezekciju 20% apjomā (20. tab., skat. pielikumu). DLAE atkārtoti netika veikta 2 iemeslu dēļ: pirmkārt, Latvijā mikrokatetri vēl nebija pieejami un otrkārt, 2000. gadā pieredze DLAE procedūras veikšanā bērniem bija nepietiekama. Pirms daļējas liesas rezekcijas (20% apjomā) trombocītu skaits bija 48 000 uL, bet leukocītu skaits bija 2,0 000 uL. 2 līdz 8 dienas pēc procedūras slimniekam trombocītu skaits palielinājās līdz 119 000 uL, bet leukocītu skaits palielinājās līdz 12,2 000 uL. 1. gadā pēc liesas augšpola audu rezekcijas slimniekam trombocītu skaits bija 128 000 uL, bet leukocītu skaits bija 3,4 000 uL. 2 gadus pēc DLAE trombocītu skaits palielinājās līdz 121 000 uL, bet leukocītu skaits bija 4,3 000 uL. 3 gadus pēc operācijas trombocītu skaits bija 129 000 uL, bet leukocītu skaits bija 3,8 000 uL. 4. gadā trombocītu un leukocītu skaits nedaudz samazinājās attiecīgi 118 000 uL un 3,2 000 uL. 5. gadā trombocītu skaits bija 129 000 uL, bet leukocītu skaits bija 3,7 000 uL. 6. gadā pēc liesas rezekcijas trombocītu skaitam bija tendence samazināties līdz 113 000 uL, bet leukocītu skaits - 3,5 000 uL.

2. reizi DLAE slimniekam tika veikta 7 gadus pēc liesas augšpola audu rezekcijas. Procedūras laikā tika panākta liesas artērijas embolizācija 60 - 80% apmērā. 1 gadu pēc atkārtotās DLAE novēroja trombocītu skaits bija 123 000 uL, bet leukocītu skaits bija 4,3 000 uL. 2 gadus pēc procedūras trombocītu skaits bija praktiski nemainīgs – 122 000 uL, bet leukocīti 5,0 000 uL.

Liesas garenizmēra izmaiņas pēc DLAE

1. grupa (DLAE 20–35% apjomā)

Pirms DLAE liesas garenizmēra mērījumu datus ieguva 2 pacientiem (Nr. 17 un 39) attiecīgi 15,0 cm un 16,6 cm (21. tab., skat. pielikumu). 1 gadā pēc DLAE liesas US mērījumu rezultātus ieguva tikai pacientam Nr. 29 (ar hipersplenisma sindroma recidīvu), kuram liesas garenizmērs bija 9,0 cm (slimniekam Nr. 17 veica splenektomiju 3 mēnešus pēc DLAE, pacientam Nr. 37 veica daļēju liesas rezekciju, 20% apjomā, 4 mēnešus pēc 1. reizi veiktās DLAE, bet pacientam Nr. 47 vēl nebija pagājis gads pēc DLAE, pacientam Nr. 39 liesas garenizmēru mērījumi netika veikti. Liesas garenizmērus 2, 3, 4 un 5 gadus pēc DLAE noteica pacientam Nr. 29. 2 gadus pēc DLAE tas bija 9,3 cm, 3. un 4. gadā pēc DLAE attiecīgi 10,1 un 10,2 cm, 5 gadus pēc DLAE - 10,6 cm, kas atbilda vecuma normai.

2. grupa (DLAE 60-80% apjomā)

Liesas audu garenizmēra mērījumu datus pirms DLAE ieguva 3 pacientiem (Nr. 29, 31, 44) (22. tab., skat. pielikumu). Pēc DLAE vēroja liesas izmēru samazināšanos. Pacientam Nr. 29 pirms DLAE liesas garenizmērs bija 11,5 cm, (atbilda vecuma normai), 1 gadu pēc procedūras 8,4 cm, 2 gadus pēc DLAE liesas izmērs bija 8,2 cm, bet 3. gadā pēc DLAE - 7,9 cm. Pacientam Nr. 31 pirms DLAE liesas garenizmērs bija 18,2 cm. 1 gadu pēc procedūras liesa izteikti samazinājās un tās garenizmērs bija 10,1 cm. 2. gadā liesas izmērs bija 8,1 cm, bet 3. gadā 8,0 cm. Pacientam Nr. 44 liesas izmērs pirms procedūras bija 16,1 cm, bet 1 gadu pēc DLAE tas bija 11,3 cm. 2. gadā tas bija nedaudz palielinājies – 12,1 cm, 3. līdz 6. gadu mērījumu datus neieguva, jo pacients pie ārsta negriezās. 7 gadus pēc DLAE liesas izmērs bija 10,3 cm. Pārējiem pacientiem 1. gadā pēc procedūras liesas izmērs svārstījās no 7,0 cm līdz 11,7 cm. 2. gadā slimniekiem Nr. 23 un 28 liesas izmēri bija 9,0 cm un 10,7 cm. 3. gadā pacientiem Nr. 23 un 28 liesas izmēri bija attiecīgi 9,0 cm un 6,8 cm. 4. gadā liesas garenizmēra datus ieguva 2 pacientiem (Nr. 19 un 28) un tie attiecīgi bija 11,3 cm un 9,5 cm. 5. gadā slimniekam Nr. 28 liesas izmērs bija 11,0 cm. 6. gadā mērījumu rezultāti pacientiem Nr. 19 un 28 bija attiecīgi 12,8 cm un 13,0 cm. 7. gadā pēc DLAE liesas garenizmērus ieguva slimniekiem Nr. 18 – 10,5 cm un Nr. 44 – 10,3 cm.

3. grupa.(DLAE 80%-90% apjomā)

Izvērtējot liesas garenizmērus, konstatē, ka no 1. līdz 6. gadam pēc DLAE vērojama tendence liesai samazināties. 7. un 8. gadā pēc DLAE liesas izmēriem ir tendence palielināties, taču tie nepārsniedz vecuma normas robežu (23. tab., skat. pielikumu).

Pirms DLAE US liesas audu garenizmērus ieguva 2 pacientiem, Nr. 38 – 15,5 cm un Nr. 27. – 13,7 cm. Abiem slimniekiem 1 gadu pēc DLAE liesa samazinājās attiecīgi 10,3 cm un 7,0 cm. 2. gadā pacientiem Nr. 38 un Nr. 27 liesas garenizmēri bija attiecīgi 7,0 cm un 8,4 cm. 3. gadā slimniekam Nr. 27 liesas izmērs bija – 6,6 cm, bet 4. gadā – 6,0 cm. Pacientam Nr. 42 liesas izmērs 1. gadā pēc DLAE bija 9,3 cm; 2.,3., 4., gada mērījumu datus neieguva, 5. un 6. gadā liesas izmēri bija attiecīgi 6,2 cm un 6,0 cm, bet 7. un 8. gadā – 8,3 cm un 12,3 cm.

Liesas garenizmēru izvērtējums pacientiem ar hipersplenisma sindroma recidīvu un nepietiekamu hipersplenisma sindroma korekciju pēc DLAE

Statistiski ticamu korelāciju starp liesas garenizmēriem un hipersplenisma sindroma recidīvu, kā arī starp liesas garenizmēriem un nepietiekamu hipersplenisma sindroma korekciju pacientiem pēc DLAE nekonstatēja.

Liesas garenizmēru un atsāpināšanas terapijas izvērtējums

1. grupas pacienti (DLAE 20–35% apjomā)

Liesas garenizmēru un atsāpināšanas terapijas ilguma izvērtēšanas dati parādīti 24. tabulā un 20. attēlā, pielikumā. Tos ieguva 2 pacientiem, slimniekam Nr. 17 liesas izmērs pirms DLAE bija 15,0, bet atsāpināšana ilga 4 dienas. Pacientam Nr. 39 liesas izmērs pirms DLAE bija 16,6, bet atsāpināšanas terapija ilga 6 dienas.

2. grupas pacienti (DLAE 60–80% apjomā)

Salīdzinot liesas izmērus un atsāpināšanas terapijas ilgumu dienās konstatēja, ka ne vienmēr bērniem ar lielākiem liesas garenizmēriem atsāpināšanas terapijas ilgums bija garāks, (25. tab.un 21. att., skat. pielikumu). Piemēram, pacientam Nr. 29 liesas izmērs pirms DLAE bija 11,5 cm, bet pacientam Nr. 31 liesas izmērs pirms DLAE bija 18,2 cm, atsāpināšanas terapijas ilgums abiem pacientiem bija 9 dienas. Pacientam Nr. 44 liesas izmērs pirms DLAE bija 16,1, bet atsāpināšanas terapijas ilgums bija 10 dienas.

3. grupas pacienti (DLAE 80–90% apjomā)

Atsāpināšanas terapijas ilgums pacientiem Nr. 27 un 38 bija vienāds (7 dienas), taču liesas izmēri bija dažādi – 13,7 un 15,5 cm (26. tab., 22. att., skat. pielikumu).

Liesas garenizmēru un hipertermijas ilguma pēc DLAE izvērtējums

1. grupas pacienti (DLAE 20–35% apjomā)

Liesas izmēru un hipertermijas salīdzinājumu datus ieguva 2 pacientiem (27. tab., skat. pielikumu). Pacientam Nr. 17 ar liesas izmēru 15,0 cm pēc DLAE izveidojās liesas abscess, kas izskaidro 28 dienu ilgo hipertermijas laiku. Pacientam Nr. 39 liesas izmērs bija 16,6 cm, bet hipertermijas ilgums pēc DLAE bija 5 dienas.

2. grupas pacienti (DLAE 60–80% apjomā)

Liesas izmēra un hipertermijas salīdzinājuma datus ieguva 3 pacientiem (28. tab., 23. att., skat. pielikumu). Garākais hipertermijas laiks (15 dienas) pēc DLAE bija pacientam Nr. 44, kuram liesas izmērs bija 16,1 cm. Turpretim pacientam Nr. 31 ar lielāko liesas garenizmēru (18,2 cm) hipertermijas laiks bija daudz īsāks – 6 dienas. Pacientam Nr. 29 ar liesas izmēru 11,5 cm hipertermijas ilgums pēc DLAE tikai nedaudz atšķīrās (5 dienas) no slimnieka Nr. 31.

3. grupas pacienti (DLAE 80–90% apjomā)

Liesas izmēru un hipertermijas salīdzinājumu datus ieguva 2 pacientiem (29. tab., 24. att., skat. pielikumu). Pacientam ar mazāko liesas izmēru 13,7 cm bija garāks hipertermijas laiks – 16 dienas nekā pacientam ar lielāko liesas izmēru (15,5 cm), kuram hipertermijas laiks bija īsāks – 6 dienas.

Komplikācijas pēc DLAE (liesas abscess)

Komplikācijas - liesas abscesu pēc DLAE sakarā, ar ko tika veikta splenektomija (3 mēnešus un 12 dienas pēc DLAE) novēroja 1 pacientam (Nr. 17) - 11 gadus vecam zēnam ar diagnozi - PHS, barības vada vēnu varikoze, hipersplenisms.

Pacients preventīvi 1 mēnesi pirms DLAE saņēma profilaktisko vakcināciju ar PNEUMO 23 un „A+C”. DLAE dienā tika uzsākta antibakteriālā terapija ar benzilpenicilīnu (1 000 000 vienības 4 reizes dienā, 10 dienas).

DLAE procedūras laikā izmantoja mikrosfēras 0,1 mm līdz 0,125 mm diametrā, kuras ievadīja caur mikrokatetru, veicot liesas infarktu 20–35% apjomā. Trombocītu skaits pirms DLAE - 82 000 uL. 2 līdz 8 dienas pēc DLAE perifērajā asins analīzē trombocītu skaits nepaaugstinājās 66 000 uL (17. tab., pacients Nr. 17, skat. pielikumu). Uz antibakteriālās terapijas fona ar benzilpenicilīnu, slimniekam pieturējās hipertermija (38,0 – 39,0°C) un sāpes kreisajā parībā, kurām nebija tendences mazināties. 10. dienā pēc DLAE terapijā pievienoja cefoperazonu (Cefobid) (1 000 000 vienības 4 reizes dienā, 14 dienas). 17.

dienā terapijā tika pievienots amikacīns (250 000 vienības 2 reizes dienā, 12 dienas). 20. dienā pēc DLAE joprojām pacientam novēroja hipertermiju, veicot vēdera dobuma palpāciju, pacients atzīmēja sāpes kreisajā parībā. Izdarot US izmeklēšanu, tika izteiktas aizdomas par iespējamu liesas abscesu apakšpola rajonā. C reaktīvais proteīns 2 dienā pēc DLAE bija 72,3 mg/l, bet 16 dienā pēc DLAE bija paaugstinājies līdz 133,7 mg/l. Asins paraugu bakterioloģisko izmeklējumu rezultāti bija negatīvi. 22. dienā pēc DLAE veica liesas apakšpola iespējamā abscesa dobuma transkutānu drenāžu ultrasonoskopijas kontrolē, vispārējā anestēzijā. Manipulācijas laikā ieguva 3 - 4 ml duļķaini sangvinozu saturu, kurā, bakterioloģiski izmeklējot, mikrofloras klātbūtni nekonstatēja. Pēc liesas abscesa dobuma drenāžas ķermeņa temperatūra normalizējās tikai 1 dienu. Otrajā, trešajā dienā pēc liesas abscesa drenāžas atkārtoti novēroja hipertermiju (38,0 - 39,8°C). Papildus terapijā pievienoja oksacilīnu (1 000 000 vienības 4 reizes dienā, 8 dienas). 28. dienā pēc DLAE, digitālās angiogrāfijas kontrolē caur *a. femoralis dextra* ievietoja katetru *a. lienalis* caur kuru liesas audos ievadīja ciprofloksacīna šķīdumu (200 mg vienības 2 reizes dienā, 9 dienas). 3. dienā pēc uzsāktās intraarteriālās antibakteriālās terapijas pacienta stāvoklis uzlabojās, ķermeņa temperatūra normalizējās un sāpes kreisajā parībā izzuda.

37. dienā pēc DLAE veikto laboratorisko izmeklējumu atradne liecināja par iekaisuma procesa remisiju: C reaktīvais proteīns - 9,6 mg/l; leukocītu skaits perifērajā asinīs analizē - 5,3 tūkstoši. Trombocītu skaits perifērajā asinīs analizē bija paaugstinājies līdz 251 000 uL. Tādēļ pacientam evakuēja katetru no *a. lienalis*. 38. dienā pēc DLAE slimnieku izrakstīja mājās.

3 mēnešus un 12 dienas pēc DLAE pacients sakarā ar hipertermiju (38,5°C) un sūdzībām par sāpēm kreisajā parībā (mājās sūdzības ilgušas vairākas dienas) tika atkārtoti stacionēts BKUS. C reaktīvais proteīns - 145 mg/l. US izmeklēšana - splenomegālija (16 cm) un liesas apakšpola abscess 6,0 cm x 3,0 cm. Kompjūtertomoģrafijā konstatēja liesas abscesu 7 - 8 cm diametrā. Perifērajā asinīs analizē: leukocītu skaits - 6,7 000 uL; trombocītu skaits - 185 000 uL. 3 mēnešus un 12 dienas pēc DLAE pacientam veica splenektomiju. 4 mēnešus un 13 dienas pēc DLAE pacientu izrakstīja mājās apmierinošā veselības stāvoklī.

DLAE netika veikta

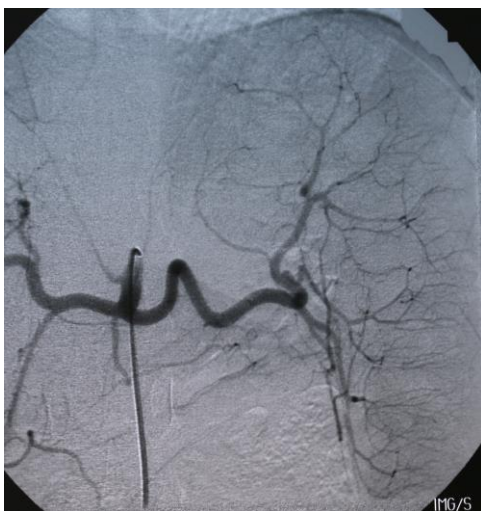
1 pacientam DLAE neveica, jo digitālās angiogrāfijas laikā tika konstatēta anomāla liesas audu arhitektonika (25. att.). Liesas audi saņēma asinis caur dažādiem *a. lienalis* zariem. Minētās atradnes dēļ *a. lienalis* embolizācija nebija iespējama. Bērnam tika veikta splenektomija.



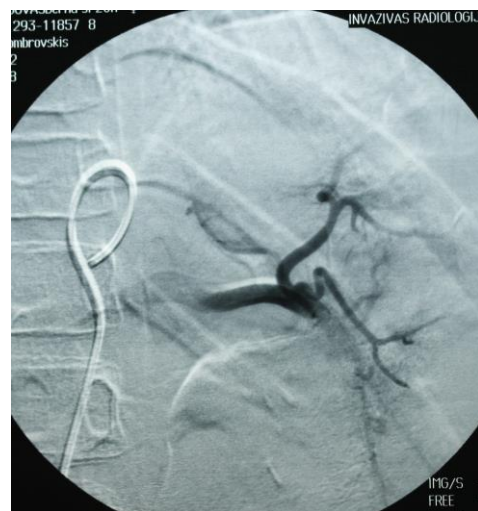
25. attēls. Pacients ar anomālu liesas audu arhitektoniku. Liesas audi saņēma asinis caur dažādiem *a. lienalis* zariem. DLAE netika veikta

8.1.3.2. IEDZIMTAS SFEROCITĀRAS ANĒMIJAS IZSAUKTA HIPERSPLENISMA SINDROMA PACIENTU ĀRSTĒŠANAS REZULTĀTI

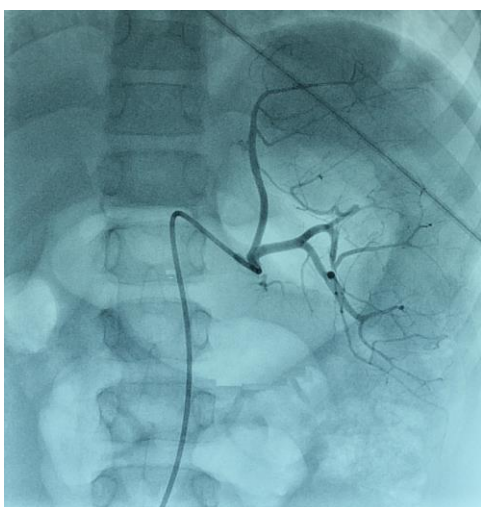
11 ISA hipersplenisma sindroma slimniekiem veica 12 DLAE. Digitālās angiogrāfijas atradne pirms un pēc DLAE parādīta 26. un 27. attēlā.



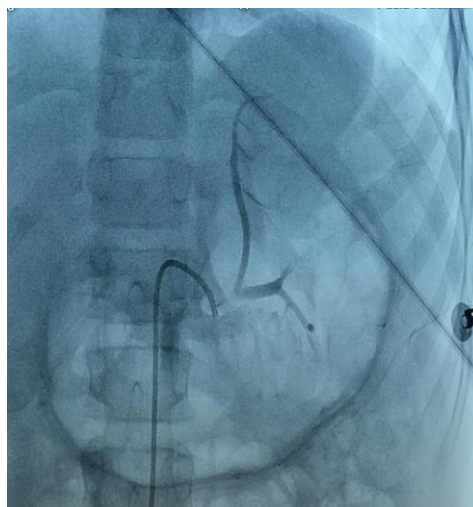
26. attēls (a). Angiogrāfija. Pirms DLAE



26.attēls (b). Angiogrāfija. Pēc DLAE 60–80% apjomā



27. attēls (a). Angiogrāfija. Pirms DLAE



27.attēls (b). Angiogrāfija. Pēc DLAE
80–95% apjomā

Atsāpināšanas terapija pēc DLAE

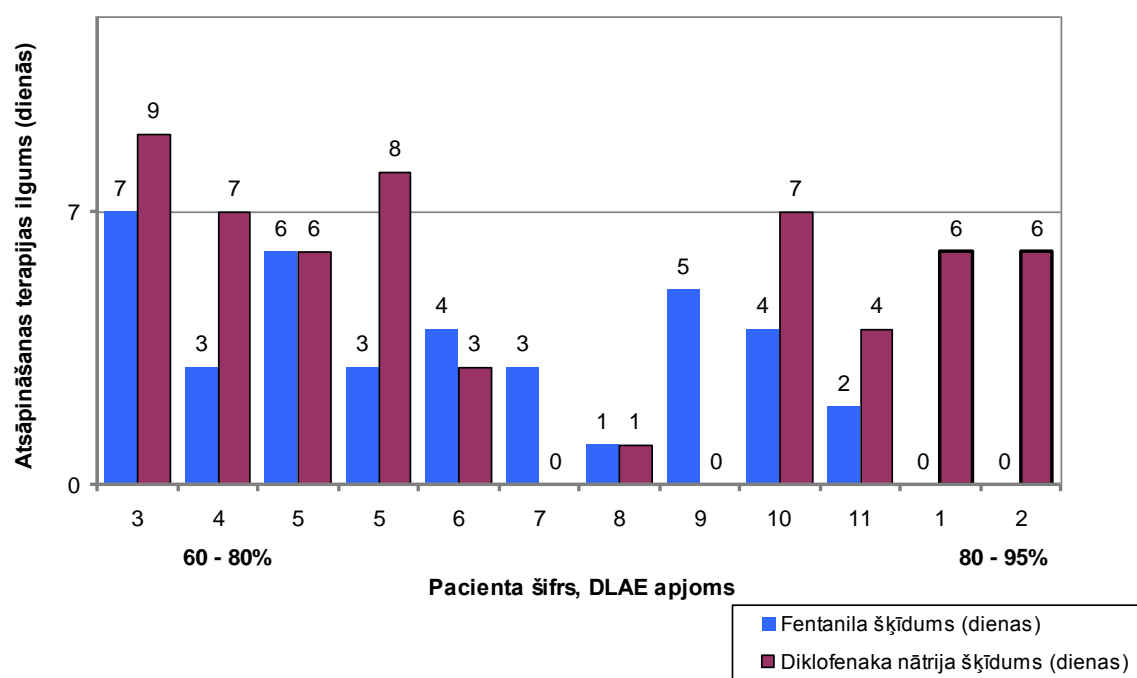
Visiem bērniem pēc DLAE bija sūdzības par sāpēm vēderā. Pacientiem sāpes vairāk lokalizējās zem kreisā ribu loka liesas projekcijas vietā, Tādēļ bija nepieciešama atsāpināšanas terapija.

Atsāpināšanas terapija pacientiem bija nepieciešama no 1 līdz 9 dienām pēc DLAE. Sāpju kupēšanai fentanila šķīdumu lietoja ar starta devu 2 mkg/kg/stundā un ievadīja no 1 līdz 7 dienām pēc DLAE, bet diklofenaka nātrija šķīdumu devā 2-3 mg/kg/dienā lietoja no 1 līdz 9 dienām pēc DLAE (30. tab.; 31. tab., skat. pielikumu).

Atsāpināšanas terapijas salīdzinājums ISA pacientiem pēc DLAE 60-80%, 80-95% apjomā parādīts 28. attēlā.

Atsāpīnāšanas terapijas salīdzinājums ISA pacientiem pēc DLAE 60-80%, 80-95% apjomā

(laika periods no 2000. līdz 2008. gadam)



Hipertermijas ilgums pēc DLAE

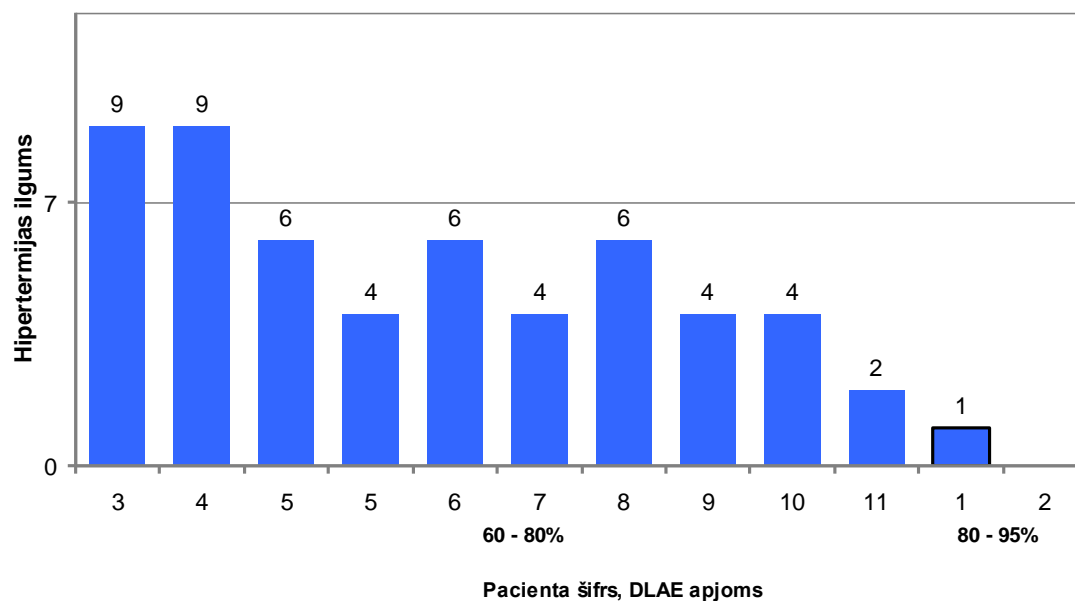
Visiem pacientiem pēc DLAE novēroja hipertermiju (virs 37,4 °C), kura ilga robežās no 2 līdz 9 dienām pēc procedūras (32. tab.; 33. tab., skat. pielikumu).

Hipertermijas salīdzinājums ISA pacientiem pēc DLAE 60-80%, 80-95% apjomā parādīts 29. attēlā.

Hipertermijas salīdzinājums ISA pacientiem

pēc DLAE 60-80%, 80-95% apjomā

(laika periods no 2000. līdz 2008. gadam)



Ārstēšanās ilgums stacionārā

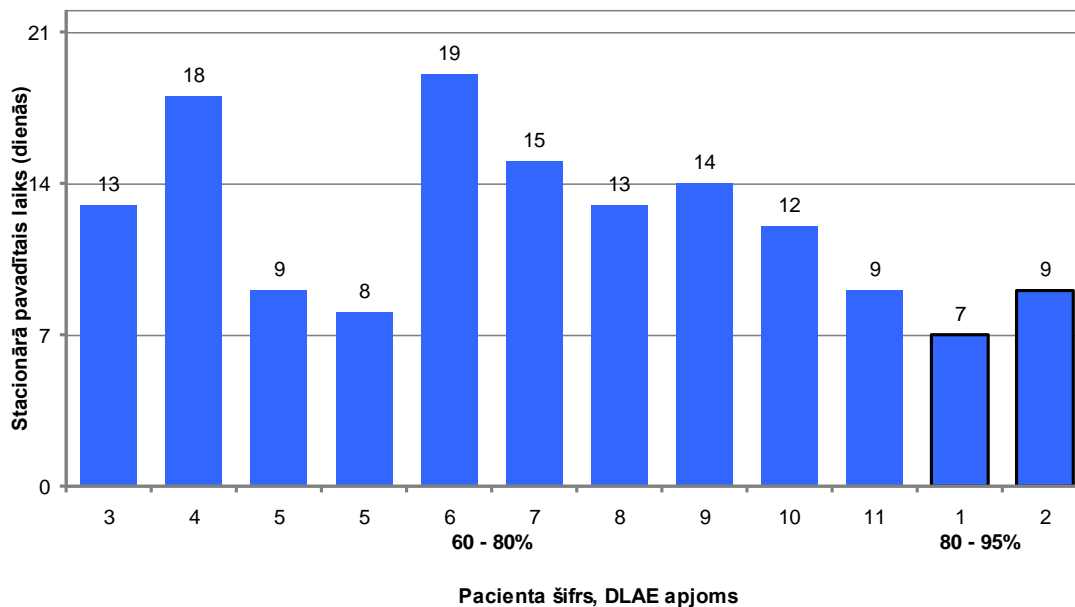
Pacienti pēc DLAE stacionārā pavadīja no 7 līdz 19 dienām (34. tab.; 35. tab., skat. pielikumu).

Stacionārā pavadītā laika salīdzinājums ISA pacientiem pēc DLAE 60-80%, 80-95% apjomā parādīts 30. attēlā.

Stacionārā pavadītā laika salīdzinājums ISA pacientiem pēc DLAE

60– 80%, 80–95% apjomā

(laika periods no 2000. līdz 2008. gadam)



Kopējā bilirubīna izmaiņas pēc DLAE

1. grupa (DLAE 60-80% apjomā)

Pēc DLAE visiem pacientiem kopējā bilirubīna līmenis samazinājās (36. tab., skat. pielikumu).

Pacienti ar normālu kopējā bilirubīna līmeni (līdz 17 $\mu\text{mol/L}$) pēc DLAE

Normālu kopējā bilirubīna līmeni pēc DLAE novēroja 2 pacientiem (Nr. 4 un 8).

Pacienti ar vieglu ISA formu pēc DLAE (kopējā bilirubīna līmenis - 17 līdz 34 $\mu\text{mol/L}$)

Vieglu ISA formu pēc DLAE novēroja 5 pacientiem (Nr. 5 - DLAE 2 reizi; 6, 7, 9, 11).

33. tabulā, 1. pielikumā redzams, ka 2 līdz 8 dienas pēc DLAE kopējā bilirubīna līmenis samazinājās un variēja no 17,5 $\mu\text{mol/L}$ līdz 29,8 $\mu\text{mol/L}$, 1. gadā pēc DLAE kopējā bilirubīna analīžu datus neieguva, jo pacienti pie ārsta negriezās. 2 līdz 7 gadus pēc DLAE kopējā bilirubīna līmenis variēja robežās no 27,6 $\mu\text{mol/L}$ līdz 33,7 $\mu\text{mol/L}$, 8 gadus pēc DLAE kopējo bilirubīnu līmeni noteica pacientam Nr. 9 – 21,1 $\mu\text{mol/L}$.

Pacientam Nr. 11 tika veikta splenektomija sakarā ar liesas abscesu 55 dienas pēc DLAE.

Pacienti ar vidēju ISA formu pēc DLAE (kopējā bilirubīna līmenis - 34 līdz 51 µmol/L)

Vidējo ISA formu pēc DLAE novēroja 3 pacientiem (Nr. 3, 5 - DLAE 1 reizi, 10).

33. tabulā, 1. pielikumā redzams, ka 3 līdz 7 dienas pēc DLAE kopējā bilirubīna līmenis samazinājās un variēja no 16,4 µmol/L līdz 70,6 µmol/L, 1 gadu pēc DLAE kopējā bilirubīna līmenis bija robežās no 21,4 µmol/L līdz 59,1 µmol/L, 2 gadus pēc procedūras kopējā bilirubīna līmeni noteica 2 pacientiem (Nr. 5 un 10) attiecīgi 40,6 µmol/L un 37,6 µmol/L, pacientam Nr. 3 veica splenektomiju. 3 gadus pēc DLAE kopējā bilirubīna līmeni noteica pacientam Nr. 5 - 39,0 µmol/L. Hemolītisko krīzi pēc DLAE nekonstatēja nevienam pacientam (eritrocītu masas transfūzija nebija nepieciešama).

2. grupa (DLAE 80-95% apjomā)

Kopējā bilirubīna līmenis pēc DLAE samazinājās abiem pacientiem un tas atbilda vieglai ISA formai (37. tab., skat. pielikumu).

2 līdz 8 dienas pēc DLAE pacientam Nr. 2 kopējā bilirubīna līmenis samazinājās - 19,6 µmol/L, bet slimniekam Nr. 1 analīzes netika veiktas. 1. un 2. gada rezultāti netika iegūti, jo pacienti ārstu neapmeklēja. 3. gada rezultātus ieguva abiem pacientiem. Slimniekam Nr. 1 kopējā bilirubīna līmenis bija 19,5 µmol/L, bet pacientam Nr. 2 – 32,4 µmol/L.

Hemolītisko krīzi nekonstatēja nevienam pacientam (eritrocītu masas transfūzija nebija nepieciešama). Statistiski ticamu korelāciju starp bērnu vecumu un kopējā bilirubīna izmaiņām pēc DLAE nekonstatēja.

Komplikācijas pēc DLAE 60-80% apjomā - liesas abscess, fibrinozs pleirīts

Komplikācijas novēroja vienam 5 gadus vecam pacientam (Nr.11).

Slimnieks preventīvi 1 mēnesi pirms DLAE saņēma profilaktisko vakcināciju ar PNEUMO 23 un „A+C”. DLAE dienā tika uzsākta antibakteriāla terapija ar benzilpenicilīnu (400 000 vienības 4 reizes dienā, 8 dienas).

Slimniekam DLAE veica ar polivinilalkohola *Contour* mikrodaļiņām (250 - 355 mkm). Mikrodaļiņu ievadei liesas audos tika lietots *Cobra- 2* mikrokatetrs. DLAE procedūras laikā mikrodaļiņas vispirms ievadīja liesas augšpola artērijā, tad vidusartērijas zaros. Pacients DLAE procedūru panesa labi. Hipertermiju novēroja 2 dienas. Atsāpinošas terapiju slimnieks saņēma 4 dienas (fentanila šķīdumu lietoja ar starta devu 2 mkg/kg/stundā - 2 dienas, diklofenaka nātrija šķīdumu devā 2-3 mg/kg/dienā lietoja 4 dienas). 2 līdz 8 dienas pēc DLAE kopējā bilirubīna līmenis samazinājās līdz 17,5 µmol/L. 9 dienas pēc DLAE pacientu izrakstīja mājās apmierinošā stāvoklī.

44 dienas pēc DLAE bērnu atkārtoti stacionēja BKUS sakarā ar periodiskām sāpēm vēderā un hipertermiju līdz 38,6°C. No anamnēzes zināms, ka pacientam 1 nedēļu pirms stacionēšanas mājās periodiski bijušas sāpes vēderā un hipertermija virs 37,4°C. Stacionārā pacientam uzsāka antibakteriāla terapija ar fortumu (400 000 vienības 4 reizes dienā, 8 dienas) un gentamicīnu (25 mg 2 reizes dienā, 8 dienas). Izdarot US izmeklēšanu, liesā konstatēja abscesa dobumu aptuveni 4 cm diametrā, splenomegāliju (12 cm), zem kreisā diafragmas kupola bija redzams abscess (9x5 cm). 45. dienā pēc DLAE (nākošajā dienā pēc stacionēšanas) pacientam veica abscesu transkutānu drenāžu vispārējā anestēzijā ultrasonoskopijas kontrolē, ieguva 4 – 5 ml strutas, kurās bakterioloģiski konstatēja *Staphylococcus aureus*. Ņemot vērā iegūto mikroorganismu jutību, antibakteriālo terapiju nomainīja ar benzilpenicilīnu (500 000 vienības 4 reizes dienā, 6 dienas) un klaritromicīnu (300 mg 3 reizes dienā, 6 dienas). Bērna stāvokļa smagumu galvenokārt noteica hipertermija līdz 38°C, kurai neskatoties uz antibakteriālo terapiju, nebija tendences mazināties. 55 dienas pēc DLAE pacientam veica splenektomiju. 9 dienas pēc splenektomijas, (64 dienas pēc DLAE), pacientam US novēroja izsvīdumu kreisajā pleiras telpā. Punkcijas laikā ieguva 15 ml serozu saturu. Bērna vispārējais stāvoklis īslaicīgi uzlabojās, ķermeņa temperatūra normalizējās (36,7°C). 2 nedēļas pēc splenektomijas, (69 dienas pēc DLAE), veiktajās krūškurvja rentgenogrammās konstatēja izteiktu šķidruma kolekciju kreisajā pleiras telpā. Iepriekšminēto apstiprināja krūškurvim veiktā kompjūtertomoģrafijas izmeklējumu atradne, šķidrums kolekcija kreisajā pleiras telpā kolabēja kreiso plaušu. Labās plaušas pneimatizācija bija netraucēta. 70. dienā pēc DLAE tika veikta kreisās puses torakotomija. Operācijas atradne: kreisā plauša elpošanā nepiedalās, tā ieskauta fibrīna aplikumos. Operācijas laikā izdarīja dekortikāciju, kreiso plaušu atbrīvoja no fibrīna aplikumiem. Neilgi pēc tā, kreisā plauša sāka aktīvi piedalīties elpošanas procesā.

20 dienas pēc torakotomijas (91 dienu pēc DLAE) bērnu apmierinošā stāvoklī izrakstīja mājās.

8.1.3.3. PACIENTU VECĀKU APTAUJAS REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS

PHS pacienti

Aptaujas veikšanas brīdī pacienti bija vecumā no 9 līdz 18 gadiem.

Aptaujā piedalījās 14 PHS pacientu vecāki.

No aptaujātajiem pacientu vecākiem 8 atzīmēja, ka apmeklē ģimenes ārstu, 4 apmeklē bērnu ķirurgu un ģimenes ārstu, bet 1 pacients apmeklē bērnu ķirurgu, 1 apmeklē citas

specialitātes ārstu (hepatologu) (38. tab., (A, B daļa), skat. pielikumu). 5 pacienti apmeklēja ārstu, taču sūdzības neatzīmēja, 4 pacientu vecāki anketā neuzrādīja ar kādām sūdzībām viņi apmeklē ārstu, 2 pacientu vecāki atzīmēja viņu bērniem sāpes vēderā, 1 pacientam sāpes kreisajā parībā, bet 2 pacientu vecāki atzīmēja, ka ārstu apmeklē sakarā ar PHS sindromu (profilaktiski).

Pastāvīgi (1 līdz 3 gadus ilgi) medikamentus lieto 7 pacienti, no kuriem 1 lieto gasec un propranololu, 3 lieto anaprilīnu, 1 pacients lieto *ursofalk* un *essentiale forte*, bet 2 pacientu vecāki neatbildēja, kādus medikamentus bērns lieto.

Vairāk kā 3 gadus medikamentus (propranolols, anaprilīns, *gasec*, *essentiale forte*, *ursofalk*) lieto 4 pacienti, bet 1 līdz 3 gadus ilgi medikamentus (anaprilīns) lieto 2 slimnieki, 1 pacienta vecāki neatzīmēja, cik ilgi medikamentus viņu bērni lieto.

9 pacientu vecāki atzīmēja, ka viņu bērniem ārstēšanās kursu laikā BKUS melēna nav bijusi novērota. 4 pacientu vecāki atzīmēja, ka viņu bērniem melēnas parādības ir bijušas: 1 pacientam melēna bijusi vecumā līdz 4 gadiem, 1 pacientam melēna bijusi 3 reizes (1994, 1996, 1999. gadā), 1 pacientam 2 reizes (2005. gadā), 1 pacientam 1 reizi, kad - vecāki neatzīmē. 1 pacienta vecāki uz jautājumu par melēnu atbildi nesniedza.

Jautājot par vemšanu ar „kafijas biežumiem” 10 pacientu vecāki atbildēja, ka viņu bērniem vemšana ar „kafijas biežumiem” nav bijusi. 4 slimnieku vecāki atbildēja, ka viņu bērnam vemšana ar „kafijas biežumiem” ir bijusi: 1 slimnieka vecāki atbildēja, ka vemšana ar „kafijas biežumiem” ir bijusi daudz reižu, 1 pacientam 2 reizes (2000 un 2005. gadā), 1 pacientam 1,6 gadu vecumā, bet 1 pacienta vecāki laikus, kad bijusi vemšana ar „kafijas biežumiem” neprecizēja.

Sūdzības par rūgtu vai skābu garšu mutē, kopš uzsākta barības vada un kuņģa skleroterapija bija 2 slimniekiem, sūdzības noliedza 12 pacienti (38. tab., (B daļa), skat. pielikumu).

Sūdzības par dedzināšanu un diskomforta sajūtu aiz krūšu kaula noliedza 7 pacientu vecāki. 7 pacientu vecāki iepriekšminētās sūdzības minēja: 1 pacientam 2 reizes mēnesī, 1 pacientam 1 reizi ½ gadā, 1 pacientam pastāvīgi pēc skleroterapijas procedūras, 1 pacientam neregulāri 3 - 4 reizes gadā (sūdzības bijušas arī pirms skleroterapijas uzsākšanas), 1 pacientam reti, 1 pacientam 1 reizi pēc pirmās skleroterapijas veikšanas.

12 pacientu vecāki noliedza, ka viņu bērniem varētu būt rīšanas grūtības. Rīšanas grūtības, ēdot cietu un šķidru barību atzīmēja 1 bērna vecāki, bet 1 pacienta vecāki uz jautājumu neatbildēja.

Pastiprinātu nogurumu, kopš uzsākta endoskopiska barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapija atzīmēja 2 pacientu vecāki: 1 pacientam pēc fiziskas slodzes, 1 pacientam

pēc pirmās skleroterapijas epizodes, bet 12 pacientu vecāki bērniem šādas sūdzības nenovēroja.

Sāpes vēderā atzīmēja 1 pacients (1 reizi mēnesī). Sāpes vēderā pie fiziskas slodzes atzīmēja 3 bērnu vecāki: 1 pacienta vecāki uz jautājumu par sāpju biežumu neatbildēja, 1 bērnam sāpes bijušas 1 reizi, bet 1 bērns sāpju dēļ nesporto. Sāpes kreisajā parībā pēc DLAE atzīmēja 2 pacientiem, no kuriem 1 slimniekam sāpes bijušas 1 reizi, bet otra pacienta vecāki uz jautājumu par sāpju biežumu atbildi neatzīmēja. Sāpes kreisajā parībā pie fiziskas slodzes atzīmēja 4 pacientiem: 1 pacientam sāpes atzīmēja reti, 1 pacientam 1 reizi 2 mēnešos, 1 pacientam atzīmēja retas sāpes pie ilgstošas fiziskas slodzes, bet 1 pacienta vecāki uz jautājumu par sāpju biežumu aptaujas anketā atbildi neatzīmēja. Sāpes noliedza 2 pacientiem. 2 pacientu vecāki uz jautājumu neatbildēja vispār.

Par pastiprinātu nogurumu pēc DLAE nesūdzējās neviens bērns.

Citas sūdzības, kuras būtu radušās pēc DLAE, pacientiem nekonstatēja.

ISA pacienti

Aptaujas veikšanas brīdī pacienti bija vecumā no 6 līdz 20 gadiem.

Aptaujā piedalījās 9 ISA pacientu vecāki. (39. tab., skat. pielikumu).

Uz jautājumu, vai bērns apmeklē ģimenes ārstu, 7 pacientu vecāki sniedza apstiprinošas atbildes, bet 1 bērna vecāki ziņoja, ka ģimenes ārstu viņi neapmeklē, 1 pacienta vecāki ziņoja, ka bērns apmeklē ģimenes ārstu, bērnu ķirurgu un hematologu.

Medikamentus pastāvīgi nelieto neviens pacients.

Aptaujājot vecākus, vai bērnam ir sāpes vēderā, noskaidroja, ka 2 bērniem sāpju nav.

4 bērniem novēroja retas sāpes kreisajā parībā, bet 1 bērnam sāpes kreisajā parībā novēroja 2 – 3 reizes mēnesī. 1 bērna vecāki atzīmēja retas sāpes kreisajā parībā pie fiziskas slodzes. 1 bērna vecāki atbildēja, ka viņu bērnam ir retas sāpes vēderā pie fiziskas slodzes.

Nogurumu atzīmēja 2 pacientiem, pārējo slimnieku vecāki šādas sūdzības noliedza.

Citas sūdzības, kuras būtu parādījušās pēc DLAE, 7 pacientu vecāki noliedza. 1 gadījumā tika atzīmēta pastiprināta acu ābolu dzelte pie paaugstinātas psihoemocionālas slodzes, 1 gadījumā vecāki atzīmēja galvassāpes.

8.2. EKSPERIMENTĀLĀS DAĻAS REZULTĀTI

8.2.1. EKSPERIMENTA DZĪVNIĒKU DZĪVILDZE PĒC *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* INTRAVENOZAS IEVADES UN LIESAS REDUCĒJOŠĀM OPERĀCIJĀM

Eksperimenta dzīvnieki ar veselām liesas audiem, kā arī ar 1/3 no liesas audiem izdzīvoja ilgāk nekā dzīvnieki pēc splenektomijas. Veicot eksperimentālo pētījumu, tika novērota šāda korelācija: jo liesas audu bija mazāk, jo mirstības rādītāji bija augstāki.

SPL grupā visas žurkas nomira pirmajās trīs dienās, tādēļ šo periodu nosauca par „nāves zonu” (40. tab.).

40. tabula

Splenektomiju, daļēju splenektomiju un viltus laparotomiju pārcietušu eksperimenta žurku dzīvildzes un mirstības rādītāji pēc *Streptococcus pneumoniae* intravenozas ievades

| | Mirstība (dienās, %) | Splenektomiju pārcietušās žurkas (SPL) | Daļēju splenektomiju pārcietušās žurkas (DSPL) | Viltus laparotomiju pārcietušās žurkas (VL) | Kontroles grupas žurkas (KG) | |
|-----------------|----------------------|--|---|--|---|-----------|
| Nāves zona † | 1 | 6 (60%) | 1 (10%) | | | |
| | 2 | 2 (20%) | | | | |
| | 3 | 2 (20%) | | | | |
| | 4 | | | | | |
| | 5 | | | 6 (60%) | | |
| | 6 | | | | | |
| | 7 | | | 1 (10%) | | |
| | 8 | | | 1 (10%) | 1 (10%) | |
| | 9 | | | | | |
| | 10 | | | | | |
| | 11 | | | | | |
| | 12 | | | 1 (10%) | 9 (90%) | 10 (100%) |
| | | Vidējā izdzīvotība 1,6 ± 0,8 dienas Mirstība 100% | Vidējā izdzīvotība 6,0 ± 2,5 dienas Mirstība 90% | Vidējā izdzīvotība 11,6 ± 1,3 dienas Mirstība 10% | Vidējā izdzīvotība 12 dienas Mirstība 0% | |

Pirmajā dienā nomira 6 dzīvnieki (60%), otrajā dienā nomira 2 žurkas (20%) un 3. dienā arī nomira 2 žurkas (20%). Vidējā izdzīvotība SPL grupā bija $1,6 \pm 0,8$ dienas, bet mirstība sasniedza 100%.

DSPL grupā 1 žurka (10%) nomira pirmajā dienā, 6 žurkas (60%) nomira piektajā dienā, septītajā nomira 1 žurka (10%) un astotajā dienā arī nomira 1 žurka (10%). Vidējā izdzīvotība DSPL grupā bija $6,0 \pm 2,5$ dienas, bet mirstība sasniedza 90%.

DSPL grupas dzīvnieki nodzīvoja ilgāk kā SPL grupas dzīvnieki. Abu grupu izdzīvotības rādītāji statistiski ticami atšķīrās 4,4 dienas (95% CI 2,7 to 6,1 dienas).

Astotajā dienā VL grupā nomira tikai viena žurka (10%). Vidējā izdzīvotība šajā grupā sasniedza $11,6 \pm 1,3$ dienas, bet mirstība 10%.

Autopsijas laikā visiem DSPL grupas dzīvniekiem konstatēja labi apasiņotu liesas fragmentu.

8.2.2. MORFOFUNKCIONĀLĀS IZMEKLĒŠANAS REZULTĀTI

Gaismas mikroskopijas dati

KG. Eksperimenta dzīvniekiem ar hematoksilīnu un eozīnu krāsotajos liesas pārskata griezumos bija redzama sarkanā un baltā pulpa, kura atbilda vispārpieņemtajai normai (31. att., skat. pielikumu). Plaušu audu pārskata griezumos vēroja muskuļu bronhu un alveolas, kuri arī atbilda vispārpieņemtajai normai (32. att., skat. pielikumu). Aknu audu paraugos redzēja žults kapilārus un centrālo vēnu, kuru struktūra atbilda vispārpieņemtajai normai (33. att., skat. pielikumu). Nieru audu pārskata griezumos vēroja savācējkanāļus un nefronus bez novirzēm vispārpieņemtajām normām (34. att., skat. pielikumu).

VL grupa. Eksperimenta dzīvnieku ar hematoksilīnu un eozīnu krāsotajos liesas pārskata griezumos redzēja balto un sarkano pulpu bez izteiktām imūnās aktivācijas pazīmēm (35. att., skat. pielikumu). Plaušu pārskata griezumos tomēr bija redzama plaušu kapilāru pilnasinība (36. att., skat. pielikumu). Aknās novēroja taukainās distrofijas pazīmes (37. att., skat. pielikumu). Nieru audos redzēja iekaisuma infiltrāciju un kanāliņu šūnu taukaino distrofiju (38. att., skat. pielikumu).

DSPL grupa. Eksperimenta žurku ar hematoksilīnu un eozīnu krāsotajos liesas audos konstatēja izteiktu limfocitāro infiltrāciju ar saistaudu ieaugšanu un baltās pulpas samazināšanos (39. att., skat. pielikumu). Plaušās novēroja muskuļu bronhu asinsvadu gludo miocītu hiperplāziju un pilnasinību (40. att., skat. pielikumu). Aknu audos dominēja izteikta taukainā distrofija (41. att., skat. pielikumu). Nierēs novēroja perēķļveida kanāliņu šūnu distrofijas pazīmes (42. att., skat. pielikumu).

SPL grupa. Ar eozīnu un hematoksilīnu krāsotajās plaušās novēroja izteiktu asinsvadu pilnasinību un limfocitāro infiltrāciju alveolu starpsienās, un nedaudz arī bronhu sienā (43. att., skat. pielikumu). Aknu pārskata griezumam mikrofotogrāfijā redzama taukainā distrofija un kapilāru pilnasinība (44. att., skat. pielikumu). Līdzīga atradne bija nierēs, kur arī konstatēja taukaino distrofiju un kapilāru pilnasinību (45. att., skat. pielikumu).

Imūnhistokīmisko izmeklējumu dati

KG

IL – 10

Izmeklējot eksperimenta dzīvnieka liesu konstatēja, ka daudzi retikulocīti un makrofāgi, kā arī limfocīti ekspresēja IL – 10 (46. att., skat. pielikumu). Žurku plaušu audos daudz IL – 10 ekspresēja bronhu epitēlija un alveolu sienīņu šūnas (47. att., skat. pielikumu). Aknās arī daudzi hepatocīti ekspresēja IL – 10 (48. att., skat. pielikumu). Nieru audos novēroja, ka nieru kanāliņu šūnas IL – 10 ekspresē daudz, bet kanāliņu glomeruli to ekspresē nedaudz (49. att., skat. pielikumu).

TNF - α

Nosakot TNF – α eksperimenta žurku liesā konstatēja, ka no maz līdz daudz liesas šūnu ekspresēja TNF – α (50. att., skat. pielikumu). Eksperimenta dzīvnieku plaušās novēroja retas TNF – α ekspresējošas šūnas (51. att., skat. pielikumu). Aknu audos konstatēja maz TNF – α saturošas šūnas (52. att., skat. pielikumu). Eksperimenta dzīvnieku nierēs novēroja maz TNF – α saturošas šūnas redzes laukā (53. att., skat. pielikumu).

H β D – 2

Izmeklējot H β D – 2, kontroles grupas eksperimenta žurku liesā konstatēja, ka liesas audos ir daudz H β D – 2 ekspresējošu šūnu un tās galvenokārt ir izvietotas perēkļveidīgi (54. att., skat. pielikumu), bet nosakot H β D – 2 relatīvo daudzumu dzīvnieku plaušās, novēroja maz H β D – 2 saturošu šūnu (55. att., skat. pielikumu). Eksperimenta žurku aknās novēroja daudz H β D – 2 saturošu šūnu (56. att., skat. pielikumu). Perēkļveidīgi daudz nieru šūnas ekspresēja H β D – 2 (57. att., skat. pielikumu).

TUNEL

Nosakot apoptotisko šūnu daudzumu kontroles grupas dzīvnieku liesā un plaušās novēroja vidēji daudz apoptotiskas šūnas (58. att. un 59. att., skat. pielikumu). Eksperimenta žurku aknās apoptotisko šūnu bija maz (60. att., skat. pielikumu). Nieru audos apoptoze izteiktāka bija nieru kanāliņu epitēlija rajonā, kur novēroja daudz apoptotiskas šūnas (61. att., skat. pielikumu).

VL

IL – 10

Izmeklējot viltus laparotomiju pārcietušu žurku parenhimatozos orgānus konstatēja, ka liesā IL – 10 pārsvarā ekspresē daudz sarkanās pulpas šūnas (62. att., skat. pielikumu). Plaušu alveolocīti, muskuļu bronhu epitēlijs un limfocīti arī daudz ekspresēja IL – 10 (63. att., skat. pielikumu). Aknu audos novēroja, ka daudz aknu šūnas ekspresē IL – 10 (64. att., skat. pielikumu). Nierēs daudz kanāliņu šūnas ekspresēja IL - 10 (65. att., skat. pielikumu).

TNF - α

Vidēji daudz VL grupas dzīvnieku liesas makrofāgi TNF- α ekspresēja dažādā intensitātē (66. att., skat. pielikumu). Plaušās TNF- α saturošas šūnas konstatēja vidēji daudz (67. att., skat. pielikumu). Aknu audos novēroja maz TNF- α saturošas šūnas (68. att., skat. pielikumu). Nierēs vidēji daudz makrofāgu ekspresēja TNF- α (69. att., skat. pielikumu).

H β D - 2

VL grupas žurku liesā bija daudz H β D - 2 saturošas šūnas (70. att., skat. pielikumu). Plaušu audos, galvenokārt asinsvados un bronhu sieniņā, konstatēja vidēji daudz H β D - 2 ekspresējošas šūnas (71. att., skat. pielikumu). Vidēji daudz vājas intensitātes H β D - 2 saturošas šūnas novēroja eksperimenta dzīvnieka aknās (72. att., skat. pielikumu). Nierēs H β D - 2 ekspresēja daudz kanāliņu šūnas (73. att., skat. pielikumu).

TUNEL

Eksperimenta dzīvnieku liesas audos bija vidēji daudz apoptotiskas šūnas (74. att., skat. pielikumu). Plaušās arī bija vidēji daudz apoptotiskas šūnas un tās galvenokārt novēroja bronhu epitēlijā (75. att., skat. pielikumu). Aknu audos konstatēja daudz apoptotiskas šūnas (76. att., skat. pielikumu), arī nierēs novēroja daudz apoptotiskas šūnas, kuras lokalizējās kanāliņos (77. att., skat. pielikumu).

DSPL

IL - 10

DSPL pārcietušu eksperimenta dzīvnieka liesā novēroja, ka praktiski visas šūnas izteikti ekspresē IL - 10 (78. att., skat. pielikumu). Līdzīgi arī plaušās novēroja daudz IL - 10 ekspresējošu šūnu (79. att., skat. pielikumu), bet aknās daudz IL - 10 ekspresējošu šūnu galvenokārt novēroja ap centrālo vēnu (80. att., skat. pielikumu). Arī nieru audos, tāpat kā plaušās un aknās, novēroja daudz IL - 10 saturošas šūnas (81. att., skat. pielikumu).

TNF - α

Liesas audos konstatēja, ka TNF - α ekspresējošas šūnas atrodamas perēkļveidīgi (82. att., skat. pielikumu). TNF - α novēroja arī daudzos plaušu makrofāgos (83. att., skat. pielikumu), bet aknās TNF - α saturošas šūnas novēroja vidēji daudz (84. att., skat. pielikumu). Izmeklējot eksperimenta dzīvnieka nieres pēc DSPL, novēroja retas TNF - α ekspresējošas šūnas (85. att., skat. pielikumu).

H β D - 2

Nosakot H β D - 2 relatīvo struktūru daudzumu eksperimenta dzīvnieku parenhimatozajos orgānos, konstatēja, ka liesā tā saturošo struktūru ir ļoti daudz (86. att., skat. pielikumu) arī plaušās daudz alveolocītu un asinsvadu sienīņu šūnas ekspresēja H β D - 2 (87. att., skat.

pielikumu). Aknu audos novēroja vidēji daudz H β D – 2 ekspresējošu šūnu (88. att., skat. pielikumu). Vidēji daudz nieru kanāliņu šūnas saturēja H β D – 2 (89. att., skat. pielikumu).

TUNEL

Liesas audos bija daudz apoptotiskas šūnas (90. att., skat. pielikumu). Izmeklējot plaušas novēroja, ka plaušu saistaudos un bronhiolas epitēlijā ir vidēji daudz apoptotiskas šūnas (91. att., skat. pielikumu). Aknās un nierēs apoptotiskās šūnas novēroja vidēji daudz (92. att. un 93. att., skat. pielikumu).

SPL

IL – 10

IL – 10 ekspresējošas šūnas plaušās bija vidēji daudz (94. att., skat. pielikumu). Līdzīgi – vidēji daudz IL – 10 saturošu šūnu novēroja arī aknās (95. att., skat. pielikumu). Turpretim nieru audos novēroja ļoti daudz IL – 10 saturošu šūnu (96. att., skat. pielikumu).

TNF – α

Maz TNF - α ekspresējošas šūnas konstatēja SPL dzīvnieka plaušās (97. att., skat. pielikumu). Retas TNF - α saturošas iekaisuma šūnas novēroja aknu asinsvados (98. att., skat. pielikumu). Aplūkojot nieres, kanāliņu un *makula densa* rajonā bija maz TNF - α ekspresējošu šūnu (99. att., skat. pielikumu).

H β D – 2

Plaušās H β D – 2 ekspresēja retas šūnas (100. att., skat. pielikumu), bet aknās atrodamas ļoti retas H β D – 2 saturošas šūnas (101. att., skat. pielikumu) un arī nierēs ļoti retas H β D – 2 ekspresējošas šūnas vai arī to nebija nemaz (102. att., skat. pielikumu).

TUNEL

Plaušās konstatēja vidēji daudz apoptotiskas šūnas, kuras lokalizējās bronhu epitēlijā un bronhu sienas saistaudos (103. att., skat. pielikumu). Vidēji daudz apoptotiskās šūnas novēroja SPL dzīvnieku aknās (104. att., skat. pielikumu) un nieru kanāliņos šūnās (105. att., skat. pielikumu).

Relatīvais IL-10 saturošo struktūru daudzums eksperimenta dzīvnieku parenhimatozajos orgānos

Izmeklējot IL – 10 ekspresējošo šūnu daudzumus eksperimenta dzīvnieku parenhimatozajos orgānos, konstatēja, ka liesā visu grupu dzīvniekiem (KG, VL, DSPL) tas bija vienāds – daudz IL – 10 saturošas šūnas redzes laukā (41., 44. tab., skat. pielikumu). Plaušās IL – 10 pozitīvas struktūras svārstījās no vidēji daudz līdz ļoti daudz. DSPL grupā IL – 10 ekspresējošo šūnu plaušu audos bija daudz, SPL grupā ļoti daudz. KG un VL grupu dzīvniekiem IL – 10 ekspresējošo šūnu daudzums redzes laukā variēja no

vidēji daudz līdz daudz. Aknās IL – 10 ekspresējošo šūnu daudzums VL un DSPL grupās bija vienāds un tas svārstījās no vidēji daudz līdz daudz. SPL grupā ļoti daudz, bet KG IL – 10 ekspresējošo šūnu daudzums bija zemāks un tas variēja no maz līdz vidēji daudz. Arī VL un DSPL grupu nierēs IL – 10 ekspresējošo šūnu daudzumi redzes laukā bija līdzīgi - daudz IL – 10 saturošu šūnu, bet SPL grupā ļoti daudz. Nierēs IL – 10 pozitīvo struktūru skaits bija zemāks KG, tas variēja no maz līdz daudz.

Relatīvais TNF α saturošo šūnu daudzums eksperimenta dzīvnieku parenhimatozajos orgānos

TNF α saturošo šūnu daudzums liesā VL un DSPL grupās bija vienāds (redzes laukā ļoti daudz TNF α ekspresējošu šūnu), bet KG TNF α ekspresējošo šūnu daudzums bija zemāks (daudz TNF α saturošo šūnu) (42., 44. tab., skat. pielikumu). Plaušu audos līdzīgi TNF α ekspresējošo šūnu daudzumi bija VL un DSPL grupās, kur tie svārstījās no vidēji daudz līdz daudz pozitīvām struktūrām. Zemāko TNF α saturošo šūnu daudzumu plaušās konstatēja KG, kur tas bija līdz vien ļoti retām TNF α ekspresējošām šūnām. SPL grupā TNF α ekspresējošo šūnu daudzums redzes laukā bija nedaudz augstāks un tas variēja no ļoti retām līdz maz TNF α saturošām šūnām. Aknu audos: KG TNF α ekspresējošo šūnu daudzums redzes laukā bija mazs; VL grupā TNF α saturošo šūnu daudzums variēja no ļoti retām līdz maz, bet SPL un DSPL grupās tās bija ļoti retas šūnas. Nierēs TNF α ekspresējošo šūnu daudzumi bija līdzīgi VL un DSPL grupās – vidēji daudz. KG un SPL grupās tie bija zemāki, attiecīgi redzes laukā vai nu nemaz vai maz TNF α ekspresējošo šūnu.

Relatīvais H β D-2 saturošo šūnu daudzums eksperimenta dzīvnieku parenhimatozajos orgānos

Žurku parenhimatozajos orgānos novēroja, ka KG, VL un DSPL grupu dzīvnieku liesā H β D - 2 saturošo šūnu daudzums bija vienāds un svārstījās no vidēji daudz līdz ļoti daudz (43., 44. tab., skat. pielikumu). Plaušu audos augstākais H β D - 2 ekspresējošo šūnu skaits bija KG – redzes laukā daudz H β D - 2 saturošu šūnu. VL un SPL grupu dzīvnieku plaušās H β D - 2 ekspresējošu šūnu skaits bija vidēji daudz. DSPL dzīvnieku plaušās antimikrobā peptīda pozitīvas struktūras redzes laukā neatada. Aknas - VL un DSPL grupu atradne bija identiska. KG H β D - 2 saturošo šūnu daudzums svārstījās no struktūras redzes laukā neatrod līdz vidēji daudz, bet SPL grupas aknās H β D - 2 relatīvais daudzums svārstījās no negatīvas redzes laukā līdz ļoti retām H β D - 2 saturošām struktūrām.

Nierēs H β D - 2 saturošo struktūru visvairāk bija KG – daudz, VL tās bija vidēji daudz, DSPL grupā redzes laukā konstatēja ļoti retas H β D - 2 saturošas šūnas, bet SPL grupā pozitīvas H β D - 2 saturošas struktūras nekonstatēja.

Relatīvais IL – 10, TNF α un H β D - 2 saturošo šūnu skaita daudzums salīdzinoši visām grupām kopā ir parādīts 44. tabulā, skat. pielikumu.

Relatīvais apoptotisko šūnu daudzumus eksperimenta dzīvnieku parenhimatozajos orgānos

Visvairāk apoptotisko šūnu novēroja VL grupas nierēs (45. tab., skat. pielikumu). DSPL un SPL grupu dzīvnieku nierēs tas bija līdzīgs – no vidēji daudz līdz daudz šūnām redzes laukā. KG nierēs noteica daudz apoptotisku šūnu. Aknās visvairāk apoptotisku šūnu novēroja VL, un KG grupās - attiecīgi maz līdz daudz un ļoti retas šūnas redzes laukā līdz daudz (perēkļveidīgi). Mazāk apoptotisko šūnu bija DSPL grupā (ļoti retas šūnas līdz vidēji daudz) un SPL grupā (maz līdz vidēji daudz šūnas redzes laukā). Plaušas - visvairāk apoptotisko šūnu bija DSPL grupā – vidēji daudz līdz daudz, VL grupā novēroja ļoti retas šūnas līdz daudz, SPL grupā vidēji daudz apoptotiskas šūnas, bet KG grupā maz līdz vidēji daudz. Liesā lielākais apoptotisko šūnu relatīvais daudzums bija VL grupā (vidēji daudz līdz daudz), DSPL grupā maz līdz vidēji daudz, KG grupā vidēji daudz apoptotisko šūnu.

Relatīvais apoptotisko šūnu skaits eksperimenta dzīvnieku parenhimatozajos orgānos

Lielākais apoptotisko šūnu skaits bija VL grupas nierēs ($260,333 \pm 73,230$), mazāks apoptotisko šūnu skaits bija KG nierēs ($227,500 \pm 77,071$), SPL grupas nierēs ($224,500 \pm 58,439$), bet DSPL grupas nierēs ($164,000 \pm 100,786$) (46. tab., skat. pielikumu). Liesā lielākais apoptotisko šūnu skaits bija VL grupā ($182,267 \pm 142,213$). Diezgan līdzīgi apoptotisko šūnu daudzumi bija DSPL grupā ($147,833 \pm 128,313$) un KG ($142,400 \pm 91,386$). Aknās lielākais apoptotisko šūnu daudzums bija SPL grupā ($127,500 \pm 46,173$), tad VL grupā ($119,000 \pm 66,822$). Mazāki, bet diezgan līdzīgi apoptotisko šūnu daudzumi bija DSPL grupā ($75,667 \pm 42,622$) un KG ($72,833 \pm 47,153$). Plaušās lielākais apoptotisko šūnu skaits bija DSPL grupā ($166,667 \pm 52,978$), tad SPL grupā ($132,500 \pm 24,761$). KG apoptotisko šūnu skaits bija ($103,167 \pm 92,817$). Mazākais apoptotisko šūnu skaits bija VL plaušās ($87,167 \pm 50,831$).

Apoptotisko šūnu relatīvā skaita salīdzinājums starp grupām

Apoptotisko šūnu skaits DSPL un KG dzīvnieku liesās bija līdzīgs (147,8 un 142,4) (46., 47. tab., skat. pielikumu).

Diezgan līdzīgus apoptozes procesus novēroja SPL aknās (127,5) un VL aknās (119,0). Salīdzinot apoptozi SPL un VL grupās konstatēja, ka SPL grupā apoptotisko šūnu skaits ir augstāks plaušās (132,5) un zemāks aknās (127,5), bet VL grupā - otrādi apoptotisko šūnu skaits ir augstāks aknās (119,0) nekā plaušās (87,2).

Nierēs apoptotisko šūnu skaits bija augstāks nekā citos parenhimatozajos orgānos taču bez statistiskas ticamības ($p > 0,05$).

Aplūkojot apoptozi visu grupu dzīvnieku liesās konstatēja, ka tā ir līdzīga KG (142,4) un DSPL grupās (147,833), nedaudz izteiktāka VL grupā (182,267).

Nierēs līdzīgu atradni konstatēja SPL grupā (224,5) un KG (227,5). Nedaudz vairāk apoptozes procesu konstatēja VL grupā (260,3). Mazāk izteikts apoptozes process bija DSPL grupas nierēs (164,0).

Aknās visvairāk apoptotisko šūnu novēroja SPL grupā (127,5), tad VL grupā (119). Līdzīgus apoptozes datus ieguva KG (72,8) un DSPL grupās (75,7).

Plaušās visvairāk apoptotisko šūnu bija DSPL grupā (166,7), tad SPL grupā (132,5), tad KG – (103,2). Mazākais apoptotisko šūnu skaits plaušās bija VL grupas eksperimenta dzīvniekiem – (87,2).

IL-10, TNF α , H β D – 2 un apoptotisko šūnu relatīvā daudzuma salīdzinājums kontroles grupas žurku, splenektomiju pārcietušu žurku, daļēju splenektomiju pārcietušu žurku un viltus laparotomiju pārcietušu eksperimenta dzīvnieku parenhimatozajos orgānos

Liesa

Liesas audos, salīdzinot ar citiem parenhimatozajiem orgāniem, tika novērots vislielākais IL – 10, TNF α un H β D – 2 saturošo šūnu skaits. Lielākais apoptotisko šūnu skaits bija VL grupā (vidēji daudz līdz ļoti daudz) (48. tab., skat. pielikumu). KG un DSPL grupās apoptotisko šūnu skaits bija mazāks un tas variēja no maz līdz vidēji daudz.

Plaušas

IL – 10 saturošo šūnu skaits variēja no vidēji daudz līdz ļoti daudz (49. tab., skat. pielikumu). Zemāks bija relatīvais TNF α ekspresējošo šūnu daudzums, kurš svārstījās no pozetīvas struktūras redzes laukā neatrod līdz daudz. Lielāko apoptotisko šūnu skaitu

konstatēja DSPL dzīvnieku plaušās, bet lielāko H β D – 2 ekspresējošo šūnu skaitu konstatēja KG plaušās.

Aknas

Aknu šūnas visvairāk ekspresēja IL – 10, kurš variēja no maz līdz ļoti daudz (50. tab., skat. pielikumu). Pārējo IMH marķieru (TNF α , H β D – 2), kā arī apoptotisko šūnu skaits variēja no redzes laukā neatrod līdz daudz.

Nieres

Nieru audos salīdzinoši augstākais bija apoptotisko un IL – 10 ekspresējošo šūnu skaits. Tie variēja attiecīgi no vidēji daudz līdz ļoti daudz un no maz līdz ļoti daudz (51. tab., skat. pielikumu).

8.2.3. DATU STATISTISKĀ ANALĪZE

Salīdzinot IL – 10 ekspresējošo šūnu skaitu parenhimatozajos orgānos konstatēja, ka visos orgānos IL – 10 saturošo šūnu skaits ir lielāks nekā H β D - 2 un TNF α . Atšķirība ir statistiski ticama ($p < 0,05$).

Zemāko H β D - 2 ekspresējošo šūnu skaitu novēroja SPL, DSPL, VL, aknās, SPL un DSPL nierēs, un DSPL plaušās. Tas statistiski ticami atšķīrās no H β D - 2 saturošo šūnu skaita citu grupu ($p < 0,05$) parenhimatozajos orgānos.

Liesa

Imūnhistoķīmisko marķieru, IL - 10, TNF α un H β D - 2 ekspresējošie šūnu daudzumi liesas audu šūnās - DSPL, VL un KG statistiski neatšķīrās ($z = 5,021$; $P < 0,01$) - tas norāda, ka *Streptococcus pneumoniae* izraisītā sepse nav ietekmējusi IL - 10, TNF α un H β D - 2 izdales daudzumus liesas audos.

Pētījuma rezultāti liecina, ka visu grupu dzīvniekiem **IL - 10, TNF α un H β D – 2 saturošo šūnu daudzums liesas audos ir statistiski ticami lielāks** ne kā citos parenhimatozajos orgānos, (vidējie H β D - 2 ranki liesās bija 94,3, bet plaušās, aknās un nierēs 48,9 ($z = 6,287$; $p < 0,001$). Vidējie IL - 10 ranki liesās bija 86,9, bet plaušās, aknās un nierēs 51,3 ($z = 5,171$; $p < 0,001$). Vidējie TNF α ranki liesās bija 104,8, bet plaušās, aknās un nierēs 45,6 ($z = 8,167$; $p < 0,001$).

Salīdzinot ar citiem parenhimatozajiem orgāniem statistiski ticami ($p < 0,05$) visvairāk H β D - 2 ekspresējošas šūnas novēroja liesā.

Salīdzinot imūnhistoķīmiskā marķiera H β D - 2 daudzumus KG, VL un DSPL grupās tika konstatēts, ka liesas audos H β D - 2 ekspresējošo šūnu skaits statistiski ticami neatšķīrās ($p > 0,05$). Salīdzinot imūnhistoķīmiskā marķiera IL - 10 daudzumus KG, VL un DSPL

grupās tika konstatēts, ka IL - 10 saturošo šūnu skaits grupās statistiski ticami neatšķīrās ($p > 0,05$).

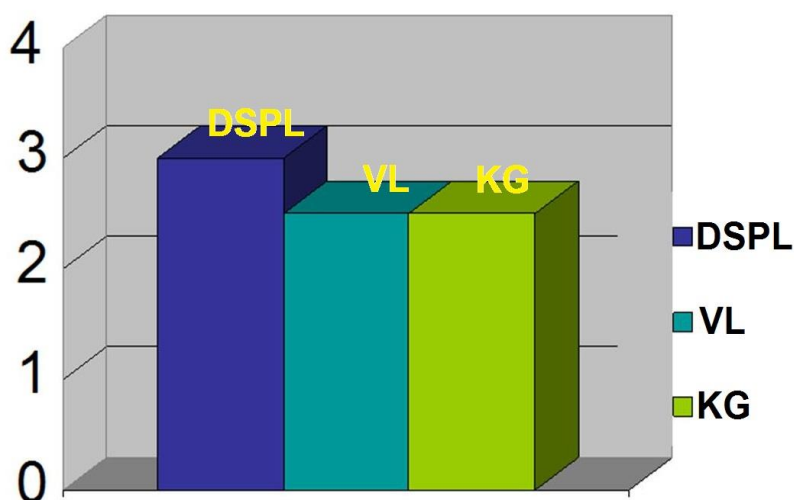
Salīdzinot imūnhistoķīmiskā marķiera TNF α daudzumus KG, VL un DSPL grupās tika konstatēts, ka TNF α saturošo šūnu skaits grupās statistiski ticami neatšķīrās ($p > 0,05$).

DSPL, VL un KG grupu liesās konstatēja vislielāko TNF α saturošo šūnu skaitu. Atšķirība bija statistiski ticama ($p < 0,05$).

Plaušas

Salīdzinot imūnhistoķīmiskā marķiera H β D - 2 daudzumus KG un DSPL grupās tika konstatēts, ka H β D - 2 ekspresējošo šūnu skaits grupās statistiski ticami atšķīrās ($p < 0,05$). KG tas bija visaugstākais, bet DSPL grupā tas bija viszemākais. Atšķirība bija statistiski ticama ($p < 0,05$). SPL un VL grupās H β D - 2 saturošo šūnu skaits bija vienāds ($p > 0,05$).

DSPL, VL un KG relatīvais IL - 10 daudzums plaušu audos bija līdzīgs un statistiski ticami neatšķīrās ($z = 4,266$; $p < 0,01$), (relatīvais IL - 10 daudzums DSPL grupā bija nedaudz lielāks tomēr tas nebija statistiski atšķirīgs) (106. att.).



106. attēls. IL – 10 ekspresējošo šūnu daudzums daļēju splenektomiju, viltus laparatomiju pārcietušu un kontroles grupas eksperimenta žurku plaušās

Salīdzinot imūnhistoķīmiskā marķiera TNF α daudzumus KG un VL, DSPL, SPL grupās tika konstatēts, ka TNF α ekspresējošo šūnu skaits DSPL un VL grupās bija vislielākais un tas statistiski ticami atšķīrās no SPL un KG ($p < 0,05$).

Aknas

Salīdzinot imūnhistoķīmiskā marķiera H β D - 2 daudzumus KG un VL, DSPL, SPL grupās tika konstatēts, ka H β D - 2 ekspresējošo šūnu skaits grupās statistiski ticami neatšķīrās ($p > 0,05$).

Salīdzinot imūnhistoķīmiskā marķiera IL - 10 daudzumus tika konstatēts, ka IL - 10 saturošo šūnu skaits DSPL un VL grupās statistiski ticami neatšķīrās ($p > 0,05$). **Statistiski ticami ($p < 0,05$) zemāko IL – 10 saturošo šūnu skaitu novēroja KG aknās.**

Salīdzinot imūnhistoķīmiskā marķiera TNF α daudzumus KG un VL, DSPL, SPL grupās tika konstatēts, ka TNF α ekspresējošo šūnu skaits grupās statistiski ticami neatšķīrās ($p > 0,05$).

Nieres

Salīdzinot imūnhistoķīmiskā marķiera H β D - 2 daudzumus KG un VL, DSPL, SPL grupās konstatēja, ka visvairāk H β D - 2 saturošo šūnu skaits bija KG grupā, nedaudz zemāks H β D – 2 ekspresējošo šūnu skaits tika konstatēts VL grupā, tad DSPL, bet vismazākais H β D – 2 ekspresējošo šūnu skaits bija SPL grupā ($p < 0,05$) **atšķirība statistiski ticama.**

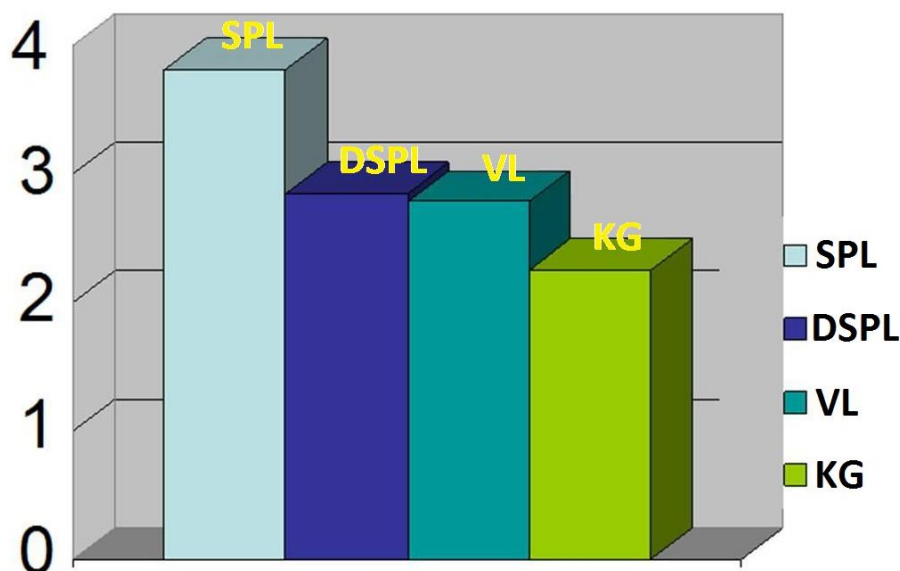
KG, VL un DSPL IL - 10 ekspresējošo šūnu skaits statistiski neatšķīrās ($p > 0,05$). **Statistiski ticami vislielākais IL – 10 saturošo šūnu skaits bija SPL grupā ($p < 0,05$).**

Salīdzinot imūnhistoķīmiskā marķiera TNF α daudzumus KG un VL, DSPL, SPL grupās tika konstatēts, ka TNF α saturošo šūnu skaits VL un DSPL grupās statistiski ticami neatšķīrās ($p > 0,05$), kā arī tas bija augstāks nekā KG grupā ($p < 0,05$).

H β D – 2, IL – 10 un TNF α relatīvo daudzumu salīdzinājums starp grupām

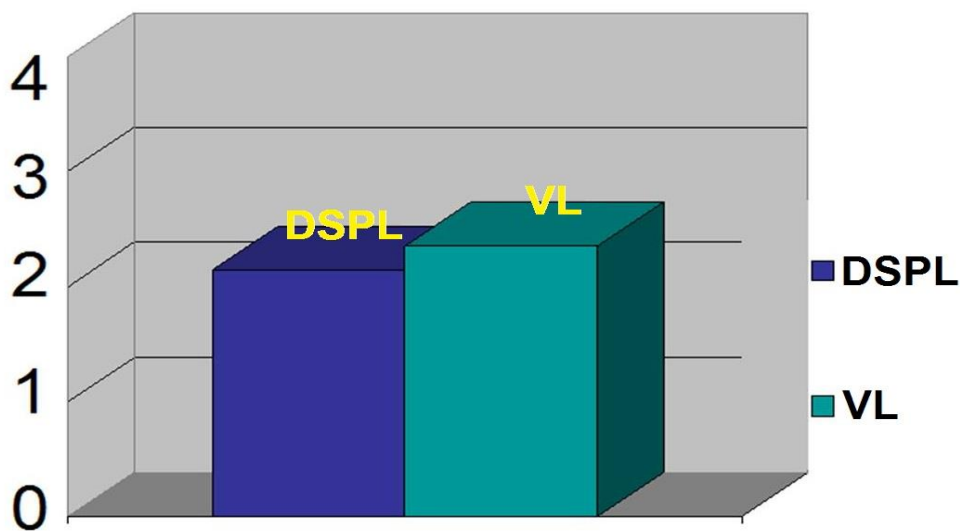
Relatīvais IL - 10 daudzums SPL grupas parenhimatozajos orgānos (plaušās, aknās, nierēs) bija statistiski ticami lielāks ($z = 7,919$; $p < 0,001$) nekā citu grupu (DSPL, VL, KG) parenhimatozajos orgānos (107. att.).

Relatīvais IL - 10 saturošo šūnu skaits DSPL un VL grupu parenhimatozajos orgānos (liesā, plaušās, aknās, nierēs) bija līdzīgs (bez statistiskas atšķirības) ($z = 1,020$; $p = 0,308$), un tas bija statistiski ticami lielāks ne kā KG grupā ($z = 4,366$; $p < 0,01$) (107. att.).



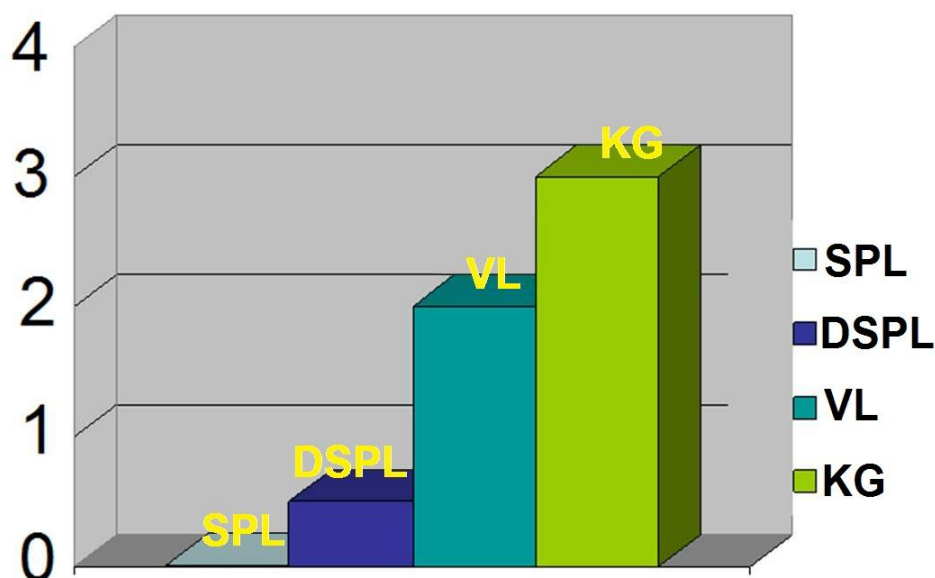
107. attēls. IL – 10 ekspresējošo šūnu daudzums kontroles grupas, viltus laparotomiju daļēju splenektomiju un splenektomiju pārcietušu eksperimenta žurku parenhimatozajos orgānos

Relatīvais TNF α ekspresējošo šūnu skaita daudzums DSPL un VL grupu parenhimatozajos orgānos bija līdzīgs un statistiski neatšķirās ($z = 1,004$; $p = 0,315$), (108. att.).



108. attēls. TNF α ekspresējošo šūnu daudzums daļēju splenektomiju un viltus laparotomiju pārcietušu eksperimenta žurku parenhimatozajos orgānos

Relatīvais H β D - 2 saturošo šūnu skaits visu eksperimenta dzīvnieku grupu nierēs bija statistiski atšķirīgs ($z = 2,916$; $p = 0,004$) un tam bija tendence palielināties: 0 - SPL grupā, 0,5 - DSPL grupā, 2 - VL grupā, 3 - KG. KG nierēs H β D- 2 relatīvais saturošo šūnu skaita daudzums bija lielāks nekā citu grupu (SPL, DSPL, VL) nierēs ($p < 0,05$) (109. att.).



109. attēls. HβD-2 ekspresējošo šūnu daudzums kontrolēs grupās, viltus laparotomiju, daļēju splenektomiju un splenektomiju pārcietušu eksperimentu žurku nierēs

Izmantojot Manna Vitnija (Mann Whitney) testu ieguva, ka **starp IL - 10 , TNFα un HβD - 2 saturošo šūnu skaitu SPL un DSPL grupās vidējiem rangiem (vietām pieaugošā kārtībā sakārtoti rindā) novēroja statistisku atšķirību**: Plaušās- HβD - 2 saturošo šūnu skaits ($z = 4,104$; $p = 0,001$), IL - 10 ekspresējošo šūnu skaits ($z = 3,070$; $p = 0,001$) un TNFα saturošo šūnu skaits ($z = 3,963$; $p = 0,001$). Aknās- HβD - 2 ekspresējošo šūnu skaits ($z = 3,873$; $p = 0,001$), IL - 10 saturošo šūnu skaits ($z = 4,194$; $p = 0,001$). Nierēs- HβD - 2 ekspresējošo šūnu skaits ($z = 4,359$; $p = 0,001$), IL - 10 saturošo šūnu skaits ($z = 3,943$; $p = 0,001$) un TNFα ekspresējošo šūnu skaits ($z = 3,873$; $p = 0,001$).

Izmantojot Manna Vitnija (Mann Whitney) testu ieguva, ka **starp IL - 10, TNFα un HβD - 2 saturošo šūnu skaitu SPL un VL grupās vidējiem rangiem novēroja statistisku atšķirību**: Plaušās- IL - 10 saturošo šūnu skaits ($z = 4,194$; $p = 0,001$), TNFα ekspresējošo šūnu skaits ($z = 4,102$; $p = 0,001$). Aknās- HβD - 2 saturošo šūnu skaits ($z = 3,794$; $p = 0,001$), IL - 10 ekspresējošo šūnu skaits ($z = 4,491$; $p = 0,001$), TNFα saturošo šūnu skaits ($z = 3,313$; $p = 0,001$). Nierēs- HβD - 2 saturošo šūnu skaits ($z = 3,359$; $p = 0,001$), IL - 10 ekspresējošo šūnu skaits ($z = 4,243$; $p = 0,001$) un TNFα saturošo šūnu skaits ($z = 3,573$; $p = 0,001$).

Izmantojot Manna Vitnija (Mann Whitney) testu ieguva, ka **starp IL - 10, TNFα un HβD- 2 saturošo šūnu skaitu SPL un KG grupās vidējiem rangiem (vietām pieaugošā kārtībā sakārtoti rindā) novēroja statistisku atšķirību**: Plaušās- HβD - 2 saturošo šūnu skaits ($z = 3,473$; $p = 0,001$), IL - 10 ekspresējošo šūnu skaits ($z = 4,194$; $p = 0,001$). Aknās- HβD - 2 saturošo šūnu skaits ($z = 4,192$; $p = 0,001$), IL - 10 ekspresējošo šūnu

skaits ($z = 4,194$; $p = 0,001$). Nierēs- H β D - 2 saturošo šūnu skaits ($z = 4,359$; $p = 0,001$), IL - 10 ekspresējošo šūnu skaits ($z = 4,264$; $p = 0,001$) un TNF α saturošo šūnu skaits ($z = 3,354$; $p = 0,001$).

Izmantojot Manna Vitnija (Mann Whitney) testu ieguva, ka **starp IL - 10 , TNF α un H β D - 2 saturošo šūnu skaitu DSPL un VL grupās vidējiem rangiem novēroja statistisku atšķirību**: Liesā- H β D - 2 saturošo šūnu skaits ($z = 3,685$; $p = 0,001$). Plaušās- H β D - 2 ekspresējošo šūnu skaits ($z = 4,359$; $p = 0,001$), IL - 10 saturošo šūnu skaits ($z = 3,354$; $p = 0,001$). Aknās- TNF α ekspresējošo šūnu skaits ($z = 4,359$; $p = 0,001$). Nierēs- H β D - 2 saturošo šūnu skaits ($z = 4,328$; $p = 0,001$).

Izmantojot Manna Vitnija (Mann Whitney) testu ieguva, ka **starp IL - 10 , TNF α un H β D - 2 saturošo šūnu skaitu DSPL un KG grupās vidējiem rangiem novēroja statistisku atšķirību**: Liesā- H β D - 2 saturošo šūnu skaits ($z = 3,588$; $p = 0,001$), TNF α ekspresējošo šūnu skaits ($z = 3,623$; $p = 0,001$). Plaušās- H β D - 2 saturošo šūnu skaits ($z = 4,359$; $p = 0,001$), IL - 10 ekspresējošo šūnu skaits ($z = 3,624$; $p = 0,001$), TNF α saturošo šūnu skaits ($z = 4,192$; $p = 0,001$). Aknās- H β D - 2 saturošo šūnu skaits ($z = 4,213$; $p = 0,001$), IL - 10 ekspresējošo šūnu skaits ($z = 4,142$; $p = 0,001$). Nierēs- H β D - 2 saturošo šūnu skaits ($z = 4,338$; $p = 0,001$), IL - 10 ekspresējošo šūnu skaits ($z = 4,428$; $p = 0,001$), TNF α saturošo šūnu skaits ($z = 4,359$; $p = 0,001$).

Izmantojot Manna Vitnija (Mann Whitney) testu ieguva, ka **starp IL - 10 , TNF α un H β D - 2 saturošo šūnu skaitu VL un KG grupās vidējiem rangiem novēroja statistisku atšķirību**: Liesā- TNF α saturošo šūnu skaits ($z = 4,472$; $p = 0,001$). Plaušās- H β D - 2 ekspresējošo šūnu skaits ($z = 4,359$; $p = 0,001$), TNF α saturošo šūnu skaits ($z = 3,359$; $p = 0,001$). Aknās- H β D - 2 ekspresējošo šūnu skaits ($z = 4,359$; $p = 0,001$), IL - 10 saturošo šūnu skaits ($z = 3,385$; $p = 0,001$) TNF α saturošo šūnu skaits ($z = 3,368$; $p = 0,001$). Nierēs- H β D - 2 ekspresējošo šūnu skaits ($z = 3,369$; $p = 0,001$), IL - 10 saturošo šūnu skaits ($z = 4,258$; $p = 0,001$) un TNF α saturošo šūnu skaits ($z = 4,359$; $p = 0,001$).

IL-10 un TNF α (IL-10 / TNF α) savstarpējā attiecība (52. tab., skat. pielikumu).

Analizējot IL – 10 / TNF α attiecību liesā konstatēja, ka tā starp grupām statistiski ticami neatšķīrās ($p > 0,05$). Attiecība palielinājās proporcionāli liesas audu daudzumam, DSPL grupā - 0,7; VL grupā - 0,8; KG – 1,0.

Vislielākā IL - 10/ TNF α attiecība bija SPL grupas plaušās - 18,1 un tā statistiski ticami atšķīrās no pārējo grupu eksperimenta dzīvnieku plaušām (DSPL – 1,2; VL – 1,0; KG – 10,0) ($p < 0,05$). Līdzīgi arī SPL grupas aknās IL – 10 / TNF α attiecība, salīdzinot ar citām grupām, bija vislielākā – 8,4 (DSPL – 5,0; VL – 3,3; KG – 3,0) un

tā statistiski ticami atšķirās no pārējo grupu aknām ($p < 0,05$). Interesanti, ka IL – 10 / TNF α attiecība SPL un KG nierēs statistiski neatšķirās (SPL – 3,9; KG – 4,0) ($p > 0,05$).

Salīdzinot DSPL un VL grupas konstatēja, ka nierēs IL – 10 / TNF α attiecība bija vienāda bez statistiskas atšķirības ($p > 0,05$). DSPL grupas plaušās IL – 10 / TNF α attiecība bija 1,2, bet VL grupas plaušās - 1,0 tās savstarpēji statistiski neatšķirās ($p > 0,05$). Salīdzinot IL – 10 / TNF α attiecību DSPL un VL dzīvnieku aknās, konstatēja, ka **IL – 10 / TNF α attiecība statistiski ticami ($p < 0,05$) lielāka bija DSPL žurkām – 5,0, nekā VL žurkām, kurām tā bija mazāka - 3,3.**

IL – 10 / TNF α attiecība KG plaušās bija 10 un salīdzinot ar DSPL un VL tā bija desmit reizes lielāka (DSPL – 1,2; VL – 1,0) taču gandrīz desmit reizes mazāka kā SPL grupā (18,1).

9. DISKUSIJA

Liesas audu nozīme organisma imunoloģisko procesu noritē mūsdienās vēl nav pilnībā izpētīta. Vairākas grupas pētnieku aprakstījušas liesas audu dalību ne vien organisma paš aizsardzības procesos (cīņā ar infekciju), bet arī autoimūno procesu regulācijā (*Kimpel at al., 2003*). Neraugoties uz iespējamo PSS komplikāciju risku gan bērniem, gan arī pieaugušajiem liesas audu apjoma ķirurģiska samazināšana (splenektomija, daļēja liesas audu rezekcija) ir vienīgā mūsdienās zināmā hipersplenisma sindroma ārstēšanas metode. Augstāka PSS riska iespējamība ir bērniem, it īpaši līdz 2 gadu vecumam (PSS incidence variē no 1,45 līdz 24,8%). Tādējādi daudzās pasaules valstu universitāšu bērnu ķirurģijas klīnikās hipersplenisma pacientu ārstēšanā pielieto liesas audu saglabājošas operācijas, bet splenektomiju veic tikai galējas nepieciešamības gadījumā (asiņošana liesas traumas gadījumā, ja liesas audu saglabājoša operācija nav tehniski iespējama) (*Price at al., 2007*). Noteicot antivielu titru organismā pacientiem pēc splenektomijas, *Livingston* un *Grikscheitet* konstatēja, ka pacientiem, kuriem veikta splenektomija, antivielu titrs ir gandrīz 10 reižu zemāks nekā pacientiem, kuriem splenektomija nav veikta (*Livingston et al., 1983; Grikscheitet al., 2008*). Pasaulē hipersplenisma pacientu ārstēšanai izstrādātas dažādas liesas audu saglabājošas operācijas, kuru mērķis ir reducēt hipersplenisma sindroma parādības un vienlaikus pasargāt pacientu no iespējamā PSS. Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā lieto DLAE, kuras mērķis ir reducēt liesas audu apjomu, cerot, ka saglabātā orgāna daļa spēs pilnvērtīgi iesaistīties organisma imunoloģiskajos procesos un pasargās pacientu no PSS. Svarīgi ir noskaidrot, cik daudz liesas audu nepieciešams atstāt imūnsistēmas līdzsvara saglabāšanai, kura veidošanā liesai ir liela nozīme. Diemžēl

mūsdienās veiktie pētījumi pilnībā nesniedz atbildes par liesā notiekošo imūno procesu norisi. Jādomā, ka organisma imūnatbildes veidošanā nozīme ir arī vecumam, dzimumam, iedzimtībai un pat diētai (*Torres et al., 2005; Pratl et al., 2008*). *Shatz* ar līdzautoriem, kā arī *Musher* ar līdzautoriem apraksta paaugstinātu PSS riska iespējamību pacientiem ar nelielu imūno pieredzi un nenobriedušu imūnsistēmu, kuras dēļ antivielu izstrāde pret iekapsulētiem mikroorganismiem nav pilnībā notikusi (*Shatz, 2005; Musher et al., 2005*).

Par ļoti svarīgu posmu pacientu sagatavošanai pirms liesas audu apjoma reducējošām operācijām tiek uzskatīta profilaktiskā vakcinācija, kuru parasti veic visiem hipersplenisma sindroma slimniekiem pirms DLAE. *Kuranga* ar līdzautoriem apraksta profilaktiskās vakcinācijas nozīmi pirms splenektomijas, secinot, ka antivielu izstrāde organismā, veicot profilaktisko vakcināciju pēc splenektomijas, ir vairākreīžu zemāka nekā, tad, ja profilaktisko vakcināciju izdara 3-4 nedēļas pirms splenektomijas (*Kuranga et al., 2006*). Neraugoties uz to, vairākas pētnieku grupas ziņo par profilaktiskās vakcinācijas, kā arī preventīvās antibakteriālās terapijas nepietiekamu efektivitāti PSS profilaksē. Diemžēl gan profilaktiskā vakcinācija, gan preventīvā antibakteriālā terapija mūsdienās ir vienīgie profilaktiskie līdzekļi, kurus pacientam var piedāvāt liesas audu apjoma reducējošas operācijas gadījumā (*Torres et al., 2005; Kuranga et al 2006*). Vakcināciju ieteicams veikt arī tādēļ, ka nav zināms vai atlikusī liesas audu daļa spēs pilnvērtīgi iesaistīties organisma imūnsistēmas darbībā. Pēc katras ķirurģiskas iejaukšanās iespējamās septiskas komplikācijas, kuru dēļ var būt nepieciešama splenektomija. Vairāki pētnieki atzīmē, ka eksperimenta dzīvniekiem ar reducētiem liesas audiem dzīvildzes rādītāji ir tādi paši kā kontrolgrupas žurkām, ja pirms infekciju izraisošā aģenta ievades dzīvniekiem veic profilaktisko vakcināciju un uzsāk antibakteriālo terapiju (*Offenbartl et al., 1986; Linuma et al., 1989; Torres et al., 2005*). *Pratl* ar līdzautoriem norāda, ka veicot daļēju liesas audu rezekciju, vismaz 30-50% liesas audu ir jā saglabā, lai tie pilnvērtīgi varētu iesaistīties organisma imūnprocesu norisē (*Pratl et al., 2008*).

Liesas audu imūnfunkcijas pētīšanai *Streptococcus pneumoniae* gadījumā promocijas darba ietvaros tika veikts eksperiments ar laboratorijas dzīvniekiem. Lai eksperimentu maksimāli pietuvinātu realitātei, tika izvēlētas jaunas laboratorijas žurkas, kuru vidējais svars un vecums atbilst 1/3 no pieaugušas žurkas svara un vecuma (pieaugušu dzīvnieku svars sasniedz vidēji 350 gramu, dzīves ilgums - 3 gadus). Analizējot pieejamās literatūras avotu datus netika atrasta neviena publikācija, kurā tiktu veikta kompleksa IL-10, TNF α , H β D-2 un šūnu apoptozes izpēte laboratorijas žurku parenhimatozajos orgānos.

Parasti pētījumos ar dzīvniekiem tiek izmantoti pieaugušie eksperimenta dzīvnieki ar svaru aptuveni 350 gramu (*Deng et al., 2004; Simovart et al., 2006*).

Ņemot vērā to, ka nav zināms, kāds ir IL-10, TNF α , H β D-2 un šūnu apoptozes relatīvais daudzums veselu 3-4 mēnešus jaunu laboratorijas žurku parenhimatozajos orgānos, par ļoti svarīgu jāuzskata *Streptococcus pneumoniae* pārcietušu eksperimenta dzīvnieku imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas datu salīdzināšana ar kontrolgrupas (veselajiem) dzīvniekiem.

Izvērtējot pētījuma rezultātus, jāņem vērā, ka eksperimenta žurkas dzīvo laboratorijā, t.i. apstākļos, kuri ir tuvi steriliem, un tas nozīmē, ka dzīvnieku imūnā pieredze ir limitēta un iespējams antivielu izstrāde pret iekapsulētiem mikroorganismiem eksperimenta dzīvnieku organismā nav notikusi. Varbūt nozīme ir tikai žurku vecumam un imūnsistēmas brieduma pakāpei. Iespējams promocijas darba ietvaros veiktā pētījuma rezultāti būtu atšķirīgi, ja eksperimentā izmantotu jaunākas žurkas, piemēram, 1-1,5 mēnešus vecas un aptuveni 50 gramu smagus žurku mazuļus. Jāņem vērā apstākļi, ka darbs ar tik mazām eksperimenta žurkām ir ļoti apgrūtināts. To pierāda fakts, ka eksperimenta veikšanai ar 100 gramu smagām žurkām bija nepieciešams izstrādāt īpašu anestēzijas metodi. Iespējams 50 gramu smagu eksperimenta dzīvnieku vispārējās anestēzijas metodika būtu vēl komplicētāka. Jāņem vērā arī tas, ka laparotomijas laikā 100 gramu smagajām žurkām bija tendence zaudēt ķermeņa temperatūru, tādēļ tās nepārtraukti bija jāsilda. Mazāka svara eksperimenta dzīvnieku sildīšanai būtu nepieciešams speciāls aprīkojums, kāds Latvijas dzīvnieku vivārijos nav pieejams. Žurku mazuļu izmantošanu eksperimentā apgrūtina arī dzīvnieku asinsvadu mazais diametrs, ko eksperimenta laikā pierādīja nepieciešamība sildīt dzīvnieka asti, lai asinsvadu palielināšanās nodrošinātu *Streptococcus pneumoniae* ievadi astes vēnā. Intravenozai injekcijai izmantoja mazākā izmēra venozo katetru (tādu izmanto jaundzimušajiem stacionāra intensīvās terapijas nodaļās). Uzsākot eksperimentālo pētījumu, tika arī izvērtēts, kuru *Streptococcus pneumoniae* kultūras ievades ceļu žurkām izvēlēties. Analizējot pieejamās literatūras datus, jāsecina, ka infekcijas iekļuves vārti organismā PSS saslimšanas gadījumā vēl nav pilnīgi izpētīti. Vairākas grupas pētnieku apraksta gaisa pilienus infekcijas ceļu, kas varētu būt PSS pamatā. Tādējādi eksperimenta dzīvniekus inficē ar *Streptococcus pneumoniae*, izmantojot baktēriju inhalācijas vai arī žurkai, esot vispārējā anestēzijā, sepses ierosinātāju ievada tieši trahejā. Atsevišķos pētījumos eksperimenta dzīvniekus PSS imitācijas nolūkos inficē intraperitoneāli (*Eskitürk et al., 1995*). Zināms, ka starpšūnu telpā atrodošos antigēnus uztver reģionālie limfmezgli, bet antigēnus, kas iekļuvuši caur elpceļiem vai gastrointestinālo traktu, uztver lokālie limfmezgli vai limfoepiteliālie orgāni. Asinīs cirkulējošos antigēnus uztver liesa, kurā arī notiek organisma imūnatbildes reakcijas (*Kimura et al., 2002; Pratl et al., 2008; Zhu et al., 2008*). Tieši šī apstākļa dēļ eksperimentā tika izmantots intravenozais dzīvnieka

inficēšanas ceļš, kurš eksperimenta gaitu padarīja sarežģītāku - vienādu eksperimenta rezultātu iegūšanai ļoti svarīgi ir precīzi ievadīt *Streptococcus pneumoniae* kultūru tieši vēnā nevis zemādā. Ņemot vērā iepriekšminēto, 3–4 mēnešu vecas un 100 gramu smagas eksperimenta žurkas bija iespējami mazākie dzīvnieki, kādus varēja izmantot pētījumā.

Analizējot eksperimenta dzīvnieku mirstības rādītājus, uzskatāmi redzams, ka SPL pārcietušajām žurkām dzīvildze bija vismazākā, pirmajās 3 dienās nomira visas žurkas. DSPL grupā dzīvildze bija lielāka - pirmajās 3 dienās nomira tikai 10% dzīvnieku, bet lielāko mirušo žurku skaitu (60%) novēroja 5. dienā. Līdzīgus pētījumu rezultātus ir ieguvuši arī daudzi citi pētnieki, kuri izvērtējuši ne vien izdzīvotību pēc dažādu sepsi veicinošu faktoru (*Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*) intravenozas vai intranazālas ievades, bet arī baktēriju klirensu perifērajās asinīs. Novērots, ka labākos izdzīvotības rādītājus un zemāko baktēriju klirensu iegūst žurkām ar lielāko saglabāto liesas audu fragmentu (Inuma et al., 1992; Torres et al., 2005). Promocijas darba pētījumā liesas audos konstatē izteikti augstāku defensīna, IL-10 un TNF α relatīvo daudzumu nekā citos parenhimatozajos orgānos. Tas apliecina liesas audu nozīmi organisma imūnās aizsardzības mehānismu norisē. Vairākos pētījumos, analizējot SPL žurku augsto mirstību pēc *Streptococcus pneumoniae* izraisītas sepses, tiek secināts, ka aknu un liesas retikuloendoteliālo šūnu fagocitārā darbība ir atšķirīga, kas varētu būt par iemeslu imūnsistēmas disbalansam splenektomiju pārcietušajiem dzīvniekiem (Torres et al., 2005). Lai gan dzīvildzes un mirstības rādītāji DSPL grupā bija augstāki nekā SPL grupā, tomēr mirstība DSPL grupā liekas pārsteidzoši augsta. Analizējot pieejamās literatūras datus pirms eksperimenta uzsākšanas, radās pārlicība, ka eksperimenta žurkām ar 1/3 no liesas audiem, izdzīvotības rādītāji būs augstāki. Diemžēl mirstība SPL un DSPL grupā atšķīrās negaidīti maz (100% mirstība SPL grupā, 90% DSPL grupā). Var izteikt pieņēmumu, ka iespējams DSPL grupā mirstība vairāk atšķirtos, ja dzīvnieki pirms *Streptococcus pneumoniae* ievades būtu saņēmuši profilaktisko vakcināciju un preventīvu antibakteriālo terapiju, kura tiktu turpināta vairākas dienas pēc sepses izraisīšanas. To varēja realizēt, ieviešot vēl divas eksperimenta dzīvnieku grupas (piekto un sesto), kurām veiktu SPL un DSPL, bet pirms *Streptococcus pneumoniae* ievades uzsāktu profilaktisko vakcināciju un preventīvu antibakteriālo terapiju. Pētot antibakteriālās terapijas efektivitāti splenektomiju un liesas audu autotransplantāciju pārcietušām žurkām, Eskiürk izsaka varbūtību, ka aknu dalība retikuloendoteliālajā sistēmā varētu kompensēt liesas audu trūkumu, taču nepieciešama adekvāta antibakteriālā terapija (Eskiürk et al., 1995). Iespējams DSPL grupas žurku dzīvildzi ietekmēja arī tas, ka laiks (10 nedēļas no operācijas, līdz *Streptococcus pneumoniae* sepses izraisīšanai) bija pārāk īss, lai liesas atlieka varētu

pietiekami reģenerēt. *Scher* un *Muftuogly* ar līdzautoriem pētījis liesas audu reģeneratorās spējas, konstatējuši, ka vairāku mēnešu laikā pēc liesas traumatiska bojājuma, kā arī daļējas rezekcijas, novērota liesas ataugšana un filtrējošo funkciju atjaunošanās. *Anderson*, *Offenbartl* un *Scher* ar līdzautoriem apraksta *Streptococcus pneumoniae* ievadi eksperimenta dzīvniekam 4 līdz 5 nedēļas pēc operācijas (*Scher et al., 1982; Offenbartl et al., 1986; Anderson et al., 1987; Muftuogly et al., 2000*). Izstrādājot promocijas darbā iekļauto eksperimentālo pētījumu, tika nolemts vadīties pēc iepriekšminēto autoru pieredzes un *Streptococcus pneumoniae* kultūru ievadīt eksperimenta žurkām 1 mēnesi pēc operācijas. Pārbaudot eksperimentam paredzēto *Streptococcus pneumoniae* tīrkultūru, konstatēja, ka tā ir nederīga, jo neviena no testa žurkām, kuras nebija iekļautas pētījumā pēc *Streptococcus pneumoniae* ievades, nesaslima. Tādējādi *Streptococcus pneumoniae* injekcija eksperimenta dzīvnieku astes vēnā tika atlikta. To izdevās veikt tikai 10 nedēļas pēc eksperimentālo operāciju veikšanas. Līdz ar to eksperimentā DSPL pārcietušajām žurkām bija dots ilgāks laiks, lai atveseļotos, iespējams notika arī liesas ataugšana, ko tehnisku iemeslu dēļ nebija iespējams noteikt (operāciju veica dziļi vēdera dobumā un saglabāto liesas atlieku nebija iespējams nosvērt). Katrā ziņā tas varēja ietekmēt pētījuma rezultātus. Varbūt dzīvildzes rādītāji pēc *Streptococcus pneumoniae* ievades 4.-5. nedēļā pēc operācijas DSPL grupā būtu vēl zemāki. *Anderson* ar līdzautoriem ziņo, ka liesas audi pēc *a. lienalis* nosiešanas, kas veikta sakarā ar vēdera dobuma traumu, ir tendence atjaunoties 6 mēnešu laikā (*Anderson et al., 1987*). Liesas audu ataugšanu eksperimenta dzīvniekam 4 mēnešus pēc liesas audu autotransplantācijas *omentum majus* apraksta *Markques* ar līdzautoriem (*Markques et al., 2003*). *Iinuma* ar līdzautoriem apraksta liesas audu ataugšanu eksperimenta žurkai 6, 8, un 16 nedēļas pēc liesas audu autotransplantācijas *omentum majus*. Autori secina, ka 8 nedēļas pēc operācijas iespējams atšķirt balto pulpu no sarkanās, bet 16. pēcoperācijas nedēļā autotransplantāta audi atgādina veselus liesas audus (*Iinuma et al., 1992*). Svarīga nozīme ir saglabātajam liesas audu daudzumam. Jo vairāk liesas audu saglabā operācijas laikā, jo tie pilnvērtīgāk reģenerē un histoloģiski mazāk atšķiras no veselas liesas audiem (*Iinuma et al., 1992; Markques et al., 2003*). Pamatojoties uz iepriekšminēto, par ļoti svarīgu promocijas darba pētījuma sastāvdaļu uzskatāma dažāda apjoma DLAE efektivitātes izvērtēšana PHS un ISA hipersplenisma pacientiem. *Sato* ar līdzautoriem un *Brandt* ar līdzautoriem apraksta, ka labākus hipersplenisma sindroma ārstēšanas rezultātus iegūst, ja DLAE veic vismaz 70% apjomā (*Brandt et al., 1989; Sato et al., 2000*). Līdzīgu atradni konstatējām promocijas darba ietvaros veiktā pētījuma laikā. Analizējot trombocītu skaita daudzumu PHS pacientiem pēc DLAE, konstatēja, ka rezultāti ir labāki, veicot DLAE 80–90% apmērā (1

līdz 8 gadu laikā nenovēroja nevienu hipersplenisma recidīvu). Nedaudz sliktāki rezultāti bija grupā, kurā DLAE veica 60–80% apjomā (1 pacientam novēroja hipersplenisma recidīvu, bet 2 pacientiem hipersplenisma korekcija nebija pietiekama). Izvērtējot rezultātus, jāņem vērā, ka grupā, kur DLAE veica 80-90% apmērā, bija tikai 3 slimnieki, bet grupā, kur DLAE veica 60–80% apjomā, bija 10 slimnieku. Līdzīgu atradni konstatēja ISA pacientiem, kur labākos rezultātus ieguva, veicot DLAE 80–95% apjomā. Ņemot vērā to, ka liesas audi labāk reģenerējas, ja operācijas laikā tos saglabā lielākā apjomā, uzskatām, ka DLAE 95% apjomā varētu būt par lielu.

Vairāki zinātnisko rakstu autori atzīmē, ka ir ļoti svarīgi, lai liesai saglabātu pietiekamu asinsriti. Tikai optimālas liesas audu arteriālo asiņu caurteces gadījumā orgāns spēj veikt svarīgo asins filtra funkciju (*Scher et al., 1982; Muftuogly et al., 2000*). DLAE priekšrocība ir tā, ka liesas asinsvadu arhitektonikas izpēte angiogrāfijas kontrolē iespējama pirms embolizācijas veikšanas. Tas ļauj izvērtēt saglabātās liesas daļas asinsriti. Embolizāciju veic, ievadot, liesas artērijas zaros embolizējamo materiālu pakāpeniski, tādēļ iespējams diezgan precīzi izvēlēties infarkta apjoma lielumu. Atsevišķi autori atzīmē, ka, lai saglabātais liesas fragments spētu pilnvērtīgi veikt asins filtra un imūno funkciju, tam jābūt labi vaskularizētam un tā lielumam vajadzētu būt vismaz 30-50% apjomā no veselas liesas audiem (*Scher et al., 1982*). Diemžēl DLAE 20-35% apjomā nedeva gaidītos rezultātus. Klīniskā prakse pierādīja, ka minētais liesas audu infarkta lielums ir par mazu un biežāk iespējami recidīvi. Veicot DLAE 80-90% apjomā rezultāti ir labāki, bet šai gadījumā jācer uz iespējamu liesas audu reģenerāciju, kas veicinātu imūnās funkcijas uzlabošanos. Tomēr minētajā saskatāma pretruna - liesas audu ataugšana var veicināt hipersplenisma sindroma recidīvu. Šā apstākļa dēļ promocijas darba ietvaros veikto eksperimentālo operāciju uzdevums bija rezecēt maksimāli iespējamo liesas audu daudzumu, un saglabāt apasiņošanu atlikušajam liesas fragmentam. Trešdaļa (ar savu asinsriti) bija mazākais liesas audu fragments, ko eksperimentālo operāciju laikā izdevās saglabāt. Diemžēl eksperimentālo operāciju laikā žurkām veikt angiogrāfiju nebija iespējams, jo vivārija laboratorijā tā nebija pieejama. Tādēļ par eksperimenta dzīvnieku liesas audu apasiņošanu var spriest netieši, vadoties pēc autopsijas atradnes un IMH izmeklēšanas datiem. Autopsijā visām žurkām pēc DSPL konstatēja sārtus un labi apasiņotus liesas fragmentus, bet imūnhistoķīmisko pētījumu laikā novēroja, ka IL-10, TNF α un H β D-2 daudzums liesas audos žurkām pēc DSPL un VL statistiski neatšķiras.

Pētījumā ietvertās operācijas ar eksperimentu žurkām veica iespējami atraumatiski sterilos apstākļos: lietoja vienreiz lietojamo operācijas veļu, materiālu un sterilus ķirurģiskos instrumentus. Operācijās lietoja šuvju materiālu, kādu izmanto ķirurģijas klīnikā

jaundzimušo ķirurģiskās operācijās. Žurkas tika operēts saudzīgi, izmantojot elektrokoagulāciju. Tas deva vēlamu rezultātu. Nevienam no operētajiem dzīvniekiem nebija pēcoperācijas komplikāciju – asiņošanas vai brūces sastrutošanas. *Morales* ar līdzautoriem ziņo par augstu pēcoperācijas mirstību eksperimenta žurkām pēc dažādā apjomā (25, 50, 75%) veiktas liesas rezekcijas un liesas audu autotransplantācijas lielajā taukplēvē (*omentum majus*). Autors elektrokoagulāciju neizmantoja, bet tās vietā asinsvadu un liesas audu rezekciju veica, audus ligējot ar roku (*Morales et al., 1990*). Neskatoties uz iespējami saudzīgo operāciju tehniku gaismas mikroskopijas rezultātu atradne DSPL pārcietušu žurku liesas audos norāda uz saistaudu iesaistīšanu un praktiski pilnīgu baltās pulpas izzušanu (39. attēls, pielikums). Līdzīgu histoloģisko atradni liesas audos pēc *a. lienalis* ligēšanas, liesas audu autotransplantācijas lielajā taukplēvē un DSPL konstatēja arī citi pētnieki (*Yoo et al., 1992; Marques et al., 2004*). Iespējams, ka iepriekšminēta mikroskopiskā atradne liesas audu fragmentos nav saistīta ar *Streptococcus pneumoniae* izraisīto sepsi, bet gan ar liesas fragmentu operācijas traumu. Saistaudu iesaistīšanu liesas audos varēja radīt arī elektrokoagulācijas radītās sekas. Par saistaudu iesaistīšanu liesas audos operācijas traumas rezultātā liecina tas, ka VL grupas dzīvnieku liesas paraugu pārskata griezumos redzama baltā pulpa bez aktivācijas pazīmēm. Imitējot liesas traumu žurkai, pēc kuras dzīvniekus inficēja ar *Streptococcus pneumoniae* un *Haemophilus influenzae* kultūru, *Karp* ar līdzautoriem secinājis, ka rētaudu klātbūtne liesas audos nebija ietekmējusi tās filtrējošo funkciju (*Karp et al., 1989*). Izvērtējot eksperimenta laikā iegūto IMH izmeklējumu rezultātus, konstatējām, ka IL-10, TNF α , H β D-2 un šūnu apoptozes atšķirības dzīvnieku grupām nebija tik krasas, kādas tās tika gaidītas pirms eksperimenta, tomēr tās bija statistiski atšķirīgas. Ņemot vērā to, ka pieejamās literatūras avotos neatradām nevienu pētījumu, kurā būtu kompleksi vērtēti IL-10, TNF α , H β D-2 un apoptotisko šūnu skaits 3–4 mēnešus vecu eksperimenta žurku parenhimatozajos orgānos, pētījuma rezultātu izvērtēšana ir visai sarežģīta.

Morales ar līdzautoriem izsaka varbūtību, ka visi parenhimatozie orgāni kalpo asinīs nokļuvušo baktēriju uztveršanai (filtrēšanai) cīņā ar sepsi un liesas audu daudzumam pētījuma rezultātu iznākumā nav noteicošās nozīmes (*Morales et al., 1990*).

Nosakot relatīvos IL-10 daudzumus eksperimenta dzīvnieku parenhimatozajos orgānos, konstatējām, ka SPL grupas dzīvnieku parenhimatozajos orgānos tie bija lielāki nekā pārējās grupās. Datu statistiskajā analīzē bija redzams, ka IL-10 saturošo šūnu skaits plaušās, aknās un nierēs ir statistiski ticami augstāks nekā TNF α un H β D-2 saturošo šūnu skaits. Tas norāda, ka liesas audu trūkums nav ietekmējis pretiekaisuma citokīna IL-10 izdalīšanās daudzumus SPL dzīvnieku parenhimatozajos orgānos. Iespējams tā

paaugstināšanās SPL dzīvnieku grupā ir kompensatora organisma imūnatbildes reakcija uz *Streptococcus Pneumoniae* radīto iekaisumu liesas trūkuma dēļ. Pētot IL-10 daudzumus eksperimenta dzīvniekiem Carrillo-Vico, konstatējis, ka liesa nav lielākais IL-10 producēšanas centrs (Carrillo-Vico et al., 2005). Analizējot pieejamo literatūru varam secināt, ka vairāku autoru pētījumi norāda uz Kupfera šūnu īpašo lomu gan IL-10, gan arī TNF α sintezēšanas procesā. Kurachi ar līdzautoriem pētot, Kupfera šūnu spēju mainīt IL-10 līmeni dzīvniekiem pēc daļējas aknu rezekcijas, ievadot *Escherichia coli* endotoksīnu, konstatēja, ka izdzīvotības rādītāji uzlabojās dzīvniekiem, kuriem daļēju aknu rezekciju kombinēja ar splenektomiju un Kupfera šūnu blokādi ar *Gadolinium chloride*. Dzīvniekiem, kuriem pēc hepatektomijas veica endotoksīna ievadi un Kupfera šūnu blokādi bez splenektomijas, izdzīvotības rādītāji bija vēl labāki. Autori atzīmē Kupfera šūnu un liesas audu ciešo sadarbību iekaisuma procesu regulācijā, kā arī Kupfera šūnu spēju mainīt liesas IL-10 produkciju, kā arī IL-10 un TNF α attiecības īpašo nozīmi: jo tā ir augstāka, jo izdzīvotības rādītāji zemāki (Kurachi et al., 2003). Promocijas darbā ietvertajā pētījumā ar eksperimenta dzīvniekiem, analizējot IL-10 un TNF α attiecību, konstatējām līdzīgu sakarību: SPL grupas žurkām plaušu audos tā bija 18,1, kas gandrīz divas reizes pārsniedza KG IL-10 un TNF α attiecību (10,0), VL grupas dzīvnieku aknās tā bija tikai 3,3, bet DSPL grupas žurkām 5,0. Līdzīga atradne bija arī plaušās un nierēs. Analizējot SPL grupas dzīvniekiem IL-10 un TNF α attiecību, konstatējām, ka tā ir mainījies uz paaugstinātā relatīvā IL-10 daudzuma un samazinātā TNF α relatīvā daudzuma rēķina. 2. pielikuma 6. tabulā redzams, ka relatīvais TNF α daudzums DSPL un VL grupas dzīvniekiem ir lielāks nekā SPL grupas dzīvniekiem. Kaur nosakot IL-10 un TNF α attiecību sirds muskulī, konstatēja, ka normalizējot IL-10 un TNF α attiecību uzlabojas arī sirds funkcija (Kaur et al., 2008). Atsevišķos pētījumos konstatēts, ka izteikti paaugstinātais citokīna IL-10 līmenis var kļūt organismam kaitīgs. Van der Sluijs et al. (2004) apraksta IL-10 neitralizācijas terapijas nozīmi sekundāras *Streptococcus pneumoniae* infekcijas gadījumā, kad žurku izdzīvotība uzlabojās, samazinot IL-10 līmeni organismā. Līdzīgu sakarību apraksta van der Poll et al. (1996), kurš, pētot IL-10 lomu organisma imūnās aizsardzības mehānismos novēroja, ka IL-10 neitralizācijas terapija uzlaboja eksperimenta dzīvnieku izdzīvotību *Streptococcus pneumoniae* izraisītas elpceļu saslimšanas gadījumā.

Visaugstāko TNF α saturošo šūnu skaitu novēroja liesas audos, kas varētu apstiprināt liesas audu augsto aktivitāti organisma aizsardzības procesos *Streptococcus pneumoniae* izraisītas sepses gadījumā. Tomēr, lai to pierādītu nepieciešami turpmāki pētījumi. Izvērtējot IL-10, TNF α un H β D-2 daudzumu visu grupu dzīvnieku liesā (KG, VL, DSPL),

konstatēja, ka tie statistiski neatšķiras un liesā tie ir lielāki, nekā citos parenhimatozajos orgānos. Minētā atradne varētu liecināt par liesas audu aktivitāti imūnās aizsardzības mehānismu norisē. Interesanti, ka citokīnu un H β D-2 saturošo šūnu skaits KG bija tikpat liels kā žurkām, kurām izraisīja sepsi, ievadot *Streptococcus pneumoniae* kultūru. Jādomā, ka liesas audi kalpo kā sava veida IL-10, TNF α un H β D-2 krātuve. Līdzīgu varbūtību izsaka *Kimpel et al. (2003)* pēc mākslīgi izraisīta poliartrīta, ievadot eksperimenta žurkai intraperitoneāli peptoglikāna polisaharīda šķīdumu. Pētnieki negaidīti konstatēja, ka splenektomiju pārcietušajām žurkām poliartrīta pazīmes gan klīniski, gan histoloģiski ir mazāk izteiktas nekā dzīvniekiem ar veselu liesu. Autori secināja, ka liesa ir pielīdzināma lielam rezervuāram, kuras ekstirpācijas gadījumā tiek izmainīta organisma imūnšūnu aktivācija.

Analizējot TNF α saturošo šūnu daudzumus plaušās, tika konstatēts, ka DSPL un VL grupas dzīvniekiem tie bija visaugstākie un statistiski ticami atšķīrās no KG un dzīvniekiem, kam veica SPL. Nepieciešami vēl papildu pētījumi, kuri palīdzētu precīzāk izskaidrot citokīna regulācijas mehānismus *Streptococcus pneumoniae* izraisītas sepSES gadījumā. *Savas et al. (2003)* pētot TNF α daudzumu žurkām ar akūtu plaušu iekaisumu, bloķējot Kupfera šūnas aknās un veicot splenektomiju, novēroja, ka Kupfera šūnu blokāde kavē iekaisuma procesu plaušās. Autori secināja, ka liesa un aknu Kupfera šūnas ir svarīgi organisma mononukleārās sistēmas komponenti, starp kuriem pastāv stingri noteikta mijiedarbība. Kupfera šūnu darbība var izmainīt ne vien TNF α , bet arī IL – sintēzes līmeni organismā.

Izvērtējot TNF α daudzumus aknās, konstatēja, ka tie statistiski ticami neatšķiras. Minēto atradni varētu izskaidrot divējādi: 1) iespējams, ka *Streptococcus pneumoniae* sepse nav ietekmējusi citokīna produkciju; 2) varbūt retikuloendoteliālās sistēmas darbības rezultātā TNF α saturošo šūnu daudzums palicis nemainīgs.

Izvērtējot H β D-2 daudzumu eksperimenta dzīvniekiem, jāsecina, ka visvairāk H β D-2 saturošo šūnu novēroja liesā, tomēr arī KG plaušās, aknās un nierēs H β D-2 ekspresējošo šūnu daudzums bija lielāks, nekā citu grupu dzīvniekiem. Iespējams sepSES dēļ H β D-2 regulācija tika izjaukta, bet, lai to apstiprinātu nepieciešami papildu pētījumi. *Lee et al. (2004)* apraksta H β D-2 aktivitāti pret *Streptococcus pneumoniae*. H β D-2 sekrēcijas nozīmi gļotādās kopējās imūnsistēmas stabilizācijā apraksta citi autori (*Sigh et al., 1998; Yuang et al., 2002*). *Chong*, kā arī *Mendez-Samperio* pētot H β D-2, atzīst, ka tā regulācija imūnprocesu ietvaros vēl joprojām ir maz izziņāta (*Chong et al., 2008; Mendez-Samperio et al., 2008*). Veicot pētījumus ar dzīvniekiem, lai noteiktu H β D-2 lomu organisma imūno procesu norisē *Chong* ar līdzautoriem paredz, ka nākotnē izdosies radīt defensīna terapiju,

kas varētu darboties divējādi: 1) stimulējot endogēnā defensīna produkciju gļotādas virsmās; 2) eksogēni ievadot organismā defensīna preparātus (*Chong et al., 2008*).

Analizējot apoptozi eksperimenta dzīvnieku parenhimatozajos orgānos, konstatēja, ka tā ir vairāk izteiktāka nierēs nekā citos orgānos, tomēr bez statistiskas ticamības. Līdzīgu apoptozi novēroja VL un DSPL dzīvnieku plaušās. Ņemot vērā pieejamās literatūras datus, šos procesus pilnībā ir grūti izskaidrot, tomēr zināms, ka citokīnam TNF α piemīt antiapoptotiska darbība un iespējams tas piedalās arī apoptozes procesa regulācijā. Pētījumos konstatēts, ka apoptozes līmeni zarnu epitēlijā ietekmē dzelzs dekstrāna injekcijas, pēc kurām apoptoze ir vairāk izteikta tieši vecākajām žurkām. Jaunāku žurku zarnu epitēlijā apoptozi dzelzs dekstrāns ietekmēja daudz mazāk. Tādējādi pierādīts, ka sepsei nav izšķirošas nozīmes apoptozes veicināšanā jauniem dzīvniekiem, tomēr vecākiem dzīvniekiem sepse apoptozi var ietekmēt vairāk (*Javadi et al., 2004*). Citi pētnieki, eksperimentējot ar dzīvniekiem, konstatējuši, ka dzīvniekiem pēc mākslīgas septisko komplikāciju izraisīšanas pastiprināta apoptoze var samazināt dzīvildzi (*Iwata et al. 2003; Turnbull et al., 2004*). *Iwata* apraksta, ka apoptoze liesas audos lielā mērā atkarīga no mieloīdā diferenciacijas faktora izdales daudzuma organismā (*Iwata et al., 2003*). Tas vēlreiz apstiprina, ka imūnprocesu norise pēc splenektomijas sepSES gadījumā ir neskaidra. Tādēļ svarīgi ir izstrādāt liesu saglabājošas operācijas tehniku bērniem un analizēt tās iespējamās komplikācijas.

Klīniskajā pētījumā visiem tajā iekļautajiem pacientiem pēc DLAE novēroja postembolizācijas sindromu. Vairāku grupu pētnieki apraksta, ka postembolizācijas sindroma smagums (sāpes kreisajā paribē, hipertermija) lielā mērā ir atkarīgs no embolizācijai pakļauto liesas audu apjoma lieluma (*Shah et al., 1990; N'Kontchou et al., 2005*). Pacienta vispārējā stāvokļa atvieglošanai pētnieki iesaka veikt DLAE 20–30% apjomā. Autori uzskata, ka nepieciešamības gadījumā DLAE var veikt atkārtoti (*Hirai et al., 1987; Meral et al., 2000; Lee et al., 2007*). Analizējot promocijas darba ietvaros veiktā pētījuma datus, konstatējām, ka DLAE 20–35% apjomā ir nepietiekama. No četriem PHS pacientiem, diviem slimniekiem trombocītu skaits nepalielinājās līdz normas robežai. Citu grupu pacientiem, kuriem DLAE veikta 60–80% un 80–90% apjomā, ārstēšanas rezultāti bija labāki. Diezgan negaidīti konstatējām, ka postembolizācijas sindroma smagums ne vienmēr atkarīgs no DLAE laikā izraisītā liesas audu infarkta lieluma. Vairākiem pacientiem ar lielāku embolizēto liesas audu apjomu atsāpināšanas terapijas un hipertermijas ilgums bija īsāks, nekā pacientiem ar DLAE mazākā apjomā. Piemēram, pacientam Nr. 47 embolizācija tika veikta 20–35% apjomā, atsāpināšanas terapija ilga 14 dienu pēc DLAE, turpretim pacientam Nr. 19, kuram liesas audu embolizācija veikta

divreiz lielākā apjomā (60–80%), atsāpinašanas terapija ilga tikai 5 dienas pēc DLAE. Salīdzinot hipertermijas ilgumu, konstatējām, ka pacientam Nr. 47 pēc DLAE 20–35% apjomā, hipertermija ilga 10 dienu, bet pacientam Nr. 38 pēc DLAE 80–90% hipertermija ilga tikai 6 dienas. Līdzīgu atradni novēroja, analizējot stacionārā pavadīto laiku pēc DLAE. Piemēram, pacientam Nr. 37 DLAE tika veikta 20–35% apjomā, bet stacionārā viņš pavadīja 14 dienu, turpretim pacientam Nr. 29 DLAE tika veikta 60–80% apjomā, bet stacionārā slimnieks pavadīja tikai 8 dienas. Pētījuma rezultāti liecina, ka postembolizācijas sindroma izpausmju smagums nav atkarīgs tikai no DLAE laikā panāktā liesas audu infarkta lieluma. Vairākas grupas pētnieku atzīmē, ka liesai ir ne vien specifiskās imūnreakcijas veidošanas funkcija, bet arī rezervuāra funkcija. Liesa kalpo par noliktavu gan makrofāgiem, gan citokīniem (*Kimura et al., 2002; Zhu et al., 2008*). Tādu pašu atradni novēro arī promocijas darba eksperimentālajā pētījumā, kur visu grupu eksperimenta dzīvniekiem augstāko IL-10, TNF α un H β D-2 līmeni konstatēja tieši liesas audos. Tādējādi, iespējams, postembolizācijas sindroma pamatā ir ne vien aseptisks liesas audu iekaisums, bet arī zināms visas organisma imūnsistēmas „satricinājums”. Arī citi autori norāda uz liesas lomu autoimūno iekaisuma procesu regulācijā (*Kimpel et al., 2003*). Varētu izteikt pieņēmumu, ka liesas audu rezervuāra funkciju traucējuma gadījumā, citokīnu līmenis pēc DLAE ir paaugstināts ne vien asinīs, bet arī parenhimatozajos orgānos. Jādomā, ka tas var ietekmēt hipertermijas intensitāti pēc DLAE. Lai to apstiprinātu nepieciešami papildus pētījumi. Vairāki autori apraksta, ka liesas audi tūlīt pēc DLAE ir tūskaini, „paralizēti” un pildīti ar asinīm. Tas izskaidro sāpju sindromu pēc embolizācijas periodā (*Spigos et al., 1979; Yamauchi et al., 1994*).

Bērnu ķirurģijas klīnikā pirms promocijas darbā iekļautā pētījuma uzsākšanas uzskatījām, ka postembolizācijas sindroma izpausmju intensitāte galvenokārt ir atkarīga no liesas lieluma un embolizācijai pakļauto audu daudzuma. Tādējādi vairākiem pacientiem ar izteikti palielinātu liesu, baidoties no pārāk liela liesas audu infarkta radītām sekām (ilgstoša hipertermija, sāpes, liesas audu plīsums), atteicāmies no DLAE un veicām splenektomiju. Jādomā, ka tas tomēr nebija pareizi.

Analizējot pētījuma rezultātus (astoņu gadu laikā BKUS veiktas 30 DLAE), nevienā gadījumā netika novērota liesas audu ruptūra pēc DLAE. Par šādu iespējamību ziņo, piemēram, *Spigos* (*Spigos et al., 1979*). Vairāki citi autori, izmantojot DLAE hipersplenisma sindroma pacientu ārstēšanā, atzīmē, ka DLAE ir droša metode un nepieciešamības gadījumā to var arī atkārtot (*Ohmoto et al., 2006; Lee et al., 2007*). Neraugoties uz to, ka vairāki autori uzskata DLAE kā drošu metodi, tomēr procedūras laikā jāievēro tāda pati sterilitāte kā operāciju zālē. Johansons ar līdzautoriem strutaino

komplīkāciju profilaksei iesaka embolizējamo materiālu (polivinilalkohola daļiņas) pirms DLAE sajaukt ar kādu antibakteriālu līdzekli, piemēram, gentamicīnu (*Johansson et al., 1985*). Bet Brants ziņo, ka komplīkāciju risks pēc DLAE ir zemāks ja procedūru veic mazākā apjomā (20–40%) (*Brandt et al., 1989*). Promocijas darbā veiktajā pētījumā konstatējām, ka komplīkāciju biežums ne vienmēr atkarīgs no DLAE apjoma. Piemēram, PHS pacientam Nr. 17 (DLAE veikta 20–35% apjomā) novēroja septiskas komplīkācijas, resp. liesas audu abscesu. Turpretim citiem PHS hipersplenisma sindroma pacientiem ar daudz lielāku liesas audu infarktu (80–95% apjomā) septisko komplīkāciju nebija. Pacientam Nr. 17 pēc DLAE novēroja ilgstošu hipertermiju un sāpes kreisajā parībā, veicot dziļo vēdera dobuma orgānu palpāciju. Varbūtējs komplīkāciju iemesls ir DLAE laikā ienestā infekcija, kaut arī procedūra veikta sterilos apstākļos. Otrs iespējamais iemesls varētu būt mikrosfēru (0,1 mm - 0,125 mm diametrā) nepanesamība. 2002. gadā, kad pacientam veica DLAE, *Contour* mikrodaļiņas Latvijā vēl nebija pieejamas. Liesas audu abscesu ar tam sekojošām fibrinoza pleirīta parādībām novēroja arī ISA pacientam Nr. 11 (DLAE 60–80% apjomā). Lai samazinātu hipersplenisma sindroma recidīva iespēju (liesa saņem papildus asins apgādi no *a.a. gastricae breves*, kuras var atiet no liesas augšējā pola artērijas zara), slimniekam DLAE veica liesas artērijas augšējā pola un vidējos zaros, atstājot neskartu apakšējam polam pieejošo *a. lienalis*. Jādomā, ka liesas augšējā pola zarā veiktā DLAE varēja veicināt izsvīduma rašanos pleiras dobumā. Vairāki autori apraksta, ka DLAE liesas augšējā pola radītais diafragmas kairinājums var pastiprināt izsvīduma rašanos pleiras dobumā. Neraugoties uz to, vairāku grupu pētnieki atzīmē, ka liesas asinsrites anatomisko īpatnību dēļ DLAE liesas augšējā pola rajonā varētu būt efektīvāka (*Carlos et al., 1989; Yuamauchi et al., 1994; Sato et al., 2000; Petersons et al., 2002*). Pārdomas par komplīkāciju rašanos ISA pacientam Nr. 11 izraisa arī tas, ka deviņas dienas pēc DLAE bērnu apmierinošā stāvoklī izrakstīja mājās un tikai pēc 30 dienām slimniekam radās hipertermija un sūdzības par sāpēm kreisajā parībā. Iespējams, ka komplīkāciju rašanos veicināja DLAE laikā izjauktā liesas rezervuāra funkcija, kuras dēļ citos parenhimatozajos orgānos (plaušās, aknās, nierēs) un asinīs palielinājās citokīnu un defensīnu līmenis, tika izjauktas attiecības starp to daudzumu. Lai to apstiprinātu nepieciešami papildus pētījumi. Mazāk ticams, ka liesas abscess radās sakarā ar *Contour* mikrodaļiņu (250-355 mkm) nepanesamību.

Visus ISA pacientus pēc DLAE konsultēja hematologs, kas uzskatīja, ka bilirubīna līmenis pētījumā iekļautajiem slimniekiem pēc DLAE ir pieļaujams. To skaidro ar saglabātajā liesas daļā notiekošo hemolīzes procesu, kas netieši norāda, ka liesas atlieka, iespējams, ir labi vaskularizēta un piedalās imūnprocesu norīvē. Par ļoti svarīgu jāuzskata apstākļi, ka

nevienam ISA pacientam pēc DLAE nenovēroja hemolītisko krīzi, kuras dēļ būtu nepieciešama eritrocītu masas transfūzija.

Salīdzinot ar citām liesas audu reducējošām operācijām, DLAE ir relatīvi jauna hipersplenisma sindroma ārstēšanas metode, ko Eiropā diezgan maz izmanto. Procedūra klīniskajā praksē tiek ieviesta pamazām, tādēļ tikai pēc vairākiem gadiem varēs noteikt patiesos ārstēšanas rezultātus. *Pratl B, Benesch M, Lackner H* un citi autori atzīmē, ka DLAE ISA pacientu ārstēšanā vēl pagaidām ir maz lietota, tomēr droša un efektīva ārstēšanas metode. Tā ir laba alternatīva splenektomijai vai liesas rezekcijas operācijai. Analizējot DLAE lietderību ISA pacientiem, vairāki autori ziņo, ka ISA pacienti ir vairāk pakļauti PSS riskam nekā, piemēram, PHS slimnieki. Šo hematoloģisko pacientu (ISA, hroniskā idiopātiskā trombocitopēniskā purpura, beta talasemija) īpatnību skaidro ar palēninātu arteriālo asins plūsmas ātrumu liesas audos, kā dēļ liesas filtrējošā funkcija ir samazināta (*Wang et al., 2003; Norgaard et al., 2006*). *Pratl et al. (2007)* atzīmē, ka DLAE ir laba alternatīva ārstēšanas metode hematoloģisko slimnieku ārstēšanā. Neraugoties uz iepriekšminēto, promocijas darba pētījumā tika vēroti dažādi sarežģījumi. Piemēram, pacientam Nr. 3 gadu pēc DLAE kopējā bilirubīna līmenis bija paaugstināts (51,0 μmol/l). Otrajā gadā pēc DLAE tika veikta splenektomija. Ņemot vērā esošo pieredzi, kas tika apkopota promocijas darba ietvaros, liesas ekstirpācijas vietā būtu lietderīgi atkārtot DLAE. ISA pacientam Nr. 5, kuram kopējā bilirubīna līmenis bija tikai nedaudz virs normas - 39,0 μmol/L (līdz 34 μmol/L liesas audu reducējošu operāciju neveic), iespējams, DLAE atkārtoti varēja neveikt, bet nogaidīt un procedūru atkārtot tad, kad kopējais bilirubīna līmenis būtu vairāk paaugstinājies.

Aprakstot DLAE procedūras lietderību PHS pacientiem, *Chikamori* un *Yoshida* ar līdzautoriem konstatējuši, ka procedūras rezultātā, samazinot venozo asins plūsmu caur *v. lienalis*, tiek reducēts portālais spiediens (*Chikamori et al., 2004; Yoshida et al., 2008*). Vairāki pētnieki norāda, ka portālā spiediena samazināšana ir ķīla sekmīgai barības vada un kuņģa varikozo vēnu ārstēšanai (*Howard et al., 1988; Hirota et al., 1999; Takahashi et al., 2009*). Atsevišķi autori, pētot hemodinamikas pārmaiņas PHS pacientiem pēc DLAE, konstatējuši, ka samazinot arteriālo asins plūsmu caur *a. lienalis*, kompensatoriski palielinās asins plūsma caur *a. hepatica* un *a. mesenterica superior*. Tādējādi palielinās gremošanas traktā sintezēto citokīnu daudzums, kas veicina aknu funkciju uzlabošanu. Jāatzīmē, ka minētās kompensatoriskās hemodinamikas pārmaiņas var izveidoties vairāku gadu garumā pēc DLAE (*Yoshida et al., 2008; Takahashi et al., 2009*). Citi autori konstatējuši, ka samazinot venozo asiņu caurteci liesai, *vv. gastricae breves* saņem mazāku asins daudzumu, tāpēc kuņģa varikozēm ir tendence samazināties (*Adams et al., 1990*;

Mcdermott et al., 1995). *Sato* ar līdzautoriem konstatēja, ka reducētā portālā spiediena rezultātā, barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapijas daudzums pacientiem pēc DLAE ir mazāks nekā pacientiem pēc splenektomijas (*Sato et al., 2000*). Diemžēl, promocijas darba pētījumā mums šādu datu nav. To iegūšana ir apgrūtināta, jo daļai pētījumā iekļauto pacientu splenektomija tika izdarīta laikā no 1990. līdz 1997. gadam, kad barības vada un kuņģa vēnu skleroterapija vēl vispār netika veikta vai netika veikta kā rutīnas ārstēšanas metode.

Diskutabls ir jautājums par PHS pacientu Nr. 37, kuram pēc DLAE veikta liesas audu rezekcija. Šis slimnieks bija viens no pirmajiem DLAE pacientiem, tādēļ procedūru atkārtot, kad pēc pirmās DLAE bija pagājis tikai nepilns gads, neuzdrošinājāmies. Kā redzams 17. un 20. tabulā, pacientam novēro recidīvu arī pēc liesas audu rezekcijas, bet pēc atkārtotas DLAE trombocītu skaita palielināšanās ir nepietiekama. Tas norāda, ka slimniekam nepieciešama kodolmagnētiskās rezonanses izmeklēšana, kas ļautu izslēgt papildliesas esamību (*Gibson et al., 1986; Akwari et al., 1987; Schilling et al., 1997; Schiller et al., 1998; Pratl et al., 2007*).

Vienam PHS pacientam pirms DLAE veiktajā angiogrāfijā konstatēja anomālu liesas asinsriti (skat. sadaļu 8.1.3.1., 25. zīm.). Ņemot vērā to, ka pacients bija 16 gadus vecs, līdz ar to PSS risks zemāks nekā jaunākiem bērniem, tika veikta splenektomija. Jādomā, ka tas nebija pareizi. Pacientam vajadzēja veikt DLAE, kuru, iespējams, būtu jāatkārto. Varbūt pareizāk slimniekam būtu bijis izdarīt daļēju liesas rezekciju.

Trombocītu skaita izvērtējums pēc DLAE tika veikts no 2. līdz 8. dienai, kas ir samērā liels laika intervāls, tāpēc rezultāti varētu nebūt visai korekti. Pacientiem, kuriem trombocītu skaitu noteica 8. dienā pēc DLAE, tas varēja būt augstāks nekā slimniekiem, kuriem to noteica 2. dienā, kad varbūt nebija pagājis pietiekami ilgs laiks, lai trombocītu skaits jau būtu paaugstinājies. Jāņem vērā, ka DLAE ir relatīvi jauna ārstēšanas metode. To uzsākot, pieejamajā literatūrā nebija pētījumu, kuros būtu aprakstīts optimālais laiks, kad vislabāk veikt analīzes, lai izvērtētu trombocītu skaitu pēc procedūras (šādu pētījumu skaits vēl joprojām ir ierobežots). Tādēļ trombocītu skaita noteikšana tika veikta dažādos laika intervālos (no 1 līdz 8 dienām) pēc DLAE. Turklāt, uzsākot DLAE metodi, Latvijā pieejamos literatūras avotos bija norādīts, ka trombocītu skaits pēc procedūras noteikti paaugstināsies. Par galveno hipersplenisma sindroma ārstēšanas rezultātu tika uzskatīts trombocītu skaits 2-3 un vairāk gadu pēc DLAE.

Izvērtējot trombocītu skaitu pacientam Nr. 44 pēc DLAE 60–80% apjomā ar hipersplenisma sindroma recidīvu, jāsecina, ka tas pēc procedūras ir samazinājies (līdz 107 000 uL un 7 gadu laikā) un nav mazāks, nekā tas bija pirms DLAE (81 000 uL).

Trombocītu skaits virs 100 000 uL nav uzskatāms par kritisku un dzīvībai bīstamu (*Stanworth et al., 2010*). Protams, pacientam nepieciešama atkārtota DLAE, taču 3 gadus pēc procedūras veikšanas, kad trombocītu skaits bija 123 000 uL, vēl nebija izstrādātas vadlīnijas, kas norādītu, kad precīzi DLAE būtu jāatkārto. 4., 5. un 6. gadā pēc procedūras pacients pie ārsta negriezās, jo jutās labi. Par zemo trombocītu skaitu tika uzziņāts, kad promocijas darba ietvaros pacientu telefoniski aicināja ierasties BKUS uz kārtējo plānveida izmeklēšanu. Analizējot trombocītu skaita pārmaiņas pacientam 7 gadu laikā pēc DLAE, nav pamata domāt, ka tuvākajā laikā trombocītu skaits strauji samazināsies, tādēļ uzskatām, ka procedūru būtu lietderīgi atkārtot plānveida kārtā.

Analizējot trombocītu skaitu pacientam Nr. 48 (DLAE 60–80% apjomā), jāsecina, ka trombocītu skaita palielināšanās bijusi nepietiekama un procedūra jāatkārto 80–90% apjomā. Pirms tam slimniekam jāveic kompjūtertomogrāfijas angiogrāfijas izmeklēšana, lai diagnosticētu papildliesas iespējamību, kuras dēļ, iespējams, pirmā DLAE bijusi neefektīva.

Jāatzīmē, ka, izvērtējot leukocītu skaitu pēc DLAE, nevienam PHS pacientam ar nepietiekamu trombocītu skaitu vai hipersplenisma sindroma recidīvu sakarā ar trombocītu samazināšanos pēc DLAE, leukocītu skaita pazemināšanās zem kritiskās normas nekonstatēja. Nepieciešami turpmāki pētījumi, lai iepriekšminēto izskaidrotu, taču iespējams leukocītu skaitam nav noteicošā nozīme hipersplenisma sindroma izpausmju klīniskajā ainā.

Pamatojoties uz vairāku autoru darbiem, kuros aprakstīta liesas audu spēja reģenerēt, kā arī uz promocijas darbā iekļautā pētījuma rezultātu datiem, jādomā, ka optimālais DLAE apjoms varētu būt 80-90% (*Muftuogly et al., 2000; Pratl et al., 2008*). Nelielas šaubas rada promocijas darba eksperimentā pierādītais, ka trešā daļa liesas audu eksperimenta dzīvniekam ir pārāk mazs apjoms, lai to pasargātu no *Streptococcus pneumoniae* mākslīgi izraisītās sepSES. Varbūt eksperimenta dzīvnieku izdzīvotības rādītāji DSPL grupā būtu labāki, ja žurkām dotu iespēju ilgāk atveseļoties, lai liesas atlieka varētu reģenerēties 4 – 6 mēnešus pēc operācijas un tikai tad ievadītu *Streptococcus pneumoniae kultūru*. Iespējams, ka eksperimentālā pētījuma rezultāti jāvērtē kritiski un tos nevar tieši attiecināt uz cilvēkiem. Pašreiz pasaulē nav citu eksperimentālu modeļu, kuri palīdzētu izvērtēt dažādu medikamentu un operāciju ietekmi uz cilvēku organismu, kā vien pētījumi ar dzīvniekiem. Analizējot liesas garenizmēru izmaiņas pēc DLAE, vērojamas zināmas nepilnības liesas mērījumos pirms DLAE. Tādēļ pētījumā liesas izmēru izmaiņas un to saistību ar postembolizācijas sindromu nevarēja precīzi noskaidrot. Tika novērota tendence, ka ne vienmēr pacientiem ar lielākiem liesas izmēriem postembolizācijas sindroms ir smagāks.

Visiem bērniem pirms procedūras liesas izmēri tika noteikti izmantojot US. Tomēr jāņem vērā, ka DLAE līdz 2009. gadam veica Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Invazīvās radioloģijas nodaļā. Vispirms pacienti tika stacionēti BKUS, kur viņiem veica izmeklējumus un noteica indikācijas DLAE veikšanai. Bieži vien DLAE nevarēja tūlīt veikt, tāpēc bērnus no BKUS izrakstīja. Pirms DLAE veikšanas liesas US vairs neatkārtoja. Sakarā ar to lielai daļai bērnu pirms DLAE liesas mērījumi netika veikti un liesas garenizmēru mērījumu datus pirms DLAE nevarēja iekļaut pētījumā. Jāņem vērā arī tas, ka DLAE ir relatīvi jauna metode un arī pasaulē pieredze par tās veikšanu un pacientu izmeklēšanu nav liela. Pieejamā literatūrā DLAE efektivitātes izvērtēšana PHS pacientiem balstās galvenokārt uz trombocītu skaita izmaiņām (*Wang et al., 2006; Takahashi et al., 2009*).

Lai noskaidrotu pacientu dzīves kvalitāti tika veikta pacientu vecāku aptauja. Izstrādājot pacientu vecāku aptaujas anketu un analizējot pieejamo literatūru, neatradām nevienu publikāciju, kurā būtu izvērtēta DLAE pārcietušo pacientu dzīves kvalitāte. Tādēļ pacientu vecāku anketu analīze ir nedaudz komplicēta - nav citu autoru datu, ar kuriem iegūtos rezultātus varētu salīdzināt. Iespējams rezultāti būtu korektāki, ja visus pacientu vecākus aptaujātu vienādā laika posmā pēc DLAE, piemēram, 1. un 3. gadā pēc procedūras. Tā kā promocijas darba ietvaros aptauja tika veikta dažādos laika posmos pēc DLAE, iespējams, esam ieguvuši pilnīgāku atbilžu spektru. Pirms aptaujas prognozējām, ka pacientiem, kuriem pagājis mazāks laiks pēc DLAE (1 – 3 gadi), vajadzētu būt vairāk izteiktākām sūdzībām nekā slimniekiem, kuriem pēc DLAE pagājis garāks laika posms (4–7 gadi). Tomēr, analizējot vecāku atbildes, tas neapstiprinājās. No 14 aptaujātajiem PHS pacientiem, kuri pārcietuši DLAE, četri slimnieki sūdzējās par sāpēm vēderā fiziskas slodzes laikā. Diviem pacientiem bija pagājuši 7 gadi pēc DLAE, vienam - 2 gadi, bet vēl vienam pacientam - 6 gadi pēc DLAE. Analizējot pacientu sūdzības atkarībā no DLAE apjoma, nekonstatējām sakarību, ka slimniekiem ar lielāku liesas infarkta apjomu sūdzības būtu vairāk izteiktas. Neviena no PHS pacientiem neatzīmēja, ka pēc DLAE būtu parādījušās kādas jaunas sūdzības. Tas nozīmē, ka arī pirms DLAE bērniem bijušas gan sāpes vēderā, gan kreisajā paribē ar un bez fiziskas slodzes. Iespējams, ka minētās sūdzības būtu saistāmas ar hipersplenisma sindromu nevis stāvokli pēc DLAE. Aptaujājot ISA pacientu vecākus par iespējamām sūdzībām pēc DLAE, viens slimnieks atzīmēja galvassāpes, cits - acābolu dzelti pastiprinātas psihoemocionālas slodzes laikā, kas būtībā ir raksturīga visiem ISA pacientiem (*Szold et al., 2000*). Jāatzīmē, ka šim slimniekam kopējā bilirubīna līmenis otrajā gadā pēc DLAE bija 37,6 $\mu\text{mol/l}$ un tas atbilst vidējai ISA smaguma pakāpei. Iespējams, sūdzībām pastiprinoties, DLAE būs jāatkārto.

Aptaujājot par sāpēm vēderā, ISA slimniekiem tāpat kā PHS pacientiem nevarēja atrast sakarību, ka jo īsāks laika sprādis pagājis pēc DLAE, jo sūdzību būtu vairāk. Pieci pacienti atzīmēja retas sāpes kreisajā parībā, bet laika intervāli pēc DLAE bija dažādi. Izvērtējot pacientu sūdzības bērniem ar dažādiem infarkta apjomiem, aina bija līdzīga. Analizējot pacientu vecāku aptaujas anketu rezultātus, jāsecina, ka minimālais jaunu sūdzību skaits, kas parādījušās pēc DLAE, netieši norāda uz to, ka nevienam no pacientiem pēc DLAE netika novērotas sūdzības, kuras būtu samazinājušas dzīves kvalitāti, salīdzinot ar to, kāda tā bijusi pirms procedūras.

Goff un *Berner* ar līdzautoriem apraksta iespējamās komplikācijas pēc kuņģa un barības vada varikozo vēnu skleroterapijas - gastroezofageālā refluksa slimība, ezofagīts, gastrīts, kuņģa čūla un barības vada perforācija (*Goff et al., 1988; Berner et al., 1994*). Aptaujājot PHS pacientu vecākus, kuru bērniem veikta iepriekšminētā ārstēšanas metode, konstatējām, ka no 14 slimniekiem tikai 2 atzīmē rūgtu un skābu garšu mutē. Izvaicājot par dedzināšanu vai diskomforta sajūtu aiz krūšu kaula, četri pacienti atzīmēja retas sūdzības, bet diviem pacientiem sūdzības ir regulāras. Tas varētu liecināt par barības vada motilitātes traucējumiem sakarā ar endoskopisko skleroterapiju. Jāņem vērā, ka 38 bērniem no 40 PHS slimniekiem novēroja PHS gastropātiju, kuras gadījumā sūdzības var būt līdzīgas (*Barakat et al., 2007; El-Rifai et al., 2007*). Tādējādi precīzi pateikt, vai pacientiem sūdzības rada gastropātija vai stāvoklis pēc FEES skleroterapijas, ir grūti. Var izvirzīt hipotēzi par to, ka sūdzības varēja mazināt individuāli noteiktais barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapijas kursu biežums. Līdz ar to tika noteikts optimālais FEES skleroterapiju skaits, kas pacientu pasargāja no papildu (nevajadzīgas) skleroterapijas, kuras varēja veicināt gastroezofageālā refluksa attīstību. Par ļoti nozīmīgu apstākli sūdzību mazināšanā uzskatāma protonu sūkņu inhibitoru terapija PHS gastropātijas pacientiem.

Vairāki autori apraksta, ka gastropātija PHS slimniekiem var simulēt asiņošanu no barības vada un kuņģa varikozēm, kura var izpausties kā asins atvemšana vai melēna (*Barakat et al., 2007; El-Rifai et al., 2007*). Klīniskajā pētījumā, analizējot PHS pacientu slimības vēstures ar asiņošanu no kuņģa zarnu trakta, konstatējām līdzīgu ainu. Dažkārt FEES laikā nav iespējams noteikt patieso asiņošanas iemeslu – vai asiņo varikozas kuņģa un barības vada vēnas, vai uz varikozu barības vada un kuņģa vēnu fona asiņo PHS gastropātijas rezultātā izmainīta kuņģa kardiācijas gļotāda. Katrā gadījumā šādās situācijās ir jāveic skleroterapija un jāordinē protonu sūkņu inhibitori (*El-Rifai et al., 2007*).

Analizējot BKUS ārstēto pacientu slimības vēstures, konstatējām, ka visiem pacientiem barības vada un kuņģa varikozo vēnu asiņošanas gadījumos endoskopiska skleroterapija deva vēlamo rezultātu - tika panākta stabila hemostāze. Jāatzīmē, ka PHS pacientu

ārstēšanā nav veiktas asinsvadu šuntēšanas operācijas. Pētījumā ietvertu pacientu datu analīze liecina, ka asinsvadu šuntējošo operāciju indikācijas jānosaka pārdomāti un tās ne vienmēr bērniem ir nepieciešamas. Vairāki autori atzīmē, ka barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapijas rezultātā tiek samazināta venozā asins plūsma barības vada un kuņģa gļotādā, kā arī iekšējo vēdera dobuma orgānu sienā, tādējādi veidojas alternatīvs venozās atteces kolaterāļu tīkls lielajā taukplēvē. Līdz ar to tiek samazināts portālais spiediens un zemāku formas PHS gadījumā iespējama spontāna izveseļošānās (*Poddar et al., 2000; El-hamid et al., 2008*). Vairāki pētnieki apraksta skleroterapijas nozīmi un augsto efektivitāti barības vada varikozo vēnu ārstēšanā. Autori ziņo, ka endoskopiska skleroterapija ir kļuvusi par vadošo metodi pasaulē akūtas barības vada un kuņģa asiņošanas apturēšanā un to sekmīgi lieto arī plānveidīgi akūtas asiņošanas profilaksei (*Toubia et al., 2008; Monici et al., 2009*).

DLAE nav vienīgā zināmā hipersplenisma sindroma ārstēšanas metode. Neatliekamas splenektomijas gadījumā daudzi pētnieki iesaka veikt liesas autotransplantāciju, iešūjot liesas audus lielajā taukplēvē (*Resende et al. 2003*). Pētījumos ar dzīvniekiem noskaidrots, ka žurkas, kurām veikta liesas autotransplantācija, mākslīgi izraisītu *Streptococcus pneumoniae* sepsi pārcieš labāk nekā žurkas, kurām tā nav veikta. *Rice* un *Diesen* ar līdzautoriem apraksta liesas rezekcijas operāciju, kuras laikā rezecē 80–90% liesas audu (*Rice et al 2003; Diesen et al., 2008*). Hipersplenisma sindroma pacientiem liesa parasti ir izteikti palielināta. Gadījumā, ja nepieciešama liesas audu rezekcija 80-90% apjomā, asinsvadu arhitektoniku izpētīt ir iespējams, bet tas var būt sarežģīti. Reizēm ir grūti noteikt, kurš no liesas fragmentam pienākošo asinsvadu daudzajiem zariem ir artērija, kurš vēna. Operācijas nepilnība ir slikts kosmētisks efekts sakarā ar lielo pēcoperācijas rētu vēdera dobuma priekšējā sienā. Daži zinātnieki uzskata, ka laparoskopiska liesas rezekcija ir laba alternatīva hipersplenisma sindroma ārstēšanas metode. Autori atzīmē, ka laparoskopiski vieglāk izvērtēt liesas anatomiju un kosmētiskais efekts ir labāks (*Meral et al., 2000; Tomikawa et al., 2009*). Jebkurā gadījumā neviena no minētajām metodēm hipersplenisma sindroma seku ārstēšanai nav pilnīgi ideāla. DLAE priekšrocība ir tā, ka lielākiem bērniem (10-18 gadus veciem) to var veikt bez vispārējās anestēzijas un procedūras laikā iespējams izvērtēt asinsvadu arhitektoniku. Var secināt, ka DLAE ir mazāk traumatiska nekā laparoskopiska liesas rezekcijas operācija. DLAE trūkums ir postembolizācijas sindroms, kuru novēro vidēji 10–12 dienas pēc procedūras, kādēļ jāordinē medikamentoza terapija. Neraugoties uz to, ka DLAE veic, izmantojot īpašus mikrokatetrus, jāreķinās ar iespējamu artērijas sienas traumatizāciju. Tomēr viena no galvenajām DLAE priekšrocībām ir iespēja to nepieciešamības gadījumā atkārtot.

Laparoskopiskas liesas audu rezekcijas gadījumā atkārtota operācija var būt apgrūtināta iespējamo vēdera dobuma saaugumu dēļ.

Svarīgi ir noteikt, vai saglabātā liesas daļa ir spējīga pildīt asins filtra un imūno funkciju. Diemžēl iespējas ir ierobežotas. *Moffett* ar līdzautoriem apraksta *Howel–Jolly* ķermenīšu nozīmi liesas imunoloģiskās funkcijas izvērtēšanā. Autori secina, ka jo mazāk *Howel–Jolly* ķermenīšu perifēriskajā asins analīzē, jo liesas audu filtrējošā un imūnā funkcija ir labāka. Promocijas darba ietvaros veiktajā pētījumā *Howel–Jolly* ķermenīšu noteikšana netika iekļauta. Šo analīzi vajadzētu veikt visiem slimniekiem, kuri pārcietuši splenektomiju, DLAE vai liesas rezekciju. Analīžu kontroles mērķis ir PSS riska izvērtēšana pacientiem. Iespējams, ka jāveido īpašs reģistrs slimniekiem pēc liesas audu reducējošas operācijas. Pacientiem ar konstatētiem *Howel–Jolly* ķermenīšiem perifēriskajā asins analīzē, jebkura organisma iekaisuma procesa gadījumā jāuzsāk antibakteriālā terapija (*Moffett et al., 2009*).

Vairāki pētnieki ziņo, ka 75% gadījumu un biežāk bērniem novēro zemaknu formas PHS. Etioloģiskie faktori bieži ir neskaidri, tomēr, ja tos izdevies noskaidrot, tad biežākie iemesli bijuši nabas vēnas katetrizācija vai omfalīts jaundzimušo periodā (*Guimaraes et al., 1998; Shah et al 2000; Orloff et al., 2002*). Aknu formas PHS bērniem novēro retāk. To skaidro ar vairākiem faktoriem: bērniem nav kaitīgo ieradumu un alkohola izraisītus aknu audu bojājumus nenovēro (*Ashcraft et al., 1997*). Aknu formas PHS vairāk raksturīgs bērniem ar žults ceļu atrēziju un iedzimtu aknu fibrozi. Bieži šo bērnu veselības stāvoklis ir ļoti grūts un tie nodzīvo tikai pāris gadu, tādēļ pacientu daudzums ir ierobežots (*Sigale, 2000*). *Orloff* ar līdzautoriem ziņo, ka pediatrijā galvenokārt tiek novērotas zemaknu formas PHS, kuras pamatā (67% gadījumu) ir *v. portae* obstrukcija.

Latvijā nepieciešams atsevišķs pētījums, kurā tiktu izvērtēti aknu darbības traucējumi bērniem, izmantojot *Child's* shēmu. Aknu darbības izvērtējums būtu jāveic nevien bērniem ar pozitīviem hepatīta marķieriem, bet visiem PHS slimniekiem. Tas palīdzētu novērtēt patieso bērna veselības stāvokli. Analizējot pieejamās literatūras datus, jāsecina, ka pacientiem ar zemaknu PHS slimības gaitā var rasties aknu darbības traucējumi. To skaidro ar hemodinamikas pārmaiņām *v. portae* sistēmā. Kā zināms, aknu audi 2/3 asins apjomu saņem tieši caur vārtu vēnu. Rodoties asinsrites traucējumiem *v. portae*, aknu šūnas saņem mazāk nepieciešamo barības vielu, kā dēļ var veidoties fibroze vai ciroze. (*Dhiman et al., 2002; Abramowsky et al., 2003*). *Poddar* un *Shettino* ar līdzautoriem savos pētījumos konstatējuši, ka bērniem ar zemaknu formas PHS asiņošanas epizodes no barības vada un kuņģa vēnām nav tik smagas un hemostāze ir vieglāk panākama nekā pacientiem

ar aknu formas PHS. Pētnieki ir pierādījuši, ka vairumam bērnu ar zemaknu PHS iespējama spontāna izveseļošanās (*Poddar et al., 2000; Shettino et al., 2006*).

Lebrec aprakstot beta-blokatoru lomu PHS pacientu ārstēšanā, ziņo, ka tie samazina intrahepātisko miofibroblastu konstrikciju un aktivē aknu zvaigžņveida šūnas (*Lebrec, 1994*). Tādējādi tos ieteicams lietot PHS pacientu ārstēšanā. Neraugoties uz to, ka slimniekiem, izrakstoties no stacionāra tiek ieteikts lietot beta-blokatorus, aptaujājot PHS pacientus pēc DLAE, tikai divi pacienti ambulatori saņēmuši minēto preparātu. Tas norāda, ka jāuzlabo saikne starp ārstējošo ārstu stacionārā, ģimenes ārstu un vecākiem; varbūt jāveido speciāli skaidrojošie bukleti.

Ling apraksta, ka beta-blokatoru nozīme PHS pacientu ārstēšanā vēl joprojām ir neskaidra un preparāta devas, īpaši bērniem, jāpiemeklē individuāli (*Ling, 2005*). Atsevišķi pētnieki ziņo, ka pārāk maza beta-blokatoru deva nedos vēlamo efektu asiņošanas riska mazināšanā (*Shashidhar et al., 1999; Bosch et al., 2009*).

Ņemot vērā pētījuma rezultātus, kā arī pieejamās literatūras datus, jāsecina, ka PHS pacientu ārstēšana vēl joprojām ir komplikēta un tās pamatā ir barības vada varikozo vēnu skleroterapija. DLAE 80-90% apjomā ir droša metode ne vien PHS, bet arī ISA hipersplenisma sindroma pacientu ārstēšanā. Nepieciešami turpmāki pētījumi, kas skaidrotu liesas imūnās funkcijas nozīmi organismā un tās lomu PSS izcelsmē.

10. SECINĀJUMI

1. DLAE ir droša un efektīga PHS un ISA pacientu ar hipersplenisma sindromu ārstēšanas metode. Optimālais DLAE apjoms ir 80 līdz 90%.
2. Nepietiekošas hipersplenisma ārstēšanas efektivitātes, kā arī hipersplenisma recidīva gadījumos DLAE jāveic atkārtoti.
3. Endoskopiska skleroterapija ir efektīva un droša PHS pacientu ārstēšanas metode akūtas barības vada un kuņģa varikozo vēnu asiņošanas apturēšanai un profilaksei.
4. Hipersplenisma pakāpe un DLAE apjoms nenosaka postembolizācijas sindroma smagumu.
5. Daļēju splenektomiju pārcietušu žurku dzīvildze pēc *Streptococcus pneumoniae* sepses ir garāka nekā splenektomiju pārcietušu žurku dzīvildze. *Streptococcus pneumoniae* sepse izraisa 100% splenektomiju pārcietušo žurku un 90% daļēju splenektomiju pārcietušo dzīvnieku nāvi.
6. 1/3 no liesas audiem pilnībā nespēj pasargāt eksperimenta dzīvnieku no *Streptococcus pneumoniae* sepses, taču funkcionē kā sepsi kavējošs faktors. To pamato IL - 10, TNF α un H β D-2 līdzīgā ekspresija daļēju splenektomiju pārcietušo dzīvnieku un kontroles grupas dzīvnieku liesā.
7. Relatīvais IL - 10 daudzums SPL grupas žurku parenhimatozajos orgānos (plaušās, aknās, nierēs) ir statistiski ticami lielāks nekā DSPL, VL un KG grupu parenhimatozajos orgānos.
8. Izteikta apoptoze eksperimenta dzīvnieku nierēs un plaušās norāda, ka liesā programmētā šūnu nāve nav būtiskākā molekulārā novirze daļējas splenektomijas gadījumā. Augstais relatīvais apoptotisko šūnu daudzums nierēs un plaušās saistāms ar daļējas splenektomijas radīto seku likvidāciju pašos parenhimatozajos orgānos kā kompensatoru šo orgānu atbildes reakciju operācijai un sepsei.

11. KLĪNISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Pacientus ar akūtu gremošanas trakta augšējā stāva asiņošanu stacionēt slimnīcas intensīvās terapijas nodaļā, kur uzsākt pastāvīgu hemodinamikas parametru (puls, asinsspiediens) kontroli un stabilizēšanu. Eritrocītu masu ievadīt, ja hemoglobīna līmenis ir zemāks par 8 g/dL un hematokrīta līmenis zemāks par 26.

2. Pacientiem ar asiņošanu no gremošanas trakta augšējā stāva neatliekamā kārtā veikt FEES. Konstatējot varikozi izmainītas asiņojošas barības vada un kuņģa vēnas, izdarīt skleroterapiju.
3. Pēc skleroterapijas pacientu 24 stundas novērot intensīvās terapijas nodaļā, kur turpināt hemodinamikas parametru monitorēšanu un anēmijas kontroli.
4. Turpināt skleroterapiju līdz barības vada un kuņģa varikozi paplašināto vēnu sanācijai. Barības vada un kuņģa varikozo vēnu endoskopiska kontrole veicama ne retāk kā 1 reizi gadā.
5. PHS pacientiem ar hipersplenisma sindromu veikt DLAE, ja perifērajā asins ainā trombocītu skaits ir zemāks par 150 000 uL, leikocītu skaits zemāks par 3 000 uL un konstatēta palielināta liesa. ISA pacientiem veikt DLAE, ja kopējā bilirubīna līmenis asinīs pārsniedz 34 μmol/L.
6. Pretsāpju un antipirētisko līdzekļu lietošanas ilgumu un devas pēc veiktas DLAE noteikt katram pacientam individuāli.
7. PHS pacientiem 1, 2, 3 un 7 dienas pēc DLAE kontrolēt trombocītu un leikocītu skaitu perifērajā asins ainā, iekaisuma marķierus (C reaktīvā proteīna) līmeni asinīs, veikt liesas izmēru ultrasonogrāfisku kontroli.
8. ISA pacientiem 1, 2, 3 un 7 dienas pēc DLAE kontrolēt kopējā bilirubīna un iekaisuma marķieru (C reaktīvā proteīna) līmeņus asinīs, veikt liesas izmēru ultrasonogrāfisku kontroli.
9. Veikt pacientu uzraudzību pēc DLAE ne retāk kā 1 reizi gadā: 1) PHS pacientiem kontrolēt trombocītu un leikocītu skaitu perifērajā asins ainā un sekot liesas izmēru dinamikai; 2) ISA slimniekiem kontrolēt kopējā bilirubīna līmeni asinīs un sekot liesas izmēru dinamikai.

12. PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA PACIENTU ĀRSTĒŠANAS UN UZRAUDZĪBAS ALGORITMS

PHS slimnieku ar varikozi izmainītām barības vada un kuņģa vēnām ārstēšana un uzraudzība

Pacientus iedala 3 grupās (53. tab., (A daļa), skat. pielikumu):

1. grupa – pirmreizējie pacienti ar neskaidras etioloģijas splenomegāliju bez asiņošanas epizodēm anamnēzē;
2. grupa – pacienti ar akūtu asiņošanu no barības vada un kuņģa vēnām;

3. grupa – pacienti ar varikozi izmainītām barības vada un kuņģa vēnām ar un bez asiņošanas epizodes anamnēzē;

1. grupas pacientu ārstēšanas un uzraudzības algoritms.

1. Veic FEGS barības vada un kuņģa varikozo mezglu izvērtēšanu (53. tab., (B daļa), skat. pielikumu). Nepieciešamības gadījumā uzsāk barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapiju (53. tab., (D daļa), skat. pielikumu).
2. Izvērtē trombocītu un leikocītu skaitu perifērā asinsainā. Aknu proves (kopējā un tiešā bilirubīna līmenis, alanīnaminotransferāze, aspartātaminotransferāze)
3. Aizdomu gadījumos par aknu PHS formu nosaka hepatīta marķierus, veic aknu punkcijas biopsiju.
4. Veic liesas garenizmēru mērījumus izmantojot US. Nosaka asins plūsmu aknās un liesā izmantojot *doppler* US. Portālās asinsrites izvērtēšanai veic CT angiogrāfiju (KMR angiogrāfiju).
5. Konstatējot hipersplenisma sindromu, veic DLAE 80–90% apmērā, rīkojas kā parādīts 2. tabulā, 3. pielikumā.

2. grupas pacientu ārstēšanas un uzraudzības algoritms.

1. Masīvas asiņošanas gadījumā, kad nav pieejama FEGS un skleroterapija ievada *Sengstaken-Blakemore* zondi (pacientam indicēta endotraheāla intubācija) (53. tab.(C daļa), skat. pielikumu).
2. Veic endoskopisku barības vada un kuņģa vēnu izvērtēšanu (FEGS). Uzsāk asiņojošo varikozi izmainīto vēnu skleroterapiju.
3. Sāk sistēmisku medikamentozu terapiju (Somatostatīns) asinsspiediena samazināšanai portālajā sistēmā.
4. Ja asiņošana tiek apturēta, plānveida skleroterapijas kurss līdz pilnīgai barības vada un kuņģa varikozo mezglu sanācijai. Turpmāko endoskopisko ārstēšanu veic līdzīgi kā 3. grupas pacientiem (53. tab.(D daļa), skat. pielikumu). Paralēli skleroterapijai nozīmē ilgstošu medikamentozu ārstēšanu (beta- blokatori - propranolols). Turpināt protona sūkņu inhibitoru terapiju 3–4 nedēļas.
5. Ja asiņošana no barības vada un kuņģa varikozi paplašinātajām vēnām pēc skleroterapijas uzsākšanas turpinās, atkārtoti ievada *Sengstaken-Blakemore* zondi. Skleroterapiju atsāk 24 stundu laikā un turpina reizi 24 stundās līdz panākta stabila hemostāze. Eritrocītu masas transfūzija indicēta, hemoglobīna līmenim samazinoties zem 8 g/dL un hematokrīta līmenim samazinoties zem 26.

6. Medikamentoza protona sūkņu inhibitoru terapija kuņģa sekrēcijas nomākšanai.

3. grupas pacientu ārstēšanas un uzraudzības algoritms.

1. Veic FEGS, ja skleroterapija ir nepieciešama, tad kursu biežumu nosaka individuāli, vadoties no barības vada un kuņģa varikozo vēnu pakāpes (53. tab.,(D daļa), skat. pielikumu). Bērniem ar 3. pakāpes varikozī izmainītām barības vada un kuņģa vēnām skleroterapijas kursu veic 1 reizi mēnesī. Pacienti ar 2. – 3. pakāpes barības vada un kuņģa varikozī skleroterapijas kursu veic 1 reizi 2 mēnešos. Pacienti ar 1.–2. pakāpes kuņģa un barības vada vēnu varikozī skleroterapiju veic 1 reizi 3 mēnešos. Ja skleroterapija nav nepieciešama, atkārtotas FEGS 2 reizes gadā.
2. Medikamentoza terapija ar beta- blokatoriem (propranolols).
3. Konstatējot PHS gastropātiju terapija ar protona sūkņu inhibitoriem.
4. Veic perifērās asinsainas kontroli (trombocītu un leikocītu skaits), aknu proves (ikreiz, pirms FEGS).
5. Veic liesas garenizmēru mērījumus (US). Izmantojot *Doppler* US izvērtē asins plūsmu portālās sistēmas asinsvados. Portālās asinsrites izvērtēšanai veic CT angiogrāfiju (KMR angiogrāfiju).
6. Konstatējot hipersplenisma sindromu, rīkoties kā parādīts 54. tabulā, skat. pielikumu.
7. Aizdomu gadījumos par aknu PHS formu nosaka hepatīta marķierus, veic aknu punkcijas biopsiju.

PHS slimnieku hipersplenisma sindroma ārstēšana un uzraudzība

1. Veic DLAE 80–90% apmērā (54. tab., skat. pielikumu).
2. Pēc veiktas DLAE ne retāk kā 1 reizi 6 mēnešos perifērajā asins ainā kontrolē trombocītu un leikocītu skaitu. Ne retāk kā 1 reizi gadā veic ultrasonoskopiju vēdera dobumam (izvērtē liesas garenizmērus).
3. Pacienti ar hipersplenisma sindroma recidīvu vai nepietiekamu hipersplenisma korekciju pēc DLAE jāveic atkārtota DLAE 80 – 90% apmērā.

13. DARBA PRAKTISKĀ VĒRTĪBA

1. Izanalizēti BKUS ārstēto PHS pacientu ar varikozī izmainītām barības vada un kuņģa vēnām ārstēšanas rezultāti no 1998. līdz 2008. gadam.
2. Veikta PHS un ISA hipersplenisma pacientu ārstēšanas rezultātu analīze, vadoties no DLAE apjoma.

3. Izstrādātas klīniskās rekomendācijas PHS pacientiem ar varikozi izmainītām barības vada un kuņģa vēnām.
4. Pamatojoties uz pētījumā veikto datu analīzi, veikta klīnisko rekomendāciju izstrāde PHS hipersplenisma pacientiem.
5. Hipersplenisma pacientu dzīves kvalitātes izvērtēšanai pēc DLAE izstrādāta vecāku aptaujas anketa.
6. Veikta pacientu vecāku aptauja, kuras laikā noskaidrota slimnieku dzīves kvalitāte pēc DLAE.
7. Veikts eksperimentāls pētījums, kurā izmantotas jaunas (3 – 4 mēnešus vecas) laboratorijas žurkas. Noskaidrota SPL, DSPL un VL grupu dzīvildze pēc *Streptococcus pneumoniae* intravenozas ievades.
8. Izvērtēta 1/3 daļas liesas audu loma organisma imūno procesu noritē pēc mākslīgi radītas *Streptococcus pneumoniae* sepses.
9. Veikta laboratorijas žurku parenhimatozo orgānu kompleksa IMH izpēte *Streptococcus pneumoniae* sepses situācijā.

14. DARBA ZINĀTNISKĀ NOVITĀTE

1. Latvijas bērnu vecuma PHS un ISA pacientu ar hipersplenisma sindromu ārstēšanā ieviesta DLAE metode, kā arī izvērtēti ārstēšanas rezultāti par 9 gadu un 7 mēnešus ilgu laika posmu.
2. Bērnu vecuma PHS pacientiem ar barības vada un kuņģa varikozi izvērtēti endoskopiskās skleroterapijas rezultāti par 10 gadus ilgu laika periodu.
3. Noteikta dzīves kvalitāte Latvijas bērnu vecuma PHS un ISA pacientiem ar hipersplenisma sindromu pēc DLAE.
4. Pirmo reizi eksperimentālā pētījumā pēc liesas audu reducējošām operācijām *Streptococcus pneumoniae* izraisītas sepses apstākļos analizēts jaunu *Wistar* populācijas laboratorijas žurku materiāls, kā arī izstrādāta oriģināla anestēzijas metode.
5. Noteikta dzīvildze *Wistar* populācijas laboratorijas žurkām *Streptococcus pneumoniae* izraisītas sepses situācijā pēc liesas audu reducējošas operācijas.
6. Pirmo reizi veikta kompleksa IL-10, TNF α , H β D - 2 un šūnu apoptozes relatīvā daudzuma izvērtēšana *Wistar* populācijas laboratorijas žurku parenhimatozajos orgānos *Streptococcus pneumoniae* sepses apstākļos.

15. DARBA PERSPEKTĪVIE VIRZIENI

1. Izveidot splenektomiju un liesas apjoma reducējošu operāciju pārcietušo Latvijas bērnu vecuma pacientu reģistru.
2. Uzsākt PSS riska izvērtēšanu splenektomiju un DLAE pārcietušajiem pacientiem, nosakot *Howell-Jolly* ķermenīšus perifēriskajā asins ainā, kā arī veicot scintigrāfiju ar sēra koloīdu un 9 mTc .
3. Izstrādāt PSS profilakses programmu splenektomiju un liesas apjoma reducējošu operāciju pārcietušo Latvijas bērnu vecuma pacientu un viņu vecāku informēšanai. Iepazīstināt ar izstrādātajām rekomendācijām bērnu ķirurgu, pediatru, bērnu infekcijas slimību speciālistu, bērnu hepatologu, bērnu gastroenterologu un ģimenes ārstu profesionālās asociācijas.
4. Plānot IL-10, TNF α , H β D - 2 un citu IMH marķieru noteikšanu laboratorijas eksperimenta žurku mazuļu asins sērūmā pēc SPL, DSPL, VL dažādos laika posmos pēc *Streptococcus pneumoniae* izraisītas sepses un salīdzināt iegūtos rezultātus ar promocijas darba ietvaros noteiktajiem IMH marķieru relatīvajiem daudzumiem parenhimatozajos orgānos.

16. DARBA ANOTĀCIJA

Promocijas darba ietvaros veikts klīniskais un eksperimentālais pētījums.

Klīniskajā pētījumā retrospektīvi analizēta BKUS ārstēto 40 PHS pacientu endoskopiskās barības vada un kuņģa varikozo vēnu ārstēšanas gaita un taktika laika posmā no 1998. līdz 2010. gadam. Iegūtie rezultāti norāda uz endoskopiskās skleroterapijas efektivitāti PHS pacientu barības vada un kuņģa varikozo vēnu ārstēšanā. Analizēti 26 PHS un ISA hipersplenisma sindroma pacientu ārstēšanas rezultāti, izmantojot DLAE. Noteikts optimālais DLAE apjoms, izvērtētas postembolizācijas sindroma izpausmes dažādu apjomu liesas audu redukcijas gadījumos. Ar speciāli izstrādātās anketas palīdzību izvērtēta 23 hipersplenisma sindroma pacientu dzīves kvalitāte pēc DLAE. Noskaidrots, ka slimnieku dzīves kvalitāte ir laba.

Eksperimentālajā pētījumā vērtēta 40 jaunu *Wistar* grupas žurku liesas audu daļas spēja iesaistīties organisma imūno procesu noritē. Daļai eksperimenta dzīvnieku veikta splenektomija, daļai liesas rezekcija, kā arī laparotomija bez liesas audu redukcijas (kontroles grupa). Pēc operācijas žurkām izraisīta *Streptococcus pneumoniae* sepse. Noteikta eksperimenta dzīvnieku dzīvildze un mirstības rādītāji. Žurku parenhimatozajos orgānos izvērtēti relatīvie IL - 10, TNF α , H β D-2 un apoptozes daudzumi. Iegūtie rezultāti

salīdzināti ar kontroles grupas datiem. Novērota līdzīga IL - 10, TNF α un H β D-2 ekspresija daļēju splenektomiju pārcietušo dzīvnieku un kontroles grupas dzīvnieku liesā. Pētījuma rezultāti norāda uz liesas lomu *Streptococcus pneumoniae* izraisītas sepses ģeneralizācijas aizkavēšanā.

Pamatojoties uz iegūtajiem rezultātiem, izstrādātas rekomendācijas PHS pacientu diagnostikā un ārstēšanā akūtas gremošanas trakta augšējā stāva asiņošanas gadījumos. Definētas PHS hipersplenisma sindroma pacientu ārstēšanas indikācijas, noteikts optimālais DLAE apjoms PHS un ISA hipersplenisma sindroma slimnieku ārstēšanai. Izstrādāts PHS pacientu ārstēšanas un uzraudzības algoritms ieviešanai Latvijas bērnu ķirurģijas praksē.

17. AR TĒMU SAISTĪTĀS PUBLIKĀCIJAS

Publikācijas starptautiskos recenzējamos medicīnas izdevumos

1. A.Petersons, **O.Volrats**, A.Bernsteins. The first experience with non-operative treatment of hypersplenism in children with portal hypertension. Eur J Pediatr Surg, 2002; 12, p.299-303.
2. **O.Volrats**, M.Pilmane, A.Petersons. Postsplenectomy sepsis in splenectomized, partially splenectomized, and non-splenectomized rats after *Streptococcus pneumoniae* challenge. Eur J Pediatr Surg 2011; 21, p.65-69.

Publikācijas recenzējamos medicīnas un zinātnes izdevumos Latvijā

1. **O.Volrats**, M.Liepina, J.Krasts, U.Ligers, A.Bernsteins, A.Dombrovskis. Is partial splenic embolization the alternative to splenectomy for treating the hypersplenism? Latvijas Ķirurģijas žurnāls, 2002; Nr.2, p.50-54.
2. **O. Volrats**, A. Petersons, M. Pilmane. Spleen saving procedure necessity in children with portal hypertension and hematological disease to avoid overwhelming postsplenectomy sepsis infection. Latvijas Ķirurģijas žurnāls. 2007; Nr.7, lpp.53–56.
3. **O. Volrats**, M. Pilmane, A. Petersons, V. Nikolajeva, A. Ribakovs. Changes in parenchymatous organs after *Streptococcus pneumoniae* challenge in the splenectomized, partially splenectomized and non-splenectomized rats. Rīga Stradiņš University, Collection of scientific papers 2008; lpp. 131–140.

Tēzes

1. J.Krasts, U.Ligers, **O.Volrāts**, I.Rikša. Barības vada varikozo vēnu endosklerotizācijas iespējas bērniem ar portālās hipertensijas sindromu (PHS). Pirmais Latvijas ķirurgu kongress. Tēzes. 2000; lpp.104.
2. **O.Volrats**, A.Bernsteins, U.Ligers, M.Liepina, J.Krasts, I.Svekle. Is partial splenic embolization the method of choice of the treatment of hypersplenism for patients with portal hypertension? 6-th Conference of the Baltic Association of Pediatric Surgeons. Riga, 2000; lpp.121.
3. **O.Volrats**, A.Bernsteins, U.Ligers, M.Liepina, J.Krasts, I.Svekle, V.Ozolins. The first experience of non-operative treatment of hypersplenism in children with portal hypertension. 4-th European Congress of Pediatric Surgery. Budapest, 2001; p.15-16.
4. **O.Volrāts**, M.Liepiņa, J.Krasts, U.Ligers, A.Bernšteins, A.Dombrovskis. Portālās hipertensijas sindroma (PHS) izsaukta hipersplenisma ārstēšana bērniem. Latvijas Medicīnas akadēmija / Rīgas Stradiņa universitāte. 2002. gada medicīnas nozares zinātniskās konferences tēzes. 2002; lpp.97.
5. **O.Volrats**, M.Liepina, J.Krasts, U.Ligers, V.Ozolins, I.Svekle. Analysis of Partial Splenic Embolization (PSE) in Hypersplenism Patients. 7-th Conference of the Baltic Association of Pediatric Surgeons. Kaunas, 2002; p.28.
6. **O.Volrats**, J.Krasts, U.Ligers, M.Liepina, A.Bernsteins, V.Ozolins. Partial splenic embolization – the treatment of hypersplenism in portal hypertension patients. Baltic States Congress on Hepatology. Riga, 2002; p.40-41.
7. **O.Volrāts**, A.Dombrovskis, K.Kupčs, M.Liepiņa, U.Ligers, J.Krasts, Z.Ābola. Vai bērniem ar portālās hipertensijas sindroma (PHS) izsauktu hipersplenismu (HSP) ir indicēta splenektomija un maģistrālo asinsvadu šuntēšana? Rīgas Stradiņa universitāte. 2004. gada medicīnas nozares zinātniskās konferences tēzes. 2004; lpp.124.
8. **O.Volrats**, J.Krasts, U.Ligers, A.Dombrovskis, K.Kupcs, V.Ozolins. Partial splenic embolization in hypersplenic portal hypertension patients and variceal bleeding. 8th Conference of the Baltic Association of Pediatrics Surgeons. Tartu, 2004; p.13.
9. **O.Volrats**, M.Liepina, J.Krasts, U.Ligers, V.Ozolins, K.Kupcs, A.Dombrovskis. Non-operative treatment of hypersplenism (three year follow-up). World Congress of Pediatric Surgery. Zagreb, Croatia, 2004. Abstracts (CD – Nr. 451).

10. **O.Volrāts**, M.Liepiņa, J.Krasts, K.Kupčs, A.Dombrovskis. Conservative treatment in children with hypersplenism (five years follow-up). Rīgas Stradiņa universitāte. 2006. gada medicīnas nozares zinātniskās konferences tēzes. 2006; lpp.63.
11. **O. Volrats**, A. Petersons, M. Liepina, J. Krasts, I. Rikša, V. Dulbinska, A. Ribakovs. The significance of shunting procedure today in the treatment of portal hypertension in pediatric patient. 9th Conference of the Baltic Association of Pediatric Surgeons. Riga, Latvia, 2006.
12. **O. Volrāts**, A. Leontīne, E. Poppela, J. Petļa, G. Innus, M. Osipova, N. Osipova, S. Semjonovs, H. Gailišs, A. Ribakovs, A. Pētersons. Eksperimenta laboratorijas žurku vispārējās anestēzijas metode. RSU zinātniskās konferences tēzes, 2007; lpp.63.
13. **O. Volrats**, M. Pilmane, A. Petersons. *Streptococcus pneumoniae* challenge in the splenectomized, partially splenectomized and non-splenectomized rats. RSU zinātniskās konferences tēzes, 2009; lpp.224.
14. **O. Volrāts**, A. Petersons, V. Ozoliņš. Daļēja liesas embolizācija portālās hipertensijas sindroma un iedzimtas sferocitāras anēmijas hipersplenisma slimnieku ārstēšanā. RSU zinātniskās konferences tēzes, 2011; lpp.264.

18. AR PROMOCIJAS DARBU SAISTĪTĀS UZSTĀŠANĀS

Referāti starptautiskos kongresos un konferencēs

1. O.Volrats, A.Bernsteins, U.Ligers, M.Liepina, J.Krasts, I.Svekle, V.Ozolins. The first experience of non-operative treatment of hypersplenism in children with portal hypertension. 4-th European Congress of Pediatric Surgery. Budapest, 2001; p.15-16. (mutisks referāts)
2. O.Volrats, M.Liepina, J.Krasts, U.Ligers, V.Ozolins, K.Kupcs, A.Dombrovskis. Non-operative treatment of hypersplenism (three year follow-up). World Congress of Pediatric Surgery. Zagreb, Croatia, 2004. Abstracts (CD – Nr. 451). (mutisks referāts)
3. O.Volrats, A.Bernsteins, U.Ligers, M.Liepina, J.Krasts, I.Svekle. Is partial splenic embolization the method of choice of the treatment of hypersplenism for patients with portal hypertension? 6-th Conference of the Baltic Association of Pediatric Surgeons. Riga, 2000; p.121. (mutisks referāts)

4. O.Volrats, M.Liepina, J.Krasts, U.Ligers, V.Ozolins, I.Svekle. Analysis of Partial Splenic Embolization (PSE) in Hypersplenism Patients. 7-th Conference of the Baltic Association of Pediatric Surgeons. Kaunas, 2002; p.28. (mutisks referāts)
5. O.Volrats, J.Krasts, U.Ligers, M.Liepina, A.Bernsteins, V.Ozolins. Partial splenic embolization – the treatment of hypersplenism in portal hypertension patients. Baltic States Congress on Hepatology. Riga, 2002; p.40-41. (stenda referāts)
6. O.Volrats, J.Krasts, U.Ligers, A.Dombrovskis, K.Kupcs, V.Ozolins. Partial splenic embolization in hypersplenic portal hypertension patients and variceal bleeding. 8th Conference of the Baltic Association of Pediatrics Surgeons. Tartu, 2004; p.13. (mutisks referāts)
7. O. Volrats, A. Petersons, M. Liepina, J. Krasts, I. Rikša, V. Dulbinska, A. Ribakovs. The significance of shunting procedure today in the treatment of portal hypertension in pediatric patient. 9th Conference of the Baltic Association of Pediatric Surgeons. Riga, Latvia, 2006. (mutisks referāts)

Referāti vietējos kongresos un konferencēs

1. J.Krasts, U.Ligers, O.Volrāts, I.Rikša. Barības vada varikozo vēnu endosklerotizācijas iespējas bērniem ar portālās hipertensijas sindromu (PHS). Pirmais Latvijas ķirurgu kongress. Tēzes. 2000; lpp.104. (stenda referāts)
2. O.Volrāts, M.Liepiņa, J.Krasts, U.Ligers, A.Bernšteins, A.Dombrovskis. Portālās hipertensijas sindroma (PHS) izsaukta hipersplenisma ārstēšana bērniem. Latvijas Medicīnas akadēmija / Rīgas Stradiņa universitāte. 2002. gada medicīnas nozares zinātniskās konferences tēzes. 2002; lpp.97. (mutisks referāts)
3. O.Volrāts, A.Dombrovskis, K.Kupčs, M.Liepiņa, U.Ligers, J.Krasts, Z.Ābola. Vai bērniem ar portālās hipertensijas sindroma (PHS) izsauktu hipersplenismu (HSP) ir indicēta splenektomija un maģistrālo asinsvadu šuntēšana? Rīgas Stradiņa universitāte. 2004. gada medicīnas nozares zinātniskās konferences tēzes. 2004; lpp.124. (mutisks referāts)
4. O.Volrāts, M.Liepiņa, J.Krasts, K.Kupčs, A.Dombrovskis. Conservative treatment in children with hypersplenism (five years follow-up). Rīgas Stradiņa universitāte. 2006. gada medicīnas nozares zinātniskās konferences tēzes. 2006; lpp.63. (mutisks referāts)
5. O. Volrāts, A. Leontīne, E. Poppela, J. Petļa, G. Innus, M. Osipova, N. Osipova, S. Semjonovs, H. Gailišs, A. Ribakovs, A. Pētersons. Eksperimenta laboratorijas

žurku vispārējās anestēzijas metode. RSU zinātniskās konferences tēzes, 2007; lpp.63. (stenda referāts)

6. O. Volrats, M. Pilmane, A. Petersons. *Streptococcus pneumoniae* challenge in the splenectomized, partially splenectomized and non-splenectomized rats. RSU zinātniskās konferences tēzes, 2009; lpp.224. (stenda referāts)

19. DARBA STRUKTŪRA UN APJOMS

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Pētījums sastāv no 23 nodaļām: lietotie saīsinājumi, darba aktualitātes, darba mērķa, darba uzdevumiem, izvirzītajām idejām, literatūras apskata, materiāliem un metodēm, rezultātiem, diskusijas, secinājumiem, klīniskajām rekomendācijām, slimnieku ārstēšanas un uzraudzības algoritma, darba praktiskās vērtības, zinātniskās novitātes, darba perspektīvajiem virzieniem, anotācijas, oriģinālo publikāciju saraksta, ar promocijas darbu saistītās uzstāšanās, pateicības, literatūras saraksta un pielikumiem. Kopējais darba apjoms ir 258 lappuses, tai skaitā 54 tabulas un 103 attēli. Pētījumā ietverti 330 literatūras avoti.

20. PĒTĪJUMA APROBĀCIJA

Par promocijas darba pētījuma materiāliem sniegti 13 ziņojumi dažādās konferencēs un kongresos, 7 ziņojumi sniegti starptautiskos pasākumos. Ziņojumu, kongresu un publikāciju sarakstu skat. satura rādītāja 17. un 18. punktā. Darba aprobācija veikta RSU Bērnu ķirurģijas katedras sēdē 2010. gada 29. decembrī.

21. PATEICĪBA

Autors izsaka pateicību:

Promocijas darba vadītājiem profesoram Aigaram Pētersonam un profesorei Mārai Pilmanei par neizsīkstošo enerģiju, padomiem un idejām promocijas darba tapšanā. Profesoram Uldim Teibem par konsultācijām un atbalstu pētījuma rezultātu izstrādē. RSU zinātņu prorektorei profesorei Ivetai Ozolantai un zinātniskajai sekretārei Ingridai Kreilei par sniegto atbalstu un padomiem. Anatomijas un antropoloģijas institūta darbiniekiem par praktisko palīdzību eksperimentālās sadaļas tapšanā.

RSU Eksperimentālo dzīvnieku laboratorijas darbiniekiem par sniegto palīdzību darbā ar eksperimenta dzīvniekiem.

Recenzentiem – profesoram, Dr. habil. med. Andrejam Skaģerim, profesoram, Dr. biol. Viesturam Baumanim un profesoram, Dr. habil. med. Vidmantam Barauskam.

Par literārās valodas labskanību Janīnai Danusēvičiai.

Datorspeciālistam Kārlim Fersteram.

VSIA BKUS 2. ķirurģiskās nodaļas kolēģiem un maniem skolotājiem par izpratni un atbalstu.

Manai ģimenei par iejūtību, mīlestību un neatsveramo milzīgo palīdzību.... .

22. LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Aarsland A., Chinkes D., Wolfe R.R., et al. Beta-blokade lowers peripheral lipolysis in burn patients receiving growth hormone. Rate of hepatic very low density lipoprotein triglyceride secretion remains unchanged. *Ann Surg* 223:777–787, 1993.
2. Abouna G.M., Baissony H., Menkarios A.T. The place of Sugiura operation for portal hypertension and bleeding esophageal varices. *Surgery* 101, 1:91-98, 1986.
3. Abramowsky C., Romeo R., Heffron T. Pathology of Noncirrhotic Portal Hypertension: clinicopathologic study in pediatric patients. *Pediatr Dev Pathol* 6(5):421–426, 2003.
4. Adams D.B, Mauterer D.J, Vucij I.J., et al. Preoperative control of splenic artery inflow in patients with splenic venous occlusion. *South Med J* 83:1021–1024, 1990.
5. Agarwal N. Laparoscopic splenectomy in a case of blunt abdominal trauma. *J Minim Access Surg* 5(3):78–81, 2009.
6. Akahoshi T., Hashizume M., Shimabukuro R., et al. Long-term results of endoscopic Histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: a 10-year experience. *Surgery* 131:176–181, 2002.
7. Akwari O.E., Inati K.M., Coleman R.E., et al. Splenectomy for primary and recurrent immune thrombocytopenic purpura (ITP): current criteria for patient selection and results. *Ann Surg* 206:529–541, 1987.
8. Altman D.G. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall, 611, 1999.

9. Altman D.G. *Statistics with confidence*, second edition. BMJ, 240, 2000.
10. Altman P.R. Portal hypertension. In: O'Neill JA, Rowe IM, Grosfeld JL. *Pediatric surgery*, (5th ed) Vol. 2. St. Louis: Mosby, 1523–1524, 1998.
11. Alwmark A., Bergmark S., Gullstrand P., et al: Evaluation of splenic embolization in patients with portal hypertension and hypersplenism. *Ann Surg* 196:518–524, 1982.
12. Andersson R., Alwmark A., Bengmark S. Outcome of pneumococcal challenge in rats after splenic artery ligation or splenectomy. *Acta Chir Scand* 152:15–17, 1986.
13. Anderson R., Alwmark A., Bengmark S. Influence of dextran on Pneumococcal septicemia in splenic artery-ligated or splenectomised rats. *Res Exp Med* 187:423–27, 1987.
14. Ashcraft K.S, Holder. *Заболевания желчных путей и порталная гипертензия*. Пит-тал Санкт-Петербург, 392, первое издание, 179-189, 1997.
15. Aygencel G., Dizbay M., Turkoglu M.A., et al. Cases of OPSI syndrome still candidate for medical ICU. *Braz J Infect Dis* 12(6):549–551, 2008.
16. Ayoub W.S, Nguyen M.H. Combination of pharmacologic and endoscopic therapy for the secondary prevention of esophageal variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 70(4):665-667, 2009.
17. Balistreri W.F. *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1179-1182, 2002.
18. Ballet F., Chretien Y., Rey C. Differential response of normal and cirrhotic liver to vasoactive agents. A study in the isolated perfused rat liver. *J Pharmacol Exp Ther* 244:283-289, 1988.
19. Barakat M., Mostafa M., Mahran Z., et al. Portal hypertensive duodenopathy: clinical, endoscopic, and histopathologic profiles. *Am J Gastroenterol* 102(12):2793-2802, 2007.
20. Barcena R., Moreno A., Forunty J.R., et al. Improved graft function in liver-transplanted patients after partial splenic embolization: reversal of splenic artery steal syndrome? *Clin Transplant* 20:517-523, 2006.
21. Bendtsen F., Krag A., Møller S. Treatment of acute variceal bleeding. *Dig Liver Dis* 40(5):328-336, 2008.
22. Berner J.S., Gaing A.A., Sharma R. Sequelae after esophageal variceal ligation and sclerotherapy: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol* 89:852-858, 1994.
23. Beytout J., Tournilhac O., Laurichesse H. Antibiotic prophylaxis in splenectomized adults. *Presse Med* 6; 32:17-19, 2003.

24. Beytout J., Tournilhac O., Laurichesse H. Asplenia and hyposplenism. *Arq Gastroenterol* 40(1):47-54, 2003.
25. Billiar T.R., West M.A., Hyland B.J., et al. Splenectomy alters cell response to endotoxin. *Arch Surg* 123:327-332, 1988.
26. Bolton-Maggs P.H.B., Stevens R.F., Dodd N.J. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 126(4):455-474, 2004.
27. Bosch J., Garcia-Tsao G. Pharmacological versus endoscopic therapy in the prevention of variceal hemorrhage: and the winner is... *Hepatology* 50(3):674-677, 2009.
28. Braithwaite J.L., Adams D.J. The venous drainage of the of the rat spleen. *J Anat* 91(3): 352-357, 1957.
29. Brandt C., Rothbarth L., Kumpe D., et al. Splenic embolization in children: long-term efficacy. *J Pediatr Surg* 24:642-645, 1989.
30. Brigden M.L., Putallo A.L. Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection: an update. *Crit Care Med* 27:836-842, 1999.
31. Buchhorn R., Hulpke-Wette M., Hilgers R., et al. Propranolol treatment of congestive heart failure in infants with congenital heart disease: the CHF-PRO-INFANT trial. *Congestive heart failure in infants treated with propranolol. Int J Cardiol* 79:167-173, 2001.
32. Carbonell N., Pauwels A., Serfaty L. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 40:652-659, 2004.
33. Carlos T.B., Leo J., Rothbarth L.J., et al: Splenic embolization in children: Long-term efficacy. *J Pediatr Surg* 24, 624-645, 1989.
34. Casteneda-Zunida W.R., Hammerschmidt D.E., Sanchez R., et al. Nonsurgical splenectomy. *AJR* 129:805-811, 1977.
35. Cesta M.F. Normal structure, function, and histology of the spleen. *Toxicologic Pathology* 34:455-465, 2006.
36. Chalasani N., Kahi C., Francois F. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter cohort study. *Am J Gastroenterol* 98: 653-659, 2003.
37. Chambon J.P., Vallet B., Caiazzo R., et al. Management of splenectomized patients. *Presse Med* 6, 32(28 Suppl): 20-23, 2003.
38. Chikamori F., Kuniyoshi N., Kawashima T., et al. Combination treatment of partial splenic embolization, endoscopic embolization and transjugular retrograde obliteration of complicated gastroesophageal varices. *Hepatogastroenterology* 51:1506-1509, 2004.

39. Chong T.C., Thangavel R.R., Tang X. Enhanced expression of murine β - defensins (MBD-1,-2,-3 and -4) in upper and lower airway mucosa of influenza virus infected mice. *J Virology* doi:10.1016/j.virol.2008.07.024.
40. Church J.A., Mahour G.H., Lipsey AI. Antibody responses after splenectomy and splenic autotransplantation in rats. *J Surg Res* 31:343-346, 1981.
41. Clathworthy H.W. Extrahepatic portal hypertension. In Child CG, editor: *Major problems in clinical surgery*, vol 14. Philadelphia, WB Saunders, 243-266, 1974.
42. Coignard-Biehler H., Lanternier F., Montalembert M., et al. Infections in splenectomized patient. *Rev Prat* 31; 58(20):2209-2214, 2008.
43. Constantopoulos A., Najjar V.A., Smith J.W., et al. Tuftsin deficiency: a new syndrome with defective phagocytosis. *J Pediatr* 80:564-572, 1972.
44. Cullingford G.L., Watkins D.L., Watts A.D.J., et al. Severe late postsplenectomy infection. *Br J Surg* 78:716-721, 1991.
45. D'Amico G., Paliaro L., Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta analysis review. *Hepatology* 22:332-354, 1995.
46. Dālmāne A., Koroļova O. *Histoloģija*. Izdevniecība "Zvaigzne", Rīga, 390-398, 1990.
47. Dameshek H.L., Ellis L.E. Hematologic indications for splenectomy. Symposium on surgery of the liver, spleen and pancreas. *Surg Clin North Am.* 55:253-275, 1975.
48. De Salvia A., Lanzara G., De Leo D. A devastating case of purpura fulminans in a young adult seven years after a splenectomy: a case report. *Med Sci Law* 48(1):75-77, 2008.
49. Deirdre K. *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*. Third edition. Blackwell Publishing 3-15, 2008.
50. Dejean M.L., Martinez-Caballero S., Kinnally W., et al. "Is MAC the knife that cuts cytochrome c from mitochondria during apoptosis?". *Cell Death and Differentiation* 13:1385–1387, 2006.
51. Deng J., Muthu K., Gamelli R., et al. Adrenergic modulation of splenic macrophage cytokine release in polymicrobial sepsis. *Am J Physiol Cell Physiol* 287(3):730-736, 2004.
52. Deninger M.H., Chait Y., Casadevall N. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 31:587-591, 2000.

53. Deodhar M., Kakkar N. An audit of splenectomies in a teaching hospital in North India. Are postsplenectomy guidelines being complied with? *J Clin Pathol* 57(4):407-410, 2004.
54. Depypere L., Goethals M., Janssen A., et al. Traumatic rupture of splenic tissue 13 years after splenectomy. A case report. *Acta Chir Belg* 109(4):523-526, 2009.
55. Deriy L.V., Beno D.W., Uhing M.R., et al. Splenectomy ablates endotoxin-induced IFN γ response in rats. *Shock* 17(4):312-315, 2002.
56. Descottes B., Lachachi F., Maissonnette F., et al. Long-term results of mesocaval shunts with polytetrafluoroethylene grafts. *Int Surg* 93(5):268-273, 2008.
57. Dhiman R.K., Chawla Y., Vasishta R.K. Non-cirrotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): Experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 17:6-16, 2002.
58. Diesen D.L., Zimmerman S.A., Thornburg C.D., et al. Partial splenectomy for children with congenital hemolytic anemia and massive splenomegaly. *J Pediatr Surg* 43(3):466-472, 2008.
59. Donna F., Kaye R., Dickman P., et al. Clinical and Laboratory Observations. *J of Pediatrics* 6:132, 1998.
60. Dy S.M., Cromwell D.M., Thuluvath P.J. Hospital experience and outcomes for esophageal variceal bleeding. *Int J Qual Health Care* 15:139-146, 2003.
61. Eber S.W., Belohradsky B.H., Weiss M. Antiinfectious prophylaxis in asplenia. *Klin Pediatr* 213, 1:84-87, 2001.
62. El-Alfy M.S., El-Sayed M.H. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol J* 5(1):77-80, 2004.
63. El-Hamid A.N., Taylor R.M., Marinello D., et al. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 47(5):630-634, 2008.
64. El-Rifai N., Mention K., Guimber D., et al. Gastropathy and gastritis in children with portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45(1):137-140, 2007.
65. Eraklis A.J. The spleen. In: Holder TM, Ashcraft KW, et al. *Pediatric surgery*. Philadelphia: Saunders, 580-286, 1980.
66. Eskitürk A., Söyletir G., Peker O., et al. The effects of experimental splenic autotransplantation and imipenem-cilastatin treatment in postsplenectomy *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. *Res Exp Med (Berl)* 195(3):163-169, 1995.

67. Fabis F., Tassan T., Ramon R., et al. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 112: 637-640, 2001.
68. Fagundes E.D.T., Ferreira A.R., Roquete M.L.V., et al. Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46:178-183, 2008.
69. Falimirski M., Syed A., Prybilla D. Immunocompetence of the severely injured spleen verified by differential interference contrast microscopy: the red blood cell pit test. *J Trauma* 63(5):1087-1092, 2007.
70. Fasching M.C., Cooney D.R. Reimmunization and splenic autotransplantation: a long-term study of immunologic response and survival following pneumococcal challenge. *J Surg Res* 28:449-459, 1980.
71. Fenaux P., Caulier M.T., Hirschauer M.T., et al. Reevaluation of the prognostic factors for splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): a report on 181 cases. *Eur J Hematol* 42:259-264, 1989.
72. Fernandes B.F., Rezende A.B., Alves C.C., et al. Splenic autotransplantation restores IL-17 production and antibody response to *Streptococcus pneumoniae* in splenectomized mice. *Transpl Immunol* 24:195-197, 2009.
73. Fink S.L., Cookson B.T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun* 73(4):1907-1916, 2005.
74. Froy O., Hananel A., Chapnik N., et al. Differential expression of rat β -defensins. *Life* 57; 1:41-43, 2005.
75. Gardner E., Gray D.J., O'Rahilly R. *Anatomy – a regional study of human structure*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 385-396, 1975.
76. Gaujēns J. Portālā hipertensija. Pētersons A. Bērnu ķirurgija. 2005, Nacionālais apgāds, Rīga, 354-357.
77. Ghaffari S., Pourafkari L. Acute myocardial infarction in a patient with post-splenectomy thrombocytosis: a case report and review of literature. *Cardiol J* 17(1):79-82, 2010.
78. Gibson J., Rikard K.A., Bautovich G., et al. Management of splenectomy failures in chronic immune thrombocytopenic purpura: role of accessory splenectomy. *Aust N Z J Med* 16:695-698, 1986.
79. Gilroy A.M., MacPherson B.R., Ross L.M., et al. *Atlas of anatomy*. Thieme Medical publishers, Inc. Copyright, 168-175, 2009.

80. Goff J.S., Reveille R.M., Van Stiegman G. Endoscopic sclerotherapy versus endoscopic variceal ligation: esophageal symptoms, complications and motility. *Am J Gastroenterol* 83:1240-1244, 1988.
81. Gold H.S., Moellering R.C.J. Antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med* 335:1445-1453, 2007.
82. Goldman M.L., Philip P.K., Sarrafleadeh M.S., et al. Intraarterial tissue adhesive for medical splenectomy in humans. *Radiology* 140:341-349, 1981.
83. Goldstone J. Splenectomy for massive splenomegaly. *Am J Surg* 135: 385-388, 1978.
84. Goncalves M.E., Cardoso S.R., Maksound J.G. Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: long-term results of controlled prospective randomized trial. *J Pediatr Surg* 35:401-405, 2000.
85. Grikscheit T.C., Sala F.G., Ogilvie J., et al. Tissue-engineered spleen protects against overwhelming pneumococcal sepsis in a rodent model. *J Surg Res* 149(2):214-218, 2008.
86. Guan H.M., Wang H.L., Wei X. Partial splenic embolization for idiopathic thrombocytopenic purpura: therapeutic effect and influence of the embolization on splenic function. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 24(3): 343-344, 2004.
87. Guimaraes H., Castelo L., Guimaraes J. Does umbilical vein cateterisation to exchange transfusions lead to portal vein thrombosis? *Eur J Pediatr* 157:461-463, 1998.
88. Guitton C., Garkon L., Cynober T., et al. Hereditary spherocytosis: guidelines for the diagnosis and management in children. *Arch Pediatr* 15(9):1464-1473, 2008.
89. Gupte D., Vijaya D.R., Gupta R., et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol* 96:3395-3399, 2001.
90. Gurakan F., Eren M., Kocak N., et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in children: etiology and long-term follow up. *J Clin Gastroenterol* 38(4):368-372, 2004.
91. Hafsia R., Zriba S., Gouider E., et al. Splenectomy in hereditary hemolytic anemia: 82 Tunisian cases. *Tunis Med* 87(5):323-327, 2009.
92. Hansen H., Singer B. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revised. *Pediatric and Developmental Pathology* 4:105-121, 2001,
93. Harder J., Glaser R., Schroder J.M. Human antimicrobial proteins – effectors of innate immunity. *J Endotox Res* 13 (6): 317-336, 2007.

94. Harder J., Meuer-Hoffert U., Teran L.M., et al. Mucoïd *Pseudomona aerogenosa*, TNF α and IL-1beta, but not IL-6 induce human beta defensin-2 in respiratory epitelia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22:714-721, 2000.
95. Hart D.W., Wolf S.E., Chinkes D.L., et al. Beta-blockade and growth hormone after burn. *Ann Surg* 236:450-456, 2002.
96. Hasse B., Moll C., Oehy K., et al. Anti-infectious prophylaxis after splenectomy: current practice in an eastern region of Switzerland. *Swiss Med Wkly* 14; 135(19-20):291-296, 2005.
97. Hayes P.C., Davis J.M., Levis J.A. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal hemorrhage. *Lancet* 336:153-156, 1990.
98. Hegarty P.K., Tan B., O'Sullivan R., et al. Prevention of postsplenectomy sepsis: how much do patients know? *Hematol J* 1:357-359, 2000.
99. Hery G., Becmeur F., Mefat L. Laporoscopic partial splenectomy: indications and results of a multicenter retrospective study. *Surg Endosc* 22(1):45-49, 2008.
100. Hickman M.P., Lucas D., Novak Z. Preoperative Embolization of the Spleen in Children with Hypersplenism. *JVIR* 3:647-652, 1992.
101. Hill I.D., Browie M.D. Endoscopic sclerotherapy for control of bleeding varices in children. *Am J Gastroenterol* 86:472-476, 1991.
102. Hirai K., Tanikawa K. Transcatheter splenic arterial embolization. *Kan Tan Sui* 14:923, 1987.
103. Hirota S., Ichikawa S., Matsumoto S., et al. Interventional radiologic treatment for idiopathic portal portal hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol* 22:311-314, 1999.
104. Hosking S.W., Janson A.G. What happens to esophageal varices after transaction and devascularisation. *Surgery* 101(5):531- 534, 1986.
105. Howard L., DelGuercio R.M., Stuart G. Minimally invasive devascularization for variceal bleeding that could not be controlled with sclerotherapy. *Surg* 104(3)500-506, 1988.
106. Hsu S.M., Raine L., Fanger H. The use of antiavidin antibody and avidin-biotin-peroxidase complex in immunoperoxidase technics. *Am J Clin Pathol* 75(6):816-821, 1981.
107. Hulek P., Krajina A. Current practice of TIPS. Published by Olga Stambergova Brozikova 1259, 500 12 Hradec Kralove, Czech Republic, 1st edition, 2001.
108. Idowu O., Hayes-Jordan A. Partial splenectomy in children under 4 years of age with hemoglobinopathy. *J Pediatr Surg* 33(8):1251-1253, 1998.

109. Iinuma H., Okinaga K., Sato S., et al. Optimal site and amount of splenic tissue for autotransplantation. *J Surg Res* 53(2):109-116, 1992.
110. Israel D.M., Hassal E., Culham J.A. Partial splenic embolization in children with hypersplenism. *J Pediatr* 124:95-100, 1994.
111. Itano O., Chiba N., Wada T., et al. Laparoscopic resection of an epidermoid cyst originating from an intrapancreatic accessory spleen: report of a case. *Surg Today* 40(1):72-75, 2010.
112. Itha S., Yachha S.K. Endoscopic outcome beyond esophageal variceal eradication in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 42(2):196-200, 2006.
113. Jain P., Parelkar S., Shah H. Laparoscopic partial splenectomy for splenic epidermoid cyst. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 18(6):899-902, 2008.
114. Jamal M.M., Samarsena J.B., Hashemzadeh M. Decreasing in-hospital mortality for oesophageal variceal hemorrhage in the USA. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20:947-955, 2008.
115. Janssen H.L.A., Wijhound A., Haagsma E.B. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 49:720-724, 2001.
116. Japanese research society for portal hypertension. The general rules for recording endoscopic findings on oesophageal varices. *Jpn J Surg* 10:84-87, 1980.
117. Javadi P., Buchman T.G., Stromberg E.P. High-dose exogenous iron following cecal ligation and puncture increases mortality rate in mice and is associated with an increase in gut epithelial and splenic apoptosis. *Crit Care Med* 32(5):1178-1185, 2004
118. Javvaji S., Kumar A., Madan K., et al. Management of gastric variceal bleeding. *Trop Gastroenterol* 28(2):51-57, 2007.
119. Johansson O., Spingos D.G., Mozes M.F. Partial splenic embolization: experience in 136 patients. *World J Surg* 9:461-467, 1985.
120. Jones P., Leder K., Woolley I.J., et al. Re: Published article--Patient knowledge of the risks of post-splenectomy sepsis. *ANZ J Surg* 79(11):854-856, 2009.
121. Junqueira L.C., Carneiro J. Basic histology, eleventh edition. Copyright, 274 – 336, 2005.
122. Kaiser M.M., Fischer F., Wessel L.M. The laporoscopic spleen-preserving approach to splenic cysts advantages and limitations. *Zentralbl Chir* 133(2):142-147, 2008.
123. Kalbergs V. Cilvēka anatomija 2. daļa. Izdevniecība “Zvaigzne”, 1973. 98-99 lpp.

124. Kalva S.P., Salazar G.M., Walker T.G. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for acute variceal hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol* 12(2):92-101, 2009.
125. Karp M.P., Guralnick-Scheff S., Schiffman G., et al. Immune consequences of nonoperative treatment of splenic trauma in the rat model. *J Pediatr Surg* 24(1):112-117, 1989.
126. Kato M., Shimohashi N., Ouchi J., et al. Partial splenic embolization facilitates completion of interferon therapy in patients with chronic CHV infection and hypersplenism. *J Gastroenterol* 40:1076-1077, 2005.
127. Kaufman S., Levasseur J. Effect of portal hypertension on splenic blood flow, intrasplenic extravasation and systemic blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284 (6) R1580-1585, 2003.
128. Kaur K., Dhingra S., Slezak J. Biology of TNF α and IL-10, and their imbalance in heart failure. *Heart Fail Rev* doi 10.1007/s10741-008-9104-z, 2008.
129. Khaderi S., Barnes D. Preventing a first episode of esophageal variceal hemorrhage. *Cleve Clin J Med* 75(3):235-244, 2008.
130. Kimpel D., Dayton T., Fuseler J., et al. Splenectomy attenuates streptococcal cell wall-induced arthritis and alters leukocyte activation. *Arthritis Rheum* 48(12):3557-3567, 2003.
131. Kimura F., Itoh H., Ambiru S. Long term results of initial and repeated partial splenic embolization for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *AJR Am J Roentgenol* 179(5):1323-1326, 2002.
132. King H., Shumacher H.B. Susceptibility of infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg* 136:239-242, 1951.
133. Kocher G., Himmelmann A. Portal vein thrombosis (PVT): a study of 20 non-cirrhotic cases. *SWISS MED WKLY* 135:372-376, 2005.
134. Kodama H., Aikata H., Takaki S., et al. Evaluation of portosystemic collaterals by MDCT-MPR imaging for management of hemorrhagic esophageal varices. *Eur J Radiol* 76(2):239-245, 2010.
135. Koshy A., Bhasin D.K., Kapur K.K., et al. Bleeding in portal vein obstruction. *Indian J Gastroenterol* 3:13-14, 1984.
136. Kotsanas D., Al-Souffi M.H., Waxman B.P., et al. Adherence to guidelines for prevention of postsplenectomy sepsis. Age and sex are risk factors: a five-year retrospective review. *ANZ J Surg* 76(7):542-547, 2006.
137. Koyama K., Takagi Y., Ouchi K., et al. Results of transection for esophageal varices. *Am J Surg* 139:204-209, 1980.

138. Kumar A., Mishra S.R., Sharma P., et al. Clinical, Laboratory, and Hemodynamic Parameters in Portal Hypertensive Gastropathy: A Study of 254 Cirrhotics. *J Clin Gastroenterol* 44(4):294-300, 2010.
139. Kumpe D.A., Rumack C.M., Pretorius D.H., et al. Partial splenic embolization in children with hypersplenism. *Radiology* 155:357-362, 1985.
140. Kurachi K., Suzuki S., Sakaguchi T., et al. Kupffer cells modulate splenic interleukin-10 production in endotoxin-induced liver injury after partial hepatectomy. *J Hepatol* 38(2):193-199, 2003.
141. Kuranga N., Kinoshita M., Kawabata T. Interleukin-18 protects splenectomized mice from lethal streptococcus pneumonia sepsis independent of interferon- gamma by inducing IgM production. *J Infect Dis* 1; 194(7):993- 1002, 2006.
142. Lammers A.J., Veninga D., Lombarts M.J., et al. Management of post-splenectomy patients in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29(4):399-405, 2010.
143. Lebec D. Pharmacological treatment of portal hypertension: hemodynamic effects and prevention of bleeding. *Pharmacol Ther* 61:65-107, 1994.
144. Lebrec D, Hilton P., Munoz C. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology* 2:523-527, 1982.
145. Lee H.Y., Andalibi A., Webster P., et al. Antimicrobial activity of innate immune molecules against *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and nontypeable *Haemophilus influenzae*. *BMC Infect Dis* 4:12, 2004.
146. Lee M.C., Leung T.K., Wang H.I., et al. Evaluation of the effect of partial splenic embolization on platelet values for liver cirrhosis patients with thrombocytopenia. *World J Gastroenterol* 28, 13(4):619-622, 2007.
147. Lehrer R.I., Ganz T. Defensins of vertebrate animals. *Current opinion in Immunology* 14:96-102, 2002.
148. Leist M., Jäättelä M. Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2(8):589-598, 2001.
149. Leonard A.S., Giebink G.S., Basel T.J., et al. The overwhelming sepsis problem. *World J Surg* 4:423-432, 1980.
150. Leung A.Y., Chim C.S., Kwong Y.L., et al. Clinicopathologic and prognostic features of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adult Chinese patients: an analysis of 220 cases. *Ann Hematol* 80:384-386, 2001.
151. Linet M.S., Nyren O., Gridley G. Causes of death among patients surviving at least one year following splenectomy. *Am J Surg* 172:320-323, 1996.

152. Ling S.C. Should children with esophageal varices receive beta-blockers for the primary prevention of variceal hemorrhage. *Can J Gastroenterol* 19(11):661-666, 2005.
153. Linuma H., Okinaga K. Prevention of pneumococcal bacteriemia by immunization with type 6 pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in splenectomized rats. *J of Infectious Disease* 160(1):66-75, 1989.
154. Liu A.Y., Destoumieux D., Wong A.V., et al. Human β -defensins-2 production in keratocytes is regulated by interleukin-1, bacteria, and the state of differentiation. *J Invest Dermatol* 118:275-281, 2002.
155. Livingston C.D., Barray A., et al. Penicillin and natural immunity protect against postsplenectomy sepsis. *J Surg Research* 34:332-336, 1983.
156. Livingston C.D., Levine B.A., Sirinek K.R. Improved survival rate for intraperitoneal autotrasplantation of the spleen following pneumococcal pneumonia. *Surg Gynecol Obstet* 156:761-766, 1983.
157. Livingston C.D., Levine B.A., Sirinek K.R. Intraperitoneal splenic autotransplantation. *Arch Surg* 118:458-464, 1983.
158. Livingstone A.S., Koniaris L.G., Perez E.A., et al. 507 Warren-Zeppa distal splenorenal shunts: a 34-year experience. *Ann Surg* 243(6):884-92, 2006.
159. Lowdon A.G.R., Walker J.H., Walker W. Infection following splenectomy in childhood. *Lancet* 1:499-504, 1962.
160. Lynch A.M., Kapila R. Overwhelming postsplenectomy sepsis infection. *Infect Dis Emerg* 10:693-707, 1996.
161. Maddison F.E. Embolic therapy of hypersplenism. *Invest Radiol* 8:280-281, 1973.
162. Madhotra R., Mulkahy H.E., Willner I. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gasroenterol* 34:81-85, 2002.
163. Maksoud-Filho J.G., Gonçaves M.E., Cardoso S.R., et al. Long-term follow-up of children with extrahepatic portal vein obstruction: impact of an endoscopic sclerotherapy program on bleeding episodes, hepatic function, hypersplenism, and mortality. *J Pediatr Surg* 44(10):1877-1883, 2009.
164. Malefyt R.W., Abrams J., Bennett B. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 174:1209-1220, 1991.
165. Mariette D., Smadja C., Borgonovo G. The Sugiura procedure: a prospective experience. Copyright by Mosby-Year book, 282-289, 1994.

166. Marques R.G., Petroianu Y., Coelho J.M., et al. Bacterial phagocytosis by macrophage of autogenous splenic implant. *Braz J Biol* 63(3):491-495, 2004.
167. Mattioli G., Avanzini S., Pini Prato A. Spleen surgery in pediatric age: seven-year unicentric experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 19(3):437-441, 2009.
168. Mcdermott V.G., England R.E., Newman G.E. Case report: bleeding gastric varices secondary to splenic vein thrombosis successfully treated by splenic artery embolization. *Br J Radiol* 68:928-930, 1995.
169. McKiernan P.J., Beath S.V., Davidson S.M. A prospective study of endoscopic esophageal variceal ligation using a multiband ligatour. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 34:207-211, 2002.
170. Mellemkjaer L., Olsen J.H., Linet M.S., et al. Cancer risk following splenectomy. *Cancer* 75:577-583, 1995.
171. Mendez-Samperio P., Miranda E., Trejo A. regulation of human β - defensin-2 by *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette- Guerin (BCG): involvement of PFC, JNK and P13 in human lung epithelial cell line (A549). *J Peptides* doi:10.1016/j.peptides.05.019, 2008.
172. Meral A., Sevinir B., Sadikoğlu Y., et al: Partial splenic embolization in beta-thalassemia major. *The Turk J of Pediatr* 42:76-79, 2000.
173. Mikkelsen W.P., Edmondson H.A., Peters R.L. Extra- and intra- hepatic portal hypertension without cirrhosis (hepatportal sclerosis). *Ann Surg* 162:602-620, 1965.
174. Mitra K.S., Rao K.L.N., Narasimhan K.L., et al. Side-to-side lienorenal shunt without splenectomy in noncirrhotic portal hypertension in children. *J Pediatr Surg* 28(3):398-402, 1993.
175. Mitsunaga T., Yoshida H., Kouchi K. Pediatric gastroesophageal varices: treatment strategy and long-term results. *J Pediatr Surg* 41:1980-1983, 2006.
176. Miyzaki M., Itioh H., Kaiho T., et al. Partial splenic embolization for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *AJR* 163:123-126, 1994.
177. Moffett S.L. Overwhelming postsplenectomy infection: managing patients at risk. *JAAPA* 22(7):36-39, 45, 2009.
178. Molleston J.P. Variceal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 37:538-545, 2003.
179. Monici L.T., Meirelles-Santos J.O., Soares E.C., et al. Microwave coagulation versus sclerotherapy after band ligation to prevent recurrence of high risk of bleeding esophageal varices in Child-Pugh's A and B patients. *J Gastroenterol* 45(2):204-210, 2010.

180. Montalembert M. Antibiotic prophylaxis against bacterial infections in the hyposplenic and asplenic child. *Presse Med* 6; 32:15-16, 2003.
181. Moore L.M., Dalley A.F. Clinically oriented anatomy, fifth edition. Lippincott Williams & Wilkins. Copyright, 285-289, 2006.
182. Morales L.C., Iglesias M.C., Beviá J.M., et al. Liver, spleen and kidney cultures in different conditions of splenic preservation. *Int Surg* 75(4):215-219, 1990.
183. Mozes M.F., Spigos D.G., Pollak R., et al. Partial splenic embolization alternative to splenectomy – results of a prospective randomized study. *Surgery* 96:694-702, 1984.
184. Musher D.M., Ceasar H., Kojic E.M., et al. Administration of protein-conjugate pneumococcal vaccine to patients who have invasive disease after splenectomy despite their having received 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis* 1; 191(7):1063-1067, 2005.
185. N’Kontchou G., Seror O., Bourcier V., et al. Partial splenic embolization in patients with cirrhosis: efficacy, tolerance and long-term outcome in 32 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17:179-184, 2005
186. Norgaard M., Larsson H., Pedersen G., et al. Risk of bacteremia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 12(3):217-223, 2006.
187. O’Donnell F.J. The value of splenectomy in Branti’s disease. *Br Med J* 1:854, 1929.
188. Offenbartl K., Christensen P., Gullstrand P. Treatment of pneumococcal Postsplenectomy Sepsis in the rat with Human γ - globulin. *J Surg Research* 40:198-201, 1986.
189. Offenbartl K.S., Christensen P., Gullstrand P., et al. Synergism between gammaglobulin prophylaxis and penicillin treatment in experimental post-splenectomy sepsis in the rat. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 79(1):45-48, 1986.
190. Ohmoto K., Yoshioka N., Tomiama Y., et al. Improved prognosis of cirrhosis patients with esophageal varices thrombocytopenia treated by endoscopic variceal ligation plus partial splenic embolization. *Did Dis Sci* 51(2):352-358, 2006.
191. Oho K., Iwao T., Sumino M., et al. Ethanolamine oleate versus butylcyano acrylate for bleeding gastric varices: a nonrandomized study. *Endoscopy* 27:349-354, 1995.
192. Okabayashi T., Hanazaki K. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults - a clinically preventable disease. *World J Gastroenterol* 14; 14(2):176-179, 2008.
193. Olness K., MacDonald J.T., Uden D.L. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics* 79:593-597, 1987.

194. Oppenheim J.J., Biragyn A., Kwak L.W., et al. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Ann Rheum Dis* 62:17-21, 2003.
195. Orloff M.J., Orloff M.S., Girard B., et al. Bleeding esophagogastric varices from extrahepatic portal hypertension: 40 years experience with portal-systemic shunt. *J Am Coll Surg*. 194:717-728, 2002.
196. Orloff M.J., Orloff M.S., Rambotti M. Treatment of bleeding esophagogastric varices due to extrahepatic portal hypertension: results of portal- systemic shunts during 35 years. *J Pediatr Surg* 29(2):142-152, 1994.
197. Ozdil B., Akkiz H., Sandikci M., et al. Recurrent hypersplenism caused by giant accessory spleen due to portal hypertension after splenectomy. *Platelets* 21(1):70-71, 2010.
198. Ozdogu H., Boga C., Oguzkurt L., et al. Partial splenic embolization in myelodysplastic syndrome associated with immune thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 18(3):213-216, 2004.
199. Pagan G.J.C., Bosch J., Rodes J. The role of vasoactive mediators in portal hypertension. *Semin Gastrointest Dis* 6:140-147, 1995.
200. Pagliaro L., D'Amico G., Sorensen T.I., et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 117:59-70, 1992.
201. Paquet K.J., Lazar A. Current therapeutic strategy in bleeding esophageal varices in babies and children and long-term results of endoscopic paravariceal sclerotherapy over twenty years. *Eur J Pediatr Surg* 4:165-172, 1994.
202. Patriquin H.B., Perreault G., Grignon A., et al. Normal portal venous diameter in children. *Pediatr Radiol* 20: 451-453, 1990.
203. Pawelski S., Konopka L., Zdziechowska H., et al. Recurrence of thrombocytopenia in patients splenectomized for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blunt* 43:355-360, 1981.
204. Pedersen F.K. Postsplenectomy infections in Danish children splenectomized 1969-1978. *Acta Pediatr Scand* 72:589-595, 1983.
205. Petersons A., Volrats O., Bernsteins A. The first experience with non-operative treatment of hypersplenism in children with portal hypertension. *Eur J Pediatr Surg* 12:299-303, 2002.
206. Petroianu A., Petroianu L.P.G. Splenic autotransplantation for treatment of portal hypertension. *Can J Surg* 48(5):382-386, 2005.

207. Picozzi V.J., Roeske W.R., Creger W.P., et al. Fate of therapy failures in adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 69:690-694, 1980.
208. Pilmane M., Rumba I., Shundler F., et al. Patterns of distribution and occurrence of neuroendocrine elements in lungs of humans with chronic lung diseases. *Proc. of the Latvian Academy of Sciences, Section B* 52: 144-152, 1998.
209. Pilmane M., Šūmahers G.H. *Medicīniskā embrioloģija. Rīgas Stradiņa universitāte* 202-203, 2006.
210. Pingle K.C., Spingos D.G., Tan W.S., et al. Partial splenic embolization in the management of thalassemia major. *J Pediatr Surg* 17:884-891, 1982.
211. Poddar U., Thapa B.R., Puri B. Noncorrhotic portal fibrosis in children. *Indian J Gastroenterol* 19:12-13, 2000.
212. Poddar U., Thapa B.R., Singh K. Endoscopic sclerotherapy in children: experience with 257 cases of extrahepatic portal venous obstruction. *Gastrointest Endosc* 57:683-686, 2003.
213. Poddar U., Thapa B.R., Singh K., et al. Frequency of gastropathy and gastric varices in children with extrahepatic portal venous obstruction treated with sclerotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 19:1253-1256, 2004.
214. Politis C., Spigos D., Georgiopoulou P., et al. Partial splenic embolization for hypersplenism of thalassemia major: five year follow up. *Br Med J* 294:665-667, 1987.
215. Politis C., Spigos D., Georgiopoulou P., et al. Partial splenic embolization in patients with thalassemia major. *Birth Defects* 23:275-282, 1982.
216. Power R.E., Kay E.W., Bouchier-Hayes D. Exogenous and endogenous angiogenic stimuli do not augment splenic autotransplantation. *Eur J Surg* 168(4):247-250, 2002.
217. Pratl B., Benesch M., Lackner H., et al. Partial splenic embolization in children with hereditary spherocytosis. *Eur J Haematol* 80(1):76-80, 2007.
218. Price V.E., Blanchette V.S., Ford-Jones E.L. The prevention and management of infections in children with asplenia or hyposplenia. *Infect Dis Clin North Am* 21(3):697-710, 2007.
219. Pringle K.C., Spingos D.G., Tan W.S., et al. Partial splenic embolization in the management of thalassemia major. *J Pediatr Surg* 17:884-891, 1982.
220. Putz R., Pabst R. *Sobotta atlas of human anatomy. 14th edition, Elsevier GmbH, Munich*, 142-156, 2006.
221. Rangari M., Gupta R., Jain M. Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction. *Liver Int* 23:434-439, 2003.

222. Rattner D.W., Ellman L., Warshaw A.L. Portal vein thrombosis after elective splenectomy. *Arch Surg* 128:565-570, 1993.
223. Ravipati M., Katragadda S., Swaminathan P.D., et al. Pharmacotherapy plus endoscopic intervention is more effective than pharmacotherapy or endoscopy alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 70(4):658-664, 2009.
224. Resende V., Petroianu A. Functions of the splenic remnant after subtotal splenectomy for treatment of severe splenic injuries. *Am J Surg* 185(4):311-315, 2003.
225. Rice H.E., Oldham K.T., Hillery C.A., et al. Clinical and hematologic benefits of partial splenectomy for congenital hemolytic anemias in children. *Ann Surg* 237(2):281-288, 2003.
226. Riffenburgh RH. *Statistics in medicine*. Amsterdam: ELSVIER Academic press, 322, 2006.
227. Rivet C., Robles-Medranda C., Dumortier J., et al. Endoscopic treatment of gastroesophageal varices in young infants with cyanoacrylate glue: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 69(6):1034-1038, 2009.
228. Robinette C.D., Fraumeni J.F. Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939-1945 war. *Lancet* 2:127-129, 1977.
229. Rodgers B.M., Talbert J.L. Distal spleno-renal shunt for portal decompression in childhood. *J Pediatr Surg* 14(1):33-37, 1979.
230. Rosenberg H.K., Markowitz R.I., Kolberg H., et al. Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements. *AJR Am J Roentgenol* 157(1):119-121, 1991.
231. Rottman S.J., Podolsky E.R., Kim E., et al. Single Access Laparoscopic Splenectomy. *JSLs* 14(1):48-52, 2010.
232. Sanyal A.J., Freedman A.M., Luketic V.A., et al. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 112:889-898, 1997.
233. Sarin S.K., Agarwal S.R. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis* 22:43-58, 2002.
234. Sarin S.K., Kumar A. Noncirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 10(3):627-651, 2006.

235. Sasaki T., Hasegawa T., Nakajima K., et al. Endoscopic variceal ligation in the management of gastroesophageal varices in postoperative biliary atresia. *J Pediatr Surg* 33:1628-1632, 1998.
236. Sato T., Yamazaki K., Toyota J., et al. "Efficacy of argon plasma coagulation for gastric antral vascular ectasia associated with chronic liver disease". *Hepatol Res* 32(2):121-126, 2005.
237. Sato T., Yamazaki K., Toyota J., et al. Gastric varices with splenic vein occlusion treated by splenic arterial embolization. *J Gastroenterol* 35:290-295, 2000.
238. Satodate R., Tanaka H., Sasou S., et al. Scanning electron microscopical studies of arterial terminals of the red pulp of the rat spleen. *Anat Rec* 215:214-216, 1986.
239. Scher K.S., Scott-Conner C., Jones C.W., et al. Methods of splenic preservation and their effect on clearance of pneumococcal bacteremia. *Ann Surg* 202(5):595-599, 1985.
240. Scher K.S., Wroczynski A.F., Jones C.W. Protection from postsplenectomy sepsis: Effect of prophylactic penicillin and pneumococcal vaccine on clearance of type 3 *pneumococcus*. *Surgery* 93(6):792-797, 1982.
241. Schettino G.C.M., Fagundes E.D.T., Roquete M.L.V., et al. Portal vein thrombosis in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 82; 171-178, 2006.
242. Schiller M. The spleen. In O'Neill JA, Rove MI, Grosfeld JL, Foolkasrud WE, Coran AG (eds). *Pediatric Surgery* (5th ed) Vol.2. St Lois: Mosby:1545-1554, 1998.
243. Schmidt E.E., MacDonald I.C., Groom A.C. Comparative aspects of splenic microcirculatory pathways in mammals: the region bordering the white pulp. *Scanning Microsc* 7:613-628, 1993.
244. Schneider B.L. Portal hypertension. In: Suchy FJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children*. 2nd ed. Philadelphia: LWW 129-151, 2001.
245. Schneider J.J., Unholzer A., Schaller M., et al. Human defensins. *J Mol Med* 83(8):587-595, 2005.
246. Schwartz P.E., Sterioff S., Mucha P., et al. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA* 248:2279-2283, 1982.
247. Selby C.D., Toghil P.J. Meningitis after splenectomy. *J Roy Soc Med* 82:206-209, 1989.
248. Shah I., Bhatnagar S. Extra hepatic portal hypertension due to familial Protein S deficiency. *Indian Pediatrics* 46:70-71, 2008.
249. Shah R., Mahour G.H., Ford E.G., et al: Partial Splenic Embolization. An effective alternative to splenectomy for hypersplenism. *Am Surg* 56:774-777, 1990.

250. Shashidhar H., Langhans N., Grand R.J. Propranolol in prevention of portal hypertensive hemorrhage in children: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29:12-17, 1999.
251. Shatz D.V. Vaccination considerations in the asplenic patient. *Expert Rev Vaccines* 4(1):27-34, 2005.
252. Sheikha A.K., Salih Z.T., Kasnazan K.H., et al. Prevention of overwhelming postsplenectomy infection in thalassemia patients by partial rather than total splenectomy *Can J Surg* 50(5):382-386, 2007.
253. Shneider B.L. Approaches to the management of pediatric portal hypertension: results of an informal survey. In: Groszmann RJ, Bosch J, eds. *Portal hypertension in the 21 Century*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 167-172, 2004.
254. Shun P.D., Delaney D.P., Martin G.M., et al. Portosystemic shunting for pediatric portal hypertension. *J Pediatr Surg* 32(3):489-493, 1997.
255. Sigalet D.L. Biliary tract disorders and portal hypertension. In: Keith W, Aschraft MD. *Pediatric Surgery*, (3rd ed), Saunders company, 592-596, 2000.
256. Singh P.K., Jia H.P., Wiles K., et al. Production of β - defensins by human airway epithelia. *Proc Natl Acad Sci* 95:14961- 14966, 1998.
257. Sivit C.J., Siegel M.J. Spleen and peritoneal cavity. *Pediatric sonography / editor Marilyn J. Siegel*.- 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins, 350-354, 2002.
258. Sokucu S., Suoglu O.D., Elkabes B. Long term outcome after sclerotherapy with or without a beta blocker for variceal bleeding in children. *Pediatr Int* 45:388-394, 2003.
259. Spigos D., Jonnason O., Mozes M., et al. Partial splenic embolization in the treatment of hypersplenism. *AJR* 132:777, 1979.
260. Spigos D.G., Tan W.S., Mozes M.F., et al. Splenic embolization. *Intervent Radiol* 3:282-288, 1980.
261. Stanley P., Shen T.C. Partial embolization of the spleen in patients with thalassemia. *J Vasc Interv Radiol* 6:137-142, 1995.
262. Stanworth S.J., Dyer C., Choo L., et al. Do all patients with hematologic malignancies and severe thrombocytopenia need prophylactic platelet transfusions? Background, rationale, and design of a clinical trial (trial of platelet prophylaxis) to assess the effectiveness of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev* 24(3):163-671, 2010.

263. Stasi R., Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 79(4):504-522, 2004.
264. Stoehr G.A., Stauffer U.G., Eber S.V. Near-total splenectomy: a new management for the management of hereditary spherocytosis. *Ann Surg* 241:40-47, 2005.
265. Stokkeland K., Brandt L., Ekbohm A. Improved prognosis of patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002. *Hepatology* 43:500-505, 2006.
266. Sugiura M., Fugatawa S. A new technique for treating esophageal varices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 66:677-685, 1973.
267. Sugiura M., Futigava S. Esophageal transection with paraesphagogastric devascularization (the Sugiura procedure) in the treatment of esophageal varices *World J Surg* 8:675-682, 1984.
268. Sumaraju V., Smith L.G., Smith S.M. Infectious complications in asplenic hosts. *Infect Dis Clin North Am* 15(2):551-565, 2001.
269. Supe A., Parikh M., Prabhu R., et al. Post-splenectomy response in adult patients with immune thrombocytopenic purpura. *Asian J Transfus Sci* 3(1):6-9, 2009.
270. Sutton J.P., Yarborough D.Y., Richards J.T. Isolated splenic vein occlusion. *Arch Surg* 100:623-626, 1970.
271. Szczepanik A.B. Partial splenectomy for splenic cyst--fifteen years follow-up of surgical treatment. *Pol Merkur Lekarski* 24(141):254-256, 2008.
272. Szold A., Schwartz J., Abu-Abeid S., et al. Laparoscopic splenectomies for idiopathic thrombocytopenic purpura: experience of sixty cases. *Am J Hematol* 63:7-10, 2000.
273. Tainiai N., Onida M., Tajiri T., et al. Combined endoscopic and radiologic intervention to treat esophageal varices. *Hepatogastroenterology* 49:984-988, 2002.
274. Tainiai N., Onida M., Tajiri T., et al. Interventional radiology and endoscopic therapy for recurrent esophageal varices. *Hepatogastroenterology* 48:133-136, 2001.
275. Tajiri T., Onda M., Taniai N., et al. A comparison of combination endoscopic therapy and interventional radiology with esophageal transection of esophageal varices. *Hepatogastroenterology* 49:1552-1554, 2002.
276. Tajiri T., Onda M., Yoshida H., et al. Long-term hematological biochemical effects of partial splenic embolization in hepatic cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 49:1445-1448, 2002.
277. Takahashi T., Yoshida H., Mamada Y., et al. Ballon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices in a child with extrahepatic portal venous obstruction. *JNippon med Sch* 76:173-178, 2009.

278. Takenaka H., Nakao K., Miyata M. Haemodynamic study after decascularisation procedure in patients with esophageal varices. *Surgery* 107:55-62, 1990.
279. Taylor M.D., Genuit T., Napolitano L.M. Overwhelming postsplenectomy sepsis and trauma: time to consider revaccination? *J Trauma* 59(6):1482-1485, 2005.
280. Tchernia G., Gauthier F., Mielot F., et al. Initial assessment of the beneficial effect of partial splenectomy in hereditary spherocytosis. *Blood* 81:2014-2020, 1993.
281. Terblanche J., Bormann P.C., Kahn D., et al. The management of acute variceal bleeding. *Prog Liver Dis* 8:541-555, 1986.
282. Thibert C., Teillet M.A., Lapointe F., et al. Inhibition of neuroepithelial patched-induced apoptosis by sonic hedgehog. *Science* 301(5634): 843-846, 2003.
283. Tomikawa M., Akahoshi T., Sugimachi K., et al. Laparoscopic splenectomy may be a superior supportive intervention for cirrhotic patients with hypersplenism. *J Gastroenterol Hepatol* 25(2):397-402, 2010.
284. Torres M.B., Vega V.L., Bedri M. IL-10 plasma levels are elevated after LPS injection in splenectomized A/J mice. *J Surg Res* 129(1):101-106, 2005.
285. Toubia N., Sanyal A.J. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin North Am* 92(3):551-574, 2008.
286. Trostorf F., Buchkremer M., Harmjanz A., et al. Fibrous cap thickness and smooth muscle cell apoptosis in high-grade carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 29(5):528-535, 2005.
287. Tsao G.G., Eस्कorsell A., Zakko M., et al. Predicting the presence of significant portal hypertension and esophageal varices in compensated cirrhotic Patients. *Hepatology* 26:360, 1997.
288. Tuļins A. Ķirurgģija. Gardovska J. redakcijā. Latvijas Medicģnas akadģmija / Rģgas Stradiņa universitāte, 2001, 488-491.
289. Tulman S., Hclcomb G.W., Karamanoukian H.L., et al. Padiatric laporoscopic splenectomy. *J Pediatr Surg* 28:689-692, 1993.
290. Turnbull I.R., Buchman T.G., Javadi P. Age disproportionately increases sepsis-induced apoptosis in the spleen and gut epithelium. *Shock* 22:364-368, 2004.
291. Twycross A., Dowden J.S., Bruce E. Managing pain in children: a clinical guide. Wiley-Blackwell 48, 2009.
292. Ueda S., Yamanoi A., Hishikawa Y., et al. Transforming growth factor-beta1 released from the spleen exerts a growth inhibitory effect on liver regeneration in rats. *Lab Invest* 83(11):1595-1603, 2003.

293. Uranues S., Grossman D., Ludwig L., et al. Laparoscopic partial splenectomy. *Surg Endosc* 21(1):55-60, 2007.
294. Uslu A., Yetiş H., Aykas A., et al. The efficacy and immunogenicity of Pneumo-23 and ACT-HIB in patients undergoing splenectomy. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 12(4):277-281, 2006.
295. Valla D.C., Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 32:856-871, 2000.
296. Valli V.E., McGrath J.P., Chu I. Hematopoietic System. In: *Handbook of Toxicologic Pathology* (Haschek WM, Rouscaux CG, Wallig MA et al.) Academic Press San Diego 2:647-679, 2002.
297. Van der Poll T.A., Marchant A., Keogh C.V., et al. Interleukin-10 impairs host defense in murine pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 174:994, 1996.
298. Van der Sluijs K.F., Elden L.J.R., Nijhuis M., et al. IL-10 is an important mediator of the enhanced susceptibility to pneumococcal pneumonia after influenza infection. *J Immunol* 15; 172(12):7603-7609, 2004.
299. Van Stiegmann G., Cambre T., Sun J.H. A new endoscopic elastic band ligating device. *Gastroenterol Endosc* 32:230-233, 1986.
300. Varga I., Galfiova P., Adamkov M., et al. Congenital anomalies of the spleen from an embryological point of view. *Med Sci Monit* 15(12):269-276, 2009.
301. Villanueva C., Balanzó J. Variceal bleeding : pharmacological treatment and prophylactic strategies. *Drugs* 68(16):2303-2324, 2008.
302. Vonk P. Splenectomy in a large general hospital: often caused by iatrogenic injury, often causing multiple complications; poor adherence to post-operative guidelines for vaccination and prophylaxis. *Ned Tijdschr Geneesk* 11;152(41): 2255-2256, 2008.
303. Vujic I., Lauver J.W. Severe complications from partial splenic embolization in patients with liver failure. *Br J Radiol* 54:492-495, 1981.
304. Waghorn D.J. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 54(3):214-218, 2001.
305. Walker R.M. Esophageal transection for bleeding varices. *Surg Gynecol Obstet* 118:323-329, 1964.
306. Walker W. Splenectomy in childhood: a review of cases in England and Wales 1960-1964. *Br J Surg* 63:36-43, 1976.
307. Wang B.H., Zhou L.Q. Partial splenic embolization therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a report of 2 cases. *Zhongguo DangDai ErKe ZaZhi* 8:2,172, 2006.

308. Wang S.C., Lin K.H., Chern J.P., et al. Severe bacterial infection in transfusion-dependent patients with thalassemia major. *Clin Infect Dis* 37(7):984-988, 2003.
309. Warren W.D., Salam A.A., Hutson D., et al. Selective distal splenorenal shunt. Technique and results of operation. *Arch Surg* 108(3):306-314, 1974.
310. Wehlby L., Domellof L. Splenectomy after blunt abdominal trauma. *Acta Chir Scand* 147:131-135, 1981.
311. Weintraub L.R. Splenectomy: Who, when, and why? *Hosp Pract* 29:27-34, 1994.
312. Werlen G., Hausmann B., Naehrer D., et al. "Signaling life and death in the thymus: timing is everything". *Science* 299(5614):1859-1863, 2003.
313. Westaby D., Bihari D.J., Gimson A.E., et al. Selective and non-elective beta receptor blockade in the reduction of portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gut* 25:121-124, 1984.
314. Wilcox L.D., De Rose G., Cooke D. Use of the dog spleen for studying effects of irradiation and chemotherapeutic agents, with suggested use of other organs. *Cancer* 38:62-66, 1976.
315. Williams D.N., Kaur B. Postsplenectomy care. Strategies to decrease the risk of infection. *Postgrad Med J* 100:195-205, 1996.
316. Williams M.D., Yong D.H., Schiller W.R. Trend toward non-operative management of splenic injuries. *Am J Surg* 160:588-593, 1990.
317. Witte C.L., Ovitt T.W., VanWick D.B., et al. Ischemic therapy in thrombocytopenia from hypersplenism. *Arch Surg* 111:1115-1121, 1976.
318. Wood J.H., Partrick D.A., Hays T., et al. Predicting response to splenectomy in children with immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Surg* 45(1):140-144, 2010.
319. Yamauchi T., Furui S., Kusano I., et al. Partial splenic embolization with Y-shaped silicone particles. *Act Rad* 35:335-339, 1994.
320. Yang D., Biragyn A., Kwak L.W., et al. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal. *TRENDS Immunology* 23, 6:291- 296, 2002.
321. Yong B., Heath J.W. Wheater's functional histology. Elsevier limited, 216-221, 2000.
322. Yoo S.Y., Moon S.S., Lim K., et al. Influence of Splenic Operation on Bacterial Sepsis in Rats. pdf.medrang.co.kr/Jkss/043/Jkss043-05-03.pdf.
323. Yoshida H., Mamada Y., Taniyai N. New methods for the management of gastric varices. *World J Gastroenterol* 12:5926-5931, 2006.

324. Yoshida H., Mamada Y., Taniai N. Partial splenic embolization. *Hepatol Res* 38:225-233, 2008.
325. Yoshida H., Mamada Y., Taniai N., et al. Long-term results of partial splenic artery embolization as supplemental treatment for portal-systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 100: 43-47, 2005.
326. Yoshioka H., Kuroda C., Shinichi H., et al. Splenic embolization for hypersplenism using steel coils. *AJR* 144:1269-1274, 1985.
327. Yoshioka M., Onda M., Tajiri T., et al. Control of isolated gastric varices by combination therapy using embolization and endoscopic scleroligation therapy. *Hepatogastroenterology* 49:955-957, 2002.
328. Yousef Y., Cameron B.H., Maizlin Z.V., et al. Laparoscopic Excision of Infarcted Accessory Spleen. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 20(3):301-303, 2010.
329. Zhang Z., Wang J.C. An epithelial splenic cyst in an intrapancreatic accessory spleen. A case report. *JOP* 5; 10(6):664-666, 2009.
330. Zhu K., Meng X., Li Z., et al. Partial splenic embolization using polyvinylalcohol particles for hypersplenism in cirrhosis: a prospective randomized study. *Eur J Radiol* 66(1):100-106, 2008.