



Olafs Volrāts

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

Promocijas darba kopsavilkums  
medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai  
Specialitāte – bērnu ķirurģija

Rīga, 2011

PRK - 4029

1050360

RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE



Olafs Volrāts

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

**Specialitāte – bērnu ķirurģija**

**Promocijas darba kopsavilkums**

**Darba zinātniskie vadītāji:**

*Dr. habil. med. Aigars Pētersons*

*Dr. habil. med. Māra Pilmane*

Rīga – 2011

Promocijas darbs veikts:

VSIA Bērnu klīniskā universitātes slimnīca;  
Rīgas Stradiņa universitāte;  
RSU Anatomijas Antropoloģijas institūts;  
RSU Eksperimentālo dzīvnieku laboratorija

**Promocijas darba vadītāji:**

Profesors, *Dr. habil. med.* **Aigars Pētersons**  
Profesore, *Dr. habil. med.* **Māra Pilmane**

**Oficiālie recenzenti:**

Profesors, *Dr. habil. med.* **Andrejs Skaģers** (Rīgas Stradiņa universitāte)  
Profesors, *Dr. biol.* **Viesturs Baumanis** (Latvijas Universitāte)  
Profesors, *Dr. habil. med.* **Vidmantas Barauskas** (Kauņas Veselības Zinātņu universitāte)

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā: [www.rsu.lv](http://www.rsu.lv)

Rīgas Stradiņa universitātes Ķirurģijas promocijas padomes atklātā sēde notiks:

2011. gada 15. decembrī plkst. 15.00

Rīgas Stradiņa universitātes Hipokrāta auditorijā

Rīgā, Dzirciema ielā 16

Promocijas padomes sekretārs:

Profesors, *Dr. habil. med.* **Andrejs Skaģers**



## SATURS

LIETOTIE SAĪSINĀJUMI.....	4
DARBA AKTUALITĀTE.....	5
DARBA MĒRĶIS.....	5
DARBA UZDEVUMI.....	5
AIZSTĀVĒŠANAI IZVIRZĪTĀS IDEJAS.....	6
PERSONĪGAIS IEGULDĪJUMS.....	6
DARBA ZINĀTNISKĀ NOVITĀTE.....	6
ĒTISKIE APSVĒRUMI.....	7
FINANSIĀLAIS ATBALSTS.....	7
DARBA STRUKTŪRA UN APJOMS.....	7
MATERIĀLI UN METODES.....	8
KLĪNISKĀS DAĻAS MATERIĀLI UN METODES.....	8
EKSPERIMENTĀLĀS DAĻAS MATERIĀLI UN METODES.....	11
DATU STATISTIKĀ APSTRĀDE.....	13
REZULTĀTI.....	14
KLĪNISKĀS DAĻAS REZULTĀTI.....	14
ĀRSTĒŠANAS REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS PORTĀLĀS HIPERTENZIJAS PACIENTIEM AR VARIKOZI IZMAINĪTĀM KUŅĀ UN BARĪBAS VADA VĒNĀM.....	14
PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS HIPERSPLENISMA SINDROMA PACIENTU ĀRSTĒŠANAS REZULTĀTI.....	15
IEDZIMTAS SFEROCITĀRAS ANĒMIJAS IZSAUKTA HIPERSPLENISMA SINDROMA PACIENTU ĀRSTĒŠANAS REZULTĀTI.....	20
PACIENTU VECĀKU APTAUJAS REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS.....	22
EKSPERIMENTĀLĀS DAĻAS REZULTĀTI.....	23
EKSPERIMENTA DZĪVNIEKU DZĪVILDZE PĒC <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> INTRAVENOZAS IEVADES UN LIESAS REDUCĒJOŠĀM OPERĀCIJĀM.....	23
IMŪNHISTOĶĪMISKO MARĶIERU IZPĒTES REZULTĀTI.....	24
DISKUSIJA.....	28
SECINĀJUMI.....	42
KLĪNISKĀS REKOMENDĀCIJAS.....	43
PORTĀLĀS HIPERTENSIJAS SINDROMA PACIENTU ĀRSTĒŠANAS UN UZRAUDZĪBAS ALGORITMS.....	44
AR PROMOCIJAS DARBA TĒMU SAISTĪTĀS PUBLIKĀCIJAS UN UZSTĀŠANĀS.....	46
DARBA APROBĀCIJA.....	49
PATEICĪBAS.....	49

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

## DARBA AKTUALITĀTE

Neraugoties uz postsplenektomijas sepses (PSS) riska iespējamību bērniem, vienīgā zināmā hipersplenisma sindroma ārstēšanas metode mūsdienā 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.

## DARBA MĒRĶIS

Darba mērķis ir izvērtēt liesas reducējošu operāciju ietekmi uz sepsis attīstību eksperimenta dzīvniekiem, kā arī veikt ārstēšanas rezultātu analīzi bērniem ar dažādas etioloģijas hipersplenismu praktisku rekomendāciju formulēšanai un ieviešanai bērnu ķirurģijas praksē.

## 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 $\alpha$ , H $\beta$ 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:
  - slimniekiem ar PHS izraisītu barības vada un kuņģa varikozi;
  - slimniekiem ar PHS izraisītu hipersplenismu.

## AIZSTĀVĒŠANAI IZVIRZĪTĀS IDEJAS

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

## PERSONĪGAIS IEGULDĪJUMS

Autors patstāvīgi ārstējis pētījumā ietvertos pacientus un piedalījies DLAE veikšanā.

Veicis eksperimentālās operācijas laboratorijas žurkām, *Streptococcus pneumoniae* ievadi astes vēnā, kā arī morfoloģisko preparātu izpēti. Izmantota sertificēta laboranta palīdzība parenhimatozo orgānu morfoloģisko preparātu sagatavošanā.

## 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 pacientiem ar PHS noteiktu barības vada un kuņģa varikozu 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 $\alpha$ , H $\beta$ D – 2 un šūnu apoptozes relatīvā daudzuma izvērtēšana *Wistar* populācijas laboratorijas žurku parenhimatozajos orgānos *Streptococcus pneumoniae* sepses apstākļos.

## ĒTISKIE APSVĒRUMI

Pētījuma projektu apstiprināja Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Attīstības biedrības klīniskās izpētes ētikas komiteja (Atzinums Nr. 100609-14L; 10.06.2009) un Latvijas Republikas Pārtikas un veterinārais dienests (Nr. 21-1-13/2099; 08.12.2006).

## FINANSIĀLAIS ATBALSTS

ESF Nacionālās programmas “Atbalsts doktorantūras programmu īstenošanai un pēcdoktorantūras pētījumiem” projekta “*Atbalsts doktorantūras un pēcdoktorantūras pētījumiem medicīnas zinātnēs*” līg.Nr. 2004/0005/VPD1/ESF/PIAA/04/NP/3.2.3.1./0001/0004/0066.

ESF projekts „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei RSU, vienošanās Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2./09/IPIA/VIAA/009.

## PROMOCIJAS DARBA STRUKTŪRA UN APJOMS

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Pētījums sastāv no 23 sadaļām: lietotiem saīsinājumiem, 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 254 lappuses, tai skaitā 54 tabulas un 103 attēli. Pētījumā ietverti 330 literatūras avoti.



## MATERIĀLI UN METODES

### KLĪNISKĀS DAĻAS MATERIĀLI UN METODES

#### IZMEKLĒJAMĀIS MATERIĀLS

Pētījumā iekļāva 40 PHS pacientus un 11 ISA slimniekus.

No 1998. līdz 2008. gadam BKUS 40 PHS pacientiem kopā veiktas 580 FEGS.

26 pacientiem (15 PHS un 11 ISA) veiktas 30 DLAE. 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. Pētījumam nepieciešamie dati tika iegūti, izmantojot BKUS medicīniskās dokumentācijas lietvedības arhīvā esošās 351 stacionāra pacientu medicīniskās slimības kartes.

#### *PHS slimnieki*

Pētījuma ietvaros pacientus iedalīja 3 grupās:

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

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 ( $\varnothing : \text{♂} = 2 : 3$ ); 2. grupa DLAE 60-80% apjomā, ko veica 10 pacientiem vecumā no 8 līdz 16 gadiem ( $\varnothing : \text{♂} = 5 : 5$ ). 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 ( $\varnothing : \text{♂} = 1 : 2$ ).

#### *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. Pacienti ( $\varnothing : \text{♂} = 7 : 4$ ) bija vecumā no 4 līdz 17 gadiem (vidēji 10,5 gadus veci). ISA hipersplenisma pacientus iedalīja 2 grupās: 1. grupa DLAE 60-80% apjomā, ko veica 9 pacientiem vecumā no 5 līdz 18 gadiem ( $\varnothing : \text{♂} = 6 : 3$ ); 2. grupa DLAE 80-95% apjomā, ko veica 2 pacientiem – 6 un 8 gadus veciem ( $\varnothing : \text{♂} = 1 : 1$ ).

#### IZMANTOTĀS METODES

#### **Fibroezofagogastroskopija (FEGS)**

FEGS izmantoja akūtās un plānveida situācijās (asiņošanas gadījumos no barības vada un kuņģa vēnām, plānotas barības vada un kuņģa varikozo vēnu diagnostikas gadījumos).

Visiem PHS pacientiem barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapijai tika izmantots 1% etoksisklerola šķīdums, kuru injicēja para- un intra- varikozi. Preparāta ievades deva katram pacientam tika noteikta individuāli, vadoties no barības vada un kuņģa varikozo vēnu lieluma, nepārsniedzot maksimālo devu 2 mg/kg.

## Hipersplenisma parādību izvērtēšana

### *Hipersplenisma parādību izvērtēšana pirms DLAE*

PHS slimnieku hipersplenisma parādību izvērtēšanā izmantoja sekojošus pacientu iekļaušanas kritērijus: 1. trombocītu skaita izmaiņas zem 150 000 uL perifērajā asins analizē; 2. leikocītu skaita izmaiņas perifērajā asins analizē zem 3 000 uL; 3. 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 izmēru noteica US speciālists, mērot attālumu starp augšpolu un apakšpolu (*Rosenberg et al., 1991, Sivit et al., 2002*).

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 sasilšanas 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

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

Pēc operācijas lauka apdares punktēja *a. femoralis* (pēc Seldingera metodes), caur kanuli digitālās angiogrāfijas kontrolē katetru ievadīja *aorta abdominalis, a. lienalis*. Caur katetru *a. lienalis* zarus uzpildīja ar kontrastvielu un izvērtēja liesas anatomiju. Ar mikrokatetru (*Microferret®-18 Zeta Infusion Catheter AQ® Hydrophilic Coating*) palīdzību 24 pacientiem selektīvi katetrizēja liesas apakšpola artēriju, kurā ievadīja

300 – 500 µm lielas polivinilalkohola mikrosfēras (*Contour® PVA Embolization Particles*). Pēc apakšējā zara uzpildīšanas 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* zaros. 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 „analģētisko trepju” rekomendācijām (*Twycross et al., 2009*).

### **Ārstēšanas rezultātu izvērtēšana**

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

PHS pacientiem papildus analizēja trombocītu un leukocītu skaitu perifērajā asins analizē pirms DLAE, 2 līdz 8 dienas un 1 līdz 8 gadus pēc DLAE. Noteica hipersplenisma recidīvus pēc DLAE; nepietiekamu DLAE efektu hipersplenisma ārstēšanā. Hipersplenisma recidīvs – 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. Nepietiekams DLAE efekts – trombocītu skaits pēc DLAE nepalielinājās līdz 150 000 uL un leukocītu skaits nepalielinājās līdz 3 000 uL.

Izvērtēja atsāpināšanas terapijas un hipertermijas ilgumu pēc DLAE attiecībā pret liesas garenizmēriem.

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 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.

### **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). Anketēšanu veica 2010. gadā.

Aptaujāja PHS pacientus, kuriem veikta DLAE, kā arī ISA pacientus. Atbildes no 1. līdz 10. jautājumam, sniedz ziņas par pētījumā iekļauto pacientu vecumu, svaru, augumu, ģimenes ārsta apmeklējumu biežumu, lietotajiem medikamentiem. Atbildes no 11. līdz 19. jautājumam, sniedz ziņas par PHS un ISA pacientu dzīves kvalitāti.

Jautājumi PHS pacientu vecākiem: vemšana ar kafijas biežumiem līdzīgu saturu, melēna, nogurums, dedzināšana aiz krūšu kaula, rūgtuma sajūta mutē, diskomforta sajūta aiz krūšu kaula, rīšanas grūtības, sāpes rīšanas laikā, nogurums; sāpes kreisajā parībā, nogurums, kurš parādījies pēc DLAE.

Jautājumi ISA pacientu vecākiem: sāpes kreisajā parībā, nogurums, kurš parādījies pēc DLAE.

## EKSPERIMENTĀLĀS DAĻAS MATERIĀLI UN METODES

### IZMEKLĒJAMĀIS MATERIĀLS

Lai pētītu liesas lomu organismā *Streptococcus pneumoniae* sepses situācijās. laboratorijas žurkām veica liesas audu reducējošas operācijas.

*Laboratorijas dzīvnieki.*

Izmantoja 3-4 mēnešus vecas un 100 g smagas 40 *Wistar* populācijas laboratorijas žurkas.

Dzīvniekus sadalīja 4 grupās, katrā pa 10 dzīvniekiem: 1. grupas žurkām veica splenektomiju (♀:♂ = 5:5) (SPL); 2. grupas žurkām – daļēju splenektomiju, saglabājot 1/3 no liesas audiem (♀:♂ = 5:5) (DSPL); 3. grupas žurkām – „viltus” laparotomiju, (vēdera dobuma atvēršana un slēgšana) (♀:♂ = 5:5) (VL); 4. grupas žurkas – kontroles grupa (KG).

### **Eksperimentālo laboratorijas dzīvnieku – žurku vispārējās anestēzijas metodikas izstrāde**

Uzsākot eksperimentālo daļu, tika novērota augsta dzīvnieku pēcoperācijas mirstība (anestēzijai izmantoja ketamīna un ksilazina šķīdumus). Bija nepieciešama citas anestēzijas metodes izstrāde.

Dzīvniekus sadalīja divās grupās. 1. grupas 14 žurkām pakaļkājas muskulī ievadīja 10% ketamīna šķīdumu 0,015ml /100g un ksilazina šķīdumu 0,015ml /100g. 2. 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 antisēdāna šķīdumu 0,015-0,02ml /100g. Visi preparāti tika ievadīti neatšķaidītā veidā.

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 antisēdāna 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.

## Ekspimentālajā pētījumā dzīvniekiem veikto operāciju apraksts

### **Anestēzija**

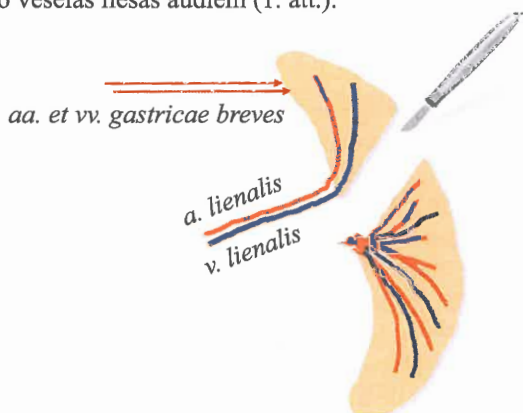
Ketamīna (0,015ml / 100g) un domitora šķīdumi (0,015-0,02ml / 100g) intramuskulāri (pirms operācijas). Operāciju beidzot, intramuskulāri – antisedāna šķīdums 0,015-0,02ml / 100g.

### **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 atvērta ar slīpu griezienu kreisajā paribē paralēli ribu lokam. No vēdera dobuma izcēla liesu. Splenektomiju veica ar elektrokoagulācijas palīdzību, nodalot liesai pienākošos asinsvadus: *aa. et vv. lienalis*, *a. at v.gastricae breves*. Vēdera dobumu slēdza pa kārtām. Daļēja splenektomija – veica līdzīgi tikai 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  $0,40 \pm 0,07$  grami (izmantotie svāri БЛКП- 500 – М, V – 50 mg), kas atbilda 1/3 no veselas liesas audiem (1. att.).



1. attēls. Daļējas liesas rezekcijas shēma

„Viltus” laparotomija – vēdera dobumu atvērta ar slīpu griezienu kreisajā paribē paralēli ribu lokam un vēdera dobumu slēdza.

Operācijas laikā zaudēto asiņu apjomu visām žurkām kompensēja ar 5% glikozes šķīdumu (2,5ml / 100g), kuru ievadīja apkakles zonas zemādā.

### ***Streptococcus pneumoniae* sepses izraisīšana**

Sepses 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)  $6 \times 10^8$  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. 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 fosfātu buferis (pH 7,2), lai vēlāk noteiktu IL-10, TNF $\alpha$ , H $\beta$ D-2 un šūnu apoptozi.

12 dienas pēc *Streptococcus pneumoniae* injekcijas eksperimentu pabeidza un 21 atlikušo dzīvo eksperimenta dzīvnieku nonāvēja, pārdozējot narkozi. Pētījumam saņemta atļauja no Latvijas Republikas Pārtikas un veterinārā dienesta (Nr. 21-1-13/2099).

#### IZMEKLĒŠANAS METODEDES

Pētījumā izmantoja rutīnas histoloģijas metodes, biotīna un streptavidīna imūnhistoķīmisko metodes, TUNEL metodes.

#### DATU STATISTIKĀ APSTRĀDE

##### 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 ( $\chi^2$ ) testu.

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

## EKSPERIMENTĀLĀS DAĻAS DATU STATISTISKĀ APSTRĀDE

Datus ievadīja datorā programmā MS Excel un to apstrādi veica ar datorprogrammu PASW (SPSS) 18.0 (Firma PASW, ASV). Izdzīvotības statistisko datu apstrādei lietoja Kaplan – Meiera izdzīvošanas statistisko analīzes metodi. IL-10, TNF $\alpha$  un H $\beta$ 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 lietotām sekojošus apzīmējumus (*Pilmane et al., 1988*): 1) 0 – IL-10, TNF $\alpha$ , H $\beta$ D-2 un apoptotiskas struktūras redzes laukā neatrod; 2) 0/+ – ļoti retas IL-10, TNF $\alpha$ , H $\beta$ D-2 un apoptotiskas šūnas redzes laukā; 3) + – maz IL-10, TNF $\alpha$ , H $\beta$ D-2 un apoptotiskas šūnas redzes laukā; 4) ++ – vidēji daudz IL-10, TNF $\alpha$ , H $\beta$ D-2 un apoptotiskas šūnas redzes laukā; 5) +++ – daudz IL-10, TNF $\alpha$ , H $\beta$ D-2 un apoptotiskas šūnas redzes laukā; 6) ++++ – ļoti daudz IL-10, TNF $\alpha$ , H $\beta$ D-2 un apoptotiskas šūnas redzes laukā.

## REZULTĀTI

### KLĪNISKĀS DAĻAS REZULTĀTI

#### **Ārstēšanas rezultātu izvērtējums PHS pacientiem ar varikozu 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. 386 gadījumos veica barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapiju, bet 194 gadījumos FECS laikā skleroterapiju nelietoja. 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). Akūtas asiņošanas profilaksei plānveida barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapija veikta 356 (61,8%) 95% TI [57,9-65,6%] gadījumos. Visos barības vada un kuņģa varikozo vēnu akūtas asiņošanas gadījumos ar endoskopiskās skleroterapijas palīdzību tika panākta stabila hemostāze. Veiktas 194 (33,0%) 95% TI [29,4-36,8%] diagnostiskas FECS 36 pacientiem, kuru laikā skleroterapiju neveica. FECS izmeklēšanas laikā 38 slimniekiem (95%) konstatēja gastropātijas parādības. Pozitīvu ureāzes testu konstatēja 11 PHS pacientiem (27%).

40 PHS pacientus sadalīja 3 grupās:

1. grupa – 15 PHS pacienti, kuriem hipersplenisma ārstēšanā izmantoja DLAE.

Kopā veiktas 210 FEGS. Barības vada un kuņģa varikozo vēnu ārstēšanā tika veiktas 133 skleroterapijas procedūras (14 pacientiem), no kurām akūtas asiņošanas apturēšanai veica 10 skleroterapijas (6 pacientiem). Akūtas asiņošanas profilaksei 14 pacientiem veiktas 123 skleroterapijas. Diagnostiskos nolūkos veiktas 77 FEGS (izvērtēts barības vada un kuņģa varikozo vēnu stāvoklis bez skleroterapijas) 14 pacientiem.

2. grupa – 21 PHS pacients, kuriem hipersplenisma ārstēšanā izmantoja splenektomiju.

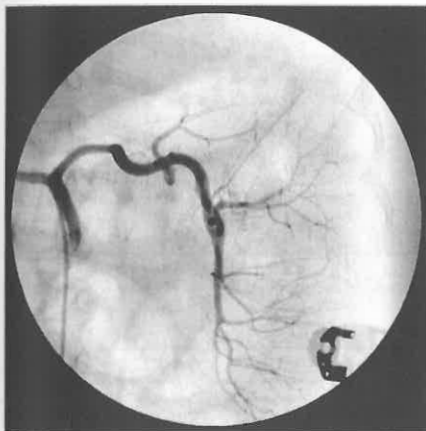
Kopā veiktas 336 FEGS. Barības vada un kuņģa varikozo vēnu ārstēšanā tika veikta 231 skleroterapija (20 slimniekiem), no kurām 19 skleroterapijas veiktas akūtas barības vada un kuņģa varikozo vēnu asiņošanas apturēšanai (14 pacienti). Akūtas asiņošanas profilaksei veiktas 212 skleroterapijas (20 pacientiem). Diagnostiskos nolūkos veiktas 105 FEGS (izvērtēts barības vada un kuņģa varikozo vēnu stāvoklis bez skleroterapijas) 20 pacientiem.

3. grupa – 4 PHS pacienti, kuriem hipersplenisma parādības vēl nav ārstētas.

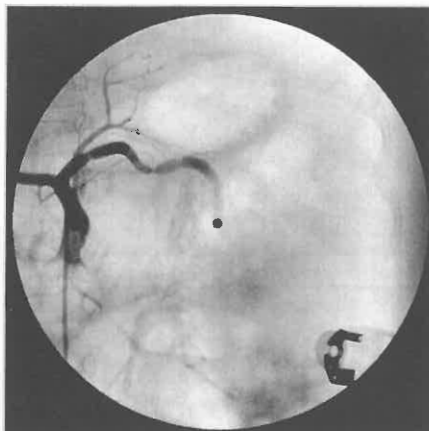
Kopā veiktas 34 FEGS. Barības vada un kuņģa varikozo vēnu ārstēšanā tika veiktas 22 skleroterapijas procedūras (2 pacientiem), no kurām akūtas asiņošanas apturēšanai no varikozī izmainītām kuņģa un barības vada vēnām veikta 1 skleroterapija (1 pacientam). Akūtas asiņošanas profilaksei veikta 21 skleroterapija (2 pacientiem). Barības vada un kuņģa varikozo vēnu diagnostikai veiktas 12 FEGS (3 pacientiem).

### **PHS hipersplenisma sindroma pacientu ārstēšanas rezultāti**

15 PHS hipersplenisma sindroma slimniekiem veica 18 DLAE (atkārtoti DLAE tika veikta pacientiem Nr. 29, 37, 39). Digitālās angiogrāfijas pirms un pēc DLAE 80–90% apjomā parādītas 2. attēlā.



2. attēls (a). Angiogrāfija pirms DLAE



2. attēls (b). Angiogrāfija pēc DLAE  
80–90% apjomā



1. tabula. Trombocītu un leikocītu skaita izmaiņu salīdzinājums 1. grupas PHS pacientiem pirms un pēc DLAE 20–35% apjomā (laika periods no 2000. līdz 2008. gadam)

Pacienta šifrs	DLAE apjoms (%)	Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 10 <sup>3</sup> /uL)	Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 10 <sup>3</sup> /uL)	Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 10 <sup>3</sup> /uL)
		pirms DLAE		2-8 dienas pēc DLAE		1 gadu pēc DLAE	
29.	20 – 35 (1. reizi)	79	3,0	271	7,6	154	3,6
39.	20 – 35 (1. reizi)	73	2,2	400	9,2	129	4,0
17.	20 – 35	82	2,2	66	4,6	splenektomija	
37.	20 – 35 (1. reizi)	49	1,8	60	6,0	daļēja splenektomija (20%)	
47.	20 – 35	69	4,1	121	4,1		

Pacienti ar hipersplenisma recidīvu pēc DLAE

Pacienti ar nepietiekamu hipersplenisma korekciju pēc DLAE

2. tabula. Trombocītu un leikocītu skaita izmaiņu salīdzinājums 2. grupas PHS pacientiem pirms un pēc DLAE 60–80% apjomā (laika periods no 2000. līdz 2008. gadam)

Pacienta šifrs	DLAE apjoms (%)	Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)	Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)	Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)	Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)
		pirms DLAE		2-8 dienas pēc DLAE		1 gadu pēc DLAE		2 gadus pēc DLAE	
18.	60 – 80	87	3,3	334	11,6	250	5,5		
19.	60 – 80	120	3,5	229	10,5	225	5,9	197	4,5
23.	60 – 80	34	3,8	200	7,9	144	6,5	135	4,8
29.	60 – 80 (2. reizi)	130	3,3	349	9,8	282	5,6	295	4,4
31.	60 – 80	74	1,6	360	8,1	277	5,2	200	
39.	60 – 80 (2. reizi)	129	4,0	293	8,5	155	6,1		
28.	60 – 80	97	3,8	387	18,7	323	5,1	251	5,6
44.	60 – 80	81	5,5	181	10,2	148	8,3	127	6,9
37.	60 – 80 (2. reizi)	138	4,5			123	4,3	122	5,0
48.	60 – 80	88	3,1	111	13,6	97	4,1		

Pacienti, kuriem izzudušas hipersplenisma parādības pēc DLAE

Pacienti ar hipersplenisma recidīvu pēc DLAE

Pacienti ar nepietiekamu hipersplenisma korekciju pēc DLAE

Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 10 <sup>3</sup> /uL)	Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 10 <sup>3</sup> /uL)	Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 10 <sup>3</sup> /uL)	Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 10 <sup>3</sup> /uL)
2 gadus pēc DLAE		3 gadus pēc DLAE		4 gadus pēc DLAE		5 gadus pēc DLAE	
194	4,0	147	3,1	157	2,9	125	3,0
atkārtoti DLAE							

Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)	Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)	Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)	Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)	Trombocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)
3 gadus pēc DLAE		4 gadus pēc DLAE		5 gadus pēc DLAE		6 gadus pēc DLAE		7 gadus pēc DLAE	
					5,5			185	6,0
		192	3,9				4,0	169	
169	7,6								
335	4,1								
224	4,0	286							
266	4,1	267	4,5	258	5,6	250	5,6		
123	7,8							107	8,8

3. tabula. Tromboocītu un leikocītu skaita izmaiņu salīdzinājums 3. grupas PHS pacientiem pirms un pēc DLAE 80–90% apjomā (laika periods no 2000. līdz 2008. gadam)

Pacienta šifrs	DLAE apjoms (%)	pirms DLAE		2-8 dienas pēc DLAE		1 gadu pēc DLAE		2 gadus pēc DLAE		3 gadus pēc DLAE	
		Tromboocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)	Tromboocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)	Tromboocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)	Tromboocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)	Tromboocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)
38.	80 – 90	58	3,3	227	15,1	376	11,2	326	11,9		
42.	80 – 90	81	3,6	302	5,8	323	7,4	297	13,7	259	7,4
27.	80 – 90	167	3,7	234	14,5	395	6,9	334	6,5		

Pacienta šifrs	DLAE apjoms (%)	4 gadus pēc DLAE		5 gadus pēc DLAE		6 gadus pēc DLAE		7 gadus pēc DLAE		8 gadus pēc DLAE	
		Tromboocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)	Tromboocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)	Tromboocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)	Tromboocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)	Tromboocītu skaits (x 103/uL)	Leikocītu skaits (x 103/uL)
38.	80 – 90										
42.	80 – 90	274	8,4	300	6,5	260	7,1	246	7,7	184	5,9
27.	80 – 90	289	5,5								

█ Pacienti, kuriem izzudušas hipersplenisma parādības pēc DLAE

**Atsāpināšanas terapija** – pēc DLAE pacienti atzīmēja sāpes kreisās parības rajonā. Atsāpināšanas terapija bija nepieciešama 2 līdz 14 dienas ilgi. Fentanila šķīdumu lietoja 2 līdz 7 dienas ilgi, bet diklofenaka nātrija šķīdumu lietoja 4 līdz 14 dienas pēc DLAE.

**Hipertermija** – visiem pacientiem pēc DLAE novēroja hipertermiju (virs 37,4 °C), kura ilga robežās no 3 līdz 28 dienām pēc procedūras. Ne vienmēr pacientiem ar embolizēto lielāko liesas audu apjomu hipertermijas ilgums bija garāks.

**Ārstēšanās ilgums stacionārā** – pacienti pēc DLAE stacionārā pavadīja no 6 līdz 38 dienām. 38 dienas stacionārā pavadīja pacients, kuram pēc DLAE (20-35% apjomā) izveidojās liesas abscess.

#### **Trombocītu skaita izmaiņas pēc DLAE**

*1. grupas pacienti (DLAE 20-35% apjomā) pēc DLAE* (skat. 1. tab. 16. lpp.)

Hipersplenisma sindroma recidīvs – novēroja 2 pacientiem – Nr. 29, 39.

Nepietiekama trombocītu skaita palielināšanās – novēroja 3 pacientiem – Nr. 17, 37 un 47.

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

*2. grupas pacienti (DLAE 60-80% apjomā) pēc DLAE* (skat. 2. tab. 16. lpp.)

Pacienti ar normālu trombocītu skaitu – 7 pacienti – Nr. 18, 19, 23, 29, 31, 39, 28.

Pacients ar hipersplenisma sindroma recidīvu – Nr. 44

Nepietiekama trombocītu skaita palielināšanās – 2 pacienti – Nr. 37 un 48.

*3. grupas pacienti (DLAE 80 – 90% apjomā) pēc DLAE* (skat. 3. tab. 18. lpp.)

Visiem pacientiem – trombocītu skaita palielināšanās virs normas.

#### **Leikocītu skaita izmaiņas pēc DLAE**

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

Pēc DLAE leikocītu skaits paaugstinājās visiem pacientiem (1. tab.).

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

Pēc DLAE leikocītu skaits visiem pacientiem bija virs normas (2. tab.).

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

Pēc DLAE leikocītu skaits visiem pacientiem bija virs normas (3. tab.).

#### **Liesas garenizmēru un atsāpināšanas terapijas izvērtējums**

*1. grupas pacienti (DLAE 20–35% apjomā)* – datus ieguva 2 pacientiem, Nr. 17 liesas izmērs pirms DLAE bija 15,0 cm, bet atsāpināšana ilga 4 dienas. Pacientam Nr. 39 liesas izmērs pirms DLAE bija 16,6 cm, bet atsāpināšanas terapija ilga 6 dienas;

*2. grupas pacienti (DLAE 60–80% apjomā)* – konstatēja, ka ne vienmēr bērniem ar lielākiem liesas garenizmēriem atsāpināšanas terapijas ilgums bija garāks; *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.

#### **Liesas garenizmēru un hipertermijas ilguma pēc DLAE izvērtējums**

*1. grupas pacienti (DLAE 20–35% apjomā)* – 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)* – garākais hipertermijas laiks

(15 dienas) pēc DLAE bija pacientam Nr. 44, – 16,1 cm. Turpretim pacientam Nr. 31 ar liesas garenizmēru – 18,2 cm hipertermijas laiks bija – 6 dienas. Pacientam Nr. 29 ar liesas izmēru 11,5 cm hipertermijas ilgums pēc DLAE – 5 dienas. 3. grupas pacienti (DLAE 80–90% apjomā) – pacientam ar liesas izmēru – 13,7 cm hipertermijas laiks – 16 dienas. Pacientam ar liesas izmēru – 15,5 cm – hipertermijas laiks bija – 6 dienas.

### **Komplikācijas pēc DLAE (liesas abscess)**

Liesas abscesu pēc DLAE novēroja 1 pacientam (Nr. 17). Uz benzilpenicilīna fona pēc DLAE, slimniekam pieturējās hipertermija (38,0 – 39,0°C) un sāpes kreisajā parībā, kurām nebija tendences mazināties. 20. dienā pēc DLAE joprojām novēroja hipertermiju. US izmeklēšana – liesas abscess apakšpola rajonā. C reaktīvais proteīns 6 dienā pēc DLAE – 133,7 mg/l. Asins paraugu bakterioloģisko izmeklējumu rezultāti – negatīvi. 22. dienā pēc DLAE – liesas abscesa transkutāna drenāža, ieguva 3 – 4 ml duļķaini sangvinozu šķidrumu, mikrofloras klātbūtni nekonstatēja. Ķermeņa temperatūra normalizējās 1 dienu. 28. dienā pēc DLAE, ievietoja katetru *a. lienalis* – ievadīja ciprofloksacīna šķīdumu (200 mg vienības 2 reizes dienā, 9 dienas). 37. dienā pēc DLAE veikto laboratorisko izmeklējumu atradne liecināja par iekaisuma procesa remisiju, slimnieku izrakstīja mājās. 3 mēnešus un 12 dienas pēc DLAE sāpes kreisajā parībā – C reaktīvais proteīns – 145 mg/l. US izmeklēšana – liesas apakšpola abscess 6,0 cm x 3,0 cm. Kompjūtertomogrāfjā – liesas abscess 7 – 8 cm diametrā. 3 mēnešus un 12 dienas pēc DLAE pacientam veica splenektomiju.

DLAE netika veikta

1 pacientam DLAE neveica, jo digitālās angiogrāfijas laikā tika konstatēta anomāla liesas audu arhitektonika.

### **ISA izsaukta hipersplenisma sindroma pacientu ārstēšanas rezultāti**

**Atsāpināšanas terapija pēc DLAE** – visiem pacientiem pēc DLAE bija sūdzības par sāpēm zem kreisā ribu loka. Atsāpināšanas terapija (intravenozi) – no 1 līdz 9 dienām pēc DLAE.

**Hipertermijas ilgums pēc DLAE** – visiem pacientiem pēc DLAE novēroja hipertermiju – no 2 līdz 9 dienām pēc DLAE.

**Ārstēšanās ilgums stacionārā** – no 8 līdz 19 dienām pēc DLAE.

#### **Kopējā bilirubīna izmaiņas pēc DLAE**

*1. grupa (DLAE 60-80% apjomā)*

Normālu kopējā bilirubīna līmeni (līdz 17  $\mu\text{mol/L}$ ) pēc DLAE – novēroja 2 pacientiem (Nr. 4 un 8), (skat. 4. tab 21. lpp.).

Pacienti ar vieglu ISA formu pēc DLAE (kopējā bilirubīna līmenis – 17 līdz 34  $\mu\text{mol/L}$ ) – novēroja 5 pacientiem (Nr. 5 – DLAE 2. reizi; 6, 7, 9, 11).

Pacienti ar vidēju ISA formu pēc DLAE (kopējā bilirubīna līmenis – 34 līdz 51  $\mu\text{mol/L}$ ) – novēroja 3 pacientiem (Nr. 3, 5 – DLAE 1. reizi, 10).

*2. grupa (DLAE 80-95% apjomā)*

Kopējā bilirubīna līmenis pēc DLAE samazinājās abiem pacientiem un tas atbilda vieglai ISA formai (skat. 5. tab. 22. lpp.)

4. tabula. Kopējā bilirubīna izmaiņas pacientiem ar normālu kopējā bilirubīna līmeni, vieglas un vidējas formas ISA pēc DLAE 60-80% apjomā (laika periods no 2000. līdz 2008. gadam)

Pacienta šifrs	DLAE apjoms %	Kopējais bilirubīns (µmol/l) pirms DLAE	Kopējais bilirubīns (µmol/l) 2-8 dienas pēc DLAE	Kopējais bilirubīns (µmol/l) 1 gadu pēc DLAE	Kopējais bilirubīns (µmol/l) 2 gadus pēc DLAE	Kopējais bilirubīns (µmol/l) 3 gadus pēc DLAE	Kopējais bilirubīns (µmol/l) 4 gadus pēc DLAE	Kopējais bilirubīns (µmol/l) 5 gadus pēc DLAE	Kopējais bilirubīns (µmol/l) 6 gadus pēc DLAE	Kopējais bilirubīns (µmol/l) 7 gadus pēc DLAE	Kopējais bilirubīns (µmol/l) 8 gadus pēc DLAE
4.	60-80	31,2	16,0		10,8						
8	60-80	50,2		7,3	8,3						
5.	DLAE 2. reizi 60-80	39,0	29,8		32,2	27,6					
6.	60-80	62,8	22,4							29,5	
7.	60-80	40,1	24,2							33,7	
9.	60-80	64,6	18,2								21,1
11.	60-80		17,5	Splenektomija							
3.	60-80	67,2	22,6	51,0	splenektomija						
5.	DLAE 1. reizi 60-80	64,7	16,4	21,4	40,6	39,0					
10.	60-80	78,3	70,6	59,1	37,6						

Normāls kopējā bilirubīna daudzums (līdz 17 µmol/l)

Vieglas formas ISA (kopējais bilirubīns no 17 līdz 34 µmol/l)

Vidējas formas ISA (kopējais bilirubīns no 34 līdz 51 µmol/l)

### 5. tabula. Kopējā bilirubīna līmenis ISA pacientiem pēc DLAE 80-95% apjomā

(laika periods no 2000. līdz 2008. gadam)

(Kopējā bilirubīna līmeņa norma līdz 20  $\mu\text{mol/L}$ )

Pacienta šifrs	DLAE apjoms (%)	Kopējais bilirubīns ( $\mu\text{mol/l}$ ) pirms DLAE	Kopējais bilirubīns ( $\mu\text{mol/l}$ ) 2-8 dienas pēc DLAE	Kopējais bilirubīns ( $\mu\text{mol/l}$ ) 1 gadu pēc DLAE	Kopējais bilirubīns ( $\mu\text{mol/l}$ ) 2 gadus pēc DLAE	Kopējais bilirubīns ( $\mu\text{mol/l}$ ) 3 gadus pēc DLAE
1.	80-95	84,3				19,5
2.	80-95	81,7	19,6			32,4

 Vieglas formas ISA (kopējais bilirubīns no 17 līdz 34  $\mu\text{mol/l}$ )

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

Komplikācijas novēroja 5 gadus vecam pacientam (Nr.11). DLAE procedūras laikā *Contour* mikrodaļiņas (250 – 355  $\mu\text{m}$ ) vispirms ievadīja liesas augšpola artērijā, tad vidusartērijas zaros. Hipertermiju novēroja 2 dienas. 9 dienas pēc DLAE pacientu izrakstīja mājās. 44 dienas pēc DLAE bērnu atkārtoti stacionēja BKUS sakarā ar periodiskām sāpēm vēderā un hipertermiju līdz 38,6°C. Antibakteriāla terapija – fortums (400 000 vienības 4 reizes dienā, 8 dienas), gentamicīns (25 mg 2 reizes dienā, 8 dienas). US izmeklēšana – liesā abscesa dobums 4 cm diametrā, zem kreisā diafragmas kupola – abscess (9x5 cm). 45. dienā pēc DLAE – liesas abscesa transkutāna drenāža – ieguva strutas, konstatēja *Staphylococcus aureus*. Antibakteriālo terapiju nomainīja ar benzilpenicilīnu (500 000 vienības 4 reizes dienā, 6 dienas) un klaritromicīnu (300 mg 3 reizes dienā, 6 dienas). Hipertermijai (līdz 38°C) nebija tendences mazināties. 55 dienas pēc DLAE – splenektomija. 9 dienas pēc splenektomijas, (64 dienas pēc DLAE – US izsvīdums kreisajā pleiras telpā. 69 dienas pēc DLAE – krūškurvja rentgenogrammās – šķidrums kolekcija kreisajā pleiras telpā. Kompjūtertomoģrāfija – šķidrums kolekcija kreisajā pleiras telpā kolabēja kreiso plaušu. 70. dienā pēc DLAE – kreisās puses torakotomija – dekortikācija. 20 dienas pēc torakotomijas (91 dienu pēc DLAE) bērnu apmierinošā stāvoklī izrakstīja mājās.

#### Pacientu vecāku aptaujas rezultātu izvērtējums

##### PHS pacienti

Aptaujā piedalījās 14 PHS pacientu vecāki. 8 bērnu vecāki atzīmēja, ka apmeklēja ģimenes ārstu, 4 apmeklēja bērnu ķirurgu un ģimenes ārstu, bet 1 pacients apmeklēja bērnu ķirurgu, 1 apmeklēja citas specialitātes ārstu (hepatologu). 5 pacienti apmeklēja ārstu, taču sūdzības neatzīmēja, 4 pacientu vecāki anketā neuzrādīja, ar kādām sūdzībām viņi apmeklēja ārstu, 2 pacientu vecāki atzīmēja sāpes vēderā, 1 pacientam sāpes kreisajā parībā, bet 2 pacientu vecāki atzīmēja, ka ārstu apmeklēja profilaktiski.

Pastāvīgi (1 līdz 3 gadus ilgi) medikamentus lieto 7 pacienti, 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 – melēna nav bijusi novērota. 4 pacientu vecāki atzīmēja, ka viņu bērniem melēnas parādības ir bijušas. Vemšanu ar „kafijas biežumiem” – 10 pacientu vecāki atbildēja, ka tā nav bijusi. 4 slimnieku vecāki atbildēja, ka viņu bērnam vemšana ar „kafijas biežumiem” ir bijusi. Sūdzības par rūgtu vai skābu garšu mutē – 2 slimniekiem, sūdzības noliedza 12 pacienti. Sūdzības par dedzināšanu un diskomforta sajūtu aiz krūšu kaula noliedza 7 pacientu vecāki, bet 7 pacientu vecāki sūdzības atzīmēja. 12 pacientu vecāki noliedza, ka viņu bērniem varētu būt rīšanas grūtības, 1 bērna vecāki tās atzīmēja, 1 pacienta vecāki uz jautājumu neatbildēja. Pastiprināts nogurums – 2 pacientu vecāki. Sāpes vēderā atzīmēja 1 pacients (1 reizi mēnesī). Sāpes vēderā pie fiziskas slodzes atzīmēja 3 bērnu vecāki. Sāpes kreisajā parībā pēc DLAE atzīmēja 2 pacientiem. Sāpes kreisajā parībā pie fiziskas slodzes atzīmēja 4 pacientiem. Sāpes noliedza 2 pacientiem. 2 pacientu vecāki uz jautājumu neatbildēja. Citas sūdzības, kuras būtu radušās pēc DLAE, pacientiem nekonstatēja.

### ISA pacienti

Aptaujā piedalījās 9 ISA pacientu vecāki. 7 pacientu vecāki atbildēja, ka apmeklēja ģimenes ārstu, bet 1 bērna vecāki – ģimenes ārstu neapmeklēja, 1 pacienta vecāki ziņoja, ka bērns apmeklēja ģimenes ārstu, bērnu ķirurgu un hematologu. Pastāvīgi medikamentus nelieto neviens pacients. 2 bērniem sāpju vēderā nav. 4 bērniem – retas sāpes kreisajā parībā, 1 bērnam sāpes kreisajā parībā – 2 – 3 reizes mēnesī. 1 bērna vecāki atzīmēja retas sāpes kreisajā parībā pie fiziskas slodzes. 1 bērna vecāki – bērnam ir retas sāpes vēderā pie fiziskas slodzes. Nogurumu atzīmēja 2 pacientiem. Citas sūdzības, kuras būtu parādījušās pēc DLAE, 7 pacientu vecāki noliedza. 1 adījumā – pastiprināta acu ābolu dzelte pie paaugstinātas psihoemocionālas slodzes, 1 gadījumā – galvassāpes.

## EKSPERIMENTĀLĀS DAĻAS REZULTĀTI

### Eksperimenta dzīvnieku 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. Novērota korelācija: jo liesas audi bija mazāk, jo mirstība bija augstāka. SPL grupā visas žurkas nomira pirmajās trīs dienās, tādēļ šo periodu nosauca par „nāves zonu” (skat. 6. tab. 24. lpp.).

Pirmajā dienā nomira 6 žurkas (60%), otrajā dienā nomira 2 žurkas (20%), 3. dienā nomira 2 žurkas (20%). Vidējā izdzīvotība SPL grupā –  $1,6 \pm 0,8$  dienas, bet mirstība – 100%. DSPL grupā 1 žurka (10%) nomira pirmajā dienā, 6 žurkas (60%) – piektajā dienā, septītajā nomira 1 žurka (10%) un astotajā dienā nomira 1 žurka (10%). Vidējā izdzīvotība –  $6,0 \pm 2,5$  dienas, mirstība – 90%. DSPL un SPL grupu izdzīvotības rādītāji statistiski ticami atšķīrās – 4,4 dienas (95% CI 2,7 to 6,1 dienas). VL grupā



6. 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	Vidējā izdzīvotība 6,0 ± 2,5 dienas	Vidējā izdzīvotība 11,6 ± 1,3 dienas	Vidējā izdzīvotība 12 dienas
			Mirstība 100%	Mirstība 90%	Mirstība 10%	Mirstība 0%

nomira viena žurka (10%) – astotajā dienā. Vidējā izdzīvotība – 11,6 ± 1,3 dienas, bet mirstība 10%. Autopsijas laikā visiem DSPL grupas dzīvniekiem konstatēja labi apasiņotu liesas fragmentu.

### IMŪNHISTOĶĪMISKO MARĶIERU IZPĒTES REZULTĀTI

#### Imūnhistoķīmiskie marķieri, IL – 10, TNF $\alpha$ un H $\beta$ D – 2

Salīdzinot IL – 10 ekspresējošo šūnu skaitu parenhimatozajos orgānos, konstatēja, ka visos orgānos IL – 10 saturošo šūnu skaits ir lielāks nekā H $\beta$ D – 2 un TNF $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) (skat. 7. tab. 25. lpp.). Statistiski ticami vislielākais IL – 10 saturošo šūnu skaits bija SPL grupā ( $p < 0,05$ ). Statistiski ticami ( $p < 0,05$ ) zemāko IL – 10 saturošo šūnu skaitu novēroja KG aknās.

Vislielāko TNF $\alpha$  saturošo šūnu skaitu konstatēja: liesā (DSPL, VL un KG grupās); plaušās (DSPL un VL grupās) ( $p < 0,05$ ).


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


7. tabula. Relatīvais IL-10, TNF $\alpha$ , H $\beta$ D-2 daudzums eksperimenta dzīvnieku parenhīmatozajos orgānos


Parenhīmatozie orgāni	Splenektomiju pārcietušās žurkas (SPL)		Dabju splenektomiju pārcietušās žurkas (DSPL)		Viltus laporatomiju pārcietušās žurkas (VL)			Kontroles grupas žurkas (KG)			
	H $\beta$ D-2	IL-10	TNF $\alpha$	H $\beta$ D-2	IL-10	TNF $\alpha$	H $\beta$ D-2	IL-10	TNF $\alpha$	IL-10	TNF $\alpha$
Liesa	.....	.....	.....	++++ - +++	+++	++++	++ - +++++	+++	++++	+++	+++
Plaušas	++	++++	0/+ - +	0	+++	++ - +++++	++	+++	++ - +++++	+++	0 - 0/+
Aknas	0 - 0/+	++++	0/+	0	+++ - +++++	0/+	0	+++ - +++++	0/+ - +	0 - +/+	0 - +
Nieres	0	++++	+	0/+	+++	++	++	+++	++	++ - +++++	0 - +


0 – IL-10, TNF $\alpha$  un H $\beta$ D-2 pozitīvas struktūras redzes laukā neatrod; 0/+ - ļoti retas IL-10, TNF $\alpha$  un H $\beta$ D-2 saturošas šūnas redzes laukā; + - maz IL-10, TNF $\alpha$  un H $\beta$ D-2 saturošas šūnas redzes laukā; ++ - vidēji daudz IL-10, TNF $\alpha$  un H $\beta$ D-2 saturošas šūnas redzes laukā; +++ - daudz IL-10, TNF $\alpha$  un H $\beta$ D-2 saturošas šūnas redzes laukā; ++++ - ļoti daudz IL-10, TNF $\alpha$  un H $\beta$ D-2 saturošas šūnas redzes laukā


 Statistiski ticami starp grupām neatšķirās


 Statistiski ticami starp grupām neatšķirās

 Statistiski ticami starp grupām neatšķirās

 Statistiski ticami starp grupām neatšķirās

 Statistiski ticami starp grupām neatšķirās

 Statistiski ticami starp grupām neatšķirās

 IL-10 saturošo šūnu skaits starp grupām ir statistiski ticami lielāks nekā H $\beta$ D-2 un TNF $\alpha$  ( $p < 0,05$ )

*Liesa* – Imūnhistokīmisko marķieru, IL – 10, TNF $\alpha$  un H $\beta$ D – 2 ekspresējošo šūnu daudzumi liesas audu šūnās – DSPL, VL un KG statistiski neatšķirās ( $z = 5,021$ ;  $P < 0,01$ ) – tas norāda, ka *Streptococcus pneumoniae* izraisītā sepse nav ietekmējusi IL – 10, TNF $\alpha$  un H $\beta$ D – 2 izdales daudzumus liesas audos.

Pētījuma rezultāti liecina, ka visu grupu dzīvniekiem IL – 10, TNF $\alpha$  un H $\beta$ D – 2 saturošo šūnu daudzums liesas audos ir statistiski ticami lielāks ne kā citos parenhimatozajos orgānos, (vidējie H $\beta$ 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 $\alpha$  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 $\beta$ D – 2 ekspresējošās šūnas novēroja liesā.

Salīdzinot imūnhistokīmiskā marķiera H $\beta$ D – 2 daudzumus KG, VL un DSPL grupās tika konstatēts, ka liesas audos H $\beta$ D – 2 ekspresējošo šūnu skaits statistiski ticami neatšķirās ( $p > 0,05$ ). Salīdzinot imūnhistokīmiskā marķiera IL – 10 daudzumus KG, VL un DSPL grupās tika konstatēts, ka IL – 10 saturošo šūnu skaits grupās statistiski ticami neatšķirās ( $p > 0,05$ ).

Salīdzinot imūnhistokīmiskā marķiera TNF $\alpha$  daudzumus KG, VL un DSPL grupās tika konstatēts, ka TNF $\alpha$  saturošo šūnu skaits grupās statistiski ticami neatšķirās ( $p > 0,05$ ).

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

*Plaušas* – H $\beta$ D – 2 daudzums KG un VL, DSPL, SPL grupās statistiski ticami atšķirās ( $p < 0,05$ ). KG tas bija visaugstākais, bet DSPL grupā tas bija viszemākais ( $p < 0,05$ ). SPL un VL grupās H $\beta$ D – 2 saturošo šūnu skaits bija vienāds ( $p > 0,05$ ). DSPL, VL un KG relatīvais IL – 10 daudzums plaušās bija līdzīgs un statistiski ticami neatšķirās ( $z = 4,266$ ;  $p < 0,01$ ), (relatīvais IL – 10 daudzums DSPL grupā bija nedaudz lielāks tomēr tas nebija statistiski atšķirīgs).

TNF $\alpha$  ekspresējošo šūnu skaits DSPL un VL grupās bija lielākais, statistiski ticami neatšķirās ( $p > 0,05$ ), bet tas bija augstāks un statistiski ticami atšķirīgs no SPL un KG ( $p < 0,05$ ).

*Aknas* – H $\beta$ D – 2 daudzums KG un VL, DSPL, SPL grupās statistiski ticami neatšķirās ( $p > 0,05$ ). IL – 10 daudzumus VL un DSPL grupās statistiski ticami neatšķirās ( $p > 0,05$ ). TNF $\alpha$  daudzumus KG un VL, DSPL, SPL grupās statistiski ticami neatšķirās ( $p > 0,05$ ).

*Nieres* – Visvairāk H $\beta$ D – 2 saturošo šūnu skaits bija KG grupā, nedaudz zemāks, VL grupā, tad DSPL, bet vismazākais H $\beta$ D – 2 ekspresējošo šūnu skaits bija SPL grupā ( $p < 0,05$ ). Relatīvais H $\beta$ 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, 0,5 – DSPL, 2 – VL, 3 – KG. KG nierēs H $\beta$ D- 2 relatīvais saturošo šūnu skaita daudzums bija lielāks nekā SPL, DSPL, VL nierēs ( $p < 0,05$ ). Statistiski ticami vislielākais IL – 10 saturošo šūnu skaits bija SPL grupā ( $p < 0,05$ ). KG, VL un DSPL IL – 10 ekspresējošo šūnu skaits statistiski neatšķirās ( $p > 0,05$ ). Salīdzinot imūnhistokīmiskā marķiera TNF $\alpha$  daudzumus KG un VL, DSPL, SPL grupās tika konstatēts, ka TNF $\alpha$  saturošo šūnu skaits VL un DSPL grupās statistiski ticami neatšķirās ( $p > 0,05$ ), kā arī tas bija augstāks nekā KG grupā ( $p < 0,05$ ).

### IL-10 un TNF $\alpha$ (IL-10 / TNF $\alpha$ ) savstarpējā attiecība

Liesā attiecība palielinājās proporcionāli liesas audu daudzumam, DSPL grupā – 0,7; VL grupā – 0,8; KG – 1,0. Vislielākā IL – 10/ TNF $\alpha$  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 $\alpha$  attiecība, salīdzinot ar citām grupām, bija vislielākā – 8,4 (DSPL – 5,0; VL – 3,3; KG – 3,0) un tā statistiski ticami atšķīrās no pārējo grupu aknām ( $p < 0,05$ ). Interesanti, ka IL – 10 / TNF $\alpha$  attiecība SPL un KG nierēs statistiski neatšķīrās (SPL – 3,9; KG – 4,0) ( $p > 0,05$ ). DSPL un VL grupu dzīvnieku nierēs IL – 10 / TNF $\alpha$  attiecība bija vienāda bez statistiskas atšķirības ( $p > 0,05$ ). DSPL grupas plaušās IL – 10 / TNF $\alpha$  attiecība bija 1,2, bet VL grupas plaušās – 1,0 tās savstarpēji statistiski neatšķīrās ( $p > 0,05$ ). Salīdzinot IL – 10 / TNF $\alpha$  attiecību DSPL un VL dzīvnieku aknās, konstatēja, ka IL – 10 / TNF $\alpha$  attiecība statistiski ticami ( $p < 0,05$ ) lielāka bija DSPL žurkām – 5,0, nekā VL žurkām, kurām tā bija mazāka – 3,3. IL – 10 / TNF $\alpha$  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).

### 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 ( $164,000 \pm 100,786$ ) (skat. 8. tab.). 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 ( $87,167 \pm 50,831$ ).

### 8. tabula. Apoptotisko šūnu relatīvais daudzums splenektomiju, daļēju splenektomiju, viltus laparatomiju pārcietušām žurkām un kontroles grupas žurkām

Grupas	Plaušas	Aknas	Nieres	Liesa
Splenektomiju pārcietušās žurkas (SPL)	$132,500 \pm 24,761$	$127,500 \pm 46,173$	$224,500 \pm 58,439$	-----
Daļēju splenektomiju pārcietušās žurkas (DSPL)	$166,667 \pm 52,978$	$75,667 \pm 42,622$	$164,000 \pm 00,786$	$147,833 \pm 28,313$
Viltus laparatomiju pārcietušās žurkas (VL)	$87,167 \pm 50,831$	$119,000 \pm 66,822$	$260,333 \pm 73,230$	$182,267 \pm 42,213$
Kontroles grupas žurkas (KG)	$103,167 \pm 92,817$	$72,833 \pm 47,153$	$227,500 \pm 77,071$	$142,400 \pm 91,386$

## DISKUSIJA

Liesas audu nozīme organisma imunoloģisko procesu norītē mūsdienās vēl nav pilnībā izpētīta. Vairākas grupas pētnieku aprakstījušas liesas audu daļību 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 *Grikscheit* konstatēja, ka pacientiem, kuriem veikta splenektomija, antivielu titrs ir gandrīz 10 reizi zemāks nekā pacientiem, kuriem splenektomija nav veikta (*Livingston et al., 1983; Grikscheit et 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 ieviesta 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*).

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*).

Liesas audu imūnfunkcijas pētīšanai *Streptococcus pneumoniae* gadījumā promocijas darba ietvaros tika veikts eksperiments ar laboratorijas dzīvniekiem. Parasti pētījumos ar dzīvniekiem tiek izmantoti pieaugušie eksperimenta dzīvnieki (*Deng et al., 2004; Simovart et al., 2006*). 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). 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 vecus un aptuveni 50 gramu smagus žurku mazulus. 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. 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.

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 klīrensu perifērajās asinīs. Novērots, ka labākos izdzīvotības rādītājus un zemāko baktēriju klīrensu 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 $\alpha$  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 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 atšķirās 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.

Pētot antibakteriālās terapijas efektivitāti splenektomiju un liesas audu autotransplantāciju pārcietušām žurkām, *Eskitürk* izsaka varbūtību, ka aknu daļība retikuloendoteliālajā sistēmā varētu kompensēt liesas audu trūkumu, taču nepieciešama adekvāta antibakteriālā terapija (*Eskitürk 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, pētot 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. Katrā ziņā tas varēja ietekmēt pētījuma rezultātus.

*Anderson* ar līdzautoriem ziņo, ka liesas audiem 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; Marques 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 vivārijā 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 $\alpha$  un H $\beta$ 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 saudzīgi operētas, izmantojot elektrokoagulāciju. Tas deva vēlamo 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 eksperimenta laikā gaismas mikroskopijas rezultātu atradne DSPL pārcietušu žurku liesas audos norāda uz saistaudu ieaugšanu un praktiski pilnīgu baltās pulpas izzušanu. Līdzīgu histoloģisko atradni liesas audos pēc *a. lienalis* ligēšanas, liesas audu autotransplantācijas lielajā taukplēvē un daļējas liesas rezekcijas 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 ieaugšanu liesas audos varēja radīt arī elektrokoagulācijas radītās sekas. Par saistaudu ieaugšanu 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 $\alpha$ , H $\beta$ D-2 un šūnu apoptozes atšķirības dzīvnieku grupām nebija tik krasas, kādas tās tika gaidītas pirms eksperimenta, tomēr tās bija statistiski atšķirīgas. Nemot vērā to, ka pieejamās literatūras avotos neatradām nevienu pētījumu, kurā būtu kompleksi vērtēti IL-10, TNF $\alpha$ , H $\beta$ D-2 un apoptotisko šūnu skaits 3–4 mēnešus vecu eksperimenta žurku parenhimatozajos orgānos, pētījuma rezultātu izvērtēšana ir visai sarežģīta.

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 $\alpha$  un H $\beta$ 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 $\alpha$  sintezēšanas procesā. Autors 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 $\alpha$  attiecības īpašo nozīmi: jo tā ir augstāka, jo izdzīvotības radītāji zemāki (*Kurachi et al., 2003*). Promocijas darbā ietvertajā pētījumā ar eksperimenta dzīvniekiem, analizējot IL-10 un TNF $\alpha$  attiecību, konstatējam līdzīgu sakarību: SPL grupas žurkām plaušu audos tā bija 18,1, kas gandrīz divas reizes pārsniedza KG IL-10 un TNF $\alpha$  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 $\alpha$  attiecību, konstatējam, ka tā ir mainījies uz paaugstinātā relatīvā IL-10 daudzuma un samazinātā TNF $\alpha$  relatīvā daudzuma rēķina. *Kaurs* nosakot IL-10 un TNF $\alpha$  attiecību sirds muskulī, konstatēja, ka normalizējot IL-10 un TNF $\alpha$  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.

Izvērtējot IL-10, TNF $\alpha$  un H $\beta$ 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. 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.

Izvērtējot H $\beta$ D-2 daudzumu eksperimenta dzīvniekiem, jāsecina, ka visvairāk H $\beta$ D-2 saturošo šūnu novēroja liesā, tomēr arī KG plaušās, aknās un nierēs H $\beta$ D-2 ekspresējošo šūnu daudzums bija lielāks, nekā citu grupu dzīvniekiem. Iespējams sepse dēļ H $\beta$ D-2 regulācija tika izjaukta, bet, lai to apstiprinātu nepieciešami papildu pētījumi. *Lee et al.* (2004) apraksta H $\beta$ D-2 aktivitāti pret *Streptococcus pneumoniae*. H $\beta$ 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 $\beta$ 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 $\beta$ 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 glotādas 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 aknās. Ņemot vērā pieejamās literatūras datus, šos procesus pilnībā ir grūti izskaidrot, tomēr zināms, ka citokīnam TNF $\alpha$  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 parībā, 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 pieciem PHS pacientiem, trijiem slimniekiem trombocītu skaits nepalielinājās līdz normas robežai, bet vienam gadu pēc DLAE tas bija zem normas. 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%), atsāpināšanas 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 $\alpha$  un H $\beta$ 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 komplikāciju profilaksei iesaka embolizējamo materiālu (polivinilalkohola daļiņas) pirms DLAE sajaukt ar kādu antibakteriālu līdzekli, piemēram, gentamicīnu (*Johansson et al., 1985*). Bet Brants ziņo, ka komplikāciju risks pēc DLAE ir zemāks, ja procedūru veic mazākā apjomā (20-40%) (*Brandt et al., 1989*). Promocijas darbā veiktajā pētījumā konstatējām, ka komplikāciju biežums ne vienmēr atkarīgs no DLAE apjoma. Piemēram, PHS pacientam Nr. 17 (DLAE veikta 20-35% apjomā)

novēroja septiskas komplikācijas, resp. liesas audu abscesu. Turpretim citiem PHS hipersplenisma sindroma pacientiem ar daudz lielāku liesas audu infarktu (80–95% apjomā) septisko komplikāciju nebija. Pacientam Nr. 17 pēc DLAE novēroja ilgstošu hipertermiju un sāpes kreisajā paribē, veicot dziļo vēdera dobuma orgānu palpāciju. Vairāki komplikāciju iemesli ir DLAE laikā ienestā infekcija, kaut arī procedūra veikta sterilos apstākļos. Otrs iespējamais iemesls varētu būt mikrospēru (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*. Jādome, 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 komplikāciju 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 paribē. Iespējams, ka komplikāciju 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 slimniekiem pēc DLAE ir pieļaujams. Daļai pacientu paaugstināto kopējā bilirubīna līmeni varētu skaidrot ar saglabātajā liesas daļā notiekošo hemolīzes procesu, kas netieši norāda, ka liesas atlieka, iespējams, ir labi vaskularizēta un piedalās imūnprocesu noritē. Par ļoti svarīgu jāuzskata apstāklis, 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 talasēmija) 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).

Vienam PHS pacientam pirms DLAE veiktajā angiogrāfijā konstatēja anomālu liesas asinsriti. 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 (7 gadu laikā līdz 107 000 uL) 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 zemu 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. Vairāki autori atzīmē, ka pacientiem ar hipersplenisma recidīvu vai nepietiekamu trombocītu skaitu pēc DLAE indicēta 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*).

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, jādoma, 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 veikt tūlīt, 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*).

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. Neviens 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 parībā 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 μmol/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 – 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 samazinājušās 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 FEGS skleroterapijas, ir grūti. Var izvirzīt hipotēzi par to, ka sūdzības varēja mazināt individuāli noteiktais barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapijas kursu biežums. Jādome, ka centieni noteikt optimālo FEGS skleroterapiju skaitu attaisnojās, jo pacienti tika pasargāti 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 FEGS 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 kardijas 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 ietverto 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 sienā, kā arī gļotādā. Veidojas alternatīvs venozās atces kolaterāļu tīkls lielajā taukplēvē. Līdz ar to tiek samazināts portālais spiediens un zemāku formas PHS gadījumā iespējama spontāna izveseļošanās (*Poddar et al., 2000; El-hamid et al., 2008*). Vairāki autori ziņo, ka endoskopiska skleroterapija ir

kluvusi 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, iešujot 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. 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. 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 (*Sigalet, 2000*). *Orloff* ar līdzautoriem ziņo, ka pediatrijā galvenokārt tiek novērotas zemaknu formas PHS, kuras pamatā (67% gadījumu) ir *v. portae* obstrukcija.

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.

## 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* sepsis 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* sepsis, taču funkcionē kā sepsi kavējošs faktors. To pamato IL – 10, TNF $\alpha$  un H $\beta$ 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 sepsi.

## KLĪNISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Pacientus ar akūtu gremošanas trakta augšējā stāva asiņošanu stacionēt slimnīcas intensīvās terapijas nodaļā, kur uzsākt pastāvīgu hemodinamikas parametru (pulss, asinsspiediens) kontroli un stabilizēšanu. Eritrocītu masu ievadīt, ja hemoglobīna līmenis ir zemāks par 8 g/dL un hematokrīta līmenis zemāks par 26.
2. Pacienti 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  $\mu$ mol/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 leukocītu skaitu perifērajā asinīs, 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 leukocītu skaitu perifērajā asinīs un sekot liesas izmēru dinamikai; 2) ISA slimniekiem kontrolēt kopējā bilirubīna līmeni asinīs un sekot liesas izmēru dinamikai.

## PHS PACIENTU ĀRSTĒŠANAS UN UZRAUDZĪBAS ALGORITMS

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

Pacientus iedala 3 grupās:

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 izvērtēšanai. Nepieciešamības gadījumā uzsāk barības vada un kuņģa varikozo vēnu skleroterapiju.
2. Izvērtēt trombocītu un leukocītu skaitu perifērā asinsainā. Aknu proves (kopējā un tiešā bilirubīna līmenis, alanīnaminotransferāze, aspartātaminotransferāze).
3. Aizdomu gadījumos par aknu PHS formu nosaka hepāta 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.

#### **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).
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. 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 varikozī 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 FECS, ja skleroterapija ir nepieciešama, tad kursu biežumu nosaka individuāli, vadoties no barības vada un kuņģa varikozo vēnu pakāpes. Bērniem ar 3. pakāpes varikozī izmainītām barības vada un kuņģa vēnām skleroterapijas kursu veic 1 reizi mēnesī. Pacientiem ar 2.–3. pakāpes barības vada un kuņģa varikozī skleroterapijas kursu veic 1 reizi 2 mēnešos. Pacientiem ar 1.–2. pakāpes kuņģa un barības vada vēnu varikozī skleroterapiju veic 1 reizi 3 mēnešos. Ja skleroterapija nav nepieciešama, atkārtotas FECS 2 reizes gadā.
2. Medikamentoza terapija ar beta- blokatoriem (propranolols).
3. Konstatējot PHS gastropātiju, terapija ar protona sūkņu inhibitoriem.
4. Veic perifērās asinsaines kontroli (trombocītu un leukocītu skaits), aknu proves (ikreiz pirms FECS).
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, indicēta DLAE 80-90% apmērā.
7. Aizdomu gadījumos par aknu PHS formu nosaka hepatīta marķierus, veic aknu punkcijas biopsiju.

### **PHS izsaukta hipersplenisma sindroma slimnieku ārstēšana un uzraudzība**

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

## AR PROMOCIJAS DARBA TĒMU SAISTĪTĀS PUBLIKĀCIJAS UN UZSTĀŠANĀS

### 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 Latvijas zinātnes izdevumos

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, lpp.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; p.131-140.

### Tēzes

1. J.Krasts, U.Ligers, **O.Volrats**, 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. Rīga, 2000; p.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.Volrats**, M.Liepina, J.Krasts, U.Ligers, A.Bernsteins, 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.Volrats**, 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.Volrats**, 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.Volrats**, 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.Volrats**, A.Petersons, V.Ozoliņš. Daļēja liesas embolizācija portālās hipertensijas sindroma un iedzimtas sferocitāras anēmijas hipersplenisma slimnieku ārstēšanā. RSU zinātniskās konferences tēzes, 2011; lpp.264.

#### **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, Ģ.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)

## DARBA APROBĀCIJA

Darba aprobācija veikta paplašinātā RSU Bērnu ķirurģijas katedras un VSIA BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikas sēdē 2010. gada 29. decembrī.

## PATEICĪBAS

Autors izsaka pateicību:

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

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 Ozolahtai 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.

Janīnai Danusēvičai par literārās valodas labskanību.

Datorspeciālistam Kārlim Fersteram.

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