## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

## ДЕРЖАВНА УСТАНОВА

## «ІНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗІОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК України»

**ЄВСТАХЕВИЧ ІГОР ЙОСИФОВИЧ**

УДК 616.411-089+616.15]-06

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ, ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА І**

**КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ ОПЕРАЦІЙ НА СЕЛЕЗІНЦІ**

**У ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ**

14.01.31 – гематологія та трансфузіологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**доктора медичних наук**

Київ – 2009

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Державній установі «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Академії медичних наук України», м. Львів

**Наукові консультанти**:

– доктор медичних наук, професор **Качоровський Богдан Володимирович**, Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України, керівник відділення хірургії та клінічної трансфузіології;

– доктор медичних наук, професор **Виговська Ярослава Іллівна**, ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України», головний науковий співробітник відділення гематології;

– доктор медичних наук, професор **Логінський Володимир Євстахович**, ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України», заступник директора з наукової роботи, завідувач лабораторії імуноцитології та генетики пухлин крові.

**Офіційні опоненти:**

– доктор медичних наук, професор **Третяк Наталія Миколаївна**, ДУ «Інститут гематології та трансфузіології АМН України», завідувач відділення захворювань системи крові;

– доктор медичних наук, професор **Гайдукова Світлана Миколаївна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри гематології та трансфузіології;

– доктор медичних наук, професор **Чуклін Сергій Миколайович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, професор кафедри хірургії №1.

Захист відбудеться “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20 р. о \_\_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.612.01 у Державній установі «Інститут гематології та трансфузіології АМН України» за адресою: 04060, м. Київ, вул. М. Берлинського, 12.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології АМН України» за адресою: 04060, м. Київ, вул. М. Берлинського, 12.

Автореферат розісланий “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради** **Г.П. Гащук**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність проблеми**. Операційні методи і, у першу чергу, спленектомія протягом минулого століття впевнено увійшли в арсенал лікувальних засобів при низці доброякісних (непухлинних) хвороб крові, а також при кістах, травмах, гематомах та іншій патології селезінки [М.П. Павловський, С.М. Чуклін, 1994; Uranus, 1991; Steinger, Barth, 2000]. Встановлено, що при спадковому сфероцитозі (ССц) видалення селезінки, яка є місцем руйнування дефектних еритроцитів, призводить до припинення або значного ослаблення гемолізу [П.Ф. Демидюк и др., 1999; Reliene et al., 2002; Bolton-Maggs et al., 2004]. У хворих на автоімунні гемоцитопенії (імунну тромбоцитопенічну пурпуру, автоімунну гемолітичну анемію, синдром Івенса-Фішера), при яких селезінка – місце синтезу автоантитіл та деструкції сенсибілізованих клітин крові, спленектомія також у більшості випадків викликає ремісію або стабілізацію перебігу хвороби [George, 2004]. При спадковому сфероцитозі спленектомія є основним методом лікування, а при автоімунних гемоцитопеніях лікувальний ефект наступає не в усіх хворих, і у віддалених термінах ефективність операції знижується, тобто у частини хворих виникає рецидив хвороби. Значна ефективність спленектомії при гематологічній патології породила дещо спрощений погляд щодо універсальності її лікувальної дії і показань до неї, недостатньо враховуючи при цьому ризик самого операційного втручання і наслідків післяопераційного аспленічного стану.

В літературі недостатньо вивчені і недооцінюється низка факторів, які можуть впливати на ефективність операційного лікування при окремих хворобах і у окремих хворих. Складною і малодослідженою проблемою залишається роль селезінки, її імунної системи у патогенезі автоімунних гемоцитопеній та механізми лікувальної дії спленектомії. Запропоновані показання до спленектомії при окремих хворобах не враховують тяжкості хвороби, індивідуальних особливостей її перебігу, наявність ускладнень і супровідної патології, попереднього лікування.

Хірургічні втручання у гематологічних хворих пов’язані з постійною дією факторів ризику: анемією, тромбоцитопенією, залежністю від кортикостероїдних препаратів, порушеннями зсідання крові [М.Р. Копистянський, 1974; Н.Т. Терехов, 1986; В.А. Климанский, 1989; П.Ф. Демидюк и др., 1999, 2008], які у літературі недостатньою мірою проаналізовані. Не розроблено хірургічну тактику та операційні дії у хворих, у яких виникли ускладнення від гемолізу, геморагічного синдрому або які мають супровідну патологію, особливо у невідкладних випадках.

У пошуках підвищення ефективності операційного лікування гематологічних хворих та хворих з доброякісною патологією селезінки існує тенденція до виконання органозберігальних операцій як на селезінці, так і на жовчному міхурі (при спадковому сфероцитозі), що дозволяє уникнути ризику постспленектомічних ускладнень та інвалідизації хворих [М.Е. Ничитайло и др., 2005; Poulin et al., 1998; Dutta, 2006; Stoehr et al., 2006; Vasilesku, 2006]. Проте нез’ясованими залишаються питання показань і вибору типу такого роду операцій.

За винятком окремих досліджень [Davis et al., 1991; Rovo et al., 2001; Ojima et al., 2006], не існує прийнятних критеріїв прогнозування ефективності спленектомії і виникнення постспленектомічних ускладнень при автоімунних гемоцитопеніях, для чого необхідний аналіз безпосередніх і віддалених результатів операцій на селезінці.

Таким чином, розвиток медицини та імунології зумовлює нагальну потребу у перегляді і обґрунтуванні нових підходів до використання хірургічних методів у гематології та при патології селезінки. Розв’язання цієї важливої наукової та практичної проблеми має вирішальне значення для вдосконалення хірургічної допомоги гематологічним хворим та хворим з ураженнями селезінки.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано відповідно до планів наукових досліджень ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України»; вона безпосередньо пов’язана з НДР, керівником і відповідальним виконавцем яких був автор: «Вивчити прогностичне значення імунофенотипічних та функціональних особливостей клітин крові та селезінки у хворих автоімунними гемоцитопеніями з метою уточнення показань та підвищення ефективності спленектомії при цих захворюваннях» (№ Державної реєстрації UA01000144P, шифр ОК 91.125); «Вдосконалити хірургічні методи лікування захворювань системи крові із визначенням імунологічних критеріїв їх ефективності» (№ Державної реєстрації 01.98.U001369, шифр 02.98 АМНУ); «Дослідити наслідки спленектомії при захворюваннях системи крові для визначення шляхів профілактики інфекційно-запальних ускладнень» (№ Державної реєстрації 01.04.U010833, шифр 01.05 АМНУ).

**Мета роботи** – підвищення ефективності операційного лікування хворих на спадковий сфероцитоз, автоімунні гемоцитопенії та доброякісну патологію селезінки на основі визначення характеру дисфункції імунної системи селезінки, особливостей клініко-гематологічного перебігу хвороби, застосування нових способів хірургічних втручань, вияснення ризику ускладнень, тривалого моніторингу і з’ясування прогностичних критеріїв ефективності спленектомії.

**Основні задачі дослідження**:

1. Визначити сучасні диференційовані показання до спленектомії та до комбінованої операції при ССц, автоімунних гемоцитопеніях, патології селезінки залежно від тяжкості перебігу хвороби, наявності ускладнень.

2. Удосконалити тактику і хірургічну техніку операційного лікування хворих на ССц, автоімунні гемоцитопенії і з доброякісною патологією селезінки та при їх ускладненнях.

3. Дослідити імунофенотипові особливості популяційного складу лімфоїдних клітин селезінки та крові, встановити їх прогностичне значення.

4. З’ясувати безпосередні і віддалені результати спленектомії при ССц та автоімунних гемоцитопеніях.

5. Вивчити прояви післяопераційного аспленічного стану у гематологічних хворих.

6. Виділити предиктори ефективності/неефективності спленектомії та виникнення ускладнень в окремих групах хворих.

***Об’єкт дослідження –*** хворі на спадковий сфероцитоз (ССц), автоімунну гемолітичну анемію (АІГА), імунну тромбоцитопенічну пурпуру (ІТП), синдром Івенса-Фішера (СІФ) та доброякісну патологію селезінки.

***Предмет дослідження –*** клініко-лабораторні та інструментальні показники стану хворих до і після операційного лікування; перебіг хвороби та ускладнення до і в різні терміни після спленектомії; показання, тактика і операційна техніка хірургічних втручань, включаючи операції органозберігального типу; популяційна структура імунної системи селезінки; безпосередні і віддалені клініко-гематологічні наслідки спленектомії; прояви післяопераційного аспленічного стану і методи його профілактики; предиктори ефективності/неефективності спленектомії і виникнення ускладнень.

***Методи дослідження –*** клінічні (анамнез, скарги, об’єктивне обстеження, ускладнення і супровідні хвороби, аналіз доопераційного лікування та його результатів), інструментальні (рентгенологічні, сонографічні, комп’ютерна томографія, магніто-резонансне дослідження), гематологічні (аналіз крові, гемограма, осмотична резистентність еритроцитів, дослідження пунктатів кісткового мозку), коагулологічні (коагулограма, активність вовчакового антикоагулянту), імунологічні (імунофенотипування лімфоїдних клітин селезінки та периферичної крові, тест Кумбса), загальні клініко-лабораторні (аналіз сечі, електроліти, білірубін, показники функції печінки, тощо), гістологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше визначено нові принципи хірургічного лікування ССц, автоімунних гемоцитопеній та доброякісної патології селезінки у гематологічній клінічній практиці. Вони ґрунтуються на диференційованих показаннях до операції залежно від тяжкості перебігу хвороби, наявності ускладнень, віку, прогностичних критеріїв; на дотриманні максимальної ощадливості хірургічного втручання і засад органозбереження; на профілактиці постспленектомічних ускладнень та тривалому моніторингу стану хворих. Чітко доведено роль і місце спленектомії у програмах терапії гематологічних хворих: лікування першої лінії у хворих на ССц, лікування другої лінії – при АІГА, ІТП і СІФ (за відсутності або при короткотривалій відповіді на кортикостероїдні препарати).

Запропоновано до клінічного застосування класифікації ССц та ІТП за тяжкістю перебігу хвороби, які оптимізують показання до спленектомії і визначають терміновість її виконання.

Вдосконалено і узагальнено особливості передопераційної підготовки, хірургічної техніки спленектомій та комбінованих операцій, ведення післяопераційного періоду у гематологічних хворих та хворих на доброякісну патологію селезінки, що дало змогу знизити частоту післяопераційних ускладнень (до 10,8% при ССц, 9,8% при ІТП) та післяопераційну летальність (при ССц – 1,4%, у хворих на ІТП – 0,8%). Вперше доведено можливість і доцільність збереження жовчного міхура у хворих на ССц, ускладнений калькульозом жовчного міхура, за допомогою власного оригінального способу операції – холецистотомії з літоекстракцією одночасно із спленектомією (патент України №62137), вироблено показання для такої операції.

Вперше виділено групу хворих на ІТП (7,5% усіх пацієнтів), які потребують невідкладного операційного лікування (спленектомії з одночасною хірургічною зупинкою кровотечі). Запропоновано оригінальну тактику і етапність хірургічного втручання при невідкладних станах, зумовлених внутрішньочеревною кровотечею, у хворих на ІТП (патент України №24963). Обґрунтовано показання і узагальнено результати хірургічного лікування хворих на АІГА та СІФ.

Вперше запропоновано до клінічного застосування широкий спектр органозберігальних операцій на селезінці відкритим та лапароскопічним способом при її доброякісній патології (кісти, гематоми селезінки, травми і пошкодження, доброякісні пухлини, гіперспленізм з портальною гіпертензією). Розроблено показання і вдосконалено техніку низки органозберігальних операцій на селезінці (резекція, спленектомія з автотрансплантацією селезінкової тканини, фенестрація, спленорафія, енуклеація, перев’язка гілок селезінкової артерії). Опрацьовано органозберігальний підхід та ендоскопічну техніку при операціях на селезінці у хворих на несправжні кісти селезінки (патент України №62136), причому вперше доведено можливість їх проведення на нагноєних кістах. Створено методику і пристрій для забезпечення інтраопераційного гемостазу при відкритих і лапароскопічних операціях на селезінці (патент України №29959).

На основі імунофенотипових досліджень узагальнено і обґрунтовано патогенетичне значення особливостей розладів імунної системи селезінки. При ССц виявлено імунорегуляторні розлади, які свідчать про залучення імунної системи у гіперпластичні процеси селезінки. У хворих на автоімунні цитопенії порушення співвідношення T-гелперів і T-супресорів /цитотоксичних клітин вказують на роль селезінки у розвитку автоімунного процесу, що перебігає за клітинним (Th1) типом імунної відповіді; встановлено їхнє прогностичне значення. Частота виявлення активності вовчакового антикоагулянту, визначеної за оригінальною методикою (патент України на корисну модель №16967), у хворих на ІТП після спленектомії знижується.

Систематизовано післяопераційні ускладнення після спленектомії у гематологічних хворих. Виділено три основні групи цих ускладнень (тромботичні, геморагічні та інфекційні), з’ясовано їх частоту та характер при окремих хворобах (переважно інфекційно-запальні при ССц, тромботичні при АІГА, тромботичні або геморагічні залежно від безпосередньої відповіді на спленектомію у хворих на ІТП). Визначено фактори ризику для кожного типу ускладнень, аргументовано методи їхньої профілактики і лікування.

Вперше класифіковано наслідки післяопераційної аспленії за тяжкістю інфекційно-запальних процесів (неподоланна постспленектомічна інфекція; рецидивні, переважно бронхопульмональні інфекції; постспленектомічний синдром), описано їхні прояви та статистично проаналізовано частоту і час їх виникнення після видалення селезінки при окремих хворобах.

За допомогою одно- і багатофакторного статистичного аналізу виявлено предиктори і створено прогностичні системи для передбачення сприятливих/несприятливих безпосередніх і віддалених наслідків спленектомії у гематологічних хворих та щодо виникнення ускладнень.

**Практичне значення одержаних результатів.** Дисертаційна робота спрямована на підвищення ефективності хірургічних методів лікування у гематологічній практиці. Запропоновані принципи хірургічної допомоги і визначене місце спленектомії у програмах лікування оптимізують застосування операційних методів при ССц, автоімунних гемоцитопеніях та при доброякісній патології селезінки (кістах, травмах та їх наслідках, гіперспленізмі). Класифікація клінічних форм тяжкості перебігу ССц та ІТП дозволяє точніше визначити показання щодо необхідності, виду і терміновості операційного втручання. Розроблений комплекс клінічних, лабораторних та імунологічних предикторів дає змогу не тільки вірогідно прогнозувати безпосередній та віддалений результат спленектомії у хворих на автоімунні гемоцитопенії (АІГА та ІТП), але й підвищити безпеку операції та післяопераційного періоду.

Вдосконалені схеми передопераційної підготовки і післяопераційного ведення хворих на автоімунні гемоцитопенії, які тривалий час отримували кортикостероїдні препарати, опрацьована техніка планових і ургентних операцій у гематологічних хворих, визначені частота, характер і лікування післяопераційних ускладнень спрямовані на широке впровадження операційних методів у практику гематологічної хірургії.

Підвищити ефективність невідкладної хірургічної допомоги гематологічним хворим дозволяє представлений новий спосіб етапності (черговості) операційних дій у хворих на ІТП, ускладнену внутрішньочеревною кровотечею, при виконанні яких спочатку досягається клінічний ефект від спленектомії та автогемотрансфузії, а згодом хірургічна зупинка кровотечі, що дозволяє максимально безпечно провести операцію. Розроблений пристрій для коагуляційного гемостазу може успішно використовуватись не тільки при операціях у гематологічних хворих, але й у загальній хірургії при відкритих і лапароскопічних операціях для зупинки дифузних кровотеч з паренхіматозних органів і м’яких тканин.

Для застосування у практичній медицині запропоновано нові способи операцій, основані на новітніх принципах органозбереження. Метод одночасної спленектомії та холецистотомії з літоекстрацією у хворих на ССц, ускладнений калькульозом жовчного міхура, зберігає важливий орган жовчовивідної системи, поліпшує клінічний ефект операційного лікування цієї недуги та зменшує інвалідизацію хворих. Диференційовані показання і хірургічна техніка різноманітних органозберігальних операцій на селезінці (спленорафія, фенестрація, енуклеація, резекція, спленектомія з автотрансплантацією селезінкової тканини, перев’язка гілки селезінкової артерії), які можна виконати звичайним хірургічним інструментарієм та шовним матеріалом, дають можливість підвищити безпеку і результати хірургічного лікування при кістах, травмах і пошкодженнях селезінки, тощо. Використання цих методів у хворих на доброякісну патологію селезінки дозволяє уникнути аспленічного стану та пов’язаних з ним інфекційно-запальних, онкологічних та інших ускладнень.

Для впровадження результатів дослідження у практику медичних закладів видано 4 інформаційно-методичні документи, затверджені МОЗ України: «Прогнозування ефективності спленектомії у хворих ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою» (інформаційний лист, Київ, 1992), «Спленектомія при захворюваннях системи крові» (методичні рекомендації, Львів, 1998), «Органозберігальні операції на селезінці» (інформаційний лист, Львів, 2000), «Діагностика антифосфоліпідних антитіл. Методика визначення вовчакового антикоагулянту» (методичні рекомендації, Київ, 2006). Основні положення та результати дисертаційної роботи впроваджено у практику гематологічної та хірургічної клінік ДУ ІПКТМ АМН України, хірургічного і гематологічного відділень комунальної 5 міської клінічної лікарні м. Львова, Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, а також використовуються у навчальному процесі кафедр гематології та трансфузіології, онкології та медичної радіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно відібрав і критично проаналізував усі джерела вітчизняної та зарубіжної літератури на тему дослідження, сформулював мету і задачі, розробив програму і методи вирішення поставлених задач, опрацював методи дослідження. Він був науковим керівником та відповідальним виконавцем завдань НДР, які лягли в основу дисертаційної роботи. Здобувач особисто проводив клінічне обстеження хворих, визначав тактику їхньої передопераційної підготовки, хірургічного втручання і післяопераційного ведення. В усіх операційних втручаннях брав безпосередню участь як оператор або як асистент. Організація та оцінка безпосередніх та віддалених клініко-гематологічних результатів хірургічного лікування виконані автором самостійно.

Автор особисто здійснив облік, формування та аналіз усього дисертаційного матеріалу, написав усі розділи дисертації, обґрунтував основні положення та висновки роботи. Самостійно підготував до друку усі праці за темою дисертації. За його участю підготовлено і зареєстровано 5 патентів на винахід. Імунофенотипові дослідження проведено спільно з к.б.н., с.н.с. Г.Б. Лебедь, дослідження активності вовчакового антикоагулянту – з н.с. В.В. Красівською у лабораторії імуноцитології та генетики пухлин крові ДУ ІПКТМ АМН України (зав. – д.мед.н., проф. В.Є. Логінський; свідоцтво про атестацію лабораторії № РЛ 1074/07).

Наукове співробітництво здійснювалося з кафедрою факультетської хірургії (зав. кафедри академік АМН України, д.мед.н., проф. М.П. Павловський) та кафедрою онкології та медичної радіології (зав. кафедри д.мед.н., проф. Т.Г. Фецич) Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати роботи були представлені та обговорені на: ІІ Республіканському з’їзді гематологів і трансфузіологів Грузії (Боржомі, 1988); ІІ Республіканській конференції Литовського республіканського наукового товариства гематологів і трансфузіологів (Вільнюс, 1989); ІІ міжнародному симпозіумі «Реабилитация иммунной системы» (Дагомис, 1990); LV з’їзді Товариства польських хірургів (Вроцлав, Польща, 1991); XII з’їзді Міжнародного товариства гематологів (європейський та африканський відділ) (ISH; Відень, Австрія, 1993); І з’їзді хірургів України (Львів, 1994); 39-му щорічному з’їзді Товариства з тромбозів і гемостазу (GTH; Берлін, Німеччина, 1995); З’їзді Австрійського товариства гематологів та онкологів (Клагенфурт, Австрія, 1995); ІІІ Українському з’їзді гематологів і трансфузіологів (Суми, 1995); 40-му щорічному з’їзді Товариства з тромбозів і гемостазу (GTH; Інтерлакен, Швейцарія, 1996); 2-му з’їзді Європейської гематологічної асоціації (EHA; Париж, Франція, 1996); XXIII міжнародному конгресі Світової федерації гемофілії (Гаага, Нідерланди, 1998); спільному конгресі Міжнародного товариства гематологів і Європейської гематологічної асоціації (Амстердам, Нідерланди, 1998); VIII конгресі СФУЛТ (Ужгород, 1998); науково-практичній конференції «Актуальні питання множинної та поєднаної травми» (Львів, 2000); Україно-Польських хірургічних днях (Львів, 2000); IV з’їзді гематологів і трансфузіологів України (Київ, 2001); LX ювілейному конгресі Асоціації польських хірургів (Варшава, Польща, 2001); IX конгресі СФУЛТ (Луганськ, 2002); XX з’їзді хірургів України (Тернопіль, 2002); І Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми стандартизації у невідкладній абдомінальній хірургії» (Львів, 2004); науковому семінарі «Мініінвазійні технології в сучасній хірургії» (Славсько, Львівська область, 2004); VIII з’їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Івано-Франківськ, 2005); науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної хірургії» (Львів-Трускавець, 2005); науково-практичній конференції «Актуальні проблеми гематології та трансфузійної медицини» (Львів, 2005); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сепсис. Проблеми діагностики, терапії та профілактики» (Харків, 2006); ІІ міжнародному симпозіумі «Гемостаз – проблеми та перспективи» (Київ, 2006); Республіканській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми малоінвазійної хірургії» (Тернопіль, 2006); симпозіумі (V школі-семінарі) «Проблемні питання медицини невідкладних станів» (Київ, 2007); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Лекарства – человеку» (Харків, 2007); IX з’їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Вінниця, 2007); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров’я» (Луганськ, 2007); науково-практичній конференції «Медична наука: сучасні досягнення та інновації» (Харків, 2007); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Анемічний синдром в клініці внутрішніх хвороб» (Івано-Франківськ, 2008); 16-му Міжнародному конгресі Європейської асоціації ендоскопічних хірургів (Стокгольм, Швеція, 2008); І медичній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини і міжфахова інтеграція» (Львів, 2008); V з’їзді гематологів та трансфузіологів України з міжнародною участю «Підсумки та перспективи розвитку гематології в Україні» (Вінниця, 2008).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 55 наукових праць, з них 12 статей у фахових наукових журналах, 7 статей у збірниках наукових праць, рекомендованих ВАК України, 5 патентів України, 31 публікація – у збірниках матеріалів і тез з’їздів, симпозіумів, конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертацію викладено на 384 сторінках друкованого тексту; вона складається з вступу, огляду літератури, 7 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел, який містить 340 назв (33 сторінки тексту), 3 додатків (19 сторінок). Роботу ілюстровано 78 таблицями і 31 рисунком (50 сторінок).

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Проведено дослідження клінічних та лабораторних показників, проаналізовано методи, покази, тактику і техніку операційних втручань, перебіг хвороби до операції, у ранньому післяопераційному періоді і у віддалені терміни після хірургічного лікування у 342 хворих, прооперованих протягом 1986-2005 рр. з приводу доброякісних (непухлинних) хвороб крові та доброякісної патології селезінки (табл. 1).

*Таблиця 1*

**Розподіл хворих за діагнозами, статтю та віком**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Нозологічна  форма | Загальна кількість хворих | Стать | | Вік (роки) | |
| Чоловіки | Жінки | Медіана | (мінімум – максимум) |
| ССц | 139\* | 59 | 80 | 22 | (6-56) |
| АІГА | 32 | 12 | 20 | 41 | (18-58) |
| ІТП | 121 | 28 | 93 | 21 | (13-68) |
| СІФ | 6 | 2 | 4 | 20 | (12-38) |
| Доброякісна патологія селезінки | 44 | 23 | 21 | 40 | (14-74) |
| Разом | 342 | 124 | 218 |  | (6-74) |

Примітка. \* Разом з 35 хворими, прооперованими протягом 1978-1986 років

Операційне лікування хворих виконували у клінічній базі інституту – хірургічному відділенні комунальної 5-ої міської клінічної лікарні м. Львова. Хворі поступали безпосередньо у хірургічне відділення або переводились з гематологічного відділення цієї ж лікарні. Діагностика хвороби, визначення стану хворого, показань до операційного втручання проводились на основі результатів клінічного та інструментального обстеження, лабораторних гематологічних, біохімічних, імунологічних, коагулогічних досліджень у необхідному об’ємі відповідно до стандартизованих або загальноприйнятих критеріїв.

Для вирішень завдань роботи виконували такі **клінічно-лабораторні дослідження**:

- аналіз анамнезу, результатів об’єктивного обстеження з оцінкою комплексу симптомів, характерних для кожної хвороби та її ускладнень, наслідків консервативного лікування;

- гематологічні дослідження – загальний аналіз крові (концентрація гемоглобіну, кількість еритроцитів, ретикулоцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, морфологія еритроцитів, гемограма, ШОЕ);

- визначення мінімальної та максимальної осмотичної резистентності (ламкості) мембрани еритроцитів у розчинах NaCl різної концентрації;

- пункційну біопсію кісткового мозку з підрахунком мієлограми;

- скринінгові тести оцінки системи зсідання крові та системи фібринолізу, які включали час зсідання крові у скляному та силіконованому посуді; протромбіновий час; активований парціальний тромбопластиновий час, тромбіновий час, визначення концентрації фібриногену гравіметричним методом; судинно-тромбоцитарний гемостаз оцінювали на підставі кількості тромбоцитів, їх розміру та форми, агрегації тромбоцитів під дією агоніста АДФ;

- прямий та непрямий тести Кумбса з кролячою антиглобуліновою сироваткою, проба Хема;

- тести для оцінки функції печінки та підшлункової залози (концентрація білірубіну і його фракцій, активність аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, активність амілази);

- тести для оцінки функції нирок (загальний аналіз сечі, рівень сечовини, креатиніну плазми, електролітів K+, Na+, Ca++, Cl–);

- тести для оцінки кислотно-лужної рівноваги, вуглеводного обміну.

**Інструментальні методи** обстеження включали ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, комп’ютерну томографію, рентгеноскопію легень та шлунка, фіброгастродуоденоскопію, електрокардіограму.

**Спеціальні лабораторні дослідження** включали імунофенотипові дослідження популяцій лімфоїдних клітин периферичної крові та суспензії видаленої селезінки (в усіх групах хворих), а також дослідження активності вовчакового антикоагулянту (у хворих на ІТП).

Для імунофенотипування непрямим імунофлюоресцентним методом використовували моноклональні антитіла до антигенів В-лімфоцитів (CD19, CD20, CD22, CD37, Igκ, Igλ), В-клітинного/активаційного антигену (HLA-DR), антигенів Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій (CD3, CD5, CD4, CD8, співвідношення CD4/CD8), активаційних антигенів (CD25, CD30, CD38, CD71, CD95, CDw150), антигену NK-клітин (CD16) та мієло-моноцитарного маркеру (CD11b) виробництва фірм “Сорбент” (Москва, Росія), МедБіоСпектр (Москва, Росія), Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького (Київ, Україна), НДІ рентгенології і радіобіології (СанктПетербург, Росія).

Дослідження активності вовчакового антикоагулянту у хворих на ІТП проводили за допомогою трьохетапного комплексу коагулологічних тестів, розробленого нами і доповненого тестом з фосфоліпід-залежними і фосфоліпід-незалежними отрутами змій. Застосований алгоритм визначення активності ВА відповідає критеріям Міжнародного товариства тромбозів і гемостазу (ISTH) та Британського гематологічного товариства.

**Операційні втручання** проводили за інформованою згодою пацієнта під загальним ендотрахеальним знеболенням (тільки в одного хворого на ССц під епідуральною анестезією). У хворих на ССц, АІГА, ІТП та СІФ спленектомія була основним методом операційного лікування. У 43,9% хворих на ССц одночасно із спленектомією виконано операцію на жовчних шляхах (холецистектомію; холецистектомію з холедохолітотомією або органозберігальну операцію холецистолітотомії). Комбіновану спленектомію проведено у 21,9% хворих на АІГА в зв’язку з ускладненим перебігом гемолізу та у 12,4% хворих на ІТП з приводу ускладнень геморагічного синдрому. У хворих з доброякісною патологією селезінки застосовано органозберігальні операції (резекцію селезінки, фенестрацію або енуклеацію кісти, автотрансплантацію селезінкової тканини, спленорафію), причому у 11,4% хворих операцію виконано лапароскопічним способом. Під час операцій у гематологічних хворих оцінювали розміри і вагу селезінки, наявність і кількість додаткових селезінок. Ретроспективний аналіз віддалених результатів операційного лікування проводили шляхом індивідуального анкетного опитування, отримання відомостей з обласних гематологічних кабінетів, у яких хворі перебували на обліку, та з лікувальних закладів, а також за результатами повторного обстеження хворих.

**Статистичний аналіз** матеріалу виконали за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA for Windows 5,0 та NCSS.

Кількісні результати досліджень аналізували методами описової статистики з визначенням статистичних параметрів вибірок (M, σ, m). Порівняння двох груп спостережень проводили за допомогою коефіцієнта Стюдента (t); вірогідність різниці між середніми величинами двох сукупностей приймали за р<0,05. Вірогідність частотного розподілу визначали методом χ2 або з використанням точного критерію Фішера (pF) при малому об’ємі сукупностей. Взаємозалежність між показниками парних досліджень встановлювали за коефіцієнтом кореляції (r).

Для оцінки безпосередніх і віддалених результатів операційного лікування та визначення прогностичних предикторів використовували методи доказової статистики. Параметричні показники перевіряли на нормальність розподілу за критерієм Шапіро-Вілкса та подавали їх як медіану, мінімум, максимум, нижній-верхній квартилі. Порівняння між групами здійснювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Вітні. Для порівняння якісних характеристик (таблиць частот) застосовували критерій χ2 і точний критерій Фішера. Вплив прогностичних чинників на виникнення події виявляли шляхом оцінки кривих виживання за Капланом-Мейєром з визначенням значущості різниці між групами за допомогою регресійного методу пропорційного ризику (F-критерію Кокса). Обчислювали також чутливість, специфічність, позитивну і негативну передбачувальну цінність показників щодо прогнозування несприятливого перебігу хвороби, відношення шансів і його 95% довірчий інтервал. Порогові точки для параметричних показників у такому разі визначали за допомогою послідовного аналізу Вальда.

Для сукупної оцінки незалежних предикторів сприятливого або несприятливого прогнозу проводили багатофакторний аналіз методом логістичної регресії.

**Результати досліджень, їх аналіз і узагальнення**

На основі анамнезу, результатів клініко-лабораторних досліджень 139 хворих на **спадковий сфероцитоз** (ССц) з урахуванням повідомлень літератури ми розробили класифікацію форм ССц, яка ґрунтується на тяжкості перебігу гемолізу, частоті і глибині гемолітичних криз, необхідності трансфузійної терапії для корекції анемічних станів та інтраопераційних спостережень про перенесені інфаркти селезінки та периспленіт. Згідно цієї класифікації існує чотири форми ССц: прихована (латентна), легка, типова (середньої тяжкості) та тяжка (табл. 2).

***Таблиця 2***

Клінічні форми спадкового сфероцитозу залежно від тяжкості перебігу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ознаки | Форма | | | |
| Прихована  (латентна) | Легка | Типова (середньої тяжкості) | Тяжка |
| Кількість хворих | не було | 31 (22,3%) | 97 (69,8%) | 1 (7,9%) |
| Час діагностики хвороби | випадкова знахідка | у середньому віці, під час вагітності | у юнацькому віці | у дитячому віці |
| Жовтяниця | - | -/+ | +/-  інтермітуюча | +  постійно |
| Спленомегалія | -/+ | +/- | + | ++ |
| Анемія (Hb) | Hb N | Hb N | ±  переміжна | +  постійна |
| Осмотична резистентність еритроцитів | ↓ | ↓ | ↓ | ↓↓ |
| Білірубін | N | N або незначно ↑ | ↑ помірно | ↑↑ |
| Гемолітичні кризи | - | під час інфекцій (parvovirus 19) | + рідко | ++  часто |
| Необхідність гемотрансфузій | - | рідко | +  часом, під час гемолітичних кризів | ++  залежність від трансфузій |
| Пігментні камені жовчного міхура | -/+ | +/- | +/- | +/-  рання поява |
| Хронічні виразки гомілки | - | - | - | +/- |
| Перебіг | симптоми гемолізу відсутні | субклінічний гемоліз | переміжний, середньої тяжкості | загрозливий, затримка росту, скелету і статевого розвитку |
| Периспленіт | - | - | -/+ | +/- |
| Інфаркт селезінки | - | - | -/+ | +/- |

Прооперованих хворих з латентною формою ССц не було. Переважали хворі на типову (середньої тяжкості) форму (69,8%), менше на легку (22,3%) та тяжку (7,9%) форми перебігу гемолізу, що збігається з більшістю повідомлень літератури. Медіана віку пацієнтів цих трьох груп суттєво не відрізнялись (22, 23 і 21 рік відповідно). Тяжкість гемолізу відповідно до запропонованої оновленої класифікації ССц – провідний фактор оптимізації гематологічних показань до спленектомії. Хворі на латентну форму та з легким гемолізом без ускладнень не потребують хірургічного лікування, тільки спостереження гематолога. У пацієнтів з помірним гемолізом (середньої тяжкості) показана спленектомія, термін якої може бути встановлений індивідуально з урахуванням ускладнень, а у жінок і можливої вагітності. Операція безумовно необхідна хворим з тяжким гемолізом, у яких вона дає виражений клінічний результат.

Наступний хірургічний чинник, який визначає показання і характер операційного лікування ССц, – це ускладнення з боку жовчної системи, виявлені у 43,9% хворих. Частота холелітіазу залежить від тяжкості ССц. При легкій формі він виявлений у 29,0% пацієнтів. При середньої тяжкості і тяжких формах у половини хворих (у 47,4% і 54,6%) діагностовано камені жовчного міхура, без суттєвої різниці між цими формами (χ2=0,017, р>0,05). Холелітіаз з супровідними симптомами і запальними змінами (холецистит, холедохолітіаз, холангіт), є показанням до одночасної спленектомії з холецистектомією та холедохолітотомією при всіх клінічних формах ССц. Такої тактики дотримуються і інші автори [Б.Ф. Шевченко та ін., 2007; Hassoun et al., 1996; Skibinski, 2001]. Клінічна картина гострого калькульозного холециститу з лабораторними ознаками гострого запалення у 7 (5,0%) хворих на ССц стала показанням до невідкладної операції на жовчному міхурі і жовчних протоках одночасно із спленектомією. Проте до цього часу немає консенсусу щодо терміну і характеру операційного втручання при безсимптомному калькульозі жовчного міхура. В цих випадках при інтраопераційно незміненому жовчному міхурі виконуємо спленектомію та запропоновану оригінальну органозберігальну операцію на жовчному міхурі – холецистотомію з літоекстракцією з розробленими показаннями та технікою операції (патент України на винахід № 62137), яка дозволяє зберегти у хворого на ССц функціонально активний жовчний міхур. Для виконання холецистолітотомії необхідний прискіпливий відбір хворих. Показанням до неї є повна відсутність гострих запальних змін стінки жовчного міхура, прохідність міхурової протоки та наявність виключно пігментних каменів у порожнині міхура. Операцію холецистолітотомії виконують після спленектомії, її техніка включає мобілізацію міхурової протоки, проведення гумової стрічки під мобілізовану протоку для регулювання поступлення жовчі в порожнину жовчного міхура, поздовжню холецистотомію (2,0-4,0 см) в ділянці тіла міхура з наступною літотомією та візуальною ревізією його порожнини, холецисторафію. Цим способом прооперовано 18 хворих, яких спостерігаємо до 19 років. Рецидив калькульозу жовчного міхура діагностовано у 4 хворих в різні терміни після операції. На початку засвоєння техніки органозберігальних операцій у 2 хворих виявлено поодинокі конкременти безпосередньо після операції, тобто знайшли залишені під час операції пігментні камені. У двох інших повторно прооперованих хворих у віддалені терміни утворилися холестеринові конкременти, не пов’язані з гемолізом. Таким чином, після холецистолітотомії у хворих на ССц не виявлено рецидиву пігментних каменів, що обґрунтовує доцільність проведення у них органозберігальних операцій на жовчному міхурі.

Ще одним важливим імунологічним фактором при встановленні показань до спленектомії при ССц, є вік хворого. Особливо небезпечним щодо ризику інфекційних ускладнень внаслідок вилучення імунної і фільтраційної функції селезінки, як показали спостереження, вважається вік до 6 років [Hassoun et al., 1996; Waghorm, 2001]. У дітей цього віку ми, як і інші автори, спленектомії при ССц не проводили.

Всі операційні втручання виконано з верхньої серединної лапаротомії, яка, як ми з’ясували, найбільш оптимальна як для спленектомії, так і для операційних втручань на біліарній зоні та при різній супровідній патології (у 5% хворих). Важливо дотримуватися черговості дій при операції, а саме: спочатку спленектомія включно з дренуванням лівого піддіафрагмального простору, а згодом операція на жовчному міхурі та з приводу супровідної патології. Така послідовність хірургічних дій запобігає виникненню піддіафрагмальних абсцесів та служить профілактикою постспленектомічної інфекції. Застосовували техніку спленектомії за Войно-Ясенецьким, яка після мобілізації зв’язкового апарату селезінки дозволяє візуально лігувати селезінкові судини, не травмуючи хвіст підшлункової залози, з обов’язковим дренуванням лівого піддіафрагмального простору та інших ділянок черевної порожнини, де проводились операційні втручання. Ми переконались в доцільності такого дренування, яке дозволяє уникнути багатьох післяопераційних ускладнень. За характером та біохімічними властивостями виділень з дренажів можна встановити тип ускладнення і визначити подальшу тактику лікування. Всім хворим проводили перитонізацію ложа селезінки для остаточного гемостазу та для профілактики післяопераційної кишкової непрохідності. У 16,5% хворих знайшли та видалили додаткові селезінки.

Післяопераційні ускладнення виникли у 10,8% хворих, що відповідає спостереженням інших авторів – від 5,6% до 32,8% [В.А. Климанский, Я.Б. Бекназаров, 1986; Al-Salem et al. 1999], переважно у хворих з середньої тяжкості і тяжкою формами перебігу ССц. Залежності розвитку цих ускладнень від об’єму операційного втручання (спленектомія або спленектомія+холецистектомія) не виявлено (χ2=0,002, р>0,05). Післяопераційна летальність – 1,4%. Аналізуючи післяопераційні ускладнення, встановлено, що найчастіше вони носили інфекційно-запальний характер (нагноєння рани, пневмонія, плеврит, пієлонефрит тощо). Пневмонія у одного хворого виявилась маніфестацією постспленектомічної неподоланної інфекції (OPSI), яка мала летальне завершення. Тромботичні ускладнення (тромбоз кукси селезінкової вени, тромбоз глибоких вен нижньої кінцівки) спостерігали у 2 (1,4%) хворих, на противагу до повідомлень деяких авторів про їх високу частоту [І.В. Лозян, 2005; Robinette, Fraumeni, 1977;]. У 2 (1,4%) хворих післяопераційний період ускладнився гострим панкреатитом, поява якого пов’язана з вимушеною декапсуляцією хвоста підшлункової залози під час спленектомії. Серед рідкісних ускладнень треба відзначити виникнення в одного хворого ДВЗ-синдрому, а у 2 хворих гострої надниркової недостатності, яка в одного хворого супроводжувалась стероїдною виразкою кардіального відділу шлунка з перфорацією в ліву плевральну порожнину, що стало причиною його смерті.

Проведено визначення популяцій лімфоїдних клітин у видаленій селезінці (табл. 3) та у периферичній крові хворих на ССц до операції. Встановлено, що відсоток В- і Т-лімфоцитів у селезінці при цій хворобі не змінений порівняно з нормальною селезінкою, однак зростає рівень CD8+ клітин та знижується співвідношення CD4+/CD8+, збільшується експресія CD25. У селезінці хворих на ССц порівняно з периферичною кров’ю популяція В-лімфоцитів збільшена, а Т-клітин зменшена. Популяційний склад лімфоїдних клітин селезінки при ССц не можна вважати нормальним, як це розглядають Imashuku і співавт. (2000). Виявлені зміни свідчать про залучення імунної системи селезінки, у першу чергу, Т-клітин, у гіперпластичний процес у хворих на ССц. Проведений кореляційний аналіз показав взаємозв’язок між показниками, що характеризують ступінь гіперплазії селезінки, інтенсивність гемолізу і компенсаторного еритропоезу, та окремими популяціями лімфоцитів селезінки. Зокрема, відсоток CD95+ клітин, на яких експоновані молекули апоптозу АРО/Fas, у селезінці хворих на ССц зростає залежно від ступеня її гіперплазії та посилення анемії. Очевидно, імунорегуляторні механізми сприяють обмеженню процесів гіперплазії та гіперфункції селезінки, підтримують рівновагу між швидкістю руйнування еритроцитів та інтенсивністю еритропоезу, що є суттєвим чинником перебігу ССц.

*Таблиця 3*

**Популяції лімфоїдних клітин селезінки у хворих на ССц, АІГА, ІТП та СІФ (*M± m*)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Антиген | Селезінка  здорових  осіб (*n=10*) | Селезінка  хворих на  ССц (*n=10*) | Селезінка хворих на АІГА *(n=14)* | Селезінка  хворих на  ІТП *(n=42)* | Селезінка  хворих на  СІФ *(n=4)* |
| Кількість позитивних клітин, % | | | | |
| В-клітинні маркери | | | | | |
| CD 19  CD 20  CD 22  CD 37  HLA-DR  sIgκ  sIgλ | -  15,7±0,5  29,5±3,4  38,0±1,5  26,7±1,8  -  - | 27,7±1,3  21,5±3,0  21,8±3,6  -  29,1±2,7  -  - | -  26,6±3,6\*  26,6±2,3  32,5  33,7±2,9\*  -  - | 27,8±3,6  19,5±1,8\*  22,6±1,6  26,1±3,2\*  27,9±1,6  12,4±1,4  10,4±1,5 | -  -  22,6+3,2  22,5+3,1\*  28,8+2,5  -  - |
| Т-клітинні маркери | | | | | |
| CD 3  CD 5  CD 4  CD 8  CD 4/CD 8 | 30,0±1,5  34,0±3,8  21,1±2,6  12,2±1,7  1,92±0,33 | 32,2±1,5  21  18,3±1,5  17,2±1,1\*  1,09±0,29\* | 32,3±3,9  25,6±2,8  10,0±1,8\*  22,1±2,4\*  0,49±0,10\* | 26,4±1,3  26,3±1,6  12,8±0,7\*  19,1±1,2\*  0,72±0,04\* | 15,1+3,0\*  17,2+1,8\*  7,5+1,3\*  14,5+2,1  0,80+0,20\* |
| Активаційні маркери | | | | | |
| CD 25  CD 30  CD 38  CD 71  CD 95 | 6,5±1,1  3,7±0,7  5,9±1,0  -  - | 12,3±1,9\*  -  -  8,2±0,7  4,7±1,6 | 8,0±1,6  11,8±3,1\*  5,3±1,1  10,7±0,7  2,8 | 6,8±1,3  -  7,9±1,5  6,4±1,1  8,3±1,6 | -  3,4+0,6  5,1+1,6  -  - |
| NK-клітинний маркер | | | | | |
| CD 16 | 10,1±1,0 | 9,4±0,6 | 7,0±2,3 | 8,7±0,9 | - |

Примітка. \* - статистично вірогідно (p<0,05) порівняно з величинами у здорових осіб

Моніторинг віддалених наслідків операції у 99 (72,3%) хворих був спрямований на виявлення випадків можливого рецидиву гемолізу, ускладнень, пов’язаних з аспленією, а також патології біліарної системи і травного тракту. Медіана спостереження – 12 років. Згідно з гематологічними та біохімічними показниками в усіх хворих, незалежно від тяжкості хвороби, не констатовано рецидиву гемолізу. Очевидно, це вказує на правильний добір хворих на ССц для операції та відсутність у хворих, які перенесли спленектомію, спленозису. Через 8 – 16 років після спленектомії у 6,8% хворих виявлено калькульозний холецистит з однаковою частотою як при легкій, так і при типовій формах хвороби. Під час холецистектомії у цих пацієнтів стверджено наявність виключно холестеринових конкрементів, що свідчить про відсутність гемолізу. Появу панкреатиту в різні терміни після спленектомії констатовано у 5,1% хворих. Частіше він виникає при тяжкій формі ССц та у хворих, яким було проведено спленектомію з холецистектомією. Виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки діагностовано у 5,1% хворих, у середньому через 23 роки після операції, що не пов’язано ні з основною хворобою, ні з аспленічним станом.

За результатами тривалого моніторингу виділено три типи інфекційно-запальних процесів, зумовлених аспленічним станом: тяжкий, середньої тяжкості (повторні, рецидивні, переважно бронхопульмональні інфекції) та легкий. Тяжкий тип інфекцій (OPSI-синдром) з летальним результатом констатували у 2 (2,0%) хворих протягом перших 2 років після операції. Для зниження ризику OPSI рекомендували введення препаратів антибіотиків пролонгованої дії протягом 2 років після видалення селезінки, а з 2000 р. застосовуємо імунопрофілактику вакциною проти капсульних бактерій PNEUMO 23, яку вводимо перед операцією. Рецидивні інфекції середньої тяжкості з двома і більше епізодами загострень в рік (пневмонія, хронічний бронхіт, бактеріальний ендокардит) спостерігали у 9,1% хворих. Останні виникали у середньому (медіана) через 16 років після спленектомії. У 14,1% хворих на ССц після видалення селезінки розвинувся постспленектомічний синдром (ПСЕС). До цієї групи ми включили осіб, у яких після спленектомії появилась схильність до частих легких інфекцій, таких як гнійничкові хвороби шкіри, гайморити, тонзиліти, які мають хронічний перебіг (не менше трьох епізодів щорічно). Крім того, для ПСЕС характерні прояви астено-невротичного синдрому (слабкість, пітливість, швидка втомлюваність, інколи з втратою працездатності, безпричинна подразливість із зміною характеру, імпотенція чи зниження лібідо). Клінічна картина ПСЕС може з’явитися як у перші місяці після операції, так і у віддаленні терміни (до 25 років), у середньому (медіана) через 5,5 років, з однаковою частотою при різній тяжкості перебігу ССц. У загальному, за результатами моніторингу інфекційно-запальні процеси різної тяжкості хворих встановлено у 25 (25,8%) прооперованих хворих на ССц. Статистичне порівняння кривих виживання за допомогою F-критерію Кокса не виявило. значущих відмінностей безподійного виживання при виникненні тяжких і рецидивних інфекцій у хворих різної статі та при окремих формах тяжкості перебігу хвороби (в усіх випадках р<0,05). Очевидно, що селезінка відіграє роль бактеріального фільтра незалежно також від патологічного процесу, оскільки, порівнюючи частоту тяжких і середньої тяжкості інфекційно-запальних ускладнень після спленектомії у хворих на ССц і ІТП, ми не знайшли значущої різниці між ними (рис. 1).

Летальність хворих на ССц у віддалений період після операційного втручання становила 5,1%. Причиною смерті двох хворих був OPSI-синдром, який розвинувся у молодих осіб 17 та 18 років у перші два роки після операції. У двох хворих на ССц виникли онкологічні хвороби (рак яєчників, хронічна мієлоїдна лейкемія) з летальним завершенням на 12 та 17 рік після операції, що, за повідомленнями літератури, може бути зумовлено розладами імунітету, пов’язаними з аспленічним станом. Смерть ще одного пацієнта була викликана травмою.

Операційні втручання у 32 хворих на **автоімунну гемолітичну анемію** (АІГА) технічно складніші, і ризик виникнення ускладнень в післяопераційному періоді більший, ніж у хворих на ССц, що пов’язано як з тяжкістю перебігу гемолізу, так і з наявністю ускладнень хвороби та тривалої терапії препаратами кортикостероїдів (КС). Виявлено, що гемоліз у 53% хворих на АІГА перебігав у вигляді повторних гемолітичних криз, а у решти проявлявся поглибленням анемії на фоні перманентного перебігу. Загалом ускладнення від хвороби та її лікування спостерігали у 41% пацієнтів. Серед них 19% склали пацієнти з хронічним та гострим калькульозним холециститом, хронічним холестатичним гепатитом з портальною гіпертензією та гіперспленізмом. Лікування КС у 15% хворих ускладнилось стероїдним діабетом та вторинним гіперкортицизмом з ожирінням, а у 16% хворих на АІГА виявлено супровідну патологію (цукровий діабет ІІ типу, автоімунний тиреоїдит, кісту великого сальника, пупкову грижу, фіброміому матки).

Визначено показання до операційного лікування при АІГА: стабільно активний перебіг хвороби з перманентним гемолізом, рефрактерним до медикаментозної терапії; повторні часті рецидиви гемолізу після зниження дози кортикостероїдних препаратів; гемолітичні кризи, які становили пряму загрозу життю хворого внаслідок значного зниження показників червоної крові. Додатковими показаннями до операції були виникнення ускладнень від гемолізу (калькульоз жовчного міхура, хронічний холестатичний гепатит з гіперспленізмом та портальною гіпертензією) та від терапії кортикостероїдами (стероїдний діабет та гіперкортицизм з ожирінням).

Підготовка до операції у хворих на АІГА була спрямована на зменшення рівня анемії, корекції водно-електролітного балансу та мінімізації проявів ускладнень хвороби і лікування. Кількість еритроцитів напередодні операції все ж була нижчою за норму і становила (3,20+0,13)×1012/л, істотно не відрізнялась в гендерних і вікових групах, як і рівень гемоглобіну, який в середньому складав (102,3+4,1) г/л. Усім пацієнтам з 2000 р., як і при ССц та ІТП, за 10-14 днів до операції обов’язково вводили вакцину PNEUMO-23 (Aventis Pasteur, Франція) для профілактики післяспленектомічних пневмококових інфекцій. Хворі віком понад 50 років та пацієнти з підвищеним ризиком тромбоутворення за 1 год. до операції отримували 2000 антиХа МО клексану. Для профілактики надниркової недостатності за 1-2 год. до операції призначали КС у дозі 3 мг/кг маси тіла з розрахунку на преднізолон. В однієї хворої виникла необхідність у невідкладній операції з приводу гострого калькульозного холециститу. Хірургічне втручання виконували з верхньої серединної лапаротомії. Під час операції у 9 (28%) хворих виявлено периспленіт, у 3 (9%) інфаркт селезінки. Додаткові селезінки розміром від 0,5 до 2,0 см видалено у 5 (16%) хворих. У 10 (31%) хворих розширено об’єм операції для ліквідації ускладнень хвороби або супровідної патології.

Техніка спленектомії при АІГА аналогічна, як і при ССц, за методом Войно-Ясенецького з перитонізацією ложа селезінки. Ранні післяопераційні ускладнення виникли у 7 (22%) хворих, одна (3%) пацієнтка померла від гострої надниркової недостатності. Найчастішими

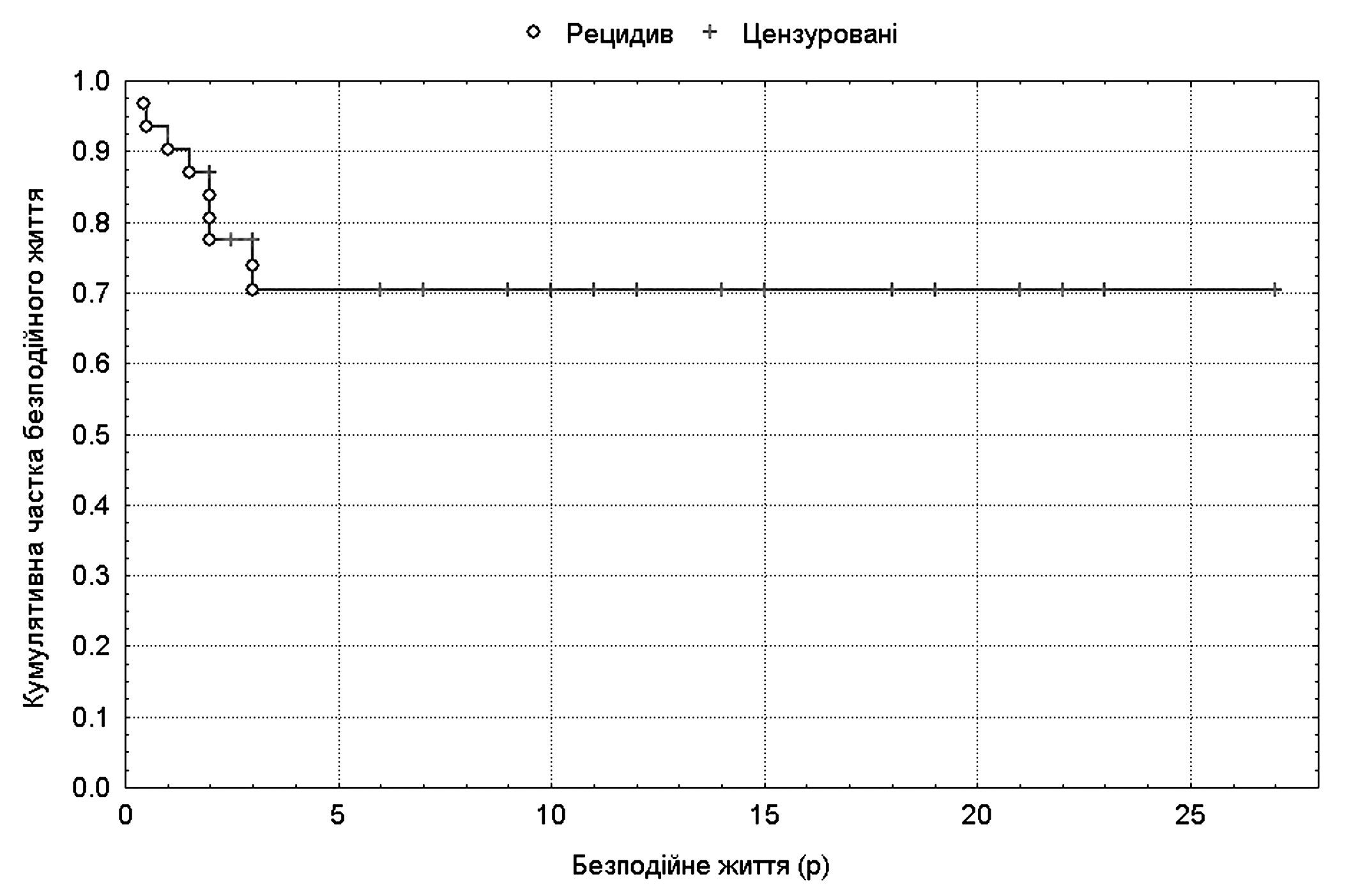


Рис. 2. Крива безрецидивного виживання хворих на АІГА після спленектомії

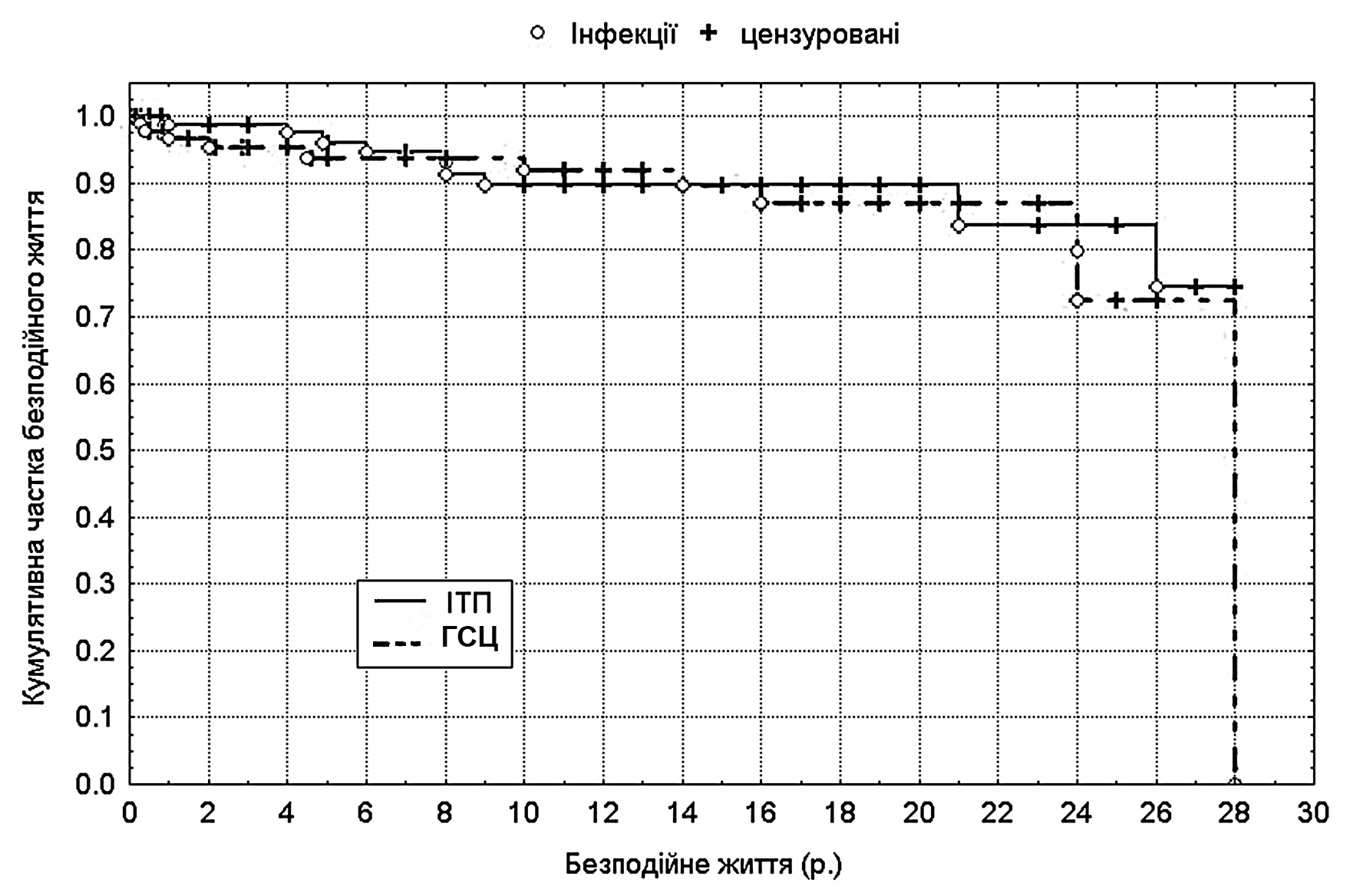


Рис. 1. Порівняння кривих безподійного виживання хворих на ССц та ІТП при виникненні тяжких і повторних інфекційних ускладнень після спленектомії

ІТП

ССц

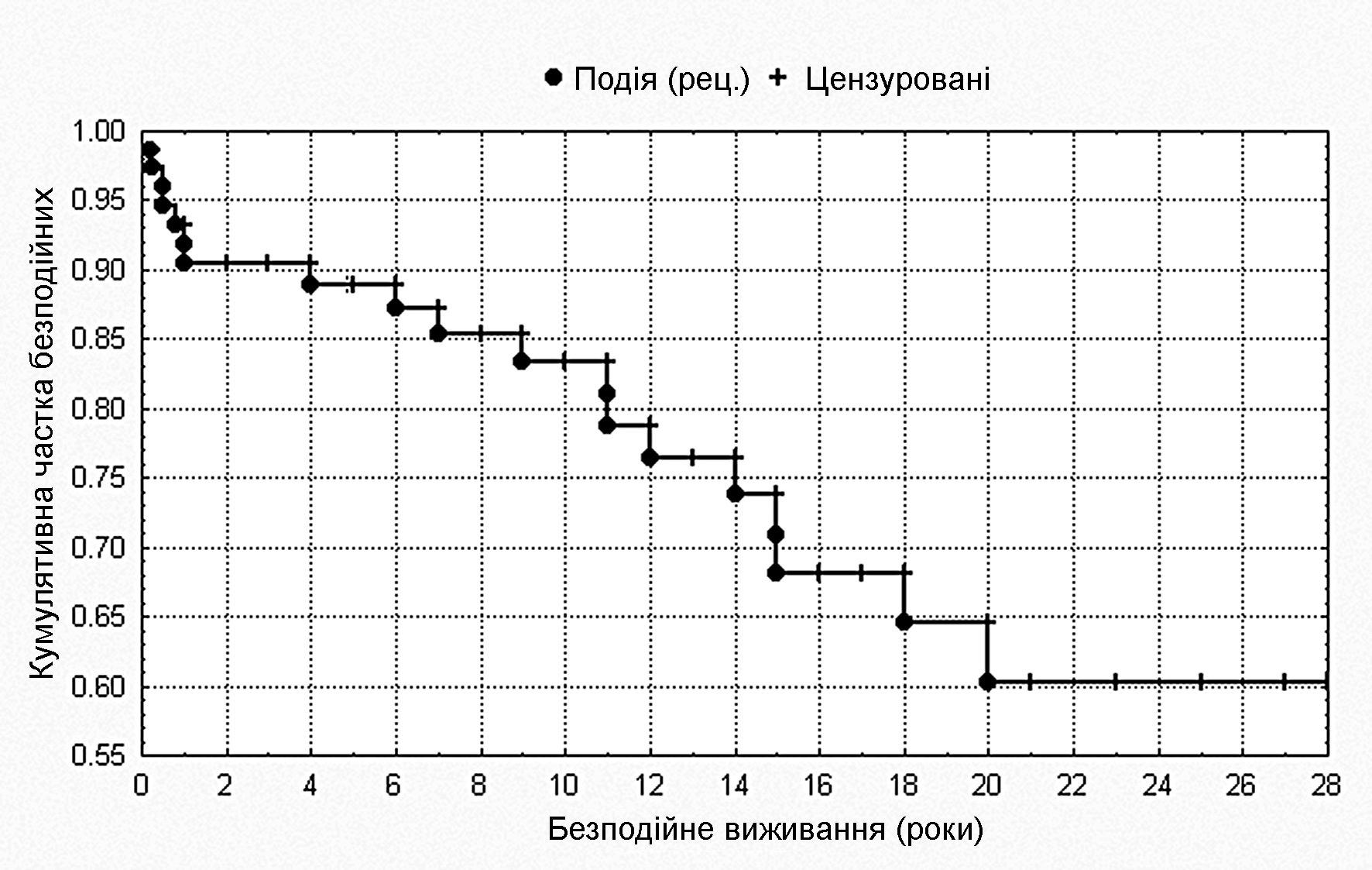
****

Рис. 3. Крива безподійного виживання хворих на ІТП з доброю відповіддю на спленектомію

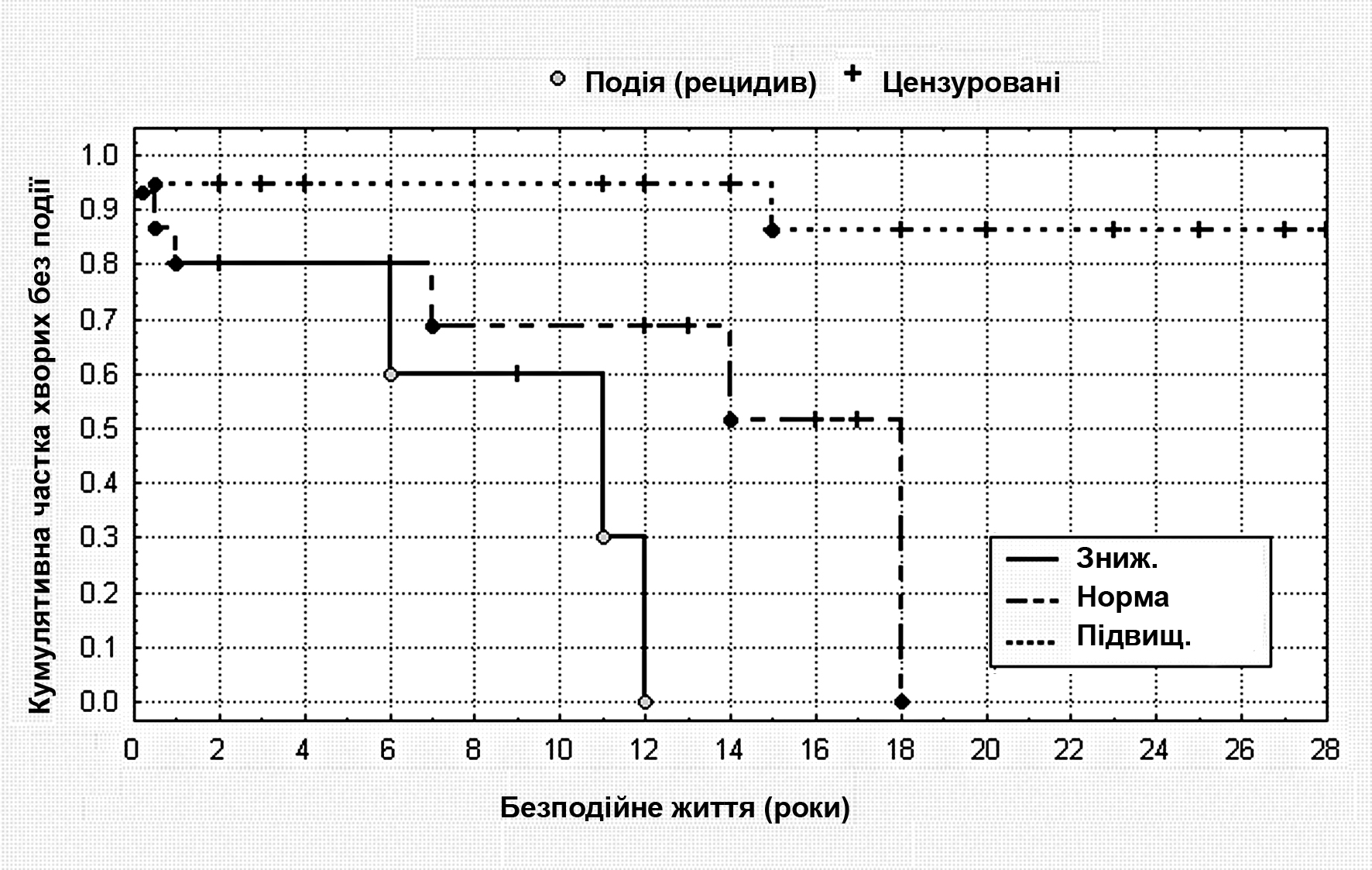


Рис. 4. Крива безподійного виживання хворих на ІТП залежно від рівня клітин мегакаріоцитарного паростка у кістковому мозку (зниж. – **<**0,1%; норма – 0,1%-0,5%; підвищ. – >0,5%)

ускладненнями у 3 хворих були тромботичні (флеботромбоз брижі кишківника, тромбоз кукси селезінкової вени, гострий тромбофлебіт поверхневих вен нижньої кінцівки). В інших трьох хворих спленектомія ускладнилась гострим панкреатитом, гострою перфоративною виразкою кардіального відділу шлунка та пієлонефритом.

Безпосередньо після операції у всіх хворих наступив позитивний клінічний ефект: зникли жовтяниця та анемія, нормалізувались гематологічні та біохімічні показники. Встановлено, що спленектомія вірогідно (р<0,01) призводить до нормалізації кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну в загальній та гендерних групах і у хворих з різною тривалістю гемолізу. Число ретикулоцитів зменшується в загальній групі хворих (у 8 разів), як і у гендерних групах і у хворих з різною тривалістю гемолізу, проте повністю не нормалізується. Виявлено, що безпосередньо після спленектомії наступає збільшення кількості тромбоцитів, в середньому з (156,0+11,7)×109/л до (441,0+78,8)×109/л (р<0,001), що спостерігається у всіх виділених групах хворих, особливо суттєво вона наростає у хворих із спленомегалією і є фактором ризику післяопераційних тромбозів.

Після спленектомії у всіх хворих на АІГА наступало зниження концентрації загального білірубіну з (66,2+11,7) мкмоль/л до (33,2+6,6) мкмоль/л (р=0,02), що, однак, перевищує нормальні величини. Нормальний рівень загального білірубіну після операції виявлено лише у чоловіків ((18,8+1,4) мкмоль/л; р<0,001) та у пацієнтів з тривалістю хвороби до 1 року ((19,8+1,8) мкмоль/л; р<0,001). У прооперованих хворих з тривалістю гемолізу більше 1 року післяопераційний рівень загального білірубіну значно вищий за норму ((39,9+7,9) мкмоль/л; р<0,05). Після спленектомії нормалізуються показники активності АЛТ і АСТ.

Дослідження лімфоїдних клітин селезінки у хворих на АІГА (табл. 3) показало підвищення кількості В-клітин та виражений дисбаланс імунорегуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів у тканині органу (зменшення рівня CD4+ Т-гелперів та зростання CD8+ Т-супресорів/кілерів, низьке їх співвідношення) з ознаками активації. Ці розлади є виявом порушеної імунологічної толерантності та клітинного типу перебігу автоімунного процесу. Проведено кореляційний аналіз між клініко-гематологічними показниками, які свідчать про ступінь гіперплазії імунокомпетентної тканини, інтенсивності руйнування еритроцитів та компенсаторного еритропоезу, з одного боку, і відсотковим вмістом основних популяцій лімфоїдних клітин селезінки, з другого боку. Виявлено, що збільшення розмірів печінки супроводжується зростанням відсотка CD16+ клітин (r=+0,601). Поряд з цим спостерігалася зворотна залежність (сильний кореляційний зв’язок, r=–0,876) між концентрацією білірубіну в крові і експресією антигену CD16 на клітинах селезінки.

Проведено дослідження імунофенотипового профілю лімфоцитів периферичної крові у хворих до та на 14-15 день після спленектомії. Виявлено, що відсоток CD22+ клітин перед операцією вірогідно вищий за норму, а CD37+ зменшений (p<0,05). Кількість HLA-DR+ клітин суттєво не відрізняється від норми. Після спленектомії кількість CD22+ лімфоцитів знижується до нормальних показників, CD37+ залишається низьким, а рівень HLA-DR+ клітин не міняється. У хворих до операції виявлено суттєво менший вміст Т-лімфоцитів (за експонуванням CD3 і CD5) та CD4+ Т-гелперів (p<0,001), а CD8+ Т-супресорів/цитотоксичних клітин – підвищений (в обох випадках p<0,001). Співвідношення CD4+/CD8+ знижене до 0,48±0,06 (p<0,001). Спленектомія призводить до нормалізації кількості CD8+ клітин, а відсоток CD3+ та CD4+ Т-клітин залишається нижчим за нормальні величини. Операція також не впливає на відсоток клітин з активаційними маркерами CD25+ та CD95+, які залишаються вищими за нормальні показники, проте викликає істотне зниження відсотка CD30+ клітин, нормалізує рівень CD16+ NK-клітин.

Ретроспективний аналіз віддалених результатів операційного лікування 31 хворого на АІГА в терміни від 6 міс. до 27 років виявив, що у 22 (71%) з них виникла стійка тривала ремісія без жодних проявів рецидиву гемолізу. У двох хворих протягом 1 року після спленектомії наступив рецидив гемолізу, який був успішно вилікуваний препаратами КС, і протягом 11 та 19 років спостереження за цими хворими епізодів рецидиву гемолізу не було. Таким чином, 1 групу пацієнтів склали 24 (77%) особи із стійкою тривалою ремісією АІГА після спленектомії. Смерть 8 хворих 1 групи через 2-25 років після операції не була пов’язана з АІГА. Причинами смерті стали: негоджкінська лімфома через 12 років після спленектомії (1 хворий), інфаркт міокарда через 2 і 25 років після операції (2 осіб), легенево-серцева недостатність на ґрунті хронічного обструктивного бронхіту (1 хворий), причину смерті 4 хворих 1 групи встановити не вдалось. Групу з незадовільними віддаленими результатами спленектомії (2 група) склали 7 (23%) хворих, у яких відновився активний перебіг АІГА з постійними рецидивами гемолізу, резистентними до терапії препаратами КС (3 (10%) пацієнтів), або які протягом 6 міс.-3 років після операції померли від рецидиву гемолітичної кризи (4 (13%) осіб).

# Аналіз тривалості безподійного (подія – рецидив/смерть від гемолізу) виживання хворих за Капланом-Меєром після спленектомії показав, що кумулятивний відсоток безподійного виживання хворих досягає 50% в інтервалі 24-26 років, тобто медіана виживання становить 25 років, а крива на рис. 2 дає підстави для прогнозу, що у 70% хворих на АІГА після спленектомії слід очікувати безподійного виживання без рецидиву гемолізу.

Статистичне порівняння клінічних, гематологічних, біохімічних та імунологічних показників у двох групах хворих з різною ефективністю спленектомії за допомогою непараметричного критерію Манна-Вітні показало, що у разі незадовільних наслідків спленектомії спостерігається вірогідно вища активність АСТ до операції (р=0,044871); пограничну значущість мають молодший вік хворого, нижчий рівень тромбоцитів на 14-й день після операції, менша концентрація прямого білірубіну до операції, а також відсоток CD22+ і CD5+ клітин у селезінці. Статистично вірогідно (регресійна модель пропорційного ризику Кокса) виявлено значущий зв’язок нижчої концентрації прямого білірубіну до операції з незадовільним прогнозом (χ²=5,84500; p=0,01563). За допомогою точного методу Фішера встановлено, що предикторами незадовільного віддаленого результату спленектомії у хворих на АІГА можна вважати: вік хворого <35 р. (p=0,099), кількість тромбоцитів на 14-й день після операції <400×109/л (р=0,0238), рівень CD22+ клітин у селезінці ≤20% (p=0,083), CD5+ клітин >35% (p=0,15). Статистична оцінка впливу виявлених факторів на прогноз за допомогою кривих виживання Каплана-Меєра з урахуванням цензурованих випадків дозволила підтвердити ці предиктори несприятливого результату операції: вік <35 р. (F-тест Кокса 4,290653; p=0,028), тромбоцити на 14-й день <400×109/л (лог-ранговий тест; р=0,036), CD22+ ≤20% (лог-ранговий тест, p=0,0082), CD5+ >35% (лог-ранговий тест -1,66021; p=0,097).

Аналіз передопераційних клініко-гематологічних показників у 121 хворого на **імунну тромбоцитопенічну пурпуру** (ІТП) з урахуванням літературних повідомлень дозволив розробити класифікацію її форм за ступенем тяжкості перебігу геморагічного синдрому (табл. 4) Малосимптомна пурпура (I ступінь тяжкості) – це хворі з рівнем тромбоцитів >50×109/л, у яких спонтанні геморагії відсутні, вони з’являються лише після травми. До легкої пурпури (II ступінь тяжкості) належать хворі з числом тромбоцитів 30-50×109/л та мінімальними клінічними ознаками, переважно “сухої” пурпури. Пацієнти цих груп не потребують спленектомії. Пурпуру середньої тяжкості та тяжку, відповідно ІІІ та ІV ступеня, об’єднує лише низький рівень тромбоцитів периферичної крові (<30×109/л), проте вони відрізняються за клінічними проявами. До ІІІ ступеня тяжкості відносяться хворі з “вологою” пурпурою (кровотечі із слизових і їх комбінації), проте вони контрольовані. Хворі на тяжку (ІV ступеня) пурпуру характеризуються неконтрольованими або погано контрольованими кровотечами, які можуть загрожувати життю хворого (кровотечі в мозок, внутрішньочеревні, тощо) (табл. 4).

Запропонована класифікація тяжкості перебігу ІТП стала основою для встановлення показань для спленектомії у представленій групі хворих, яку виконано у 103 хворих на середньої тяжкості та у 18 на тяжку форму пурпури. Операційне лікування хворих на ІТП проводилось як у плановому (112 хворих), так і у невідкладному порядку (9 хворих). Основними показаннями до спленектомії у плановому порядку були відсутність стабільного позитивного ефекту від попередньої консервативної терапії, насамперед, рефрактерність до лікування препаратами КС, або рецидив геморагічного синдрому після відміни КС швидше ніж через 6 міс., а також наявність ускладнень від лікування КС. Показання до невідкладного операційного лікування виникли у 9 (7,5%) жінок, хворих на ІТП: апоплексія яєчника з внутрішньочеревною кровотечею (5 хворих), масивна маткова кровотеча (1 хвора), травматичний розрив селезінки (1 хвора), які призвели до значної анемізації, не піддавалися консервативній терапії і безпосередньо загрожували життю хворих. У двох жінок такими показаннями стали загальний перитоніт на ґрунті перфорації абсцесу малого тазу (1 хвора) та абсцедуючий сальпінгоофорит (1 хвора).

Всі операції розпочинали з верхньої серединної лапаротомії. Ревізію органів черевної порожнини та корекційні операції виконували після завершення спленектомії, вже після формування стабільного згустку крові, що дозволяє запобігти виникненню субсерозних гематом та можливої кровотечі з патологічно змінених придатків після їх пальпаторної ревізії. Важливим моментом операції є перитонізація ложа селезінки для остаточної зупинки кровотечі та профілактики ранньої післяопераційної кишкової непрохідності з обов’язковим дренуванням лівого піддіафрагмального простору. У 14,0% хворих виявлено і видалено додаткові селезінки. Встановлено, що у 45 (38,0%) хворих розміри та маса селезінки відповідали нормальним величинам, а у решти хворих вони були від 1,5 до 3 разів більшими за нормальні величини. ). У 17,4% пацієнтів виконано комбіновані та симультанні операції; найчастіше це були корекційні операції на яєчниках з приводу їх псевдокіст (у 15,1% оперованих жінок).

Розроблено оригінальну трьохетапну тактику операційного втручання у хворих на ІТП з внутрішньочеревною кровотечею і наявністю вільної крові у черевній порожнині, застосовану у 5 жінок, яка передбачає строгу послідовність операційних дій (патент України на винахід №84482).

Перший етап полягає в евакуації вільної крові з черевної порожнини та її реінфузії. Після евакуації вільної крові визначали джерело кровотечі, яку тимчасово зупиняли тампонадою. На другому етапі проводили спленектомію. Кінцевим, третім етапом операції була хірургічна корекція патологічних змін в яєчниках, які викликали кровотечу. При гнійних процесах малого тазу можливість одночасної спленектомії вирішується індивідуально, залежно від їх поширеності.

*Таблиця 4*

**Класифікація тяжкості геморагічних проявів у хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ступінь тяжкості | Клінічні прояви | Кількість  тромбоцитів | Кількість хворих |
| І - малосимп-томна пурпура | Спонтанні геморагії відсутні; вони з'являються на місцях застою крові (турнікетні прояви - здавлювання поясом, манжетами тощо), при травмах (венепункція, побутові пошкодження шкіри, екстракція зубів, тонзилектомія). | >50×109/л | 0 |
| II -  легка пурпура | Мінімальні геморагічні прояви; переважають шкірні петехії і екхімози ("суха" пурпура), поодинокі геморагії на слизових; вони обмежені за поширенням і тривалістю та не потребують клінічного втручання. | 30-50×109/л | 0  20 |
| III -  пурпура середньої тяжкості | Геморагічні прояви, що охоплюють шкіру і слизові оболонки ("волога" пурпура) з кровотечею: носові кровотечі, кровотечі з ясен, крововиливи під кон'юнктиву ока, менорагії, гематурія, шлунково-кишкові кровотечі (мелена, кривава блювота); вони потребують уваги лікаря і спеціальних лікувальних заходів. | <30×109/л | 103 |
| IV -  тяжка пурпура | Масивні неконтрольовані або погано контрольовані кровотечі, що можуть загрожувати життю хворого (високого ризику): кровотечі у центральну нервову систему (субарахноїдальні), у сітківку ока, інші масивні кровотечі, що трудно піддаються лікуванню (носові, із шлунково-кишкового тракту, менометрогагії, із сечових шляхів), апоплексії яєчників з внутрішньочеревною кровотечею, травматичний розрив селезінки. | 18 |

Примітки: 1. При оцінці тяжкості геморагічних проявів враховується анамнез (попередній перебіг геморагічних проявів).

2. Частота і тяжкість геморагій при ІТП не завжди корелює з кількістю тромбоцитів.

3. Хворі на ІТП старшого віку (>60 років) мають схильність до тяжких геморагічних проявів (IV ступеня).

У хворої з обмеженим гнійним процесом спленектомію виконано одночасно з ліквідацією гнійного вогнища в малому тазу. Натомість у хворої з розлитим загальним перитонітом і септичним станом спленектомія не проводилась, вона була здійснена через 1,5 року.

Операційна летальність у хворих на ІТП становила 0,8%: одна хвора, невідкладно прооперована, померла від гострої надниркової недостатності. Ранні післяопераційні ускладнення виникли у 11 (9,7%) хворих, за характером їх можна розділити на інфекційно-запальні, геморагічні (по 3,5%), дещо рідше трапляються тромботичні (2,7%). Інфекційно-запальні та тромботичні ускладнення були вчасно розпізнані та успішно вилікувані. Перебіг геморагічних ускладнень більш небезпечний, вони виникають у хворих на резистентну форму ІТП, і найгрізніший серед них – крововилив до мозку, від якого 1 хворий помер на 16-й день після операції (рис 5).

Безпосередню ефективність спленектомії у хворих на ІТП оцінювали за кількістю тромбоцитів на 12-14 день після операції. Виділено 4 групи хворих за клінічним ефектом операції. У 12,0% хворих з відсутньою відповіддю на спленектомію кількість тромбоцитів залишалася <50,0×109/л (І група). У 9,5% наступила стабілізація процесу (число тромбоцитів від 50,0 до 150,0×109/л) (ІІ група). Позитивну відповідь виявлено у 34,5% хворих (тромбоцити (150,0-300,0)×109/л) (ІІІ група); гіпертромбоцитарну (кількість тромбоцитів >300,0×109/л) спостерігали у 44,0% хворих (ІV група). Відсутність відповіді чи стабілізацію процесу вважаємо незадовільним безпосереднім результатом спленектомії (разом 21,5% пацієнтів), позитивну і гіпертромбоцитарну відповіді – добрим безпосереднім результатом операції (77,7%) (табл. 5). Порівняння цих груп показало, що у жінок істотно частіше (χ2=5,82; р<0,05) порівняно із чоловіками наступає нормалізація рівня тромбоцитів (III група) або гіпертромбоцитоз (IV група); найкращий безпосередній ефект від спленектомії (IV група) виникає у наймолодшому віці (22,3+1,1 роки, р<0,01). Не було залежності безпосереднього результату спленектомії від тривалості перебігу тромбоцитопенії та інтраопераційних розмірів селезінки. Виявили раніше невідомий феномен, що еозинофілія (≥5%) периферичної крові до або після операції спостерігається виключно у хворих з доброю безпосередньою відповіддю на спленектомію (III i IV групи) (χ2=3,84; р<0,05).

Проведено статистичний аналіз демографічних і клініко-гематологічних показників для виявлення факторів прогнозу безпосереднього результату операційного лікування. Встановлено, що чоловіча стать (p=0,032), вік хворих жінок (p=0,047), анемія у жінок (p=0,030), низький рівень тромбоцитів до операції (<4,0×109/л) (p=0,039), низький відсоток (<5%) еозинофілів у крові (p=0,046) – суттєві фактори ризику незадовільного безпосереднього наслідку спленектомії. Пограничну значущість також мають імунофенотипові зміни у селезінці: низький рівень (<6%) sІgλ+ В-лімфоцитів та малий відсоток (<4%) CD 38+ лімфоцитів. Багатофакторний аналіз методом логістичної регресії дав змогу оцінити незалежність та пропорцію шансів для кожного з предикторів успішності операції і виявив, що прогностичними факторами доброї безпосередньої відповіді на спленектомію є вік пацієнта молодший за 24 роки, концентрація гемоглобіну >100 г/л, кількість тромбоцитів >4,0×109/л і відсоток еозинофілів >5%. Загальна точність представленої покрокової моделі становить 87,1% (р=0,0459). Вона дає можливість з достатньою статистичною чутливістю виділити групу ризику незадовільного безпосереднього результату спленектомії при ІТП. Встановлено високу специфічність (80,0% для чоловіків і 98,04% для жінок) та негативне

Прооперовані хворі на ІТП (*n=121*)

Померла 1 хвора

(0,8%)

Безпосередня відповідь на спленектомію на 12-14 день після операції (*n=120*)

Добрий безпосередній результат\*

(*n=94*; 77,7%)

Незадовільний безпосередній результат\*\* (*n=26*; 21,5%)

Помер 1 хворий (16-й день)

Хворі, у яких відомо про віддалені результати операції

після 6 міс. до 28 р. (*n=94*; 79,0%)

Хворі III i IV груп\*,

у яких відомі віддалені результати

(*n=77*; 81,9%)

Хворі I i IІ груп\*\*,

у яких відомі віддалені результати

(*n=17*; 18,1%)

Хворі, у яких спостерігалась ремісія або стійка стабілізація ІТП після СЕ (*n=58*; 61,7%)

Хворі, у яких після ремісії наступило загострення (рецидив) ІТП

(*n=19*; 20,2%)

Хворі із стійким активним перебігом ІТП

(*n=14*; 14,9%)

Хворі з пізньою ремісією ІТП

(*n=3*; 3,2%)

Померло

3 хворих

(3,2%)

Померла

1 хвора (1,1%)

Померло

2 хворих

(2,2%)

Рис. 5. Моніторинг клінічних наслідків спленектомії у хворих на ІТП

\* ІІІ і IV групи хворих за безпосередньою ефективністю спленектомії;

\*\* І і ІІ групи хворих за безпосередньою ефективністю спленектомії

предиктивне значення (88,89% для чоловіків і 87,70% для жінок) запропонованої прогностичної моделі, що дає змогу з достатньою надійністю рекомендувати операцію і прогнозувати її наслідки у хворих, у яких фактори ризику відсутні, або наявний їх неповний комплекс.

Дослідження популяційної структури лімфоїдних клітин селезінки у хворих на ІТП (табл. 3) показало, що В-клітинна популяція за рівнем експонування основних В-клітинних маркерів при певних варіаціях їх відсоткового вмісту, у загальному, мало відрізняється від показників нормальної селезінки. В-лімфоцити мають виражений поліклональний характер (за розподілом легких ланцюгів Igκ і λ). Загальна популяція Т-клітин (CD3+, CD5+) виявилась не зміненою порівняно з нормою. Виражені зміни виявлено в імунорегуляторних субпопуляціях (зниження відсотка CD4+ та зростання CD8+ лімфоцитів) і, відповідно, порушення їх співвідношення (Th/Ts/cyt), які відіграють роль в розвитку автоімунного процесу, що перебігає за Th1 (клітинним) типом імунної відповіді [Beardsley, 2000]. Виявлене підвищення рівня CD8+ лімфоцитів підтверджує думку про роль цитотоксичних CD8+ Т-лімфоцитів в індукованому антитілами лізисі тромбоцитів (антитіло-залежна клітинно-опосередкована цитотоксичність) [Olsson і співавт., 2003]. Ознак активації лімфоцитів (за рівнем експресії активаційних антигенів) у тканині селезінки не відзначено.

Аналіз імунофенотипового профілю лімфоїдних клітин селезінки залежно від тривалості ІТП до спленектомії (до 12 міс., 12-36 міс. та >36 міс.) на фоні терапії КС продемонстрував, що більша тривалість хвороби та її лікування призводить до зменшення у селезінці кількості В-лімфоцитів та до зростання розладів в системі Т-лімфоцитів (зниження їх рівня та співвідношення субпопуляцій внаслідок зменшення Th і підвищення Ts/cyt), збільшення експресії CD95 (p<0,05). Трудно сказати, чи ці зміни зумовлені прогресуванням автоімунного процесу (більш вірогідно), чи це наслідок імуносупресивної дії КС. Виявлено залежність між результатами спленектомії впродовж одного року після операції та рівнем деяких популяцій лімфоїдних клітин селезінки, що вказує на їх роль у патогенезі ІТП та ефективності хірургічного лікування. Встановлено, що добрий прогноз щодо досягнення ремісії протягом року після операції визначають зниження числа В-клітин з маркерами CD22 та CD37, вищий відсоток CD4+ клітин та більше співвідношення CD4+/CD8+. Негативними прогностичними ознаками є низький рівень CD5+ Т-клітин, підвищення рівня CD8+ клітин у селезінці. Таке ж значення має вищий відсоток активованих (CD25+) лімфоцитів та NK-клітин.

У крові хворих на ІТП (29 досліджень) до операції популяція В-лімфоцитів (CD19+, CD20+, HLA-DR+) менша, а Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій більша, ніж у селезінці. Співвідношення CD4+/CD8+ в обох тканинах однаковою мірою знижене (у крові до 0,72±0,06). Проте активованих клітин (CD25+, CD38+) у периферичній крові хворих на ІТП більше, ніж у тканині селезінки. Спленектомія при ІТП уже в найближчий час (14-20 день) після операції призводить до зростання кількості CD19+ лімфоцитів крові, а також, що особливо важливо, підвищення відсотка Т-клітин, зниженого до операції. Зменшується також експресія активаційних антигенів.

Дослідження активності вовчакового антикоагулянту оригінальним трьохетапним методом (патент України на корисну модель №16967), проведене у 52 хворих на ІТП, показало, що в активному періоді хвороби він наявний у 23,1% хворих, а після спленектомії його частота знижується у 3 рази – у 7,1% хворих з пограничною значущістю різниці (р=0,067), що може свідчити про роль селезінки як органу лімфоїдної системи у продукції антифосфоліпідних антитіл.

Віддалені (після 6 міс.) клініко-гематологічні наслідки спленектомії простежено у 94 (79,0%) прооперованих хворих на ІТП, у тому числі у 77 пацієнтів з доброю безпосередньою відповіддю на операцію і у 17 з незадовільним результатом (рис. 5). У 58 (61,7%) пацієнтів з доброю безпосередньою відповіддю ремісія або стійка стабілізація процесу триває після 6 міс до 28 років (вірогідність виживання цих хворих без рецидиву до 28 років складає 52,9%). Смерть 2 (2,2%) хворих цієї групи, які були прооперовані до 2000 р. і тому не імунізовані вакциною проти капсульних бактерій, була спричинена неподоланною постспленектомічною інфекцією (OPSI). У 19 (20,2%) хворих цієї ж групи наступив пізній рецидив ІТП, у 7 (37%) з них протягом 6-12 міс., у решти впродовж 1-18 років після операції. Пізній рецидив тромбоцитопенії у 10 з 19 хворих після спленектомії перебігає більш лагідно, з незначними проявами кровоточивості або вони відсутні при кількості тромбоцитів від 25,9×109/л до 91,0×109/л. Ці пацієнти не потребували КС терапії. В інших 9 хворих з пізнім рецидивом геморагічний синдром перебігав значно тяжче, з повторними кровотечами з декількох джерел та кількістю тромбоцитів <30×109/л. Лікування препаратами КС у середніх дозах (20-30 мг/добу) приводило до стабілізації процесу, зростання числа тромбоцитів і припинення кровотеч. Проте у 2 жінок виникла резистентність до КС, одна (1,1%) з них померла через 11 років після спленектомії від геморагічного інсульту.

Серед 17 хворих (18,1% пацієнтів з простеженими віддаленими наслідками операції) з незадовільним безпосереднім результатом спленектомії у 14 (14,9%) утримується стійкий активний перебіг хвороби з повторними рецидивами тромбоцитопенії, і троє (3,2%) цих хворих померло від геморагічних ускладнень (крововиливу до мозку). У 3 (3,2%) пацієнтів цієї групи наступила пізня ремісія з кількістю тромбоцитів >200×109/л.

У загальному, сприятливі віддалені результати операції – ремісія, пізня ремісія або стійкий стабільний ефект спостерігається у 64,9% прооперованих хворих, а стійкий активний перебіг або пізній рецидив – у 35,1% пацієнтів. Померло на різних етапах спостереження від ускладнень, пов’язаних з геморагічним синдромом, 5 (5,3%) хворих. У хворих з віддаленим незадовільним результатом операції хвороба перебігає більш сприятливо, з незначними геморагічними проявами, 14 із цих 33 хворих не потребували лікування препаратами КС.

Неподоланна постспленектомічна інфекція (OPSI), яка починалася пневмонією і перебігала блискавично як генералізована інфекція з летальним кінцем, виникла у перші два роки після спленектомії у 2 (2,2%) хворих на ІТП. Крім того, у 8 (8,8%) пацієнтів з ІТП констатували появу частих рецидивних інфекцій і ПСЕС. Статистичний аналіз не виявив значущої відмінності між ІТП і ССц щодо частоти тяжких і повторних інфекційно-запальних ускладнень у прооперованих хворих (рис. 1). Смерть 3 (3,2%) хворих на ІТП наступила через 3-13 років після операції від злоякісних пухлин (2 – рак шийки матки, 1 – злоякісна лімфома).

Проаналізовано вірогідність безподійного виживання за Капланом-Меєром (подія – рецидив або смерть від рецидиву) після спленектомії для хворих на ІТП з добрим безпосереднім результатом операції (рис. 3). Як видно, ймовірність події у повних і цензурованих хворих цієї групи не досягає медіани (50%) навіть протягом максимального терміну спостереження 28 років. Нижній квартиль безподійного виживання становить 13 років. Статистичний аналіз залежності між тривалістю безподійного виживання хворих на ІТП та низкою клініко-гематологічних параметрів, з використанням при однофакторному аналізі лог-рангового критерію, при багатофакторному – регресійного методу пропорційного ризику (F тест Кокса), визначив, що сприятливими прогностичними факторами віддаленого доброго ефекту є молодий вік (<37 років) та менша тривалість хвороби (<6 років) до операції (для жінок), кількість еозинофілів периферичної крові (≥5%). Важливим прогностичним критерієм безподійного виживання хворих на ІТП після видалення селезінки є рівень клітин мегакаріоцитарного паростка у кістковому мозку до операції (рис. 4). Найкращий прогноз виявлено у групі хворих з підвищеним відсотком мегакаріоцитів у кістковому мозку (>0,5%), а найгірший – у пацієнтів із зниженим відсотком мегакаріоцитів (<0,1%); різниця між цими групами статистично значуща (F тест Кокса; p=0,01297). Для хворих з раннім рецидивом ІТП (до 5 років), порівняно з пізнім рецидивом, властиві суттєво нижчий рівень гемоглобіну (≤100 г/л; р=0,100) і тромбоцитів (<4×109/л; p=0,04) до операції.

Показанням до спленектомії у 6 хворих на **синдром Івенса-Фішера** (СІФ) були активний перебіг хвороби і відсутність стійкої відповіді та терапію КС. В різні терміни після чергового курсу консервативної терапії у всіх випадках наступив рецидив геморагічного синдрому і/або анемії, який не піддавався лікувальній корекції і становив пряму загрозу для життя. В однієї хворої додатковим показанням були ускладнення від лікування КС – вторинний гіперкортицизм та ожиріння.

Спленектомія при СІФ технічно не відрізнялась від подібної операції у хворих на ІТП. Селезінка у всіх пацієнтів була збільшеною у 3,5-4 рази. Необхідність в інтраопераційній гемотрансфузії виникла лиш в однієї хворої у зв’язку з крововтратою. Післяопераційний період у всіх випадках перебігав без ускладнень, середній післяопераційний ліжко-день склав 13,5 днів. Безпосередній клінічний результат спленектомії при СІФ оцінювали на 12-14 день після операції за кількістю тромбоцитів периферичної крові (аналогічно, як при ІТП), оскільки у цих хворих клінічно переважали і були більш загрозливими прояви геморагічного синдрому. Післяопераційний рівень тромбоцитів <50×109/л спостерігали у 2 хворих, що вважали незадовільною відповіддю на спленектомію; кількість тромбоцитів в межах (50,0-150,0)×109/л – стабілізацією процесу (2 хворих); число тромбоцитів (150,0-300,0)×109/л – позитивною відповіддю на видалення селезінки (1 хворий), а рівень тромбоцитів >300,0×109/л (гіпертромбоцитарна відповідь) виявлено теж в однієї хворої. У всіх пацієнтів, крім однієї із відсутньою відповіддю на операцію, нормалізувалась кількість ретикулоцитів, а концентрація білірубіну зменшилась у 4 із 6 хворих.

Спостереження за всіма хворими на СІФ після операції проведено від 6 місяців до 6 років. Виявлено, що гіпертромбоцитарна відповідь на 12 день після операції або ремісія (тромбоцити >150,0×109/л, ретикулоцити <10‰, загальний білірубін <20,0 мкмоль/л) прогнозує сприятливі віддалені результати спленектомії. Таким чином, безпосередня ефективність спленектомії у хворих на СІФ має прогностичне значення, однак віддалені наслідки операції невтішні. Рецидив наступив у 67% (4 із 6) хворих, з яких троє померло впродовж від 7 міс. до 2,5 років після операції від ускладнень, зумовлених загостренням хвороби. Повна стійка ремісія протягом 14 років або стабілізація процесу досягнута лиш у 2 (33%) хворих.

Дослідження популяційного складу лімфоїдних клітин видаленої селезінки (табл. 3) та периферичної крові до і після спленектомії (5 хворих) свідчить про автоімунний ґенез цієї недуги. Вміст В клітин не змінений, проте суттєво зменшується у селезінці та крові популяція Т-лімфоцитів за рівнем експонування CD3 і CD5. Виявлено значний дисбаланс CD4+ і CD8+  субпопуляцій Т-клітин, який проявляється істотним зниженням кількості CD4+ Тh, особливо у селезінці, при збереженому рівні CD8+ клітин, внаслідок чого істотно зменшується співвідношення CD4+/CD8+ (до 0,80±0,20 у селезінці та 1,0±0,6 у крові). Дефіцит Тh є характерною імунологічною ознакою СІФ. У крові помітно зростає рівень активованих (CD30+) лімфоцитів (13,0+1,4; р<0,05). Видалення селезінки, незважаючи на різну клінічну ефективність спленектомії при СІФ, не впливає на популяцію В-клітин крові, призводить до зростання відсотка CD3+ Т лімфоцитів (55,0+1,8; р<0,05) при збереженні зниженого вмісту CD4+ клітин та до зменшення субпопуляції CD8+  клітин.

Органозберігальні операції виконано у 44 хворих з **доброякісною патологією** **селезінки**. Найбільшу частку серед них (30 осіб, 68,2%) склали пацієнти, прооперовані з приводу травми селезінки (інтраопераційне ятрогенне пошкодження та посттравматичні гематоми) або її наслідків (несправжні кісти селезінки – НКС). Шість хворих (13,6%) прооперовано з приводу істинної кісти селезінки (ІКС), троє хворих – з приводу тромбофлебітичної спленомегалії, двоє хворих – з гіперспленізмом на ґрунті фіброзу печінки (синдром Банті). Резекцію селезінки виконано також у хворого на гемангіому селезінки, пацієнта з нагноєним некрозом нижнього полюсу селезінки, викликаного тромбозом судин брижі товстої кишки та судин селезінково-ободової зв’язки, а також у випадку проростання раку лівого згину ободової кишки в нижній полюс селезінки. Застосовано 5 типів органозберігальних операцій на селезінці: резекцію селезінки, резекцію (фенестрацію) кісти селезінки відкритим та лапароскопічним способом, автотрансплантацію селезінкової тканини, спленорафію, енуклеацію кісти. У двох пацієнтів здійснено одночасно дві органозберігальні операції: в одного хворого – резекцію селезінки доповнено автотрансплантацією її тканини, а в іншої – енуклеацію кісти селезінки – спленорафією. Всі органозберігальні операції виконано за допомогою звичайного інструментарію та шовного матеріалу.

Непаразитарні кісти селезінки (НПКС) діагностовано у 21 хворого, з них 6 хворих на ІКС та 15 хворих на НКС. Нагноєння кісти виявлено в 1 хворої на ІКС, у якої гнійний процес супроводжувався хронічним синдромом дисемінованого внутрішньосудинного зсідання, та у 3 хворих на НКС. В одному випадку несправжня кіста великих розмірів спричинила прояви регіональної портальної гіпертензії. Найчастіше кісти локалізувалися в полюсах селезінки, рідше спостерігали їх центральне розміщення у товщі паренхіми, або вони не мали чіткого локального розташування.

Органозберігальні операції відкритим способом виконано у 16 хворих на непаразитарні кісти селезінки. У 9 хворих проведено резекцію селезінки, в тому числі в усіх випадках нагноєння кісти. Фенестрацію кісти здійснено у 5 хворих, в однієї хворої – енуклеацію кісти. В одному випадку ІКС після вимушеної тотальної спленектомії виконано автотрансплантацію селезінкової тканини в сальник за Roth. Основними важливими етапами операції були: пункція і розкриття кісти з евакуацією вмісту; мобілізація селезінки за методом Войно-Ясенецького; оцінка наявності непошкодженої селезінкової тканини; перев’язка судинної гілки до передбачуваної для резекції частини селезінки; виконання резекції; фіксація кукси (кукс) селезінки. Пункцію або розкриття кісти проводили всім хворим і виконували у найтоншому місці стінки кісти. При нагноєних кістах, які супроводжувались запальним інфільтратом, порожнину абсцесу розкривали тупим способом і переважно з боку діафрагми. ІКС містили від 15 до 200 мл рідини світло-жовтого або світло-коричневого кольору. НКС значно більші за об’ємом, їх вміст був темно-червоного або темно-коричневого кольору, об’ємом від 700 мл до 2200 мл, часто з наявністю темно-коричневої або бурої густої маси з домішкою кристалів. Нагноєна ІКС містила 150 мл густого желеподібного гною, а у нагноєних НКС знаходили від 250 до 600 мл гною. Нагноєння кісти не вважали протипоказанням до проведення органозберігальної операції. В цих випадках існує можливість виділити частину здорової селезінки з інфільтрату, в який втягнені шлунок, діафрагма, підшлункова залоза, згодом сформувати куксу або кукси із залишків селезінкової тканини на магістральних судинах або на судинах шлунково-селезінкової або товстокишково-селезінкової зв’язок (патент України на винахід №62136). Таким способом вдалося зберегти від 10% до 35% здорової тканини селезінки після видалення нагноєних або некротизованих стінок кісти та паренхіми селезінки. Фенестрацію кісти відкритим способом проведено у 4 хворих на неускладнену НКС. Операційне втручання включало наступну послідовність дій: визначення локалізації кісти; пункція кісти та евакуація вмісту; максимальна резекція стінок кісти; гемостаз зрізу селезінкової тканини; підведення та фіксація сальника до залишеної стінки кісти. Технічно фенестрацію провести значно легше ніж резекцію, оскільки не треба проводити іммобілізацію та фіксацію кукси. Залишкова здорова паренхіма селезінки при операції становила 50%-95%.

Операцією вибору при неускладнених непаразитарнх кістах селезінки вважаємо лапароскопічний спосіб, який нами застосовано у 7 хворих: 1 хворий на ІКС та 6 хворих на НКС. У 5 випадках проведено лапароскопічну фенестрацію кісти за принципом створення “перитонеального вікна”, достатнього для повного дренування її порожнини та інволюції. У двох випадках внаслідок регіональної портальної гіпертензії та нагноєння вимушено перейшли на відкриту операцію. Лапароскопічна операція фенестрації кісти включала наступні етапи: оцінка величини і локалізації кісти; вибір місця пункції кісти та методу самої пункції; виконання пункції кісти та евакуація її вмісту; висічення стінок кісти. Операція полягала у максимальному висіченні стінок кісти біполярним електрокоагулятором з ножем-трисектором (Ethicon, США) та коагуляцією паренхіми селезінки на зрізі кісти розробленим нами “Пристроєм для коагуляційного гемостазу” (патент України на винахід №29959). Енуклеація кісти селезінки виконана нами в однієї хворої. Кісту нижнього полюсу селезінки діаметром 15 см, яка відтискала ліву частку печінки, інтимно вростала в лівий згин ободової кишки, її брижу та у хвіст підшлункової залози, видалено способом тупої енуклеації з наступною сплено- та панкреаторафією.

Післяопераційні ускладнення (гострий панкреатит і гостре порушення мозкового кровотоку) виникли у двох з 21 хворого, прооперованих з приводу кісти селезінки, які перенесли резекцію селезінки. Консервативне лікування цих ускладнень було успішним.

Вибір методу органозберігальної операції при травматичному (ятрогенному) пошкодженні у 7 хворих визначався величиною та локалізацією розриву селезінки. Резекцію селезінки у двох хворих виконано вимушено, оскільки множинні розриви по периметру селезінки не дозволяли технічно виконати спленорафію. У цих хворих після повної мобілізації пошкодженої селезінки резекцію органу виконано “на долоні хірурга”. При травмі 5 ступеня з повною декапсуляцією селезінки під час невідкладної операції з приводу гострої обтураційної непрохідності (стенозуючий рак товстої кишки) вимушена спленектомія завершена автотрансплантацією селезінкової тканини в сальник за Roth. При невеликих розривах нижнього полюсу селезінки або надривах “кримінальної зв’язки” (3 хворих) достатньою виявилась спленорафія кетгутом. В одного хворого для зупинки кровотечі з розриву паренхіми селезінки в ділянці її воріт (при гастректомії) ліговано основний стовбур селезінкової артерії. У цій групі помер на третю добу після операції від тромбоемболії легеневої артерії хворий з автотрансплантацією селезінкової тканини. На автопсії виявлено некроліз автотрансплантату без ознак нагноєння.

Основним типом органозберігальної операції при гематомі селезінки (8 хворих), прооперованих як невідкладно (5 хворих), так і у плановому порядку, була резекція селезінки. Давність травми становила від 8 діб до 3 місяців, у двох пацієнтів епізоду травми не з’ясовано. Невідкладність операційного втручання у хворих була зумовлена 2- або 3-кратним розривом гематоми і внутрішньочеревною кровотечею. Двом іншим хворим операцію виконано невідкладно з приводу нагноєння гематоми. У всіх хворих, прооперованих у невідкладному порядку, під час лапаротомії у черевній порожнині виявлено від 0,5 до 1,5 л рідкої крові із згустками. Вдалось зберегти від 20% до 50% маси здорової селезінки 6 хворим. В одного планово прооперованого хворого з інкапсульованою гематомою верхнього полюсу селезінки збережено 90% тканини органу, обмеживши операційне втручання висіченням стінок гематоми. Післяопераційний період у двох хворих на гематому селезінки, прооперованих невідкладно, ускладнився панкреатитом, який в одного з них викликав необхідність релапаротомії.

Органозберігальні операції на селезінці здійснено у 5 хворих з гіперспленізмом та портальною гіпертензією, зумовленими тромбофлебітичною спленомегалією (3 хворих) або фіброзом печінки (2 хворих). Спленектомія з автотрансплантацією селезінкової тканини проведена у 4 хворих, субтотальна резекція селезінки – в 1 особи. Спленомегалія при цих хворобах розвивається повільно, і відключення від портального кровообігу селезінки – ефективний метод лікування. Залишена селезінкова тканина масою 40-50 г у вигляді автотрансплантату чи сформованої кукси з кровоплином із дрібних судин запобігає розвитку аспленічного стану, що підтверджується нашими спостереженнями.

Резекцію селезінки із збереженням 40%-50% тканини здорової селезінки виконано хворій на гемангіому селезінки та двом хворим з контактним ураженням (пухлинним та запальним) нижнього полюсу селезінки. Доцільність проведення органозберігальних операцій у цих хворих підтвердилася уже в ранньому післяопераційному періоді. У хворої на гемангіому селезінки із симптоматичною тромбоцитопенією нормалізувалося число тромбоцитів, а у хворих з контактним ураженням селезінки не спостерігали звичайного післяопераційного гіпертромбоцитозу, який міг би стати причиною тромботичних ускладнень.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми про підвищення ефективності хірургічного лікування гематологічних хворих на спадковий сфероцитоз, автоімунні гемоцитопенії та при патології селезінки. Отримано пріоритетні результати про патогенетичну роль імунної системи селезінки, розроблено сучасні об’єктивні показання для операційного втручання, оптимальну хірургічну тактику з використанням створених нових способів операцій та принципу органозбереження, визначено безпосередні та віддалені клініко-гематологічні наслідки спленектомії, прогностичні критерії її ефективності при цих хворобах.

2. Запропонована класифікація тяжкості перебігу ССц є основою для вибору лікувальної тактики у цих хворих. Основні чинники показань для спленектомії – ступінь інтенсивності гемолізу, наявність ускладнень з боку жовчних шляхів та вік хворого. У хворих з легкою формою гемолізу показання до спленектомії вирішують індивідуально, беручи до уваги наявність калькульозу жовчного міхура, виявленого у 29,0% цих хворих. У хворих із середньою та тяжкою формами єдино можливим методом корекції гемолізу залишається спленектомія. Ускладнення у ранньому післяопераційному періоді, найчастіше інфекційно-запального характеру, виникають у 10,8% хворих на ССц. Післяопераційна летальність становить 1,4%.

3. Холелітіаз, ускладнений супровідними симптомами і запальними змінами, при всіх клінічних формах ССц є показанням до одночасної спленектомії з холецистектомією. Розроблено спосіб органозберігальної операції – холецистотомії з літоекстракцією одночасно із спленектомією, який дозволяє зберегти функціонально активний жовчний міхур, у хворих з безсимптомними каменями при інтраопераційно незміненому жовчному міхурі.

4. Функціональна гіперплазія селезінки при ССц супроводжується змінами в її лімфоїдній системі: збільшеним рівнем CD8+ і активованих CD25+ клітин при кількісно не змінених, порівняно із селезінкою здорових осіб, популяціях В- і Т-лімфоцитів. Виявлено корелятивні зв'язки між окремими популяціями лімфоїдних клітин селезінки, зокрема, відсотком CD95+ (APO/Fas+) клітин, та ступенем гіперплазії селезінки, інтенсивністю гемолізу, анемією, які свідчать про її регуляторну роль при цій хворобі.

5. Спленектомія у хворих на АІГА, які не дали тривалої відповіді на кортикостероїдні препарати, призводить до стійкої ремісії у 77% пацієнтів. Операційне втручання при АІГА технічно складніше і супроводжується вищим ризиком післяопераційних ускладнень порівняно з хворими на ССц. Ранні післяопераційні ускладнення виникають у 22% хворих, найчастіше тромботичні процеси (9,4%). Післяопераційна летальність становить 3%.

6. Лімфоїдна система селезінки хворих на АІГА має виразні ознаки активації (збільшений вміст CD20+ В-лімфоцитів та активованих CD30+ клітин), що є виявом напруженості автоімунного процесу, який перебігає за клітинним типом (зменшений рівень CD4+, зростання CD8+ клітин, низьке їхнє співвідношення). Зміни в імунній системі селезінки у хворих на АІГА мають прогностичне значення: предикторами несприятливих віддалених результатів спленектомії є кількість CD22+ клітин ≤20% і CD5+ Т-лімфоцитів >35%.

7. Запропонована класифікація форм ІТП за ступенем тяжкості геморагічного синдрому може слугувати об’єктивним критерієм для вибору лікувальної тактики. Основні показання до спленектомії як лікування другої лінії у хворих на ІТП: ступінь тяжкості геморагічного синдрому, відсутність клініко-гематологічної відповіді на консервативне лікування першої лінії, ускладнення хвороби та лікування. У 17,4% хворих на ІТП виникає необхідність у комбінованій або симультанній операції, найчастіше це корекційні операції на яєчниках з приводу псевдокіст, а у 7,5 % хворих показання суто хірургічні і пов’язані з внутрішньочеревною кровотечею. Створено оригінальну трьохетапну тактику послідовності хірургічних дій під час невідкладних операційних втручань при внутрішньочеревній кровотечі. Післяопераційні ускладнення виникають у 9,8% хворих, їхній вид (геморагічні або тромботичні) залежить від безпосередньої відповіді на спленектомію. Операційна летальність становить 0,8%.

8. Добрий безпосередній результат спленектомії спостерігається у 77,7% хворих на ІТП, однак у 20,2% цих хворих у різні терміни після операції настає рецидив хвороби. Пізня ремісія після незадовільного безпосереднього ефекту виникає у 3,2% пацієнтів. Загалом, стійка ремісія після спленектомії досягається у 64,9 % хворих на ІТП з вірогідністю виживання без рецидиву у 52,9% протягом 28 років після операції.

9. Визначено предиктори безпосередньої та віддаленої ефективності спленектомії у хворих на ІТП. Сприятливі прогностичні фактори безподійного виживання хворих – це молодий вік (<25 років), менша тривалість хвороби до операції, відсутність на час операції анемії (Hb>100 г/л), кількість тромбоцитів >4×109/л, кількість еозинофілів периферичної крові (>5%), підвищений відсоток (>0,5%) мегакаріоцитів у кістковому мозку, а також вищий рівень sIgλ+ (>6%) і CD38+ (>4%) лімфоїдних клітин селезінки.

10. У селезінці хворих на ІТП відзначено суттєві порушення у субпопуляціях Т-лімфоцитів (низький рівень CD4+ та підвищений CD8+, зміни їх співвідношення), які свідчать про перебіг автоімунного процесу за клітинним типом імунної відповіді. Більша тривалість хвороби до операції супроводжується зниженням відсотка CD4+ лімфоцитів. Більша кількість CD8+ Т-клітин у селезінці та низьке співвідношення CD4+/CD8+ – ознаки незадовільного результату спленектомії при ІТП протягом першого року.

11. Спленектомію у хворих на СІФ слід розглядати як лікування другої лінії. Ефективність операційного лікування у хворих на СІФ нижча, ніж у хворих на АІГА та ІТП. Тривала ремісія спостерігається тільки у третини хворих на СІФ.

12. Після спленектомії у 25,8% пацієнтів у різні терміни виникають інфекційно-запальні процеси, зумовлені вилученням імунної та фільтраційної функції селезінки. Вперше виділено три типи інфекційно-запальних ускладнень при аспленічних станах: тяжка форма – неподоланна постспленектомічна інфекція (OPSI); форма середньої тяжкості – повторні, переважно бронхо-пульмональні інфекції; легка форма – постспленектомічний синдром (ПСЕС; часті епізоди малих інфекцій з проявами астено-невротичного синдрому).

13. Частота і термін виникнення постспленектомічних інфекційних ускладнень не залежить від основної хвороби. OPSI розвинувся у 2% хворих на ССц та на ІТП протягом перших 2 років після операції; інфекційно-запальні процеси середньої тяжкості спостерігали через 2-24 роки (медіана – 16 років) у 9% хворих; ПСЕС виник у 14,1% хворих на ССц та 8,8% хворих на ІТП у середньому через 5,5 років після видалення селезінки.

14. Операційні втручання (відкритим або лапароскопічним способом) у хворих з доброякісною патологією селезінки повинні носити виключно органозберігальний характер. Вибір виду органозберігальної операції залежить від характеру патології селезінки. Нагноєння несправжніх кіст селезінки та нагноєні контактні ураження селезінки не є протипоказанням до проведення органозберігальних операцій.

**Практичні рекомендації**

1. Для оцінки показань до операційного втручання у хворих на ССц рекомендовано застосовувати запропоновану класифікацію тяжкості перебігу хвороби, яка враховує не тільки ступінь гемолізу, частоту і глибину гемолітичних кризів, але й наявність калькульозу жовчного міхура, периспленіту та інфарктів селезінки.

2. У випадку безсимптомних каменів при інтраопераційно незміненому жовчному міхурі у хворих на ССц, як альтернативу холецистектомії, слід проводити органозберігальну операцію – холецистотомію з літоекстракцією одночасно із спленектомією.

3. При невідкладних операціях з приводу внутрішньочеревної кровотечі у хворих на ІТП доцільно дотримуватися трьохетапної тактики послідовності операційних дій: евакуація вільної крові з черевної порожнини та її реінфузія; спленектомія; хірургічна корекція джерела кровотечі.

4. Для прогнозування ефективності спленектомії у хворих на ІТП потрібно використовувати визначені прогностичні фактори (вік, тривалість хвороби, показники гемоглобіну, кількості тромбоцитів, еозинофілів периферичної крові, мегакаріоцитів кісткового мозку).

5. Хворим на автоімунні гемоцитопенії, які тривалий час отримували кортикостероїдні препарати, для профілактики надниркової недостатності необхідно перед операцією вводити кортикостероїди у дозі 3 мг/кг маси тіла на добу (у перерахунку на преднізолон) з поступовим зменшенням дози після спленектомії.

6. Профілактику післяопераційних тромбозів у хворих з підвищеним ризиком їх виникнення (анамнез, післяопераційний гіпертромбоцитоз ≥600,0×109/л, клінічна підозра на тромботичні ускладнення) слід проводити низькомолекулярним гепарином (клексаном у дозі 2000 антиХа МО на добу).

7. Для профілактики неподоланної постспленектомічної інфекції всіх хворих за 10-14 днів перед спленектомією необхідно імунізувати вакциною проти капсульних бактерій (*Strept. pneumoniae, Hemophilus influenzae, Neiss. meningitis*).

8. Кожну спленектомію рекомендовано завершувати перитонізацією ложа селезінки з наступним дренуванням для попередження виникнення ранньої післяопераційної кровотечі та кишкової непрохідності.

9. Тактика хірурга при проведенні органозберігальних операцій з приводу доброякісної патології селезінки (непаразитарні кісти селезінки, травми селезінки та її ускладнення, доброякісні пухлини, тощо) повинна бути спрямована на максимальне збереження органу із забезпеченням достатнього кровоплину у залишковій частині селезінки.

**Список опублікованих праць за темою дисертаціЇ**

1. **Евстахевич И.И.** Иммунологическая реактивность после сочетанных операций у больных гемолитической микросфероцитарной наследственной анемией / **И.И. Евстахевич**, Б.В. Качоровский, В.Е. Логинский // Клин. хирургия. - 1988. - № 3. - С. 30-32.

Дисертант проводив клініко-гематологічне обстеження хворих, хірургічні втручання, брав участь в аналізі результатів та написанні статті.

2. Влияние спленэктомии на иммунофенотипическую характеристику мононуклеарных клеток у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой / **И.И. Евстахевич**, Ю.Л. Евстахевич, В.Е. Логинский, О.М. Цяпка // Гематология и переливание крови: Респ. межвед. сб. - К.: Здоров’я. - 1991. - Вып. 26. - C. 40-44.

Дисертант здійснив аналіз літератури, обстеження і операційне лікування хворих, відбір матеріалу і статистичний аналіз результатів, оформлення статті.

3. Клініко-гематологічна характеристика хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру / **І.Й. Євстахевич,** Ю.Л. Євстахевич, Я.І. Виговська, В.О. Логінський // Acta medica Leopoliensia. Львівський мед. часопис. - 1995. - T. 1, № 2/3. - С. 31-33.

Дисертант самостійно запланував дослідження і виконав аналіз клініко-гематологічних проявів хвороби, визначив показання для спленектомії, брав участь у написанні статті.

4. Порівняльна характеристика популяційного складу лімфоїдних клітин крові та селезінки в нормі і при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі / **І.Й. Євстахевич**, Ю.Л. Євстахевич, О.М. Цяпка, Г.Б. Лебедь // Акт. пробл. клін. імунології та алергології. - Львів. - 1997. - № 2. - С. 87-92.

Дисертант самостійно виконав порівняльний аналіз результатів імунологічних досліджень і визначення їх клінічного значення у прооперованих ним хворих.

5. Спленектомія при автоімунній гемолітичній анемії: клініко-імунологічні аспекти / **І.Й. Євстахевич**, Ю.Л. Євстахевич, Ю.С. Кароль, Г.Б. Лебедь // Гематологія і переливання крові: Міжвідомчий зб. - К.: Нора-прінт. - 1998. - Вип. 29. - С.117-120.

На основі особисто проведеного співставлення клінічних та імунологічних показників дисертант узагальнив показання і результати виконаної ним спленектомії у хворих на АІГА, написав статтю.

6. Спленектомія і порівняльна характеристика популяційного складу лімфоїдних клітин селезінки при спадковому сфероцитозі та автоімунній гемолітичній анемії / В.О. Логінський, **І.Й. Євстахевич**, Г.Б. Лебедь, Ю.Л. Євстахевич, Я.І. Виговська // Шпитальна хірургія. - 1999. - № 3. - С.73-78.

Дисертант виконав діагностичні дослідження, визначив покази для операційного лікування, оперував хворих, порівняв результати спленектомії та імунологічні показники при обох хворобах, брав участь у написанні статті.

7. Сегментарна резекція селезінки / **І.Й. Євстахевич**, Б.В. Качоровський, Ю.Л. Євстахевич, В.Ф. Інденко, Ф.П. Інденко, Г.Б. Лебедь, О.І. Кушнір, В.Є. Логінський // Acta medica Leopoliensia. Львівський мед. часопис. - 2000. - Т. 6, № 1. - С. 60-62.

Дисертант самостійно проводив діагностичні дослідження, визначав хірургічну тактику і техніку операції, оперував і аналізував результати лікування, брав участь у написанні статті.

8. Вплив кортикостероїдів на імунологічний профіль лімфоїдних клітин селезінки у хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру / Г.Б. Лебедь, В.Є. Логінський, **І.Й. Євстахевич**, А.А. Мазурок, Ю.Л. Євстахевич, В.Л. Новак // Ліки України. – 2000 .- № 3. - С. 49-51.

Дисертант самостійно запланував дослідження і здійснив аналіз результатів імунологічних досліджень селезінки у прооперованих ним хворих залежно від тривалості терапії КС.

9. Органозберігальні операції при нагноєних кістах селезінки / **І.Й. Євстахевич**, Я.І. Виговська, Ю.Л. Євстахевич, В.Ф. Інденко, Г.Б. Лебедь, О.І. Кушнір, В.Є. Логінський // Шпитальна хірургія. - 2001. - № 1. - С. 139-141.

Дисертант самостійно проводив діагностику, оперував хворих, встановив можливість органозберігальних операцій при цій патології, спостерігав віддалені результати, написав статтю.

10. Клінічне значення популяційної структури лімфоїдних клітин селезінки у хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру / Г.Б. Лебедь, Я.І. Виговська, **І.Й. Євстахевич**, А.А. Мазурок, Ю.Л. Євстахевич, В.Є. Логінський // Вісник наук. досліджень. - 2003. - № 2. - С. 1-3.

Дисертант самостійно провів планування роботи і клінічні дослідження, оперував хворих, виконав аналіз та узагальнення отриманих результатів.

11. Клінічні та імунологічні результати спленектомії у хворих на синдром Івенса-Фішера / **І.Й. Євстахевич**, Ю.Л. Євстахевич, Я.І. Виговська, В.Ф. Інденко, Г.Б. Лебедь, М.М. Семерак, О.М. Цяпка, А.А. Мазурок, В.Є. Логінський // Укр. журнал гематології та трансфузіології. - 2004. - № 6. - С.21-23.

Здобувач здійснював діагностику СІФ, визначав показання для спленектомії, оперував хворих, проаналізував імунологічні показники, безпосередні і віддалені результати операції.

12. Ранні післяопераційні ускладнення у хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру після планової спленектомії / **І.Й. Євстахевич**, Я.І. Виговська, Ю.Л. Євстахевич, В.Ф. Інденко, М.М. Семерак, О.В. Книш, В.Є. Логінський // Гематологія і переливання крові: Міжвідомчий зб. - К.: Нора-Друк. - 2006. - Вип. 33. - С. 267-271.

Здобувач самостійно проаналізував безпосередні результати та післяопераційні ускладнення у прооперованих ним хворих на ІТП порівняно із світовим досвідом, написав статтю.

13. Органозберігальні операції у хворих з непаразитарними кістами селезінки / **І.Й. Євстахевич**, Ф.П. Інденко, Ю.Л. Євстахевич, В.Ф. Інденко, Т.В. Лещук, М.М. Семерак, Г.Б. Лебедь, О.О. Трошков, В.Є. Логінський // Шпитальна хірургія. - 2006. - № 4. - С. 74-77.

Здобувач проводив діагностику кіст селезінки, самостійно визначав хірургічну тактику та характер органозберігальної операції на селезінці, узагальнив результати операційного лікування.

14. Досвід лікування холецистолітіазу у хворих на спадковий сфероцитоз / **І.Й. Євстахевич**, Ю.Л. Євстахевич, В.Ф. Інденко, Т.В. Лещук, М.М. Семерак, О.В. Книш, В.Є. Логінський // Лекарства – человеку. – Харьков: Изд-во НФаУ. – 2007. – С. 215-219.

Здобувач здійснював діагностику і оперував хворих, самостійно розробив техніку органозберігальної операції, проаналізував результати лікування, написав статтю.

15. Ускладнення спленектомії при спадковому сфероцитозі, їх попередження та лікування / **І.Й. Євстахевич**, Я.І. Виговська, В.Ф. Інденко, Т.В. Лещук, Ю.Л. Євстахевич, В.В. Орлик, М.М. Семерак, В.Є. Логінський // Acta medica Leopoliensia. Львівський мед. часопис. - 2008. - T. XIV, дод. 1. - С. 66-70.

Здобувач проаналізував частоту ускладнень після виконаної ним спленектомії у хворих на ССц, самостійно визначив і узагальнив шляхи їх профілактики і лікування, враховуючи світовий досвід, брав участь у написанні статті.

16. Органозберігальна хірургія доброякісної патології селезінки та системи крові: власний досвід / **І.Й. Євстахевич**, М.М. Семерак, Я.І. Виговська, Ю.Л. Євстахевич, В.В. Орлик, В.Ф. Інденко, В.Є. Логінський // Гематологія і переливання крові: Міжвідомчий зб. - К.: Аттіка-Н. - 2008. - Вип. 34, Т. 1. - С. 161-165.

Здобувач самостійно проаналізував літературу, розробив хірургічну тактику і види операцій на селезінці, оперував хворих, проаналізував результати лікування, написав статтю.

17. Клініко-гематологічна класифікація спадкового сфероцитозу і тактика хірургічного лікування / **І.Й. Євстахевич**, В.Є. Логінський, Т.В. Лещук, В.Ф. Інденко, Ю.Л. Євстахевич, М.М. Семерак, Я.І. Виговська // Укр. журнал гематології та трансфузіології. - 2008. - Т. 8, № 3. - С. 15-19.

Дисертант на основі власного досвіду удосконалив класифікацію форм ССц за тяжкістю перебігу, встановив оптимальні показання до спленектомії та операцій на жовчному міхурі у цих хворих, оперував хворих, проаналізував і узагальнив результати лікування, написав статтю.

18. **Євстахевич І.Й.** Віддалені клінічні наслідки спленектомії у хворих на автоімунну гемолітичну анемію / **І.Й. Євстахевич** // Acta medica Leopoliensia. Львівський мед. часопис. – 2009. – T. XV, № 1. – С. 63-66.

19. Патент на винахід 62136 Україна, МКП (2006) А 61 В17/12. Спосіб субтотальної резекції селезінки (варіанти) / **Євстахевич І.Й.**, Фецич Т.Г., Євстахевич Ю.Л., Інденко Ф.П., Інденко В.Ф., Логінський В.Є., Семерак М.М., Гриньків Т.М., Новак В.Л. - №20021210513; Заявл. 24.12.2002; Опубл. 15.05.2006; Бюл. № 1.- 2 с.

20. Деклараційний патент на корисну модель 16967 Україна*,* МКП (2006) А61В5/00. Спосіб діагностики вовчакового антикоагулянту у хворих на гемофілію / Стасишин О.В., Красівська В.В., Логінський В.Є., **Євстахевич І.Й.**, Новак В.Л. - №u200512005; Заявл. 14.12.2005; Опубл. 15.09.2006; – Бюл. № 9. – 5 с.

21. Патент на винахід 62137 Україна, МКП (2006) А61В 17/00. Спосіб холецистотомії, літоекстракції одночасно із спленектомією при спадковому мікросфероцитозі, ускладненому калькульозом жовчного міхура / **Євстахевич І.Й.**, Євстахевич Ю.Л., Інденко Ф.П., Логінський В.Є., Інденко В.Ф., Семерак М.М., Новак В.Л. - №2021210514; Заявл. 24.12.2002; Опубл. 15.03.2007; Бюл. № 3.- 2 с.

22. Патент на корисну модель 29959 Україна, МКП (2006) А61В 17/03. Пристрій для коагуляційного гемостазу / Інденко В.Ф., **Євстахевич І.Й.**, Інденко Ф.П., Євстахевич Ю.Л., Ясниський З.І., Логінський В.Є. - №u200702897; Заявл. 19.03.2007; Опубл. 11.02.2008; Бюл. № 3. - 2 с.

23. Патент на винахід 84482 Україна, МКП (2006) А 61 В 17/00. Спосіб невідкладного хірургічного лікування хворих на ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, ускладнену внутрішньочеревною кровотечею / **Євстахевич І.Й.**, Інденко В.Ф., Виговська Я.І., Євстахевич Ю.Л., Інденко Ф.П., Лещук Т.В., Книш О.В., Логінський В.Є., Новак В.Л. - №u200701223; Заявл. 05.02.2007; Опубл. 27.10.2008; Бюл. № 20.- 2 с.

24. Вовчаковий антикоагулянт у хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру / В.Є. Логінський, В.В. Красівська, **І.Й. Євстахевич**, О.В. Стасишин, М.М. Семерак, В.Л. Новак // Гематологія і переливання крові: Міжвідомчий зб. - К.: Нора–Друк, 2006. - Вип.33. - С.47-52.

Здобувач організував дослідження, провів аналіз результатів і визначив залежність частоти ВА від здійсненого ним операційного лікування хворих, брав участь у написання статті.

25. Иммунологические последствия спленэктомии у больных наследственной гемолитической анемией / Б.В. Качоровский, **И.И Евстахевич**, Л.С. Захарчук, В.Л Матлан. // Тезисы докл. 2-го Республ. съезда гематологов и трансфузиологов Грузии, (Боржоми, 14-16 октября 1988 г.). - Тбилиси, 1988. - С. 79-82.

26. Иммунологические показатели в оценке эффективности терапии больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой / Л.С. Захарчук, **И.И. Евстахевич**, В.Е. Логинский, В.П. Руденко // Материалы 2 Республ. конф. Литовского респ. научн. об-ва гематол. и трансфузиол. [Акт. вопр. трансфузиологии и развитие службы крови ЛитССР]. - Вильнюс, 1989. – С. 256-258.

27. Евстахевич И.И. Моноклональные антитела в оценке иммунологических последствий спленэктомии у больных иммунной тромбоцитопенической пурпурой / **И.И. Евстахевич**, В.Е. Логинский, Ю.Л. Евстахевич // Тезисы 2 Международного симпозиума [Реабилитация иммунной системы], (Дагомыс, 9-11 октября 1990 г.). – Цхалтубо, 1990. – С. 69, № Б34.

28. Membrane markers of splenic cells in immune cytopenias / **I.J. Eustakhevych**, V.O. Loginsky, O.M. Ciapka, J.L. Eustakhevych // Book of Abstracts XIIth Meeting Int. Soc. Haematology (Europ. & Afr. Division), (Austria, Vienna, 28 August-3 September 1993). – Vienna, 1993. - P. 117, Abstr. N 462.

29. Особливості хірургічної тактики при ускладненій гемолітичної анемії / **І.Й. Євстахевич**, Б.В. Качоровський, Ю.Л. Євстахевич, А.С. Кались, І.В. Янчак, О.М. Цяпка // Тези доповідей І (XVII) з’їзду хірургів України, (Львів, 1994). - Львів, 1994. – С. 77.

30. Immunophenotypic characteristics of blood and splenic cell subsets in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) / **I. Eustakhevych**, V. Loginsky, J. Eustakhevych, V. Novak // Ann. Hematol. - 1995. - V. 70, Suppl. 1. - S. A19, Abstr. N P74.

31. Besonderheiten des Immunophenotypes der Milzlymphoidzellen in der ITP-Kranken und Abhängigkeit von der Effectivität der Splenektomie / J. Jewstachewitsch, **I. Jewstachewitsch**, W. Loginskyj, F. Indenko, W. Nowak // Abstr. Frühjahrstagung der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, (Austria, Klagenfurt, 17-18 März 1995). - Klagenfurt, 1995. - P. 17.

32. Євстахевич Ю.Л. Прогнозування ефективності спленектомії у хворих на імунну тромбоцитопенічну пурпуру / Ю.Л. Євстахевич, **І.Й. Євстахевич** // Матеріали доповідей ІІІ Укр. з’їзду гематологів і трансфузіологів, (Суми, 24-26 жовтня 1995 р.). – К., 1995. – С. 97.

33. Особливості хірургічної тактики при ускладнених гемолітичних анеміях / **І.Й. Євстахевич**, Б.В. Качоровський, Ю.Л. Євстахевич, А.С. Кались // Матеріали доповідей ІІІ Укр. з’їзду гематологів і трансфузіологів, (Суми, 24-26 жовтня 1995 р.). – К., 1995. – С. 97-98.

34. Long-term results after splenectomy in immune thrombocytopenic purpura (ITP) patients / Y. Eustakhevych, **I. Eustakhevych**, Y. Vygovska, Y. Karol, V. Loginsky, G. Lebid // Ann. Hematol. - 1996. - V. 72, Suppl. 1. - P. A68, Abstr. P273.

35. Clinical value of immune phenotyping studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and autoimmune hemolytic anemia (AIHA) undergoing splenectomy / Y. Eustakhevych, **I. Eustakhevych**, Y. Karol, O. Tsiapka, Y. Vygovska, V. Loginsky // Brit. J. Haematol. - 1996. - V. 93, Suppl. 2. - P. 183, Abstr. N 676.

36. Operative hemostasis during splenectomy in hematological disorders / **I. Yevstakhevich**, Y. Yevstakhevich, V. Loginsky, F. Indenko, V. Indenko // Haemophilia.- 1998.- V. 4, N 1.- P. 180.- Abstr. N 101.

37. Immunophenotypical characterization of blood and splenic cells in autoimmune hemolytic anemia / Y.L. Yevstakhevich, **I.Y. Yevstakhevich**, O.M. Tsiapka, G.B. Lebid, V.L. Novak, V.F. Indenko, V.O. Loginsky // Brit. J. Haematol. - 1998. - V. 102, N 1, Suppl. - P. 315, Abstr. N P-1263.

38. Холецистолітотомія при ускладненій калькульозом жовчного міхура спадковій мікросфероцитарній гемолітичній анемії / **І. Євстахевич**, Ю. Євстахевич, Б. Качоровський, Ф. Інденко, В. Інденко // Укр. мед. вісті. – 1998. – Т. 2, № 1-2 (59-60). – С.34-35.

39. Операції при травмах селезінки / **І. Євстахевич**, Ю. Євстахевич, В. Інденко, Ф. Інденко, В. Логінський, Г. Лебедь, О. Полікша // Зб. матеріалів наук.-практ. конференції [Акт. питання множинної і поєднаної травми], (Львів, 19 жовтня 2000 р.).- Львів, 2000.- С. 18.

40. Досвід органозберігальних операцій на селезінці / **І.Й. Євстахевич**, Ф.П. Інденко, Ю.Л. Євстахевич, В.Ф. Інденко, В.Є. Логінський // Гематологія і переливання крові: Міжвідомчий зб. - К: Нора-прінт. - 2001. - Вип. 30. - С. 153.

41. The experience in splenic surgery / **I. Yevstakhevich**, F. Indenko, Y. Yevstakhevich, V. Indenko // Abstr. 60th Jubilee Congress of the Association of Polish Surgeons. - Warszawa, 2001. – P. 243.

42. Хірургія селезінки. Чи завжди спленектомія? / **І.Й. Євстахевич**, Я.І. Виговська, Ф.П. Інденко, Г.Б. Лебедь, В.Є. Логінський, М.М. Семерак, О.М. Полікша // Тези доповідей IX Конгресу СФУЛТ, (Луганськ, 19-22 серпня 2002 р.). - Луганськ-К.-Чикаго, 2002. - С. 426, Тези № 765.

43. Хірургія селезінки. Власний досвід / **І.Й. Євстахевич**, Я.І. Виговська, Ф.П. Інденко, Ю.Л. Євстахевич, М.П. Павловський, В.Ф. Інденко, В.О. Логінський, М.М. Семерак, О.М. Полікша // Матеріали ХХ з’їзду хірургів України, (Тернопіль, 17-20 вересня 2002 р.).- Тернопіль, 2002. - Т. 2. - С. 695-696.

44. Несправжні кісти селезінки як наслідок тупої травми живота: органозберігальна тактика / **І.Й. Євстахевич**, В.Ф. Інденко, Ю.Л. Євстахевич, Ф.П. Інденко, В.В. Орлик, М.М. Семерак, В.Є. Логінський // Матеріали І Всеукр. наук.-практ. конференції [Акт. проблеми стандартизації у невідкладній абдомінальній хірургії], (Львів, 18-19 березня 2004 р.). - Львів, 2004. - С. 185-186.

45. Клінічні форми тяжкості перебігу спадкового сфероцитозу / **І.Й. Євстахевич**, Ю.Л. Євстахевич, В.Ф. Інденко, Т.В. Лещук, Г.Б. Лебедь, В.Є. Логінський // Укр. журнал гематології та трансфузіології.- 2005.- Т. 5, № 5 дод.- С. 16-17.

46. Результати спленектомії при синдромі Івенса-Фішера / Ю.Л. Євстахевич, **І.Й. Євстахевич**, В.Ф. Інденко, Г.Б. Лебедь, А.А. Мазурок, М.М. Семерак, В.Є. Логінський // Укр. журнал гематології та трансфузіології. - 2005.- Т. 5, № 5 дод. - С. 17.

47. Лапароскопічні операції у пацієнтів з кістами селезінки / **І.Й. Євстахевич**, Ф.П. Інденко, Ю.Л. Євстахевич, В.Ф. Інденко // Укр. журнал гематології та трансфузіології.- 2005.- Т. 5, № 5 дод.- С. 17-18.

48. Методи профілактики інфекційно-запальних ускладнень у хворих з аспленією / **І.Й. Євстахевич**, Ю.Л. Євстахевич, В.Ф. Інденко, М.М. Семерак, Т.В. Лещук, В.Є. Логінський // Матеріали наук.-практ. конференції [Сепсис. Пробл. діагностики, терапії та профілактики], (Харків, 29-30 березня 2006 р.). - Харків, 2006. – С. 87.

49. Органозберігальні операції при травмі селезінки / **І.Й. Євстахевич**, Ю.Л. Євстахевич, Ф.П. Інденко, В.Ф. Інденко, М.М. Семерак, В.Є. Чабан, Л.М. Запотоцька, В.Є. Логінський // Матеріали симпозіуму (V школи-семінару) [Проблемні питання медицини невідкладних станів], (Київ, 5-6 квітня 2007 р.). - К., 2007.- С. 49-50.

50. Лапароскопічні органозберігальні операції при непаразитарних кістах селезінки / **І.Й. Євстахевич**, Ю.Л. Євстахевич, В.Ф. Інденко, Ф.П. Інденко, М.М. Семерак, В.Є. Логінський // Укр. мед. вісті. - 2007. - Т. 7, № 1-2. - С. 66-67, Тези № 219.

51. Вплив спленектомії на частоту вовчакового антикоагулянту у хворих на ІТП / **І.Й. Євстахевич**, В.В. Красівська, О.В. Стасишин, Ю.Л. Євстахевич, Ф.П. Інденко, О.В. Книш, М.М. Семерак, В.Є. Логінський // Тези Всеукр. наук.-практ. конференції [Сучасні методичні підходи до аналізу стану здоров’я], (Луганськ, 14-16 травня 2007 р.). - Луганськ: ЧП Натис, 2007. - С. 11.

52. Клінічні форми тяжкості перебігу спадкової мікросфероцитарної гемолітичної анемії / **І.Й. Євстахевич**, Т.В. Лещук, Ю.Л. Євстахевич, В.Ф. Інденко, М.М. Семерак, В.Є. Чабан, В.Є. Логінський // Тези доповідей Всеукр. наук.-практ. конференції [Анемічний синдром в клініці внутрішніх хвороб], (Івано-Франківськ, 3-4 квітня 2008 р.). - Ів.-Фр.: НМУ, НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2008. - С. 76-77.

53. Surgical treatment of non-parasitic splenic cysts / V.F. Indenko, **I. Yevstakhevich**, F. Indenko, Y. Yevstakhevich, M. Semerak, V. Stryykiv, V. Loginsky // Abstract Book 16th Int. Congress European Association for Endoscopic Surgery (Stockholm, Sweden, 11-14 June 2008). – Stockholm, 2008. - P. 201-202, Abstr. N P464.

54. The experience in splenic surgery / V.F. Indenko, **I. Yevstakhevich**, F. Indenko, Y. Yevstakhevich, M. Semerak, V. Stryykiv, V. Loginsky // Abstract Book 16th Int. Congress European Association for Endoscopic Surgery (Stockholm, Sweden, 11-14 June 2008). ). – Stockholm, 2008. - P. 202, Abstr. N P465.

**55.** **Органосохраняющие операции у больных с непаразитарными кистами селезенки /** И.И. Евстахевич**, В.Ф. Инденко, Ю.Л. Евстахевич, Ф.П. Инденко, А.А. Трошков, В.Е. Логинский // XII съезд Российского об-ва эндоскопических хирургов: Материалы (Москва, 18-20 февраля 2009 г.) – Режим доступа:** <http://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?theme_id=8&event_id=5>**.**

**АНОТАЦІЯ**

Євстахевич І.Й. **Патогенетичні аспекти, хірургічна тактика і клінічні наслідки операцій на селезінці у гематологічних хворих.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія. – ДУ “Інститут гематології та трансфузіології АМН України”, Київ, 2009.

У дисертації представлено шляхи підвищення ефективності операційного лікування хворих на спадковий сфероцитоз, автоімунні гемоцитопенії та на доброякісну патологію селезінки. На основі комплексних клініко-гематологічних та імунологічних досліджень отримано пріоритетні результати про патогенетичну роль імунної системи селезінки при цій патології та у результатах спленектомії. Розроблено сучасні об’єктивні показання для операційного втручання, встановлено терміни проведення операції, наведено шляхи оптимізації передопераційної підготовки, ведення післяопераційного періоду та профілактики ускладнень після операції. Опрацьовано оптимальну хірургічну тактику з використанням створених нових способів органозберігальних операцій при спадковому сфероцитозі і у хворих на доброякісну патологію селезінки. Визначено безпосередні та віддалені клініко-гематологічні наслідки спленектомії і прогностичні критерії її ефективності при імунних гемоцитопеніях. На основі тривалого моніторингу за хворими після спленектомії встановлено результати цієї операції у різних категорій хворих та частоту класифікованих проявів післяопераційної аспленії.

**Ключові слова:** спадковий сфероцитоз, автоімунна гемолітична анемія, імунна тромбоцитопенічна пурпура, синдром Івенса-Фішера, кіста селезінки, травма селезінки, спленектомія, прогноз, аспленічний стан

**АННОТАЦИЯ**

Евстахевич И.И. **Патогенетические аспекты, хирургическая тактика и клинические последствия операций на селезёнке у гематологических больных.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.31 – гематология и трансфузиология. – ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии Академии медицинских наук Украины», Киев, 2009.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности хирургического лечения больных наследственным сфероцитозом (НСц), иммунными гемоцитопениями и доброкачественной патологией селезёнки на основании изучения особенностей их клинико-гематологического течения, определения характера дисфункции иммунной системы селезёнки, разработки новых способов операционных вмешательств, в том числе органосберегающих, выяснения частоты и характера послеоперационных осложнений, определения непосредственных и отдаленных последствий операции и поиска прогностических критериев ее эффективности. В результате обследования и хирургического лечения 342 больных, включая 139 НСц, 32 аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА), 121 больного иммунной тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), 6 синдромом Ивенса-Фишера (СИФ) и 44 больных с доброкачественной патологией селезёнки, определены современные показания к спленэктомии, в том числе комбинированной и органосберегающей операции, в зависимости от болезни, ее течения, ответа на консервативную терапию и наличия осложнений. Показания к хирургическому лечению НСц определяются усовершенствованной классификацией его клинических форм в зависимости от тяжести течения гемолиза, наличием осложнений и возрастом больного. Обоснована целесообразность впервые разработанной органосберегающей операции на желчном пузыре – холецистолитотомии с одновременной спленэктомией. Послеоперационные осложнения, преимущественно воспалительного или тромботического характера, возникают у 10,8% больных с летальностью 1,4%, причем объём операции не влияет на частоту и характер осложнений. В отдалённом периоде у 25,8% прооперированных больных развиваются инфекционно-воспалительные процессы, среди них – OPSI синдром (у 2%), появляющийся на протяжении первых двух лет после спленэктомии. Установлено наличие корреляционной связи между отдельными популяциями лимфоцитов селезёнки (уровнем CD95+ клеток) и степенью гиперплазии селезёнки, интенсивностью гемолиза, анемией. Спленэктомия при АИГА приводит к ремиссии у 77% больных и сопровождается послеоперационной летальностью 3%. Рецидив гемолиза после операции наблюдается у 29% больных, из них у 23% болезнь приобретает активное течение с рецидивами гемолиза, резистентного к лечению. Лимфоидная система селезёнки при АИГА характеризуется наличием повышенного количества В-клеток, дисбалансом в системе Т-лимфоцитов со снижением CD4+/CD8+ и увеличением активированных CD30+ клеток. Предикторами неблагоприятных отдаленных результатов спленэктомии являются возраст больного моложе 35 лет, низкий уровень тромбоцитов на 14 день после операции, сниженное количество (≤20%) CD22+ клеток и повышенное (>35%) CD5+ Т-лимфоцитов в ткани селезёнки. Спленэктомия при ИТП может быть самостоятельной или комбинированной операцией с послеоперационной летальностью 0,8%. Разработанная классификация форм тяжести течения ИТП оптимизирует показания к хирургическому вмешательству. Предложена оригинальная трехэтапная тактика последовательности хирургических действий во время неотложных операций при внутрибрюшном кровотечении (у 9,8% больных ИТП). Послеоперационные осложнения (геморрагические, тромботические) возникают у 9,8% больных, их характер зависит от непосредственного клинико-гематологического ответа на спленэктомию. Непосредственный хороший результат спленэктомии наблюдается у 77,7% больных. У 20,2% этих больных в различное время после операции наступает рецидив тромбоцитопении. В общем, стойкая ремиссия после операции наблюдается у 64,9% больных с вероятностью выживания без рецидива у 52,9% на протяжении 28 лет после операции. В селезёнке этих больных определены нарушения в субпопуляциях Т-лимфоцитов (низкий уровень CD4+ и увеличенный CD8+ клеток, изменения их соотношения), которые свидетельствуют о течении аутоиммунного процесса по клеточному типу иммунного ответа. Увеличенное количество CD8+ клеток в селезёнке и низкое соотношение CD4+/CD8+ – признаки неудовлетворительного результата спленэктомии на протяжении первого года. Благоприятные прогностические факторы непосредственной и отдаленной эффективности операции – это молодой возраст (<25 лет), небольшая продолжительность болезни до операции, отсутствие анемии (Hb>100 г/л), количество тромбоцитов >4,0×109/л, количество эозинофилов периферической крови ≥5 %, увеличенное число (>0,5%) мегакариоцитов в костном мозге, увеличенный уровень sIgλ+ (>6%) и CD38+ (>4%) лимфоидных клеток селезёнки. Спленэктомия только у 2 из 6 больных СИФ привела к длительной ремиссии. Она наблюдалась в случае гипертромбоцитарного ответа непосредственно после операции и наступления ремиссии (количество тромбоцитов >150,0×109/л, ретикулоциты <10‰, общий билирубин <20 мкмоль/л). В селезёнке этих больных выявлены значительные изменения в системе Т-лимфоцитов и их субпопуляциях (снижение количества CD4+-клеток). Органосохраняющие операции различного типа (резекция селезёнки, аутотрансплантация селезёночной ткани, фенестрация или энуклеация непаразитарной кисты селезёнки и спленоррафия) открытым и лапароскопическим способом проведены у больных с непаразитарными кистами селезёнки, гематомами, некоторыми доброкачественными опухолями, контактными поражениями селезёнки, спленомегалией с гиперспленизмом и портальной гипертензией. Доказано, что выполнение этих операций возможно обыкновенным инструментарием и шовным материалом, а выбор типа операции зависит от характера патологии селезёнки и квалификации хирурга. Нагноение кист, гематом или контактное поражение селезёнки не является противопоказанием к органосохраняющей операции.

**Ключевые слова:** наследственный сфероцитоз, аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, синдром Ивенса-Фишера, киста селезёнки, травма селезёнки, спленэктомия, прогноз, аспленическое состояние

**SUMMARY**

Yevstakhevych I.Y. **Pathogenetic aspects, surgical approach and clinical outcomes of splenic surgeries in hematological patients.** – Manuscript.

The dissertation for the scientific degree of the Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.31 – Hematology and Transfusiology. – SI “Institute of Hematology and Transfusiology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2009.

The dissertation describes the ways of increasing the efficacy of surgical treatment of patients with hereditary spherocytosis, autoimmune hemocytopenias and benign diseases of spleen. Based on combined clinical, hematological and immunological studies, priority data on the pathogenetical role of splenic immune system have been achieved as related both to those disorders and outcomes of splenectomy. Up-to-date objective indications for surgical interventions have been proposed, time points for undertaking surgery have been detalized, and methods for optimizing the pre- and postoperative handling of patients as well as those for preventing postoperative complications have been described. An optimal surgical tactics based on the proposed new approaches of organ-saving surgery in patients with hereditary spherocytosis and benign diseases of spleen has been developed. Both short-term and long-term clinical and hematological outcomes of splenectomy as well as prognostic criteria of its results in immune hemocytopenias have been established. Based on the long-term survey of patients following splenectomy, the results of the operation in different categories of patients and frequencies of pre-defined signs of postoperative asplenia have been determined.

**Key words:** hereditary spherocytosis, autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenic purpura, Evans-Fisher syndrome, splenic cyst, splenic trauma, splenectomy, prognosis, asplenic status

***Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке:*** [***http://www.mydisser.com/search.html***](http://www.mydisser.com/search.html)