

# ДІАГНОСТИКА ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДІТЕЙ: ІНСТРУМЕНТАЛЬНО-ПАТОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ

Б.А. Тарасюк., Т.Д. Задорожна, І.С. Лук'янова, О.В. Поліщук,<sup>1</sup>  
Н.І. Гончаренко, О.К.Слепов  
ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України"  
<sup>1</sup>ДУ "НПЦ променевої діагностики АМН України"

**Д**іагностика і лікування синдрому портальної гіпертензії (ПГ) у дітей дотепер залишається складною проблемою сучасної педіатрії та дитячої хірургії, що пов'язано із виникненням загрозливих для життя пацієнтів шлунково-кишкових кровотеч.

На жаль, чіткої статистики щодо частоти синдрому ПГ у дітей не існує. Загальна думка вчених говорить про те, що це ускладнення розвивається в результаті катетеризації пупкової вени (ПП) у періоді новонародженості [3—5]. Кількість випадків тромбозу ВВ після маніпуляції, за даними ехографії, коливається в досить широких межах від 1,3 до 67% [2]. Але це не означає, що в усіх новонароджених після катетеризації розвиваються клінічні прояви ПГ. Проте саме підпечінкова форма ПГ привалює у дітей і складає до 85 % серед усіх випадків цієї патології. Впровадження у медичну практику сучасного ультразвукового обладнання дозволяє не лише деталізувати структурні особливості органа, але й надавати оцінку регіонарного кровоплину. Так, доплерографія / кольорова доплерографія значно покращили візуалізацію судинного русла і надали можливість проводити його якісну і кількісну оцінку, а лазерні доплерівські флоуметри — оцінювати стан мікроциркуляторного русла.

Мета роботи — визначення структурно-функціональних змін портальної системи печінки, за даними ехографії, доплерометрії, дослідження ендотеліальної функції, мікроциркуляції та гістологічно-го дослідження біоптатів печінки у дітей із ПГ.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 122 дітей із ПГ віком від 1 до 17 років, які знаходилися у дитячому хірургічному відділенні. Середній вік обстежених становив  $9,7 \pm 3,2$  роки. Хлопчиків було 57 осіб, дівчат — 65. Контрольну групу становили 59 дітей, які не мали скарг з боку органів травлення (середній вік становив  $9,1 \pm 2,4$  роки). Всім пацієнтам основної групи проведені клініко-лабораторні обстеження та ендоскопічне дослідження стравоходу та шлунка.

Комплексна ультразвукова діагностика проводилася за допомогою ультразвукових діагностичних систем Siemens "Adara", G-40, Sonoline SL-1 (Німеччина), Hitachi EUB-5500 (Японія), SA 9900 (Корея). Використовувалися конвексні та лінійні ширококутові датчики високої точності в діапазоні частот 3,5-10 МГц.

При імпульсному доплерівському дослідженні у прямолінійних відрізках судин визначали пікову систолічну ( $V_{ps}$ ), кінцеву діастолічну ( $E_d$ ) швидкості, індекс резистентності ( $RI$ ) у власній печінковій артерії. Характер васкуляризації органів гепатобіліарної системи оцінювали за допомогою режимів кольорового (КДК) та енергетичного (ЕДК) картирування.

Діти із ПГ напередодні дослідження протягом 2 діб мали обмеження в дієті (виключалися свіжі овочі, фрукти, молочні продукти, житній хліб та солодощі). Також їм призначалися ферментні препарати та засоби, що сприяли зменшенню метеоризму. Ультразвукове обстеження проводилося вранці, пацієнти були натщесерце. В окремих випадках при ПГ, коли візуалізація лівої частки печінки та підшлункової залози була неможлива, в плані підготовки додатково призначалися ректальні послаблюючі свічки за 2 години до дослідження.

Функціональний стан ендотелію судин середнього калібру вивчався за допомогою визначення динаміки кровотоку (доплерометрія) по плечовій артерії і зміни діаметра в стані спокою та під час реактивної гіперемії. Використовувався лінійний датчик 7,5-10 МГц за методикою, описаною D.Celermajer та співавт. [1]. Параметри установки (частота сканування, глибина та параметри апаратного розрахунку) зберігалися постійними протягом дослідження. Плечова артерія визначалась в продольному розрізі на 2 — 5 см вище ліктьового згину. Вимірювався внутрішньопросвітний діаметр плечової артерії (D). Потім виконувалася функціональна проба шляхом накладання на плече пневматичної манжетки та наступним накачуванням повітря до 200 мм рт.ст. Фаза оклюзії становила 4 — 5 хвилин. Динамічна оцінка діаметра проводилась на 60 сек після декомпресії. Ендотелійзалежна вазодилатація розраховувалася як відношення зміни діаметра артерії на фоні реактивної гіперемії до діаметра артерії у спокої та виражалася у відсотках ( $\Delta d\%$ ).

Реєстрація параметрів мікроциркуляції здійснювалася за допомогою комп'ютеризованого лазерного доплерівського флоуметра "ЛАКК-02" (Росія, НЛП "Лазма"). Для вивчення і подальшої оцінки стану периферичного кровотоку датчик приладу розташовували в області задньої поверхні лівого передпліччя у місці, розташованому по серединній лінії на 4 см вище основи шилоподібних відростків

ліктьової і променевої кісток. Ця область поверхні передпліччя є узагальнюючою для оцінки стану мікроциркуляції, тому завжди рекомендується для дослідження. Запис кровотоку пацієнта здійснювали в стані спокою протягом 8 хвилин.

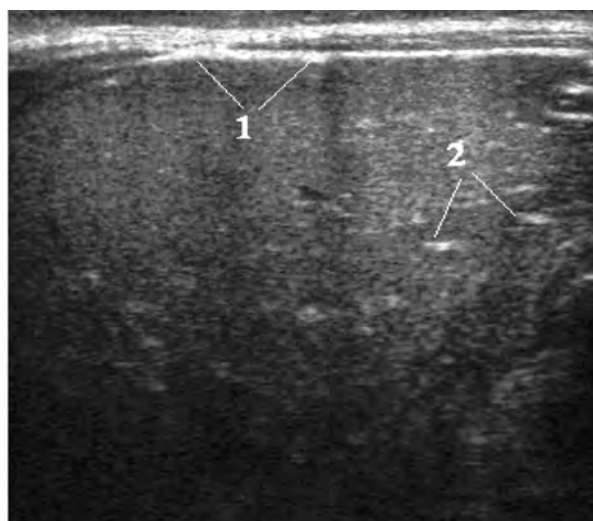
У процесі дослідження проводили функціональну проба з оклюзією плечової артерії: манжета одягалася вище зони дослідження, оклюзію здійснювали протягом 3 хвилин шляхом створення тиску в манжеті 180 — 200 мм. рт.ст. Запис після проби проводили до повного відновлення кровотоку.

Оцінка мікроциркуляції та функціонального стану ендотелію проводилася за наступними показниками: загальний рівень мікроциркуляції (ПМ) в стані спокою у перфузійних одиницях (перф.од); час досягнення максимального кровотоку (Tmax), час його напіввідновлення ( $T_{1/2}$ ) в сек під час проби з реактивною гіперемією; резерв капілярного кровотоку (РКК) у % — відношення максимального кровонаповнення під час реактивної гіперемії до базового рівня мікроциркуляції. ПМ — характеризує зміну потоку крові за одиницю часу в об'ємі тканини, що зондується.

Морфологічне дослідження біоптату печінки, який отримувався інтраопераційно, проведено 36 пацієнтам. Після фіксації матеріалу у нейтральному формаліні та проведенні його через спиртову батарею, він заливався у парафін. Отримані зрізи фарбували гематоксилін-еозином та пірофуксином за Ван-Гізон та залізним гематоксиліном за Гандейгайном.

### Результати та їх обговорення

Проведення обстеження печінки у В-режимі із застосуванням датчиків 3,5- 5 МГц дозволило визначити наступні зміни: ущільнення ворітної вени у 114 (93,4%) пацієнтів, зменшення розмірів лівої частки печінки — у 96 (78,6%), варикоз стінок жовчого міхура — у 82 (67,2%), звитість ворітної вени і



**Рис. 1.** Ехограма правої частки печінки при підпечінковій формі ПГ (датчик 7,5 МГц): 1 — ущільнення гліссонової капсули; 2 — ехогенні тубулярні утворення в паренхімі

її гілок — у 79 (64,7%), збільшення розмірів хвостатої частки — у 77 (63,1%), кавернозну трансформацію ворітної вени — у 66 (54%) хворих.

Застосування височастотних лінійних датчиків дозволило визначити наступні зміни, а саме: ущільнення гліссонової капсули у 101 (82,7%) пацієнта, потовщення капсули — у 16 (13,1%). Варто зазначити, що у структурі паренхіми переважали тубулярні утворення довжиною до 2 мм 71 (58,2%) (рис. 1).

Аналіз структурно-функціональних особливостей портальної вени, за даними КУЗД, у дітей з ПГ показав зменшення наступних параметрів (табл. 1): діаметра ВВ, окрім групи хворих 12-17 років, швидкості кровотоку і, відповідно, об'ємного портального кровотоку в усіх вікових групах.

Стосовно СВ слід зазначити, що в усіх вікових

Таблиця 1

**Показники печінкової та селезінкової гемодинаміки у дітей з портальною гіпертензією, за даними доплерографії, залежно від віку (D — діаметр; PSV — пікова систолічна швидкість; VF — об'ємний кровотік; RI — резистентний індекс)**

Показники		Групи дітей					
		4—7 років		8—11 років		12—17 років	
		КГ (n=18)	ПГ (n=28)	КГ (n=20)	ПГ (n=55)	КГ (n=21)	ПГ (n=39)
Ворітна вена (ВВ)	D, мм	6,10±0,35	5,65±0,30*	7,40±0,40	6,41±0,34*	8,3±0,34	8,00±1,07
	PSV, см/с	14,55±0,60	12,37±0,56*	17,85±1,02	13,04±0,8*	21,44±0,92	16,1±0,85*
	VF,мл/с	355,0±31,72	261,2±33,7*	498,3±35,8	286,1±33,9*	744,5±38,41	521,5±54,8*
Селезінкова вена (СВ)	D, мм	5,47±0,58	6,96±0,53*	6,15±0,66	7,68±0,46*	8,56±1,49	10,95±0,63*
	PSV, см/с	19,44±2,84	22,98±1,06*	19,73±1,57	24,72±1,52*	19,88±3,45	27,93±1,76*
	VF,мл/с	298,74±64,01	421,7±50,8*	326,45±54,70	478,5±51,9*	602,4±100,00	887,5±96,0*
Власна печінкова артерія (ВПА)	D, мм	1±0,2	1,3±0,1	1,2±0,1	1,5±0,1	2,5±0,1	3,1±0,1*
	PSV, см/с	30,42±2,40	38,84±2,60*	39,14±4,41	44,32±2,31*	41,57±3,92	48,90±3,08*
	VF,мл/с	0,60±0,019	0,71±0,027*	0,66±0,022	0,72±0,02*	0,64±0,047	0,75±0,033*

Примітка: \* — вірогідність розходжень щодо КГ становить  $p < 0,05$

Таблиця 2

**Характеристика реакції плечової артерії на оклюзійну пробу у дітей з портальною гіпертензією**

Показники	Контрольна група (n=59)	Портальна гіпертензія (n=94)		
		Тип реакції		
		I (10-20%)	II (<10%)	III (>20%)
Кількість дітей, %	100	9,6	72,3	18,1
D, мм (вихідний)	2,2±0,08	2,9±0,17	2,9±0,09	2,3±0,16
Δd, %	14,7±0,33	13,6±1,21	(1,18±0,79)*	(27,1±1,97)*

Примітка: \* — вірогідність розходжень (p<0,05) щодо контрольної групи

Таблиця 3

**Зміна показників мікроциркуляції у пацієнтів з портальною гіпертензією**

Показники	ПМ (перф. одиниці)	ПМ <sub>min</sub> (перф. одиниці)	ПМ <sub>max</sub> (перф. одиниці)	T <sub>max</sub> (сек)	T <sub>1/2</sub> (сек)	РКК (%)
Портальна гіпертензія (94 дітей)	6,23±0,5*	1,87±1,2*	16,2±1,8*	16,3±1,6*	18,4±2,3*	418±24,0*
Контрольна група (59 дітей)	5,0±0,2	1,49±0,02	10,8±0,8	9,1±0,3	8,2±0,3	332±8,0

Примітка: \* — достовірність різниці між показниками у дітей з ПГ та контрольної групи (p<0,05)

групах дітей з ПГ зареєстровано достовірно збільшення діаметра судини та об'ємного кровоплину.

Проведеними дослідженнями доведено, що в усіх вікових групах пацієнтів з ПГ відбуваються глибокі зміни в регіонарному артеріальному руслі. Так, достовірно збільшується діаметр ВПА (у старшій віковій групі), а в усіх групах дітей підвищувалася її резистентність і паралельно з цим — швидкість кровотоку.

Таким чином, зміни портального кровотоку чітко підкреслюють основний патогенетичний механізм підпечінкової форми ПГ — звуження просвіту ПВ. В той же час зміни артеріального кровотоку свідчать про те, що відбувається реалізація компенсаторних реакцій організму, які направлені на покращення регіонарного кровообігу, що обумовлено, з одного боку, наростанням фіброзних змін, а з другого — зниженням стану компенсаторних можливостей судинного русла і самої печінки.

У нашому дослідженні проведено вивчення ендотеліальної функції периферичних судин у 94 хворих із ПГ за стандартною методикою [1].

Вихідний діаметр плечової артерії був дещо більшим, ніж у групі порівняння. При проведенні оклюзійної проби у 68 (72,3%) дітей з ПГ реєструвалася гіпоергічна реакція плечової артерії на ішемію, а у 17 (18,1%) — гіперергічна. І тільки 10% дітей мали нормальну реакцію судини на стрес (табл.2). Виявлені зміни свідчили про наявність ендотеліальної дисфункції, коли при постійному підвищеному синтезі оксиду азоту під дією патологічних факторів зазвичай утворюються його токсичні форми — супероксиди азоту, котрі пригнічують ферменти синтетази. Порушення обміну вазоактивних речовин опосередковано підтверджується визначеною у 52 (55,3%) дітей затримкою відновлення кровотоку.

В той час у КГ цей показник знижувався. Отримані дані також свідчили про порушення функції ендотелію, а саме, переважання синтезу вазокон-

стрикторів, зниження синтезу та порушення метаболізму вазодилаторів. Тому при підвищенні швидкості кровотоку на фоні реактивної гіперемії судини не можуть достатньо розширюватися або навіть відбувається їх певне звуження, що призводить до підвищення опору судин.

Таким чином, у 85 (90,4%) пацієнтів були зареєстровані післяоклюзійні реакції II і III типів, які характеризують наявність вираженої дисфункції ендотелію судин середнього калібру.

Аналіз стану мікроциркуляції (МЦ), за результатами ЛДФ, показав особливості його зміни у пацієнтів з ПГ (табл.3). Так, достовірно підвищення нейротону мікросудин (2,76±0,06 у дітей з ПГ і 2,52±0,05 у дітей КГ) та РКК є проявом високого впливу симпатичної нервової системи на МЦР, чого не спостерігається у контрольній групі. Подовження показників T<sub>max</sub> і T<sub>1/2</sub> під час проби з реактивною гіперемією (у 83 (88,3%) хворих) свідчить про зниження можливостей синтезу та метаболізму вазоактивних речовин ендотелієм, тобто про його дисфункцію на рівні мікросудин.

У 40 (42,6%) дітей із портальною гіпертензією (табл.4) спостерігався гіперемічний гемодинамічний тип, який характеризувався збільшенням

Таблиця 4

**Гемодинамічні типи мікроциркуляції у дітей (%)**

Гемодинамічні типи мікроциркуляції	Група дітей із портальною гіпертензією (94 дітей)	Група контролю (59 дітей)
Спастичний	20,2	20,3
Гіперемічний	42,6	—
Нормоциркуляторний	37,2	79,7

притоку крові в МЦР в результаті дилатації судин докапілярної ланки, прекапілярів та сфінктерів, тобто за рахунок активних механізмів регуляції кровотоку. Такий тип реакції свідчить про наявність запального процесу у пацієнтів з ПГ та метаболічну активність ендотелію.

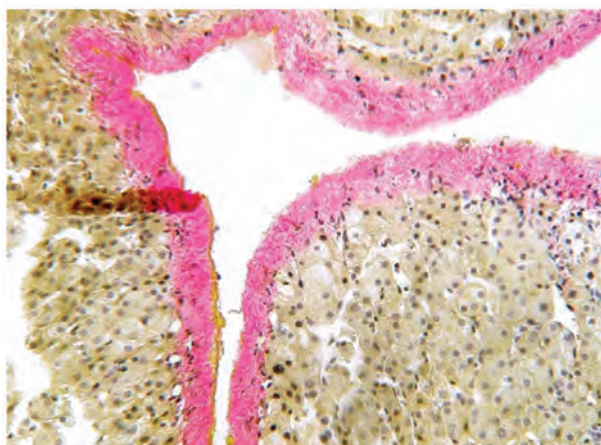
У 56 (59,6%) дітей загальний рівень мікроциркуляції був підвищеним ще й за рахунок пасивних механізмів регуляції — утруднення відтоку по венулах. Також у 34 (36,1%) пацієнтів реєструвалося підвищення рівня біологічного нуля, що є ознакою застою на венулярній ланці. В той же час спостерігався високий приріст МЦ під час реактивної гіперемії навіть на фоні підвищеного вихідного рівня на відміну від дорослих, що свідчить про високі резервні можливості судин дитячого організму.

Проведені дослідження показали (табл.4), що у групі дітей з ПГ спостерігалися три гемодинамічні типи МЦ: спастичний (20,2%), гіперемічний (42,6%) та нормоциркуляторний (37,2%); у контрольній групі — спастичний (20,3%) і нормоциркуляторний (79,7%).

Ендотеліальна дисфункція за даними вивчення судин середнього калібру у дітей з ПГ визначалася у 90,4% пацієнтів, а за результатами мікроциркуляторних змін — у 88,3% дітей з ПГ. Ці зміни підтверджують системність та поширеність ураження судин при ПГ, що, на нашу думку, свідчить про певну патогенетичну стадійність хвороби, коли на першій стадії хвороби ушкоджується ендотелій судин середнього калібру, а на другому — мікросудин.

Гістологічно досліджено 36 біоптатів печінки у дітей з підпечінковою формою портальної гіпертензії. В усіх спостереженнях відмічено нерівномірне потовщення та фіброз (у 50% дітей) гліссонової капсули. При цьому було виявлено фуксифілію з потовщенням капсули до 50-60  $\mu$  і фіброзом. Також місцями (рис.2) у ділянках фіброзу — розволокнення, наявність стромальних структур в основному фібробластів: молодих та зрілих.

Крім цього, визначалися вогнища заглиблення капсули в паренхіму та утворення мікроінвагіацій (рис.2).



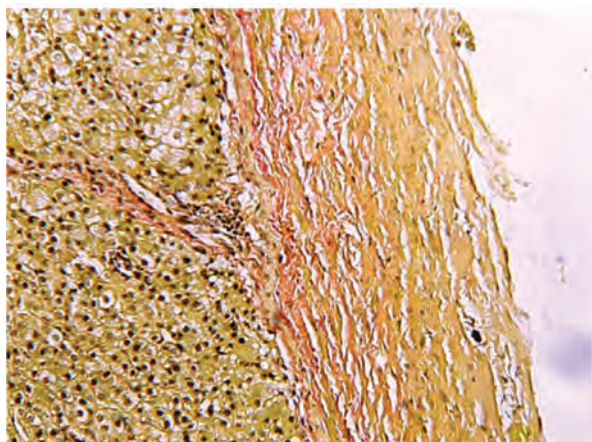
**Рис. 2.** Хворий Б., 12 років. Портальна гіпертензія (підпечінкова форма). Мікроінвагіація гліссонової капсули в паренхіму. Фарбування препарату пікрофуксином за Ван-Гізоном. Окуляр -x10, об'єтив — x20

У більшості спостережень (22 хворих (61,1%)) центральні вени були зі значно потовщеною фіброзною стінкою (рис.3) до 30-40  $\mu$ .

В частині спостережень (у 9 хворих (25%)) було нерівномірне потовщення капсули з фуксифільними ділянками та проявами міжтканинного набряку (рис.4), а також тісне прилягання до цих ділянок мікросудин венозного типу, стінка яких була потовщена за рахунок периваскулярних сполучнотканинних волокон. Гепатоцити, які розташовувалися впритул до цих осередків, мали зміни, характерні для "балонного" типу.



**Рис. 3.** Хвора А., 11 років. Портальна гіпертензія (підпечінкова форма). Потовщення і фіброз стінок центральної вени. Фарбування препарату пікрофуксином за Ван-Гізоном. Окуляр — x10, об'єтив — x20



**Рис. 4.** Хворий Д., 10 років. Портальна гіпертензія (підпечінкова форма). Потовщення капсули, фуксифілія, набряк. Фарбування препарату пікрофуксином за Ван-Гізоном. Окуляр — x10, об'єтив — x20

У 8 спостереженнях (22,2 %) були зареєстровані "дрібні" гіпоплазовані портальні тракти, особливо за рахунок вираженої гіпоплазії жовчних проток 10—20  $\mu$ , зі звуженням просвіту, а також осередки із проліферацією дуктул. Крім того, визначалися епітеліальні клітини з дистрофією цитоплазми.

При мікроскопії судин венозного типу виявлено потовщення стінок та склеротичні зміни. Звертала увагу наявність ендотелію з ознаками дистрофії і пікнозом ядер. Зафіксовано злуццвання та вип'ячування його клітин у просвіт судини.

У тканині паренхіми печінки гепатоцити були з осередками білкової дістрофії; ядра круглястої форми з декілька зменшеним діаметром; зустрічалися поодинокі апоптозні клітини. В той же час синусоїдальні клітини не мали ознак проліферації, а простри Діссе не були розширеними.

Проведені морфологічні дослідження у дітей з підпечінковою формою ПГ надають чітку інформацію про наявність змін у гліссоновій капсулі та судинній системі печінки. Слід підкреслити, що у портальних судинах, окрім склерозування стінок, також реєструвалися зміни безпосередньо в ендотелії. Тобто результати гістологічного дослідження підтверджують дані, отримані при високочастотній ехографії, згідно з якими ущільнення гліссонової капсули визначено у 82,7% пацієнтів, а потовщення — у 13,1%, причому у структурі паренхіми переважали тубулярні утвори (58,1%). Крім зазначеного, важливим є те, що порівняння двох методів дослідження свідчить про те, що тубулярні структури, які визначаються при високочастотній ехографії, являють собою судини печінки, реєстрація і кількісний підрахунок яких є суттєвим доповненням в ультразвуковому обстеженні хворих з ПГ.

#### Висновки

1. Комплексне ультразвукове дослідження (В-сканування у звичайному та високочастотному режимі, доплерографія) суттєво поглиблює уявлення щодо патологічних процесів у печінці дітей з ПГ. Метод надає можливість оцінки стану регіонарного кровотоку у портальній системі, а також інформацію щодо тонкої структури паренхіми органа.
2. Визначено порушення ендотеліальної функції у дітей не лише на рівні судин середнього калібру, але й на мікроциркуляторному рівні, що може бути використаним у прогнозуванні тактики подальшого лікування
3. Дані гістологічного дослідження печінки об'єктивно підтверджують результати високочастотного сканування — потовщення капсули органа, наявність тубулярних структурних утворень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Celermajer D. S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? / D. S. Celermajer // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol.30. — P.325 — 333.

2. Does Umbilical Vein Catheterization Lead to Portal Venous Thrombosis? Prospective US Evaluation in 100 Neonates / J. H. Kim, Y. S. Lee, S. H. Kim (et al.) // *Radiology.* — 2001. — Vol. 219. — P. 645 — 650.

3. Schlesinger A. E. Neonates and Umbilical Venous Catheters: Normal Appearance, Anomalous Positions, Complications, and Potential Aid to Diagnosis / A. E. Schlesinger, R. M. Braverman, M. A. DiPietro // *AJR.* — 2003. — Vol. 180. — P. 1147 — 1153.

4. Time of closure of ductus venosus in term and preterm neonates / M. Kondo, S. Itoh, T. Kunikata (et al.) // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 2001. — Vol. 5. — P. 57 — 59.

5. Umbilical venous catheterization and the risk of portal vein thrombosis / D. S. Schwartz, P. A. Gettner, M. M. Konstantino (et al.) // *J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 131. — P. 760 — 762.

**РЕЗЮМЕ.** С целью определения структурно-функциональных изменений в печени при портальной гипертензии проводилась эхография, доплерометрия, исследование эндотелиальной функции и микроциркуляции, а также морфологическое исследование биоптатов печени. Обследовано 122 пациента с подпеченочной формой портальной гипертензии (ПГ) (средний возраст составлял  $9,7 \pm 3,2$  года). Контрольная группа состояла из 59 детей (средний возраст составлял  $9,1 \pm 2,4$  года). Проводилась эхоэктография, доплерометрия, исследование эндотелиальной функции и микроциркуляции при помощи лазерной доплеровской флоуметрии. 36 пациентам с ПГ была проведена интраоперационная биопсия печени. Оценено состояние регионарного кровотока в портальной системе, высокочастотное сканирование в В-режиме дало информацию относительно структуры органа. Определено наличие эндотелиальной дисфункции на уровне сосудов среднего калибра и микроциркуляторном уровне. Данные гистологического исследования печени подтверждают результаты высокочастотного сканирования.

**SUMMARY.** For the evaluation of the structure and function of the liver in pediatric patients with portal hypertension the following methods have been used: echography, dopplerography, endothelial function in a brachialis, microcirculation (laser-doppler flowmetry) and histological slices of the liver. The total number of patients was 122 (mean age  $9,7 \pm 3,2$  years). The control group consist of 59 persons (mean age  $9,1 \pm 2,4$  years). In 36 cases the intraoperative biopsy of the liver have been done. The high frequency ultrasound gave additional information concerning the liver structure. The endothelial dysfunction have been also found in patients with portal hypertension. The results of histological liver evaluation have verified the results of echography.