Федеральное государственное автономное учреждение
"Научный центр здоровья детей"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Клюев
Сергей Александрович

Посттравматический гипоспленизм у детей

14.01.19 – Детская хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
проф., д. м. н. **Д.А. Морозов**

г. Москва
2016 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ ……. 4

ГЛАВА 1. ПОСТСПЛЕНЭКТОМИЧЕСКИЙ СПЛЕНОЗ В СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ ГИПОСПЛЕНИЗМА (обзор литературы)

1.1. Физиологическое значение селезенки…….. 10

1.2. Последствия удаления селезенки. Профилактика послеоперационного гипоспленизма…… 15

1.3. Аутотрансплантация селезеночной ткани и ее компенсаторная роль. ……. 26

1.4. Диссеминированный спленоз……. 29

1.5. Резюме…….. 37

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования……. 39

2.2 Материалы и методы экспериментального исследования диссеминированного постспленэктомического спленоза……. 39

2.3 Клиническое исследование пациентов перенесших травму селезенки и различные методы лечения…….. 43

2.4 Методы статистической обработки…….. 47

ГЛАВА 3. МОДЕЛИРОВАНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ПОСТСПЛЕНЭКТОМИЧЕСКОГО СПЛЕНОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.

3.1 Морфологические особенности «неоселезеночной» ткани. Этапы развития очагов постспленэктомического спленоза в эксперименте… 48

3.2 Функциональные показатели активности «неоселезеночной ткани»…….. 58

ГЛАВА 4. ПОСЛЕДСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЕЛЕЗЕНКИ У ДЕТЕЙ. ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ПОССТРАВМАТИЧЕСКИЙ СПЛЕНОЗ

4.1 Структура повреждений селезенки и методы лечения …….. 69
4.2 Данные катамнестического обследования пациентов перенесших различные виды лечения повреждений селезенки ……... 74
4.3 Распределение пациентов по результатам катамнестического обследования …… 112
4.4 Диагностические критерии гипоспленизма у пациентов после травмы селезенки ……..... 114
ВЫВОДЫ ……. 117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….. 119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……. 120
ПРИЛОЖЕНИЕ…….. 135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования:

В настоящее время частота спленэктомии в детской хирургической практике стремительно падает (Комиссаров И.А., 2010; Подкаменев В.В., 2011), однако до сих пор сохраняются показания к ее выполнению как в экстренной (Beuran M., 2012) так и в плановой (Petroianu A.L., 2006) абдоминальной хирургии у детей. В 1952 году H. King и H. B. Schumacker впервые описали отягощенную постспленэктомическую инфекцию – OPSI-синдром. Частота развития постспленэктомического сепсиса по современным данным варьирует от 0.23% до 21% (Sandra L., 2009). Летальность от данного вида сепсиса составляет 50-70% (Morgan T. L., 2012), лечение сепсиса любой этиологии требует больших материальных затрат государства. В связи с выше изложенными фактами вопросы профилактики септических состояний после спленэктомии рассматриваются как актуальные.

В последнее время в мировой литературе часто описывают клинические случаи развившегося диссеминированного постспленэктомического спленоза (ДПС) - так называемой спонтанной посттравматической имплантации селезеночной ткани в виде очагов (Апарцин К.А., 2009; Carlos T. B., 2012; Connell N.T., 2011). По разным данным частота ДПС в клинической практике составляет от 30 до 80% (Тимербулатов В.М., 2007; Kumar R. J., 2011).

Значение спонтанного спленоза для организма, как и аутотрансплантации селезеночной ткани вызывает вопросы у большинства исследователей и требует дальнейшего изучения (Connell N.T., 2011; Antonio M., 2008; Petroianu A.L., 2006). В ряде случаев очаги спленоза могут приводить к развитию острой кишечной непроходимости и внутрибрюшному кровотечению (Sato M., 2006; Antonio M., 2008), при этом многие авторы считают, что спленоз способен корригировать иммунные нарушения после спленэктомии (Hathaway J. M., 2002**,** Carlos T. B., 2012). Противоречивые литературные данные послужили основанием для создания экспериментальной модели, детального изучения

морфологических и функциональных особенностей очагов спленоза в эксперименте, проведения клинического исследования компенсаторных возможностей резидуальной селезеночной ткани в разных объемах и на разных сроках после операции.

Цель исследования:

Улучшить результаты ранней диагностики синдрома посттравматического гипоспленизма у детей с диссеминированным спленозом, сохраненной и удаленной селезенкой.

Задачи исследования:

1. Создать экспериментальную модель постспленэктомического спленоза, позволяющую изучить частоту возникновения, превалирующую локализацию, морфологические особенности, этапность развития и функциональные характеристики. Определить зависимость компенсаторных возможностей от сроков существования и массы очагов спленоза.
2. Провести сравнительный анализ структуры патологии и методов лечения травматических повреждений селезенки в региональном центре детской хирургии и специализированном научно-исследовательском институте мегаполиса.
3. Определить частоту развития диссеминированного спленоза у детей после травмы селезенки, зависимость его развития от степени повреждения органа, возраста пациентов, определить компенсаторное значение наличия очагов спленоза у спленэктомированных пациентов.
4. Провести анкетирование пациентов, перенесших травму селезенки, с целью определения осведомленности их семей о рисках постспленэктомической инфекции и необходимости проведения профилактических мероприятий.

5. Провести сравнительный анализ клинических и лабораторных признаков синдрома гипоспленизма у детей в группах после спленэктомии, после органосохраняющего лечения и с изолированными очагами спленоза.
6. Разработать и научно обосновать стандартный комплекс катамнестического обследования детей, перенесших спленэктомию или консервативное лечение травмы селезенки с учетом наличия очагов спленоза и возможного развития синдрома гипоспленизма.

Научная новизна:

Впервые создана экспериментальная модель постспленэктомического спленоза (патент РФ «Способ моделирования диссеминированного постспленэктомического спленоза» № 2481645). Определены ранее неизвестные морфо-функциональные особенности спленоза, аспекты его этапного развития в эксперименте. Проведено катамнестическое обследование детей перенесших различные методы оперативного и консервативного лечения повреждений селезенки. Впервые получены данные о возможности развития синдрома гипоспленизма у детей перенесших органосохраняющее лечение, оценено компенсаторное влияние очагов спленоза у детей после спленэктомии. Установлена взаимосвязь между степенью синдрома гипоспленизма, наличием постспленэктомического спленоза и состоянием сохраненной селезеночной ткани. На основании полученных результатов разработан диагностический алгоритм обследования при подозрении на синдром гипоспленизма у детей перенесших спленэктомию, органосохраняющее оперативное и консервативное лечение травм селезенки.

Практическая значимость

Для дальнейшего изучения спленоза, а также функций и заболеваний селезенки создана экспериментальная модель постспленэктомического спленоза (патент РФ № 2481645).

На основании данных клинического исследования определена роль очагов спленоза у пациентов перенесших удаление селезенки.

Выявлены высокоспецифичные критерии диагностики синдрома гипоспленизма у детей. Разработан и научно обоснован стандартный инструментально-лабораторный диагностический комплекс для пациентов перенесших травматическое повреждение селезенки в отсроченном периоде. Предложенный алгоритм обследования позволяет повысить точность ранней диагностики гипоспленизма как у детей после спленэктомии так и с сохраненной селезенкой и определить необходимость профилактических мероприятий

Основные положения, выносимые на защиту

1. Очаги диссеминированного спленоза в эксперименте встречаются в 79% случаев, имеют специфичный клеточный состав, однако типичная гистоархитектоника селезенки не сохраняется.
2. Очаги диссеминированного спленоза в массе не менее 10% от средней массы долженствующей селезенки компенсаторно влияют на показатели фагоцитоза с 30 суток эксперимента.
3. Очаги диссеминированного спленоза несостоятельны в отношении клиренса дегенеративных и аномальных эритроцитов на всех сроках эксперимента.
4. Дети с очагами спленоза имеют иммунологические нарушения реже, чем дети без селезенки, однако наличие очагов спленоза не исключает возможности развития синдрома гипоспленизма.
5. Дети с сохраненной селезенкой имеют признаки синдрома гипоспленизма в четверти случаев.
6. Всем детям перенесшим травматическое повреждение селезенки необходимо проведение катамнестического обследования направленное на выявление очагов диссеминированного спленоза и выявление рубцовых изменений сохраненной селезенки.

Апробация диссертации и внедрение результатов работы

Основные положения диссертации доложены на Российских конференциях и конгрессах - «Всесоюзная» (Всероссийская) научная студенческая конференция «Актуальные вопросы хирургии, анестезиологии и реаниматологии детского возраста» в 2011, 2012 гг., XI и XII Всероссийская научно - практическая конференция « Актуальные проблемы хирургии, травматологии и ортопедии детского возраста» в 2013, 2014гг. Также результаты работы представлены на конгрессах международного уровня - 12th European Congress of Pediatric Surgery (Барселона, 2011г.), IV(66^{th}) International Student's and Young Doctor's Congress "Actual problems of modern medicine" (Киев, 2012г.), 4th World Congress of Pediatric Surgery (Берлин, 2013г.).

Результаты диссертационного исследования используются в работе детской хирургической клиники клинической больницы им. С.Р. Миротворцева, Саратовского государственного университета.

Личный вклад автора

Автором проведено многоэтапное экспериментальное исследование, включающее создание экспериментальной модели (работа с животными, оперативное создание модели), изучение морфологических особенностей (от приготовления микропрепаратов до участия в их оценке вместе со специалистами) и функционального значения спленоза (создание мазков крови, подсчет фагоцитарных показателей, участие в оценке мазков крови с гематологами). Ретроспективный анализ данных историй болезней, операционных журналов полностью выполнен автором. Организовано проведение клинического катамнестического исследования с анализом и обобщением полученных результатов. Самостоятельно выполнен статистический анализ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 3 в зарубежной печати.

Патент на полезную модель

10.05.2013 получен патент РФ «Способ моделирования диссеминированного постспленэктомического спленоза» № 2481645.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, включая методы экспериментального исследования и характеристику пациентов, результаты исследования, выводы и практические рекомендации, список литературы и приложение. Работа изложена на 136 страницах текста, включает 16 таблиц, иллюстрирована 43 рисунками. Литературный указатель состоит из 164 источников, в том числе - 132 зарубежных источника.

ГЛАВА 1.
ПОСТСПЛЕНЭКТОМИЧЕСКИЙ СПЛЕНОЗ В СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ ГИПОСПЛЕНИЗМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Физиологическое значение селезенки

Селезенка состоит из красной и белой пульпы, ретикулоэндотелиальной и соединительной ткани. Белая пульпа селезенки содержит 25% лимфоцитов всего организма. Лимфоидная ткань селезенки на 60-75% состоит из В-лимфоцитов и на 25-40% из Т-лимфоцитов [10, 20, 57]. Учитывая такое количество антител-продуцирующих клеток, данный орган является «главным местом» синтеза иммуноглобулинов, особенно IgM [11, 104]. Основная масса лимфоцитов селезенки сосредоточена в лимфатические фолликулы, окутывающих мелкие артерии и артериолы. В фолликулах различают нечетко выраженные зоны: периартериальная (Т-лимфоциты и интердигитирующие клетки), центр размножения антителобразующих клеток (В-лимфобласты, плазмоциты), мантийная зона (все виды иммуннокомпетентных клеток) и краевая зона – переходная зона между белой и красной пульпой [57].

Красная пульпа селезенки занимает 70-75% органа [10, 20]. Она представляет собой синусоидные сосуды, окруженные ретикулярной сетью. Её основная роль заключается в фильтрации поврежденных клеток крови и корпускулярных антигенов [10, 11, 20, 57, 65].

Васкуляризация селезенки представляет собой сложную сосудистую систему. В ворота селезенки входит селезеночная артерия, которая разветвляется на несколько ветвей и в толще трабекул входит в селезеночную паренхиму. От трабекулярных артерий отходят пульпарные, которые проходя через лимфатические фолликулы открываются либо в венозные синусы, либо прямо в ретикулярную ткань [57, 73, 102]. С хирургической точки зрения кровоснабжение селезенки долгое время было камнем преткновения. Такое строение сосудистой системы сопровождалось трудностями гемостаза и часто предсказывало

б**о**льшую радикальность в лечении патологии локализованной в отдельной части органа. В 70-х годах появились сообщения о долевом и сегментарном ветвлении сосудов селезенки. Gupta et al. [73] обнаружил две доли селезенки в 84% случаев наблюдений и три в 16%. Mandarim-Lacerda et al. [107] у 66 новорожденных в 68,2% определил две доли селезенки, у 10,6% - три и у 4,5% - четыре. Вероятность наличия селезенки как одной доли Liu et al. определил только лишь в 0,8% случаев своих исследований [102]. Позже было выявлено что анастомозирование артерий селезенки возможно лишь в 16,7% случаев и не ранее чем на сегментарном уровне [56, 132]. Данный факт подтвердил возможность многих новых методов лечения селезеночной патологии, таких как частичная сегментарная спленэктомия, ангиографическая эмболизация ветвей артерии и др. [56, 66, 75, 90, 105, 131].

Помимо центрального кровоснабжения также существует система коллатерального в виде артерий идущих в толще селезеночных связок. Знание данного факта позволяет выполнять такой оперативный прием, как лигирование селезеночной артерии. Выявлено, что после перевязки основного ствола селезеночной артерии осуществляется гемостаз и постепенно развивается система расширенных коллатералей - орган кровоснабжается за счет них. Однако, несмотря на литературные данные, функционирование такой селезенки у многих вызывает сомнения [11, 89].

К основным функциям селезенки сейчас относят [10, 11, 20, 57, 65]:

1. фильтрацию и элиминацию отживающих или поврежденных эритроцитов, тромбоцитов, бактериальных клеток и других чужеродных частиц;
2. участие в гуморальном и клеточном иммунном ответе;
3. регуляцию миелопоэза;
4. удаление солидных структур из цитоплазмы молодых эритроцитов,
5. участие в обмене железа и т.д.

Масса селезенки взрослого человека в норме 140-150г. В спокойном состоянии селезенка каждую минуту прокачивает 10-15% крови организма

(примерно 300 мл/мин) [10, 57]. Доказано, что как орган ретикулоэндотелиальной системы, селезенка имеет наибольшую фильтрующую активность и мощность захвата микроорганизмов на единицу массы [11].

Частным проявлением фильтрующей функции селезенки является эритрофагоцитоз – удаление из крови стареющих, дегенеративных и патологических красных кровяных телец. Поступая в венозные синусы, кровь процеживает через фенестры эндотелия нормальные, гибкие эритроциты далее в системный кровоток. Ригидные же, поврежденные эритроциты остаются в просвете синусов и впоследствии подвергаются фагоцитозу [57].

Наибольшее клиническое значение имеет бактериальный клиренс селезеночной ткани. Выявлено [101, 104], что эндотелиальные клетки синусоидов и макрофаги селезенки имеют рецепторы к маннозе, которая входит в состав клеточной стенки инкапсулированных бактерий. Это позволяет задерживать их, обеспечивая фагоцитоз неопсонизированных бактерий. Такие функции селезенки спасают организм от транзиторной бактериемии – бессимптомного появления бактерий в крови при стоматологических, малых хирургических вмешательствах, снижении иммунной активности организма – причины многих септических заболеваний (острый гематогенный остеомиелит, инфекционный эндокардит, сепсис, и т.д.). Первичная бактериемия также возникает в 87% случаев у пациентов имеющих артифициальный сосудистый доступ [7].

Отдельное место занимает «опсонин-вырабатывающая» функция селезенки. Опсонины, прикрепляясь к бактериальной клетке помечают их для фагоцитов, усиливая хемотаксис. Регуляторная роль селезенки в таком неспецифическом врожденном компоненте иммунитета как фагоцитоз описана многими корифеями и современными авторами [15, 22, 65, 116]. И.И. Мечников, основатель учения о фагоцитозе в своих трудах писал - «животные бесселезеночные хуже выносят различные микробные заражения, нежели нормальные животные» [22]. В 1902 году Алмрот Райт - учитель не менее известного Александра Флеминга, - обнаружил, что фагоцитоз поддерживается специфическими факторами, которые

он назвал опсонинами [27]. И только к середине двадцатого столетия стало известно, что лидирующее значение в образовании опсонинов играет селезенка [11]. Более того позже выяснилось, что из всех ретикулоэндотелиальных тканей только селезеночная имеет возможность к фагоцитарному клиренсу не опсонизированных антигенных частиц [104].

В настоящее время выделяют несколько типов опсонинов – иммуноглобулиновой природы; белки острой фазы (С-реактивный протеин, манозасвязывающий лектин и др.); липополисахаридсвязывающий протеин, компоненты комплемента - С3b, С4Ь; сурфактантные протеины легких SP-A, SP-D, другие [15].

В 1970г Najjar V.A. и Nishioka K. [116] впервые описали тафцин – тетрапептид являющийся частью гаммаглобулина. По данным исследователей тафцин стимулирует фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов крови, тканевых макрофагов и натуральных киллеров в отношении многих антигенных объектов. Процесс выделения этого тетрапептида от несущей молекулы напрямую связан с двумя энзимами – тафтсинэндокарбоксипептидазой селезеночной ткани и лейкокиназой мембраны фагоцитов. Только при наличии данных ферментов тафцин становится активным опсонизирующим фактором – этим обуславливается одна из граней иммунной роли селезенки [26, 116]. Описаны также случаи наследственного семейного дефицита тафцина и случаи его снижения при длительном парентеральном питании [15]. Многие авторы придают большое значение иммунорегуляторной роли данного олигопептида - противоинфекционной и противоопухолевой активности [116, 141], другие указывают на возможную стимуляцию роста опухолевой ткани [26].

Большинство микроорганизмов, подвергшиеся опсонизации поглощаются макрофагами ретикулоэндотелиальной ткани. Однако, такие бактерии как Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae типа b содержат тимуснезависимые антигены II типа в составе клеточной мембраны [57, 127], в связи с этим почти не подвергаются опсонизации и запускают иммунный ответ в обход помощи Т-хелперов. Под влиянием Т-независимых антигенов

активируются главным образом В-клетки субпопуляции В1, экспрессирующие маркер CD5. Эти клетки обнаруживаются преимущественно в краевой зоне фолликулов белой пульпы селезенки [27, 127]. Также неопсонизированные микробы могут подвергаться фагоцитозу макрофагами селезенки, имеющими на своей поверхности манноза-связывающий лектин [101, 104].

По данным разных авторов у 10% – 44% [20, 164] людей в общей популяции имеются добавочные селезенки - аномалия развития, при которой наряду с обычно сформированной главной селезенкой имеются добавочные одиночные или множественные образования, имеющие характерную структуру органа и кровоснабжение из селезеночной артерии. Обычно они располагаются в воротах селезенки [164], в толще желудочно-селезеночной, селезеночно-ободочной, почечно-селезеночной связках [20], реже интраорганно [88, 164]. Некоторые называют данный процесс – полисплением, ссылаясь на образование нескольких очагов закладки органа на 5 неделе эмбрионального развития [164].

Таким образом, селезенка состоит из широкого спектра иммуннокомпетентных клеток и имеет сложную гистоархитектонику, позволяющую выполнять и тонко регулировать уникальные функции. Все эти факты еще раз доказывают необходимость максимального органосохраняющего лечения патологии селезенки.

1.2 Последствия удаления селезенки. Профилактика послеоперационного гипоспленизма

Вопрос последствий спленэктомии переходит из монографии в монографию, однако сформированной общей концептуальной картины изменений в организме после удаления селезенки нет [31, 32, 114]. Большинство исследователей рассматривают лишь части целого, тогда как последствия носят системный характер.

Спленэктомия является серьезной иммунокомпрометирующей операцией, так как в результате нее удаляется наиболее крупный периферический орган иммунной системы – из организма выносится огромный массив пулов различных иммуннокомпетентных клеток и иммунноактивных факторов, страдают как специфические, так и неспецифические врожденные звенья иммунитета.

Показания к спленэктомии в последнее время активно пересматриваются и в большинстве случаев сокращаются. Так в настоящее время селезенку удаляют при:

1. травматических повреждениях только в условиях нестабильной гемодинамики и/или неэффективности проводимого консервативного лечения [64, 75, 132];
2. гиперспленизме различной этиологии [46, 162, 166] – по данным некоторых авторов, более современная тактика – парциальная спленэктомия [81];
3. лимфогранулематозе, опухолях и некоторых других лимфопролиферативных заболеваниях селезенки [106, 157];
4. аутоиммунных гемолитических анемиях, наследственном микросфероцитозе, талассемии т.д. [37, 83];
5. иммунные тромбоцитопении не поддающиеся консервативному лечению [125].

По современным данным некоторых авторов [109, 143], частота спленэктомии при гематологических, иммунологических, онкологических, ретикулоэндотелиальных заболеваниях и портальной гипертензии значительно

выше, чем при травматических повреждениях. По результатам клинических исследований [57, 65, 158] пациенты, которые подверглись спленэктомии при вышеперечисленных заболеваниях, имеют более частую заболеваемость отягощенной постспленэктомической инфекцией, чем те, кто перенес спленэктомию по поводу травмы. Вероятно, это связано с наличием сопутствующих патологических изменений, так как нет такого заболевания которое так или иначе не оказывало бы влияния на иммунное постоянство внутренней среды.

В 1955 году Dameshek W. [61] впервые ввел термин hyposplenism для описания пациента с атрофичной селезенкой при целиакии. В настоящее время выделено большое количество заболеваний проявляющихся гипоспленизмом, однако этому не всегда придают значение. Более того при уже имеющейся лиенальной недостаточности при некоторых заболеваниях (циррозы печени с портальной гипертензией и т.д.) выполняют спленэктомию. По данным William B.M. et all [161] синдром гипоспленизма с разной частотой встречается при:

1. гастроинтестинальной патологии – целиакии, хронический воспалительных заболеваниях тонкой кишки;
2. гепатобилиарных заболеваниях – хронический гепатит и некоторые формы циррозов печени;
3. эндокринных заболеваниях – гипопаратиреоидизм, аутоиммунный тиреоидит;
4. онкогематологических заболеваниях – талассемия, серповидноклеточная анемия, лейкозы, при трансплантации красного костного мозга;
5. тромбозах селезеночных сосудов;
6. после травмы селезенки;
7. ятрогениях – полное парентеральное питание, высокие дозировки глюкокортикоидов;

Гипоспленические расстройства гомеостаза проявляются снижением антибактериальной и антибластической резистентности организма, повышенной

восприимчивостью к грибковым и вирусным заболеваниям, а также астеническим синдромом [20].

В современной литературе гипоспленизмом называют состояние сниженной селезеночной функции при наличии органа или отсутствии после спленэктомии [61, 109, 127]. По международной классификации болезней - 10 гипоспленизм (D 73.0) – это состояние сопровождающееся снижением функции селезенки, проявляющееся эритроцитозом, часто с лейкоцитозом и тромбоцитозом. Данное определение подразумевает наличие какого-либо количества селезеночной ткани. Наиболее точная терминология встречается в работах К.А. Апарцина [1, 19] – процесс полного удаления органа именуется аспленизацией, а ее результатом является послеоперационный гипоспленизм. Под последним автор подразумевает патологическое состояние, развивающееся после хирургических вмешательств на селезенке, достигающее максимальной степени выраженности после полного удаления ткани органа (аспленизации), имеющее в своей основе снижение неспецифической резистентности организма и нарушение иммунного статуса. Некоторые авторы о состоянии после спленэктомии говорят как об асплении [142], хотя данный термин чаще используется при описании врожденного отсутствия селезенки в составе наследственных иммунных болезней [15, 164].

Изменения в раннем послеоперационном периоде после удаления селезенки объединяют понятием постспленэктомический статус [10]. Иммунные нарушения в этот период однозначны, но противоречивы и неспецифичны, поэтому некоторые авторы [23] объясняют их также стрессовым воздействием травмы или операции. Сразу после спленэктомии возникает дисбаланс иммуноглобулинов, падение уровня специфических антител, снижение опсонизации бактерий, падение значений компонентов комплемента [65]. По данным Е.Г. Григорьева, К.А. Апарцина [11], уровень IgM существенно снижается к седьмым суткам после операции, достигая наиболее низкого уровня ко второй неделе. Впоследствии его количество в периферической крови

несколько увеличивается, однако снижение продукции IgM сохраняется в течении двух и более лет [104].

По данным некоторых авторов [11, 104], активность опсонизирующего тетрапептида активизирующегося в селезенке – тафцина, падает после спленэктомии в течение 6-8 недель до половины нормальных значений (концентрация тафцина у здоровых людей 230-350нг/мл). Spirer Z. с соавторами [137] ещё в 1977 указали на угнетение данного показателя в течение всей жизни после операции и предложили использовать рекомбинантный тафцин в качестве профилактики явлений гипоспленизма.

Отмечается резкое и стойкое снижение активности фракций (особенно С3- и С4- компонентов) системы комплемента [142], которая играет ключевую роль в защите против пневмококка и других инкапсулированных бактерий [165].

В 1900 году описана гипертрофия лимфатических желез после спленэктомии [98]. Однако механизмы ее возникновения практически не изучены. Наиболее часто выявляется гипертрофия лимфатических узлов брюшной полости - мезентериальная лимфаденопатия. По мнению некоторых авторов, данное явление является компенсаторной реакцией со стороны иммунной системы организма и обеспечивает коррекцию нарушенных функций организма [32]. Другие авторы считают [67], что проявление любого вторичного иммунодефицитного состояния приводит к развитию воспалительных процессов в барьерных органах, таких как тонкая и толстая кишка. Таким образом, по их мнению, мезентериальная лимфаденопатия – результат нарушения кишечного барьера и бактериальной транслокации [67].

Удаление самого крупного периферического органа иммунной системы не может не сказываться на функционировании центральных. Ряд авторов [23, 28] в результатах своих исследований показали, что спленэктомия вызывает выраженную акцидентальную инволюцию тимуса, признаки которой сохраняются даже через 120 суток после операции. В экспериментальных условиях достоверно доказано - через месяц после удаления селезенки отмечается уменьшение средней массы тимуса, а также площади мозгового и

толщины коркового вещества, это сопровождается увеличением числа эпителиальных клеток, уменьшением количества зрелых тимоцитов в мозговом веществе, а также достоверным повышением количества клеток нейроэндокринного и нейроэктодермального происхождения [23]. Некоторые авторы рассматривают низкое содержание тимоцитов в тимусе спленэктомированных особей как косвенный показатель усиления миграции клеток из вилочковой железы после удаления селезенки [32].

В современной литературе имеются данные [21, 69] о регуляторном гуморальном влиянии селезенки на гемопоэз взрослого человека – а именно на эритро- и мегакариопоэз. В красном костном мозге после спленэктомии увеличивается содержание клеток за счет нарастания числа эритроидных и гранулоцитарных элементов, число же лимфоидных клеток остается без изменений. Данные изменения объясняются феноменом «растормаживания» костного мозга, усилением продукции форменных элементов крови и замедленным их разрушением. Вырабатываемые селезенкой гормоны — тромбоцитопенин и спленин — оказывают влияние на тромбоцитогенез. По данным Малова А.Г. и соавторов [21] увеличение числа тромбоцитов после спленэктомии у детей происходит постепенно с максимальными цифрами 400-600х10^9/л на 7-10-е сутки. Соответственно клиническим рекомендациям Национального общества гематологов [24], после спленэктомии у всех взрослых и детей с соответствующим преморбидным фоном (тромбофилии) должна проводиться профилактика тромбозов. Помимо тромбоцитоза, тромбозу способствует также изменение реологических свойств крови. В исследованиях В.Ф. Киричука, В.В. Маслякова и В.Г. Барсукова [6, 17] выяснено, что после спленэктомии наблюдаются изменения гемореологических свойств крови, повышающих риск тромбогенных осложнений. Развитие данных изменений в реологии крови отмечается с 5-х послеоперационных суток.

Удаление органа осуществляющего клиренс стареющих, поврежденных эритроцитов приводит к увеличению числа их дегенеративных форм в крови [57, 59]. После спленэктомии или при гипоспленизме нарушается процесс удаления

ядер из цитоплазмы эритроцитов. Это приводит к сохранению нуклеарных остатков – названных по именам открывателей тельцами Жолли-Хауэлла. Многие авторы считают, что идентификация телец Жолли-Хауэлла в мазке периферической крови – однозначный маркер гипоспленизма [49, 50, 59, 142, 143].

Помимо иммунной и кроветворной систем спленэктомия, так или иначе, отражается на других органов. Косвенным образом она влияет на функционирование печени. По экспериментальным данным некоторых авторов [1, 19], в раннем послеоперационном периоде после аспленизации животных происходит воспалительное повреждение печени в виде гидропической дистрофии и центролобулярных некрозов гепатоцитов с инфильтрацией сегментоядерными лейкоцитами и макрофагами. Данные изменения проявляются изменениями функциональных показателей печени – а именно ухудшением белково-синтетической способности (падение уровня общего белка и альбумина со вторых суток после операции до наиболее низких показателей на седьмые сутки) и повышением уровня цитолитических ферментов с максимальными значениями на пятые послеоперационные сутки. По мнению авторов, поражение внутренних органов в раннем периоде после спленэктомии обусловлено развитием бактериальной транслокации из кишечника и отсутствием селезеночного клиренса этих бактерий из крови. Это согласуется с мнением других авторов. Так Connell N.T. со соавторами [57] утверждают, что клиренс бактерий макрофагами других тканей (например печени) не может компенсировать таковой удаленной селезенки особенно в раннем периоде после спленэктомии.

Наиболее опасным осложнением и суммарным результатом всех изменений после удаления селезенки является - отягощенная постспленэктомическая инфекция, постспленэктомический сепсис, OPSI-синдром (overwhelming postsplenectomy infection) .

Несмотря на большое число предпосылок и достаточные знания о нарушении иммунитета у пациентов без селезенки первое сообщение о молниеносном

сепсисе после спленэктомии появилось только в 1952 году. H. King, H. J. Schumacker [92] впервые в мире, в своем наблюдении описали случаи развития постспленэктомического сепсиса у пяти детей перенесших спленэктомию в периоде новорожденности в связи с врожденной гемолитической анемией. В большинстве случаев постспленэктомическая инфекция проявлялась в виде менингита, развившегося на сроках от шести недель до трех лет после операции. Четверо из этих детей погибли в течение нескольких часов после первых признаков заболевания. В заключении H. King, H. J. Schumacker пришли к выводам что, спленэктомия приводит к снижению инфекционной резистентности и манифестации латентных инфекций. Также, несмотря на описание клинических случаев в детском возрасте, авторы указывают, что вероятность развития постспленэктомического сепсиса во взрослом периоде не ниже чем в детском.

По результатам популяционных исследований частота возникновения сепсиса после спленэктомии от 58 [78] до 600 [156] раз выше по сравнению с риском развития сепсиса в общей популяции. По современным данным частота постспленэктомического сепсиса варьирует в пределах в 0,23% [128]- 2,4% [78] случаев после спленэктомии по поводу травмы и в более 20% после удаления селезенки из-за гематологических проблем [151]. В литературе описаны случаи повторного развития постспленэктомической инфекции после выздоровления [78].

Waghorn D. J.[156] в своей статье приводит результаты анализа 77 случаев постспленэктомического сепсиса. По данным автора минимальный временной интервал между спленэктомией и развитием постспленэктомического сепсиса составил 24 дня, максимальный срок - 65 лет.

По данным некоторых авторов постспленэктомический сепсис чаще развивается у детей и в первые годы после спленэктомии [142, 143], однако другие исследователи считают риск постспленэктомического сепсиса актуальным в течение всей жизни [92, 156].

Хорошо известно, что преобладающими возбудителями постспленэктомического сепсиса являются инкапсулированные бактерии - Streptococcus pneumoniae - 50-90% [142, 156], Haemophilus infuenza типа b, реже Neisseria meningitidis и совсем редко не имеющие выраженной мукополисахаридной капсулы - Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa и другие грамотрицательные бактерии [128, 142].

Клиническая картина постспленэктомической инфекции не специфична, однако имеет некоторые общие черты. Наиболее частые признаки манифестации постспленэктомического сепсиса – гриппоподобные симптомы. Отмечаются жалобы на внезапно развившиеся фебрильную лихорадку, озноб, миалгию, головную боль, тошноту, рвоту, кашель [92, 114, 128]. Этот продромальный период очень короткий и нарастает в течение нескольких часов до проявлений септического шока. Пациенты обычно поступают в медицинские учреждения минуя этот период [128, 114]. В 50% случаев развивается пневмококковая пневмония [114]. В периодической литературе 80х годов постспленэктомический сепсис также встречается под называнием – легочный сепсис спленэктомированных [103]. Другие авторы чаще описывают проявление постспленэктомического сепсиса как менингита [92], некоторые указывают на одинаковую частоту встречаемости менингита и пневмонии [143].

У большинства больных на госпитальном этапе отмечаются признаки уже развившегося септического шока - падение артериального давления, олигурия, гипогликемия, судорожный синдром, потеря сознания, признаки ДВС-синдрома. Позже развиваются признаки надпочечниковой недостаточности – синдрома Уотерхаус-Фридриксена, с последующей декомпенсацией витальных функций [109, 113, 143]. Более половины пациентов не выживают двух дней [128] и несмотря на проводимую интенсивную терапию летальность составляет от 50% [156] до 70% [113, 143].

Таким образом, в характеристике постспленэктомической инфекции принципиально общими признаками являются [49, 55, 78, 92, 103, 109, 113, 114, 128, 143, 156]:

1. спленэктомия в анамнезе;
2. внезапное начало гриппоподобных симптомов;
3. молниеносное течение септического процесса, с ранней декомпенсацией основных витальных функций;
4. отсутствие выявленного первичного септического очага в большинстве случаев;
5. высокая степень бактериемии;
6. устойчивость к адекватной терапии;
7. высокая смертность.

К сожалению, до сих пор нет единого алгоритма лечения пациентов с сепсисом после спленэктомии. На настоящий момент в основе лечения постспленэктомической отягощенной инфекции, также как и в терапии сепсиса другой этиологии лежит комплексный подход – однако результаты лечения состояния данного типа несколько хуже [113, 143, 156]. Согласно данным многих авторов антибактериальную терапию обычно начинают с препаратов широкого спектра действия, с последующей коррекцией по данным чувствительности полученных культур микрорганизмов. Часто используют комбинации антибиотиков – такие как цефтриаксон и ванкомицин, цефотаксим и гентамицин, иногда добавляют ципрофлоксацин, левофлоксацин, имипинем или пиперацилин тазобактам [50, 113]. Эффективность пассивной иммунизации при постспленэктомическом сепсисе является спорной, дискуссионной темой. Некоторые эксперты считают использование внутривенных иммуноглобулинов теоретически обоснованным компонентом терапии, однако исследований с высокой степенью доказательности на данный момент нет [113].

Учитывая сложность и плохие результаты терапии постспленэктомической инфекции, одним из наиболее актуальных в медицинской литературе является вопрос о профилактике данного состояния. К сожалению, в Российской Федерации не существует утвержденных стандартов профилактики постспленэктомической инфекции.

К числу таких мероприятий, прежде всего, относится ознакомление пациентов с возможными осложнениями. Многие зарубежные популяционные исследования [50, 93, 113, 159] показывают, что от 10 до 84% спленэктомированных лиц не знают о повышенной восприимчивости к тяжелым инфекциям и не осведомлены о рисках внезапного развития фатальных инфекционных осложнений. В некоторых странах существуют протоколы рекомендаций для людей, перенесших спленэктомию, где первым пунктом выделено образование пациентов в отношении профилактики и начальных признаков развития постспленэктомической инфекции, предупреждение стоматологов и парамедицинских специалистов о вероятных рисках их вмешательств [50, 80, 109].

Другой важной ветвью профилактической стратегии является вакцинация пациентов до или после удаления селезенки от наиболее частых возбудителей постспленэктомического сепсиса - Streptococcus pneumoniae, Haemophilus infuenza b, Neisseria meningitides. Этот вопрос является достаточно дискутабельным и имеет много вариантов решения [49, 50, 57, 62, 80, 87, 93, 109, 128, 142, 143, 146, 156]. Waghorn D. J. [156] в своей статье, иллюстрирующей огромный уникальный клинический материал семидесяти семи случаев постспленэктомического сепсиса, – пишет, что 31% людей умерших от постспленэктомического сепсиса были привиты от пневмококка. Помимо общей значимости вакцинации большое значение имеют сроки ее выполнения. Соответственно клиническим рекомендациям Департамента хирургического образования Регионального Медицинского Центра, Орландо (штат Флорида США) иммунизацию целесообразно проводить за две недели до плановой спленэктомии или через две недели после экстренной [146]. По данным Jockovich M. [87], при вакцинации до спленэктомии – постспленэктомического сепсиса не встречается, при вакцинации после спленэктомии встречается в 5% случаев и среди не вакцинированных пациентов данное состояние развивается в 10,4% случаев. Различные центры контроля и профилактики заболеваний,

комитеты стандартизации медицинской помощи – рекомендуют различные сроки ревакцинации [143].

Наиболее спорной частью профилактических стандартов и рекомендаций является долгосрочная антибактериальная профилактика [49, 50, 57, 62, 80, 87, 93, 109, 128, 142, 143, 146, 156]. Большинство авторов рекомендуют ее пожизненно, некоторые в течении первых двух лет после операции, другие придерживаются тактики «stand by» - когда антибиотики начинают принимать при первых признаках простудного заболевания (используется взрослыми пациентами).

Подводя итоги литературного поиска по вопросу гипоспленизма и его профилактики нужно сказать что, данных о частоте развития постспленэктомического сепсиса в России нет. Также как не существует однозначного единого алгоритма профилактики гипоспленизма. Не найдены данные о проведении катамнестических контрольных обследованиях детей в постспленэктомическом периоде (особенно после травматических повреждений). В мировой литературе материалов в отношении систем оценки, шкал и категорий определяющих степени гипоспленизма или риск развития постспленэктомического сепсиса нет. Несмотря на большое число профилактических рекомендаций доказательность эффективности вакцинации и тем более длительной антибактериальной профилактики - достаточно трудна, в силу низкой частоты постспленэктомического сепсиса, разнородности пациентов в плане возраста, объема лечения, причин спленэктомии и т.д. По мнению К.А. Апарцина [1] вакцинация и длительная антибактериальная терапия направлены лишь на предупреждение некоторых осложнений постспленэктомического гипоспленизма и не могут рассматриваться в качестве патогенетически обоснованных мер профилактики постспленэктомического сепсиса. По результатам его исследований можно предположить, что наиболее действенные методы профилактики - максимально возможная органосохраняющая операция или аутотрансплантация селезеночной ткани, в крайнем случае, культуры клеток селезенки [1, 10, 11, 19].

1.3 Аутотрансплантация селезеночной ткани и ее компенсаторная роль.

Опираясь на данные о спонтанном спленозе, в начале 80-ых для предотвращения развития синдрома гипоспленизма начали практиковать различные методы аутотрансплантации селезеночной ткани. Первые данные об успешной аутотрансплантации селезеночной ткани, выполненной Patel et all, появились в 1981 году [82]. Такая трансплантация – не требующая сосудистых анастомозов, была хорошо изучена на различных экспериментальных животных, быстро стала очень популярной и даже «модной» в клинической практике. К настоящему моменту предложено несколько десятков методов аутотрансплантации селезеночной ткани. Однако количество статей о неэффективности данного мероприятия равно количеству статей о значительном результате и стандарт выполнения данного вмешательства, обусловливающий наибольший эффект до сих пор не выбран.

В настоящий момент многие клиники мира [10, 11, 33, 44, 45, 48, 63, 85, 103, 108, 115, 121, 136, 138, 145, 148] выполняют аутотрансплантацию селезеночной ткани в различных модификациях при таких состояниях и заболеваниях как: травма селезенки, миелофиброз, болезнь Гаучера, миелоидная метаплазия, хронический лимфоцитарный лейкоз, портальная гипертензия, шистосомоз, первичные и вторичные тромбоцитопении. Некоторые авторы указывают на большую значимость профилактики гипоспленизма при плановой спленэктомии, учитывая тяжесть и влияние сопутствующей патологии [109, 121, 143].

За время использования аутотрансплантации рядом исследователей были определены основные проблемы данной органо-замещающей процедуры. В периодической литературе регулярно обсуждаются вопросы оптимальной локализации аутотрансплантатов, вопросы приживления и редукции трансплантатов, объема необходимой массы трансплантатов и эффективности процедуры в целом в отношении профилактики иммунных расстройств.

Большинство авторов оптимальным местом для расположения трансплантатов селезеночной ткани считают большой сальник [14, 16, 48, 63, 85, 112, 121]. Аверин В.И. и соавторы [16], в экспериментальном исследовании на 20

беспородных собаках выполнили сравнение методов и локализации аутотрансплантации. Было выделено четыре экспериментальные группы: первой выполнялась аутотрансплантация тертой пульпы в дупликатуру большого сальника; второй - аутотрансплантация тертой пульпы в мышцы передней брюшной стенки и бедра; третьей – аутотрансплантация кусочков селезенки в дупликатуру большого сальника; в последней группе выполнялась аутотрансплантация кусочков селезенки в мышцы передней брюшной стенки и бедра. Лучшие результаты в виде – большей сохранности паренхимы селезенки, наименее выраженных деструктивных и склеротических изменений и более адекватной компенсации иммунных процессов были отмечены в третьей группе при пересадке кусочков селезенки в дупликатуру большого сальника.

Данную методику авторы используют в клинике с 1985 года - к 2009 году выполнена аутотрансплантация 14 детям, с положительным результатом во всех случаях. Признаков гипоспленизма в отдаленном послеоперационном периоде не наблюдали ни у одного ребенка.

Некоторые авторы используют внебрюшные локализации трансплантатов – в толщу поперечной мышцы живота, часто указывая на отсутствие возможности использования большого сальника, к примеру, при сопутствующей травме полого органа и условиях интраабдоминальной инфекции [2, 4]. Другие рекомендуют использовать такие локализации как подслизистый слой желудка [14], корень брыжейки [14], карман в забрюшинном пространстве выше селезеночного угла толстой кишки [3] и даже подкожно [63]. При сочетанной абдоминальной травме Г.И. Чепурной с соавторами [33] использует метод трансплантации селезеночной ткани в разрыв печени, также осуществляя, таким образом, ее гемостаз. Если проводить анализ отдаленных результатов аутотрансплантации в зависимости от локализации - можно отметить, что внебрюшные методы менее эффективны чем внутрибрюшные (хотя по данным некоторых авторов [63] подкожное расположение трансплантата дает равный эффект расположению в сальнике).

Большое значение имеет обработка и размеры пересаживаемого материала. Многие авторы [14, 16] считают, что гомогенаты селезеночной ткани в большинстве случаев подвергаются лизису и выраженным дегенеративным процессам. Другие настаивают на использовании тертой пульпы [4], отмечая неплохие результаты. Выбор размера аутотрансплантата селезеночной ткани очень ответственный момент – так как слишком тонкие и маленькие кусочки ткани подвергаются лизису, а большие и толстые – центральному некрозу и деструктивным изменениям. В.И. Аверин и соавторы [16] используют - поперечные срезы селезенки толщиной 2-3мм, которые после ополаскивания в физиологическом растворе фиксируют кетгутовыми швами в дупликатуре нижнего отдела сальника. Некоторые авторы выкраивают участки селезеночной ткани – прямоугольной формы, длиной и шириной от 1 до 3 см, достигающие 3-5мм в толщину [3, 14, 112, 121]. Многие практикующие хирурги [2, 3] выполняют декапсулизацию трансплантата – данный прием по их мнению способствует прорастанию сосудов в его толщу. Подготовка фрагментов селезенки к трансплантации у многих авторов варьирует от простого омывания в физиологическом растворе [16, 112], с добавлением гепарина [14] до воздействия лазером [3]. Некоторые авторы [8], в послеоперационном периоде после аутотрансплантации, вводят больному токоферол-ацетат, Т-активин, спленин и хорионический гонадотропин в средних терапевтических дозах.

Наиболее важным моментом, определяющим суть процедуры, является – объем и масса сохраняемой селезеночной ткани. Так большинство авторов [2, 3] считают, что для компенсации утраченных функций необходимо пересаживать не менее 30% от нормального объема ткани. Хотя каждый автор называет свои цифры критической массы селезенки. R. G. Marques et all [108] считает что компенсация возможна и при 26% сохраненного объема ткани. Iinuma et al. [85] выяснено, что оптимальными условиями для защиты от сепсиса была пересадка 50% селезеночной ткани на ложе из сальника. Steely et al. [138] сообщают что, иммунную протекцию обеспечивает не менее 80% аутотрансплантированной ткани.

В отдаленных результатах некоторые исследователи отмечают увеличение размеров трансплантатов в двое [48]. Petroianu A. et all [121] в 2006 году по результатам многолетней клинической работы заметили, что функционирование селезеночной ткани через 6-12 месяцев после аутотрансплантации соответствует нормальному уровню.

Наряду со всеми вышеизложенными результатами также существуют данные ставящие под большое сомнение эффективность аутотрансплантации селезенки. Еще на заре развития направления аутотрансплантации селезеночной ткани, Moxon и Schwartz [115] в своей работе отметили, что гетеротопическая аутотрансплантация не обеспечивает соответствующего бактериального клиренса крови, однако предотвращает развитие сепсиса.

Позже Horton J. et all [84] в своих исследованиях на крысах и кроликах доказал, что главное значение в бактериальном клиренсе играет адекватный кровоток через ткани селезенки и та реваскуляризация, которая происходит в аутотрансплантатах не обеспечивает его. Тем самым наличие селезеночной массы без адекватной перфузии крови через нее не обеспечивает действительной защиты от постспленэктомического сепсиса.

Уже в следующем веке помимо отсутствия типичной перфузии Tang et all [145], в исследованиях на кроликах доказали, что аутотрансплантаты селезенки претерпевают значительные дегенеративные изменения и через 4-6 месяцев после операции их вес составляет менее 6 % от веса пересаженной ткани. В результате аутотрансплантация селезенки не обеспечивает должной иммунной защиты и бактериального клиренса.

Однако несмотря на такое количество отрицательных данных, большинство авторов склонны к признанию эффективности процедуры как части профилактических мер [57]. Многие авторы настолько не сомневаются в целесообразности аутотрансплантации – что осваивают лапароскопические методы данной процедуры – как рутинный метод при плановой и экстренной спленэктомии [45, 121]. Возможно данный способ коррекции гипоспленизма требует определения оптимального технического решения.

1.4 Диссеминированный спленоз.

Существует несколько неоднозначных определений спленоза, которые вызывают некоторый диссонанс в понимании данного процесса. Так, по мнению В.М. Тимербулатова [30], спленоз – это любое разрастание селезеночной ткани вне типичной топографической зоны селезенки, включая эктопическую, добавочную селезенку, аутотрансплантаты селезенки и очаги спонтанного диссеминированного спленоза. В некоторых отечественных и зарубежных статьях [30, 53] понятия аутотрансплантатов и очагов спленоза отождествляются что, не совсем корректно учитывая генез данных образований. Важно заметить, что изначально спленоз описывался как результат спонтанной имплантации селезеночной ткани [52, 71, 95], и только позже некоторые авторы объединили понятия спонтанного спленоза и аутотрансплантации [53, 140]. Поэтому наиболее верным с точки зрения автора является следующее комбинированное определение (далее по тексту, под диссеминированным спонтанным спленозом имеется ввиду данное понятие).

Спленоз – это спонтанная регенерация ткани селезенки в результате распространения, имплантации и пролиферации ее фрагментов при повреждении капсулы и ткани органа.

Первое описание спленоза было дано более века назад, однако механизм его развития и степень иммуннопротективной функции остается неясным до настоящего времени. Регенеративные свойства частиц селезенки впервые описаны в 1883 году Griffini L, Tizzoni G., которые обнаружили очаги спленоза на брюшине у спленэктомированных собак [57, 71]. В 1896 Albrecht H. описал клинический случай, иллюстрирующий более 400 очагов спленоза на брюшине пациента перенесшего спленэктомию [95]. В 1939 году Buchbinder J, Lipkoff C. ввели термин спленоз и определили первые отличия его от добавочных селезенок – врожденной аномалии развития [52].

В отличие от добавочных селезенок, которые, как правило, локализуются на гастролиенальной связке, реже на поджелудочной железе или на большом сальнике [20, 52, 88, 140, 164], очаги спленоза преимущественно располагаются

по всей брюшной полости и полости малого таза, но в целом могут быть найдены в любых локализациях [25, 38, 39, 41, , 51, 54, 57, 68, 70, 74, 76, 91, 97, 120, 122, 124, 126, 129, 134, 133, 144, 140, 154, 163].

Гистологически ткань добавочной селезенки не отличается от обычной [164]. Очаги спленоза же на тканевом уровне отличаются от интактной селезенки – предполагают, что они являются результатом клеточного роста, а не просто «прижившимися» частями сохранившейся селезенки [57]. Относительно соотношения красной и белой пульпы в очагах спленоза имеются противоречивые мнения. По данным Pabst R. et all [118], очаги спленоза имеют меньшее процентное количество белой пульпы. Clayer M.T. et all [55] считают, что красная пульпа занимает меньший объем регенерированных очагов спленоза. Вероятно, оба утверждения правомочны и в соотношении красной и белой пульпы будущего очага спленоза основную роль играет такое соотношение в источнике – фрагменте селезеночной пульпы.

Очаги спленоза [57], как и очаги аутотрансплантации [53, 118] имеют рассыпной тип кровоснабжения – сосуды проникают через капсулу по всей её поверхности центростремительно. Это еще одно отличие от добавочной селезенки, которая формируется внутриутробно и имеет хорошо выраженные ворота органа с магистральным типом кровоснабжения [53, 164]. Однако, по мнению Timens W. and Leemans R. [148] такой тип кровоснабжения является «не деликатной попыткой регенерации» и не обеспечивает необходимого контакта между антигенным материалом и иммунокомпетентными клетками, не говоря уже о перфузионной недостаточности таких очагов. Относительно микроскопических различий очагов спонтанного спленоза и аутотрансплантатов литературных данных не найдено.

По различным данным частота встречаемости посттравматического спленоза в клинической практике составляет от 30 до 80% [30, 72, 96].

Количество очагов спленоза сильно варьирует от одного [154, 164] до нескольких сотен [57, 79]. В литературе описан клинический случай более ста очагов спленоза в брюшной полости, обнаруженные через двадцать лет после

травмы и спленэктомии, которые обеспечивали полную компенсацию функций утраченного органа [79].

Преимущественное расположение очагов постспленэктомического или посттравматического спленоза - по всей брюшной полости и полости малого таза, но по литературным данным известно, что они могут быть найдены в любых локализациях. Существует большое количество описаний клинических случаев различного расположения очагов спленоза [25, 38, 39, 134, 41, 51, 54, 70, 57, 68, 74, 76, 91, 97, 120, 122, 124, 126, 129, 133, 144, 140, 154, 163, 164]. Такой литературный материал представляет большую ценность с точки зрения изучения данного явления, так как накопить значимый опыт изучения спленоза в пределах одного лечебного учреждения не представляется возможным даже в течение долгого времени.

В соответствии с литературными данными по локализации очагов можно выделить несколько типов диссеминированного спонтанного спленоза:

1. абдоминальный – наиболее часто встречается за счет непосредственного нахождения селезенки в брюшной полости. Описаны наблюдения спленоза сальника [39], печени [68, 97, 140], кишечника [130, 134], поджелудочной железы [39, 122];
2. спленоз малого таза – наиболее часто гинекологи встречаются со спленозом яичников [38, 144, 154], реже очаги фиксируются к париетальной брюшине в полости малого таза [129];
3. торакальный спленоз – плевры [70 91, 126], перикарда [25];
4. спленоз забрюшинного пространства – [51, 54, 120];
5. редкие локализации – спленоз кожи [41, 96, 163], мозговых оболочек [124].

Локализация очагов спленоза после перенесенной травмы в большинстве случаев связана с диссеминацией элементов селезеночной ткани обусловленной механизмом этой травмы, травматическим агентом, ходом раневого канала [163, 126].

В большинстве случаев развитие спленоза - асимптоматичный процесс [39, 134, 164]. Исходя из описаний клинических случаев, очевидно, что спленоз проявляет себя только при присоединении осложнений или обнаруживается случайно при обследовании. Клинические случаи, описывающие очаги спленоза как причины патологии включали такие синдромы как:

1. боль в животе [95, 134, 129];
2. желудочно-кишечное кровотечение – при прорастании очагов всю толщу стенки полого органа, иногда развивается от скрытого [134] до массивного кровотечения [35];
3. кишечная непроходимость – очаг спленоза может быть причиной сдавления кишки, причиной её инвагинации [130];
4. гидронефроз – при расположении спленотических масс в области пиелоуретрального сегмента [153];
5. нагноение очага спленоза – описан случай флегмоны сальника с деструктивными очагами спленоза [76].

Большим количеством статей обращают на себя внимание клинические случаи спленоза, имитирующие онкологический процесс или его метастазирование [39, 51, 54, 68, 74, 120, 133]. В литературе гинекологического содержания описывают необходимость дифференциации очагов спленоза не только с новообразованиями, но и с очагами эндометриоза [38, 129, 144, 154].

В настоящее время оптимальным методом идентификации эктопированной селезеночной ткани считается динамическая сцинтиграфия с использованием технеция Tc 99m, который фиксируется на поверхности поврежденных эритроцитов, а они в свою очередь накапливаются в селезеночной ткани [20, 40, 72, 77, 153, 164]. Использование данного метода позволяет получить селективное сцинтиграфическое изображение очагов селезеночной ткани [20]. При статической сцинтиграфии оценивают размеры, положение, степень накопления Tc 99m и его распределение. Функциональность лиенальной ткани можно определить только при динамической сцинтиграфии. Такой радиоизотопный метод диагностики позволяет оценить распределение радиофармпрепарата,

время его накопления и элиминации – что характеризует процессы эритрофагоцитоза, протекающие в красной пульпе селезеночной ткани. Данные показатели также косвенно интерпретируют состояние фагоцитарной активности в отношении других корпускулярных антигенов, характеризуют кровоснабжение селезеночной пульпы [20, 40, 77]. По данным некоторых авторов [11, 20], наиболее важным фактом относительно радиоизотопного исследования очагов спленоза (также как и состоятельности аутотрансплантатов селезенки) является возможность их визуализации только начиная с пятой недели послеоперационного периода, что, по-видимому, определяется сроками регенерации и началом функциональной активности. Отмечается также замедление накопления радиофармпрепарата, что свидетельствует о замедлении «доставки» меченных эритроцитов в ткань. Однако по данным некоторых авторов [20], функциональность красной пульпы очагов спленоза (СПИ – 11,3-60,8%) выше чем функциональность добавочных селезенок (СПИ – 2-3,7%).

Таким образом, в плане онкологического диагностического поиска у пациентов после травмы селезенки или операции на ней - любое похожее на очаг спленоза образование, выявленное при УЗИ, требует радионуклидного подтверждения [20, 44]. Контрольное радиоизотопное исследование также рекомендуется для исключения рецидива некоторых гематологических заболеваний (тромбоцитопеническая пурпура, спленозависимые анемии) после плановой спленэктомии [99, 130].

Селективное определение очагов спленоза также возможно с помощью МРТ с использованием супермагнитных частиц оксида железа, который поглощается фагоцитами ретикулоэндотелиальной системы [86, 139, 164, 149].

Некоторые авторы для дифференциации относительно онкологического процесса выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию под эндоскопическим контролем [39].

Значение постспленэктомического спленоза зависит от причины спленэктомии. Необходимо понимать разницу между посттравматическим и постспленэктомическим спленозом. Учитывая спектр возможных осложнений,

спленоз, развившийся в ходе консервативного лечения, при сохранившейся и нормально функционирующей селезенке можно рассматривать как осложнение [95, 134, 130, 76, 129, 153]. Во многих журналах гематологической направленности описываются случаи спленоза как причины рецидива таких заболеваний как наследственный микросфероцитоз [130], врожденные гемолитические анемии [96, 164], иммунная тромбоцитопеническая пурпура [99]. Обычно развитие спленоза при плановой спленэктомии происходит после интраоперационного повреждения органа [130]. В случае лапароскопической операции это возможно во время морцелляции селезенки или при извлечении контейнера содержащего измельченную селезенку и его разрыве [96, 99].

Компенсаторное значение очагов спленоза, также его критическая масса остаются очень дискутабельными вопросами. При удалении селезенки по причине травматического повреждения, многие авторы рассматривают спленоз как явление, способствующее компенсации иммунного дефицита, синдрома гипоспленизма [30, 52, 134, 57, 111, 79]. В тоже время имеются также данные о несостоятельности резидуальной селезеночной ткани в виде очагов спонтанного спленоза. В литературном обзоре Nathan T. Connell et all [57] – «Splenosis and sepsis» обсуждаются 12 клинических случаев пациентов умерших от постспленэктомического сепсиса, развившегося на разных сроках после удаления селезенки. Отмечено что у восьми из умерших имелись очаги спленоза, однако только в трех случаях их масса была более 10% от нормальной массы органа, соответственно возрасту и полу. Обсуждаются так же 6 клинических случаев иммуннопротективной несостоятельности добавочных селезенок (которые имеют типичную структуру), из которых только в одном случае масса добавочной селезенки была около 10%, а в остальных случаях ничтожна мала для адекватной перфузии и обеспечения защитной функции.

Согласно исследованиям Corazza G.R. et all [60] для поддержания функциональности объем очагов спленоза в целом должен быть не менее 30мл. По данным Sikov W. M. et all [134], пациентов с подтвержденным спленозом в любом случае следует рассматривать как функционально гипоспленичных.

По данным некоторых авторов [135] смертность от сепсиса людей со спленозом в 58 и более раз выше чем в норме. Эти цифры совпадают с частотой гибели от постспленэктомического сепсиса людей без селезеночной ткани [78]. Однако по результатам исследований Metwally N. и Ravo B. [111], наличие спленоза у пациентов способствует противостоянию осложненной инфекции в послеоперационном периоде.

В отношении тактики при обнаружении очагов спонтанного спленоза также нет единого мнения. Так, Ardengh J.C.[39] не рекомендует удалять верифицированные очаги спленоза после спленэктомии при отсутствии жалоб у пациентов. Однозначные показания к удалению очагов спленоза существуют только при развитии рецидива гематологического заболевания, гиперспленизма [42, 164]. Касательно тактики при обнаружении очагов спленоза вероятно необходим дифференцированный подход. После проведенного литературного поиска выяснено, что компенсаторные возможности постспленэктомического спленоза полностью не изучены и его место в профилактике гипоспленизма и постспленэктомического сепсиса не определено. Таким образом, существует необходимость детализации в отношении компенсаторного значения и риска развития иммунных осложнений при наличии очагов спленоза.

1.5 Резюме.

Селезенка имеет сложное строение, состоит из широкого спектра иммуннокомпетентных клеток и имеет особую гистоархитектонику, позволяющую выполнять и тонко регулировать уникальные функции. В связи с чем максимально органосохраняющее лечение патологии селезенки продолжает быть предпочтительным и эффективным способом решения проблем развития гипоспленизма в отдаленном послеоперационном периоде. Тем не менее, необходимость в выполнении спленэктомии в плановой и экстренной детской хирургии сохраняется. Анализ современной литературы показал что, данных о частоте развития постспленэктомического сепсиса в России нет. Также как не существует однозначного единого алгоритма профилактики гипоспленизма. Не найдены данные о проведении катамнестических контрольных обследованиях детей в постспленэктомическом периоде (особенно после травматических повреждений). В мировой литературе нет материалов в отношении систем оценки, шкал и категорий определяющих степени гипоспленизма или риск развития постспленэктомического сепсиса. Несмотря на большое число профилактических рекомендаций доказательность их эффективности достаточно трудна, в силу низкой частоты постспленэктомического сепсиса, разнородности пациентов в плане возраста, объема лечения, причин спленэктомии и т.д. В связи со скептическим отношением к данной проблеме в нашей стране большинство данных мероприятий не доходит до практической реализации, либо в действительности приносит гораздо меньше пользы, чем планировалось. Нужно сказать, что наибольшее распространение из профилактических мер получила аутотрансплантация селезеночной ткани. Многие авторы настолько не сомневаются в ее целесообразности – что осваивают лапароскопические методы данной процедуры в качестве рутинного метода при плановой и экстренной спленэктомии [45, 121]. Возможно, данный способ коррекции гипоспленизма требует определения оптимального технического решения. Учитывая большое количество сомнительных данных, большинство авторов склонны к признанию эффективности процедуры аутотрансплантации селезеночной ткани лишь как

части профилактических мер [57]. Опираясь на литературные данные выяснены актуальные, нерешенные вопросы относительно диссеминированного спленоза. К ним относятся:

1. компенсаторные возможности постспленэктомического спленоза и его место в профилактике гипоспленизма и постспленэктомического сепсиса.
2. клиническое значение очагов спленоза в зависимости от локализации, объема резидуальной ткани и нозологии;

Таким образом, определенные постспленэктомические изменения и сложность их коррекции в отсроченном периоде диктуют максимально консервативный подход в лечении травмы селезенки. Алгоритм ведения пациентов с поврежденной селезенкой должен быть направлен на сохранение и оптимальное заживление ткани органа и возможно создание условий для развития очагов спленоза при спленэктомии (оставление вымытой кровью пульпы из селезенки в брюшной полости).

ГЛАВА 2
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования.

Исследование включало две составные части – экспериментальную и клиническую. Экспериментальная часть заключалась в создании модели постспленэктомического спленоза на лабораторных животных, изучении закономерностей развития и компенсаторного влияния диссеминированного постспленэктомического спленоза (ДПС) с помощью данной модели. Содержанием клинического исследования являлись - анализ развития диссеминированного спленоза у пациентов перенесших различные методы лечения травмы селезенки и определение признаков синдрома гипоспленизма в зависимости от объема сохраненной селезеночной ткани.

2.2 Материалы и методы экспериментального исследования диссеминированного постспленэктомического спленоза

2.2.1 Создание экспериментальной модели постспленэктомического спленоза. Морфологическое исследование очагов спленоза.

Для создания экспериментальной модели постспленэктомического спленоза использовали 36 белых лабораторных крыс линии «Wistar», самок, в возрасте 3 месяца, весом 150-200г. Все исследования проводили на базе вивария кафедры патологической анатомии Саратовского Государственного Медицинского Университета с соблюдением принципов, изложенных в «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Операции проводили под общим обезболиванием. После дачи ингаляционного фторотанового наркоза животных фиксировали в специальном операционном столе на спине и подготавливали операционное поле (сухое бритье, обработка антисептиками – спирт 96%, раствор АХД 2000). Всем

крысам выполняли «разрез-окно» в левом подреберье длиной около 1см, в рану выводили селезенку и после лигирования ее сосудов – отсекали (рис.2.1). В чашке Петри на удаленной селезенке выполняли несколько глубоких разрезов скальпелем и выделившуюся кровь, без явных элементов ткани, шприцом вводили в свободную брюшную полость. Рана послойно ушивалась. При этом создавали условия, аналогичные выделению крови селезенки в брюшную полость при ее повреждении. Антибактериальная терапия в послеоперационном периоде не проводилась.

Таким образом, условия и механизмы активации роста «неоселезеночной» ткани спленоза оказывались наиболее приближенными к имеющим место при травме селезенки у человека, сопровождающейся кровотечением из разорванной пульпы и спленэктомией.



Рис.2.1 Удаленная селезенка в чашке Петри.

Для определения начального момента возможной макроскопической визуализации очагов ДПС, было принято решение выводить животных из эксперимента на разных сроках после операции. Прооперированных крыс выводили из эксперимента гильотинным методом в срок 25, 30, 47, 57, 63, 79, 85, 99, 128 дней после операции, затем проводили аутопсию (табл.2.1). Очаги предполагаемого спленоза фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Микротомные срезы готовили по стандартной методике (настольный

санный микротом Slide 2002) и окрашивали гематоксилин-эозином. При микроскопии полученных гистологических препаратов оценивали: соответствие данных очагов картине селезеночной ткани, их структуру, тип кровоснабжения, выраженность фолликулов белой пульпы и венозных синусов, клеточный состав белой пульпы.

Таблица 2.1. Количество крыс выведенных из опыта на разных сроках после моделирования.

	Дни после операции								
	25	30	47	57	63	79	85	99	128
Количество крыс выведенных из опыта (n=34*)	3	3	4	4	4	4	4	4	4
* - не учитывались две особи, погибшие на ранних сроках после операции									

На основании результатов данного этапа экспериментальной части работы разработан и подтвержден способ моделирования очагов спленоза (патент РФ «Способ моделирования диссеминированного постспленэктомического спленоза» № 2481645). Данная экспериментальная модель в дальнейшем использована в изучении компенсаторных влияний очагов спленоза после спленэктомии.

2.2.2 Экспериментальное изучение функциональных показателей очагов постспленэктомического спленоза.

Для изучения функциональных возможностей очагов ДПС использовали 30 белых крыс линии «Wistar», самок, в возрасте 3 месяца, весом 150-200г. Животным выполняли спленэктомию и моделирование ДПС по разработанной вышеописанной методике. На 30 и 100 сутки после выполненных операций животных выводили из эксперимента гильотинным методом. Выделено пять групп животных: первая (n=6) – контрольная, для оценки показателей в норме (проводили только прижизненный забор крови из хвостовой вены); вторая (n=6) – группа аспленированных животных на 30 день после операции; третья (n=6) – группа животных через 100 дней после удаления селезенки; четвертая (n=6) – животные, через 30 дней после моделирования ДПС; пятая (n=6) – через 100

дней после моделирования ДПС. У всех групп крыс на указанных сроках оценивали фагоцитарные показатели нейтрофилов крови. Для этого у животных выполняли забор крови из магистральных сосудов шеи (1,5 – 2мл). В пробирку с кровью добавляли 0,3 – 0,5 мл гепарина (раствор 20 ЕД/мл). Единовременно из суточной агаровой культуры стандартного музейного штамма E. Coli и стерильного физиологического раствора соответственно стандарту Мак-Фарланда готовили бактериальную взвесь в концентрации 1млрд/мл, которую добавляли к нативной гепаринизированной крови экспериментальных животных в соотношении 1:1. Далее проводили инкубацию полученной взвеси при температуре 37^{o} С в термостате в течении часа, после чего на чистых обезжиренных предметных стеклах готовили мазки. Подсохшие стекла фиксировали и окрашивали растворами Лейкодиф 200. Микропрепараты оценивались под масляной иммерсией с помощью микровизора Ломо в 25 полях зрения (рис.2.2). Производили подсчет основных показателей фагоцитарной активности - фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, опсонический индекс, локомоторную активность фагоцитов – степень их распластывания.

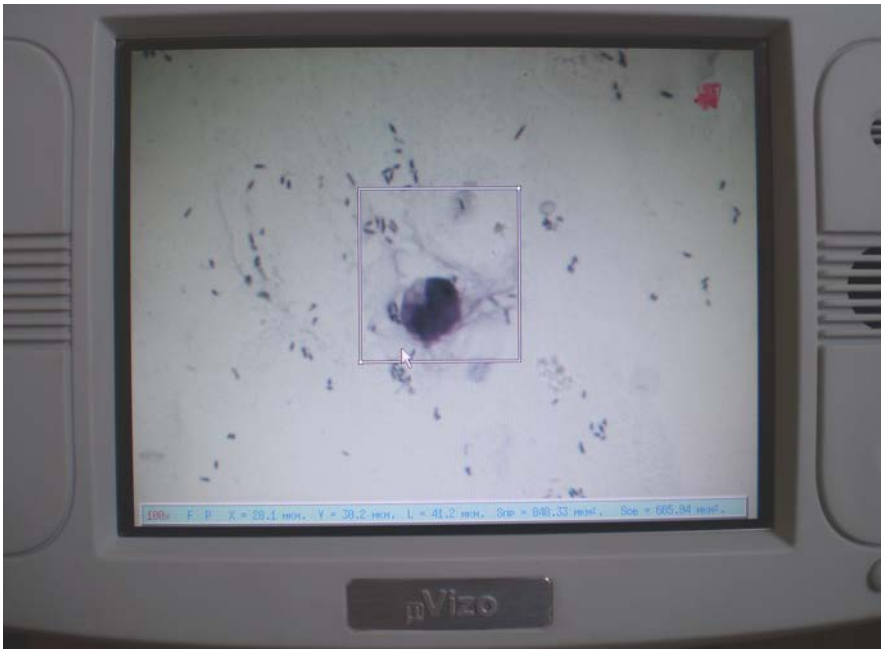


Рис 2.2 Определение фагоцитарных показателей с помощью микровизора Ломо.

Также у всех групп крыс на 30, 50 и 100 сутки после операции проводилось морфологическое исследование эритроцитов. На 50 сутки крысам для этого проводился прижизненный забор крови из хвостовой вены - путем подрезания кончика хвоста (после обезболивания лидокаином, прилокаином в составе крема ЭМЛА – экспозиция 15 минут), получали несколько капель крови для приготовления стандартных мазков («метелочкой»). На 30 и 100 сутки забор крови проводили из магистральных сосудов шеи при выведении животных из опыта. Мазки для морфологического исследования подсушивались на открытом воздухе и окрашивались по Романовскому-Гимзе. Подсчет и анализ клеток проводили под иммерсионным объективом с использованием окошка Фонио 1000 (увеличение 80 – 120). Учитывалось наличие и количество дегенеративных эритроцитов, в норме фильтрующихся в синусоидах красной пульпы селезенки - пойкилоцитарные формы (кодоциты, сфероциты, стоматоциты) и эритроциты с тельцами Хауэлла-Жолли.

Животных из экспериментальных групп, выведенных из опыта на сроках 30 и 100 дней после операций подвергали аутопсии с исследованием морфологической структуры и определением массы развившихся очагов ДПС – для соотношения данных с результатами оценки фагоцитарной активности и эритроцитограмм. Взвешивание очагов спленоза проводилось на лабораторных электронных весах ВСТ-600/10.

2.3 Клиническое исследование пациентов перенесших травму селезенки и различные методы лечения

В основу клинической части положен ретроспективный анализ результатов лечения 62 детей с повреждениями селезенки, находившихся в детской хирургической клинике Клинической Больницы им. С.Р. Миротворцева Саратовского Государственного Медицинского Университета г. Саратова (с 1996 по 2012 год) и 24 детей, пролеченных в Научно-Исследовательском Институте Неотложной Детской Хирургии и Травматологии г. Москва (с 2011 по 2014 годы). Вторым этапом проведено катамнестическое обследование 24 детей перенесших

различное лечение при травматических повреждениях селезенки в вышеназванной клинике.

Катамнестические исследования выполнены на двух базах - детской хирургической клиники Клинической Больницы им. С. Р. Миротворцева Саратовского Государственного Медицинского Университета и Федерального Государственного Автономного Учреждения «Научный Центр Здоровья Детей», г. Москва. В исследовании участвовали 24 ребенка обоего пола в возрасте от 2 до 18 лет. Критерии включения: дети перенесшие чрезкапсульное повреждение селезенки (необходимость факта паренхиматозного кровотечения и возможного развития спленоза), срок с момента спленэктомии или травмы селезенки без спленэктомии не менее 3 месяцев (срок начала визуализации очагов спленоза при сцинтиграфии). Критерии исключения: повреждения селезенки не сопровождающиеся кровотечением (травматические гематомы), наличие инфекционных и онкологических заболеваний, сопровождающихся изменениями показателей иммунитета, реконвалесценты тяжелых сопутствующих травматических повреждений, дети с выполненной аутотрансплантацией селезеночной ткани.

При анализе анамнестических данных учитывались следующие факторы: возраст ребенка на момент получения травмы, механизм травм, вид травматизма, наличие сочетанных повреждений, степень повреждения селезенки. Последняя определялась в соответствии с градациями шкалы Organ Injury Score принятой Американской Ассоциацией травматологов в 1991г. Согласно данной классификации выделяют пять степеней повреждений (Табл.2.2).

Таблица 2.2 Классификация повреждений селезенки American Association for the Surgery of Trauma (1991).

Степень повреждения	Форма	
I	Субкапсулярная гематома	стабильная, < 10% поверхности
	Разрыв	повреждение < 1 см в глубину
II	Гематома	• Субкапсулярная гематома 10 – 50% поверхности (не увеличивающаяся в объеме) • Внутриорганная гематома до 5 см в диаметре
	Разрыв	1–3 см в глубину без повреждения трабекулярных сосудов.
III	Субкапсулярная гематома	Субкапсулярная гематома > 50% поверхности внутриорганная гематома >5см
	Разрыв	более 3 см в глубину, вовлекающий трабекулярные сосуды.
IV	Разрывы или гематома с продолжающимся кровотечением	Повреждение, вовлекающее сегментарные или магистральные сосуды с обширной деваскуляризацией > 25%.
V	Размозжение органа	
	Отрыв от сосудистой ножки ворот селезенки	

Для систематизации анамнестических данных было проведено анкетирование пациентов (прил.1). Самостоятельно заполняли анкеты дети старше десяти лет, с пяти до десяти лет – с помощью родителей, данные детей младшего возраста вносили родители.

Ключевыми моментами обследования всех пациентов являлись (рис 2.3): определение наличия очагов спленоза, степени морфофункционального восстановления селезенки после органосохраняющего лечения, степени функциональной активности восстановленной ткани селезенки и очагов спленоза, а также определение степени функциональных нарушений при аспленении.

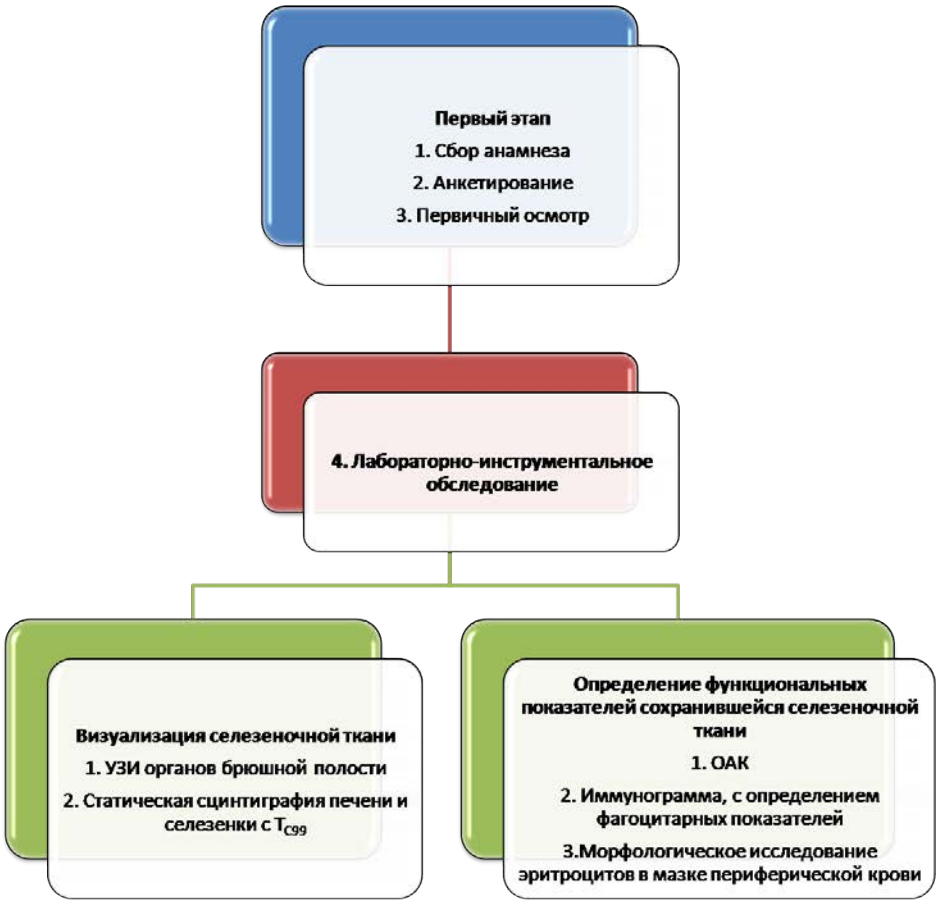


Рис 2.3 Алгоритм катамнестического обследования пациента после травмы селезенки.

Для визуализации резидуальной селезеночной ткани (спленоз) и структурно-функциональной оценки сохраненной селезенки были выполнены:

1. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза (выполняли на аппаратах Aloka α 10 (Япония, 2006г) и GE VOLUSON 730 Expert);
2. Статическая сцинтиграфия печени и селезенки с технефитом Tc_{99}. (осуществлялась на двухдетекторной сцинтиграфической гамма-камере Philips Bright View Spect (Клиническая Больница им. С.Р. Миротворцева Саратовского Государственного Медицинского Университета) и интегрированной сцинтилляционной гамма-камере Millennium MG (ФГБУ НЦЗД)).

Для определения функциональных показателей сохранившейся селезеночной ткани проводились:

1. общий анализ крови (число форменных элементов крови, лейкоцитарная формула);
2. биохимический анализ крови (исключение сопутствующей патологии);
3. иммунограмма, включающая показатели гуморального иммунитета – значения уровня иммуноглобулинов, уровень белковых фракций комплемента (C_3, C_4); показатели клеточного иммунитета – имуннофенотипирование лимфоцитов (определение субпопуляций), определение фагоцитарных показателей (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, завершенность фагоцитоза).
4. морфологическое исследование эритроцитов. Подсчет и анализ форм эритроцитов окрашенных по Романовскому-Гимзе проводили под иммерсионным объективом с использованием окошка Фонио 1000. Учитывалось наличие и количество пойкилоцитарных форм (кодоциты, сфероциты, стоматоциты) и эритроцитов с тельцами Хауэлла - Жолли.

Полученные данные соотносились с объемом сохраненной селезеночной ткани или очагами спленоза.

2.4 Методы статистической обработки

Статистическая обработка материала выполнена с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа данных Statistica 6,0. Основные параметры оценены в средних значениях с учетом стандартного отклонения (Me, Mo, M±SD). Для определения корреляционной связи между признаками рассчитывался коэффициент Пирсона (r).

ГЛАВА 3
МОДЕЛИРОВАНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ПОСТСПЛЕНЭКТОМИЧЕСКОГО СПЛЕНОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

3.1 Морфологические особенности «неоселезеночной» ткани. Этапы развития очагов постспленэктомического спленоза в эксперименте.

Основной и изначальной задачей экспериментальной части являлось создание модели диссеминированного постспленэктомического спленоза на лабораторных животных, позволяющей изучить морфологические и функциональные особенности данного явления. Учитывая, что данная модель была создана впервые, спектр дальнейших целей исследования был достаточно широким и включал: определение частоты и сроков возникновения очагов спленоза у лабораторных животных, зависимость их морфологических особенностей от времени прошедшего с момента моделирования – определение стадий их развития. Итоговой частью исследования планировалось изучение функционального значения данных очагов, их компенсаторных возможностей в зависимости от массы и выявленных гистологических особенностей.

После моделирования спленоза для выявления сроков макроскопической визуализации и отслеживания динамических изменений принято решение об этапном выведении животных из эксперимента на разных сроках. Из всех животных на ранних сроках после моделирования диссеминированного спленоза (16 и 20 сутки) погибло две крысы. При аутопсии в одном случае обнаружены признаки разлитого перитонита (возможно, имело место развитие отягощенной постспленэктомической инфекции), в другом - выраженный спаечный процесс с гангренозно-измененной ущемленной частью тонкой кишки.

При первом выведении из эксперимента трех животных - через 25 суток после операции - очагов спленоза в брюшной полости крыс не оказалось. На 30 сутки после операции у двух крыс, из четырех выведенных из опыта, обнаружены по два очага постспленэктомического спленоза соответственно. Внешний вид очагов представлял объемные образования темно-вишневого цвета,

диаметром около 1,0мм. В последующие сроки очаги ДПС были обнаружены у всех экспериментальных животных (Табл. 3.1), за исключением одного животного (63 сутки).

Таблица 3.1. Наличие очагов спленоза на разных сроках после моделирования.

	Сутки после операции								
	25	30	47	57	63	79	85	99	128
Количество крыс выведенных из опыта (n=34*)	3	3	4	4	4	4	4	4	4
Количество крыс с очагами спленоза	**-**	**2**	**2**	**4**	**3**	**4**	**4**	**4**	**4**
* - не учитывались две особи, погибшие на ранних сроках после операции									

Количество очагов спленоза у одной крысы варьировало от одного до 12 – M = 2,6 (Табл. 3.2). Размеры очагов варьировали от 1,0 мм до 7×5 мм (Рис.3.1). Средняя длина очагов спленоза составила 1,7мм.

Таблица 3.2. Количество очагов спленоза у одного экспериментального животного.

Количество очагов ДПС	**Число особей с соответствующим количеством очагов ДПС** *
0	7
1	6
2	10
3	8
5	2
12	1
* - не учитывались две особи, погибшие на ранних сроках после операции	

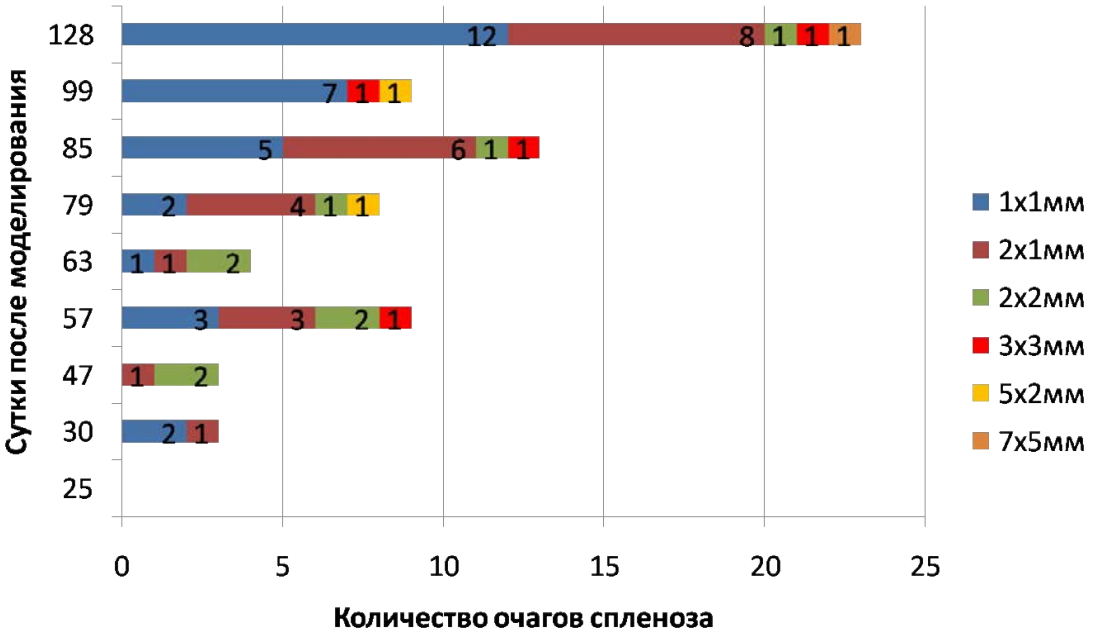


Рис 3.1. Частота встречаемости очагов спленоза определенных размеров на разных сроках после моделирования.

При проведении статистического анализа связи размеров очагов спленоза и сроков после операции (Табл.3.3), выявлено, что коэффициент корреляции (r) равен 0.276. При этом связь между исследуемыми признаками - прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – слабая. t-критерий Стьюдента равен 0.702.

Табл.3.3 Средний длинник очага спленоза на разных сроках после моделирования

Сроки эксперимента, сутки	30	47	57	63	79	85	99	128
Средний длинник очага спленоза, мм	1,3	2,0	1,7	1,25	2,1	2,07	1,6	1,73

При аутопсии очаги спленоза обнаружены как на париетальной и висцеральной брюшине различных органов (Рис.3.2).

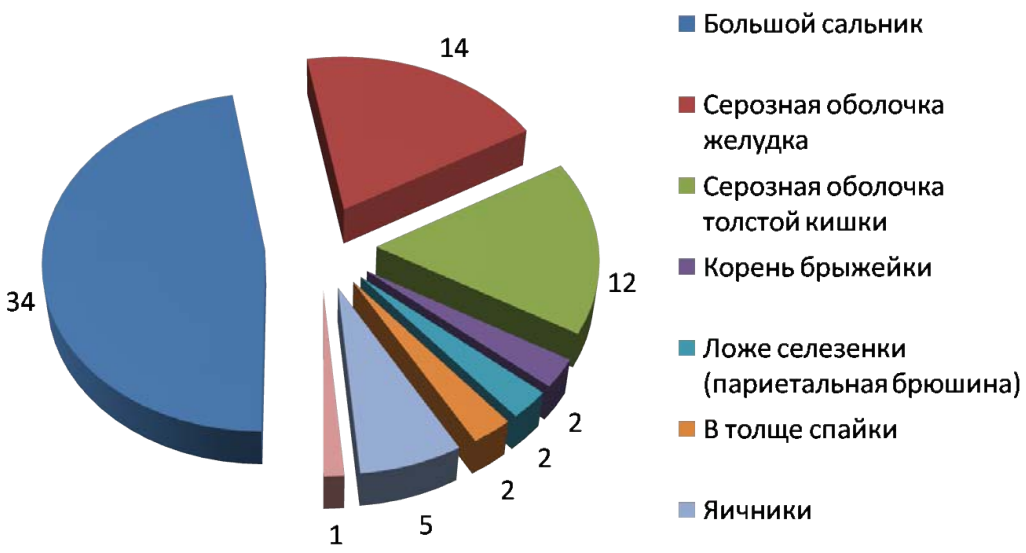


Рис.3.2 Распределение очагов спленоза по локализации (численное количество).

Чаще всего очаги ДПС локализовались на большом сальнике - 47,2% (Рис. 3.3), реже на поверхностях полых органов – серозной оболочке желудка (19,4%) и серозной оболочке толстой кишки (16,6%; Рис. 3.4, 3.6), на корне брыжейки (2,7%), в единичных случаях на париетальной брюшине, в ложе селезенки (2,7%) и в области кожного шва (1,3%), также в толще спайки (2,7%) и несколько чаще на поверхности яичника - 6,9% (Рис.3.5).



Рис. 3.3 Очаг спленоза на пряди сальника, диаметром 2мм.

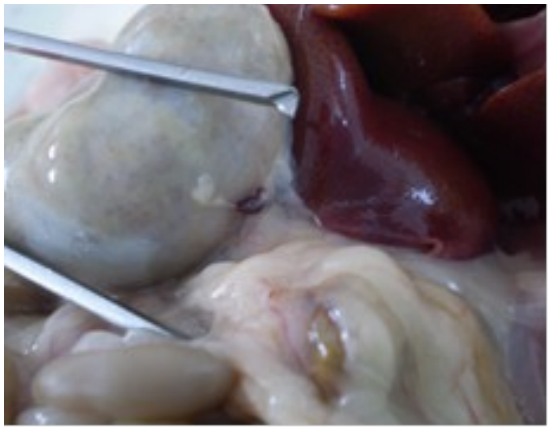


Рис. 3.4 Очаг спленоза на поверхности желудка, 2х1мм.



Рис. 3.5 Очаг спленоза на поверхности яичника, диаметром 2мм.



Рис. 3.6 Очаги спленоза (n=12) на висцеральной брюшине толстой кишки, средний диаметр 1мм.

При микроскопии гистологических срезов очагов спленоза у всех животных выявлены отграниченные тонкой фиброзной капсулой (Рис. 3.7) участки «неоселезеночной» ткани со специфичным для селезенки клеточным составом (Рис. 3.8), гранулами гемосидерина, ретикулярно-эластической стромой.

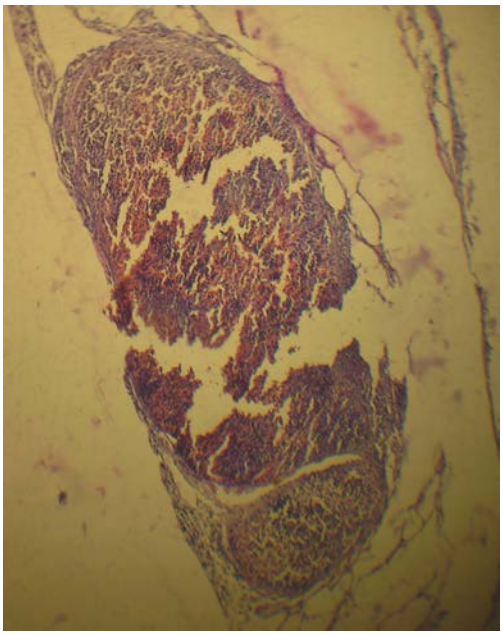


Рис. 3.7. Очаг спленоза отграниченный тонкой фиброзной капсулой (микропрепарат, окраска гематоксилин-эозин, увеличение 10х).

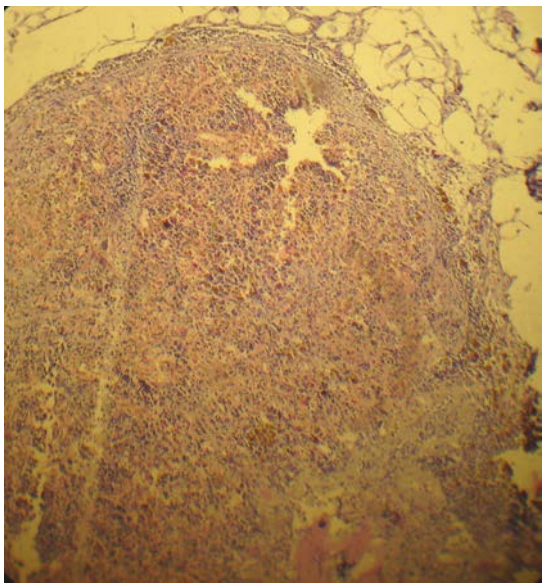


Рис. 3.8. Очаг ДПС со специфичным для селезеночной ткани клеточным составом (микропрепарат, окраска гематоксилин-эозин, увеличение 50х).

Выявлено, что типичная гистоархитектоника селезенки в очагах не сохранялась. Практически во всех из них отмечалось недоразвитие венозных синусов. Все очаги спленоза имели рассыпной тип кровоснабжения. В большинстве случаев выявлено значительное преобладание компонентов белой пульпы, с большим количеством плазмоцитов – активных В-лимфоцитов, продуцирующих антитела, - что может косвенно указывать на функциональную активность ткани.

Сопоставляя гистологическую картину очагов спленоза в разные сроки после операции, была отмечена этапность изменений. На 30 сутки после моделирования очаг ДПС представлял собой отграниченный тонкой фиброзной капсулой, инфильтрированный полиморфноядерными лейкоцитами элемент селезеночной ткани, с большим количеством гранул гемосидерина. На 47 сутки после операции количество гранул гемосидерина значительно сокращалось, определялось увеличение скоплений лимфоидных клеток на разных этапах их созревания. На 57 день после операции практически во всех препаратах визуализировались гигантские клетки типа мегакариоцитов (необходимо отметить, что гемопоэз в селезенке крыс происходит в течение всей жизни [9]; Рис. 3.9).

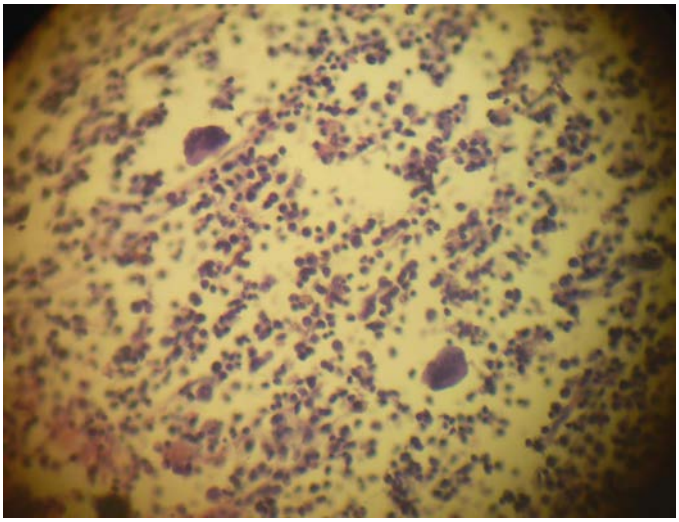


Рис. 3.9. Мегакариоцитарные клетки в очаге спленоза (микропрепарат, окраска гематоксилин-эозин, увеличение 100х).

Группы лимфоидных клеток начинали организовываться в фолликулы белой пульпы вокруг мелких артерий с 63 дня после оперативного моделирования, в количестве, не превышающем 2-3 в одном очаге. На более поздних сроках отмечалась пролиферация лимфоидных клеток и развитие белой пульпы (Рис. 3.10). Однако формирование красной пульпы на всех этапах формирования очагов в динамике не выражено. Венозные синусы в 90% гистологического материала взятого с 63 суток исследования располагались хаотично и занимали максимум 10-15% от площади препарата.

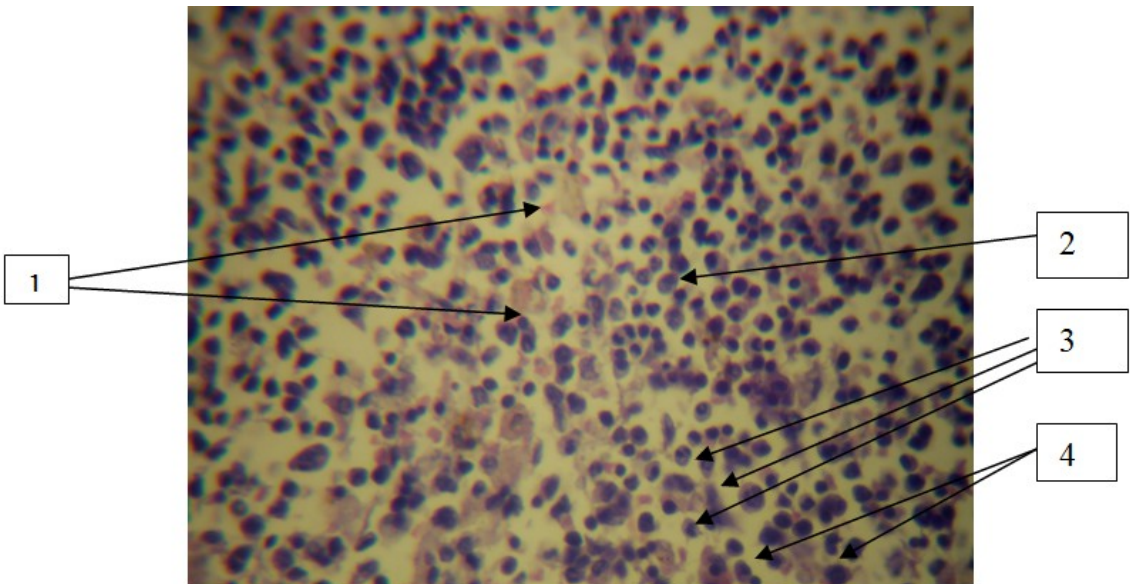


Рис. 3.10. Микропрепарат очага спленоза на большом увеличении, видны кроветворные клетки на разных этапах созревания (окраска гематоксилин-эозин, увеличение 100х).

1- скопление эритроцитов
2- группа плазматических клеток
3- палочкоядерные лейкоциты
4- клетки типа миелоцитов

Таким образом, впервые создана экспериментальная модель постспленэктомического спленоза (патент РФ «Способ моделирования диссеминированного постспленэктомического спленоза» № 2481645), позволяющая наиболее близко создать условия для его развития и его дальнейшее изучение. Согласно полученным данным, частота развития очагов ДПС у крыс линии «Wistar» в эксперименте составила 79 %. Макроскопически различаемые очаги спленоза определялись со срока 30 дней после моделирования.

Данная модель подтверждает описания клинических случаев о возможности самостоятельной имплантации компонентов селезеночной ткани практически на любых тканях организма [95, 101, 134]. Однако в ходе исследования выявлено, что в превалирующем числе случаев (47,2%) очаги спленоза локализуются на

большом сальнике, что вероятно связано с его обильной васкуляризацией и высокой адгезивной способностью. Рассыпной тип кровоснабжения в данных образованиях свидетельствует о центростремительном ангиогенезе и видимо не способствует развитию типичной ангиоархитектоники селезеночной ткани.

Выявлена этапность развития очагов спленоза, с морфологическими признаками функциональной активности после 47 суток от момента операции. На этих сроках отмечается наибольшее количество плазмоцитов, активная пролиферация различных пулов лимфоидных клеток, мегакариоцитов. По данным некоторых авторов [118], пропорционально в очагах спленоза преобладают компоненты красной пульпы, с другой стороны имеются сообщения о преобладании лимфоидного компонента [55]. По данным проведенного экспериментального исследования – красная пульпа не занимала более 15% практически всех возникших очагов спленоза, при наличии всех компонентов селезеночной ткани. На наш взгляд, факт отсутствия типичной гистоархитектоники в очагах ДПС неизбежно должен отразиться на функциональных способностях «неоселезеночных» очагов - «… морфологические данные, получаемые при изучении любого биологического процесса, не есть какая-то особая система форм, обособленная от системы функций…» - И.В. Давыдовский [12]. Учитывая, что в полученных нами очагах ДПС не выражены венозные синусы, которые выполняют функцию клеточной матрицы, содержащей макрофаги, лимфоциты и натуральные киллеры – можно предположить, что морфологический субстрат для контакта стареющих и поврежденных эритроцитов, тромбоцитов, бактерий и иммунных комплексов с макрофагами селезеночной ткани в данных условиях изменен и вероятно нарушен. Такие данные могут косвенно говорить о несостоятельности клиренса этих объектов очагами «неоселезеночной» ткани и отсутствии механической фильтрации крови с поглощением ксенобиотиков. Однако выявленное на 47 сутки после моделирования большое количество плазмоцитов в очагах спленоза и активное деление лимфоидных клеток с формированием фолликулов белой

пульпы на более поздних этапах развития очагов не исключает гуморальной поддержки иммунитета.

3.2 Функциональные показатели активности «неоселезеночной ткани».

Результатом второго этапа экспериментального исследования явилось определение функциональной значимости очагов спленоза в аспленированном организме лабораторных животных. Основные методы исследования функций селезенки опираются на оценку иммунологических и гематологических показателей и сцинтиграфической картины органа. В рамках данного эксперимента, полагаясь на литературные данные о значительном гуморальном влиянии селезенки на фагоцитоз [26, 27, 104, 116] и наглядность его показателей – принято решение о сравнении данных иммунологических параметров в группах крыс со спленозом и без селезеночной ткани на разных сроках. Влияние селезеночной ткани на активность фагоцитов периферической крови (в большей степени нейтрофилов) и тканевых макрофагов дистанционное, опосредованное через гуморальные факторы (тафцин, белки системы комплемента, макрофаг-ассоциированные протеины и др.). Учитывая данный факт, было предположено, что в силу наличия специфичных клеточных популяций в «неоселезеночной ткани» - измененная гистоархитектоника очагов спленоза не должна влиять на опсонизирующую функцию селезенки.

Определение фагоцитарных показателей в клинической иммунологии относят к тестам первого уровня – выявляющим наиболее грубые нарушения деятельности иммунной системы [34]. Наиболее значимыми показателями являются фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, индекс завершенности фагоцитоза, опсонический индекс и размеры активных фагоцитов.

Фагоцитарный индекс - отношение количества вступивших в фагоцитоз лейкоцитов к общему их числу. Референтные значения находятся в пределах 75-95%. По результатам исследования данный индекс, показывающий процент активных фагоцитов, в группе крыс со спленозом уже на 30 день был в норме (Me - 86%), тогда как после аспленизации в эти сроки показатель не достигал

нормальных значений (Me - 68%). Через 100 дней после оперативных вмешательств показатель в обеих сравниваемых группах соответствовал норме (Рис 3.11.).

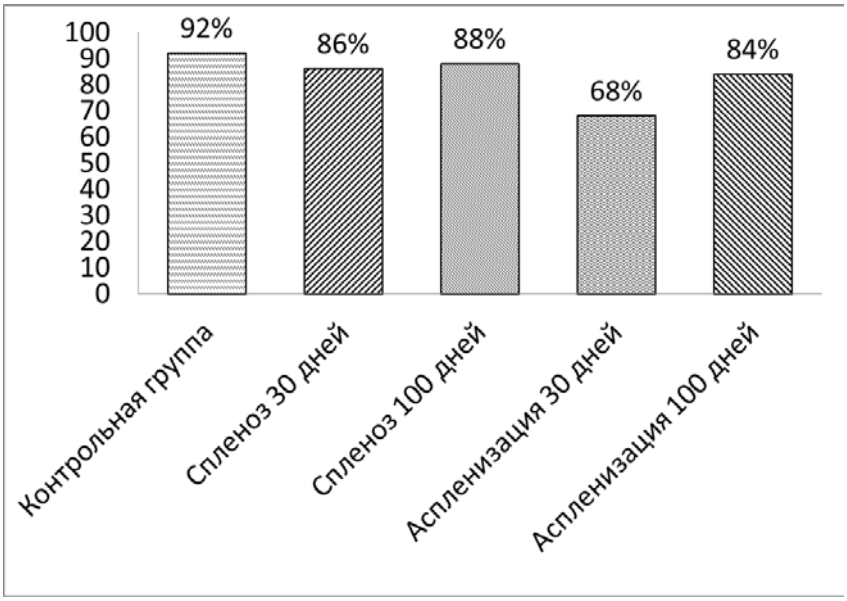


Рис. 3.11. Средние показатели фагоцитарного индекса в контрольной и экспериментальных группах животных на разных сроках исследования.

Фагоцитарное число – отношение количества поглощенных микробов к числу вступивших в фагоцитоз лейкоцитов (референсный диапазон - 5-10). В среднем число бактерий внутри фагоцита в группе на 30 день после моделирования ДПС было нормальным – 6 бактерий (±2), а через 30 дней после аспленизации составило 4 (±1). К сотому дню в обеих группах показатели почти выравнивались (Рис.3.12).

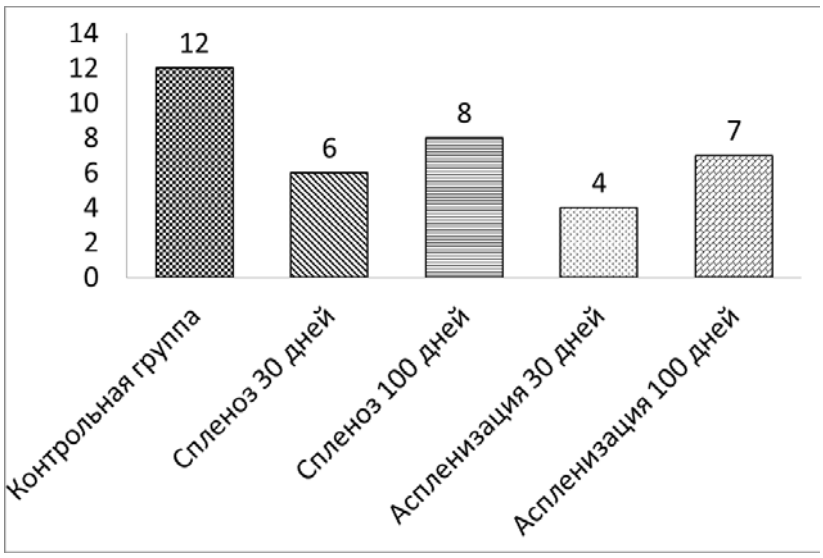


Рис.3.12 Фагоцитарное число в контрольной и экспериментальных группах животных на разных сроках исследования.

Визуально при микроскопии фагоцитов на 30 сутки после аспленизации и моделирования очагов спленоза отмечалась значительная разница в числе активных фагоцитов и их поглотительной способности (Рис.3.13).

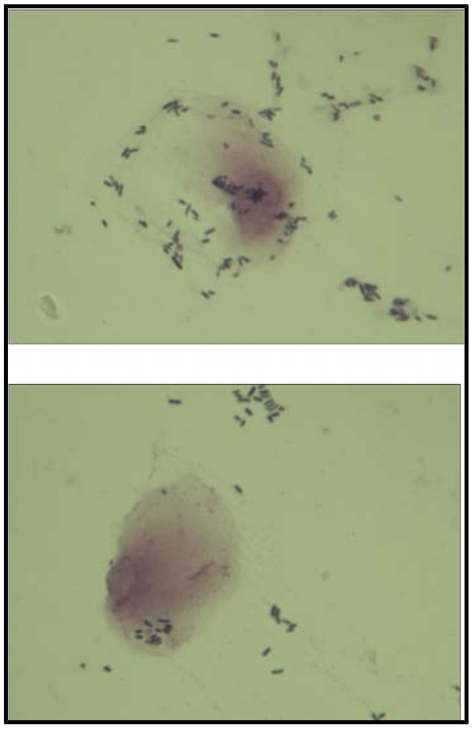


Рис.3.13. Различия фагоцитарного числа в макрофаге крысы со спленозом (верхняя фотография) и аспленизацией (нижняя фотография) - на 30 день после операций.

После подсчета основных фагоцитарных показателей проведен расчет опсонического индекса. Опсонический индекс, определяемый как - отношение фагоцитарного числа экспериментальной группы к фагоцитарному числу контрольной, указывает на степень гуморальной атаки бактериальной клетки, способствующей дальнейшему фагоцитозу. Нормальные значения данного показателя превышают 90%. Выявлено, что в группах со спленозом и через 100 дней после аспленизации индекс имел нормальные значения, тогда как в ранние сроки после спленэктомии был значительно ниже нормы (Рис.3.14.).

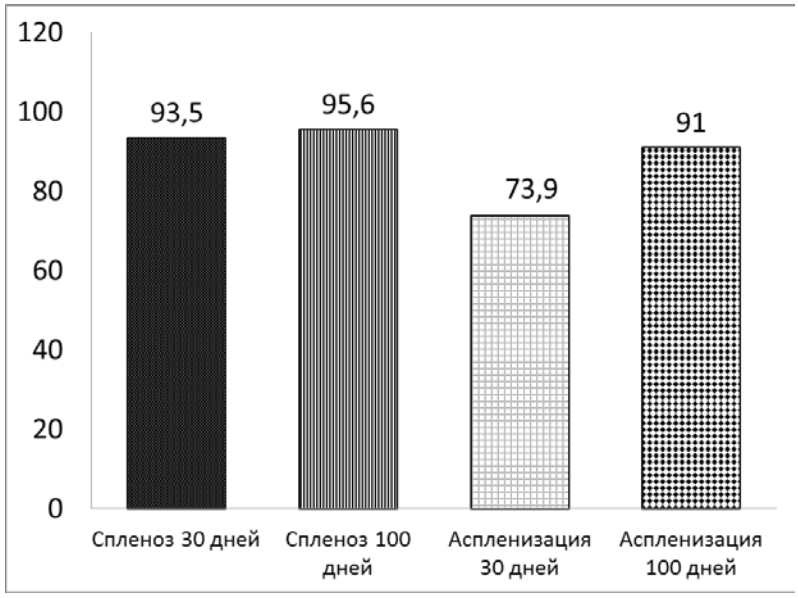


Рис.3.14. Опсонический индекс в экспериментальных группах животных на разных сроках исследования.

Размер распластанных активных фагоцитов косвенно указывает на степень их хемотаксиса. Наибольшие средние значения в экспериментальных группах были у крыс со спленозом на 100 день после операции. Наименьший интервал размеров отмечался у аспленированных животных в раннем послеоперационном периоде (Рис.3.15). Размеры фагоцитов крыс на 30 день после аспленизации практически соответствовали размерам не стимулированных клеток.

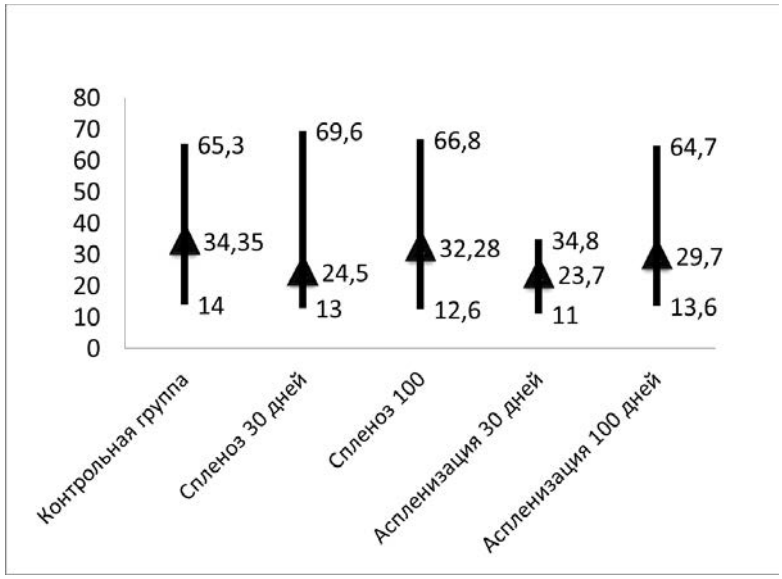


Рис.3.15. Коридоры размеров фагоцитов и их моды, мкм.

На микропрепаратах в контрольной группе и группах со спленозом отчетливо видны фагоциты, ответившие на антигенный стимул, и не активные клетки животных после спленэктомии (Рис. 3.16, 3.17).

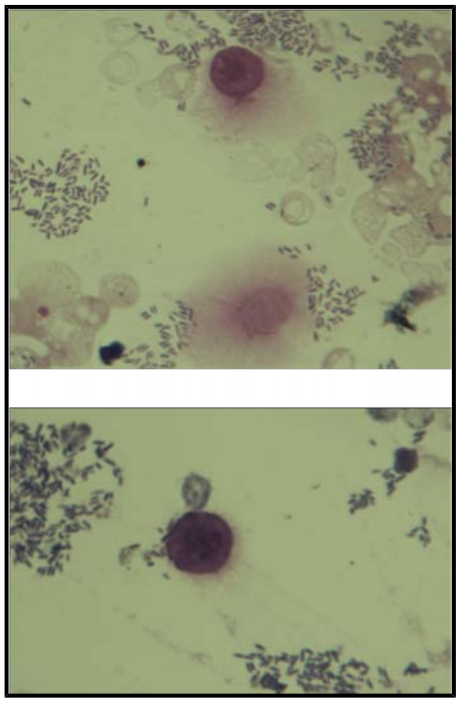


Рис.3.16. Различная активность фагоцитов крыс контрольной группы (верхняя фотография) и на 30 сутки после аспленизации (нижняя фотография) в мазке крови.

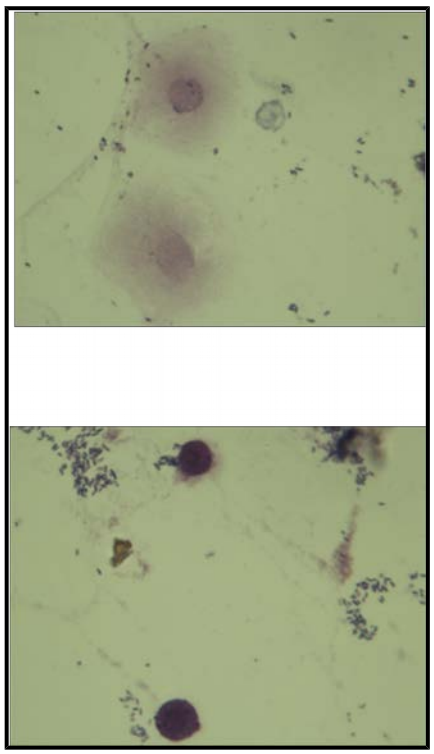


Рис.3.17 Различная степень хемотаксиса фагоцитов крыс со спленозом (верхняя фотография) и на 30 сутки после аспленизации (нижняя фотография) в мазке крови с бактериальной культурой.

Средние значения массы всех очагов ДПС у одной крысы на 30 день после операции составили – 0,057г (10,9% от долженствующей средней массы селезенки крысы этого возраста и пола) [13], и 0,118г (16%) на сотый день после операции. Такое количество сохраненной селезеночной ткани обеспечивало нормальные значения фагоцитарных показателей в группах со спленозом (табл.3.4).

Таблица.3.4. Масса «неоселезеночной» ткани на 30 и 100 сутки после моделирования.

Сроки эксперимента	**Масса всех очагов спленоза одной особи, г**						**Средняя долженствующая масса селезенки, г**
30 суток	0,054	0,056	0,058	0,059	0,057	0,06	0,53±0,027
100 суток	0,119	0,116	0,121	0,12	0,118	0,116	0,74±0,132

Морфологическое исследование эритроцитов в мазке периферической крови, включающее определение дегенеративных форм эритроцитов (кодоциты, сфероциты, стоматоциты) и эритроцитов с внутриклеточными включениями (тельца Хауэлла-Жолли) отражает степень их фильтрации в синусоидах красной пульпы селезенки.

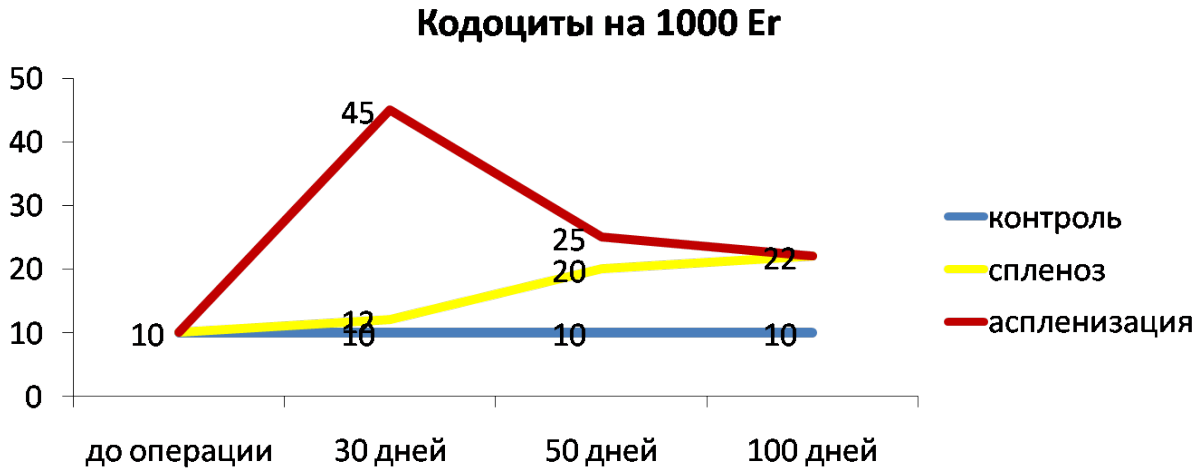


Рис. 3.18. Среднее число кодоцитов в экспериментальных и контрольной группах животных на разных сроках исследования.

По данным полученных эритроцитограмм наиболее значимые пойкилоцитарные отклонения были в числе кодоцитов – мишеневидных эритроцитов, редко проявления акантоцитоза (один случай после аспленизации). На 30-й день эксперимента в группе крыс без селезенки количество кодоцитов

было в четыре раза больше, чем в норме. На сотый день, это число в экспериментальных группах было в среднем 22 на 1000 эритроцитов (Рис.3.18).

По литературным данным [49, 50, 59, 142, 143] широко распространенным мнением является, что идентификация телец Хауэлла-Жолли в мазке периферической крови – однозначный маркер гипоспленизма. Если наличие единичных пойкило- или анизоцитарных форм эритроцитов в периферической крови можно рассматривать как вариант нормы, то эритроциты с включениями являются признаками достоверных изменений селезенки. В обеих анализируемых группах начиная со срока 30 суток количество телец Хауэлла-Жолли было выше нормы, но у крыс после спленэктомии этот показатель с 50 суток был выше более чем вдвое (Рис.3.19, 3.20). Таким образом, данные сведения подтверждают несостоятельность очагов спленоза в утилизации дегенеративных форм эритроцитов, вероятно в виду недостаточного количества красной пульпы в их составе и нарушенной ее гистоархитектоники.

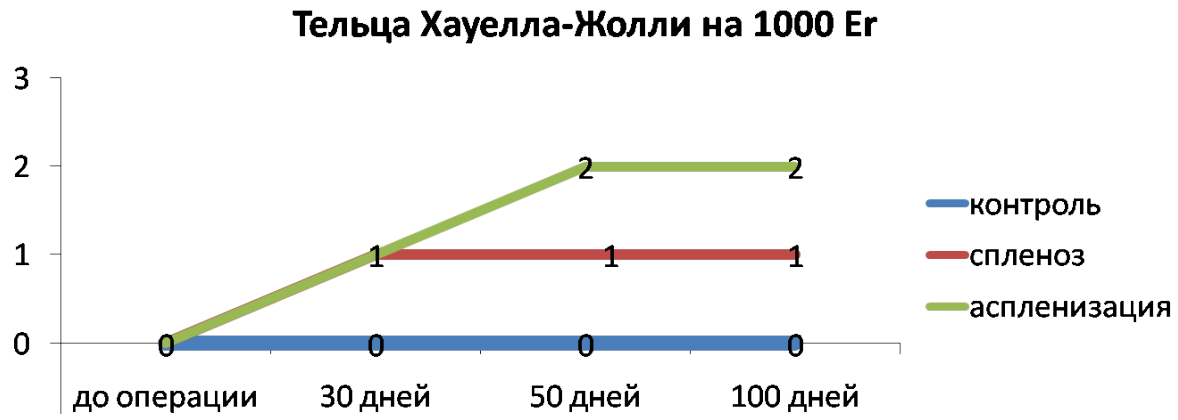


Рис.3.19. Среднее число эритроцитов с включениями Хауэлла-Жолли в экспериментальных и контрольной группах крыс на разных сроках исследования.

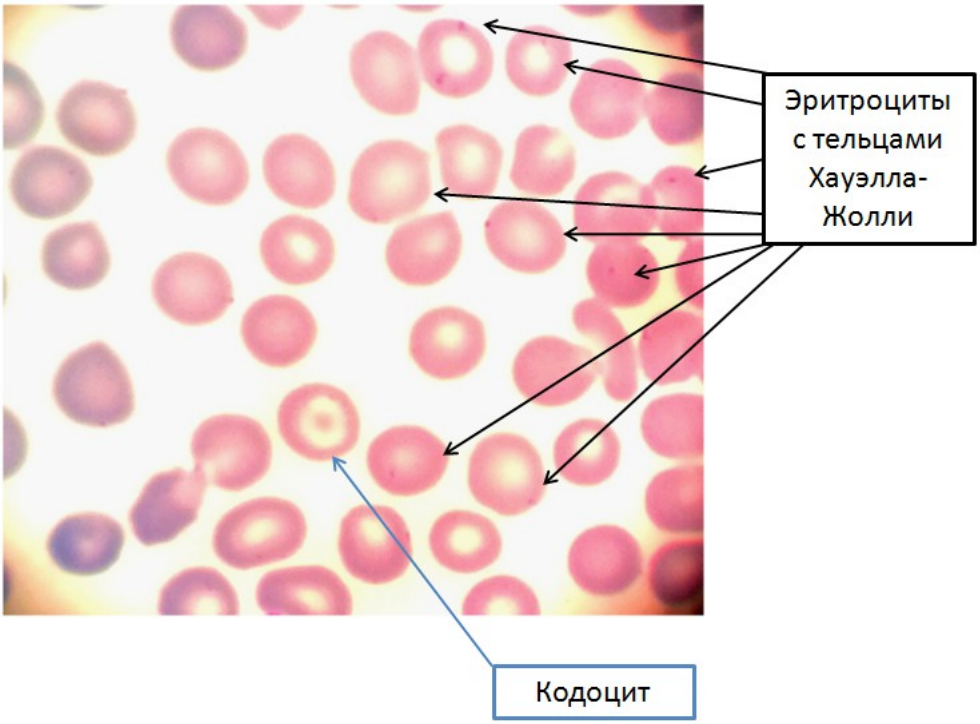


Рис.3.20. Морфологическая картина мазка периферической крови крысы на 100-ые сутки после аспленизации.

Заключение и обсуждение

Анализируя полученные данные, выяснено, что наличие очагов спленоза способствует поддержанию фагоцитарных показателей уже на 30 день после операции. В то время как в раннем послеоперационном периоде после спленэктомии отмечается выраженная депрессия фагоцитоза. По экспериментальным данным, фагоцитарную недостаточность после спленэктомии можно рассматривать как транзиторную – через 100 дней после спленэктомии фагоцитарные показатели близки к норме. Однако, по литературным сведениям, большая вероятность развития постспленэктомического сепсиса приходится на первые шесть недель после операции [148], несмотря, что риск его остается на всю жизнь [92, 156].

Вероятно, полученные данные о соответствии фагоцитарных показателей в группах со спленозом нормальным значениям косвенно говорят о сохранении способности очагов спленоза к синтезу опсонизирующих факторов иммунитета. Имея в виду фагоцитарную дисфункцию после удаления селезенки - очевидно,

что отсутствие участия макрофагов в индуктивной фазе иммунного ответа является одним из факторов для развития сепсиса. По литературным данным [92, 128, 156], наиболее частыми возбудителями молниеносного постспленэктомического сепсиса являются - Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae – комменсалы дыхательных путей. Как правило, первичным очагом такого сепсиса являются легкие (пневмония) или верхние отделы дыхательных путей (гемофильная палочка, менингококки - назофарингит). На наш взгляд, частично это связано с потерей контроля альвеолярных и других тканевых макрофагов над условно-патогенной флорой. Естественные иммунные барьеры ослабевают после спленэктомии, что приводит к увеличению степени транзиторной бактериемии. Поскольку именно периферические иммунные органы играют роль фильтра микроорганизмов, а селезенка является самым крупным из них – возникает фагоцитарная недостаточность, что усугубляет развитие системной воспалительной реакции.

Данные морфологического исследования эритроцитов мазков периферической крови подтверждают несостоятельность неоселезеночной ткани в процессе сортировки и утилизации стареющих, дегенеративных и эритроцитов с патологическими включениями – остатками ядер. Точный этиопатогенез данного явления остается дискутабельным. Так как, в основе его развития возможен механизм нарушения мембранного клиренса данных клеток в несовершенной возобновившейся красной пульпе (стоит заметить, что ее процентное содержание также было снижено в большинстве очагов спленоза по данным морфологического исследования) или же недостаточное количество резидуальной селезеночной ткани.

Гипотетически, такие положительные качества спленоза как поддержка фагоцитарного звена иммунитета при наличии «неоселезеночной» ткани в массе начиная с 10% от долженствующей массы органа – подтверждают наличие гуморальной поддержки иммунокомпетентных клеток. Наиболее вероятно что, иммунные клетки, пролиферирующие в очагах спленоза, вырабатывают тафцин, гамма-интерферон и другие опсонины. Стоит также отметить, что большинство

из этих клеток имеют способность к миграции за счет хемотаксической активности. Данный факт объясняет формирование фолликулов белой пульпы с характерными зонами вокруг мелких артериальных стволов в очагах спленоза на 60-ые сутки после моделирования. Таким образом, паракринные взаимодействия иммунных клеток «неослезеночной» ткани способствуют воссозданию пространственной структуры белой пульпы и возможно поддержание фагоцитарного звена иммунного ответа.

Полученные результаты о развитии нарушений фагоцитоза после спленэктомии можно рассматривать как нарушение индуктивной фазы иммунного ответа, неизбежно ведущее к увеличению частоты и степени транзиторной бактериемии. Данный факт является одним из доказательств необходимости консервативного и максимально органосохраняющего лечения. Также следует полагать, что в клинических случаях находок очагов ДПС желательно их сохранение. Учитывая экспериментальные данные о поддержании фагоцитарных функций при наличии очагов спленоза в настоящее время главной задачей для исследователей и практических хирургов при невозможности сохранения целой селезенки является дальнейшее развитие индуцированного спленоза – аутотрансплантантов, решение о развитии минимизация объема их некроза и сохранение пространственной структуры селезеночной ткани с присущей ей перфузией.

ГЛАВА 4
ПОСЛЕДСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЕЛЕЗЕНКИ У ДЕТЕЙ. ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ ПОССТРАВМАТИЧЕСКИЙ СПЛЕНОЗ

4.1 Структура повреждений селезенки и методы их лечения

Последние данные исследований физиологической роли селезенки диктуют органосохраняющее ведение пациентов с травматическими повреждениями селезенки. На настоящий момент «золотым стандартом» является консервативное лечение любых повреждений селезенки со стабильной гемодинамикой. Лечебная тактика при повреждениях селезенки относится к числу сложных и дискутабельных проблем и остается неоднозначной на протяжении долгого времени. Одной из задач исследования явилось **сравнение структуры патологии и методов лечения регионального центра Детской Хирургии г. Саратова и центрального Научно-Исследовательского Института Неотложной Детской Хирургии и Травматологии г. Москва**.

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 62 детей с повреждениями селезенки, находившихся в Детской Хирургической клиники Клинической Больницы им. С. Р. Миротворцева Саратовского Государственного Медицинского Университета с 1996 по 2012 год. Средний возраст детей составил 9,5 лет и в 85% случаев это были мальчики.

В совокупности всех повреждений селезенки за 16 лет автодорожная травма составила 35%. Преимущественно это был наезд автомобиля на ребенка - 58%, в остальных случаях ребенок являлся пассажиром. Кататравма составила 32,4% от общего числа. Остальную треть представили группы пациентов бытового (6,8%), спортивного (4,8%), школьного (3,2%) и уличного – транспортного не автодорожного (4,8%) и нетранспортного травматизма (13%), в числе последнего и избиения (6,4%) (Рис.4.1).

Сочетанная травма у детей с повреждениями селезенки наблюдалась в 84% случаев. В структуре такой патологии преобладали повреждения мягких тканей,

черепно-мозговая травма отмечена у 53% пациентов – из них 30% тяжелой степени, скелетная травма выявлена в 47% случаях. В 13% случаях отмечалось сопутствующее повреждение почек.

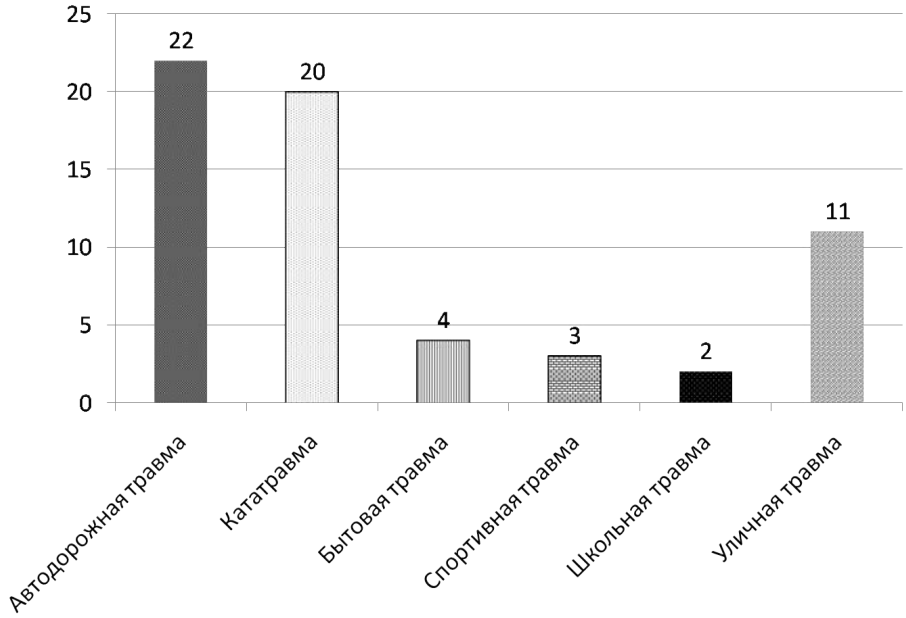


Рис.4.1 Распределение видов травматизма в генезе повреждений селезенки (Саратов, 1996 – 2012гг).

По данным сохранившихся протоколов операций удалось восстановить процентное распределение повреждений селезенки по современной шкале Organ Injury Score, так как последняя стала применяться только в середине 2000 гг. Среди повреждений селезенки преобладали разрывы паренхимы различной глубины (59,6%): I степени (повреждение < 1 см в глубину) – 14,5% (n=9), II степени (разрыв паренхимы 1–3 см в глубину) – 19,3% (n=12), III степени (разрыв более 3 см в глубину) - 14,5% (n=9), IV степени (с обширной деваскуляризацией – чаще несколько разрывов II-III степени) – 11,2% (n=7). Подкапсульные разрывы наблюдались у 11 детей (17,7%). Гематомы I степени встретились в 6,4% случаев (n=4), II и III степеней в 4,8% соответственно (n=3 в каждой группе), IV степени у одного пациента (1,6%). Травма селезенки V степени (размозжение или отрыв от сосудистой ножки) составила 22,5% (n=14).

83,9% повреждений селезенки сопровождались развитием внутрибрюшного кровотечения, геморрагический шок отмечен в 19% случаев.

Ретроспективный анализ методов лечения показал (Рис.4.2), что в целом за последние 16 лет на операционный стол было взято 45 больных (что составило 72,5% от всех поступивших) – из них спленэктомии выполнены у 27 детей (43,5% от всех поступивших). Следует отметить, что причиной удаления селезенки в основном являлся разрыв паренхимы в области ворот с продолжающимся кровотечением или повреждение сосудистой ножки. Период малоинвазивного лечения с диагностической лапароскопией начат с 1995г и более широко стал применим к 2000г. Спленорафия проведена шестерым детям, трем детям гемостаз осуществлен посредством электрокоагуляции и трем с применением пластин «Тахокомб». К 2008 году выполнено 6 лапароскопических вмешательств, которые в только подтверждали остановившееся кровотечение. Консервативная тактика в отношении детей со стабильной гемодинамикой активно начата с 1998 года и с годами её частота увеличилась – за анализируемые годы она проведена 17 больным с травмой селезенки (27,4%).

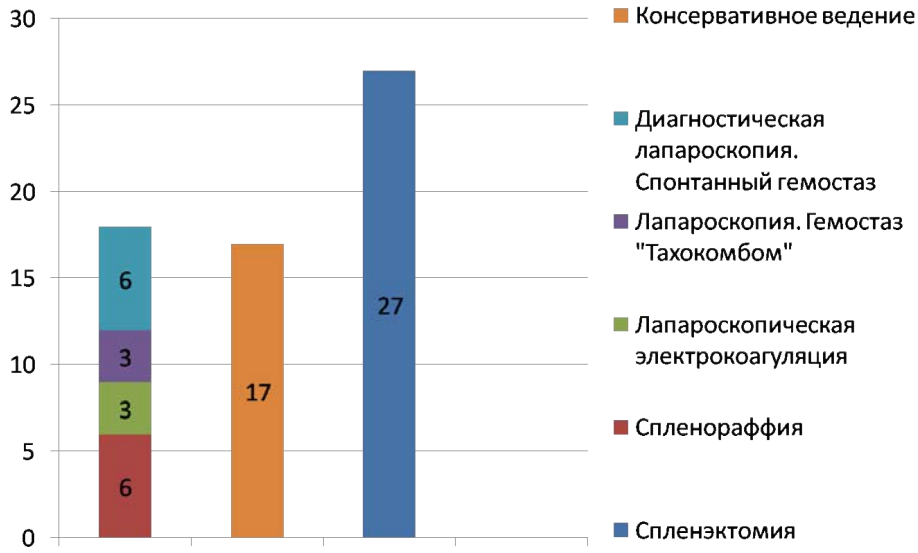


Рис.4.2 Количество детей перенесших различные методы лечения повреждений селезенки (Саратов, 1996 – 2012гг).

Таким образом, в целом за последние десять лет анализируемого периода органосохраняющее лечение выполнено в 78% случаях.

В Научно-исследовательском институте неотложной детской хирургии и травматологии (НИИ НДХиТ) за 2011-2014 годы пролечено 24 ребенка с чрезкапсульными повреждениями селезенки. Средний возраст детей составил 12 лет (квартили 3-17) и в 69% это были мальчики.

Автодорожный травматизм явился причиной повреждений селезенки у 30% анализируемых пациентов. Падение с высоты – 13% случаев. Обращает внимание, что в НИИ НДХиТ концентрируется наиболее тяжелый контингент детской травмы и большинство детей с разрывами селезенки (82,6%), имели сочетанные поражения. Частота сопутствующих повреждений представлена в табл.4.1.

Табл.4.1 Частота сопутствующих повреждений селезенки и других органов (НИИ НДХиТ, Москва, 2011-2014гг).

Варианты травматических сочетаний	**Частота (n)**
Повреждение органов грудной клетки	75% (18)
Черепно-мозговая травма	54% (13)
Скелетная травма (включая повреждения позвоночника)	37,5% (9)
Сопутствующее повреждение органов брюшной полости	45,8% (11)
Повреждение органов забрюшинного пространства	37,5% (9)
Изолированная травма селезенки	8,2% (2)

Учитывая преобладание тяжелого контингента пациентов с сочетанной травмой, в ретроспективном анализе детей с чрезкапсульными разрывами селезенки I-II степени не встретилось. Процентное соотношение данной травмы III, IV и V степеней составило 26,2% (n=6), 13% (n=3) и 60,8% (n=14) соответственно.

Факт кумуляции детей с наиболее тяжелыми травмами, выраженной степени повреждений селезенки и высокой частоты сочетанной травмы **объясняет выбор тактики ведения данных пациентов в НИИ НДХиТ**. Консервативно пролечено четыре ребенка (17%) – три с III степенью повреждения селезенки и один пациент с IV. В двух случаях объем операции ограничивался диагностической лапароскопией с констатацией остановившегося кровотечения, ревизией и санацией брюшной полости. В остальных случаях - 74% (n=17), выполнена открытая спленэктомия без аутотрансплантации селезеночной ткани (конверсия с диагностической лапароскопии в трех случаях).

Таким образом, при сравнении эпидемиологических характеристик пациентов с травматическими повреждениями селезенки у детей и методов их лечения в центральном (НИИ НДХиТ, г. Москва) и региональном (Детская Хирургическая клиника Клинической Больницы им. С. Р. Миротворцева Саратовского Государственного Медицинского Университета) учреждениях здравоохранения выявлено:

1. частота ежегодных поступлений пациентов в НИИ НДХиТ в два раза больше, чем в региональном центре;
2. данные учреждения имеют различный по тяжести спектр пациентов с данной патологией, обуславливающий различный процент органосохраняющего лечения.

4.2 Данные катамнестического обследования пациентов перенесших различные виды лечения повреждений селезенки

4.2.1 Общая характеристика отсроченных результатов лечения повреждений селезенки у детей

В катамнестическом обследовании участвовали 24 ребенка, перенесшие чрезкапсульные повреждения селезенки с развитием внутрибрюшного кровотечения в анамнезе и получившие лечение в вышеназванных учреждениях.

Средний возраст детей на момент травмы селезенки составил 11 лет 4 месяца (в 54% случаев – подростки, в 37,5% дети младшего школьного возраста – табл.4.2). В 83% (n=20) это были мальчики.

Таблица 4.2. Распределение пациентов по возрасту на момент травмы.

Возрастные периоды	**n=24**
Ранний детский возраст (1- 3 лет)	1
Дошкольный возраст (3—7 лет)	1
Младший школьный возраст (7—11 лет)	9
Подростковый возраст (12—18 лет)	13

Соответственно степени тяжести и характеру повреждения селезенки выявлено, что наибольший процент составили травмы органа III и IV степеней согласно Organ Injury Score (табл.4.3).

Таблица 4.3. Распределение пациентов по степени повреждений селезенки согласно Organ Injury Score.

Степень травмы	Количество пациентов	Процентное соотношение
I	3	12,5%
II	5	20,8%
III	6	25%
IV	6	25%
V	4	16,7%

В 59% случаев встретилась сочетанная травма (частота вариантов травматических сочетаний соответствует данным представленным в табл.4.4)

В отношении проведенных методов лечения повреждений селезенки пациенты были распределены следующим образом: пациенты, потребовавшие спленэктомии – n=12 (двум детям выполнена конверсия с лапароскопической операции на лапаротомию, в остальных случаях лапаротомия была основным приемом), после лапароскопического органосохраняющего лечения – 4 пациента (гемостаз пластинами «Тахокомб» в сочетании с электрокоагуляцией - n=3, оментоспленорафия - n=1), и 8 пациентов после консервативного ведения повреждений. Последнее включало строгий постельный режим в течении 3 - 7 дней, гемостатическую терапию – раствор Этамзилата натрия 12,5%, Викасол раствор 1% в течении 5 – 10 дней, анальгетическую терапию (при изолированной травме селезенки - ненаркотические препараты), инфузионную терапию в режиме нормоволемии. Гемотрансфузия проводилась в виде переливания эритроцитарной массы (при уровне гемоглобина периферической крови ниже 80 г/л) и свежезамороженной плазмы (при кровопотери более 30% объема циркулирующей крови). Антибактериальная терапия широкого спектра действия проводилась в течении 5 – 7 дней (выбор химиопрепарата эмпирическим путем, профилактически при закрытых повреждениях).

Средний период времени между перенесенной травмой и настоящим обследованием – полтора года (экстремальные значения – три месяца и восемь лет – табл.4.4).

Таблица 4.4 Срок между травмой селезенки и катамнестическим обследованием.

Временной интервал	Количество пациентов
3-6 мес	5
6 мес – 1 год	6
1-2 года	6
2-3 года	5
Более 3 лет	2

После проведенного отсроченного обследования мы разделили всю совокупность пациентов по наличию сохраненной и резидуальной селезеночной ткани на четыре группы (табл.4.5):

1. после консервативного ведения или органосохраняющих операций - с зажившей селезенкой и с очагами спленоза;
2. перенесшие спленэктомию, без очагов спленоза – полная аспления;
3. после спленэктомии, имеющие очаги спленоза;
4. после консервативного ведения или органосохраняющих операций - с зажившей селезенкой, без спленоза;

Таблица 4.5. Распределение пациентов по наличию сохраненной и резидуальной селезеночной ткани.

Группы пациентов	**Число пациентов**
Сохраненная селезенка, очаги спленоза	7
Спленоз	7
Сохраненная селезенка	5
Аспления	5

Резюмируя вышеизложенное, **определение отношения пациента после повреждения селезенки к одной из выявленных групп является целью катамнестического обследования в отсроченном периоде после лечения.**

Мы полагаем, что знание данного факта в послеоперационном периоде определяет понимание клинической картины и распознавание выраженности синдрома гипоспленизма у детей с асплением, очагами спленоза и возможно с сохраненной зажившей селезенкой. Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии признаков гиперспленизма в группе детей с сохраненной селезенкой и наличием развившихся очагов спленоза.

4.2.2 Результаты анкетирования

Основными задачами анкетирования были систематизация анамнестических данных, определение осведомленности пациентов и их родителей в отношении возможного развития гипоспленизма и рисков постспленэктомического сепсиса, выяснение информации о проведенных профилактических мероприятиях в виде вакцинации от пневмококка, менингококка и гемофильной палочки, определение самочувствия и общего здоровья детей.

По результатам проведенного анкетирования выявлено что, информированность о возможном повышении восприимчивости к инфекционным заболеваниям (в особенности вызываемыми вышеперечисленными возбудителями) детей с удаленной селезенкой и их родителей составила 25% (n=3).

Родители детей с сохраненной селезенкой в 16% (n=2) случаях убеждены в отсутствии повышенных рисков инфекции, в остальных 84% случаев внимание на данный факт не было акцентировано.

Согласно предоставленным данным о прививках детей при поступлении от пневмококка вакцинирован только один ребенок – трех лет, так как он был включен иммунизацию по новому Национальному Календарю Иммунопрофилактики 2014г. Однако вакцинация ему проведена однократно (без необходимых ревакцинаций). Остальные 23 ребенка не были привиты ни к одному из возбудителей связанных с риском постспленэктомической инфекции. Отсутствие плановой вакцинации во многом обусловлено рекомендациями Национального прививочного календаря о проведении иммунизации против менингококка только в эпидемиологически опасных зонах, а против гемофильной палочки – детям из группы риска с врожденными иммунодефицитами, больным приобретенными формами иммунодефицита (ВИЧ), находящимся на иммуносупрессорной терапии [29]. По экстренным показаниям, после спленэктомии вакцинация в нашей стране не проводится в связи с отсутствием данных стандартов.

Использование антибактериальных препаратов в профилактических целях после спленэктомии не предлагается российскими детскими врачами. Самостоятельно профилактически при повышении температуры тела выше 38º С родители давали ребенка антибактериальные препараты (Амоксиклав) только в одном случае, остальные дети получали их только по рекомендации врача при уставленном диагнозе (чаще осложненные формы ОРЗ).

Периодические боли в животе наблюдались у четырех детей после спленэктомии (средний срок 6±2 месяцев). Данные дети являлись реконвалесцентами тяжелых сопутствующих повреждений, в двух случаях клинически проявлялись признаки спаечной болезни в виде боли в животе спастического характера при задержке стула от двух до четырех дней. Дети после консервативного и органосохраняющего лечения на боль в животе жалоб не предъявляли. По данным статистического опроса 228 пациентов [94], перенесших спленэктомию в средний срок 5 лет (±3 года), боль в животе после консервативного лечения изолированного повреждения селезенки длящаяся более четырех недель с момента травмы была нехарактерным признаком.

Что касаемо общего самочувствия детей – наиболее частыми жалобами были признаки астеновегетативного синдрома – четверо детей (33%) после спленэктомии указывали на длительную слабость и быструю утомляемость, частые головные боли. Данные жалобы также отмечались у двоих детей после консервативного лечения разрывов селезенки. В одном случае из-за выраженного астеновегетативного синдрома и ухудшения переносимости физической нагрузки ребенок после спленэктомии по поводу изолированного повреждения селезенки был вынужден отказаться от спортивной секции и в течение 3месяцев после операции находился на домашнем обучении. Двоим детям после сочетанной множественной травмы и спленэктомии установлена инвалидность I и II группы.

Таким образом, анкетирование пациентов показало, что только четверть пациентов после спленэктомии были осведомлены о повышенных рисках развития постспленэктомического сепсиса. Тогда как при сохранении органа в большинстве случаев данный факт не обсуждался между врачом и пациентом

(его родителями). Профилактические мероприятия, в виде вакцинации от наиболее частых возбудителей отягощенной гипоспленической инфекции, ни у одного из пациентов не были проведены в полном объеме.

4.2.3 Общая характеристика диссеминированного спленоза у детей после травмы селезенки

По результатам катамнестического обследования выявлено, что частота развития диссеминированного спленоза после чрезкапсульных повреждений селезенки – 58% (n=14). Полученное значение согласуется с литературными данными о том, что частота посттравматического спленоза в клинической практике составляет от 30 до 80% [30, 72, 96].

В отношении зависимости частоты спленоза и возраста на момент травмы и диссеминации селезеночной пульпы выявлена слабая положительная корреляция (r = 0,17; Рис.4.3).

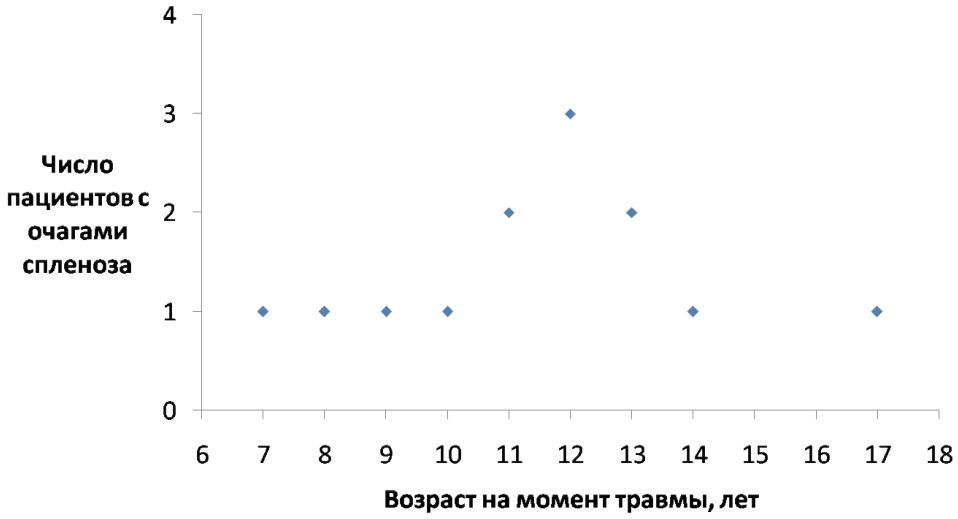


Рис.4.3 Частота развития спленоза в определенных возрастных группах

Учитывая некоторые экспериментальные данные о лучшей приживаемости селезеночной ткани в раннем возрасте [160], возможно в подростковом периоде в связи с активным процессом роста вероятность развития спленоза выше. Но

также нельзя не учитывать тот простой факт, что частота травмы селезенки достигает пика у пациентов именно данной возрастной группы.

Анализ отношения сроков с момента травмы до катамнестического обследования и частоты спленоза, показал явную отрицательную корреляцию (r = - 0,5, p>0,05) (Рис.4.4). Данный факт подтверждает отсутствие возникновения очагов спленоза через отсроченный период после повреждения органа.

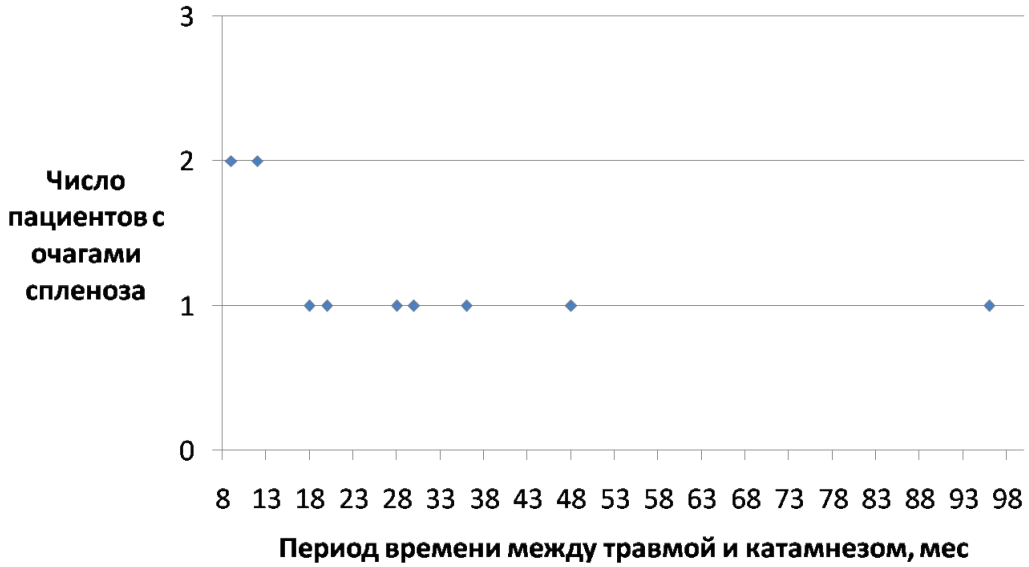


Рис.4.4 Частота выявления очагов спленоза на разных сроках после повреждения селезенки, мес.

При изучении влияния степени разрыва селезенки на частоту развития спленоза выяснено, что наибольшая встречаемость очагов была у пациентов после повреждений III степени (42,8%), чуть меньше с II и IV(по 21,4% соответственно; Рис. 4.5).

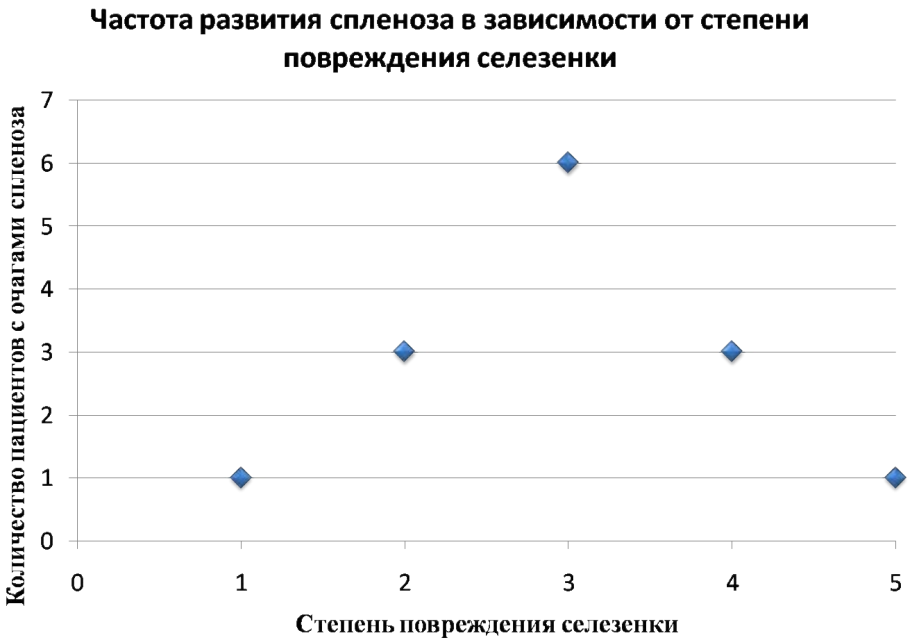


Рис.4.5. Взаимосвязь степени разрыва селезенки и частоты развития спленоза

В целом между данными признаками при статистическом анализе связи не выявлено (коэффициент корреляции (r) равен 0.000). Наименьшая частота встречаемости спленоза при крайних степенях повреждения, вероятно, связана с малым объемом диссеминации селезеночной ткани при неглубоком разрыве I степени и в случае отрыва селезенки от сосудистой ножки при V степени.

Развитие спленоза при сохраненной селезенке – встретилось в 29 % случаев от общего числа пациентов (50% от числа пациентов со спленозом). Данное явление, по-видимому, иллюстрирует отсутствие статического гуморального влияния первичной селезенки на диссеминированные клетки предшественники очагов спленоза. Одновременное наличие очагов спленоза и зажившей основной селезенки может стать дискуссионной проблемой при развитии таких осложнений спленоза как боль, гастроинтестинальное кровотечение, кишечная непроходимость. В мировой литературе нет данных о тактике ведения пациента в данных случаях. Возможно, следует исходить из оценки состояния зажившей селезенки, степени гипоспленизма и возможности реимплантации или удаления очагов спленоза.

По вероятной этиологии детей без очагов спленоза мы разделили на две подгруппы – без достаточной степени кровотечения без вымывания пульпы (неглубокие разрывы или отрыв от сосудистой ножки) – разрыв I степени 20%, IV и V степеней – по 30% соответственно и наиболее тяжелые с сочетанной патологией - 50%. Во второй подгруппе при выраженном распространении селезеночной пульпы очаги спленоза вероятно не развиваются в силу недостаточности анаболических процессов и, возможно, повергаются лизису.

4.2.4 Данные визуализирующих методов диагностики.

Для визуализации очагов спленоза и структурно-функциональной оценки сохраненной селезенки всем пациентам выполнены УЗИ органов брюшной полости и малого таза и статическая сцинтиграфия печени и селезенки с технефитом Tc_{99}. Ультрасонографическое исследование использовалось как скрининговый метод визуализации очагов спленоза, структурных особенностей, наличия сопутствующей патологии внутренних органов. Тогда как статическая сцинтиграфия являлась селективным методом выявления очагов спленоза и определения возможного рубцового процесса в ткани сохраненной селезенки. В сравнении данных методов, выяснено, что ультразвуковое исследование позволяет определить наличие очагов спленоза в брюшной полости только в 35,7% случаев выявленных по данным статической сцинтиграфии. Что позволяет выделить последний метод исследования как более точный и селективный. Однако метод сцинтиграфии не позволяет отличать вновь возникшие у ворот органа очага спленоза от существовавших добавочных селезенок в группе пациентов с сохраненной консервативным путем селезенкой. Однако также стоит заметить, что практической значимости данное различие не имеет.

Всего у четырнадцати пациентов (семь после спленэктомии и семь после органосохраняющего лечения) найдено 16 очагов спленоза – у двоих пациентов обнаружено по два очага резидуальной селезеночной ткани. У одного пациента после консервативного лечения разрыва селезенки II степени в воротах сохраненного органа найдено два очага селезеночной ткани (взяты в расчет как

очаги спленоза), которые, несмотря на отсутствие ультразвуковых признаков их присутствия до операции, нельзя с полной уверенностью отличить от добавочных селезенок.

По данным сцинтиграфии наибольшее число очагов спленоза обнаружено в проекции большого сальника – 7 (43,7%), в ложе удаленной селезенки (левый боковой канал) найдено четыре очага спленоза (25%). У пациентов с сохраненной селезенкой пять очагов спленоза (31,3%) визуализировались в непосредственной близости от органа (ворота или левый боковой канал). У пациентов после органосохраняющего лечения данная локализация очагов спленоза преобладает, вероятно, в силу ограничения распространения селезеночной пульпы формирующейся периспленической гематомой (Рис.4.6).

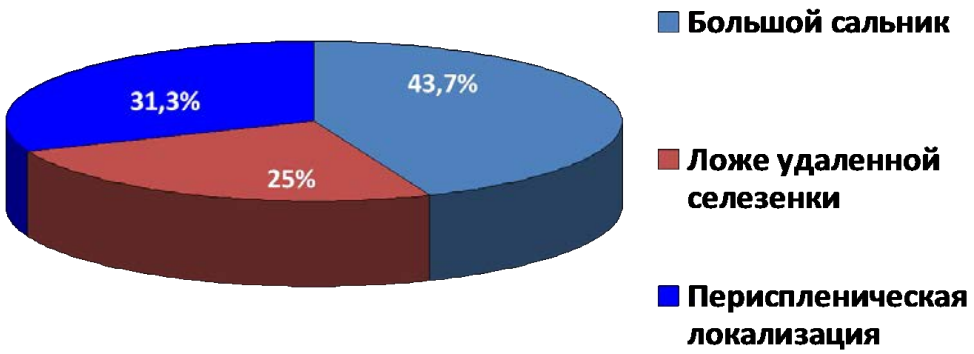


Рис.4.6. Локализация очагов спленоза у пациентов после спленэктомии и органосохраняющего лечения травмы селезенки.

Практически все очаги спленоза были неправильной округлой формы. Диаметры данных образований варьировали от 6мм до 36мм. Средний диаметр – 15,8мм (Me =15, m=1,86). Взаимосвязь диаметров очагов спленоза и сроков с момента травмы селезенки отражена на Рис.4.7 (r = -0,056, слабая обратная связь).

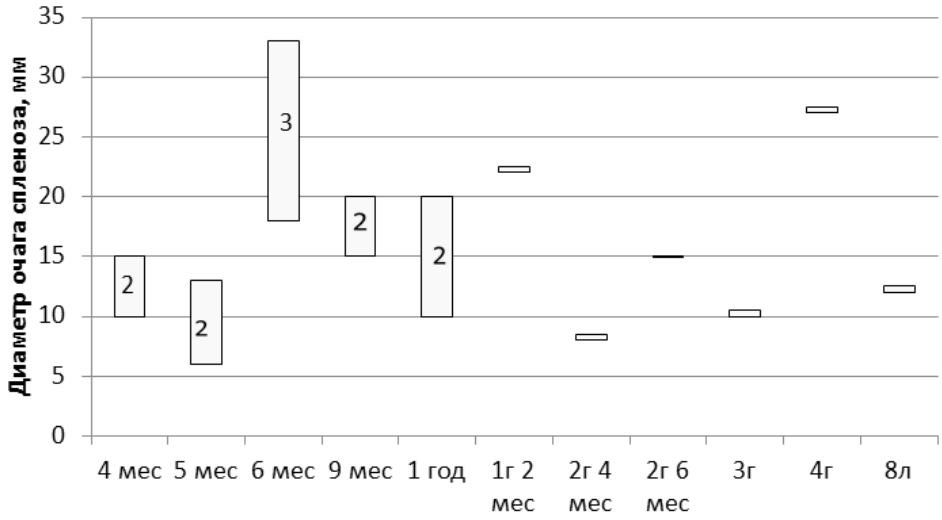


Рис.4.7 Зависимость диаметров очагов спленоза и сроков с момента травмы селезенки (цифрами на столбиках указано количество очагов спленоза из данного диапазона размеров, на данном сроке).

В отношении структурных изменений в зажившей селезенке после органосохраняющих методов лечения при статической сцинтиграфии неравномерное распределение и выраженные рубцово-измененные участки снижения включения радиофармпрепарата выявлены в трех из двенадцати случаев – один пациент после лапароскопической спленорафии (IV степень разрыва), один после лапароскопического гемостаза пластинами «Тахокомб» (III степень разрыва) и один после консервативного ведения (III степень разрыва). Последний пациент также наряду с перечисленными изменениями имел посттравматическую кисту (по данным УЗИ многокамерную) размерами 27х22мм.

4.2.5 Характеристика пациентов с полной послеоперационной асплений

Детям данной группы спленэктомия выполнена в связи с тяжелой степенью повреждений селезенки и продолжающимся кровотечением. В 60% случаев отмечалась V степень, в остальных – IV. Средний срок от момента травмы составил 9,8 месяцев (интервал от пяти месяцев до двух лет).

Все дети имели проявления синдрома послеоперационного гипоспленизма в разной степени выраженности. В 60% случаев у пациентов отмечался тромбоцитоз (средние значения $503x10^9$/л). При подсчете лейкоцитарной формулы, у всех детей выявлена относительная нейтропения. Абсолютное количество нейтрофильных лейкоцитов было снижено у двоих – среднее число нейтрофилов - 1,76/мкл (квартили 1,3-2,3).

Показатели иммунограмм данных пациентов по сравнению с пациентами других групп имели самые выраженные нарушения (Рис.4.8) . У четырех из пяти аспленированных детей (80%) отмечалось увеличение абсолютного и относительного числа В-лимфоцитов (CD19+), клеток играющих основную роль в продукции иммуноглобулинов. Несмотря на это в 60% случаев у этих пациентов наблюдалось снижение уровня сывороточного IgM и в одном случае IgG. В 80% наблюдений у пациентов без какой-либо селезеночной ткани выявлено низкое содержание Т-лимфоцитов – хелперов (CD3+CD4+) и натуральных киллеров (CD3+CD16+) и цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) в периферической крови. Механизм данного явления, вероятно, связан с взаимными иммуномедиаторными влияниями, так как Т-лимфоциты развиваются в тимусе, не в селезенке. Увеличение же абсолютного числа В-лимфоцитов в периферической крови гипотетически можно объяснить двумя путями - удалением селезенки как основного органа локализации данных популяций лимфоцитов, или же влиянием сниженного количества Т-хелперов по типу обратной связи (чем меньше активирующих Т-хелперов, тем больше В-лимфоцитов и меньше активных плазмоцитов). Последняя гипотеза также имеет подтверждение в низком уровне сывороточных IgM, IgG. Также за счет снижения

количества Т-хелперов, вероятно, уменьшается уровень гамма-интерферона активирующего фагоциты и натуральные киллеры.

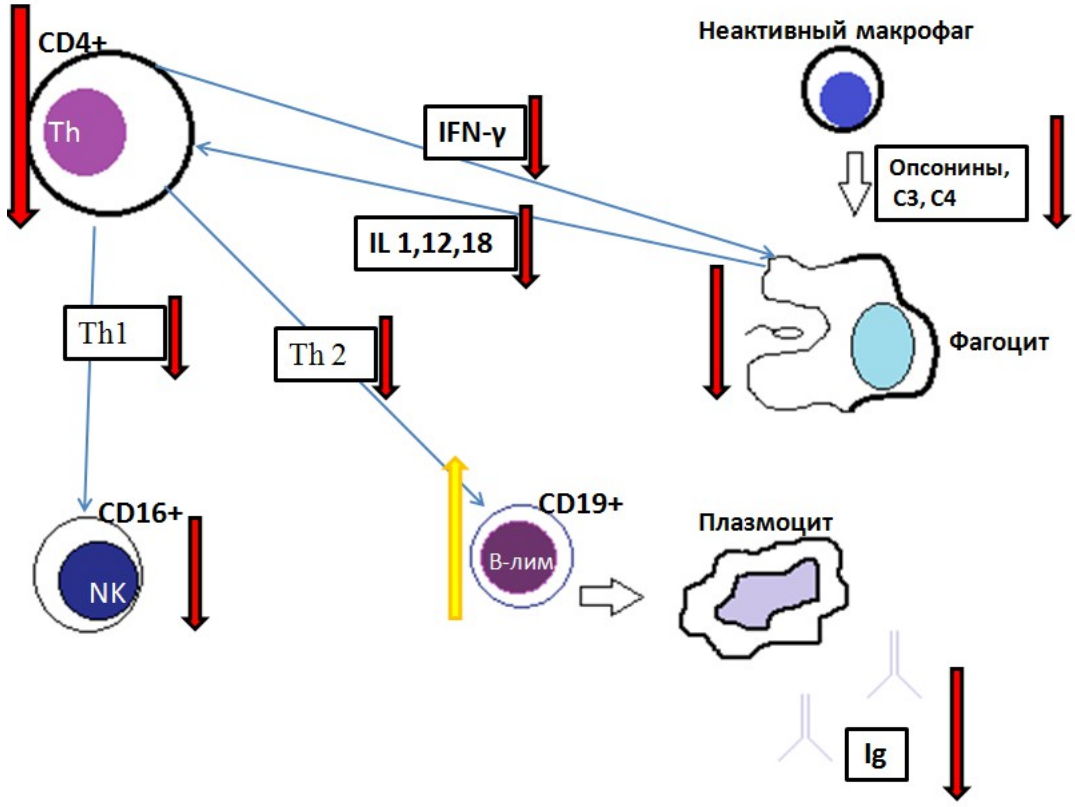


Рис.4.8 Схематическое изображение изменений показателей иммунного ответа у пациентов с послеоперационной асплением.

Помимо нарушений в механизме приобретенного иммунного ответа у всех пациентов имели место нарушения неспецифического ответа. У всех детей отмечалось снижение практически всех фагоцитарных показателей. Фагоцитарный индекс не достигал нормальных значений ни у одного из пациентов данной группы. Фагоцитарное число у двоих детей было ниже референсных значений, у остальных – на нижней границе нормы. Абсолютное количество активных фагоцитов достигало нормальных цифр только в двух случаях.

В отношении показателей гуморального неспецифического иммунитета следует отметить, что уровни C_3 и C_4 компонентов комплемента были снижены у двоих из пяти пациентов.

Морфологическое исследование эритроцитов показало наличие дегенеративных форм эритроцитов у всех пациентов данной группы. Эритроциты с включениями в виде телец Хауэлла-Жолли отмечались у всех пациентов. У четырех детей мишеневидные эритроциты встречались в количестве 3-4:1000, у одного – 8:1000. Также в 100% случаях определено наличие единичных сферо- и макроцитов.

Приводим результаты катамнестического клинического обследования ребенка перенесшего тотальную спленэктомию с развитием выраженного синдрома гипоспленизма в послеоперационном периоде.

Клинический пример

Мальчик, 8 лет – перенес падение с дерева (около трех метров высотой) – получил закрытую травму живота. Поступил в хирургическое отделение с признаками геморрагического шока. При ревизии органов брюшной полости выявлен полный отрыв селезенки от сосудистой ножки, гемоперитонеум в объеме одного литра крови – выполнена спленэктомия без аутотрансплантации. При проведении катамнестического обследования, спустя 5 месяцев после травмы, мальчик предъявлял жалобы на выраженную слабость, периодические боли в животе, задержки стула до трех дней. Родители ребенка отмечали, что развитие признаков астеновегетативного синдрома после повреждения и операции вынудило ребенка прекратить занятия в спортивной секции и провести три месяца на домашнем обучении. Так же за данный период со слов родителей мальчик дважды перенес острую респираторную вирусную инфекцию.

По результатам выполненной статической гепатоспленосцинтиграфии данных за наличие очагов резидуальной селезеночной ткани не выявлено (Рис.4.9).

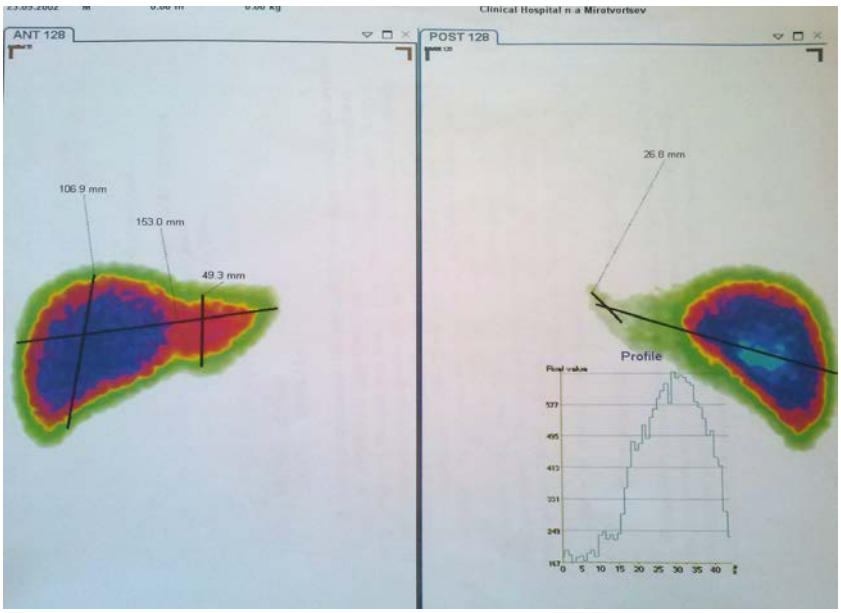


Рис. 4.9. Отсутствие резидуальной селезеночной ткани на сцинтиграмме пациента Ш.

В общем анализе крови из патологических данных на момент обследования обнаружена только относительная нейтропения – 29,5%. Тогда как в иммунограмме выявлено снижение абсолютного и относительного количества Т-хелперов - CD4+ - 677/мкл; 23% (референсные значения - 700-1100; 33-40%) и абсолютный В-лимфоцитоз – 850/мкл (норма 300-500). Фагоцитарная дисфункция включала – снижение фагоцитарного индекса до 53% (норма 65-95%) и фагоцитарного числа до 2,8 (в норме 4-9). Нарушения гуморального иммунитета проявлялись снижением уровня IgM до 0,45г/л (референсный интервал 0,61-1,43г/л).

При морфологическом исследовании эритроцитов периферической крови обнаружены единичные эритроциты с тельцами Хауэлла – Жолли, макроциты, сфероциты и мишеневидные эритроциты в количестве 8:1000 (Рис.4.10).

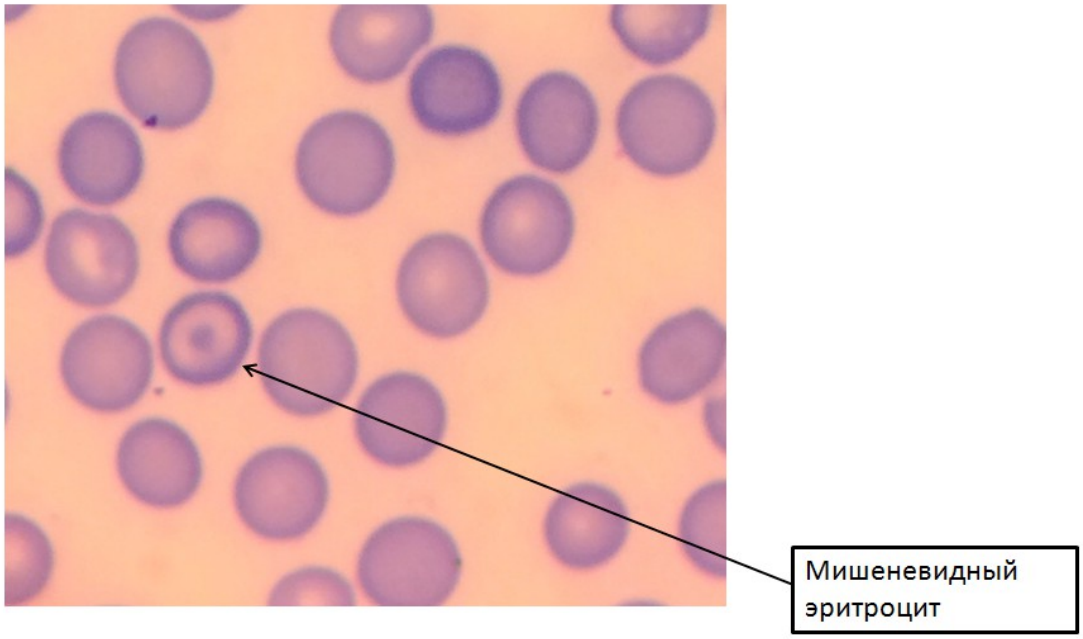


Рис.4.10 Мишеневидный эритроцит (кодоцит) в мазке периферической крови пациента Ш., 8 лет.

Таким образом, дети из данной группы имели наиболее выраженные изменения в иммунограммах и эритроцитограммах. Лабораторные признаки послеоперационного гипоспленизма выявлены у всех детей, тогда как клинические симптомы в виде астеновегетативного синдрома в большинстве случаев не отмечались.

4.2.6 Характеристика пациентов с сохраненной селезенкой

Пациентами данной группы были дети после консервативного ведения (n=7) или органосохраняющих операций (n=5) - с зажившей селезенкой и с очагами спленоза (n=7) или без них (n=5).

Систематический анализ отечественной литературы за последние десять лет [1, 18, 31, 33], показал относительно малое внимание к определению значимости обнаружения очагов спленоза возникших в посттравматическом периоде у пациентов с сохраненной селезенкой, а также взаимосвязи возможных посттравматических рубцовых изменений органа и степени гипоспленизма. По данным Benya E.C., Bulas D.I., Eichelberger M.R., et all [43], сроки заживления селезенки при консервативном лечении зависят от степени повреждения (по шкале Organ Injury Score) и соответствуют в среднем четырем месяцам при повреждении селезенки I, II степени, шести месяцам при III степени и 11 месяцам при IV. По результатам некоторых клинических исследований период структурно-функционального восстановления селезенки после разрыва IV степени варьирует от восьми [128] до 11 месяцев [78]. Однако данных о функциональности зажившего органа в проведенных исследованиях не найдено.

По ретроспективным данным пациентов, участвующих в катамнестическом обследовании, выяснено, что в группах с сохраненной селезенкой 33,3 % были пациенты перенесшие III степень разрыва органа; пациенты с I и II степенью повреждений составили 50% (по 25% соответственно) и пациенты с IV степенью - 16,7%. Средний срок с момента травмы - 14,5 месяцев (интервал четыре месяца – три года).

По данным статической сцинтиграфии у троих пациентов с сохраненной селезенкой в отдаленном периоде (у двоих детей после двух с половиной лет и у одного через полгода) отмечались рубцовые изменения органа. Эти дети изначально имели повреждения селезенки III и IV степени (n = 2 и n = 1, соответственно). Однако выраженный синдром гипоспленизма (включающий иммунные расстройства, наличие дегенеративных и аномальных форм эритроцитов в периферической крови, тромбоцитоз и астеновегетативный

синдром) имел место только у одного из этих детей, перенесшего повреждение селезенки IV степени.

В большинстве случаев показатели общего анализа крови в данных группах были в пределах референсных значений. По данным иммунограмм значимых нарушений клеточного иммунитета в данной группе (за исключением ребенка с полным синдромом гипоспленизма) не выявлено. В 25% случаев отмечалось увеличение уровня C_3 компонента комплемента (у пациентов с выраженным рубцеванием селезенки) и в 16,7% случаев снижение уровня IgM. Фагоцитарные показатели в 91,7% случаев были в пределах нормы, хотя у пациентов с рубцовыми процессами в двух случаях находились на нижней границе нормы и в одном случае отмечалась фагоцитарная дисфункция по всем определяемым показателям. Морфологическое исследование эритроцитов в данных группах только в одном случае подтвердило наличие телец Хауэлла – Жолли, единичные сфероциты и в двух случаях обнаружено превышающее нормальные значения количество мишеневидных эритроцитов - 6:1000.

Единственный пациент из группы с сохраненной селезенкой, который имел все признаки синдрома гипоспленизма на момент катамнестического обследования (спустя два года и шесть месяцев с момента травмы), знаменателен также тем, что в относительно ранний послеоперационный период перенес менингококковую септицемию. В литературе описаны случаи повторного развития постспленэктомической инфекции после выздоровления от нее [78], однако описаний случаев ее возникновения в период заживления селезенки не найдено.

Приводим **клинический пример** развившегося менингококкового «постспленэктомического» сепсиса у ребенка с сохраненной селезенкой в период ее заживления.

Девочка 13 лет, 17.07.2011 получила травму после падения с ударом левой половины живота на выступающую часть автомобиля (фаркоп) - была госпитализирована в ДГКБ г. Москвы с диагнозом "Разрыв селезенки. Внутрибрюшное кровотечение. Острая постгеморрагическая анемия II степени".

Проведена диагностическая лапароскопия, ревизия органов брюшной полости - выявлено повреждение селезенки соответствующее IV степени (Organ Injury Score). Учитывая продолжающееся кровотечение, выполнена лапароскопическая оментоспленопексия, санация, дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде девочка получала антибактериальную, инфузионную, гемостатическую и анальгетическую терапию с положительным эффектом. На 24 день после операции по данным УЗИ - селезенка с неровными контурами, в нижней трети ее визуализировалось гипоэхогенное образование размерами 14х12мм – прядь сальника, отмечалось неоднородность паренхимы. Девочка выписана в удовлетворительном состоянии домой на 30 сутки. Вакцинация против пневмококка, менингококка и гемофильной палочки не проводилась.

Менее чем через полгода в январе 2012 г. на фоне минимальных контактов и полного благополучия у ребенка внезапно появилась лихорадка до 40ºС, многократная рвота, позже появилась сыпь по всему кожному покрову - девочка была госпитализирована в Инфекционную клиническую больницу №2 г. Москва. В последующем был подтвержден диагноз – Основной: Менингококковая инфекция гр. С, генерализованная форма (менингоэнцефалит, менингококцемия), тяжелое течение. Осложнение: Правосторонний гемипарез. Цереброастенический синдром. Парез мочевого пузыря. В течение 22 дней девочка получала соответствующее лечение с положительным эффектом. Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение невролога по месту жительства.

Впоследствии наблюдалась в отделении неврологии ФГБНУ Научного Центра Здоровья Детей с диагнозом "Последствие нейроинфекции (менингоэнцефалит, менингококцемия от января 2012 года). Цереброастенический синдром. Правосторонний гемисиндром. Полуптоз OD. Синдром вегетативной дисфункции, головные боли напряжения. Парциальный дефицит когнитивных функция. Дислексия, дисграфия". Отмечались жалобы на

снижение памяти, внимания, эпизодическое повышение артериального давления до 160/80 головные боли 2-3 раза в неделю, провоцирующиеся стрессами, нагрузкой в школе и сопровождающиеся тошнотой, редко рвотой. На МРТ головного мозга зоны слабо выраженного перивентрикулярного лейкоареоза. Девочка периодически получает курсы ноотропной, симптоматической терапии.

В срок два с половиной года после травмы и два года после перенесенной нейроинфекции девочка обследована в НИИ Детской Хирургии НЦЗД на предмет гипоспленизма. По данным УЗИ органов брюшной полости - селезенка размерами 95 х 45мм, без особенностей. С целью определения объема функционально-активной ткани и возможного наличия очагов спленоза выполнена статическая гепатоспленосцинтиграфия (Рис.4.11): селезенка 111 х 52мм, по задней проекции распределение радиофармпрепарата неравномерное – в центре органа имеется зона малоактивной паренхимы, контуры селезенки неровные; данных за наличие очагов спленоза в пределах брюшной полости не получено.

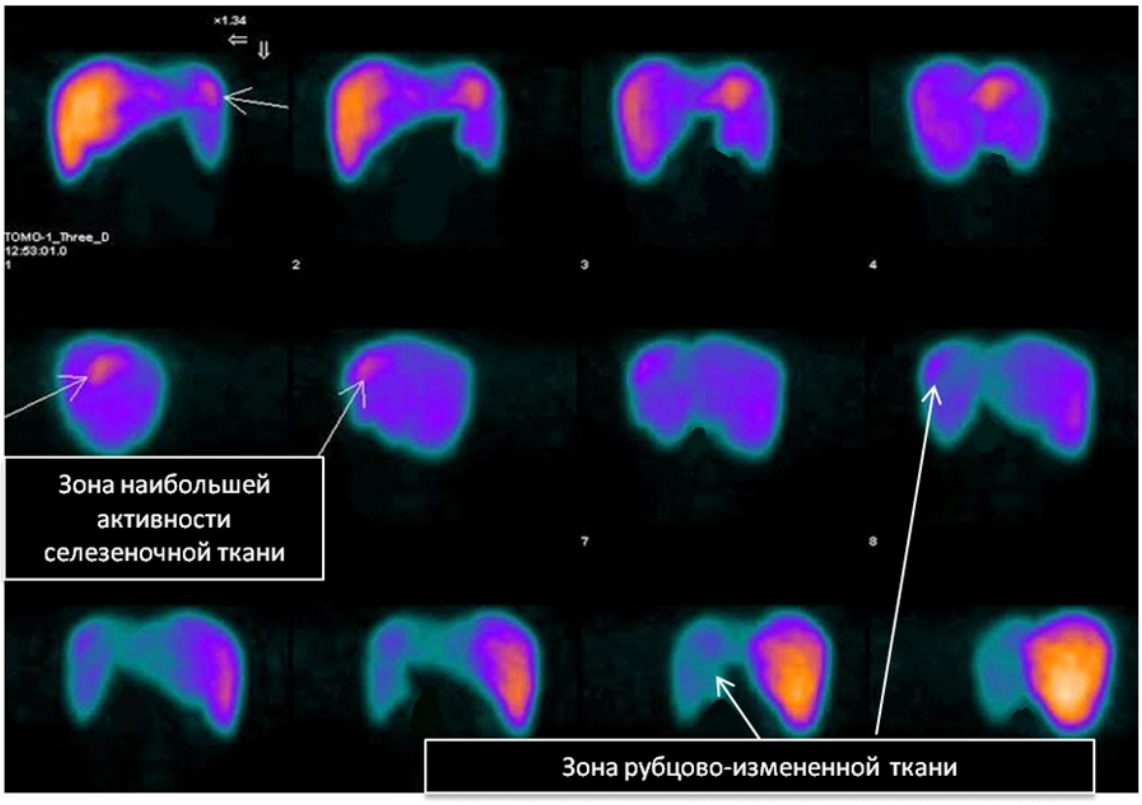


Рис.4.11. Данные статической гепатоспленосцинтиграфии пациента с рубцово-атрофическими изменениями селезенки после ее травматического повреждения.

В период госпитализации в общем анализе крови из патологических признаков отмечалась относительная и абсолютная нейтропения (Рис.4.12).

Показатель	Значение	Норма	Ед. изм.
HGB	132	120 - 155	г/л
WBC	4,66	5,6 - 11,5	10^9/л
RBC	4,73	4,1 - 5,1	10^12/л
HCT	39,8	36 - 46	%
MCV	84,1	78 - 96	фл
MCH	27,9	25 - 35	пг
MCHC	332	310 - 370	г/л
PLT	220	150 - 440	10^9/л
Нейтрофилы %	**27,9**	**43 - 65**	**%**
Лимфоциты %	54,5	29 - 45	%
Моноциты %	6,7	3 - 9	%
Эозинофилы %	10,7	1 - 5	%
Базофилы %	0,2	0 - 0,5	%
Нейтрофилы	**1,3**	**1,8 - 7,7**	10^9/л
Лимфоциты	2,54	1,5 - 6,5	10^9/л
Моноциты	**0,31**	**0,38 - 1,26**	10^9/л
Эозинофилы	0,5	0,1 - 0,6	10^9/л
Базофилы	0,01	0,04 - 0,2	10^9/л
Незрелые гранулоциты	0	<0,05	10^9/л
Незрелые гранулоциты %	0	<1	%
RDW-CV	13	12 - 15	%
СОЭ	2	2 - 20	мм/час

Рис.4.12. Общий анализ крови пациента с рубцово-атрофическими изменениями селезенки после ее травматического повреждения.

Показатель	Значение	Норма	Ед. изм.
CD16+56+ (NK), абс	569	129 - 557	/мкл
CD3+CD8+ (Т-цит.), %	34,8	27 - 35	%
CD19+ (В-лимфоциты), абс	295	300 - 500	/мкл
Общий уровень Т-лимфоцитов	2,54	2 - 2,7	10^9/л
CD4/CD8 (хелперы/цит)	1	1,1 - 1,4	
CD3+CD4+ (Т-хелперы), абс	861	700 - 1 100	/мкл
CD3+ (зрелые Т-лф), абс	1 676	1 400 - 2 000	/мкл
CD3+ (зрелые Т-лф), %	66	66 - 76	%
CD3+HLA-DR+(акт. Т-лф), %	5,2	0 - 10	%
CD16+56+ (NK), %	22,4	9,9 - 22,9	%
CD3+CD8+ (Т-цит..), абс	884	600 - 900	/мкл
HLA-DR, абс	335	300 - 500	/мкл
CD3+CD16+56+ (TNK), %	1,6	0 - 10	%
CD3+CD4+ (Т-хелперы), %	33,9	33 - 41	%
HLA-DR, %	13,2	12 - 22	%
CD19+ (В-лимфоциты), %	11,6	12 - 22	%

Рис.4.13. Данные иммунограммы пациента с рубцово-атрофическими изменениями селезенки после ее травматического повреждения

В иммунограмме обнаружено увеличение абсолютного количества лимфоцитов – натуральных киллеров (CD16+56+) и незначительное снижение абсолютного и относительного числа В-лимфоцитов (CD19+), а также увеличение уровня C_3 компонента комплемента (Рис.13). Однако в анализе фагоцитарных показателей отмечалось снижение фагоцитарного числа (количество поглощенных микробных частиц) до 4 (норма 5-10), фагоцитарного индекса (относительное количество участвующих в фагоцитозе лейкоцитов) до 56% (норма — 65-95%) и снижение абсолютного количества активных фагоцитов до 0,76 $x10^9$ (норма — 1,6-5,0$x10^9$ в 1 л крови). Таким образом, констатирована гипофункция по фагоцитарному звену иммунитета. При морфологическом исследовании эритроцитов выявлен анизоцитоз – единичные сферо- и макроциты, мишеневидные эритроциты в количестве 6:1000 и наличие телец Хауэлла-Жолли.

Учитывая полученные результаты исследований, выставлен диагноз – Основной: Гипоспленизм. Состояние после травмы селезенки. Состояние после диагностической лапароскопии (17.07.11). Сопутствующий: Последствия перенесенной менингококковой нейроинфекции.

Ребенок осмотрен иммунологом – рекомендована последовательная вакцинация от гемофильной палочки, пневмококка, менингококка (четырехвалентная вакцина Menactra, так как перенесенная менингококковая инфекция только одного серотипа - группы С).

По данным иностранной литературы [161], явления гипоспленизма могут возникать и при неповрежденной селезенке – гастроинтестинальных, гепатобилиарных, гематологических или эндокринных заболеваниях. В отношении генеза инфекционной патологии в целом И.В. Давыдовский рассуждал - «Внешние факторы сами по себе не создают в организме специфических изменений. Но последние возникнут, когда внешний фактор найдет себе специфическое отражение во внутренней среде организма» [12]. Безусловно, травма селезенки является специфическим отражением на иммунной

системе организма. Учитывая инструментально-лабораторные данные в конкретно наблюдаемом случае – можно говорить о посттравматической рубцово-атрофической деформации селезенки и наличии иммунодефицита по фагоцитарному звену.

В плане профилактических мероприятий считается [161], что необходимости вакцинации при органосохраняющем лечении травмы селезенки нет. Нами определено, что в проведении профилактических мер необходим дифференциальный подход, учитывая степень подтверждения селезенки и результат ее восстановления. Таким образом, значение профилактических мероприятий в период регенерации селезенки требует дальнейшего изучения и детализации.

Из 12 пациентов с сохраненной селезенкой у семи отмечалось развитие очагов спленоза (у двух детей по два очага). Необходимо отметить что, изменения в иммунограммах в большей степени коррелировали с состоянием селезеночной ткани основного органа.

Представляем **результаты клинического наблюдения** через шесть месяцев после органосохраняющего лечения повреждения селезенки третьей степени. Мальчик С., 12 лет упал с турника на левый бок – получил травму. Выполнена диагностическая лапароскопия – констатирован разрыв селезенки III степени, организовавшаяся периспленическая гематома, остановившееся кровотечение, объем гемоперитонеума около 500мл. При катамнестическом обследовании спустя полгода с момента травмы на сцинтиграмме выявлено (Рис.4.14) – клиновидное выбухание селезеночной ткани в проекции средне-нижней части переднего края селезенки (развитие спленоза в организовавшейся гематоме), а также неравномерное включение радиофармпрепарата в ткань органа с округлым дефектом включения в средней части органа диаметром около 25мм (киста, подтвержденная также данными УЗИ).

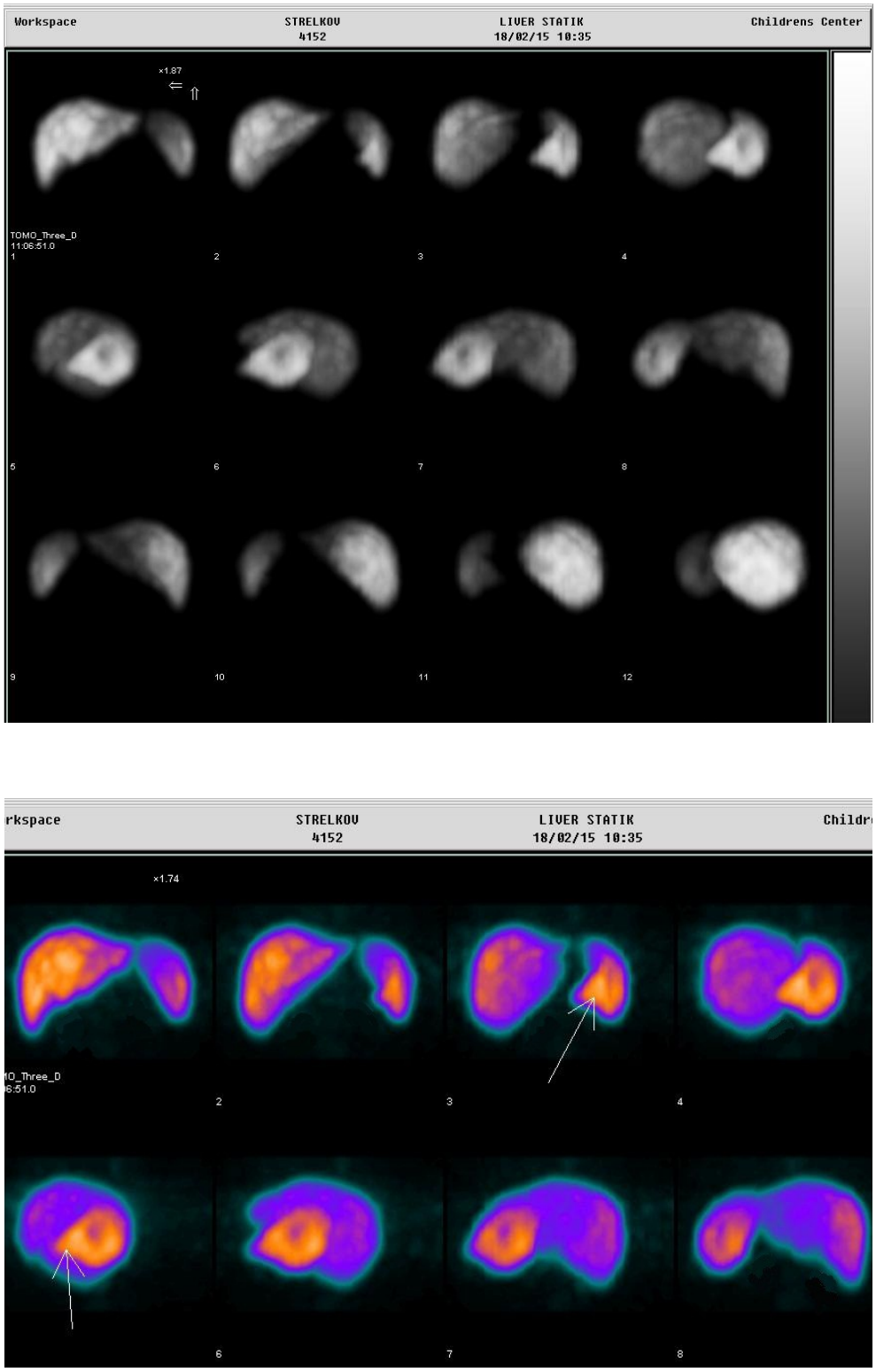
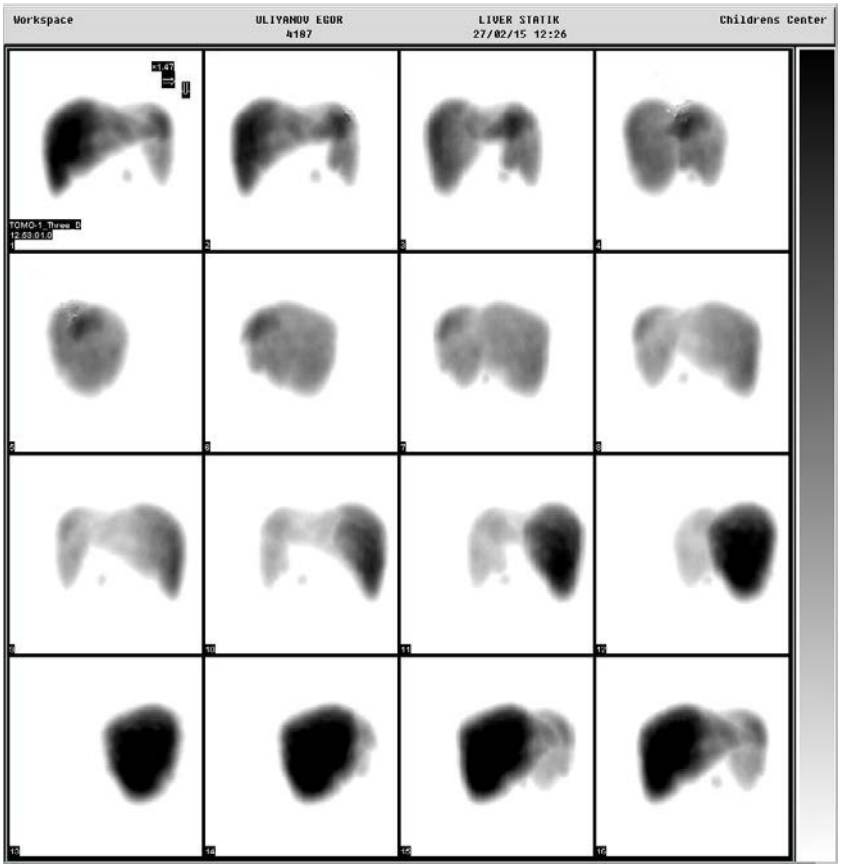


Рис.4.14 Сцинтиграммы пациента С., 12 лет, через 6 месяцев после органосохраняющего лечения - развитие спленоза в организовавшейся перисплениче ской гематоме, посттравматическая киста среднего сегмента селезенки.

В иммунограмме данного пациента отмечалось абсолютное и относительное снижение числа натуральных киллеров (CD16+56+ (NK), 96/мкл – норма 129 - 557/мкл) в периферической крови. Нарушений фагоцитарного звена не отмечалось. Показатели гуморального иммунитета были в нормальных пределах, за исключением повышенного уровня C_3 компонента комплемента - 2,49 г/л (референсные значения - 0,66 - 1,34). Аномальных или дегенеративных форм эритроцитов при морфологическом исследовании крови не встретилось. Клинически у пациента отмечались нечастые признаки астеновегетативного синдрома.

В качестве клинического примера пациента с рубцово-измененной селезенкой и развившимся очагом спленоза, представляем **результаты обследования пациента** 14 лет. Мальчик упал и ударился левым боком о деревянный брусок – получил травму селезенки. При выполнении диагностической лапароскопии выявлен разрыв нижнего полюса селезенки III степени с продолжающимся кровотечением – проведены гемостатические меры с использованием пластины «Тахокомб». Катамнестическое обследование проведено спустя два с половиной года с момента повреждения. По данным статической сцинтиграфии выявлено неравномерное распределение радиофармпрепарата в селезенке с наибольшим его накоплением в верхнем сегменте (повышенное функциональное состояние ретикулоэндотелиальной ткани) и выраженными дефектам накопления по нижнему сегменту (рубцовые изменения), также в проекции большого сальника (ниже и медиальнее нижнего края селезенки) визуализируется очаг спленоза, округлой формы около 15мм в диаметре (Рис.4.15).



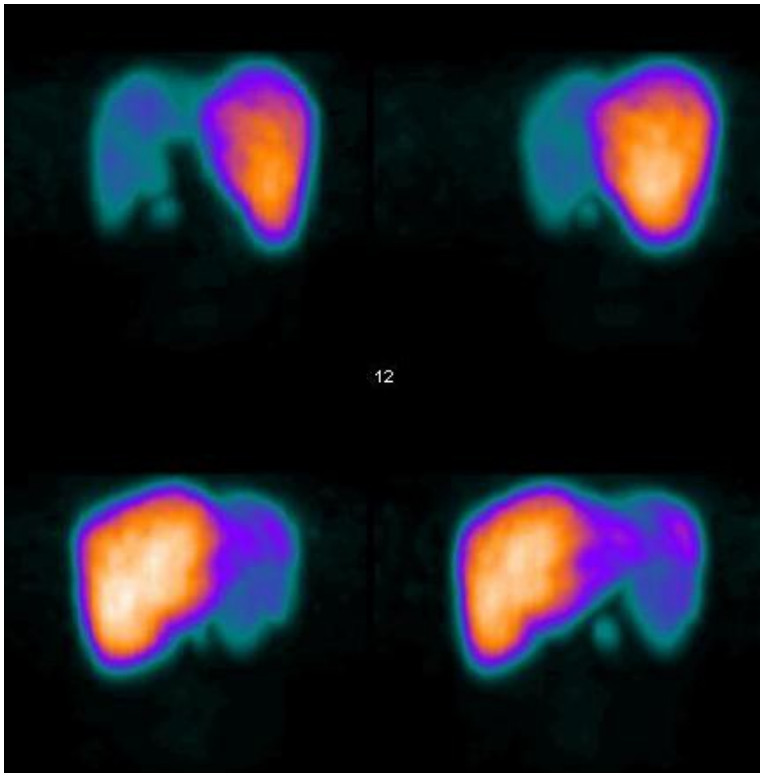


Рис.4.15. Сцинтиграммы пациента У., 14 лет, через 2 года 6 месяцев после органосохраняющего лечения – рубцовые изменения в нижнем полюсе селезенки, очаг спленоза в большом сальнике.

Клинически у данного пациента отмечался выраженный астеновегетативный синдром, родители отмечали учащение респираторных инфекционных заболеваний. По данным иммунограммы отмечалось абсолютное и относительное снижение количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+ (Т-цит.), - 355/мкл – норма 600 – 900/мкл; 16,3% - норма 27 – 35%), снижение абсолютного и относительного количества зрелых Т-лимфоцитов (1 121/мкл – норма 1 400 - 2 000/мкл; 51,4% - норма 66 – 76%), абсолютный и относительный В-лимфоцитоз (CD19+, 698 /мкл – норма 300 – 500/мкл; 32% - норма 12 – 22%). Показатели гуморального иммунитета были в нормальных пределах, за исключением повышенного уровня C_3 компонента комплемента - 1,58 г/л (референсные значения - 0,66 - 1,34). Фагоцитарных нарушений не выявлено. В результатах морфологического анализа эритроцитов обнаружены единичные мишеневидные эритроциты.

Резюмируя вышеизложенное, у детей с сохраненной селезенкой синдром гипоспленизма, включающий выраженные иммунные нарушения и недостаточность клиренса эритроцитов, наблюдался в одном случае (8%). При этом статистически значимой разницы в лабораторных показателях у детей с очагами спленоза или без них при сохраненной селезенке – не выявлено.

Таким образом, несмотря на большое количество современных публикаций посвященных успешному консервативному лечению повреждений селезенки, группа пациентов с сохраненной селезенкой является неоднозначной в связи с диссонансом между сохраняющимся риском синдрома гипоспленизма и уже устоявшимся мнением об абсолютных удовлетворительных отсроченных результатах после органосохраняющего лечения травм селезенки [56, 64, 119]. Исходя из полученных данных, определяющим фактором риска развития гипоспленизма в группе детей после консервативного или органосохраняющего лечения является степень ее изначального повреждения и, как следствие, объем рубцевания в отсроченном периоде.

4.2.7. Характеристика пациентов с очагами спленоза

Данным пациентам, также как и пациентам с полной аспленизацией, была выполнена спленэктомия в связи с повреждением селезенки средней и тяжелой степенью и продолжающимся внутрибрюшным кровотечением. В 42,8% дети имели повреждение селезенки III степени, в 28,5% случаев – IV степени и также в этой группе оказались дети с V и II степенью разрыва селезенки. Временной интервал между датами травмы и катамнестического обследования варьировал от девяти месяцев до восьми лет (средний срок – два года восемь месяцев).

В общем анализе крови тромбоцитоз встретился у 57,5% пациентов со спленозом, что в принципе соответствует частота встречаемости тромбоцитоза у детей из группы после полной аспленизации – 60%. Необходимо отметить что, коэффициент корреляции между размерами очагов спленоза и числом тромбоцитов (r) равен -0.094. Связь между исследуемыми признаками - обратная, таким образом, чем больше диаметр очага спленоза - тем меньше число тромбоцитов.

Относительная нейтропения наблюдалась в 85% случаев (при асплении - 100%), абсолютная в 28,5% (при асплении – 40%). При сопоставлении показателей с размерами очагов спленоза выявлена слабая связь между признаками - $r = 0.259$, ($p>0,05$). В-лимфоцитоз отмечался в 42,8% случаев, тогда как у пациентов без резидуальной селезеночной ткани в 80%. Уровень IgM у 71,4% пациентов был в норме (пациенты после тотальной спленэктомии имели заниженный показатель в 60% случаев). Фагоцитарной дисфункции в полном объеме у пациентов со спленозом не наблюдалось. В одном случае отмечалось изолированное снижение фагоцитарного индекса до 63% (норма 65-95%) и в двух случаях значения фагоцитарного числа находились на нижней границе нормы.

Морфологическое исследование эритроцитов показало наличие эритроцитов с тельцами Хауэлла-Жолли в 85,7% случаев. Мишеневидные эритроциты в количестве 2-3:1000 встречались у 57% пациентов. У двух детей наряду с нормоцитами было выявлено большое количество гипохромных микроцитов.

Клиническое наблюдение пациента с наиболее крупным очагом спленоза, выявленным через восемь лет с момента травмы. На момент катамнестического обследования возраст ребенка – 15 лет. В результате ДТП ребенок получил закрытую травму живота (пассажир). В ходе открытой ревизии органов брюшной полости обнаружен разрыв нижнего полюса селезенки по направлению к воротам органа, глубиной около 3см, длиной около 5см – с продолжающимся кровотечением – выполнена спленэктомия.

При катамнестическом обследовании по данным сцинтиграфии в левом поддиафрагмальном пространстве визуализировался участок включения радиофармпрепарата диаметром около 36мм – очаг спленоза (Рис.4.16).

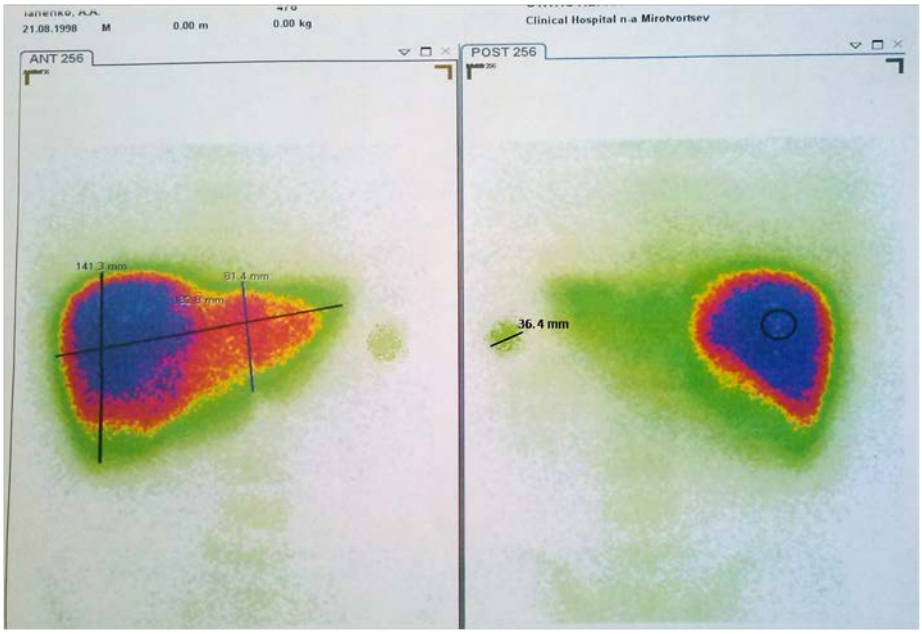


Рис.4.16. Сцинтигирафическая картина очага спленоза в ложе удаленной селезенки пациента Я., через восемь лет с момента травмы селезенки.

В ОАК выявлен тромбоцитоз – 467х10^9/л, относительная нейтропения (29%). В иммунограмме отмечалось незначительное снижение относительного числа Т-хелперов, зрелых Т-лимфоцитов и абсолютный и относительный В-лимфоцитоз. Уровни IgM и IgG были выше нормальных показателей – 3,7г/л и 24,5г/л соответственно (клинической картины какого-либо острого или хронического заболевания на данный момент не было). При морфологическом исследовании

эритроцитов выявлены тельца Хауэлла-Жолли и большое количество гипохромных микроцитарных эритроцитов.

В целом лабораторные показатели в данной группе несколько лучше, чем в группе детей с полной асплением. Так например, показатели фагоцитоза практически в 100% случаев были в пределах нормы. Процент встречаемости нейтропении и В-лимфоцитоза ниже почти вдвое, так же как и частота снижения уровня IgM. Однако при проведении корреляционного между размерами очагов спленоза и показателями иммунограмм, числом тромбоцитов и количеством аномальных эритроцитов – статистически значимых связей не выявлено ($p>0,05$).

Таким образом, наличие очагов спленоза снижает частоту иммунологических нарушений по сравнению с группой детей без резидуальной селезеночной ткани. Выраженный гипоспленизм включающий тромбоцитоз, дефицит Т-хелперов, В-лимфоцитоз, снижение уровня IgM, наличие телец Хауэлла-Жолли удетей с очагами спленоза выявлен в 57%, в остальных случаях дети имели отдельные симптомы синдрома послеоперационного гипоспленизма.

4.2.8 Сравнительная характеристика лабораторных показателей групп пациентов

Сравнительный анализ пациентов с сохраненной селезенкой, после спленэктомии с очагами спленоза и без таковых показал что, дети с сохраненной селезенкой в большинстве случаев имели легкие и средней степени тяжести повреждения (I-III). Очаги спленоза впоследствии развились у большинства детей с третьей степенью повреждений.

Между группами выполнен сравнительный анализ всех лабораторных показателей. Статистически значимые различия выявлены в большинстве параметров иммунологического анализа и исследованиях морфологии эритроцитов периферической крови, в меньшей степени отмечались в общем анализе крови.

Общий анализ крови

В группах детей с сохраненной селезенкой (без очагов спленоза и с ними) наблюдалась самая низкая частота тромбоцитоза (один ребенок из 12). Частота тромбоцитоза в группах детей без основной селезенки была практически равной – 57,5% у детей с очагами спленоза и 60% у детей с полной асплением. Тромбоцитоз у пациентов после оперативного лечения повреждений селезенки можно рассматривать как фактор лиенальной недостаточности.

Изменения белой крови у анализируемых пациентов отражены в табл. 6. Исходя из полученных данных, необходимо отметить, что нейтропения является важным и одним из основных и постоянных признаков гипоспленизма. У пациентов из группы с сохраненной селезенкой абсолютная и относительная нейтропения наблюдалась у одного - с выраженным рубцовым процессом селезенки (наряду с этими изменениями также имелась общая лейкопения и абсолютная моноцитопения). По сравнению с пациентами без селезеночной ткани и детей с очагами спленоза частота нарушений лейкоцитарного числа несколько ниже. Относительная нейтропения у детей со спленозом встречалась в 85% случаев (при асплении у всех пациентов), а абсолютная почти в два раза

реже по сравнению с группой после аспленизации (28,5% и 40% соответственно). Анализируя полученные данные в целом, с уменьшением количества селезеночной ткани отмечается тенденция к снижению количества общего лейкоцитов.

Табл. 4.6. Медианы и квартили (в скобках) лейкоцитарной формулы пациентов исследуемых групп (референсные значения неуказанны в связи с возрастными различиями пациентов в группах)

		Исследуемые группы			
Лейкоциты		Сохраненная селезенка, очаги спленоза	Сохраненная селезенка	Спленоз	Аспления
Общее число		8,1 (6,0-11,2)	7,26 (4,6-9,3)	7,06 (5,3-8,2)	7,0 (4,66-8,8)
Нейтрофилы	Абсолютное число	3,4 (3,0-4,1)	4,9 (1,6-7,0)	2,8 (1,8-3,9)	1,76 (1,3-2,3)
	Относительное число	49,7 (47-53,7)	43,8 (28-52)	40,5 (34-47,9)	28,6 (19-29,5)
Лимфоциты	Абсолютное число	2,7 (2,18-3,4)	3,58 (3,3-4,2)	2,95 (2,4-3,4)	3,76 (2,3-5,7)
	Относительное число	37,8 (32-43)	39 (30-55)	42,5 (38,8-47)	52,6 (38,8-64,6)
Моноциты	Абсолютное число	0,6 (0,34-1,2)	0,75 (0,3-1,2)	0,95 (0,3-1,4)	0,76 (0,31-1,05)
	Относительное число	7,5 (6-9)	6,26 (4,1-8,2)	15,75 (13,1-22)	11,0 (6,7-16,1)

Оценка иммунного статуса

Сравнительный анализ обобщенных данных между группами показал, что наиболее частые и разнообразные нарушения клеточного и гуморального иммунитета встречались у детей с асплением. Также единичные случаи

нарушений встречались у пациентов с сохраненным органом. Дети с очагами спленоза по большинству показателей имели нарушения в несколько раз реже детей без селезенки. Исключение составили сниженные значения абсолютного и относительного числа CD3+CD4+ лимфоцитов, которые одинаково часто встречались в обеих группах (по мнению иммунологов, данный показатель не значительно влияет на сопротивляемость к инфекционным процессам). Частота встречаемости патологических данных и их различия в сравниваемых группах указаны в табл.4.7.

Табл.4.7 Процентное соотношение частоты патологических данных иммунограмм в сравниваемых группах пациентов.

Основные изменяемые показатели	**Сохраненная селезенка, очаги спленоза**	**Спленоз**	**Сохраненная селезенка**	**Аспления**
CD19+ (B-лимфоциты), абс	↑ - 14,3%	↑ - 43%	↓ - 20%	↑ - 80%
CD19+ (B-лимфоциты), %	↑ - 14,3%	↑ - 43%	N	↑ - 60%
CD3+CD4+ (T-хелперы), абс	N	↓ - 57%	N	↓ - 60%
CD3+CD4+ (T-хелперы), %	N	↓ - 85,7%	N	↓ - 80%
CD16+56+ (NK), абс	↓ - 14,3%	N	↓- 20%	↓ - 40%
CD16+56+ (NK), %	↓- 14,3%	N	N	↓ - 60%
CD3+CD8+ (T-цит.), %	↓ - 14,3%	N	↓- 20%	↓- 20%
CD3+CD8+ (T-цит.), абс	↓ - 14,3%	N	N	↓ - 20%
IgG	N	↑ - 14,3%	N	↓ - 20% ↑ - 20%
IgM	N	↑ - 14,3% ↓ - 14,3%	↓- 20%	↓ - 60%
C_3 комплемент	↑ - 28,6%	↓ - 14,3%	N	↓ - 40%
C_4 комплемент	N	↓ - 14,3%	N	↓ - 40%

Показатели фагоцитоза

Наиболее наглядными изменениями иммунитета, в силу одинаковых референсных значений для всех возрастов, являются фагоцитарные показатели (табл 4.8). У детей с асплением во всех случаях отмечалось снижение показателей фагоцитоза, в тоже время у пациентов со спленозом только в 14,3%

случаев фагоцитарный индекс был ниже нормы, остальные показатели во всех случаях входили в референсный интервал. У детей с сохраненной селезенкой в 91,7% показатели фагоцитоза были в норме.

Табл.4.8 Медианы и интервалы значений фагоцитарных показателей в исследуемых группах.

Исследуемые группы	**n**	**Фагоцитарные показатели**			
			Интервал значений	**Среднее значение**	**N**
Сохраненная селезенка, очаги спленоза	7	Фагоцитарный индекс, %	90-94	91,75	**75-95**
		Фагоцитарное число	9-11	9,75	**5-10**
		Количество активных фагоцитов, х10⁹/л	3,6-5,0	4,35	**1,6-5,0**
Сохраненная селезенка	5	Фагоцитарный индекс, %	68-90	76,6	**75-95**
		Фагоцитарное число	6-8	7,1	**5-10**
		Количество активных фагоцитов, х10⁹/л	2,8-4,2	3,56	**1,6-5,0**
Спленоз	7	Фагоцитарный индекс, %	63-91	74,8	**75-95**
		Фагоцитарное число	4-11	6,8	**5-10**
		Количество активных фагоцитов, х10⁹/л	2,0-2,7	2,3	**1,6-5,0**
Аспления	5	Фагоцитарный индекс, %	50-61	56,4	**75-95**
		Фагоцитарное число	2-6	3,9	**5-10**
		Количество активных фагоцитов, х10⁹/л	1,3-2,0	1,7	**1,6-5,0**

Морфология эритроцитов

Сравнительный анализ результатов морфологических исследований эритроцитов периферической крови в отсроченном послеоперационном периоде показал (табл.4.9.), что присутствие телец Хауэлла-Жолли отмечалось у всех пациентов без селезенки (независимо от наличия очагов спленоза) в большом количестве (точный подсчет данных включений не проводился так как для констатации недостаточности лиенального клиренса дегенеративных эритроцитов достаточно

фактического обнаружения телец в мазке). Также ядерные остатки отмечались в эритроцитах одного пациента с сохраненной рубцово-измененной селезенкой. Анизоцитоз выявлен в двух случаях у пациентов с сохраненной селезенкой (микроцитоз), у одного ребенка со спленозом (макроцитоз) после спленэктомии и у всех пациентов с тотальной асплением (макроцитоз).

Табл. 4.9. Результаты морфологических исследований эритроцитов в исследуемых группах

Исследуемые группы	**n**	**Качественные изменения эритроцитов**				
		Анизоцитоз		Сфероциты	Мишеневидные эритроциты (кодоциты)	Наличие телец Хауэлла-Жолли
		Микроциты	Макроциты			
Сохраненная селезенка, очаги спленоза	7	-	-	-	-	-
Сохраненная селезенка	5	ед (n=2)	-	-	-	+ (n=1)
Спленоз	7	-	ед (n=1)	ед (n=5)	2-3 на 1000 (n=5)	+ (n=6)
Аспления	5	-	ед (n=5)	ед (n=5)	3-4 на 1000 (n=4); 8 на 1000 (n=1)	+ (n=5)

Пойкилоцитарные нарушения в виде сфероцитоза наблюдались у большинства пациентов с изолированными очагами спленоза (n=5) и у всех в группе асплении. Кодоциты (мишеневидные эритроциты) встретились у пациентов со спленозом в количестве 2-3:1000 и пациентов после тотального удаления селезеночной ткани в количестве 3-4:1000 (n=4) и 8:1000 (n=1) (Рис.4.17).

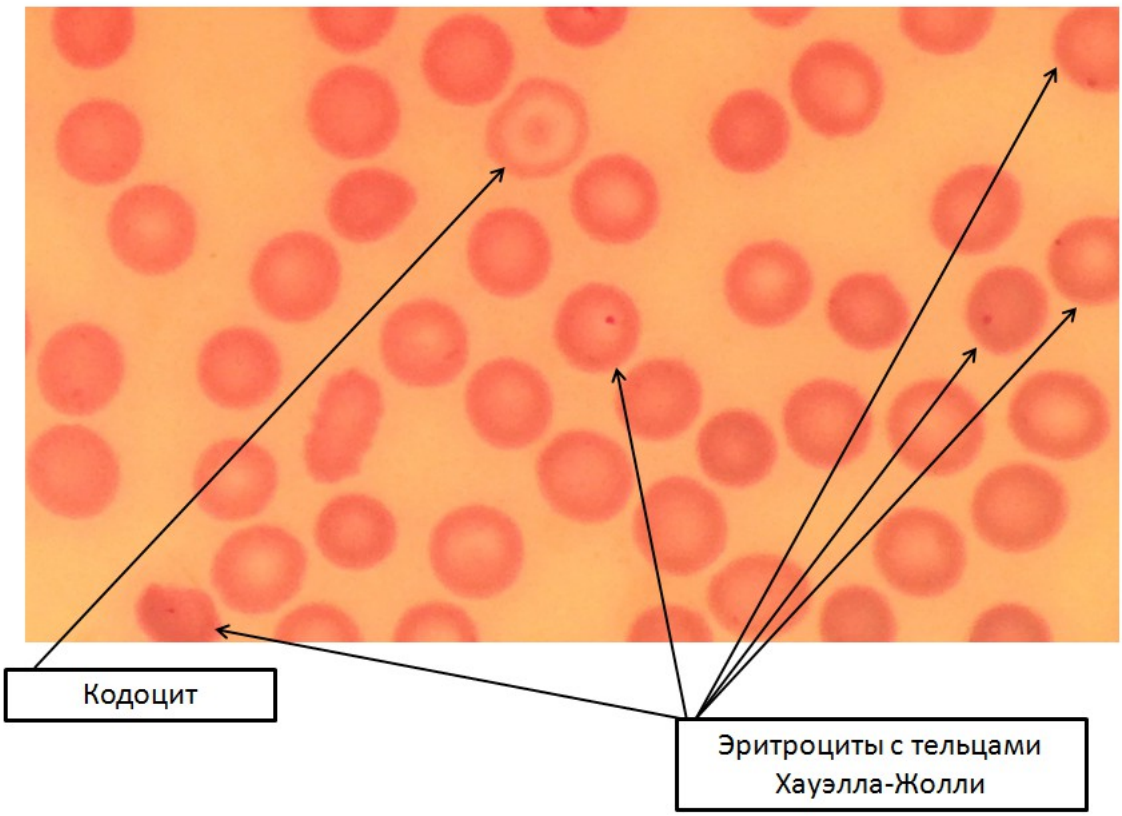


Рис. 4.17. Мазок периферической крови пациента после спленэктомии.

Другим аспектом селезеночного клиренса поврежденных, дегенеративных и аномальных эритроцитов по данным литературы [58] является удаление эритроцитов с дефектами плазматической мембраны (в английской литературе имеют название – «pitted» или «pocked cells»). Прицельно подсчет данных клеток не проводился, так как для получения точных данных требуется электронная микроскопия, однако, данные клетки в большом количестве встречались и при световой микроскопии мазков крови у всех пациентов после спленэктомии, независимо от наличия очагов спленоза (Рис. 4.18).

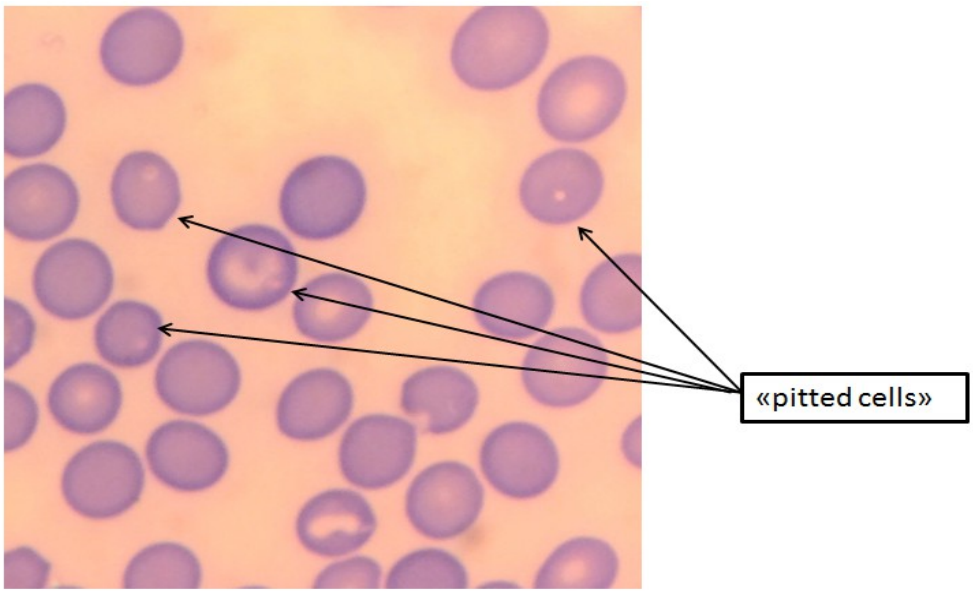


Рис.4.18. Эритроциты с дефектами плазматической мембраны в мазке периферической крови пациента после спленэктомии.

4.3 Распределение пациентов по результатам катамнестического обследования

По результатам проведенного обследования пациентов в отсроченном периоде после перенесенной травмы селезенки и различных методов ее лечения выявлено, что 58% детей имели очаги спленоза (Рис.4.19.). Рубцовые изменения выявлены у трех из двенадцати пациентов с сохраненной селезенкой (25%) – из них двое детей с III степенью повреждений и один ребенок с IV. У консервативно пролеченных пациентов рубцовое поражение селезенки в отсроченном периоде, вероятно, не встретилось в силу преобладания легких степеней повреждений.



Рис. 4.19. Распределение пациентов по результатам катамнестического обследования.

Сопоставляя клинически и экспериментально полученные данные о спонтанном посттравматическом спленозе, обнаружено, что частота встречаемости диссеминированного эктопического роста селезеночной ткани после травмы в эксперименте выше (79%), чем в реальных условиях (58%). По лабораторным показателям, необходимо отметить, что и в эксперименте и в клинических наблюдениях при наличии очагов спленоза отмечались нормальные

показатели фагоцитарного ответа. Таким образом, данные исследования подтверждают значение «неоселезеночной» ткани в виде очагов спленоза в поддержке иммунного ответа на уровне фагоцитоза. Тем не менее, исходя из данных сравнительного анализа пациентов с полной и асплением и очагами спленоза по некоторым показателям иммунограмм – данные группы остаются близкими. Так в обеих группах одинаково часто встречается снижение абсолютного и относительного числа Т-хелперов. Однако отклонения других иммунологических показателей в группе пациентов с диссеминированным спленозом встречались значительно реже, чем у аспленированных. Например, абсолютный В-лимфоцитоз у детей без очагов спленоза встречался в два раза чаще, а снижение уровня IgM чаще на 45%.

При сравнении картин морфологических исследований у экспериментальных животных и у детей со спленозом – в обоих случаях отмечена несостоятельность «неоселезеночной» ткани в клиренсе поврежденных, стареющих и аномальных форм эритроцитов.

Таким образом, наличие очагов спленоза не является достоверным признаком отсутствия синдрома гипоспленизма и не исключает возможного развития отягощенного инфекционного процесса (равно как и зажившая селезенка с большим процентом рубцовозамещенной ткани). Однако присутствие очагов спленоза у пациентов после спленэктомии снижает частоту встречаемости иммунологических нарушений по сравнению с пациентами без какой-либо резидуальной селезеночной ткани.

4.4 Диагностические критерии гипоспленизма у пациентов после травмы селезенки

Основной задачей катамнестического обследования детей после различных методов лечения травматических повреждений селезенки является своевременное выявление синдрома гипоспленизма.

Определяющим диагностическим критерием возможного наличия синдрома гипоспленизма является количество сохраненной селезеночной ткани. По лабораторным данным дети перенесшие удаление селезеночной ткани полностью имели проявления гипоспленизма в 100% случаев. Дети с сохраненной селезенкой имели наиболее полный комплекс лабораторных признаков снижения функции органа в 8% случаев и в 16% - б***о***льшую часть признаков, имеющихся у детей с асплением. 85% пациентов со спленозом имели такие признаки гипоспленизма как относительная нейтропения, снижение относительного числа Т-хелперов, наличие телец Хауэлла-Жолли. В 57% случаев у данных пациентов встретились тромбоцитоз и выраженный пойкилоцитоз, снижение абсолютного числа Т-хелперов.

Исходя из объема выполненного хирургического вмешательства и количества сохраненной селезеночной ткани, можно выделить такие формы хирургического гипоспленизма как:

- посттравматический (после консервативного или органосохраняющего лечения) – связанный с развитием рубцовых изменений ткани
- постспленэктомический – причиной которого является удаление всего массива селезеночной ткани.

Катамнестическое обследование, включающее сцинтгиграфию сохраненной селезенки или возможных очагов спленоза должно быть обязательным у всех пациентов перенесших травму селезенки. Сроки обследования должны определяться индивидуально исходя из методов проведенного лечения, степени повреждения органа и предполагаемого периода его заживления, а также предположения развития диссеминированного спленоза. По данным некоторых авторов [11, 20] очаги спленоза, как и аутотрансплантаты,

начинают накапливать радиофармпрепарат только с пятой недели после имплантации.

Полученные данные клинических наблюдений и результаты лабораторных исследований пациентов с тотальной асплением позволяют выделить основные маркеры синдрома гипоспленизма (Табл.4.10).

Таблица 4.10. **Лабораторные маркеры гипоспленизма**

Лабораторные маркеры гипоспленизма	
Наименование	**Частота встречаемости у пациентов без селезеночной ткани**
Относительная нейтропения	**100%**
Снижение фагоцитарных показателей	**100%**
Наличие эритроцитов с тельцами Хауэлла-Жолли	**100%**
Значимый пойкилоцитоз	**100%**
Значимый анизоцитоз	**100%**
Снижение относительного числа Т-хелперов	**80%**
Относительный В-лимфоцитоз	**80%**
Абсолютный В-лимфоцитоз	**60%**
Снижение абсолютного числа Т-хелперов	**60%**
Тромбоцитоз	**60%**
Снижение уровня сывороточного IgM	**60%**
Абсолютная нейтропения	**40%**

Представленные данные демонстрируют, что наиболее чувствительными и объективными критериями лабораторной диагностики являются:

- ✓ «лейкоцитарный сдвиг вправо» - относительная нейтропения, относительный В-лимфоцитоз;
- ✓ снижение фагоцитарных показателей;
- ✓ изменения в эритроцитограмме периферической крови - наличие эритроцитов с тельцами Хауэлла-Жолли, количественно значимые анизоцитоз (чаще макроцитоз) и пойкилоцитоз (за счет кодоцитов в большей степени).

Исходя из выявленной значимости данных факторов, можно сделать вывод, что стандартный комплекс лабораторных исследований пациента перенесшего травму селезенки помимо общего анализа крови должен включать расширенную иммунограмму и морфологический анализ эритроцитов периферической крови.

Таким образом, синергическое сочетание анамнестических фактов травматического повреждения селезенки, соответствующей сцинтиграфической картины (аспления, изолированный спленоз или рубцово-измененная селезенка с большой площадью дефекта накопления радиофарм препарата в паренхиме) в сочетании с лабораторными признаками – является основой диагноза синдрома гипоспленизма.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальная модель постспленэктомического спленоза позволила определить частоту его возникновения (79%), преимущественную локализацию на большом сальнике, а также специфичный для селезеночной ткани клеточный состав при отсутствии типичной гистоархитектоники. Выявлена этапность развития очагов: формирование инфильтрированного фрагмента селезеночной ткани, ретикулярного каркаса, неоселезеночной ткани с фолликулами белой пульпы. Доказано влияние очагов спленоза на показатели фагоцитарных реакций иммунокомпетентных клеток, несостоятельность эритроцитарного клиренса в силу нарушенной гистоархитектоники ткани на разных сроках моделирования при любой массе спленоза.

2. В результате сравнительного анализа установлен различный спектр пациентов с травмой селезенки в региональном центре детской хирургии и специализированном НИИ мегаполиса, объясняющий различия в тактике лечения и возможностях сохранения органа. Органосохраняющее лечение в региональной клинике оказалось возможным в 78% случаях. В НИИ мегаполиса поступало в два раза больше пациентов с данной патологией, при этом наибольший процент пациентов имел тяжелую сопутствующую патологию (82,6%). В 60,8% случаев пациенты имели высшую – V степень повреждения селезенки, органосохраняющее лечение было возможно в 26% случаев.

3. Частота развития диссеминированного спленоза у детей после травмы селезенки составила 58%. Максимальная встречаемость очагов отмечена после повреждений III степени (42,8%). По данным функциональных исследований наличие спленоза снижало частоту иммунологических нарушений по сравнению с группой детей без резидуальной селезеночной ткани, но наличие очагов спленоза не исключало развития синдрома гипоспленизма.

4. Анкетирование пациентов показало, что только четверть семей пациентов после спленэктомии были осведомлены о повышенных рисках развития постспленэктомического сепсиса. Тогда как при сохранении органа данный факт не обсуждался между врачом и пациентом никогда.

Профилактические мероприятия, в виде вакцинации от наиболее частых возбудителей отягощенной гипоспленической инфекции, ни у одного из пациентов не были проведены в полном объеме.

5. Наиболее высокочувствительными лабораторными диагностическими критериями для определения синдрома гипоспленизма являются: «лейкоцитарный сдвиг вправо» - относительная нейтропения, снижение фагоцитарных показателей, изменения в эритроцитограмме периферической крови - наличие эритроцитов с тельцами Хауэлла-Жолли, количественно значимые анизоцитоз (чаще макроцитоз) и пойкилоцитоз (за счет кодоцитов). Наибольшее число признаков нарушений клеточного и гуморального иммунитета встречалось у детей с асплением, а также у 25% пациентов с сохраненным органом.

6. Для определения наличия или отсутствия синдрома гипоспленизма и необходимости профилактических мероприятий против возникновения отягощенной постспленэктомической инфекции всем детям, перенесшим травматические повреждения селезенки, необходимо катамнестическое обследование: выявление очагов диссеминированного спленоза, рубцовых и кистозных изменений сохраненной селезенки. Инструментально-лабораторный диагностический комплекс включает выполнение радиоизотопного исследования зажившей селезенки или предполагаемых очагов спленоза, общий анализ крови, иммунограмму и морфологическое исследование эритроцитов периферической крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Созданная экспериментальная модель постспленэктомического спленоза (патент РФ № 2481645) рекомендуется для дальнейшего изучения спленоза, а также функций и заболеваний селезенки.
2. Учитывая трудно контролируемые и практически некорригируемые изменения после удаления селезенки, а также возможность развития синдрома гипоспленизма у пациентов с зажившим органом – необходим индивидуальный максимально органосохраняющий выбор лечения повреждений селезенки у детей.
3. Всем детям, перенесшим травматическое повреждение селезенки, необходимо проведение катамнестического обследования в отсроченном периоде (начиная с трех месяцев после травмы) в объеме общего анализа крови, расширенной иммунограммы, морфологического исследования эритроцитов периферической крови и сцинтиграфического исследования, визуализирующего наличие резидуальной селезеночной ткани или состояние сохраненного органа. Целью катамнестического обследования является определение отношения пациента после повреждения селезенки к одной из групп: пациенты с зажившей селезенкой и с очагами спленоза, с зажившей селезенкой и без спленоза, имеющие только очаги спленоза, и без какой либо селезеночной ткани. Данное распределение позволяет определить пациентов с гипоспленизмом, находящихся в группе риска развития отягощенной инфекции.
4. Пациенты, перенесшие любую травму селезенки, должны наблюдаться амбулаторно у педиатра и иммунолога. При наличии синдрома гипоспленизма детям показан индивидуальный календарь прививок, регулярная санация очагов хронической инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Апарцин К.А. Патогенетические механизмы развития послеоперационного гипоспленизма и способы его лечения // Bull. Int. Sci. Surg. Ass. – 2006. – Т. 1, № 2 – С. 11–12.

2. Апарцин К.А., Колмаков С.А. Способ аутотрансплантации ткани селезенки. Патент РФ 2112429 публикация патента: 10.06.1998.

3. Афендулов С.А., Ландо М.Н., Борисов А.И. Способ аутотрансплантации ткани селезенки. Патент РФ № 2162659. публикация патента:10.02.2001.

4. Бабич И.И., Чепурной Г.И., Степанов В.С. Лечение закрытых повреждений селезенки у детей спленэктомией в сочетании с гетеротопической аутотрансплантацией селезеночной ткани. Вестник хирургии 1989 г., Т-2, стр. 93-96.

5. Баиров Г.А. – Срочная хирургия детей: руководство для врачей. Санкт-Петербург. 1997г. 464 стр.

6. Барсуков В. Г. Реологические свойства крови в ближайшем послеоперационном периоде при травме селезенки: диссертация кандидата медицинских наук: 14.00.27 - Саранск, 2009.- 161 с.

7. Бережанский Б.В., А.А. Жевренев. «Катетер-ассоциированные инфекции кровотока». Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2006, том 12, №2, 130-144.

8. Гаджиев Д. Н. Способ аутотрансплантации селезеночной ткани. Патент на изобретение №:2067449, Патентообладатель: Азербайджанский медицинский университет им. Н. Нариманова. 10.10.1996.

9. Галактионов В.Г. Иммунология: Учебник.- М.: Нива России, 2000.- 488 с.

10. Григорьев Е. Г., Апарцин К. А., Белых Г. К. Хирургия повреждений селезенки, Иркут. гос. мед. ун-т, Ин-т хирургии Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд-ния Рос. акад. мед. наук, 126, Иркутск ИГМУ 1996.

11. Григорьев Е.Г., Апарцин К.А. Органосохраняющая хирургия селезенки, Новосибирск «Наука» 2001.

12. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине (этиология). М.: Медгиз, 1962. - 176 с.

13. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев. «Вища школа». Головное издательство. 1983г. – 383с.

14. Зурнаджьянц В.А., Одишелашвили Г.Д., Топчиев М.А., Назарочкин Ю.В. Способ аутотрансплантации ткани селезенки (Патент RU 2062606)

15. Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В. и др. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. – М. Эксмо, 2008, 496 с.

16. Катько В.А., Аверин В.И., Свирский А.А. Диагностика и лечение закрытых повреждений селезенки у детей: монография. – Минск:БГМУ, 2009. – 140 с.

17. Киричук В.Ф., Масляков В.В., Барсуков В.Г. Изменения реологических свойств крови после спленэктомии в ближайшем послеоперационном периоде. Анналы хирургии. 2007.-N 1.-С.36-38

18. Комиссаров И.А., Филиппов Д.В., Ялфимов А.Н., Денисов А.А. Консервативное лечение закрытых повреждений селезенки у детей / // Российский вестник детской хирургии анестезиологии и реаниматологии. 2010. №2. С. 79-80.

19. Лепехова С.А., Апарцин К.А., Прокопьев М.В. Воспалительное повреждение печени после аспленизации // Инфекции в хирургии. – 2008. – Т.6 (прил.1) – С.40-41.

20. Лишманова Ю.Б., Чернова В.И.. Радионуклидная диагностика для практических врачей. – Томск: STT, 2004, - 394с.

21. Малов А.Г., Алексеев С.В., Платонов А.А., Алексеев В.С. Тромбоцитоз после спленэктомии у детей. Вестник хирургии им.И.И. Грекова, 2008.-N 4.-С.53-55.

22. Мечников. И. И. Невосприимчивость в инфекционных болезнях. 2012. Издательство: Либроком. 712 с.

23. Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю. Морфология и иммуногистохимический фенотип тимуса при вторичной иммунной

недостаточности после спленэктомии. Электронный научный журнал. «Современные проблемы науки и образования». №3. 2012г.

24. Национальное общество детских гематологов, онкологов. Национальное общество гематологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза, Сентябрь 2013 год.

25. Овнатанян К.И. Спленоз перикарда. Вестник хирургии им. И.И. Грекова1966, №11, с. 59-62.

26. Перельмутер В.М.,. Одинцов Ю.Н, Климентьева Т.К.. Тафтсин – естественный иммуномодулятор. Возможная роль в опухолевой прогрессии. Сибирский онкологический журнал. 2004. №4,57-62.

27. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.. Иммунология. Пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — 592.

28. Стручко Г. Ю. Морфофункциональное исследование тимуса и иммунобиохимических показателей крови после спленэктомии и иммунокоррекции: автореф. дис... докт. мед. наук. - Саранск, 2003. - 23 с.

29. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А., Федоров А. М.. Иммунопрофилактика – 2014 (Справочник), Изд. ПедиатрЪ, 2014. 199 с.

30. Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Хасанов А.Г., и др. Спленоз в хирургической практике. Анналы хирургической гепатологии, 2007, том 12, №1, стр. 90-95;

31. Филиппов Д.В.. Современные методы диагностики и лечения закрытых изолированных повреждений селезенки у детей. Автореф. диссер. Санкт-Петербург, 2011.

32. Чанышев Б.Ф. Спленоз и мезентериальная лимфаденопатия как компенсаторные механизмы постспленэктомического синдрома при травматических повреждениях селезенки. Автореф. диссер. Уфа —2011.

33. Чепурной Г.И., Бабич И.И., Матвеев О.Л. Хирургическая профилактика послеоперационного гипоспленизма у детей с сочетанными и комбинированными повреждениями печени и селезенки (клинико-экспериментальное исследование). Детская хирургия. 2007.-N 6.-С.27-29.

34. Шуб Г.М., Корженевич В.И., И.О. Лунева, И.Г. Швиденко. Краткий курс медицинской микробиологии. – Саратов, 2001г. – 342 с.

35. Alang N. Splenosis: an unusual cause of massive gastrointestinal bleeding. Rhode Island Medical Journal (2013). 2013 Nov 1;96(11):48-9.

36. Al-Qahtani, M. The pattern and management outcomes of splenic injuries in the Assir region of Saudi Arabia. West Afr J Med. 2004 32(1): 1-6.

37. Al-Salem A.H. Splenectomy for Children With Thalassemia: Total or Partial Splenectomy, Open or Laparoscopic Splenectomy. Journal of Pediatric Hematological Oncology. 2014 Feb 26. [Absract].

38. Anrique D., Anton A., Krüger K., Niedobitek-Kreuter G., Ebert A.D. Splenosis: an uncommon differential diagnosis in gynecology. J Minim Invasive Gynecol. 2013 Sep-Oct;20(5):708-9.

39. Ardengh J.C., Lopes C.V., Kemp R., Lima-Filho E.R., Venco F., Santos J.S. Pancreatic splenosis mimicking neuroendocrine tumors: microhistological diagnosis by endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration. Arq Gastroenterol. 2013 Jan-Mar;50(1):10-4.

40. Armas R.R., Thakur M.L., Gottschalk A. A simplified method of selective spleen scintigraphy with Tc-99m labeled erythrocytes: clinical applications. Concise communication. J Nucl Med 1980; 21:413-6

41. Baack B.R., Varsa E.W., Burgdorf W.H., Blaugrund A.C. Splenosis. A report of subcutaneous involvement. Am J Dermatopathol. 1990 Dec;12(6):585-8.

42. Barbaros U., Dinççağ A, Kabul E. Minimally invasive surgery in the treatment of splenosis. Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous techniques. 2006 Jun;16(3):187-9.

43. Benya E.C., Bulas D.I., Eichelberger M.R., Sivit C.J. Splenic injury from blunt abdominal trauma in children: follow-up evaluation with CT. *Radiology,* 1995; 195: 685-688.

44. Bertolotto M, Gioulis E, Ricci C, Turoldo A, Convertino C. Ultrasound and Doppler features of accessory spleens and splenic grafts. Br J Radiol 1998; 71:595-600

45. Biertho L1, Gagner M, Waage A, Kim WW, Jacob B, Faife-Faife B, Sekhar N, Del Genio G. Laparoscopic hand-assisted spleen autotransplantation. Surg Endosc. 2006 Mar;20(3):536.

46. Bo W., He-Shui W., Guo-Bin W., Kai-Xiong T. Laparoscopy splenectomy for massive splenomegaly. J Invest Surg. 2013 Jun; 26(3):154-7.

47. Bradshaw P.H., Thomas C.G. Jr. Partial splenectomy and overwhelming infection in rats. J. Surg Res 1982; 32:173-5

48. Braga A., Malagy R., Anacleto T. P., et all. Histological aspects of autologous transplantation of different fragments of the spleen in rats. Acta Cirurgica Brasileira - Vol. 27 (12) 2012 – 880-884.

49. Brigden M.L., Pattullo A.L. Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection – An update. Critical care medicine.; 1999. Vol.27; 4: 836-842.

50. Brigden M.L., Pattullo A.L., Brown G. Pneumococcal vaccine administration associated with splenectomy: the need for improved education, documentation, and the use of a practical checklist. *Am J* Hematol 2000; 65: 25–29.

51. Brown J.D., Kwee S. Pararenal splenosis encountered during the evaluation of a suspected pheochromocytoma. Am J Med Sci. 2010 Nov; 340 (5): 424-6.

52. Buchbinder J, Lipkoff C. Splenosis: multiple peritoneal splenic implants following abdominal injury: a report of a case and review of the literature. Surgery 1939; 6:927-34.

53. Caramella J. J., Hay L.J. Autotransplantation of spleen: splenosis. Annals of Surgery, 1954, Vol. 140, №1, 107-112.

54. Cho S.G., Yi J.H., Kim M.Y., Kim Y.H., Han S.W., Kim H.J. Identification of perirenal or renal splenosis from undetermined masses: case report and review of the literature. Clin Nephrol. 2014 Oct;82(4):263-7.

55. Clayer M. T., Drew P. A., Leong A.S., Jamieson G. G. IgG-mediated phagocytosis in regenerated splenic tissue. Clin. Exp. Immunol.; 1994; 97; 242-247.

56. Cloutier D.R., Baird T.B., Gormley P., McCarten K.M., Bussey J.G., Luks FI. Pediatric splenic injuries with a contrast blush: Successful nonoperative management without angiography and embolization. J Ped Surg 2004 June 39(6): 969-971.

57. Connell N.T., Brunner A. M., Kerr C. A., Schifman F. J. Splenosis and sepsis. The born-again spleen provides poor protection. Virulence 2:1, 4-11;X January/February, 2011;

58. Connell NT, Shurin SB, Schiffman FJ. The spleen and its disorders. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013:chap 162.

59. Corazza G.R., Ginaldi L., Zoli G. et all. Howell-Jolly body counting as a measure of splenic function. A reassessment. Clinical and laboratory haematology. 1990;12(3):269-75.

60. Corazza G.R., Tarozzi C., Vaira D., Frisoni M., Gasbarrini G. Return of splenic function after splenectomy: how much tissue is needed? BMJ 1984; 289: 861–64.

61. Dameshek W. Hyposplenism. The Journal of the American Medical Association, 1955; 157: 613

62. Davies John M., Lewis Michael P. N., Wimperis Jennie et all. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. British Journal of Haematology. Volume 155, Issue 3, pages 308–317, November 2011

63. de Souza J.C., Athiê E., Marigo C., Rahal F., Fagundes D.J. // Antologus and heterotopic splenic regeneration in rats.// Surg Endosc. 2004 Sep;18(9):1335-9.

64. Dent D., Alsabrook G., Erickson B.A., Myers J, Wholey M, Stewart R. Blunt splenic injuries: high nonoperative management rate can be achieved with selective embolization. J Trauma 2004 56(5): 1063-1067.

65. Eibl M. Immunological consequences of splenectomy. Prog Pediatr Surg 1985; 18:139-145.

66. Ekeh A.P., McCarthy M.C., Woods R.J., Haley E. Complications arising from splenic embolization after blunt splenic trauma. Am J Surg 2005 18: 335-339.

67. Farrell R. J., Peppercorn M. A. Ulcerative colitis. Lancet, Vol. 359, January 26, 2002, p.331-341.

68. Foroudi F., Ahern V., Peduto A. Splenosis mimicking metastases from breast carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1999;11(3):190-2.

69. Frances M. Wolber, Ellen Leonard, Sara Michael, et all. Roles of spleen and liver in development of the murine hematopoietic system. Experimental Hematology. September 2002, Volume 30, Issue 9, p. 1010–1019.

70. Gezer S., Gülhan S.S., Altinok T., Agaçkiran Y., Tastepe A.I. Rare cause of pleural nodularity: Splenosis. J Natl Med Assoc. 2006 Aug; 98(8):1342-4.

71. Griffini L, Tizzoni G. Erude experimentale sur la reproduction partielle de la rate. Arch Ital Biol 1883; 4:303-6.

72. Gunes I, Yilmazlar T, Sarikaya I, Akbunar T, Irgil C. Scintigraphic detection of splenosis: superiority of tomographic selective spleen scintigraphy. Clin Radiol 1994; 49:115-7.

73. Gupta C.D., Gupta S.C., Aorara A.K., Singh P. Vascular segments in the human spleen. J Anat 1976; 121:613-616.

74. Gupta K., Ahluwalia A., Jain T., Saggar K. Abdominal splenosis mimicking peritoneal deposits - A case report. Pan Afr Med J. 2014 Apr 12;17, p. 269.

75. Haan J.M., Bochicchio G.V., Kramer N. Nonoperative management of blunt splenic injury: a 5-year experience. J Trauma. 2005;58:492–498.].

76. Habre J., Maalouf J. Ann Chir. 2002 Apr;127(4):302-4. Complicated omental splenosis. Abstract

77. Hagman T.F., Winer-Muram H.T., Meyer C.A., Jennings S.G. Intrathoracic splenosis: superiority of technetium Tc 99m heat-damaged RBC imaging. Chest 2001, 120:2097-8.;

78. Hansen K., Singer D.B. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: Postsplenectomy sepsis revisited. Ped Dev Path 2001 4: 105-121.

79. Hathaway J. M., Harley R. A., Self S., Schiffman G. and Virella G.. Immunological Function in Post-traumatic Splenosis. Clinical Immunology and Immunopathology, Volume 74, Issue 2, February 1995, Pages 143-150

80. Hegarty P. K., Tan B., O'Sullivan R., et all. Prevention of postsplenectomy sepsis: how much do patients know? The Hematology Journal. 2000, № 1, p.357-359.

81. Héry G., Becmeur F., Méfat L., et all. Laparoscopic partial splenectomy: indications and results of a multicenter retrospective study. Surgical Endoscopy. 2008 Jan; 22(1):45-9.

82. Hiatt J. R., Phillips E. H., Morgenstern L.. Surgical Diseases of the Spleen. Springer Science & Business Media, 1997, p-s: 285.

83. Hollingsworth C.L., Rice H.E. Hereditary spherocytosis and partial splenectomy in children: review of surgical technique and the role of imaging. Pediatr Radiol. 2010 Jul; 40(7):1177-83.

84. Horton J., Ogden M.E., Williams S., Coln D. The importance of splenic blood flow in clearing pneumococcal organisms. Ann Surg. 1982 Feb;195(2):172–176.

85. Iinuma H, Okinaga K, Sato S, Tomioka M, Matsumoto K. Optimal site and amount of splenic tissue for auto- transplantation. J Surg Res 1992; 53:109-16

86. Imbriaco M, Camera L, Manciuria A, Salvatore M. A case of multiple intra-abdominal splenosis with computed tomography and magnetic resonance imag- ing correlative findings. World J Gastroenterol 2008; 14:1453-5.;

87. Jockovich M., Mendenhall N.P., Sombeck M.D., et all. Long-term complications of laparotomy in Hodgkin's disease. Annals of surgery. 1994; 219:615-621.

88. Katuchova J., Baumohlova H., Harbulak P., Stofcikova M., Svajdler M., Repovsky A., Radonak J. Intrapancreatic accessory spleen. A case report and review of literature. Journal of pancreas. 2013 May 10;14(3): 261-3.

89. Keramidas D.C., Soutis M. The function of the spleen in adults after ligation of the splenic artery of the traumatized spleen in childhood. Surgery. 2003, May;133(5):583-5.

90. Khurana A., Khalek M. A., Brown J. E., Barry B., et all. Acute necrotizing pancreatitis following splenic artery embolization. Tropical Gastroenterology 2011;32(3):226–229.

91. Kim K., Choi H.J., Kim Y.M., Kwon WJ, Lee WC, Suh J.H. Thoracic splenosis: a case report and the importance of clinical history. J Korean Med Sci. 2010 Feb;25(2):299-303.

92. King H., Schumacker H. B. Splenic studies. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. Annals of surgery. 1952; 136:239-242.

93. Kinnersley P., Wilkinson C. E.; Srinivasan J.. Pneumococcal vaccination after splenectomy: survey of hospital and primary care records. BMJ (Clinical research ed.) 1993;307(6916):1398-9.

94. Kristoffersen K.W., Mooney D.P. Long-term outcome of nonoperative pediatric splenic injury management. Journal of Pediatric Surgery, 2007 Jun; 42(6):1038-41; discussion 1041-2.

95. Ksiądzyna D. A case report of Abdominal Splenosis – a Practical Mini-Review for a Gastroenterologist. Journal Gastrointestinal and Liver Diseases. September 2011 Vol. 20 No 3, 321-324.

96. Kumar R. J., Borzi P. A. Splenosis in a port site after laparoscopic splenectomy.// Surg. Endosc. 2001. V.15. №4. P.413-414.

97. Labat-Debelleix V., Carpentier E., Causse X., Kerdraon R., Bonneau C., Michenet P. Hepatic splenosis: a rare etiology of hepatic nodules. Abstract

98. Lafayette B. Mendel, Holmes C. Jackson. On uric acid formation after splenectomy. American Journal of Physiology. August 1900 Vol. 4 p. 163-169.

99. Lansdale N., Marven S., Welch J., Vora A., Sprigg A. Intra-abdominal splenosis following laparoscopic splenectomy causing recurrence in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura. Journal of laparoendoscopic and advanced surgical techniques. Part A. 2007 Jun;17(3):387-90.

100. Leonard A.S., Giebink G.S., Baesl T.J., Krivit W. The overwhelming postsplenectomy sepsis problem. World J Surg 1980; 4:423-32.

101. Linehan S.A., Martinez-Pomares L., Stahl PD, Gordon S. Mannose receptor and its putative ligands in normal murine lymphoid and nonlymphoid organs: In situ expression of mannose receptor by selected macrophages, endothelial cells,

perivascular microglia and mesangial cells, but not dendritic cells. J Exp Med 1999; 189:1961-72.

102. Liu D.L., Xia S., Xu W., Qifa Y., Gao Y., Qian J. Anatomy of vasculature of 850 spleen specimens and its application in partial splenectomy. Surgery 1996; 119:27-33.

103. Livingston C.D., Levine B.A., Sirinek K.R. Preservation of splenic tissue prevents postsplenectomy pulmonary sepsis following bacterial challenge. J Surg Res 1982; 33:356-61

104. Lockwood C.M. Immunological functions of the spleen. Clinical Haematology 1983; 12; 449-465.

105. Lutz N., Mahboubi S., Nance M.L., Stafford P.W. The signifance of contrast blush on computed tomography in children with splenic injuries. J Ped Surg 2004 39: 491-494.

106. Makrin V., Avital S., White I., et all. Laparoscopic splenectomy for solitary splenic tumors. Surgical Endoscopy. 2008 Sep; 22(9): 2009-12.

107. Mandarim-Lacerda C.A., Sampaio F.J., Passos M.A. Segmentation vasculaire de la rate chez le nouveau-ne: support anatomique pour la resection partielle. J Chir (Paris) 1983; 120:471.

108. Marques R. G., Caetano C. E. R., Diestel C. F. et all. Critical mass of splenic autotransplant needed for the development of phagocytic activity in rats. Clinical and Experimental Immunology. 2012, № 170. p. 77–85.

109. Melles D.C., de Marie S. Prevention of infections in hyposplenic and asplenic patients: an update. Neth J Med 2004; 62: 45–52

110. Mescoli C., Castoro C., Sergio A., Ruol A., Farinati F., Rugge M. Hepatic spleen nodules (HSN). Scand J Gastroenterol. 2010 May;45(5):628-32.

111. Metwally N., Ravo B. Splenosis: a review. Contemp Surg 1991; 39:33.

112. Millikans J.S., Moore E.E., Moore L.E., Stevens R. E. Alternatives to splenectomy in adult after trauma. Repair partial resection and reimplantation of splenic tissue // Am. J. Surg. - 1982. - Vol. 145, N 4, P. 711 – 716.

113. Morgan T. L., Tomich E. B. Overwhelming Post-splenectomy Infection (OPSI). A Case Report and Review of the Literature. J Emerg Med. 2012;43(4):758-763.

114. Morgan T.L., Tomich E. B., Heiner JD. Endometriosis presenting with hemorrhagic ascites, severe anemia, and shock. Am. J. Emerg. Med. 2013 Jan; 31(1):272.

115. Moxon E.R., Schwartz A.D. Heterotropic splenic auto-transplantation in the prevention of Haemophilus influenza meningitis and fatal sepsis in Sprague-Dawley rats. Blood 1980; 56:842-5

116. Najjar V.A., Nishioka K. "Tuftsin": a natural phagocytosis stimulating peptide. Nature. 1970 Nov 14;228(5272):672-3.

117. Okinaga K., Giebink G.S., Rich R.H., Baesl T.J., Krishnanaik D., Leonard A.S. The effect of partial splenectomy on experimental pneumococcal bacteremia in an animal model. J Pediatr Surg 1981; 16:717-24

118. Pabst R., Westermann J., Rothkotter H.J. Immunoarchitecture of regenerated splenic and lymph node transplants. Int Rev Cytol 1991; 128:215-60.

119. Paddock H.N., Tepas J.J, Ramenofsky M.L., Vane D.W., Discala C. Management of blunt pediatric hepatic and splenic injury: similar process, different outcome. Am Surg 2004 Dec 70(12): 1068-1072.

120. Page J. B., Lenz D. L., Wong C. Right-sided intrarenal splenosis mimicking a renal carcinoma. ScientificWorldJournal. 2006 Jun 7; 6: 2442-4.

121. Petroianu A.L., Cabezas-Andrade M.A., Neto R.B.// Laparoscopic splenic autotransplantation. //Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2006 Aug;16 (4): 259-62.

122. Priola A.M., Priola S.M. Early pancreatic splenosis presented 2 years after splenectomy. Clin Imaging. 2013 Jul-Aug;37(4):780-2.

123. Pryor J.P., Braslow B., Reilly M.P. The evolving role of interventional radiology in trauma care. J Trauma. 2005;59:102–104.

124. Rickert C.H., Maasjosthusmann U, Probst-Cousin S, August C, Gullotta F. A unique case of cerebral spleen. Am J Surg Pathol 1998; 22:894-6.

125. Rijcken E., Mees S.T., Bisping G., et all. Laparoscopic splenectomy for medically refractory immune thrombocytopenia (ITP): A retrospective cohort study on longtime response predicting factors based on consensus criteria. International journal of surgery. 2014 Oct 29;12(12):1428-1433.

126. Roucos S., Tabet G., Jebara V.A., Ghossain M.A., Biagini J., Saade B.

127. Sabatino. A D., Carsetti R., Corazza G. R. Post-splenectomy and hyposplenic states. Lancet 2011; 378: 86–97

128. Sandra L. Moffett PA-C. Overwhelming postsplenectomy infection: Managing patients at risk., JULY 2009, 22(7), issue of JAAPA.

129. Sarraf K.M., Abdalla M., Al-Omari O., Sarraf M.G. Ultrasound Obstet Diagnostic difficulties of pelvic splenosis: case report. Gynecol. 2006 Feb;27(2):220-1.

130. Sato M., Motohiro T, Seto S, Kogire M, Takada K, Hamada Y. A case of splenosis after laparoscopic splenectomy. Pediatr Surg Int. 2007 Oct;23(10):1019-21.

131. Sclafani S.J.A. The role of angiographic hemostasis in salvage of the injured spleen. Radiology. 1981;141:645–650.

132. Sclafani S.J.A., Shaftan G.W., Scalea T.M. Non-operative salvage of computed tomography-diagnosed splenic injuries: utilization of angiography for triage and embolization for hemostasis. J Trauma. 1995;39:818–827.

133. Short N.J., Hayes T.G., Bhargava P. Intra-abdominal splenosis mimicking metastatic cancer. Am J Med Sci. 2011 Mar; 341 (3) : 246-9.

134. Sikov W.M., Schiffman FJ, Weaver M, Dyckman J, Shulman R, Torgan P. Splenosis presenting as occult gastrointestinal bleeding. Am J Hematol 2000; 65:56-61.

135. Singer D. Postsplenectomy sepsis. In: Rosenberg H, Bolande R, Eds. Perspectives in pediatric pathology. Chicago: Year Book Medical Publishers 1973; 285-311.

136. Smith E., De Young N.J., Drew P.A. Immune cell subpopulations in regenerated splenic tissue in rats. Aust N Z J Surg. 1999 Jul;69(7):522-5.

137. Spirer Z, Zakuth V, Diamant S. et all. Decreased tuftsin concentrations in patients who have undergone splenectomy. British Medical Journal. 1977 Dec 17; 2 (6102):1574-6.

138. Steely W.M., Satava RM, Brigham RA, Setser ER, Davies RS. Splenic autotransplantation: determination of the optimum amount required for maximum survival. J Surg Res 1988; 45:327-32

139. Storm B.L., Abbitt P.L., Allen D.A., Ros P.R. Splenosis: superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1992; 159:333-5

140. Stortseen K. A., W. H. Re Mine. Rupture of the spleen with splenic implants: splenosis. Annal of Surgery, 1954, Vol. 137, №1, 107-112.

141. Stratton J.A., Rettenmaier M.A., DiSaia P. J. In vivo antineoplastic activity of various biological response modifiers for tumor of the ovary and breast. Journal of Clinic Laboratory Immunology, 1983, vol. 11 (4), p.181-187.

142. Styrt B. Infection associated with asplenia: risks, mechanisms and prevention. Am J Med 1990; 88:33-42

143. Takehiro Okabayashi, Kazuhiro Hanazaki. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults – A clinically preventable disease. World Gastroenterology, 2008. 14(2), 176-179.

144. Talati H., Radhi J. Ovarian splenosis: a case report. Case Rep Med. 2010; 2010:472162. Abstract.

145. Tang W.H., Wu F.L., Huang M.K., Friess H. Splenic tissue autotransplantation in rabbits: no restoration of host defense. Langenbecks Arch Surg 2003; 387:379-85

146. The guidelines of Department of Surgical Education, Orlando Regional Medical Center. Утверждено 1.07.03. Пересмотренно 10.17.06, 11.01.11.

147. Thorac J. Thoracic splenosis. Case report and literature review. Cardiovasc Surg. 1990 Feb;99(2):361-3.

148. Timens W., Leemans R. Splenic autotransplantation and the immune system. Adequate testing required for evaluation of effect. Ann Surg 1992; 215:256-60.

149. Tsitouridis I., Michaelides M., Sotiriadis C., et all. CT and MRI of intraperitoneal splenosis. Diagnostic and InterventionalRadiology, vol. 16, no. 2, pp. 145–149, 2010.

150. Upadhyaya P. Conservative management of splenic trauma: History and Current Trends. Pediatr Surg Int. 2003 19: 617-627.

151. Uranüs S., Pfeifer J. Nonoperative management of blunt splenic injury. World J.Surg. 2001;25:1405–1407.

152. Van Wyck D.B., Witte M.H., Witte C.L., Thies A.C. Jr. Critical splenic mass for survival from experimental pneumococcemia. J Surg Res 1980; 28:14-7

153. Varma D.G., Campeau R.J., Kartchner Z.A., Karnik S. Scintigraphic detection of splenosis causing ureteral compression and hydronephrosis. AJR Am J Roentgenol. 1991 Feb;156 (2):406.

154. Vydianath B., Gurumurthy M., Crocker J. Solitary ovarian splenosis. J Clin Pathol. 2005 Nov;58(11):1224-5.

155. Waghorn D. J. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. Clin Pathol 2001;54:214–218.

156. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. J Clin Pathol 2001; 54: 214–18.

157. Walsh R.M., Brody F., Brown N. Laparoscopic splenectomy for lymphoproliferative disease. Surgical Endoscopy. 2004 Feb;18 (2): 272-5.

158. Weintraub L.R. Splenectomy: who, when, and why? Hospital practice. 1994; 29: 27-34.

159. White K.S., Covington D., Churchill P., et al. Patient awareness of health precautions after splenectomy. Am J Infect Control 1991;19:36-41.

160. Willfuhr K.U., Westermann J., Pabst R. Splenic autotransplantation provides protection against fatal sepsis in young but not in old rats. J Pediatr Surg 1992; 27:1207-12.

161. William B.M., Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part II. Clinical manifestations, diagnosis and management. Hematology 2007; 12: 89–98

162. Xin Z., Qingguang L, Yingmin Y. Total laparoscopic versus open splenectomy and esophagogastric devascularization in the management of portal hypertension: a comparative study. Digestive Surgery. 2009; 26: 499-505.

163. Yeh C. J., Chuang W.Y., Kuo T.T. Unusual subcutaneous splenosis occurring in a gunshot wound scar: pathology and immunohistochemical identification. Pathol Int. 2006 Jun;56(6):336-9.

164. Yildiz A.E., Ariyurek M.O., Karcaaltincaba M. Splenic anomalies of shape, size, and location: pictorial essay. Scientific World Journal. 2013. Article ID 321810, 9 pages.

165. Youssif M. A., Nicholas J. L., Kashif S. H., et all. The lectin pathway of complement activation is a critical component of the innate immune response to pneumococcal infection. PLoS Pathogens. July 2012, Volume 8, Issue 7, p.1-11.

166. Zhan XL, Ji Y, Wang YD. Laparoscopic splenectomy for hypersplenism secondary to liver cirrhosis and portal hypertension. World Journal Gastroenterology. 2014, May 21; 20(19): 5, 794 - 800.

Приложение 1

Анкета пациента перенесшего спленэктомию

Данная информация строго конфиденциальна и может быть использована только с вашего разрешения только в целях ознакомления с состоянием вашего здоровья!

Ф.И.О.		
Дата рождения (возраст)		
Контактный телефон		
Дата удаления селезенки		
Причина спленэктомии		
Вакцинации (данные сверялись со сведениями опрививках) : До операции После операции	• по календарю; медотводы; не помню. • против менингококка, пневмококка – да, нет	
Частота ОРЗ в год: До операции После операции		
Степень тяжести ОРЗ: До операции После операции	(ринит, фарингит, трахеит, бронхит, пневмония – пояснить)	
Частота необходимости приема антибиотиков при ОРЗ, повышении температуры тела.	• никогда; • всегда и сразу; • только в тяжелых случаях; • в любых случаях повышения температуры тела.	
Частота кишечных расстройств в год:		
Другие инфекционные заболевания		
Жалобы на настоящий момент (любые в отношении здоровья)		
Болевые ощущения	В области операции	постоянно, периодически, редко
	В других местах (указать где -_____)	постоянно, периодически, редко (_____) (_____) (_____)
Переносимость физической нагрузки после операции.	Как и прежде; Хуже – в чем (_____)	
Посещение спортивных секций		
Успеваемость в школе (вузе)	Как и прежде; Хуже – в чем (_____)	
Участие в активных играх		

Наличие	• быстрой утомляемости • чувства хронической усталости • слабости
Как вы переносите переезд в места с другим климатом?	• Плохо (_____) • Лучше (_____) • Без особенностей
Получаете ли вы санаторно-курортное лечение?	
Аллергические заболевания До операции После операции	
Появились ли ограничения в семейной или бытовой жизни?	• Да, связаны с ограничением физической нагрузки • Да, связаны с _____ • Нет
Приходиться ли тратить больше денег на свое здоровье, чем до операции?	
Вы считаете, в общем, ваше здоровье после операции стало	• Хуже • Без перемен • Лучше
Дата заполнения	