Z
R

Rīgas Stradiņa universitāte

Zinātniskie raksti

2010

1. sējums

Internā medicīna

Ķirurģija

Medicīnas bāzes zinātnes

Stomatoloģija

Farmācija

RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE

Zinātniskie raksti

2010. gada
medicīnas nozares
pētnieciskā darba publikācijas

1. sējums

Internā medicīna
Ķirurģija
Medicīnas bāzes zinātnes
Stomatoloģija
Farmācija

Rīga
RSU
2011

UDK 61(063)
Z66

Zinātniskie raksti: 2010. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas: Internā medicīna. Ķirurģija. Medicīnas bāzes zinātnes. Stomatoloģija. Farmācija / Rīgas Stradiņa universitāte. – 1. sēj. – Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2011. – 496 lpp.

Redkolēģija:
I. Ozolanta (atbildīgā zinātniskā redaktore), Latvija
J. Gardovskis, Latvija
V. Grabauskas, Lietuva
E. Grēns, Latvija
K. J. Keggi, ASV
M. Kirschfink, Vācija
I. Knēts, Latvija
E. Leibur, Igaunija
V. Mikažans, Latvija
A. Sinarska-Wolańska, Polija
A. Skaģers, Latvija
J. Vētra, Latvija
L. Vīksna, Latvija
K. Zariņš, ASV

Redakcijas padome:
I. Akota, Latvija
U. Berķis, Latvija
V. Eniņa, Latvija
L. Feldmane, Latvija
H. Jansons, Latvija
A. Lejnieks, Latvija
A. Pētersons, Latvija
A. Vētra, Latvija
A. Villeruša, Latvija

Zinātniskā sekretāre: I. Kreile

Literārās redaktores: I. Lievīte, R. Jozauska, E. Zubova

Makets: I. Stikāne

Visi krājumā ievietotie raksti ir anonīmi recenzēti. Pārpublicēšanas gadījumā nepieciešama Rīgas Stradiņa universitātes atļauja. Citējot atsauce uz izdevumu obligāta.

© Rīgas Stradiņa universitāte, 2011
Dzirciema ielā 16, Rīgā, LV-1007

ISBN 978-9984-788-78-4
ISSN 1407-9453

Saturs

INTERNĀ MEDICĪNA

Aptauja par iekaisīgo zarnu slimību pacientu līdzestību Latvijā
E. Krustiņš, J. Pokrotnieks 7

EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā psoriāzes slimniekiem sistēmiskās ārstēšanas gaitā
I. Ivdra, I. Mikažāns, I. Hartmane 16

Sirdsdarbības frekvences raksturojums Latvijas iedzīvotājiem
I. Balode, S. Jēgere, V. Dzērve, A. Rozenbergs, I. Narbute, I. Mintāle, G. Latkovskis, A. Ērglis 24

Klīniskā plaušu infekcijas skala kā līdzeklis savlaicīgai ventilācijas pneimonijas riska izvērtēšanai
V. Džabijeva, O. Sabeļnikovs, I. Vanags 38

Narkoloģiskās palīdzības veidu un to efektivitātes vērtējums pacientu skatījumā
V. Sudraba, E. Rancāns, I. Millere 43

Karotīdās artērijas aterosklerotisko pangu nestabilitāte un modificējamie išēmiska insulta riska faktori
G. Eniņa, I. Ķikule, Ž. Kovaldina 54

Klīniskais pankreātiskais indekss un EORTC QLQ-C30 pacientiem ar hronisku pankreatītu
L. Umnova, G. Orļikovs, J. Voicehovska, V. Voltnere 64

Glioksalāzes II aktivitātes metodes izstrāde cukura diabēta komplikāciju molekulāro mehānismu pētījumiem
I. Konrāde, E. Škapare, M. Makrecka, L. Gulbe, E. Liepiņš, A. Lejnieks, M. Dambrova 70

Cilvēka parvovīrusa B19 infekcija sievietēm un vīriešiem ar reimatoīdo artrītu
N. Kakurina, A. Kadiša, A. Lejnieks, S. Kozireva, H. Mikažāne, M. Murovska 77

S-100 proteīns kā cerebrāla infarkta plašuma un iznākuma prognostisks marķieris
Z. Priede, V. Ķēniņa, E. Miglāne, A. Millers, E. Pūcīte, M. Radziņa 86

Helicobacter pylori asociācija ar iegremdētiem tievo zarnu bojājumiem
A. Derovs, J. Derova, J. Pokrotnieks 91

Anēmijas ārstēšanas ietekme uz hroniskas nieru slimības progresēšanu slimniekiem pirmsdialīzes periodā
V. Kuzema, A. Pētersons, A. Lejnieks 96

Respiratori sincitiālā vīrusa infekcijas epidemioloģiskās un klīniskās īpatnības Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā ārstētajiem pacientiem
L. Eihvalde, Z. Līkopa, I. Grope, D. Gardovska 105

Atkārtoti tuberkulozes gadījumi Latvijā: *M. tuberculosis* reinfekcija vai reaktivācija?
A. Nodieva, I. Krējere, Ģ. Šķenders, I. Jansone, M. Baušķenieks, I. Pole, L. Broka, V. Baumanis, V. Leimane 116

Iekaisuma marķieru īpatnības un sepses prevalence bērniem ar sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu pirmajā dzīves gadā
S. Polukarova, I. Grope, J. Pavāre, O. Rasnačs, D. Gardovska 125

Ehinokokozes izplatība un ārstēšanas taktika Latvijā
S. Laivacuma, L. Vīksna, P. Aldiņš, I. Zeltiņa, J. Vilmanis 135

Dažādu sirds kambaru elektrostimulācijas metožu salīdzinošā efektivitāte pacientiem ar sirds mazspēju un pastāvīgu ātriju fibrilāciju
N. Nesterovičs, O. Kalējs, M. Blumbergs, M. Vikmane, G. Kamzola, M. Zabunova, A. Strēlnieks, A. Lejnieks 146

Elektrokardiogrāfijas loma agrīnā dzīvību apdraudošo aritmiju atpazīšanā sportistiem 2010. gadā
O. Kalējs, V. Lāriņš, K. Jubele, P. Šipačovs, A. Rudzītis, J. Rimbenieks, B. Černovska, A. Lejnieks 162

Selēns – līdzeklis virsnieru garozas funkciju atjaunošanai
J. Voicehovska, G. Orļikovs, N. Voskresenska, L. Umnova, E. Mauliņš, P. Gredzena, L. Ivanova, J. Karpovs 178

Pagarināta QT sindroma izraisītas kambaru aritmijas bērniem un to diagnostiskās problēmas
K. Jubele, P. Šipačovs, M. Vikmane, O. Kalējs, A. Lejnieks 183

ĶIRURĢIJA

Gūžas locītavas endoprotēzes rotācijas centra radioloģiskā plānošana pacientiem ar displastisku osteoartrītu
S. Zēbolds, A. Jumtiņš 190

Gaitas izmaiņas pacientiem ar politraumām
R. Jakušonoka, A. Jumtiņš, Z. Pavāre, T. Anaņjeva, K. Gorbačova 198

Brūču infekcijas sirds ķirurģijā Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Sirds ķirurģijas klīnikā
P. Aldiņš, U. Dumpis, E. Strīķe, P. Stradiņš, A. Pupkevičs 206

Splenektomijas komplikācijas aknu cirozes slimniekiem ar hipersplenismu
I. Vidmane-Ozola, V. Boka, E. Cunskis, J. Breikšs, S. Lejniece 212

Ārstēšanas taktikas izvēle iedzimtas hidronefrozes slimniekiem līdz viena gada vecumam
D. Pugačevska, J. Dobelis, A. Pētersons 222

Radikālas ķirurģiskas miokarda revaskularizācijas nepieciešamības izvērtējums gados veciem pacientiem ar kombinētu aortālu sirdskaiti un koronāro sirds slimību
U. Strazdiņš, E. Kulmane, R. Lācis, E. Freilibs 229

Konvencionālas un videotorakoskopiskas lobektomijas pēcoperācijas perioda norises salīdzinājums I un II stadijas nesīkšūnu plaušu vēža slimniekiem
I. Siliņš, M. Apšvalks, A. Sirgeda, E. Antone, A. Krams, A. Pētersons 237

Arteriālās plūsmas un artērijas diametra izmaiņas kostoklavikulāri aksilārajā zonā anestēzijas laikā dažādās rokas abdukcijas pozīcijās
E. Vasiļevskis, M. Radziņa, I. Evansa, U. Teibe, I. Vanags 244

Metode ātrai elastīgu cilvēka aortas saknes modeļu radīšanai
M. Kalējs, P. Stradiņš, R. Lācis, L. K. von Segesser 253

Tradicionālo sirds vārstuļu bioprotēžu un stentprotēžu karkasu deformējamības salīdzinājums
M. Kalējs, P. Stradiņš, R. Lācis, V. Kasjanovs, I. Ozolanta, P. Abdel Sayed, L. K. von Segesser 260

Odontogēna infekcija kā riska faktors rinosinusīta etioloģijā
I. Dobele, G. Krāģis, P. Apse, L. Ķīse 267

MEDICĪNAS BĀZES ZINĀTNES

Aptauja – subjektīvs balss veselības izpētes instruments
B. Trinīte, J. Sokolovs, U. Teibe 277

Infekciju kontrole augsta riska pacientu aprūpē Latvijā un Somijā
D. Platace, I. Millere 285

Apoptoze smadzeņu audos pēc fatālām galvas traumām
A. Bārzdiņa, M. Pilmane, J. Vamze, V. Volksone, A. Pētersons 296

Amiodarona farmakokinētisko īpašību un klīniski terapeitiskās efektivitātes kopsakarības
J. Doncu, M. Zeibārts, S. Purviņa, O. Kalējs, S. Sakne, M. Vikmane 305

Galvas un kakla lokalizācijas melanomas raksturojums Latvijā (1998–2007)
A. Ķempele, K. Azarjana, I. Čēma, D. Pjanova, A. Rivošs 313

Veselības aprūpē strādājošo medicīnas māsu stresa pārvarēšanas veidi un apmierinātība ar darbu
L. Deklava, I. Millere, K. Circenis, S. Ozola 320

Spoguļterapijas iespējas apakšējās ekstremitātes motorās funkcijas uzlabošanā pacientiem pēc insulta
A. Šilvāne, D. Stirāne 327

Urīna nesaturēšana pirmajos mēnešos pēc smadzeņu infarkta
I. Mihejeva, A. Vētra 335

Funkcionālā elektriskā stimulācija rokas funkcijas atjaunošanā pacientiem pēc insulta
E. Kiukucāne, A. Vētra, D. Stirāne 342

Kaulaudu biomehānisko īpašību izmaiņas mioskeletālās sistēmas slodzes apstākļos pacientiem pēc insulta
D. Stirāne, A. Vētra 350

Vincenta no Paulas apvienības žēlsirdīgo māsu darbība Latvijas teritorijā XVIII–XIX gadsimtā
O. Odiņa, I. Millere 359

Izdegšanas sindroms, trauksme un depresija garīgās veselības aprūpes māsām
K. Circenis, L. Deklava, I. Millere 366

Y hromosomas 17 īso fragmentu atkārtojumu lokusu alēļu frekvenču izplatības biežums un haplotipu daudzveidība Latvijas populācijā
S. Rožāne, L. Pliss, A. Sabule 371

Pasaules literatūras datu par multiplās sklerozes izplatības tendencēm salīdzinājums ar multiplās sklerozes epidemioloģisko situāciju Latvijā
L. Elsone, A. Platkājis, G. Karelis 378

Nefroblastoma Latvijā – prognoze un imūnhistoķīmiskais profils
I. Franckeviča, R. Kleina, I. Melderis 385

Multimodāla datortomogrāfiska izmeklēšana agrīna akūta insulta diagnostikā un terapijas taktikas plānošanā
M. Radziņa, G. Krūmiņa, K. Kupčs, E. Miglāne, S. Dzelzīte, A. Millers, Z. Priede 397

Potenciāli zaudētie dzīves gadi cukura diabēta slimniekiem
S. Rozīte, L. Kļaviņa, I. Strēle, Ģ. Briģis 406

Oksidatīvais stress un tā iespējamā korekcija, izmantojot antioksidantus
L. Lārmane, G. Moisejevs, Ņ. Rusakova, A. Silova, A. Šķesters, T. Zvagule 415

Augšējās ekstremitātes amputētās daļas kaulaudu īpašību izmaiņas ilgstošas išēmijas apstākļos
L. Logina, D. Krieviņš 422

Iegurņa pamatizmēru savstarpējo sakarību dzimumatšķirības
O. Koļesova, J. Vētra 430

STOMATOLOĢIJA

Koniska stara datortomogrāfijas izmantošana zobu protezēšanā: literatūras apskats
B. Ozola, U. Soboļeva 437

Sakņu kanālu skalojamo līdzekļu un kalcija hidroksīda antibakteriālā iedarbība uz pārārstējamu sakņu kanālu mikrofloru
A. Mindere, R. Kundziņa, V. Nikolajeva, D. Eze, Z. Petriņa, A. Babarikina 444

Mutes veselības stāvokļa izvērtējums Latvijas iedzīvotājiem pēc 60 gadu vecuma
I. Krasta, A. Vidžis, A. Brinkmane, K. Broka 452

Kaulu minerālblīvuma analīze sievietēm ar bezzobu žokļiem
A. Slaidiņa, U. Soboļeva, I. Daukste, A. Zvaigzne, A. Lejnieks 460

FARMĀCIJA

Priežu skuju biezā ekstrakta kapsulētas dozētas formas stabilitātes izpēte
I. Daberte, I. Bārene 466

Farmācijas fakultāte XX gadsimta pēdējos trīsdesmit gados (1970–2000)
V. Eniņa, R. Vīgestāne, V. Īriste 477

Farmakoekonomikā izmantojamo metožu un rādītāju noteikšanai nepieciešamo datu iegūšanas iespējas Latvijā
D. Arāja 484

Autoru alfabētiskais rādītājs 494

Aptauja par iekaisīgo zarnu slimību pacientu līdzestību Latvijā

Eduards Krustiņš, Juris Pokrotnieks [1]

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija,
[1] *Iekšķīgo slimību katedra*

Kopsavilkums

Jebkurā specialitātē laba terapijas efekta sasniegšanai būtiska ir pacientu līdzestība, kas visspilgtāk izpaužas tieši hronisku slimību gadījumā. Gastroenteroloģija šajā ziņā nav nekāds izņēmums, un līdzestība svārstās starp 30% un 60%.

Mūsu pētījuma mērķis bija novērtēt, cik lielā mērā pacienti ievēro ārstēšanas plānu, kā arī viņu apmierinātību ar terapijas rezultātiem un gatavību piedalīties klīniskos zāļu pētījumos.

Visiem pieaugušajiem pacientiem, kuriem no 2003. līdz 2008. gadam Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā bija veikta kolonoskopija un kuriem bija noteikta kādas iekaisīgas zarnu slimības diagnoze, pa pastu tika nosūtīta īsa anketa ar 12 jautājumiem, informatīva vēstule un apmaksāta aploksne atbildei.

Mēs saņēmām 180 anketas no 481. Tajās 44% pacientu norādīja, ka reizēm paši maina zāļu devu, bet 32,4% norādīja, ka paši mēdz pārtraukt zāļu lietošanu. Nebija saistības starp pacientiem, kuriem joprojām ir sūdzības, un pacientiem, kuri mainīja terapijas režīmu ($p = 0,53$). 53% bija gatavi piedalīties klīniskos pētījumos, bet 22% šādu iespēju noliedza. Atlikušie nebija pārliecināti, galvenokārt šauboties par pētāmo zāļu drošību un iespējamām blaknēm. Statistiskā analīze parādīja pārliecinošu saistību starp patvaļīgu režīma maiņu un tā atcelšanu ($p = 0,01$). Pacienti, kuri nezināja, ko viņi lieto, biežāk arī paši pārtrauca šādu terapiju. Vairums ar terapiju apmierināto pacientu bija ģimenes ārstu uzraudzībā, savukārt pacienti ar sūdzībām pamatā ārstējās pie gastroenterologa ($p = 0,01$). Apmierināti pacienti biežāk noliedza iespēju piedalīties klīniskos pētījumos ($p = 0,04$), turpretī neapmierinātie dalībai tiecās piekrist ($p = 0,1$).

Secinājumi: pacienti, kuri paši mēdz mainīt terapijas režīmu, paši biežāk to pārtrauc, bet šiem pacientiem vairs nav sūdzību. Apmierinātība ar terapiju mazina iespēju, ka pacients iesaistīsies klīniskā pētījumā.

Atslēgvārdi: līdzestība, iekaisīgās zarnu slimības, Krona slimība, čūlainais kolīts.

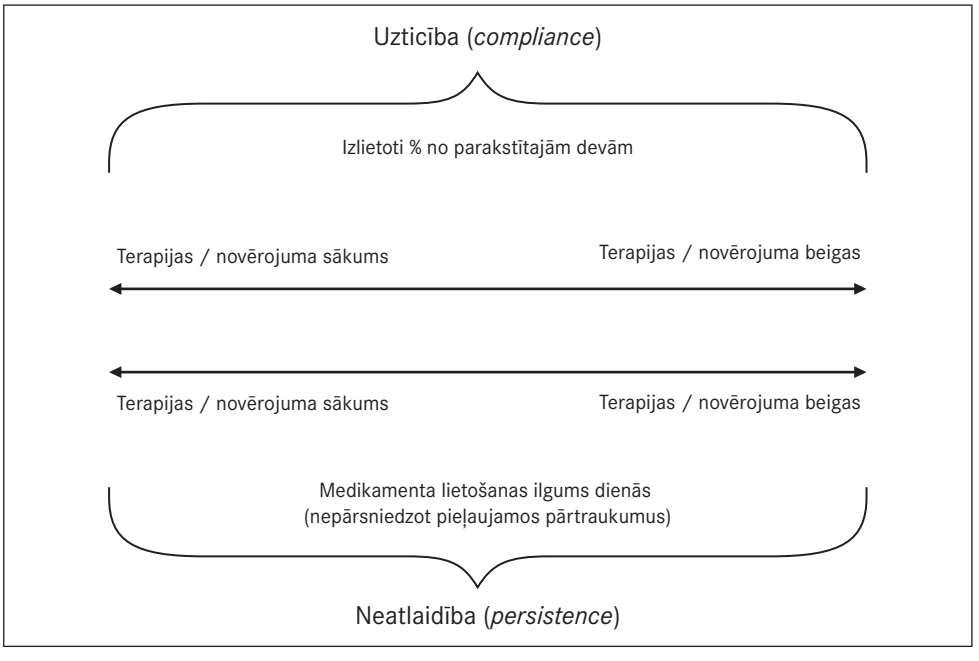
Ievads

Farmakoterapija iekaisīgo zarnu slimību pacientu ārstēšanā ir galvenā metode. Šajā kontekstā arvien aktuālāks kļūst jautājums par pacienta līdzestību un tās ietekmi uz terapijas rezultātu. Starptautiskā farmakoekonomikas un rezultātu izpētes biedrība (*International Pharmacoeconomics and Outcomes Research – ISPOR*) attiecībā uz līdzestību iesaka izšķirt divas iespējas [1]:

1) uzticību ("pielipšanu") terapijai (*adherence or compliance*), kas liecina, cik precīzi pacients ievēro ārsta norādījumus par zāļu lietošanas intervāliem un devām;
2) neatlaidību (*persistence*), kas liecina, cik ilgi pacients ievēro norādīto terapiju. (Sk. 1. att.)

Pēc dažu autoru domām termins "*adherence*" ir labāks, salīdzinot ar "*compliance*", jo termins "*compliance*" liek domāt, ka "pacientam tikai pasīvi jāievēro ārsta rīkojumi bez abpusējas sadarbības" [2].

1. attēls. Līdzestības iespējamie veidi [1].
Definitons of compliance and persistance [1].



Pasaules Veselības organizācija (PVO) 2003. gada ilgtermiņa pārskatā par līdzestību norāda, ka "nepietiekama līdzestība ir galvenais suboptimāla terapeitiskā efekta iemesls" un "hronisku slimību gadījumā ārsta ieteikto terapiju neievēro pat 50% pacientu attīstītajās valstīs un ar lielāko varbūtību vēl vairāk attīstības valstīs" [3]. Arī vēlāki pētījumi apstiprina, ka vāja līdzestība ir saistāma ar nelabvēlīgāku slimības gaitu un iznākumu [4]. Bieži minēti sliktas līdzestības piemēri ir astmas terapija (30–70%) [5, 6], tuberkuloze (50%) [7] un kardiovaskulārās slimības (40–60% antihipertensīvai terapijai) [8]. To, ka līdzestība nav atkarīga no terapijas nozīmīguma, apliecina problēmas aktualitāte hemodialīzes un nieru transplantācijas slimniekiem [9].

Situācija gastroenteroloģijā ir līdzīga. *Van Soest et al.*, analizējot 16 311 pacientu datus par protonu sūkņu inhibitoru lietošanu, konstatēja, ka vidēja vai pat vāja līdzestība ir vērojama gandrīz pusei pacientu [10], un tas var izraisīt veselības stāvokļa pasliktināšanos [11]. Ilgstoši lietojot nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, tiek rekomendēta protonu sūkņu lietošana [12], jo īpaši gados vecākiem pacientiem [13], bet kādā pētījumā 37% pacientu kuņģa skābes sekrēciju mazinošus preparātus lietoja < 75% no pretiekaisuma līdzekļu lietošanas laika [14]. Pat pievēršot pacientiem pastiprinātu uzmanību, līdzestība būtiski neuzlabojas (piemēram, ASV alonsetronu atļauts izrakstīt tikai īpašas novērošanas programmas ietvaros [15]), bet 23,5% pacientu pārtrauca to lietošanu, un 40% mainīja devu [16]. Līdzestības problēmas vērojamas, arī gatavojoties izmeklējumiem, piemēram, tikai 6,8% pacientu ievēro diētas ierobežojumus pirms slēpto asiņu noteikšanas fēcēs, un 1/3 pacientu kolonoskopijas laikā ir neiztīrītas vai slikti iztīrītas zarnas [17, 18].

Iekaisīgas zarnu slimības ir hroniskas slimības, kurām neārstējot raksturīga recidivējoša gaita [19], komplikācijas, kā arī pieaugošs kolorektāla vēža risks [20, 21]. Ilgstoša farmakoterapija ir noteicoša remisijas uzturēšanai (5-ASA preparāti čūlainam kolītam un azatioprīns / metotreksāts Krona slimības gadījumā) [22, 23]. Tā kā valsts šobrīd tikai daļēji kompensē medikamentus Krona slimības un čūlainā kolīta ārstēšanai [24], ilgstoša zāļu lietošana no pacienta prasa ne tikai pacietību, bet arī finansiālu dalību.

Bet pacienta līdzmaksājuma apjoms būtiski ietekmē līdzestību [25] un, "ja izmaksas ar pacientu nebūs pārrunātas, tad viņš aptiekā pieņems lēmumu, vadoties tikai no materiāliem apsvērumiem" [26].

Slikta pacientu līdzestība palielina arī slogu medicīnas budžetam, kāpinot ārstēšanās izmaksas, jo medikamenti veido mazāko daļu no iekaisīgo zarnu slimību ārstēšanas izmaksām [27]. Tā *S. Kane, et al.*, analizējot 4 313 pacientu datus, konstatēja ievērojamu atšķirību līdzestīgo un nelīdzestīgo pacientu ārstēšanas izmaksās, kā stacionāra (62%), tā arī ar ambulatoriem pacientiem (13%) [28]. Turklāt lielākā daļa līdzekļu tiek tērēta salīdzinoši nelielai pacientu daļai ar smagāko slimības norisi [29].

Darba mērķis

Trūkstot plašākiem pētījumiem par līdzestību Latvijas pacientu vidū, mēs veicām rakstisku aptauju iekaisīgu zarnu slimību pacientu vidū, lai iegūtu datus par šīs pacientu grupas līdzestību un noskaidrotu to pacientu daļu, kas regulāri lieto tiem izrakstītos medikamentus atbilstoši ieteiktajai shēmai.

Papildus vēlējāmies noskaidrot, kuri ir biežāk lietotie medikamenti, iegūt pacientu viedokli par ārstēšanas efektivitāti (joprojām ir slimības simptomi, sūdzības par zāļu efektu, blakusparādībām), kā arī apzināt pacientu gatavību iesaistīties zāļu klīniskajos pētījumos.

Primārais mērķis: iegūt datus par iekaisīgo zarnu slimību pacientu līdzestību Latvijā un noskaidrot to iekaisīgu zarnu slimību pacientu daļu, kas lieto tiem izrakstītos medikamentus atbilstoši ārsta ieteiktajai shēmai.

Sekundārie mērķi:

1) noskaidrot iekaisīgu zarnu slimību pacientu biežāk lietotos medikamentus;
2) noskaidrot ārstēšanas efektivitāti šo pacientu skatījumā;
3) noskaidrot šo pacientu ieinteresētību klīniskajos pētījumos.

Materiāls un metodes

Pirms aptaujas uzsākšanas tika saņemta P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Attīstības fonda Zāļu un farmaceitisko produktu izpētes Ētikas komitejas atļauja.

Aptaujā tika iesaistīti pacienti, kuriem laikposmā no 2003. gada līdz 2008. gada rudenim P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā bija veikta resnās zarnas endoskopiskā izmeklēšana (kolonoskopija) un kuriem jau bija vai pēc izmeklējuma tika noteikta Krona slimības, čūlainā kolīta vai neklasificēta kolīta diagnoze (šai pacientu grupai būtu jāpievieno kolagenozā kolīta gadījumi, taču minētajā laika posmā nevienam pacientam šāda diagnoze nebija noteikta) (sk. 1. tab.).

Šāda diagnoze atbilda 498 pacientiem, no kuriem 481 bija norādīta pietiekami precīza adrese, lai nosūtītu aptaujas anketu (sīkāku sadalījumu sk. 1. tabulā), kam piecu gadu laikā bija veiktas 874 kolonoskopijas, izmeklējumu skaitam viena gada laikā svārstoties no 102 (2003. gadā) līdz 178 (2005. gadā). Atkārtoti 374 izmeklējumi bija veikti 166 pacientiem, lielākais atkārtojumu skaits – 9.

1. tabula. Pacientu diagnožu sadalījums.
Number of patients with each diagnosis.

Diagnoze	Pacientu skaits (n)	
Neaktīvs kolīts	46	245
Čūlainais kolīts: mērenas aktivitātes	170	
Čūlainais kolīts: augstas aktivitātes	29	
Neaktīva Krona slimība	7	42
Mēreni aktīva Krona slimība	20	
Ļoti aktīva Krona slimība	15	
Neklasificēts kolīts	194	194
Kopā	481	

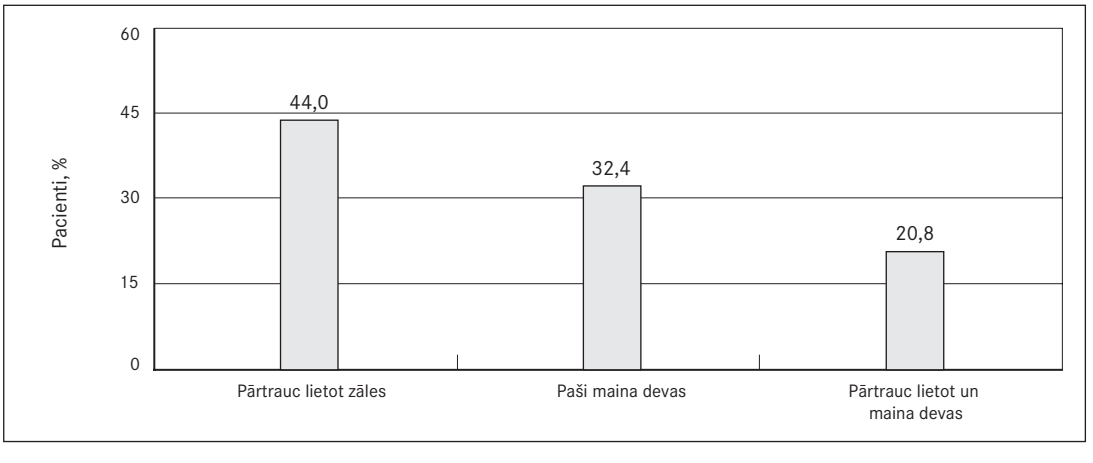
Tiem pacientiem (233 sievietēm un 248 vīriešiem), kuriem datu bāzē bija pieejama pilna kontaktadrese, tika nosūtīta īsa aptaujas anketa ar 12 daudzizvēļu tipa jautājumiem. Katram jautājumam tika doti vairāki (2–6) atbilžu varianti, un pacientam bija jāizvēlas viena atbilstošākā atbilde. Līdz ar anketu tika nosūtīta informatīva pavadvēstule, kas tika izveidota, vadoties no šā brīža prasībām par pacientu informēšanu pirms iesaistes zāļu pētījumos, atbilstoši Eiropas Savienības direktīvām par labas klīniskās prakses principiem, iesaistot pacientus klīniskajos pētījumos [30]. Vēstulē tika izskaidrota aptaujas būtība un tās mērķi, sniegta kontaktinformācija, kā arī informācija par pacienta tiesībām, piedaloties pētījumā. Vēstulē tika arī norādīts, ka nepieciešamības gadījumā pacienti var veikt savas piezīmes anketā. Atbilstoši *Eaker, et al.* iegūtajiem secinājumiem [31], anketas garums tika veidots iespējami īsāks. Atbildes nosūtīšanai vēstulei tika pievienota jau apmaksāta aploksne ar uzdrukātu atpakaļadresi. Informatīvā vēstule tika sagatavota gan latviešu, gan krievu valodā, katram adresātam nosūtot kopijas abās valodās. Anketas pirmais jautājums bija par pacienta piekrišanu dalībai aptaujā. Noliedzošas atbildes gadījumā tika lūgts atsūtīt atpakaļ tukšu anketu. Pārējie jautājumi bija par pacienta pašreizējo ārstēšanos, lietotajiem medikamentiem, apmierinātību ar zāļu efektu un terapiju kopumā, par to, vai pacients kādreiz pats maina zāļu devu, vai pacients pats kādreiz pārtrauc lietot zāles, kā arī jautājums par interesi piedalīties zāļu izpētes klīniskajos pētījumos, lūdzot atbildes "nezinu" gadījumā norādīt savu šaubu iemeslu.

Datu apstrāde tika veikta ar programām *MS Excel* un *SPSS*. Kategoriskiem mainīgajiem tika izmantots *chi-square* tests vai neparametrisks binomiālais tests, bet mainīgo iespējamās savstarpējās saistības noteikšanai – daudzfaktoru analīze. Par nozīmīgu ticamības rādītāju tika uzskatīta p vērtība, kas mazāka par 0,05.

Rezultāti

No izsūtītās 481 anketas tika saņemtas 203 (42%), no kurām vairākums (127) bija aizpildītas latviešu, bet 66 – krievu valodā ($p < 0,01$). Vēl par pieciem pacientiem saņēmām informāciju, ka tie ir miruši, bet septiņi pacienti bija mainījuši dzīves vietu. Divdesmit pacienti (10%) anketā bija norādījuši, ka nevēlas piedalīties aptaujā, vai arī bija atsūtījuši tukšu anketu. No atbildējušajiem pacientiem 44% norādīja, ka reizēm paši mainot zāļu devas, un 32,4% norādīja, ka paši mēdzot pārtraukt zāļu lietošanu. Turklāt abus variantus bija atzīmējuši 20,8% respondentu (sk. 2. att.). Kā jau bija gaidāms, pacienti, kuri paši maina zāļu devas, biežāk arī patvaļīgi pārtrauc to lietošanu ($p = 0,01$). Pacienti, kuri norādīja, ka nezina, kādas zāles viņiem ir parakstītas, biežāk paši pārtrauca tās lietot ($p = 0,01$).

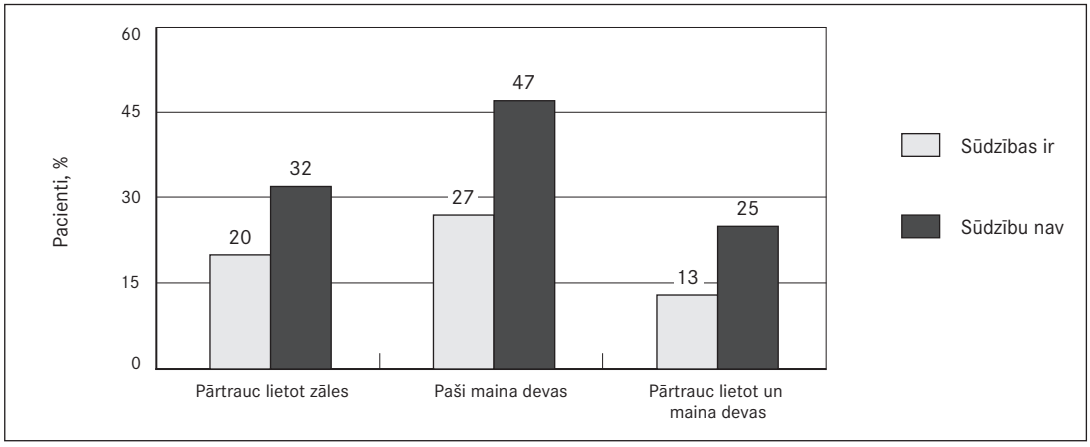
2. attēls. Pacientu līdzestība terapijai.
Patient adherence to therapy.



Neapstiprinājās aizdomas, ka pacientiem, kuri paši maina vai pārtrauc medikamentu lietošanu, biežāk saglabātos sūdzības par slimības gaitu (p = 0,53). Vairums pacientu, kuri apstiprināja, ka mēdz mainīt ieteikto terapiju, noliedza sūdzību esamību. Tiesa, jāatzīmē, ka šī saistība nebija statistiski ticama (sk. 3. att.).

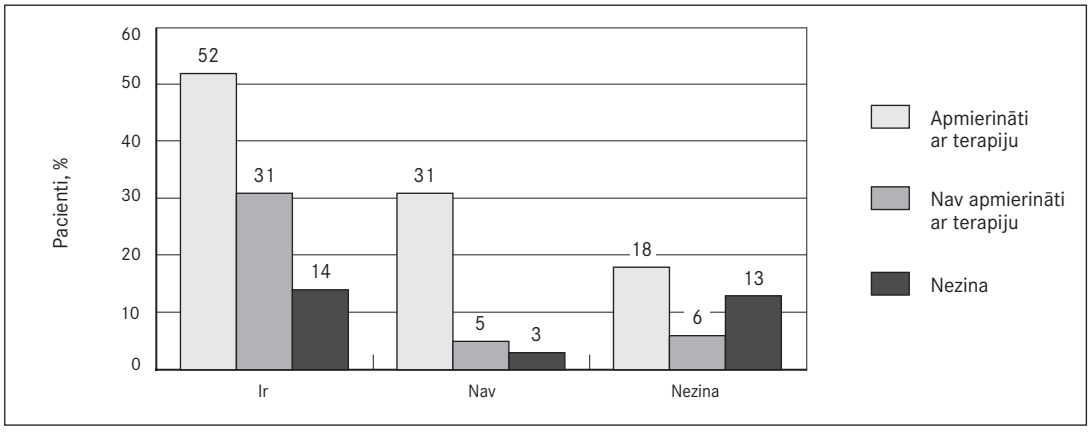
Pacienti, kuri bija apmierināti ar savu terapiju, biežāk vēlējās atrasties ģimenes ārstu uzraudzībā (p = 0,04), turpretī pacienti, kuri ar savu terapiju nebija apmierināti, par vēlamo ārstu uzskatīja gastroenterologu (p = 0,01).

3. attēls. Pacientu līdzestība atkarībā no sūdzību esamības.
Patient adherence depending on whether they have any complaints.



Biežāk lietotie medikamenti bija sulfasalazīns un mesalazīns, tos lietoja attiecīgi 84 (45,9%) un 61 pacients (33%), pēc tam prednizolons un azatioprīns (attiecīgi 13 un 18 pacienti). 53% pacientu norādīja, ka ir gatavi iesaistīties zāļu klīniskajos pētījumos, bet 22% šādu iespēju noliedza. Pārējie 25% nebija pārliecināti un izteica bažas par pētāmo zāļu drošumu un iespējamām blakusparādībām. Ar terapiju apmierinātie pacienti biežāk norādīja, ka nav ieinteresēti zāļu klīniskajos pētījumos (p = 0,01), bet nevar apgalvot pretējo, ka pacienti, kuri ar terapiju nav apmierināti, dalībai klīniskajos pētījumos piekristu biežāk (p = 0,1) (sk. 4. att.).

4. attēls. Pacientu interese par klīniskajiem pētījumiem.
Patients interested in clinical trials.



Diskusija

No literatūras ir zināms, ka atsaucība variē atkarībā no aptaujas un mērķa grupas [31]. Mūsuprāt, 42% aptvere ir labs rezultāts un pat pārsniedza sākotnēji plānoto.

44% līdzestība mūsu aptaujā iekļaujas citos pētījumos konstatētajās robežās [32–35], turklāt ir zināms, ka vismaz puse pacientu, kas norāda uz samazinātu līdzestību, kā iemeslu min vienkārši aizmāršību [32].

Ir noskaidrots, ka pacienti labprāt iesaistās devas pielāgošanā [33, 34] un veiksmīgi spēj paši pielāgot devu slimības gaitai ar noteikumu, ka viņi ir apmācīti par situācijām, kurās tas ir pieļaujams, un ka ir ātri pieejama speciālista konsultācija vai vajadzības gadījumā – hospitalizācija [35]. Šāda atbildības uzticēšana ne tikai veicina līdzestību, bet arī mazina hospitalizāciju skaitu un kopējās ārstēšanas izmaksas [34]. Un tieši tajā pacientu grupā, kuri jau paši ir motivēti iesaistīties savas ārstēšanas kontrolē, mūsuprāt, ir zināmas rezerves labāka terapijas efekta sasniegšanai.

Kā minēts iepriekš, liela daļa pacientu zāles aizmirst iedzert. Neiekļaujot šos pacientus atsevišķā grupā, mūsu aptauja neļauj izdarīt spriedumus par šīs grupas lielumu Latvijā [36].

Dati par dažādu faktoru ietekmi uz līdzestību ir ne tikai atšķirīgi, bet pat pretrunīgi. Ne visi faktori ir analizēti katrā pētījumā, turklāt līdz šim publicētos pētījumos iekļauto pacientu skaits ir bijis visai mazs (līdz 326), un tas, iespējams, ir liedzis iegūt pilnvērtīgu pārskatu.

Vispirms jau dažādi rezultāti ir par atšķirībām abiem dzimumiem. Ir norādes, ka tam nav būtiskas lomas pacientu līdzestībā [37], bet citi autori konstatējuši, ka vīriešiem, īpaši, ja tie strādā pilna laika darbu, ir zemāka līdzestība [38, 39]. Nelielā pētījumā par *Infliximab* terapiju līdzestība bija ticami mazāka sieviešu dzimuma pacientēm [39, 40], arī mazāks pacienta vecums (robeža ir 40 gadi) un augstāka izglītība mazina līdzestību [37, 39, 41]. Mūsu aptaujas rezultāti arī nedod iespēju atbildēt uz šo jautājumu.

Neatradām pārliecinošus datus, ka zāļu dienas devas lielums, devu skaits vai lietojamo medikamentu daudzums ticami ietekmētu līdzestību [26, 37]. Līdzīgi ir attiecībā uz zāļu ievades formu, lai gan ir konstatēts, ka medikamentiem, kuri ievadāmi klizmu veidā, līdzestība ir mazāka [37]. Iespējamais skaidrojums šiem faktiem varētu būt, ka iekaisīgu zarnu slimību grupā nav raksturīga polipragmāzija un pacientu vienlaikus lietotais medikamentu skaits ir mazāks nekā citu hronisku slimību gadījumā. Zāļu blakusparādības gan var samazināt līdzestību [26], turklāt lielāka loma ir pacientu bažām par nākotni nevis reālajai situācijai (arī mūsu aptaujā). Šeit ir visai krasa robeža starp kortikosteroīdiem un citu grupu medikamentiem [33].

Gan slimības ilgums, gan arī tās smagums ietekmē pacientu līdzestību. Mierīgāka un ilgāka slimības gaita, "jauna pacienta" statuss un nepieciešamība pēc papildu izmeklējumiem tiecas mazināt līdzestību, turpretī smagāka slimība to sekmē [26, 42].

Mūsuprāt, 53% pacientu gatavība iesaistīties pētījumos ir uzskatāma par labu, lai arī literatūrā publicētie skaitļi ir nedaudz lielāki [43], kas varētu būt skaidrojams ar lielo pacientu skaitu bez sava viedokļa. Paša pacienta sūdzībām ir pakārtota ietekme uz izvēli piedalīties pētījumā, bet daudz lielāks nozīme ir tam, vai respondenta paziņu lokā ir kāds slimnieks [44]. Minētā pētījuma autori izsaka viedokli, ka "tas pastiprina personas pašas ievainojamību attiecībā uz slimību". Ar to (un, iespējams, nepilnīgu informētību par klīnisko pētījumu esamību) varētu skaidrot faktu, ka mūsu aptaujā netika konstatēta saistība starp sūdzību smagumu un gatavību piedalīties pētījumos.

Secinājumi

1. Pacientu ar iekaisīgām zarnu slimībām līdzestību Latvijā pasaules datu kontekstā vērtējam kā apmierinošu, bet, neapšaubāmi, jāmeklē iespējas, kā nodrošināt to, ka arī pārējie pacienti ievēro terapiju.
2. Fakts, ka pacientiem ar augstu un zemu līdzestību sūdzības ir vienādi bieži, mūsuprāt, liek pārskatīt valdošo viedokli, ka galvenais slikta terapijas efekta iemesls ir fakts, ka pacienti nelieto zāles.

3. Vērojama augsta atsaucība klīniskajiem pētījumiem, kas būtu izmantojama, lai nodrošinātu pacientus ar terapiju situācijās, kad parasti ieteiktajām shēmām nav vajadzīgā efekta un slimniekiem joprojām ir sūdzības, bet jāņem vērā, ka pacienti ar labiem rezultātiem ir mazāk ieinteresēti kaut ko mainīt savā terapijā.

Pateicība

Aptauja bija iespējama, pateicoties Gastroenteroloģijas atbalsta biedrības finansiālajam atbalstam.

Patient Compliance in a Cohort of Latvian Patients with Inflammatory Bowel Diseases

Abstract

The aim of this study was to determine the extent of patient inconsistency with their treatment plan, their satisfaction with the current treatment and their willingness to participate in possible clinical studies as part of their treatment plan.

A short questionnaire, an informational letter and a prepaid envelope were mailed to all adult patients who had had colonoscopy since 2003 at Pauls Stradins Clinical University Hospital and who were having an inflammatory bowel disease.

Of 481 questionnaires, 180 were returned. 44% responded that they occasionally changed their dosing and 32.4% responded that they occasionally stopped taking the medication. There was no connection between patients having complaints (26.4%) and them changing the treatment plan on their own ($p = 0.53$). 53% were ready to participate in clinical trials and 22% denied such possibility. Change of dosing and wilful discontinuation of the treatment correlated significantly ($p = 0.01$). Patients who did not know what they were taking were more likely to stop taking medicines ($p = 0.01$). It was more likely that patients satisfied with their treatment were being supervised by a physician rather than a gastroenterologist, whose patients were more likely to be dissatisfied ($p = 0.01$). Satisfied patients more frequently noted that they were not interested in clinical trials ($p = 0.04$).

Conclusions. Patients who change their dosing regimen are also likely to discontinue their treatment; however, they are not necessarily the ones who still have complaints, what only partially agrees with data found in literature. Patients satisfied with their treatment are more likely to refuse to participate in clinical trials.

Keywords: compliance, adherence, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease.

Literatūra

1. Cramer J. A., Roy A., Burrell A. Medication compliance and persistence: terminology and definitions // Value Health, 2008 Jan–Feb; 11(1): 44–47.
2. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication // N Engl J Med, 2005 Aug 4; 353(5): 487–497.
3. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action // World Health Organization, Geneva, 2003.
4. Cramer J. A., Benedict A., Muszbek N., et al. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review // Int J Clin Pract, 2008 Jan; 62(1): 76–87.
5. Gillisen A. Patient's adherence in asthma // J Physiol Pharmacol, 2007 Nov; 58 Suppl 5(Pt 1): 205–222.
6. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment // Chest, 2006 Jul; 130(1 Suppl): 65–72.

7. Munro S. A., Lewin S. A., Smith H. J., et al. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research // PLoS Med, 2007 Jul 24; 4(7): e238.
8. Calhoun D. A., Jones D., Textor S., et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // Circulation, 2008 Jun 24; 117(25): e510–526.
9. Loghman-Adham M. Medication noncompliance in patients with chronic disease: issues in dialysis and renal transplantation // Am J Manag Care, 2003 Feb; 9(2): 155–171.
10. Wang K. K., Sampliner R. E. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus // Am J Gastroenterol, 2008 Mar; 103(3): 788–797.
11. Van Soest E. M., Siersema P. D., Dieleman J. P., et al. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice // Aliment Pharmacol Ther, 2006 Jul 15; 24(2): 377–385.
12. Dubois R. W., Melmed G. Y., Henning J. M. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy // Aliment Pharmacol Ther, 2004 Jan 15; 19(2): 197–208.
13. Cameron C., Vanz S. V., Skedgel C. Cost-utility analysis of proton pump inhibitors and other gastro-protective agents for prevention of gastrointestinal complications in elderly patients taking non-selective non-steroidal anti-inflammatory agents // Aliment Pharmacol Ther, Mar 20; e-publikācija pirms drukas versijas: http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/123326308/PDFSTART (sk. 06.05.2010.).
14. Sturkenboom M. C., Burke T. A., Tangelder M. J., et al. Adherence to proton pump inhibitors or H2-receptor antagonists during the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs // Aliment Pharmacol Ther, 2003 Dec; 18(11–12): 1137–1147.
15. FDA. FDA approves restricted marketing of Lotronex // www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4040B1_16_FDA-Tab-1.pdf (sk. 06.05.2010.).
16. Tennis P., Andrews E., Hickman P., et al. The relationship between dosing of alosetron and discontinuation patterns reported by patients participating in a follow-up programme // Aliment Pharmacol Ther, 2007 Feb 1; 25(3): 317–322.
17. Derova J., Pokrotnieks J., Derovs A. u. c. Zarnu endoskopijas mūsdienu iespējas un ierobežojumi jeb ileokolonoskopijas spožums un posts // Doctus, 2007; 1.
18. Parikh A., Ramamoorthy R., Kim K. H., et al. Fecal occult blood testing in a noncompliant inner city minority population: increased compliance and adherence to screening procedures without loss of test sensitivity using stool obtained at the time of in-office rectal examination // Am J Gastroenterol, 2001 Jun; 96(6): 1908–1913.
19. Edwards F. C., Truelove S. C. The course and prognosis of ulcerative colitis // Gut, 1963 Dec; 4: 299–315.
20. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease // Aliment Pharmacol Ther, 2003 Sep; 18 Suppl 2: 1–5.
21. Bernstein C. N., Blanchard J. F., Kliewer E., et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study // Cancer, 2001 Feb 15; 91(4): 854–862.
22. Lichtenstein G. R., Hanauer S. B., Sandborn W. J. Management of Crohn's disease in adults // Am J Gastroenterol, 2009 Feb; 104(2): 465–483.
23. Carter M. J., Lobo A. J., Travis S. P. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults // Gut, 2004 Sep; 53 Suppl 5: 1–16.
24. Zāļu cenu valsts aģentūra. Diagnožu un kompensējamo zāļu vispārīgo nosaukumu/medicīnas ierīču saraksts (no 01.03.2009.) http://www.vec.gov.lv/search/l/docs/2010/2010.03.30-01.xls (sk. 06.05.2010.).
25. Dezii C. M. Medication noncompliance: what is the problem? // Manag Care, 2000 Sep; 9(9 Suppl): 7–12.
26. Kane S. V., Brixner D., Rubin D. T., et al. The challenge of compliance and persistence: focus on ulcerative colitis // J Manag Care Pharm, 2008 Jan; 14(1 Suppl A): s2–12.
27. Bassi A., Dodd S., Williamson P., et al. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study // Gut, 2004 Oct; 53(10): 1471–1478.
28. Kane S., Shaya F. Medication non-adherence is associated with increased medical health care costs // Dig Dis Sci, 2008 Apr; 53(4): 1020–1024.
29. Tindall W. N., Boltri J. M., Wilhelm S. M. Mild-to-moderate ulcerative colitis: your role in patient compliance and health care costs // J Manag Care Pharm, 2007 Sep; 13(7 Suppl A): S2–12.
30. Council E. P. Directive 2001/20/EC // http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=DD:13:26:32001L0020:LV:PDF (sk. 06.05.2010.).
31. Eaker S., Bergstrom R., Bergstrom A., et al. Response rate to mailed epidemiologic questionnaires: a population-based randomized trial of variations in design and mailing routines // Am J Epidemiol, 1998 Jan 1; 147(1): 74–82.

32. Robinson A. Review article: inflammatory bowel disease-empowering the patient and improving outcome // Aliment Pharmacol Ther, 2004 Oct; 20 Suppl 4: 84–87.
33. Hall N. J., Rubin G. P., Hungin A. P., et al. Medication beliefs among patients with inflammatory bowel disease who report low quality of life: a qualitative study // BMC Gastroenterol, 2007; 7:20.
34. Kennedy A. P., Nelson E., Reeves D., et al. A randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost of a patient orientated self management approach to chronic inflammatory bowel disease // Gut, 2004 Nov; 53(11): 1639–1645.
35. Robinson A., Thompson D. G., Wilkin D., et al. Guided self-management and patient-directed follow-up of ulcerative colitis: a randomised trial // Lancet, 2001 Sep 22; 358(9286): 976–981.
36. Bernal I., Domenech E., Garcia-Planella E., et al. Medication-taking behavior in a cohort of patients with inflammatory bowel disease // Dig Dis Sci, 2006 Dec; 51(12): 2165–2169.
37. D'Inca R., Bertomoro P., Mazzocco K., et al. Risk factors for non-adherence to medication in inflammatory bowel disease patients // Aliment Pharmacol Ther, 2008 Jan 15; 27(2): 166–172.
38. Kane S. V., Cohen R. D., Aikens J. E., et al. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis // Am J Gastroenterol, 2001 Oct; 96(10): 2929–2933.
39. Ediger J. P., Walker J. R., Graff L., et al. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease // Am J Gastroenterol, 2007 Jul; 102(7): 1417–1426.
40. Kane S., Dixon L. Adherence rates with infliximab therapy in Crohn's disease // Aliment Pharmacol Ther, 2006 Oct 1; 24(7): 1099–1103.
41. Cerveny P., Bortlik M., Kubena A., et al. Nonadherence in inflammatory bowel disease: results of factor analysis // Inflamm Bowel Dis, 2007 Oct; 13(10): 1244–1249.
42. Sewitch M. J., Abrahamowicz M., Barkun A., et al. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease // Am J Gastroenterol, 2003 Jul; 98(7): 1535–1544.
43. Sood A., Prasad K., Chhatwani L., et al. Patients' attitudes and preferences about participation and recruitment strategies in clinical trials // Mayo Clin Proc, 2009 Mar; 84(3): 243–247.
44. Trauth J. M., Musa D., Siminoff L., et al. Public attitudes regarding willingness to participate in medical research studies // J Health Soc Policy, 2000; 12(2): 23–43.

EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā psoriāzes slimniekiem sistēmiskās ārstēšanas gaitā

Iveta Ivdra [1]***, Ingmārs Mikažāns*** [2]***, Ilona Hartmane*** [1]

[1] *Ādas un seksuāli transmisīvo slimību klīniskais centrs, Latvija*
[2] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*

Kopsavilkums

EGF ir universāls augšanas faktors. EGF ietekmē praktiski visus organisma audus, izņemot hematopoētiskās izcelsmes šūnas. Labdabīgu un malignu epidermālu proliferāciju pavada EGF palielināta ekspresija audos. Ādas apstarošana ar šaura spektra UVB viļņa garumu (311 nm) ir viena no visbiežāk lietojamām ārstēšanas metodēm vidēji smagas un smagas psoriāzes gadījumos.

Darba mērķis bija salīdzināt atšķirīgu darbības mehānismu ārstēšanas metožu ietekmi uz EGF koncentrācijas maiņu serumā slimniekiem ar smagu un vidēji smagu psoriāzi. Tika izmeklēti un ārstēti 74 slimnieki. Katram slimniekam noteica PASI (angļu val. – *psoriasis area severity index)* skaitlisko vērtību un EGF koncentrāciju serumā, uzsākot ārstēšanu un arī pēc 2 nedēļu ārstēšanas kursa. Par analizējamo substrātu izmantoti iepriekš centrifugēti (1000 G) un pēc tam iesaldēti (–20 °C) seruma paraugi. EGF koncentrācija noteikta, izmantojot imūnsorbentu metodi ELISA (angļu val. – *enzyme-linked immuno sorbent assay*). Slimniekiem ar psoriāzi EGF koncentrācija serumā bija augstāka, salīdzinot ar kontrolgrupu (20 klīniski veseliem indivīdiem). Piecdesmit trīs slimniekiem psoriāzes ārstēšanā tika izmantota šaura spektra 311 nm UVB fototerapija. Divdesmit vienam slimniekam parakstīja farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu ar metotreksātu. PASI un EGF koncentrācija serumā 2 nedēļu laikā statistiski būtiski samazinājās abās grupās.

Ultravioletais (UV) starojums izraisa EGF virsmas receptora endocitozi, pilnībā izolējot to no ligandu piesaistes. Šo ietekmju rezultātā ar receptoru nesaistītā EGF koncentrācija audos pieaug. Savukārt metotreksāta citostātiskas darbības dēļ EGF koncentrācija audos samazinās. Pretēji teorētiski sagaidāmajam rezultātam mūsu pētījumā, UVB šaura spektra fototerapijai un farmakoloģiskai sistēmiskai ārstēšanai nebija atšķirīga ietekme attiecībā uz EGF koncentrācijas pārmaiņām serumā, kaut gan PASI procentuālais un absolūtais samazinājums abās grupās tika konstatēts atšķirīgs. EGF pārmaiņas serumā nekorelēja ar atveseļošanās procesa intensitāti.

Atslēgvārdi: psoriāze, EGF, EGFR, UVB fototerapija.

Ievads

Ar multiplu un sarežģītu patoģenēzes mehānismu starpniecību EGF ietekmē praktiski visus organisma audus, izņemot hematopoētiskās izcelsmes šūnas. Šis augšanas faktors ierosina šūnu proliferāciju, apoptozi, migrāciju un diferenciāciju gan ektodermālas, gan mezodermālas izcelsmes audos [*Jost M., et al.,* 2000].

EGF un tam radniecīgo ligandu – amfiregulīna, epiregulīna, betacelulīna, TGF-α, HB-EGF ekspresijas pieaugums ir viena no pazīmēm, kas raksturo labdabīgas vai malignas izcelsmes epitēlija šūnu patoloģisku proliferāciju. Šo ligandu klātbūtne psoriāzes gadījumā nosaka epidermāli proliferatīvos procesus ādā. Tos apvieno kopīgs receptors EGFR. Vairāku ligandu atbilstība vienam un tam pašam receptoram nodrošina līdzīgas, bet vienlaikus dažādas, savā starpā nedaudz atšķirīgas atbildes reakcijas ar variablām to komplektācijas iespējām, kas tiek pielāgotas nepieciešamai funkcijai epidermas šūnās konkrētajā situācijā [*Poumay Y., et al.,* 2009; *Tadaki D., et al.*, 1996].

Saistībā ar psoriāzes patoģenēzi zinātniskajā literatūrā visbiežāk min amfiregulīnu un TGF-α. Amfiregulīnam piemīt izteiktāka proliferatīva, bet TGF-α – migrāciju stimulējoša iedarbība attiecībā uz psoriātiskiem keratinocītiem [*Li Y., et al.,* 2006; *Cook P. W., et al.*, 2004]. Zinātniskajā literatūrā EGF loma, ietekmes intensitāte un iedarbības veids, attiecinot uz psoriāzi izraisošajiem patoģenētiskajiem mehānismiem, tiek analizēti ievērojami retāk, salīdzinot ar pārējiem EGF saimes pārstāvjiem – amfiregulīnu, epiregulīnu TGF-α un HB-EGF [*Piepkorn M.,* 1998; *Miller L. S., et al.,* 2005; *Tomic-Canic M., et al.,* 1998; *Piepkorn M., et al.,* 1998; *Shirakata Y., et al.,* 2007].

EGF ir stimulējoša iedarbība uz keratinocītu proliferāciju, kas tiek īstenota ar multipliem darbības mehānismiem. EGF pastiprina DNS sintēzi un veicina keratinocītu dalīšanās cikla progresiju no G1 fāzes uz S fāzi [*Kobayashi T., et al.,* 1998]. EGF ietekmē ievērojami palielinās dalīšanās procesā iesaistīto keratinocītu skaits. Psoriāzes gadījumā, pieaugot proliferējošo keratinocītu skaitam, vienlaikus tiek kavēta to diferenciācija uz dalīšanās procesā iesaistīto šūnu rēķina. EGF arī tiešā veidā kavē keratinocītu diferenciāciju, jo inhibē to terminālās diferenciācijas marķieru – profilagrīna, transglutamināzes, keratīna 1 un 10 – izstrādi. Eksogēna EGF pievienošana *in situ* rekonstruktīvas ādas modeļiem izraisa psoriāzei raksturīgos keratinocītu diferenciācijas traucējumus, kas izpaužas ar kodolu saglabāšanos epidermas augšējos slāņos un palielinātu keratīna 16 ekspresiju [*Chen C. S., et al.,* 1995; *Peus D., et al.,* 1997; *Wang Y. N., et al.,* 2003].

Ādas apstarošana ar šaura spektra UVB viļņa garumu 311 nm ir viena no visbiežāk lietojamām ārstēšanas metodēm vidēji smagas un smagas psoriāzes gadījumos. Šaura spektra UVB fototerapija ir efektīvāka un drošāka nekā plaša spektra 280–320 nm UVB. Ir pierādīts, ka UV gaismas viļņiem ar pīķa maksimālo emisiju 311 nm ir izteiktāka antipsoriātiskā iedarbība, bet minimāla ietekme uz ādas eritēmas veidošanos [*Honingsmann H., et al.,* 1993].

UV staru radiācija ādā absorbējas īpašās molekulās endogēnajos hromoforos, tā rezultātā tiek ierosināta fotoķīmisku reakciju kaskāde, kas izmaina ādas biomolekulārās norises, tā panākot ārstniecisku efektu [*Weichenthal M., et al.,* 2005]. UVB terapijas imunosupresīvā iedarbība tiek panākta, izmainot šķīstošo mediatoru sintēzi, modulējot šūnu virsmas receptoru ekspresiju un ierosinot apoptozi patoģenētiski nozīmīgās šūnās, pēc tam sākas iekaisuma infiltrāta redukcija un epidermas normālas morfoloģijas atjaunošanās [*Hruza L. L., et al.,* 1993; *Noris D. A., et al.,* 1999; *Ozawa M., et al.,* 1999].

Darba mērķis

Salīdzināt atšķirīgu patoģenētiskās darbības mehānismu ārstēšanas metožu ietekmi uz EGF koncentrācijas maiņu serumā psoriāzes slimniekiem.

Materiāls un metodes

Tika izmeklēti un ārstēti 74 slimnieki ar vidēji smagi un smagi noritošu (BSA > 10%, angļu val. – *body severity area*) psoriāzi. Pirms ārstēšanas sākšanas visiem slimniekiem noteica EGF koncentrāciju serumā. EGF koncentrāciju serumā noteica arī 20 klīniski veseliem indivīdiem.

1. Pētījuma dalībnieku iekļaušanas kritēriji:
   1) slimnieks ir parakstījis piekrišanas veidlapu par dalību pētījumā;
   2) dalībnieks ir vecumā no 18 līdz 65 gadiem;

3) atlases brīdī psoriātiskais process ir paasinājuma stadijā (nav attiecināms uz klīniski veseliem indivīdiem kontrolgrupā).

2. Pētījuma dalībnieku izslēgšanas kritēriji:
   1) grūtniecība vai bērna barošana ar krūti;
   2) hronisku blakusslimību esamība;
   3) citas ar psoriāzi nesaistītas ādas slimības;
   4) onkoloģiskas slimības atlases brīdī vai anamnēzē;
   5) akūtas respiratoras slimības pēdējo 7 dienu laikā;
   6) pēdējā mēneša laikā saņemta specifiska aktīva sistēmiska ārstēšana saistībā ar psoriāzi vai psoriātisko artrītu;
   7) alkohola lietošana pēdējo 7 dienu laikā;
   8) sauļošanās vai solārija apmeklējums pēdējo 7 dienu laikā.

Iegūtās EGF seruma koncentrācijas psoriāzes slimnieku paraugkopā tika salīdzinātas ar kontrolgrupā esošajām. Pēc 2 nedēļu psoriāzes ārstēšanas kursa EGF koncentrācija serumā visiem slimniekiem tika noteikta vēlreiz. Visiem slimniekiem tika novērtēts arī psoriāzes aktivitātes rādītājs PASI pirms un pēc 2 nedēļu ārstēšanas kursa.

Par analizējamo substrātu tika izmantoti iepriekš centrifugēti (1000 G) un pēc tam –20 °C iesaldēti plazmas paraugi. EGF koncentrācija tika noteikta, izmantojot imūnsorbentu metodi ELISA. Nosakot EGF daudzumu, analizējamos paraugus un standartšķīdumus ievietoja reaģentu komplekta mikroplašu bedrītēs, kas pārklātas ar monoklonālām cilvēka EGF specifiskām antivielām. Pēc pirmā inkubācijas perioda EGF antivielu kompleksam pievienoja biotinilētās sekundārās antivielas un turpināja inkubāciju. Otrās inkubācijas laikā EGF fiksēja mikroplašu bedrītēs, kur no iekšpuses pie bedrītes sienas to saista monoklonālās antivielas, bet no ārpuses tam pievienotas biotinilētās antivielas. Pēc nepiesaistīto antivielu pārpalikumu aizvākšanas pievienoja enzīmu – streptavidīna peroksidāzi, kas saistās ar radušos fiksētā TGF β1 un abu antivielu kompleksu. Pēc trešās inkubēšanas un nepiesaistītā streptavidīna peroksidāzes atlikuma aizvākšanas pievienoja substrātu, kas rada krāsojumu, savienojoties ar streptovidīna peroksidāzi jaunizveidotajā savienojuma kompleksā. Krāsojuma intensitāte ir proporcionāla EGF koncentrācijai izmeklējamā paraugā vai standarta šķīdumā. Skaitliskie rezultāti tika iegūti, nolasot analizējamā EGF gaismas absorbcijas koeficientu mikroplašu lasītājā, ko pielīdzināja analīžu reaktīvu komplektā ietilpstošā rekombinantā EGF absorbcijas līknei.

Rezultāti

Vidējā PASI skaitliskā vērtība slimniekiem, kuriem izsitumu apjoms BSA pārsniedza > 10%, bija 27,0 ± 1,4 balles, bet vidējā EGF koncentrācija serumā – 464,8 ± 14,8 pg/ml. Slimniekiem ar BSA >10% EGF koncentrācija serumā bija statistiski būtiski ($U = 110,5$; $p \leq 0,001$) augstāka nekā kontrolgrupā (Manna-Vitnija tests divām neatkarīgām izlasēm). Tā nekorelēja ar psoriāzes aktivitātes un norises smaguma rādītājiem – PASI ($r = 0,102$; $p = 0,388$), BSA ($r = 0,113$; $p = 0,336$), DLQI (angļu val. – *dermatology life quality index*) ($r = 0,149$; $p = 0,266$). Sākotnējā EGF koncentrācija asins serumā neietekmēja arī PASI procentuālo kritumu ārstēšanās gaitā ($r = -0,053$; $p = 0,655$). BSA < 10% atbilst smagi un izteikti smagi noritošām psoriāzes formām.

Papildus lokāli aplicējamiem līdzekļiem visiem slimniekiem tika parakstīta atbilstoša sistēmiska terapija saskaņā ar vispārpieņemtajām vadlīnijām psoriāzes ārstēšanā [*Menter A., et al.,* 2008]. Piecdesmit trim psoriāzes slimniekiem ar izsitumu izplatības apjomu BSA >10% ārstēšanā tika izmantota šaura spektra 311 nm UVB fototerapija. Divdesmit vienam pacientam šaura spektra 311 nm UVB fototerapija tika aizstāta ar farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu vairāku iemeslu dēļ: psoriāzes vasaras forma, paaugstināta ādas jutība uz UV starojumu, aizdomīgi vai riska grupas pigmentveidojumi ādā, ilgstoša jaunu izsitumu erupcija, slimnieka atteikšanās no UVB terapijas. Farmakoloģiskos sistēmiski lietojamos līdzekļus parakstīja arī slimniekiem ar smagi noritošu vai aktīvu psoriātisko artrītu. Šaura

spektra 311 nm UVB fototerapija noteikta 3–5 reizēm nedēļā. Tās deva izvēlēta, vadoties no slimnieka ādas fototipa. Farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana ietvēra metotreksātu perorāli vidēji 15 mg nedēļā.

Pēc 2 nedēļu terapijas kursa, izmantojot sistēmisko ārstēšanu, EGF koncentrācija samazinājās līdz 385,5 ± 12,6 pg/ml, bet joprojām bija augsta. Tā statistiski būtiski atšķīrās no EGF koncentrācijas serumā kontrolgrupā (U = 109,5; p < 0,001), tur vidējā EGF koncentrācija serumā bija 235,2 ± 18,3 pg/ml (Manna-Vitnija neparametriskais tests neatkarīgām izlasēm). Vidējā sākotnējā PASI skaitliskā vērtība slimniekiem, kurus ārstēja, izmantojot fototerapiju, bija 27,6 ± 1,5, bet slimniekiem, kurus ārstēja, izmantojot farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu, – 30,6 ± 2,7. Vidējā sākotnējā EGF koncentrācija serumā slimniekiem, kurus ārstēja, izmantojot fototerapiju, bija 455,5 ± 17,6 pg/ml, bet slimniekiem, kurus ārstēja, izmantojot farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu, – 488,1 ± 27,3 pg/ml.

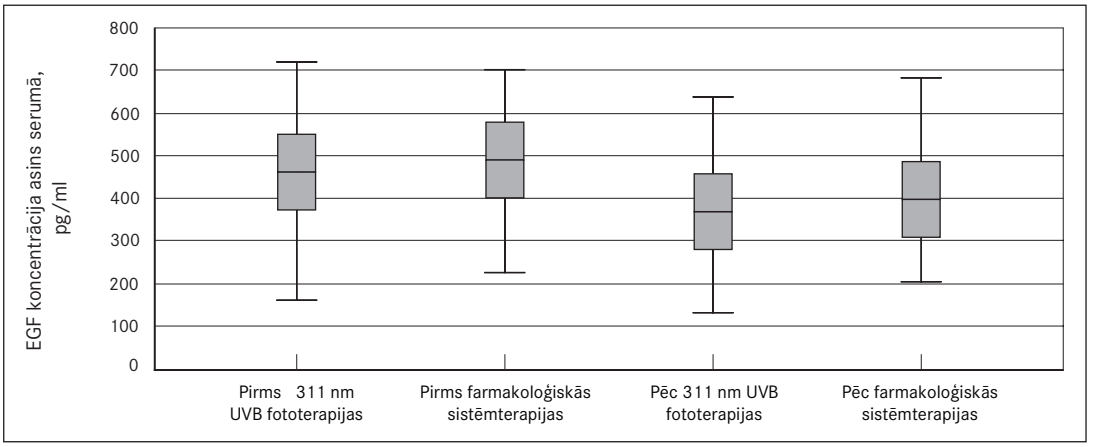
Sākot ārstēšanu, netika konstatēta statistiski būtiska atšķirība starp abu grupu PASI skaitliskajām vērtībām (U = 488; p = 0,411) un EGF koncentrāciju serumā (U = 475,5; p = 0,331) (Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm). PASI 2 nedēļu laikā statistiski būtiski samazinājās gan slimniekiem, kurus ārstēja, izmantojot šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju (Z = –6,317; p > 0,001), gan slimniekiem, kurus ārstēja, izmantojot farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu (Z = –4,015; p > 0,001) (neparametriskais Vilkoksona tests divām saistītām izlasēm). Statistiski būtiski samazinājās arī EGF koncentrācija serumā gan slimniekiem, kurus ārstēja, izmantojot šaura spektra UVB fototerapiju (Z = –3,617; p > 0,001), gan arī slimniekiem, kurus ārstēja, izmantojot farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu (Z = –6,334; p > 0,001) (neparametriskais Vilkoksona tests divām saistītām izlasēm).

Pēc 2 nedēļu ārstēšanas kursa vidējais PASI samazinājums slimniekiem, kurus ārstēja, izmantojot šaura spektra UVB fototerapiju, variēja no 16,8 līdz 96,0%, bet tiem, kuriem noteica farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu, bija no 28,6 līdz 86,4%. Iegūtās PASI vērtības pēc divu nedēļu ārstēšanas kursa slimniekiem, kurus ārstēja, izmantojot šaura spektra fototerapiju, variēja no 0,6 līdz 33,9 ballēm, bet slimniekiem, kurus ārstēja, izmantojot sistēmisko terapiju, – no 2,5 līdz 25,60 ballēm. Slimniekiem, kuriem tika parakstīta šaura spektra 311 nm UVB fototerapija, PASI procentuālais samazinājums bija statistiski ticami lielāks (U = 376; p = 0,030) nekā tiem, kuriem tika parakstīta farmakoloģiskā sistēmiskā ārstēšana (Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm).

Izanalizējot PASI mazināšanos abās grupās, šaura spektra UVB fototerapijai bija lielāka efektivitāte psoriāzes ārstēšanā. Vidējais procentuālais EGF koncentrācijas samazinājums slimniekiem, kurus ārstēja, izmantojot šaura spektra UVB fototerapiju, bija 16,9 ± 1,0%, bet slimniekiem, kurus ārstēja, izmantojot farmakoloģisko sistēmisko ārstēšanu, – 16,3 ± 1,6%. Vidējais absolūtais EGF koncentrācijas samazinājums serumā bija attiecīgi 79,8 ± 6,4 pg/ml un 78,2 ± 9,1 pg/ml.

Pēc 2 nedēļu ārstēšanas kursa netika novērota statistiski nozīmīga atšķirība EGF seruma koncentrācijas absolūtajam (U = 551; p = 0,544) un procentuālajam samazinājumam abās grupās (U = 886; p = 0,947) (Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm). Tomēr pēc 2 nedēļu ārstēšanas sasniegtā EGF koncentrācija serumā joprojām bija augsta. Tā statistiski būtiski atšķīrās no kontrolgrupas gan slimniekiem, kurus ārstēja, izmantojot šaura spektra 311 nm UVB fototerapiju (U = 152,0; p < 0,001), gan arī tiem slimniekiem, kuriem parakstīja sistēmiski lietojamos farmakoloģiskos līdzekļus (U = 43,5; p < 0,001) (Manna-Vitnija neparametriskais tests divām neatkarīgām izlasēm) (sk. 1. att.).

1. attēls. EGF koncentrācijas pārmaiņas serumā terapijas gaitā slimniekiem ar psoriāzi, ja BSA > 10%.
Changes of EGF serum concentration during the therapy course for patients with severe forms of psoriasis with BSA > 10%.



Diskusija

EGF koncentrāciju serumā noteica 74 slimniekiem vecumā no 18 līdz 65 gadiem ar vidēji smagu un smagu psoriāzi. Pētījumā netika iekļauti tie psoriāzes slimnieki, kuriem konstatēta kāda blakusslimība. To esamība varēja ietekmēt nosakāmā citokīna EGF koncentrāciju asins serumā. Svarīgi ir atzīmēt, ka EGF, iedarbojoties uz asinsvadu gludās muskulatūras šūnām, piedalās asinsspiediena regulācijā [*Bełtowski J., et al.,* 2009]. Veicinot lipīdu izgulsnēšanos asinsvadu sieniņā, šis augšanas faktors iesaistās arteriālās hipertensijas un aterosklerozes patoģenēzē [*Lundstam U., et al.,* 2007]. Šis iemesls ierobežoja vecāka gada gājuma slimnieku iekļaušanu pētījumā. Atkarībā no vecuma, kad sākas pirmās psoriāzes izpausmes, tiek noteikts viens vai otrs psoriāzes tips, kuriem ir atšķirīga norise un ģenētiskās ietekmes. Visbiežāk sastopamais vecums, kad sākas II tipa psoriāzes klīniskās izpausmes, ir 60–65 gadi. Ņemot vērā, ka palielinātai EGF koncentrācija asins serumā cēlonis varēja būt arī involutīvās pārmaiņas asinsvados, pētījumā iekļauto slimnieku vecuma augšējā robeža bija 65 gadi.

Mūsu pētījumā slimniekiem ar psoriāzi konstatēta ievērojami augstāka EGF koncentrācija asins serumā, salīdzinot ar klīniski veselu indivīdu paraugkopu ($p < 0{,}001$). Normālā ādas fizioloģijā EGF nodrošina epidermas atjaunošanos. Veselā epidermā EGF regulētie procesi ir līdzsvaroti, tā rezultātā tiek nodrošināts adekvāts epidermas slāņu biezums un saglabātas tās funkcijas. Ir pierādīts, ka pārmērīgi izstrādāts vai eksogēni ievadīts EGF daudzums spēj izraisīt psoriāzei raksturīgās pazīmes – hiperproliferāciju, akantozi, *rete ridges* elongāciju pat normālā epidermā, savukārt EGF receptoru bloķēšana izraisa psoriātisko pazīmju redukciju ādā [*Kondo S., et al.,* 1990; *Peus D., et al.,* 1997].

Ir zināms, ka UV staru ietekmē EGF koncentrācija audos veseliem indivīdiem palielinās. UV starojumam ir inhibējoša ietekme attiecībā uz EGF receptoru. UV stari izraisa EGF receptoram piesaistīto MAPK fosforilizēšanu bez receptoram atbilstošo ligandu klātbūtnes. EGF receptors tiek aktivēts, bet tam atbilstošo ligandu – EGF, amfiregulīna, epiregulīna, HP-EGF, un TGF-α – piesaiste tiek nobloķēta [*Zheng Z. S., et al.,* 1993]. *In vitro* UVB deva 20 mJ/cm^2 ievērojami samazina EGF piesaisti receptoram [*Oksvold M. P., et al.,* 2004]. UVB staru ietekmē notiek arī EGF virsmas receptora ieslēgšana šūnas iekšienē un īslaicīga tā saplūšana ar endosomām, pilnībā izolējot receptoru no to ligandiem [*Roepstorff K., et al.,* 2009]. Šo ietekmju dēļ ar receptoru nesaistītā EGF koncentrācija audos pieaug.

Zinātniskajā literatūrā līdz šim nav minēts, kā tieši citostātiskais līdzeklis metotreksāts ietekmē EGF daudzumu audos. Metotreksāts ir visbiežāk parakstītais sistēmiskas darbības farmakoloģiskais līdzeklis psoriāzes ārstēšanā. Darbojoties kā folskābes antagonists, metotreksāts izraisa mitotiskā cikla S fāzē esošo keratinocītu apoptozi. Psoriātiskā epidermā, kur noris intensīva šūnu proliferācija, daudzreiz

lielāks keratinocītu skaits ir S fāzē. Tādēļ metotreksāta citostātiskais efekts šeit ir ievērojamāks nekā normālā ādā [*Cueller M. L.*, 1997]. Mazinoties šūnu proliferācijai, būtu jāmazinās arī EGF izstrādātājam daudzumam audos. Turklāt metotreksāts ierosina apoptozi 95% psoriātiskā infiltrāta limfocītu [*Jeffes E. W. B., et al.*, 1995]. Reducējoties limfocītu skaitam, jūtami mazinās EGFR aktivējošo citokīnu TNF-α un IFNγ izdale, pēc tam sākas kompensatora EGF līmeņa mazināšanās. Pretēji teorētiski gaidāmajam rezultātam, mūsu pētījumā UVB šaura spektra 311 nm fototerapijai un farmakoloģiskai sistēmiskai ārstēšanai nebija atšķirīga ietekme attiecībā uz EGF koncentrācijas pārmaiņām serumā (U = 886; p = 0,947), kaut gan PASI procentuālais un absolūtais samazinājums abās grupās tika konstatēts atšķirīgs (U = 376; p = 0,030).

Pēc 2 nedēļu ārstēšanas kursa vidējā EGF koncentrācija serumā visā psoriāzes slimnieku paraugkopā mazinājās, bet joprojām bija statistiski ticami augsta, salīdzinot ar klīniski veseliem indivīdiem (U = 110,5; p ≤ 0,001). Ir uzskats, ka psoriāzes gadījumā EGFR un to ligandu pieaugums sākotnēji ir kompensatora atbildes reakcija apoptozes regulācijas traucējumiem, ko izraisa iekaisuma mediatoru nosacītas novirzes integrīnu molekulu izvietojumā šūnu virsmā. Turpmākajā slimības etapā traucētu EGFR un tā ligandu ekspresijas kontroles mehānismu dēļ EGFR protektīvā iedarbības kļūst par proliferatīvu [*Jost M., et al.*, 2001].

Normāls epidermocītu integrīnu spektrs un izvietojums tiek atgūts, līdz sākas pilnīga ādas struktūras atjaunošanās. Remisijas fāzē, kad ādas morfoloģija nav pilnībā atjaunojusies, joprojām pārmainītais integrīnu spektrs ir cēlonis turpmākai EGFR un to ligandu pastiprinātai ekspresijai. Tas izskaidro samērā augsto EGF koncentrāciju mūsu pētījumā arī pēc 2 nedēļu ārstēšanas kursa.

Secinājumi

EGF koncentrācija serumā bija visai augsta arī pēc 2 nedēļu ārstēšanas kursa.

Lai gan šaura spektra 311 nm UVB fototerapijai bija lielāka efektivitāte attiecībā uz PASI redukciju, UVB un farmakoloģiskai sistēmas terapijai nebija atšķirīgas ietekmes uz EGF koncentrāciju serumā.

EGF pārmaiņas serumā nekorelē ar atveseļošanās procesa intensitāti, tādēļ minētais augšanas faktors nav lietojams kā indikatormarķieris psoriāzes ārstēšanas efektivitātes novērtēšanai.

Pateicība

Raksts tapis ar ESF nacionālās programmas “Projektu atbalsts doktorantūras un pēcdoktorantūras pētījumiem medicīnas zinātnēs” atbalstu.

The Influence of Narrow Band UVB 311 Phototherapy on EGF Serum Concentration of Patients with Moderate and Severe Psoriasis

Abstract

Introduction. EGF is detectable in all kinds of the tissues and body fluids. EGF affects practically all tissues and organ systems with the exception of haematopoetic cells. This growth factor induces migration and proliferation of cells and apoptosis in ectodermal and mesodermal tissues.

Irradiation of the skin with a narrow band UVB 311 is the most common method in treatment of psoriasis. The narrow band UVB 311 is more effective than broadband 280–311 nm UVB . It is known that the narrow band treament has a more pronounced antipsoriatic effect and minimal influence on erythema formation.

The aim of the study was to compare changes in EGF serum concentration during two weeks of treatment using different therapy methods.

Material and methods. The study population consisted of 74 patients with moderate and severe psoriasis. PASI (Psoriasis Area Severity Index) and EGF serum concentration was evaluated for each patient before and after two weeks of the treatment.

Our serum samples used as the substrate of analysis were centrifuged (1000 G) and kept refrigerated at –20 °C. EGF serum concentration was measured by enzyme-linked immunosorbent assay method (ELISA).

Results. EGF serum concentration for patients with psoriasis was statistically significantly higher than that of the control group. 53 patients received narrow band UVB 311 phototherapy and pharmacological systemic treatment with metothrexate was prescribed for another group of 21 patients due to summer form of psoriasis, increased UV photo sensibility, suspicious pigment formations on the skin, continuous eruption of new rushes or other indisposition of patient to take UVB. There was no statistically significant difference between PASI and EGF serum concentration between both study groups before therapy. After two weeks reduction of PASI and EGF serum concentration was statistically significant. The narrow-band UVB showed more pronounced effect of PASI reduction than pharmacological systemic treatment, but there was no statistically significant difference between decline of EGF serum concentration in both groups

Discussion. EGF stimulates proliferation and differentiation of keratinocites through paracrine and autocrine mechanisms. EGF-determined processes in normal skin are balanced. This allows maintaining adequate epidermal thickness and normal functions. Receptors of EGF in normal skin are situated in basal and upper spinous layers complementary to division processes of the cells. There is excessive expression of EGF receptors in basal and suprabasal compartments of the psoriatic skin. The elevated expression of EGF receptors observed can be observed also in non-psoriatic skin before the formation of psoriatic platelets. It is considered that elevated EGF receptor expression in the skin in case of psoriasis is the result of excessive stimulation by external stimuli like elevated EGF levels.

UV radiation reduces EGF-determined stimulation of its receptors by its autophosphorylation and internalisation inside the cells. In this way the level of EGF may be elevated on the expense of its unused active molecules

Conclusions. There is no difference in the serum EGF concentration of patients with moderate or severe psoriasis whether treated with narrow band UVB phototherapy or systemic pharmacological therapy.

Literatūra

1. Bełtowski J., Lowicka E. EGF receptor as a drug target in arterial hypertension // Mini Rev Med Chem, 2009; 9(5): 526–538.
2. Chen C. S., Lavker R. M., Rodeck U., et al. Use of a serum-free epidermal culture model to show deleterious effects of epidermal growth factor on morphogenesis and differentiation // J Invest Dermatol, 1995; 104(1): 107–12.
3. Cook P. W., Brown J. R., Cornell K. A., Pittelkow M. R. Suprabasal expression of human amphiregulin in the epidermis of transgenic mice induces a severe, early-onset, psoriasis-like skin pathology: expression of amphiregulin in the basal epidermis is also associated with synovitis // Exp Dermatol, 2004; 13(6): 347–356.
4. Cuellar M., Espinoza L. Methotrexate use in psoriasis and psoriatic arthritis // Rheumatic Disease Clinics of North America, 1997; 23: 797–809.
5. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis // Clin Exp Dermatol, 2001; 6: 343–350.
6. Hruza L. L., Pentland A. P. Mechanisms of UV-induced inflammation // J Invest Dermatol, 1993; 100: 35–41.
7. Jeffes E. W., Lee G. C., Said S., et al. Elevated numbers of proliferating mononuclear cells in the peripheral blood of psoriatic patients correlate with disease severity // J Invest Dermatol, 1995; 105(6): 733–738.
8. Jost M., Huggett T. M., Kari C., et al. Epidermal growth factor receptor-dependent control of keratinocyte survival and Bcl-xL expression through a MEK-dependent pathway // J Biol Chem, 2001; 276(9): 6320–6326.
9. Jost M., Huggett T. M., Kari C., Rodeck U. Matrix-independent survival of human keratinocytes through an EGF receptor / MAPK-kinase-dependent pathway // Mol Biol Cell, 2001; 12(5): 1519–1527.

10. Kobayashi T., Hashimoto K., Okumura H., et al. Endogenous EGF-family growth factors are necessary for the progression from the G1 to S phase in human keratinocytes // Journal of Investigative Dermatology, 1998; 111: 616–620.
11. Kondo S., Hozumi Y., Aso K. Long-term organ culture of rabbit skin: effect of EGF on epidermal structure in vitro // J Invest Dermatol, 1990; 95(4): 397–402.
12. Li Y., Fan J., Chen M., et al. Transforming growth factor-alpha: a major human serum factor that promotes human keratinocyte migration // J Invest Dermatol, 2006; 126(9): 2096–2105.
13. Lundstam U., Hägg U., Bergmann Y., et al. Epidermal growth factor levels are related to diastolic blood pressure and carotid artery stiffness // Scandinavian Cardiovascular Journal, 2007; 41(5): 308–312.
14. Menter A., Gottlieb A., Feldman S. R., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics // J Am Acad Dermatol, 2008; 58(5): 826–850.
15. Miller L. S., Sørensen O. E., Liu P. T., et al. TGF-alpha regulates TLR expression and function on epidermal keratinocytes // J Immunol, 2005; 174(10): 6137–6143.
16. Norris D. A., Lyons B., Middleton M. H., et al. Ultraviolet radiationcan either suppress or induce expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on the surface of cultured human keratinocytes // J Invest Dermatol, 1999; 95: 132–138.
17. Oksvold M. P., Huitfeldt H. S., Østvold A. C., Skarpen E. UV induces tyrosine kinase-independent internalisation and endosome arrest of the EGF receptor // Journal of Cell Science, 2002; 115: 793–803.
18. Ozawa M., Ferenci K., Kikuchi T., et al. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow band UVB) induces apoptosis of T cellswithin psoriatic lesions // J Exp Med, 1999; 189: 711–718.
19. Peus D., Hamacher L., Pittelkow M. R. EGF-receptor tyrosine kinase inhibition induces keratinocyte growth arrest and terminal differentiation // J Invest Dermatol, 1997; 109(6): 751–756.
20. Piepkorn M., Pittelkow M. R., Cook P. W. Autocrine regulation of keratinocytes: the emerging role of heparin-binding, epidermal growth factor-related growth factors // J Invest Dermatol, 1998 Nov; 111(5): 715–721.
21. Piepkorn M. Overexpression of amphiregulin, a major autocrine growth factor for cultured human keratinocytes, in hyperproliferative skin diseases // Am J Dermatopathol, 1996; 18(2): 165–171.
22. Poumay Y., Mitev V. Members of the EGF receptor family in normal and pathological epidermis // Folia Med (Plovdiv), 2009; 51(3): 5–17.
23. Roepstorff K., Grandal M. V., Henriksen L., et al. Differential effects of EGFR ligands on endocytic sorting of the receptor // Traffic, 2009; 10(8): 1115–1127.
24. Shirakata Y., Kishimoto J., Tokumaru S., et al. Epiregulin, a member of the EGF family, is over-expressed in psoriatic epidermis // Journal of Dermatological Science, 2007; 45: 69–72.
25. Tadaki D., Niyogi K. Epidermal growth factor: Cellular and molecular function // Growth Factors and Cytokines in Health and Disease, 1996; 1(1): 85–121.
26. Tomic-Canic M., Komine M., Freedberg I. M., Blumenberg M. Epidermal signal transduction and transcription factor activation in activated keratinocytes // J Dermatol Sci, 1998; 17(3): 167–181.
27. Wang Y. N., Chang W. C. Induction of disease-associated keratin 16 gene expression by epidermal growth factor is regulated through cooperation of transcription factors Sp1 and c-Jun // Biol Chem, 2003; 278(46): 4848–4857.
28. Weichenthal M., Schwarz T. Phototherapy: how does UV work? // Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2005; 21: 260–266.
29. Zheng Z. S., Rong Z. C., Prystowsky J. H. UVB radiation induces phosphorylation of the epidermal growth factor receptor, decreases EGF binding and blocks EGF induction of ornithine decarboxylase gene expression in SV40-transformed human keratinocytes // Experimental Dermatology, 1993; 2(6): 257–265.

Sirdsdarbības frekvences raksturojums Latvijas iedzīvotājiem

Inga Balode, Sanda Jēgere [2], Vilnis Dzērve [1], Aldis Rozenbergs [1], Inga Narbute [2], Iveta Mintāle [2], Gustavs Latkovskis [2], Andrejs Ērglis [1,2]

Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, Latvija
[1] Latvijas Universitātes Kardioloģijas zinātniskais institūts
[2] Latvijas Kardioloģijas centrs, Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca

Kopsavilkums

Ievads. Paātrināta sirdsdarbība kā neatkarīgs kardiovaskulārā riska faktors iekļauta jaunākajās Eiropas un Latvijas kardiovaskulāro slimību profilakses vadlīnijās. Sirdsdarbības frekvence ≥ 70 ×/min būtiski palielina kardiovaskulāro notikumu risku koronārās sirds slimības slimniekiem. Tas liek pārskatīt par normu uzskatāmo sirdsdarbības frekvences līmeni arī vispārējā populācijā (līdz šim – 60–90 ×/min).

Darba mērķis. Izmantojot jaunākos pieejamos epidemioloģiskos datus, raksturot sirdsdarbības frekvenci Latvijas iedzīvotājiem.

Materiāls un metodes. Analizēti 2 549 nejaušināti atlasītu Latvijas iedzīvotāju fizikālās izmeklēšanas dati un atbildes uz anketas jautājumiem, kas iegūti Latvijas Universitātes Kardioloģijas zinātniskajā institūtā veiktā populācijas pētījumā. Dati apstrādāti ar aprakstošās statistikas, korelāciju un atšķirību analīzes metodi.

Rezultāti. Analizētajā Latvijas iedzīvotāju kopā vidējā sirdsdarbības frekvence, nosakot to pirmajā reizē, bija 72 ± 10,8 ×/min un 69,9 ± 10,4 – otrajā reizē. Tā būtiski neatšķīrās vīriešiem un sievietēm un nemainījās atkarībā no vecuma. Visbiežāk sirdsdarbības frekvence iekļāvās intervālā no 60 līdz 70 ×/min. Sirdsdarbības frekvence virs 80 ×/min bija 18,1% un 13,1% respondentu attiecīgi pirmajā un otrajā mērīšanas reizē. 69,5% visu respondentu pirmajā mērīšanas reizē un 69,6% – otrajā mērīšanas reizē sirdsdarbības frekvence iekļāvās intervālā no 60 līdz 80 ×/min. Sirdsdarbības frekvence būtiski atšķīrās Latvijas iedzīvotājiem ar dažādu ķermeņa masas indeksu (ĶMI). Smēķētājiem sirdsdarbības frekvences līmenis bija nozīmīgi augstāks (p = 0,001) nekā nesmēķētājiem. Nesmēķējošiem respondentiem ar normālu ĶMI sirdsdarbības frekvence iekļāvās intervālā no 60 līdz 80 ×/min 79% un 78% gadījumu attiecīgi pirmajā un otrajā mērīšanas reizē.

Secinājumi. Vairumam Latvijas iedzīvotāju sirdsdarbības frekvence iekļaujas intervālā no 60 līdz 80 ×/min, un tikai nelielai daļai sirdsdarbības frekvence ir lielāka par 80 ×/min. Līdz šim par normu atzītais sirdsdarbības frekvences intervāls no 60 līdz 90 ×/min būtu pārskatāms, jo ir pamats uzskatīt, ka normāls sirdsdarbības frekvences līmenis Latvijas iedzīvotājiem ir no 60 līdz 80 ×/min neatkarīgi no vecuma un dzimuma.

Atslēgvārdi: sirdsdarbības frekvence, kardiovaskulārais risks, vispārējā populācija, norma.

Ievads

Sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī ir vienkārši nosakāms sirds un asinsvadu sistēmas parametrs, kas atzīts par būtisku prognozi ietekmējošu faktoru. Vairāku gadu desmitu pētījumi sirdsdarbības frekvences jomā ļāvuši savākt apjomīgu pierādījumu bāzi par paātrinātas sirdsdarbības saistību ar kardiovaskulāro risku. Balstoties uz šiem pierādījumiem, paātrināta sirdsdarbība kā neatkarīgs kardiovaskulārā riska faktors iekļauta jaunākajās Eiropas [1, 2395. lpp.] un arī Latvijas [2, 45.–48. lpp.] kardiovaskulāro slimību profilakses vadlīnijās.

Paātrinātas sirdsdarbības saistība ar kardiovaskulāro slimību rašanos, kopējo un kardiovaskulāro mirstību konstatēta gan vispārējā populācijā, gan dažādās pacientu grupās (slimniekiem ar hipertensiju, cukura diabēta slimniekiem, pacientiem ar koronāro sirds slimību) [3].

Tā, piemēram, Fremingemas (*Framingham*) pētījumā, kurā analizēti 30 gadu laikā apkopoti dati par 5 070 cilvēkiem, konstatēta skaidra sakarība – palielinoties sirdsdarbības frekvencei, palielinās kopējā mirstība, un šī sakarība attiecas gan uz vīriešiem, gan sievietēm [4]. Palielinātas sirdsdarbības frekvences saistība ar mirstību pierādīta arī nesen publicētā pētījumā, kurā analizēta franču populācija (vairāk nekā 5 000 sākotnēji veselu indivīdu) [5].

Sirdsdarbības frekvences saistība ar koronārās sirds slimības prognozi izpētīta gan pacientiem ar akūtu, gan stabilu koronāro sirds slimību. GISSI-2 pētījuma dati parādīja palielinātas sirdsdarbības frekvences saistību ar hospitālo mirstību 8 915 pacientiem ar akūtu miokarda infarktu [6]. Arī Hjalmarsons (*Hjalmarson*) ir apstiprinājis sirdsdarbības frekvences saistību ar mirstību slimniekiem ar akūtu miokarda infarktu [7]. 2010. gadā publicēti dati par paātrinātas sirdsdarbības saistību ar 6 mēnešu mirstību pacientiem, kam miokarda infarkts ar ST elevāciju (STEMI) ārstēts, lietojot perkutānās koronārās intervences (PCI) metodi [8].

Vienu no apjomīgākajiem pētījumiem par sirdsdarbības frekvences saistību ar mirstību pacientiem ar stabilu koronāro sirds slimību veicis Diass (*Diaz*) ar līdzautoriem [9]. Šajā pētījumā ilgstoši (14,1 gadu) novēroja 24 913 pacientus ar iespējamu vai pierādītu koronāro sirds slimību un konstatēja, ka, palielinoties sirdsdarbības frekvencei, būtiski palielinās gan kopējā, gan kardiovaskulārā mirstība. Arī 2010. gada Ho (*Ho*) un līdzautoru publikācijā, kurā analizēti dati par sirdsdarbības frekvences saistību ar kardiovaskulārajiem notikumiem pacientiem ar stabilu koronāro sirds slimību TNT (*Treating to New Targets*) pētījumā, norādīts, ka ir lineāra sakarība starp sirdsdarbības frekvenci miera stāvoklī un kardiovaskulārajiem notikumiem (ja sirdsdarbības frekvence ir mazāka, kardiovaskulārais risks nozīmīgi samazinās) [10].

Jaunas kvalitātes zinātniski secinājumi parādījās 2008. gadā, kad tika publiskoti BEAUTIFUL pētījuma rezultāti. Līdz BEAUTIFUL visi pierādījumi par paātrinātas sirdsdarbības saistību ar lielāku kardiovaskulāro risku un mirstību tika iegūti no epidemioloģiskiem vai retrospektīviem pētījumiem. BEAUTIFUL bija pirmais pētījums, kas prospektīvi pētīja sirdsdarbības frekvences saistību ar kardiovaskulārajiem notikumiem pacientiem ar pierādītu, stabilu koronāro sirds slimību. Rezultāti apliecināja neapšaubāmu kardiovaskulāro notikumu riska pieaugumu pacientiem ar sirdsdarbības frekvenci ≥ 70 ×/min [11].

Līdz ar paātrinātas sirdsdarbības iekļaušanu kardiovaskulāro slimību profilakses vadlīnijās [1, 2] un BEAUTIFUL pētījuma rezultātiem [11] ir skaidrs, ka:

1) paātrināta sirdsdarbība miera stāvoklī ir neatkarīgs kardiovaskulārā riska faktors;
2) slimniekiem ar koronāro sirds slimību sirdsdarbības frekvence, kas ≥ 70 ×/min, saistīta ar paaugstinātu kardiovaskulāro notikumu risku.

Taču, salīdzinājumā ar koronārās sirds slimības pacientu populāciju, jautājums par vispārējo populāciju ir neskaidrāks. Ņemot vērā jaunākos atzinumus par paātrinātu sirdsdarbību kā neatkarīgu kardiovaskulārā riska faktoru, būtu pārskatāms arī par normu atzīstamais sirdsdarbības frekvences līmenis vispārējā populācijā, kas, saskaņā ar iepriekšējiem priekšstatiem, ir intervālā no 60 līdz 90 ×/min.

Nav arī daudz informācijas par to, kāds sirdsdarbības frekvences līmenis uzskatāms par normu Latvijas iedzīvotāju vispārējā populācijā. Latvijā ir vairākas epidemioloģisko pētījumu datu bāzes, kas satur informāciju arī par sirdsdarbības frekvences līmeni Latvijas iedzīvotājiem, taču sirdsdarbības frekvence padziļināti analizēta salīdzinoši maz.

Darba mērķis

Darba mērķis ir, izmantojot jaunākos pieejamos epidemioloģiskos datus, raksturot sirdsdarbības frekvenci Latvijas iedzīvotājiem.

Šī mērķa sasniegšanai veicamie darba uzdevumi:

1) analizēt sirdsdarbības frekvenci abiem dzimumiem un dažādās vecuma grupās (> 25, 25–35, 35–55, 55–65, < 65 gadi);
2) novērtēt sirdsdarbības frekvences saistību ar citiem kardiovaskulāro slimību riska faktoriem;
3) izvērtēt, kāds sirdsdarbības frekvences līmenis būtu uzskatāms par normu.

Materiāls un metodes

Pētījumā analizēti 2 549 pieauguši Latvijas iedzīvotāji, kuri ir vecāki par 24 gadiem. Respondenti nejaušinātā veidā atlasīti no Latvijas Republikas Iedzīvotāju reģistra un uzaicināti piedalīties pētījumā. Pētījuma laikā respondenti izmeklēti fizikāli, viņiem 2 reizes ar 5 minūšu intervālu izmērīts asinsspiediens un sirdsdarbības frekvence, kā arī uzdoti anketā iekļautie jautājumi un apkopotas atbildes uz tiem.

Pētījums veikts Latvijas Universitātes Kardioloģijas zinātniskajā institūtā 2009. gadā.

Pētījuma populāciju raksturo šādi dati: populācijas sadalījums pa dzimumiem – vīrieši – 35,1%, sievietes – 64,9%; sadalījums pēc dzīvesvietas – Rīgas iedzīvotāji – 35,9%, citu Latvijas reģionu iedzīvotāji – 64,1%; vidējais vecums – 56,5 gadi; vidējais auguma garums vīriešiem – 175,6 cm, sievietēm – 163,9 cm; vidējais ķermeņa svars vīriešiem – 85,2 kg, sievietēm – 76,5 kg; vidējais vidukļa apkārtmērs – vīriešiem – 96,7 cm, sievietēm – 89,4 cm.

Dati apstrādāti ar aprakstošās statistikas, korelāciju un atšķirību analīzes metodi. Lai raksturotu pētāmo respondentu grupu, analizēti vidējie grupas statistiskie rādītāji visai populācijai, atsevišķi abiem dzimumiem un atsevišķi dažādās vecuma grupās. Sirdsdarbības frekvence pirmajā un otrajā mērīšanas reizē analizēta atsevišķi.

Pētot sirdsdarbības frekvences korelāciju ar citiem kardiovaskulārā riska faktoriem, izvērtēta sirdsdarbības frekvences korelācija pēc Pīrsona korelācijas koeficienta (r) ar ķermeņa augumu, svaru, vidukļa apkārtmēru, sistolisko un diastolisko asinsspiedienu pirmajā un otrajā mērīšanas reizē, vecumu un ķermeņa masas indeksu.

Datu apstrādei lietota SPSS programma.

Rezultāti

Vidējais Latvijas iedzīvotāju sirdsdarbības ātrums kopējā populācijā pirmajā mērīšanas reizē bija 72,0 ± 10,8 ×/min, 2. mērīšanas reizē – 69,9 ± 10,4 ×/min. Otrajā mērīšanas reizē sirdsdarbības frekvence bija statistiski ticami ($p < 0,001$) zemāka nekā pirmajā.

Kopējā populācijā konstatētais sirdsdarbības frekvences sadalījums dažādos sirdsdarbības frekvences līmeņa intervālos redzams 1. un 2. tabulā. Šim sadalījumam raksturīgs, ka otrajā mērīšanas reizē bija procentuāli vairāk respondentu, kam sirdsdarbības ātrums iekļāvās zemākas sirdsdarbības frekvences intervālos, un procentuāli mazāk respondentu ar ātru sirdsdarbību. Otrajā mērīšanas reizē salīdzinājumā ar pirmo bija procentuāli vairāk to respondentu, kam sirdsdarbības frekvence bija mazāka par 70 ×/min (59% un 49,2% attiecīgi pirmajā un otrajā mērīšanas reizē). Otrajā mērīšanas reizē bija arī procentuāli mazāk to respondentu, kam bija ātra sirdsdarbība (vairāk par 80 ×/min) – 13,1% salīdzinājumā ar 18,1% pirmajā mērīšanas reizē.

Visbiežāk sastopamais sirdsdarbības frekvences līmenis gan pirmajā, gan otrajā mērīšanas reizē bija no 60 līdz 70 ×/min (attiecīgi 36,8% gadījumu pirmajā mērīšanas reizē un 42,3% gadījumu otrajā mērīšanas reizē). Kopumā 69,5% visu respondentu pirmajā mērīšanas reizē un 69,6% – otrajā mērīšanas reizē sirdsdarbības frekvences līmenis iekļāvās intervālā no 60 līdz 80 ×/min.

1. tabula. Sirdsdarbības frekvences sadalījums kopējā populācijā pirmajā mērīšanas reizē.
Heart rate breakdown in the general population at the first measurement.

Sirdsdarbības frekvences līmeņa intervāls (×/min), 1. mērījums	Sastopamības biežums	Sastopamības biežums (%)	Kumulatīvais sastopamības biežums (%)
≤ 60*	312	12,4	12,4
60–70*	923	36,8	49,2
70–80*	819	32,6	81,9
> 80	455	18,1	100,0
Kopā	2509	100,0	

* Intervāla augšējā robeža nav iekļauta.

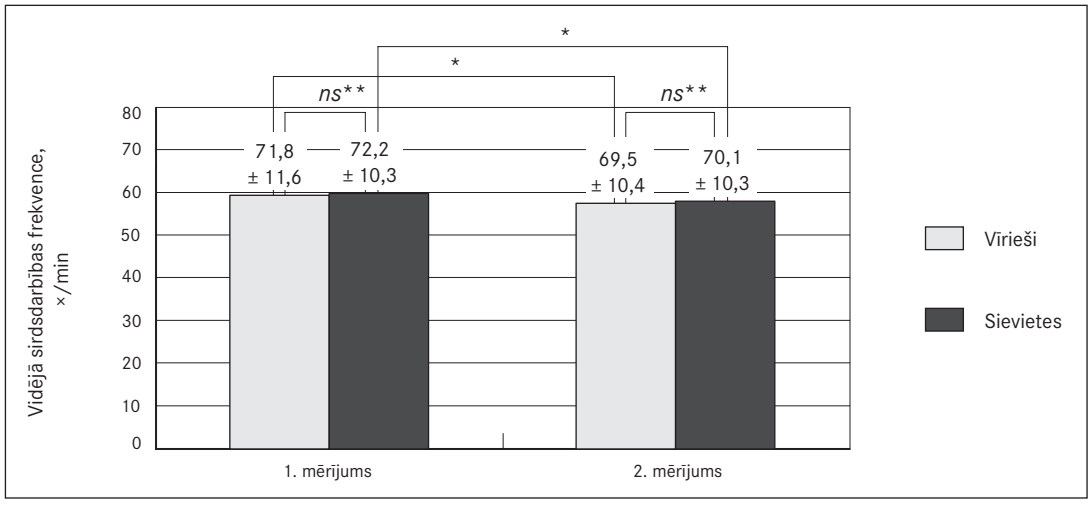
2. tabula. Sirdsdarbības frekvences sadalījums kopējā populācijā otrajā mērīšanas reizē.
Heart rate breakdown in the general population at the second measurement.

Sirdsdarbības frekvences līmeņa intervāls (×/min), 2. mērījums	Sastopamības biežums	Sastopamības biežums (%)	Kumulatīvais sastopamības biežums (%)
≤ 60*	305	16,7	16,7
60–70*	772	42,3	59,0
70–80*	499	27,3	86,3
> 80	250	13,1	100,0
Kopā	1826	100,0	

* Intervāla augšējā robeža nav iekļauta.

Sirdsdarbības frekvences atšķirības abiem dzimumiem redzamas 1. attēlā.

1. attēls. Sirdsdarbība frekvence vīriešiem un sievietēm pirmajā un otrajā mērīšanas reizē (vidējā vērtība ± standartnovirze; p < 0,001).
Heart rate in males and females at the first and second measurement (mean ± standard deviation; p < 0.001).



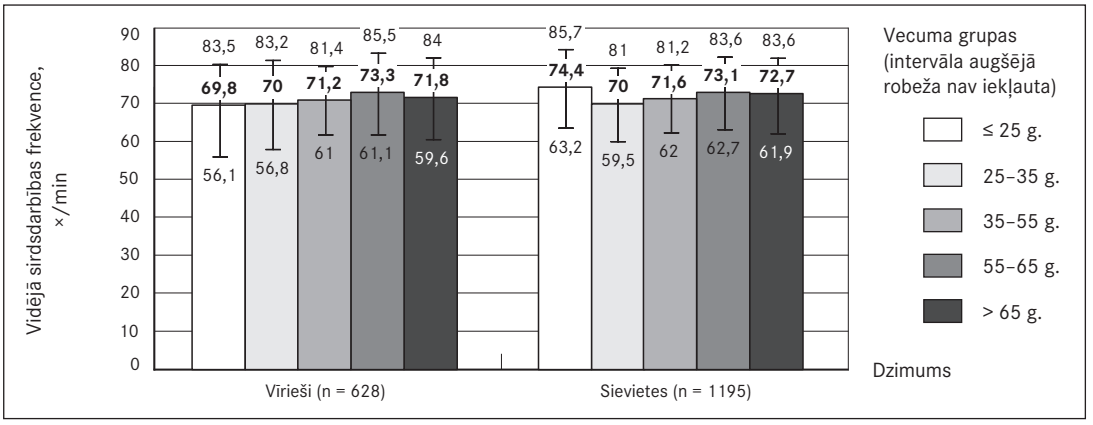
* p < 0,001.
** *ns* – nav statistiski ticami (angļu val. – *not significant*).

Sievietēm abās mērīšanas reizēs sirdsdarbības frekvence bija nedaudz lielāka nekā vīriešiem, taču atšķirības starp grupām nebija statistiski ticamas. Gan vīriešiem, gan sievietēm otrajā mērīšanas reizē sirdsdarbības frekvence bija statistiski ticami ($p < 0,001$) mazāka nekā pirmajā mērīšanas reizē.

Sirdsdarbības frekvences līmenis dažādās vecuma grupās vīriešiem un sievietēm redzams 2. un 3. attēlā. Atšķirības starp grupām vīriešiem abās mērīšanas reizēs bija statistiski nenozīmīgas. Sievietēm pirmajā mērīšanas reizē atšķirības starp grupām bija būtiskas ($p = 0,007$), otrajā mērīšanas reizē – nebūtiskas. Ņemot vērā, ka par precīzāku uzskatāms otrais mērījums, kurā atšķirības starp grupām abiem dzimumiem bija statistiski nenozīmīgas, var secināt, ka sirdsdarbības frekvence dažādās vecuma grupās būtiski neatšķīrās.

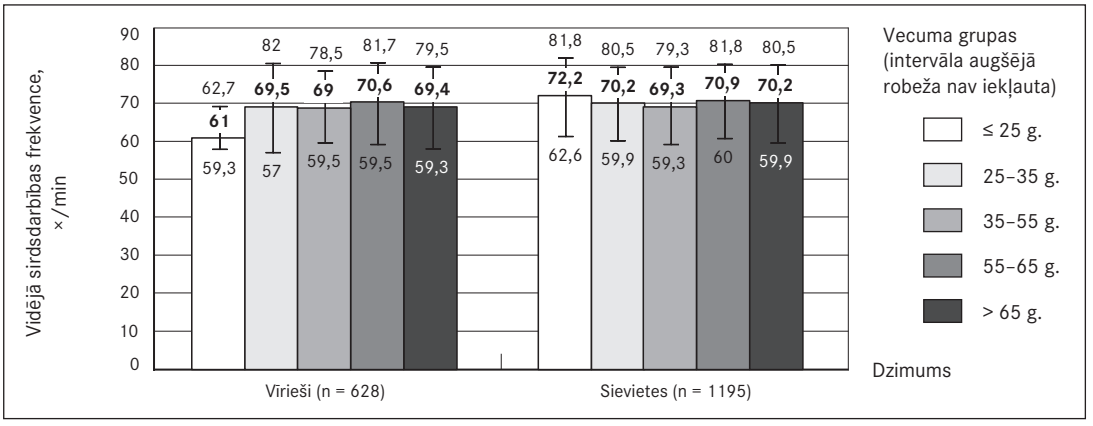
2. attēls. Sirdsdarbības frekvence dažādās vecuma grupās pirmajā mērīšanas reizē (vidējā vērtība ± standartnovirze).

Heart rate in different age groups at the first measurement (mean ± standard deviation).



3. attēls. Sirdsdarbības frekvence dažādās vecuma grupās otrajā mērīšanas reizē (vidējā vērtība ± standartnovirze).

Heart rate in different age groups at the second measurement (mean ± standard deviation).



Analizējot sirdsdarbības frekvences atšķirības atkarībā no dzīvesvietas, tika konstatēts, ka Rīgas iedzīvotājiem sirdsdarbības frekvence būtiski atšķīrās no pārējo Latvijas reģionu iedzīvotājiem. Turklāt pirmajā mērīšanas reizē Rīgas iedzīvotājiem sirdsdarbības frekvence bija mazāka (71,4 ×/min) nekā citu reģionu iedzīvotājiem (72,4 ×/min), bet otrajā mērīšanas reizē – lielāka (71,1 ×/min) nekā citu reģionu iedzīvotājiem (68,7 ×/min). Šīs atšķirības abos gadījumos bija ticamas ($p = 0,026$ pirmajā mērīšanas reizē un $p < 0,001$ otrajā mērīšanas reizē). Rīgas iedzīvotājiem sirdsdarbības frekvence abās mērīšanas

reizēs atšķirās ļoti nedaudz, turpretī citu Latvijas reģionu iedzīvotājiem sirdsdarbības frekvence otrajā mērīšanas reizē nozīmīgi samazinājās.

Sirdsdarbības frekvences korelācija ar augumu, svaru, vidukļa apkārtmēru, sistolisko un diastolisko asinsspiedienu, vecumu un ķermeņa masas indeksu redzama 3. tabulā.

3. tabula. Sirdsdarbības frekvences korelācija ar augumu, svaru, vidukļa apkārtmēru, asinsspiedienu, vecumu un ķermeņa masas indeksu.

Heart rate correlation with height, weight, waist circumference, blood pressure, age and body mass index.

SF	Pīrsona korelācija	Augums	Svars	Viduklis	SF 1	SF 2	SAS1	DAS1	SAS2	DAS2	Vecums (gadi)	ĶMI (kg/m^2)
SF 1	Pīrsona korelācija (r)	−0,012	0,108*	0,144*	1,000	0,894*	0,190*	0,259*	0,176*	0,271*	0,068*	0,120*
	n	2497	2497	2461	2509	1823	2508	2507	2397	2396	2509	2497
SF 2	Pīrsona korelācija (r)	−0,016	0,077*	0,083*	0,894*	1,000	0,108*	0,224*	0,086*	0,233*	0,024	0,090*
	n	1824	1824	1807	1823	1826	1826	1825	1823	1822	1826	1824

* Statistiski ticama (p = 0,01) korelācija.

SF 1 – sirdsdarbības frekvence pirmajā mērīšanas reizē.
SF 2 – sirdsdarbības frekvence otrajā mērīšanas reizē.
SAS1 – sistoliskais asinsspiediens pirmajā mērīšanas reizē.
DAS1 – diastoliskais asinsspiediens pirmajā mērīšanas reizē.
SAS2 – sistoliskais asinsspiediens otrajā mērīšanas reizē.
DAS2 – diastoliskais asinsspiediens otrajā mērīšanas reizē.
ĶMI – ķermeņa masas indekss.

Sirdsdarbības frekvence statistiski ticami pozitīvi korelēja ar ķermeņa svaru, vidukļa apkārtmēru, sistolisko un diastolisko asinsspiedienu un ķermeņa masas indeksu abās mērīšanas reizēs. Tomēr šīs korelācijas bija maznozīmīgas (vājas). Vāja, ticama korelācija konstatēta arī starp sirdsdarbības frekvenci pirmajā mērīšanas reizē un respondentu vecumu, taču tā neapstiprinājās otrajā mērīšanas reizē – te sirdsdarbības frekvencei nebija ticamas korelācijas ar vecumu.

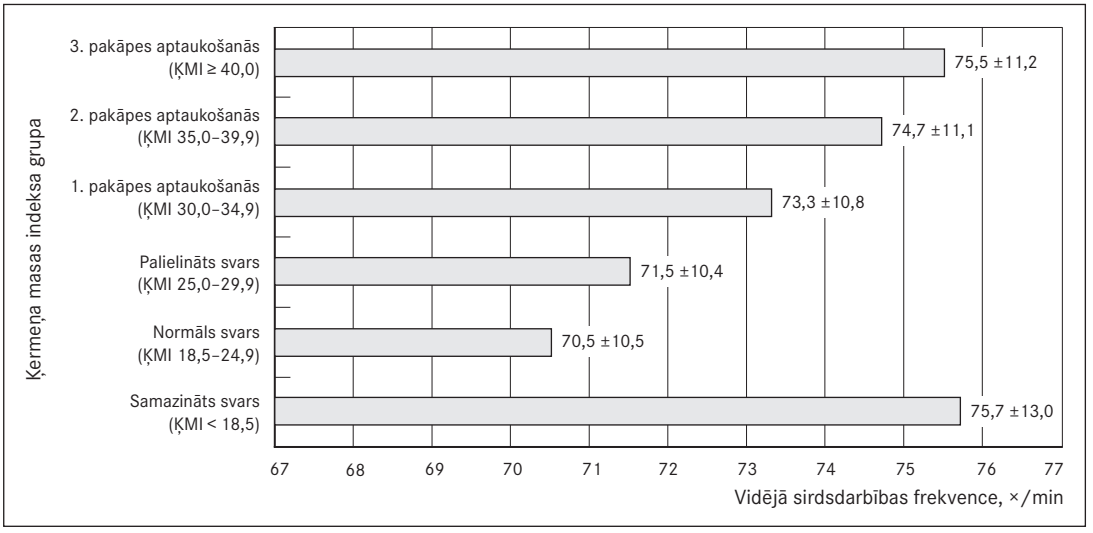
Sirdsdarbības frekvences saistība ar ķermeņa masas indeksu tika analizēta padziļināti un tika konstatēts, ka sirdsdarbības frekvence būtiski atšķirās respondentiem ar dažādu ķermeņa masas indeksu. Atkarībā no ķermeņa masas indeksa respondenti tika sadalīti sešās dažādās grupās: ar samazinātu (ĶMI < 18,5), normālu (ĶMI 18,5–24,9), palielinātu svaru (ĶMI 25,0–29,9), 1. pakāpes (ĶMI 30,0–34,9), 2. pakāpes (ĶMI 35,0–39,9) un 3. pakāpes aptaukošanos (ĶMI ≥ 40). Sirdsdarbības frekvence statistiski ticami atšķirās dažādās ĶMI grupās abās mērīšanas reizēs ($p < 0,001$). Vismazākā sirdsdarbības frekvence bija respondentiem ar normālu svaru (70,5 ± 10,6 ×/min pirmajā mērīšanas reizē un 68,8 ± 10,9 ×/min otrajā mērīšanas reizē), taču, svaram samazinoties vai palielinoties, sirdsdarbības frekvence palielinājās (sk. 4. att.).

Šī sakarība saglabājās, arī atsevišķi analizējot dzimumus (sk. 6. un 7. att.), – mazākā sirdsdarbības frekvence gan vīriešiem pirmajā un otrajā mērīšanas reizē, gan sievietēm pirmajā mērīšanas reizē bija respondentiem ar normālu svaru, savukārt pārējās ķermeņa masas indeksa grupās sirdsdarbības frekvence bija lielāka.

Izņēmums bija sirdsdarbības frekvence sievietēm otrajā mērīšanas reizē – šeit mazākā sirdsdarbības frekvence bija sievietēm ar palielinātu svaru (69,2 ± 9,4 ×/min). Taču kopējo likumsakarību tas nemainīja – svaram samazinoties vai palielinoties, sirdsdarbības frekvence palielinājās. Atšķirības starp grupām bija statistiski ticamas gan pirmajā, gan otrajā mērīšanas reizē abiem dzimumiem.

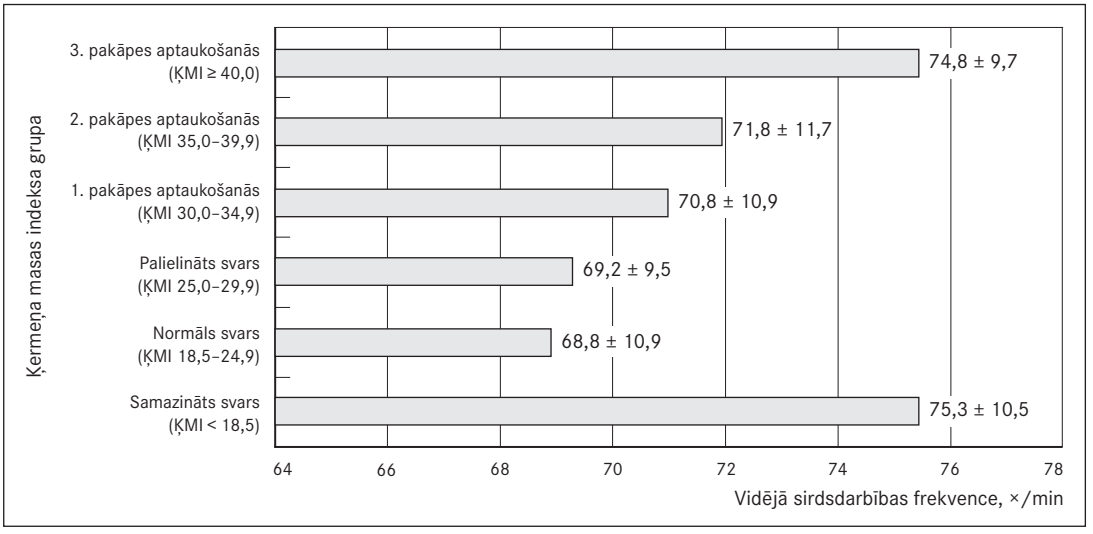
4. attēls. Sirdsdarbības frekvence dažāda ķermeņa masas indeksa grupās visiem respondentiem pirmajā mērīšanas reizē (vidējā vērtība ± standartnovirze).

Heart rate in different body mass index groups in all respondents at the first measurement (mean ± standard deviation).



5. attēls. Sirdsdarbības frekvence dažāda ķermeņa masas indeksa grupās visiem respondentiem otrajā mērīšanas reizē (vidējā vērtība ± standartnovirze).

Heart rate in different body mass index groups in all respondents at the second measurement (mean ± standard deviation).



Analizējot sirdsdarbības frekvences līmeņa saistību ar smēķēšanu, konstatēts, ka smēķēšana būtiski ietekmēja sirdsdarbības frekvenci. Smēķējošiem respondentiem sirdsdarbība bija ātrāka nekā nesmēķējošiem: pirmajā mērījumā – par 2,4 ×/min, otrajā – par 1,7 ×/min (sk. 4. tab.), un atšķirības starp grupām bija statistiski ticamas ($p < 0,001$).

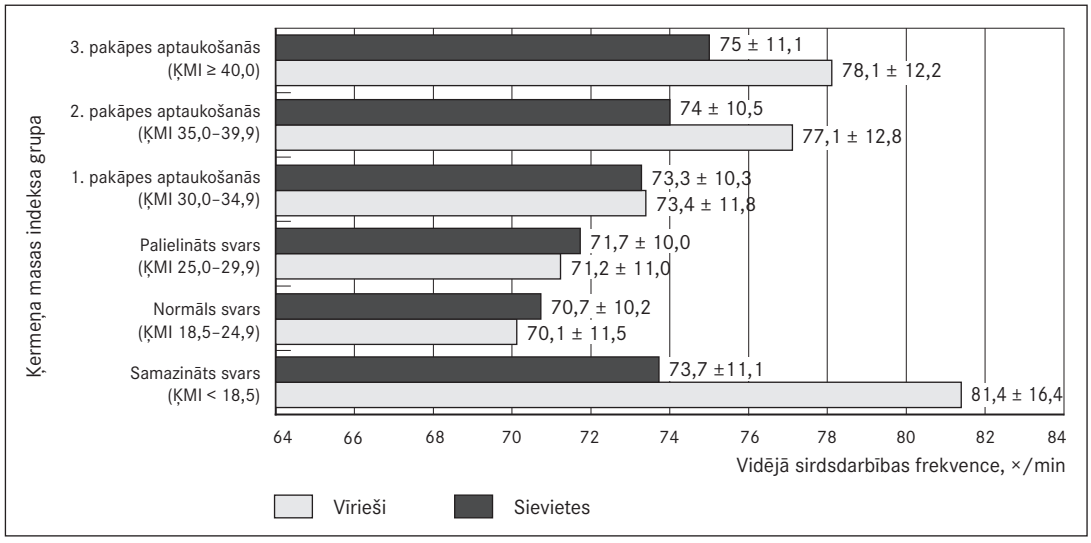
Šī sakarība attiecās gan uz vīriešiem, gan sievietēm (sk. 8. un 9. att.). Pirmajā mērīšanas reizē atšķirības bija statistiski ticamas gan vīriešiem, gan sievietēm ($p < 0,001$), otrajā mērīšanas reizē smēķējošām sievietēm bija ticami ($p = 0,002$) augstāka sirdsdarbības frekvence nekā nesmēķējošām, bet vīriešu

grupā smēķētājiem vidējā sirdsdarbības frekvence bija par 3,2 ×/min augstāka nekā nesmēķētājiem, bet salīdzinoši nelielās grupas dēļ atšķirības nebija statistiski ticamas.

Tā kā tika konstatēts, ka ķermeņa masas indekss un smēķēšana būtiski ietekmē sirdsdarbības frekvenci, tad turpmākai analīzei tika atlasīti nesmēķējoši respondenti ar normālu ķermeņa masas indeksu, pieņemot, ka šī populācija ir nosacīta norma. Sirdsdarbības frekvences minimālās, maksimālās un vidējās vērtības šiem respondentiem redzamas 5. tabulā.

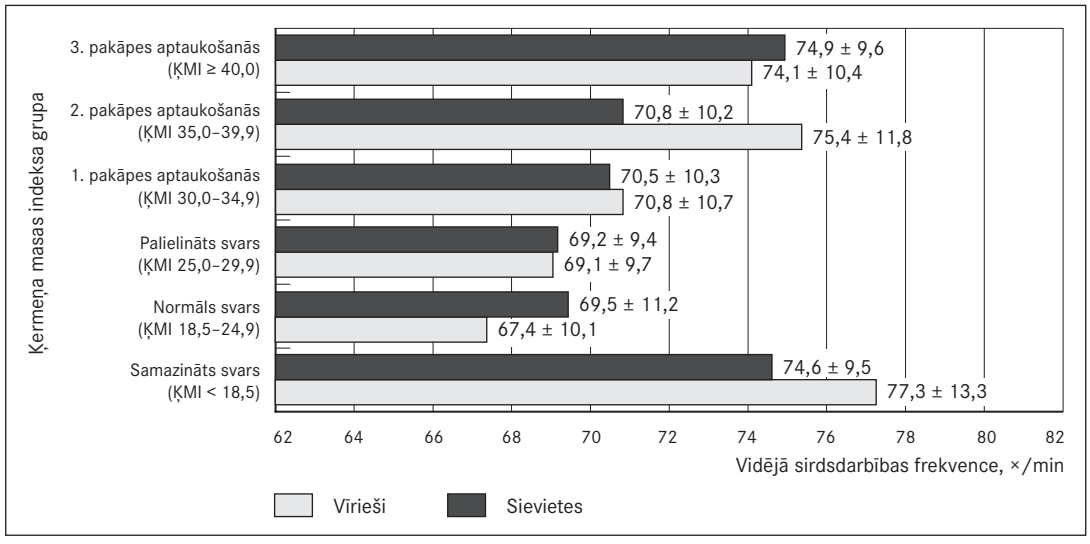
6. attēls. Sirdsdarbības frekvence dažāda ķermeņa masas indeksa grupās vīriešiem un sievietēm pirmajā mērīšanas reizē (vidējā vērtība ± standartnovirze).

Heart rate in different body mass index groups in males and females at the first measurement (mean ± standard deviation).



7. attēls. Sirdsdarbības frekvence dažāda ķermeņa masas indeksa grupās vīriešiem un sievietēm otrajā mērīšanas reizē (vidējā vērtība ± standartnovirze).

Heart rate in different body mass index groups in males and females at the second measurement (mean ± standard deviation).

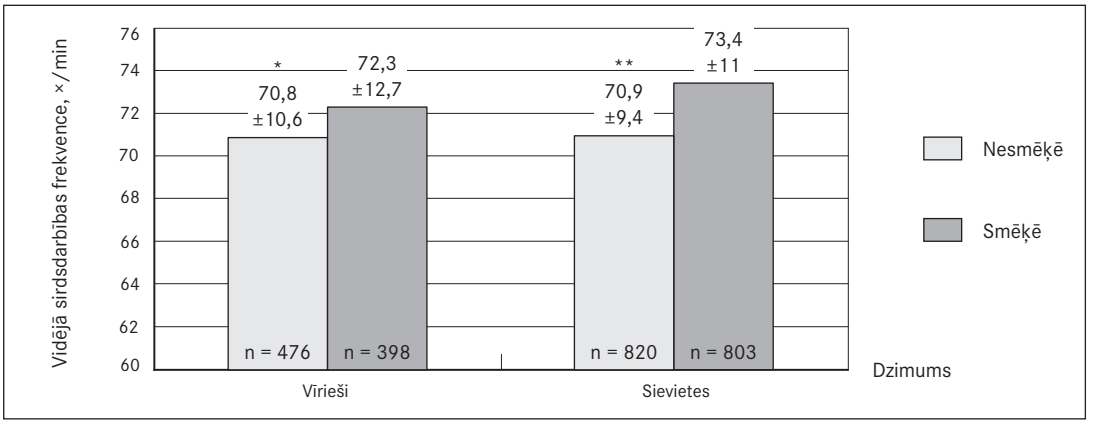


4. tabula. Sirdsdarbības frekvence nesmēķējošiem un smēķējošiem respondentiem kopējā populācijā.
Heart rate in non-smoking and smoking respondents in total population.

Mērījumi	Respondenti	n	Vidējā SF (×/min)	Standartnovirze
Pirmais	Nesmēķētāji	1297	70,85	9,869
	Smēķētāji	1201	**73,22**	11,553
Otrais	Nesmēķētāji	872	69,01	9,857
	Smēķētāji	950	**70,70**	10,892

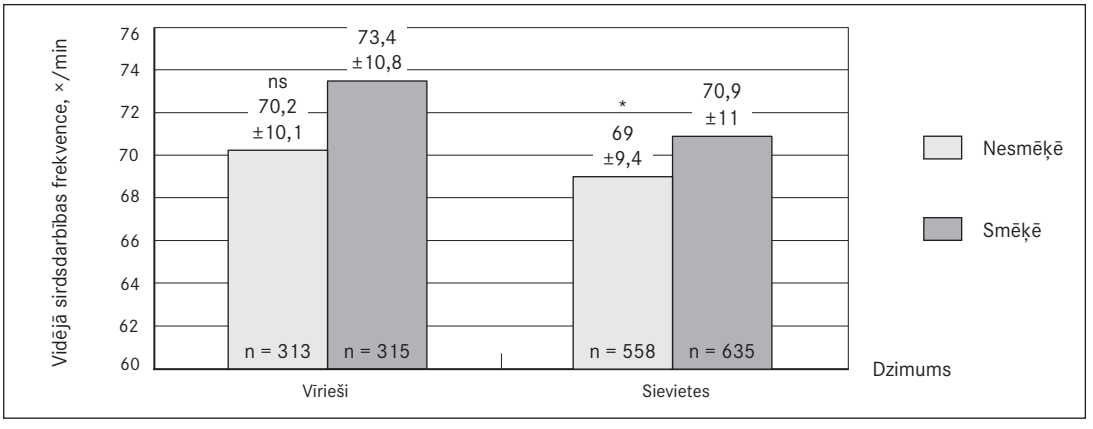
SF – sirdsdarbības frekvence.

8. attēls. Sirdsdarbības frekvence smēķējošiem un nesmēķējošiem vīriešiem un sievietēm pirmajā mērīšanas reizē (vidējā vērtība ± standartnovirze).
Heart rate in smoking and non-smoking males and females at the first measurement (mean ± standard deviation).



* p = 0,05.
** p < 0,001.

9. attēls. Sirdsdarbības frekvence smēķējošiem un nesmēķējošiem vīriešiem un sievietēm otrajā mērīšanas reizē (vidējā vērtība ± standartnovirze).
Heart rate in smoking and non-smoking males and females at the second measurement (mean ± standard deviation).



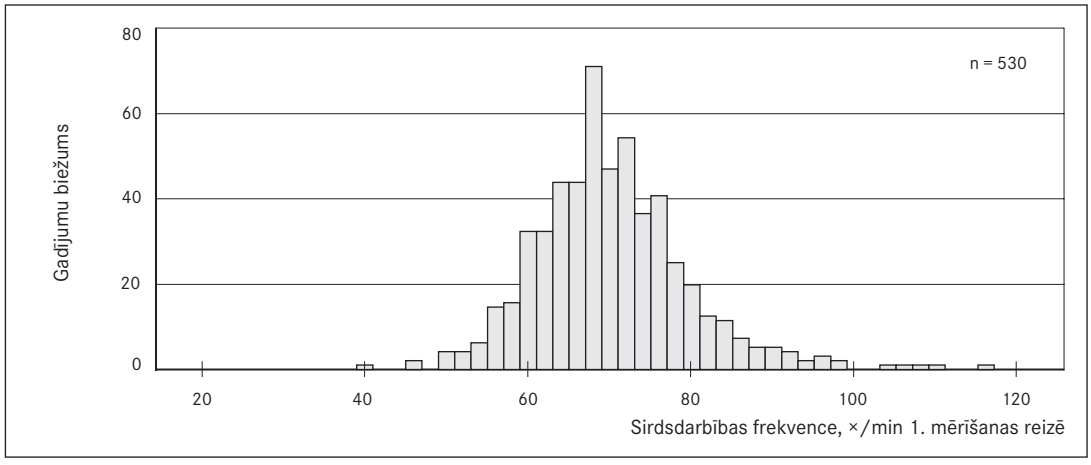
* p = 0,002.

5. tabula. Sirdsdarbības frekvence nesmēķējošiem respondentiem ar normālu ķermeņa masas indeksu.
Heart rate in non-smoking respondents with normal body mass index.

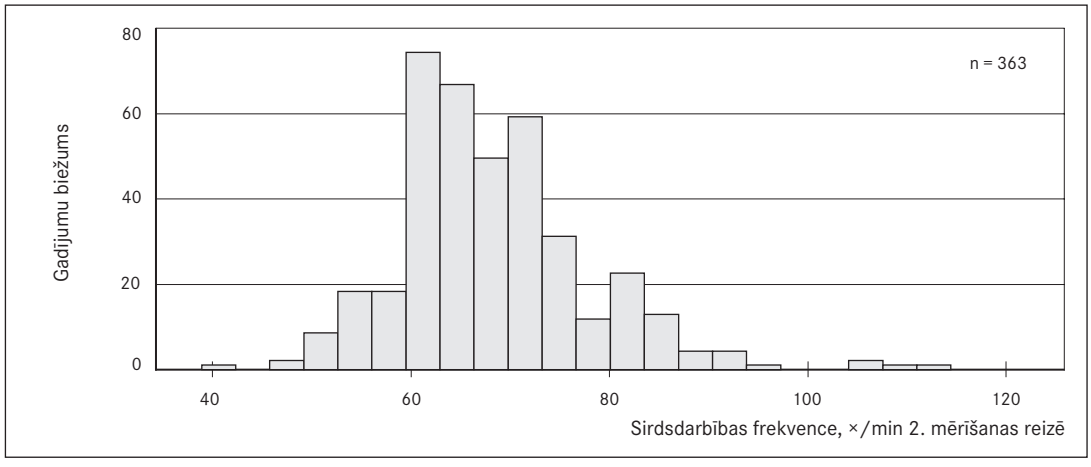
Mērījumi	n	Minimālā SF (×/min)	Maksimālā SF (×/min)	Vidējā SF (×/min)	Standartnovirze
Pirmais	530	40	116	**69,87**	9,522
Otrais	363	41	111	**68,27**	9,508

SF – sirdsdarbības frekvence.

10. attēls. Sirdsdarbības frekvence pirmajā mērīšanas reizē nesmēķējošiem respondentiem ar normālu ķermeņa masas indeksu.
Heart rate at the first measurement in non-smoking respondents with normal body mass index.



11. attēls. Sirdsdarbības frekvence otrajā mērīšanas reizē nesmēķējošiem respondentiem ar normālu ķermeņa masas indeksu.
Heart rate at the second measurement in non-smoking respondents with normal body mass index.



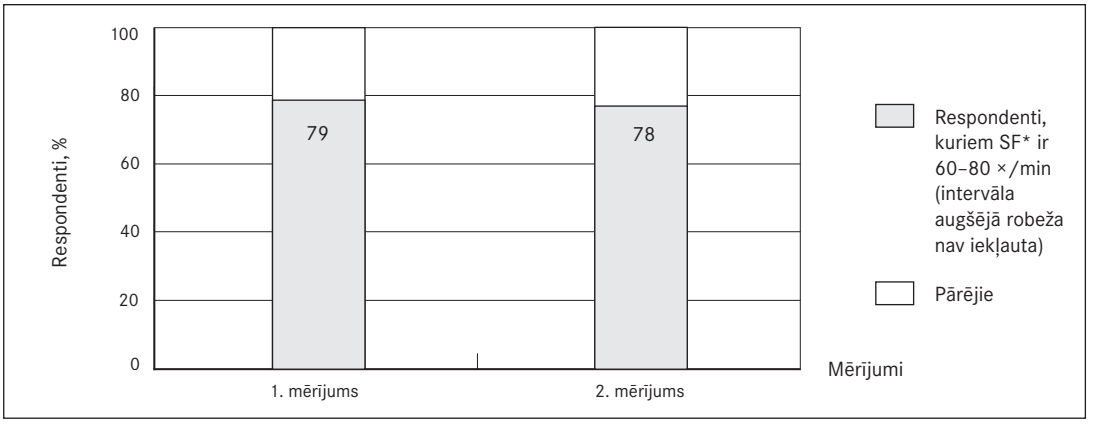
Sirdsdarbības frekvences sadalījums nesmēķējošiem respondentiem ar normālu ķermeņa masas indeksu redzams 10. attēlā (pirmais mērījums) un 11. attēlā (otrais mērījums). Šis sadalījums parāda, ka vairākumam nesmēķējošu Latvijas iedzīvotāju ar normālu ķermeņa masas indeksu gan pirmajā, gan otrajā mērījumā sirdsdarbības frekvence iekļāvās intervālā no 60 līdz 80 ×/min. Sirdsdarbības

frekvences, kas lielākas par 90 ×/min, šiem respondentiem bija tikai 3% gadījumu pirmajā mērīšanas reizē un 2% gadījumu otrajā mērīšanas reizē.

Pirmajā mērīšanas reizē 79% un otrajā – 78% no visiem nesmēķējošiem respondentiem ar normālu ķermeņa masas indeksu sirdsdarbības frekvence bija intervālā no 60 līdz 80 ×/min (sk. 12. att.).

12. attēls. Respondentu sadalījums pēc sirdsdarbības frekvences līmeņa (nesmēķētāju grupa ar normālu ķermeņa masas indeksu).

Breakdown of respondents by heart rate level (non-smokers with normal body mass index).



* SF – sirdsdarbības frekvence.

Šī atradne apstiprināja iepriekš konstatēto vispārējā populācijā, kur sirdsdarbības frekvence intervālā no 60 līdz 80 ×/min bija 70% (pēc noapaļošanas) respondentu, un parādīja, ka nesmēķējošiem Latvijas iedzīvotājiem ar normālu ķermeņa masas indeksu sirdsdarbības frekvence vēl vairāk koncentrējas intervālā no 60 līdz 80 ×/min, kā tas tika novērots vispārējā populācijā.

Diskusija

Fiziologi atzīst, ka pieauguša vesela cilvēka sinusa mezglā impulss rodas 60–80 reizes minūtē [12]. Taču klīniskajā literatūrā atrodamais normas intervāls ir plašāks – no 60 līdz 90 ×/min [13], no tā attiecīgi izriet norādes, ka par tahikardiju jāuzskata sirdsdarbības frekvence, kas lielāka par 90 ×/min [14].

Latvijā ārsti vēsturiski par nopietnāku problēmu ir uzskatījuši samazinātu, nevis palielinātu sirdsdarbības frekvenci un līdz ar to vairāk uzmanības pievērsuši normas apakšējai, nevis augšējai robežai. Ņemot vērā pierādījumus par palielinātas sirdsdarbības frekvences saistību ar kardiovaskulārajiem notikumiem [1, 2], mūsuprāt, šāda pieeja ir novecojusi un būtu nepareizi par normu uzskatīt salīdzinoši augstu sirdsdarbības frekvences līmeni, vēl jo vairāk, ja nav epidemioloģiska pamata domāt, ka attiecīgais sirdsdarbības frekvences līmenis populācijā ir bieži sastopams.

Šis pētījums ir mēģinājums no epidemioloģiskiem datiem secināt, kāds sirdsdarbības frekvences līmenis Latvijas iedzīvotājiem būtu uzskatāms par normu.

Mūsu dati ir jaunākie Latvijā pieejamie epidemioloģiskie dati par sirdsdarbības frekvences līmeni Latvijas iedzīvotāju vispārējā populācijā. Līdz šim laika posmā no 1990. gada līdz 2009. gadam Latvijā veikti trīs lieli epidemioloģiski populācijas šķērsgriezuma (transversāli) pētījumi: Latvijas mērogā 1991.–1992. gadā (5 000 cilvēku), Rīgā 1997. gadā (4 500 cilvēku) un Kuldīgas rajonā 2000. gadā (1 860 cilvēku) [15, 16, 17]. Lai arī šajos pētījumos iegūta informācija par sirdsdarbības frekvenci, tā atsevišķi analizēta salīdzinoši maz. Tā, piemēram, Kuldīgas rajona iedzīvotāju sirds un asinsvadu slimību un to riska faktoru pētījumā sirdsdarbības frekvence nav analizēta [17]. Sirds un asinsvadu slimību un to riska faktoru epidemioloģiskā pētījumā Rīgā sirdsdarbības frekvence analizēta, vadoties no apsvēruma,

ka sirdsdarbības frekvences normas intervāls ir no 60 līdz 90 ×/min, un tad izpētīts, kā Rīgas iedzīvotāju sirdsdarbības frekvence iekļaujas šajā intervālā [18].

Mūsu pieeja ir atšķirīga – nevis pētīt sirdsdarbības frekvences līmeņa atbilstību iepriekš definētam normas intervālam, bet gan analizēt, kāds sirdsdarbības frekvences līmenis ir raksturīgs Latvijas iedzīvotāju vispārējai populācijai, un secināt, vai, ņemot vērā attiecīgās sirdsdarbības frekvences sastopamību, ir pamats joprojām uzskatīt, ka normas intervāls ir 60–90 ×/min.

Pētnieki, kas analizēja Rīgas populācijas pētījuma datus (1997), norāda, ka tahikardija, par ko šajā pētījumā uzskatīja sirdsdarbības frekvenci, kas lielāka par 90 ×/min, novērojama salīdzinoši reti – 4,1% gadījumu [18].

Mēs savā pētījumā konstatējām, ka pat sirdsdarbības frekvence, kas lielāka par 80 ×/min, Latvijas iedzīvotāju populācijā sastopama salīdzinoši reti (18,1% gadījumu pirmajā mērīšanas reizē un 13,1% gadījumu otrajā mērīšanas reizē). Sirdsdarbības frekvence, kas lielāka par 90 ×/min, sastopama vēl ievērojami retāk. Tā, piemēram, nesmēķējošiem respondentiem ar normālu ķermeņa masas indeksu sirdsdarbības frekvence, kas lielāka par 90 ×/min, sastopama tikai nepilnos 3% gadījumu pirmajā mērīšanas reizē un nepilnos 2% gadījumu otrajā mērīšanas reizē. Tas, mūsuprāt, norāda nevis uz to, ka paātrināta sirdsdarbība populācijā ir reti sastopama (kā varētu domāt, ja par normas augšējo robežu uzskatītu 90 ×/min), bet gan par to, ka normas robežai jābūt zemākai.

Mūsu pētījuma dati parāda, ka, ņemot vērā attiecīgā sirdsdarbības frekvences līmeņa sastopamību, par normu vispārējā populācijā varētu uzskatīt intervālu no 60 līdz 80 ×/min un attiecīgi sirdsdarbības frekvence intervālā starp 80 un 90 ×/min vairs nebūtu uzskatāma par normālu. Līdzīgus uzskatus paudis arī A. Kalvelis savā grāmatā "Elektrokardioloģijas pamati", kurā iesaka par normālu uzskatīt sirdsdarbības frekvenci miera stāvoklī no 55 līdz 80 ×/min, frekvenci no 80 līdz 100 ×/min – par paātrinātu sinusa ritmu, bet frekvenci, kas lielāka par 100 ×/min, – par sinusa tahikardiju [19]. Taču literatūras avotos nav vienprātības par to, kāds sirdsdarbības frekvences līmenis uzskatāms par normu. Bez pieminētajiem normas intervāliem atrodami ieteikumi hipertensijas pacientiem par normālu uzskatīt sirdsdarbību līdz 85 ×/min un arī klasiski uzskati par to, ka normāla sirdsdarbības frekvence ir līdz 100 ×/min [20, 21].

Mēs uzskatām, ka normas intervālam nevajadzētu pārsniegt 80 ×/min, un, ņemot vērā palielinātas sirdsdarbības frekvences saistību ar lielāku kardiovaskulāro notikumu risku, normas augšējā robeža, iespējams, būtu jāmeklē vēl zemāk. Šajā nolūkā būtu jāveic dziļāka analīze, atlasot no populācijas ne tikai nesmēķējošus indivīdus, kam ir normāls ķermeņa masas indekss, bet ņemot vērā arī asinsspiedienu, medikamentu lietošanu, bioķīmiskos u. c. rādītājus.

Mēs konstatējām, ka otrajā mērīšanas reizē sirdsdarbības frekvence ir būtiski zemāka nekā pirmajā, kas skaidrojams ar respondentu nomierināšanos laika posmā starp pirmo un otro mērījumu. Tas atbilst literatūras datiem un papildina pamatojumu Latvijas Kardiologu biedrības darba grupas ieteikumam sirdsdarbības frekvenci mērīt vismaz divas reizes [22]. Par precīzāku būtu uzskatāms zemākais mērījums (ja sirdsdarbības frekvence tiek mērīta divas reizes, tas parasti ir otrais).

Literatūrā [23, 24] ir norādes, ka sievietēm sirdsdarbības frekvences līmenis ir nedaudz augstāks nekā vīriešiem. Mūsu dati to neapstiprina, jo parāda, ka Latvijas iedzīvotājiem sirdsdarbības frekvences līmenis būtiski neatšķiras atkarībā no dzimuma.

Mēs nekonstatējām statistiski ticamas sirdsdarbības frekvences atšķirības atkarībā no vecuma, lai gan literatūrā ir norādes par to, ka vecums ietekmē sirdsdarbības frekvenci – novecojot par katriem 8 gadiem, sirdsdarbības frekvence samazinās par 1 ×/min [25].

Šis ir vienmomenta pētījums un nepapildina zināšanas par dažādu sirdsdarbības frekvences līmeņu saistību ar kardiovaskulāro notikumu biežumu. Lai iegūtu šādu informāciju, būtu jāveic ilgtermiņa pētījumi.

Pasaulē līdz šim jau veiktie garengriezuma (longitudinālie) pētījumi mudina domāt, ka sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī būtu nopietni izvērtējama primārajā profilaksē un, iespējams, nākotnē iekļaujama kardiovaskulārā riska izvērtēšanas algoritmos. SCORE pētnieki pašlaik plāno izskatīt iespēju papildināt kardiovaskulārā riska izvērtēšanas modeli ar sirdsdarbības frekvenci miera stāvoklī [26].

Secinājumi

Vairumam Latvijas iedzīvotāju sirdsdarbības frekvence iekļaujas intervālā no 60 līdz 80 ×/min, un tikai nelielai daļai sirdsdarbības frekvence ir lielāka par 80 ×/min. Līdz šim par normu atzītais sirdsdarbības frekvences intervāls no 60 līdz 90 ×/min būtu pārskatāms, jo ir pamats uzskatīt, ka normāls sirdsdarbības frekvences līmenis Latvijas iedzīvotājiem ir no 60 līdz 80 ×/min neatkarīgi no vecuma un dzimuma.

Heart Rate Characteristics in Latvian Population

Abstract

Introduction. High heart rate (HR) as a cardiovascular (CV) risk factor has been included in the latest European and Latvian guidelines on CV disease prevention. HR ≥ 70 bpm significantly increases CV risk in coronary heart disease patients. HR levels previously considered as normal in the general population (60 to 90 bpm) should therefore be revised.

Aim. To characterise HR in Latvian population by using the latest available epidemiologic data.

Material and methods. We analyzed physical examination data and responses to the questionnaire collected within the scope of a cross-sectional population study conducted at University of Latvia, Research Institute of Cardiology. Data of 2549 randomly selected Latvian inhabitants were processed with methods of descriptive statistics, correlation and differences analysis.

Results. The average HR in our sample was 72.0 ± 10.8 bpm at 1st measurement and 69.9 ± 10.4 at 2nd measurement. There was no significant difference between males and females, and none related to the age, either. Commonly, HR was within the range from 60 to 70 bpm. In 69.5% of all respondents at 1st measurement, and in 69.6% at 2nd measurement, HR was within the range from 60 to 80 bpm. HR above 80 bpm was characteristic to 18.1% and 13.1% respondents at 1st and 2nd measurement, respectively. HR differed significantly in Latvian inhabitants with varied body mass index (BMI). In smokers HR was significantly higher ($p = 0.001$) than non-smokers. Non-smoking respondents with normal BMI had HR within the range from 60 to 80 bpm in 79% and 78% cases at 1st and 2nd measurement, respectively.

Conclusions. A small proportion of Latvian inhabitants displays HR above 80 bpm while the majority has HR in the range of 60 to 80 bpm. The HR range from 60 to 90 bpm previously considered as normal may require revision, since our data indicate that normal HR in the Latvian population typically is between 60 and 80 bpm irrespective of age and gender.

Literatūra

1. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // Eur Heart J, 2007; 28: 2375–2414.
2. Ērglis A., Kalvelis A., Lejnieks A. u. c. Kardiovaskulāro slimību (KVS) profilakses vadlīnijas. – Rīga, 2007.
3. Fox K., Borer J. S., Camm A. J., et al. Resting heart rate in cardiovascular disease // J Am Coll Cardiol, 2007; 50: 823–830.
4. Kannel W. B., Kannel C. E., Paffenbarger R., et al. Heart rate and cardiovascular mortality in the Framingham study // Am Heart J, 1987; 113: 1489–1494.
5. Jouven X., Empana J. P., Escolando S., et al. Relation of heart rate at rest and long term (> 20 years) death rate in initially healthy middle-agged men // Am J Cardiol, 2009; 103: 279–283.
6. Zuanetti G., Mantini L., Hernandez-Bernal F., et al. Relevance of heart rate as prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study // Eur Heart J, 1998; Suppl F, F19–F26.
7. Hjalmarson A., Gilpin E. A., Kjekshus J., et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction // Am J Cardiol, 1990; 65: 547–553.

8. Parodi G., Bellandi B., Valenti R., et al. Heart rate as an independent prognostic risk factor in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // Atherosclerosis, 2010 Feb 21 [Epub ahead of print].
9. Diaz A., Bourassa M. G., Guertin M. C., Tardif J. C. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease // European Heart Journal, 2005; 26(10): 967–974.
10. Ho J. E., Bittner V., DeMicco D. A., et al. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable CAD (Data from the Analysis Treating to New Target (TNT Trial) // Am J Cardiol, 2010; 105: 905–911.
11. Fox K., Ford I., Steg P. G., at al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial // Lancet, 2008; 6, 372: 817–821.
12. Aberberga-Augškalne L., Āboltiņa-Āboliņa E., Aivars J. u. c. Cilvēka fizioloģija. – A. Valtnera redakcijā. Rīga: Zvaigzne, 1986. – 134. lpp.
13. Сумароков А., Моисеев В. Клиническая кардиология. – Москва: Медицина, 1986. – с. 315.
14. Lazovskis I. Iekšķīgo slimību pamati. – Rīga: Zvaigzne, 1985. – 118. lpp.
15. Izplatītākās hroniskās neinfekcijas slimības Latvijā. Epidemioloģisks pētījums. – Rīga, 1993.
16. Rīgas iedzīvotāju sirds un asinsvadu slimības un to riska faktori (izplatība, savstarpējā saistība, ekonomiskie zudumi). – Rīga, 2000.
17. Kuldīgas rajona iedzīvotāju sirds un asinsvadu slimības un to riska faktori. Somijas-Latvijas sirds un asinsvadu slimību profilakses pilota projekts. – Rīga: CINDI Latvija, 2001.
18. Sileniece G., Dzērve V., Pahomova J. u. c. Sirds un asinsvadu slimību un to riska faktoru epidemioloģisks pētījums Rīgā. 3. ziņojums. Arteriālās hipertensijas izplatība un riska faktoru analīze // Latvijas Ārsts, 1999; 3: 128–141.
19. Kalvelis A. Elektrokardioloģijas pamati. – Rīga: Nacionālais apgāds, 2009. – 46. lpp.
20. Kossmann C. E. The normal electrocardiogram // Circulation, 1953; 8: 920–936.
21. Aboyans V., Criqui M. H. Can we improve cardiovascular risk prediction beyond risk equations in the physician's office? // Journal of Clinical Epidemiology, 2006; 59: 547–558.
22. Ērglis A., Kalvelis A., Ozoliņa M. A. Palielinātas sirdsdarbības frekvences novērtēšana un korekcija koronārās sirds slimības pacientiem ar sinusa ritmu. LKB darba grupas zinātniskais nolēmums. – Rīga, 2010. – 16. lpp.
23. Inoue T., Oshiro S., Iseki K., et al. High heart rate relates to clustering of cardiovascular risk factors in a screened cohort // Japanese Circulation Journal, 2001; 65: 969–973.
24. Spodick D. H., Raju P., Bishop R. L., Rifkin R. D. Operational definition of normal sinus heart rate // Am J Cardiol, 1992; 33: 622–625.
25. Palatini P. Need for a revision of normal limits of resting heart rate // Hypertension, 1998; 33: 622–625.
26. Cooney M. T., Vartiainen E., Laakitainen T., et al. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women // Am Heart J, 2010; 159: 612–619. e3.

Klīniskā plaušu infekcijas skala kā līdzeklis savlaicīgai ventilācijas pneimonijas riska izvērtēšanai

Viktorija Džabijeva, Oļegs Sabeļņikovs, Indulis Vanags

Rīgas Stradiņa universitāte, Anesteziologijas un reanimatoloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Prospektīvs observācijas pētījums tika veikts no 2009. gada 12. septembra līdz 2010. gada 18. janvārim Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā. Darbs ir veikts, lai izvērtētu Klīniskās plaušas infekcijas skalas lietošanas lietderību savlaicīgai ventilācijas pneimonijas (VP) riska noteikšanai. Pētījuma gaitā tika atklāts, ka, izmantojot KPIS ≥ 6, izteikts VP riska pieaugums vērojams 3. un 4. MPV dienā (77% un 90%), toties VP diagnoze pēc konvencionāliem kritērijiem tika noteikta tikai 5 ± 2 dienas no MPV sākuma. KPIS ir ērti un droši lietojama VP savlaicīgai riska izvērtēšanai pacientam un sniedz ārstiem vērtīgu diagnostisku informāciju. Ņemot vērā pētījuma rezultātus, savlaicīgai VP riska izvērtēšanai intensīvās terapijas nodaļās ieteicams ieviest KPIS protokolu.

Atslēgvārdi: klīniskā plaušu infekcijas skala, ventilācijas pneimonija, mākslīgā plaušu ventilācija.

Ievads

Ventilācijas pneimonija (VP) ir visbiežāk sastopamā nozokomiālā infekcija intensīvās terapijas nodaļas (ITN) pacientiem (incidence 9–27%) [2]. VP pagarina saslimstības, mākslīgās plaušu ventilācijas (MPV) un ārstēšanas ilgumu, kā arī paaugstina mirstību (mirstības risks palielinās par 32,3%) [8] un veselības aprūpes izdevumus [6]. Salīdzinot ar citām nozokomiālajām infekcijām (piemēram, urīnceļu vai ādas infekcijām), kurām ir zems mirstības procents (vidēji 1–4%), VP gadījumā mirstības risks palielinās no 24–50% līdz pat 76% [4]. VP rašanās risks pieaug līdz ar MPV un ITN uzturēšanās laika pagarināšanu [8].

Par aktuālu problēmu ir kļuvusi agrīna VP diagnostika, no kuras ir atkarīga VP savlaicīga un piemērota ārstēšana un līdz ar to arī pacienta izveseļošanās izredzes. Diemžēl VP agrīnu noteikšanu apgrūtina relatīvi zems praksē izmantojamo kritēriju specifiskums, kā arī diagnostiskā protokola starpklīniku atšķirības [7]. 1991. gadā *Pugin J., Auckenthaler R.* un *Mili N.* VAP rašanās prognozēšanai un diagnosticēšanai izveidoja Klīnisko plaušu infekcijas skalu (*Clinical Pulmonary Infection score)*, kurā ir apvienoti gan klīniskie, gan arī radioloģiskie un mikrobioloģiskie parametri. Klīniskā plaušu infekcijas skala (KPIS) ir izveidota kā protokols katra mākslīgi ventilēta pacienta individuālai lietošanai un ļauj novērot pacienta stāvokli dinamikā [5]. Savlaicīgai VP riska izvērtēšanai būtu ļoti svarīgi noteikt maksimāli precīzu KPIS lietošanas un izvērtēšanas laiku, kas diemžēl līdz šim brīdim nevienā autoriem zināmā pētījumā nav atspoguļots. Mūsu pētījums ir veikts, lai atrisinātu šo problēmu, tāpēc ka ir skaidri saprotams, ka VP ir kļuvusi par nopietnu problēmu ne tikai ITN pacientiem, bet arī ārstiem, jo VP agrīnas diagnostikas grūtību dēļ tiek aizkavēta arī šīs slimības savlaicīga ārstēšanas uzsākšana.

Darba mērķis

Izvērtēt Klīniskās plaušu infekcijas skalas lietošanas lietderību savlaicīgai ventilācijas pneimonijas riska noteikšanai pacientiem ar MPV.

Materiāls un metodes

Prospektīvs pētījums tika veikts no 2009. gada 12. septembra līdz 2010. gada 18. janvārim Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas divās ITN, respektīvi, Vispārējās intensīvās terapijas un reanimācijas nodaļā un Invazīvās un neatliekamās kardioloģijas nodaļā. Pētījums tika veikts ar RSU/AML Ētikas komitejas atļauju.

Pētījumā iekļauti abu ITN pacienti, kuriem tika nodrošināta MPV caur intubācijas cauruli vai traheostomu ilgāk par 48 stundām.

Pacientu izslēgšanas kritēriji mūsu pētījumā bija: no citām ITN pārvestie slimnieki, cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcija, C un / vai B vīrushepatīta infekcija, stāvoklis pēc citotoksiskās ķīmijterapijas ar inducētu neitropēniju, ļaundabīgie audzēji, kā arī citi imunsupresīvie stāvokļi, pirms MPV diagnosticēta nozokomiālā vai sadzīvē iegūta pneimonija, hospitalizācija un / vai antibakteriālās terapijas kurss iepriekšējās 90 dienās.

Katram pacientam tika izveidots pētījuma protokols, kurā pētījuma gaitā dinamikā tika fiksēti un statistiski analizēti dati no pētījumā iekļauto pacientu slimības vēsturēm par pacientu vecumu un dzimumu, ķermeņa temperatūras parametriem, kopējo leikocītu skaitu asins ainā, rentgenoloģiskās un datortomogrāfijas izmeklēšanas (DT) atradnēm, bronhoalveolāras lavāžas (BAL) un / vai endotraheāla aspirāta (ETA) rezultātiem, trahejas sekrēta raksturojumu, slimības iznākumu.

Visiem pacientiem tika aprēķināts KPIS vērtējums, sākot no pirmās MPV dienas, un turpmāk katru dienu līdz MPV beigām, PaO_2/ FiO_2 attiecība, MPV ilgums.

KPIS aprēķināšana tika veikta, izmantojot sešus mainīgos lielumus (sk. 1. tab.).

ETA mikrobioloģiskie rezultāti vidēji bija pieejami pēc 2–3 dienām no paņemšanas brīža, bet BAL – pēc 4–5 dienām. Līdz ar to šie parametri netika ņemti vērā, aprēķinot KPIS lietderību savlaicīgai VP riska izvērtēšanai, toties mikrobioloģiskais rezultāts bija obligāti nepieciešams VP diagnozes noteikšanai. Ņemot vērā visu iepriekš minēto, vienkāršotas un modificētas KPIS punktu skaits variē no 0 līdz 10, bet KPIS vērtējums netika mainīts, respektīvi, KPIS ≥ 6 ballēm norāda uz augstu VP izveidošanās iespējamību.

VP slimnieku atlase notika, izmantojot 2005. gada *Guidelines for the management of adult with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia* definīciju. VP ir nozokomiālā pneimonija, kura izveidojas intubētiem vai traheostomijas slimniekiem pēc 48 stundām vai vēlāk no mākslīgās plaušu ventilācijas uzsākšanas [1]. VP diagnoze tika noteikta, pamatojoties uz esošajām klīniskajām pazīmēm, tādām kā jauns un pastāvīgs (> 48 stundas) vai progresējošs infiltrāts plaušu radioloģiskajos izmeklējumos, kā arī divi no šiem kritērijiem:

1) ķermeņa temperatūra > 38 °C vai < 36 °C;
2) asins ainā kopējo leikocītu skaits > 10,000/µL vai < 5,000/µL;
3) strutains trahejas sekrēts;
4) oksigenācijas funkcijas rādītāju pasliktināšanās [1].

Papildus šiem kritērijiem VP diagnozes noteikšanai obligāti bija nepieciešams mikrobioloģiskais apstiprinājums, vai nu izmantojot BAL un / vai ETA metodes (pozitīvs rezultāts, ja kultūrā tika konstatētas ≥ 10^4 KVV/ml), vai arī pozitīvs asins uzsējums (nesaistīts ar citiem iemesliem). Pētījuma rezultātos pacienti ar VP diagnozi tika apzīmēti kā VP+, bet tie, kuriem diagnoze netika apstiprināta, kā VP–. Pētījumā tika iekļauti 62 mākslīgi ventilēti pacienti, kuri atbilda darbā noteiktajiem kritērijiem.

Iegūto datu interpretācijai tika lietotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes, izmantojot *Microsoft Office Excel 2007* datorprogrammu. Atkarībā no mainīgā lieluma veida tika aprēķināts centrālās tendences rādītājs – pazīmes vidējā aritmētiskā vērtība, standardeviācija (SD). Divu neatkarīgu grupu salīdzināšanai pēc vienas pazīmes izmantots neatkarīgu izlašu Stjūdenta t-tests. Atbilstoši

vispārpieņemtiem principiem p vērtība 0,05 tika uzskatīta par divpusējo testu rezultātu statistiskās ticamības slieksni.

1. tabula. Klīniskā plaušu infekcijas skala (*Pugin J., Auckenthaler R., Mili N.*).
Clinical pulmonary infection score.

Kritēriji	Vērtība	Balles
Ķermeņa temperatūra (°C)	≥ 36,5 un ≤ 38,4	0
	≥ 38,5 un ≤ 38,9	1
	≤ 36,0 vai ≥ 39,0	2
Kopējais leikocītu skaits (μL)	≥ 4000 un ≤ 11000	0
	< 4000 vai > 11000	1
	< 4000 vai > 11000 + ≥ 500 granulocīti	1
Trahejas sekrēts	Nav	0
	Sekrēts bez strutu pazīmēm	1
	Strutains sekrēts	2
Oksigenācija PaO_2 / FIO_2 (mm Hg)	> 240 vai ARDS*	0
	≤ 240 un ARDS pazīmju trūkums	2
Plaušu Rtg rezultāti	Infiltrāta trūkums	0
	Difūzs infiltrāts	1
	Lokalizēts infiltrāts	2
Mikrobioloģiskais rezultāts** (bronhoalveolāra lavāža un / vai endotraheāls aspirāts)	Negatīvs	0
	Pozitīvs	2

* ARDS – akūts respiratorā distresa sindroms.

** Mikrobioloģiskais rezultāts ir pieejams ne agrāk kā pēc 72 stundām no paņemšanas brīža. Klīniskās plaušu infekcijas skalas punktu skaits variē no 0 līdz 12, un KPIS vērtība ≥ 6 ballēm norāda uz augstu ventilācijas asociēto pneimoniju izveidošanās risku.

Rezultāti

Pacientu vecums bija no 34 līdz 84 gadiem (vidējais vecums – 61,3 ± 11,6 gadi), no tiem 33 (53%) bija vīrieši un 29 (47%) – sievietes. 39 (63%) pacientiem izveidojās VP (VP+), bet 23 (37%) VP diagnoze netika apstiprināta (VP–).

VP+ slimniekiem MPV ilgums bija no 9 līdz 20 dienām (vidējais MPV ilgums – 13 ± 2 dienas, p < 0,001), savukārt VP– slimniekiem MPV ilgums bija no 4 līdz 9 dienām (vidējais MPV ilgums – 6 ± 2 dienas, p < 0,001). VP+ slimnieku mirstības biežums – 56%, savukārt VP– slimniekiem – 4% (p < 0,001).

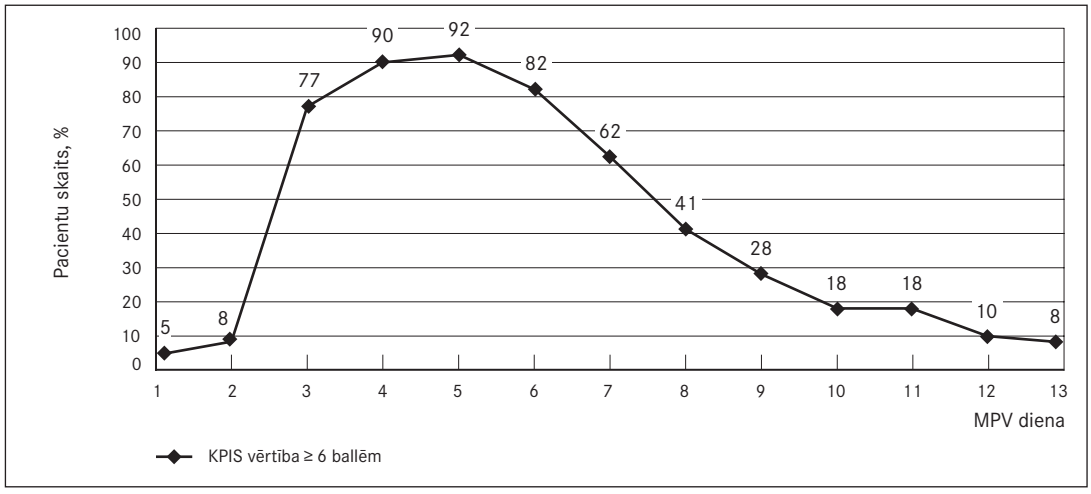
KPIS vērtība ≥ 6 tika noteikta visiem 39 (100%) VP+ slimniekiem un nevienam VP– slimniekam.

1. MPV dienā KPIS vērtība ≥ 6 konstatēta 2 (5%) VAP+ slimniekiem, 2. MPV dienā KPIS vērtība ≥ 6 konstatēta 3 (8%), 3. MPV dienā – 30 (77%), 4. MPV dienā – 35 (90%), 5. MPV dienā – 36 (92%), 6. MPV dienā – 32 (82%), 7. MPV dienā – 24 (62%), 8. MPV dienā – 16 (41%), 9. MPV dienā – 11 (28%), 10. MPV dienā – 7 (18%), 11. MPV dienā – 7 (18%), 12. MPV dienā – 4 (10%), 13. MPV dienā – 3 (8%) slimniekiem.

Izmantojot KPIS ≥ 6 savlaicīgai VP riska noteikšanai, tika konstatēts, ka izteikts VP incidences pieaugums vērojams 3. un 4. MPV dienā (77% un 90%) (sk. 1. att.), savukārt VP diagnoze pēc konvencionāliem kritērijiem tika noteikta tikai 5 ± 2 dienas no MPV sākuma.

1. attēls. Klīniskās plaušu infekcijas skalas praktiskā izmantošana savlaicīgai ventilācijas pneimonijas riska noteikšanai.

The utility of Clinical Pulmonary Infection Score for ventilator-associated pneumonia risk determination.



Diskusija

VP prevalence, ņemot vērā tai raksturīgo ievērojamo saslimstību un mirstību, neapšaubāmi prasa agrīnu un precīzu diagnostiku, lai laikus varētu uzsākt attiecīgu antibakteriālo ārstēšanu.

Klīniskā prakse liecina, ka mikrobioloģisko diagnostiku nevar izmantot VP agrīnajai noteikšanai vēlīnas mikrobioloģisko rezultātu pieejamības dēļ (vidēji 5 dienas pēc analīžu paņemšanas) [6]. Izmantojot tikai KPIS klīniskos un laboratoriskos parametrus savlaicīgai VP riska noteikšanai, vērojama šīs metodes jutības un specifiskuma samazināšanās (attiecīgi 69% un 75%), salīdzinot ar situāciju, kad kopā ar tiem tiek analizēti arī mikrobioloģiskās izmeklēšanas rezultāti (attiecīgi 93% un 100%) [3].

Balstoties uz visu iepriekš minēto, radās jautājums par to, vai ir pareizi atlikt antibakteriālās terapijas uzsākšanu līdz mikrobioloģiskās izmeklēšanas rezultātu saņemšanai, tādējādi palielinot letāla iznākuma risku, ja pētījuma rezultāti norāda uz to, ka, izmantojot ātri pieejamos KPIS klīniskos un laboratoriskos parametrus, iespējams agrīni (jau trešajā MPV dienā) ar lielu varbūtību prognozēt VP izveidošanos.

Iespējams, būtu lietderīgi, balstoties uz KPIS vērtības, dalīt ITN pacientus divās grupās, attiecīgi augsta (KPIS ≥ 6) un zema (KPIS < 6) riska. Riska stratifikācija sniedz iespēju efektīvi izvērtēt empīriskās antibakteriālās terapijas lietderību.

Ņemot vērā pētījuma rezultātus, VP savlaicīgai riska izvērtēšanai intensīvās terapijas nodaļās ieteicams ieviest KPIS protokolu.

Secinājumi

1. VP izveidošanās būtiski paildzina (13 ± 2 *vs.* 6 ± 2 dn, p < 0,001) MPV un pasliktina klīnisko iznākumu (mirstība 56% *vs.* 4%, p < 0,001).
2. Vispārējās intensīvās terapijas un reanimācijas nodaļā un Invazīvās un neatliekamās kardioloģijas nodaļā ir novērota samēra augsta VP kopējā incidence – 63%.
3. Izmantojot KPIS ≥ 6, izteikts VP riska pieaugums vērojams, sākot ar trešo MPV dienu.
4. KPIS ir ērti un droši lietojama savlaicīgai VP riska izvērtēšanai pacientam, tā sniedz ārstiem vērtīgu diagnostisku informāciju un dod iespēju sākt antibakteriālu terapiju, negaidot bakterioloģiskās analīzes.

Clinical Pulmonary Infection Score as a Method For Timely Assessment of Ventilation-Associated Pneumonia Risk

Abstract

Clinical pulmonary infection score (CPIS), a diagnostic algorithm that relies on easily available clinical, radiographic, and microbiological criteria, could be an attractive alternative for diagnosing ventilation-associated pneumonia (VAP).

The aim of the study was to evaluate the utility of CPIS for early risk prediction of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated patients.

A prospective analysis of data was conducted with 62 selected mechanically ventilated patient case records divided into two study groups: patients with VAP and patients without VAP. We analyzed and registered the CPIS value for each patient at the beginning and on every day up to the end of mechanical ventilation; duration of mechanical ventilation and outcome of disease.

Research includes 62 mechanically ventilated patients whose average age was 61.3 ± 11.6 years. 39 (63%) patients were diagnosed with VAP (VAP+) but 23 (37%) such diagnosis was not proved (VAP–). In general, VAP was diagnosed on day 5 ± 2 from the beginning of mechanical ventilation. In the VAP+ group the average length of mechanical ventilation was 13 ± 2 days, $p < 0.001$, in turn, in VAP– group the duration of mechanical ventilation was 6 ± 2 days, $p < 0.001$. The mortality in VAP+ group was 56%. Using CPIS ≥ 6 to identify the earliest risk of VAP development we found that incidence of VAP increases already on the third and fourth day of mechanical ventilation.

Conclusions

1. The development of VAP significantly prolongs the duration of mechanical ventilation (13 ± 2 *vs.* 6 ± 2 days, $p < 0.001$) and worsens the clinical outcome (mortality 56% *vs.* 4%, $p < 0.001$).
2. The General Intensive Care Division, Interventional Cardiology and Emergency Unit has been observed to display a relatively high overall incidence of VAP – 63%.
3. At CPIS ≥ 6 VAP risk increases on the third day of mechanical ventilation.
4. CPIS is comfortably and safely usable for timely risk assessment of VAP for patients, gives doctors valuable diagnostic information and enables the start of antimicrobial therapy without waiting for bacteriological analysis.

Literatūra

1. American Thoracic Society and the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adult with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // American Journal of Respiratory Critical Care Medicine, 2005; 388–416.
2. Bauer T., Ferrer R., Angrill J. Ventilator-associated pneumonia: incidence, risk factors, and microbiology // Seminars in respiratory infections, 2000; 272–279.
3. Kirtland S. H., Corley D. E., Winterbauer R. H., et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histological, microbiologic, and clinical criteria // Chest, 1997; 445–457.
4. Kollef M. H. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia // The New England Journal of Medicine, 2007; 2691–2694.
5. Pugin J., Auckenthaler R., et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic 'blind' bronchoalveolar lavage fluid // American Review of Respiratory Disease, 1991; 1121–1129.
6. Rosbolt M. B., Sterling E. S., et al. The utility of the clinical pulmonary infection score // Journal of Intensive Care Medicine, 2009; 26–34.
7. Shorr A. F., Sherner J. H., Jackson W. L., Kollef M. H. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis // Critical Care Medicine, 2005; 46–53.
8. Torres A., Aznar R., Gattel J. M., et al. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients // American Review of Respiratory Disease, 1999; 523–528.

Narkoloģiskās palīdzības veidu un to efektivitātes vērtējums pacientu skatījumā

Velga Sudraba [1,2], *Elmārs Rancāns* [3], *Inga Millere* [4]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, Latvija*
[2] *VSIA Rīgas Psihiatrijas un narkoloģijas centrs, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Psihiatrijas un narkoloģijas katedra, Latvija*
[4] *Rīgas Stradiņa universitāte, Māszinību akadēmiskā skola, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Pēc Latvijas Republikas Centrālās statistikas pārvaldes datiem 2008. gadā alkohola patēriņš uz 1 iedzīvotāju, kurš ir vecāks par 15 gadiem, bija 12,72 litri absolūtā alkohola (salīdzinot ar 2004. gadu – 8,9 litri, 2006. gadā – 11,2 litri).

Darba mērķis. Noteikt no psihotropajām vielām un azartspēlēm atkarīgo pacientu narkoloģisko ārstēšanas metožu izvēles prioritātes, terapijas efektivitātes novērtējumu no pacientu viedokļa un terapijas rezultātā sasniegto remisijas laiku.

Materiāls un metodes. Pētījumā izmantota pētnieku izstrādāta anketa. Pēc nejaušās izlases principa tika aptaujāti 54 pacienti narkoloģiskajos stacionāros Rīgā un Liepājā un 72 pacienti ambulatori.

Rezultāti. Sekas lietošanas dēļ izjutuši 96% respondentu. Visvairāk respondentu (73,0%) izmantojuši detoksikāciju, vismazāk – narkomānu kopienas un aizvietojošo terapiju (2,4%). Suģestīvajām metodēm ir līdzīgi rezultāti – remisija līdz 1 gadam ir 72–82%. Salīdzinot remisijas laikus, kuri ir ilgāki par 1 gadu, labāki rezultāti ir metodēm, kuras ir ilgstošākas un kurās izmanto psihoterapeitisku palīdzību (Minesotas programmu atzīmē 52,78% respondentu). Vislabākie rezultāti seku mazināšanā ir Minesotas programmā ārstētajiem aptaujas dalībniekiem, vismazākie uzlabojumi ir detoksikāciju saņēmušajiem respondentiem.

Secinājumi. Tikai 3,2% respondentu palīdzību ieteica meklēt ģimenes ārsti. Tas ir nepieļaujami mazs skaits, ņemot vērā psihotropo vielu ietekmi uz organismu. Visbiežāk atzīmētā ārstēšanas metode ir detoksikācija, visretāk – aizvietojošā terapija un kopienas narkomāniem. Īsāks remisijas periods ir, izmantojot suģestīvās metodes. Noturīgāka remisija ir, piedaloties Minesotas programmā un kombinējot narkoloģisko palīdzību ar pašpalīdzības grupām vai psihoterapiju.

Atslēgvārdi: psihotropās vielas, azartspēles, sekas, narkoloģija, detoksikācija, suģestīvās metodes, "ampula", kodēšana, "torpēda", aizvietojošā terapija, motivācijas kurss, Minesotas programma, pašpalīdzības grupas, individuālā un grupu psihoterapija.

Ievads

Alkohola lietošana Latvijas sabiedrībā ir ļoti izplatīta, un pēdējos gados vērojams alkoholisko dzērienu patēriņa pieaugums. Pēc Latvijas Republikas Centrālās statistikas pārvaldes datiem 2008. gadā viens iedzīvotājs vidēji patērēja 10,81 litru absolūtā alkohola, bet alkohola patēriņš uz 1 iedzīvotāju, kurš ir vecāks par 15 gadiem, bija 12,72 litri absolūtā alkohola. Salīdzinājumam: 2004. gadā – 8,9,

2005. gadā – 10,2, 2006. gadā – 11,2, 2007. gadā – 11,7 litri absolūtā alkohola uz 1 iedzīvotāju, kurš ir vecāks par 15 gadiem [Veselības ekonomikas centrs (VEC), 2009].

Alkohols ir trešais svarīgākais riska faktors Eiropas Savienībā no 26 veselības riskiem pēc tabakas un paaugstināta asinsspiediena, kas izraisa slimību vai nāvi. Alkohols kā riska faktors, kas ietekmē saslimstību, Latvijā ir 15,4%, savukārt pasaulē tas ir 4% [*World Health Organization*, 2002]. Reģistrētā saslimstība ar alkohola atkarību valstī ir augsta, bet pēdējos gados tai ir tendence mazināties, tomēr palielinās saslimstība vecuma grupā līdz 20 gadu vecumam. 2008. gadā ar pirmreizēju diagnozi reģistrēti 2 590 no alkohola atkarīgi slimnieki, 2007. gadā bija 2 809 pirmreizēji reģistrētie pacienti, 2006. gadā – 3 010, taču jāņem vērā, ka 2007. gada beigās iedzīvotāju skaits Latvijā bija samazinājies par apmēram 10 000 cilvēku salīdzinājumā ar 2006. gadu. Jāņem vērā, ka visi slimnieki nevēršas pēc palīdzības pie profesionāļiem, kā arī tas, ka 2008. gadā pacientu līdzmaksājums stacionāros paaugstinājās no 1 lata līdz 5 latiem diennaktī. No 2 590 pirmo reizi reģistrētiem pacientiem 2008. gadā 24,1% bija sievietes. Lielāko pirmreizēji reģistrēto alkohola atkarības slimnieku grupu veido vīrieši vecumā no 30 līdz 49 gadiem (44,8% no visiem pirmreizēji reģistrētiem). 2008. gadā nedaudz palielinājās alkohola atkarības slimnieku izplatība, un gada beigās reģistra uzskaitē bija 30 318 alkohola atkarības slimnieku, tai skaitā 6 318 sievietes un 23 bērni un pusaudži. 2008. gadā uz 100 000 iedzīvotāju bija 1 332 alkohola atkarības slimnieku, savukārt 2007. gadā – 1 307 [VEC, 2009].

Latvijā ir dažādas iespējas saņemt narkoloģisko palīdzību.

1. Pēc VEC 2009. gada datiem 2008. gadā Latvijā ambulatoro palīdzību sniedza 40 ārstniecības iestādes. Vidējais pacientu skaits uz 1 ārsta slodzi samazinājās gandrīz 3 reizes (530), salīdzinot ar 2006. gadu (1 540).
2. Aizvietojošās terapijas programma opioīdu atkarīgajiem. 2008. gadā metadona programmā ārstējās 103 pacienti (2007. gadā – 74, 2006. gadā – 57). Bufrenorfīna aizvietojošās terapijas programmā ārstējās 61 pacients (2007. gadā – 59, 2006. gadā – 107). Šobrīd šo palīdzību sniedz 2 vietās – Rīgā un Liepājā.
3. Stacionāro palīdzību Latvijā narkoloģiskajiem pacientiem sniedz 12 iestādes, kurās kopā ir 387 narkoloģiskā profila gultas. Akūtā stāvokļa simptomu un krampju riska mazināšanai tiek izmantota detoksikācija. Ir vairākas metodes, kuras plaši izmantoja padomju laikā un kuras lieto joprojām: tās saistītas ar pacientu suģestēšanu (tautā to sauc par "kodēšanu", un tas iegājies arī profesionāļu sarunvalodā); izmanto "torpēdu" – tā suģestijas pastiprināšana ar sensibilizējošu preparātu (nitrofurāna, ksantinola grupas preparātu vai nikotīnskābes) ievadīšanu i/v; izmanto "ampulu" – depo preparāta (*Naltrexon s. Revia, Esperal s. Disulfiram*) iešūšanu zemādā. Jāatzīmē, ka implanta forma (*Naltrexon*) nodrošina opioīdu receptoru blokādi līdz 2 mēnešiem, bet, ņemot vērā to, ka bloķē tikai opioīdos receptorus un citu grupu narkotiku iedarbību tas neietekmē, tas nav efektīvs polinarkomānijas gadījumā. Savukārt disulfirāma implantācija zemādas tablešu formā nodrošina pacienta organisma jutību pret alkoholu vairākus mēnešus bez nepieciešamības katru dienu perorāli lietot šo preparātu [Osis, 2006; Narkoloģijas valsts aģentūra (NVA), 2005].

Negatīva tendence ir vidējā gultas dienu skaita (uz 1 pacientu) samazināšanās no 7,22 (2001. gadā) līdz 5,4 (2008. gadā). To noteica Ambulatorās un stacionārās veselības aprūpes pakalpojumu sniedzēju attīstības programma (Ministru kabineta 2004. gada 20. decembra rīkojums Nr. 1003) [VEC, 2009]. Narkoloģiskajiem pacientiem atrodoties stacionārā vidēji 5 dienas, ir liels slimības recidīvu risks, un pašreizējā ambulatorā aprūpes sistēma nevar piedāvāt pacientam adekvātu turpmāko uzturošo terapiju. Nepieciešamo gultu skaits, īstermiņa psihoterapijas programmu pārklājums, kā arī pieejamība valstī ir nepietiekama. Latvijā 3 vietās tiek realizēta Minesotas programma, tas ir īstermiņa (28 dienu) kurss stacionārā, kas balstīts uz pacientu izglītošanu, kognitīvi biheiviorālo psihoterapiju un grupu terapiju. 2008. gadā kopīgais gultu skaits Minesotas programmai bija 45 (11% no kopējā gultu skaita) [Sabiedrības veselības aģentūra (SVA), 2008], bet 2010. gadā tas ir samazināts līdz 32.

Uz pierādījumiem balstītas medicīnas standartu ietvaros no veselības aprūpes profesionāļiem parasti tiek gaidīts, lai tiktu nodrošināta ārstēšana ar zinātniski pamatotām metodēm, kas balstītas uz

zinātniskiem pierādījumiem par ārstēšanas efektivitāti [*Miller, Sorensen, Selzer, Brigham*, 2006]. Līdz šim Latvijā ir veikti pētījumi par atkarību izplatību, bet nav pētījumu par terapijas iespējām, to aspektiem, nav izvērtēta pastāvošās narkoloģiskās aprūpes sistēmas efektivitāte.

Darba mērķis

Noteikt no psihotropām vielām un azartspēlēm atkarīgo pacientu narkoloģisko ārstēšanas metožu izvēles prioritātes, terapijas efektivitātes novērtējumu no pacientu viedokļa un terapijas rezultātā sasniegto remisijas laiku.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika izmantota kvantitatīvā metode – anketēšana, jo tā ļauj pietiekami plaši noskaidrot un izpētīt dažādu Latvijā izmantotu ārstēšanas metožu izmantošanu un to ietekmi uz dažādām svarīgām pacientu dzīves sfērām. Pētījumā tika izmantota autoru izstrādāta anketa. Tā sastāv no ievaddaļas, sociāli demogrāfiskās informācijas daļas un pamatdaļas. Pamatdaļā tika ietverti jautājumi par respondenta izmantotajām narkoloģiskās palīdzības metodēm, kā arī grupu un individuālo psihoterapiju, remisijas laiku un uzlabojumiem pēc katra palīdzības veida. Pēc nejaušās izlases principa tika aptaujāti 54 pacienti narkoloģiskajos stacionāros Rīgā un Liepājā un 72 pacienti ambulatori. Datu apstrāde veikta ar *Microsoft Excel* un *SPSS 14.0 for Windows* programmu, izmantojot aprakstošo statistiku un biežuma analīzi.

Rezultāti un diskusija

Tika aptaujāti 126 respondenti – no psihotropām vielām un azartspēlēm atkarīgi vīrieši (69,8%) un sievietes (30,2%). 36,5% aptaujas dalībnieku ir ģimenes, 20,6% dzīvo nereģistrētā kopdzīvē, 42,9% ir šķīrušies vai dzīvo vieni. 97 (77%) respondentiem ir bērni: 1 bērns – 29,4% respondentu, 2 bērni – 33,3%, 3 bērni – 10,3%, 4 bērni – 3,2% un 5 bērni – 0,8% respondentu. Šie bērni ir riska grupā gan bioloģiskā (ģenētiskā) ziņā, gan sociāli psiholoģiskā ziņā, ciešot no diskomforta un distresa attiecībās ar vecākiem, ģimenē [*Haskett, Smith Scott, Fann*, 1995; *Black, Heyman, Smith-Slep*, 2001; *Nair, Schuler, Black*, 2003; *Milner, Thomsen, Crouch, et al.*, 2010]. Bērni, apgūstot vecāku dezadaptīvos uzvedības modeļus, diskomforta mazināšanai bieži sāk izmantot psihotropās vielas (alkoholu un narkotikas).

Aptaujas dalībnieku vecuma amplitūda ir no 18 gadiem līdz 69 gadiem, kur lielāko īpatsvaru veido vecuma grupas no 30 līdz 39 gadiem (30,3%) un no 40 līdz 49 gadiem (35,1%), jaunāki par 30 gadiem ir 13,6%, bet vecāki par 50 gadiem ir 21% respondentu (attiecīgi – no 50 līdz 59 gadiem – 12% un no 60 līdz 69 gadiem – 9% respondentu). Tātad lielākā daļa aptaujāto (94,4%) ir darbaspējīgā vecumā, tomēr darbs ir 45,2% respondentu. Respondentu izglītības sadalījums ir šāds: pamatskolas izglītība ir 15,9% aptaujāto, vidējā izglītība – 23,8%, vidējā profesionālā ir 40,5%, bet augstākā – 19,8% aptaujāto respondentu.

Jautāti par alkohola, narkotiku lietošanu vai azartspēļu spēlēšanu, 100% aptaujāto norādīja, ka savā dzīvē ir lietojuši vai nu alkoholu, vai narkotikas, vai spēlējuši azartspēles, 98,4% aptaujāto norādīja, ka ir savā dzīvē lietojuši alkoholu, 31,0% jebkad ir lietojuši narkotikas, bet azartspēles ir spēlējuši 34,1% respondentu. Atbildot uz šo jautājumu, dalībnieki varēja atzīmēt vairākas atbildes. No visiem aptaujātajiem 29,4% ir lietojuši gan alkoholu, gan narkotikas, 34,1% ir lietojuši alkoholu un spēlējuši azartspēles, bet 19,8% aptaujāto lietojuši narkotikas un spēlējuši azartspēles. Savukārt gan lietojuši alkoholu un narkotikas, gan spēlējuši azartspēles ir 26 (20,6%) respondenti.

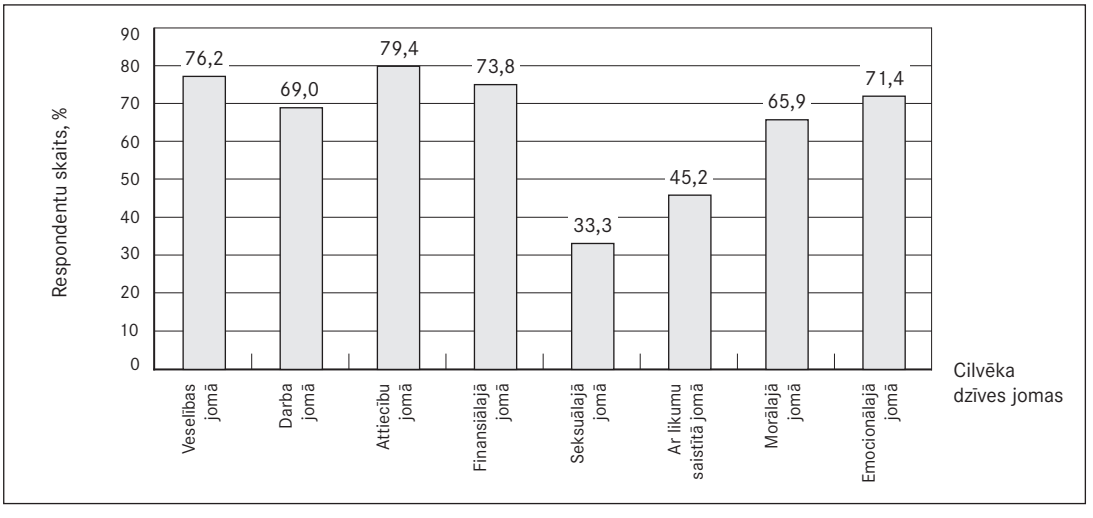
Aptaujātie dalībnieki norāda, ka pirmo reizi pamēģinājuši alkoholu 4–50 gadu vecumā. Visvairāk atzīmētais alkohola lietošanas uzsākšanas vecums ir no 13 līdz 18 gadiem (72,2%). Visbiežāk atzīmētais alkohola lietošanas uzsākšanas vecums ir 14 (15,9%) un 16 gadu vecums (14,3%), turklāt vīrieši biežāk atzīmējuši, ka alkoholu sākuši lietot 14 gadu vecumā (21,6% aptaujāto vīriešu) un 16–17 gadu vecumā (15,9% un 12,5%), bet sievietes – 13 gadu vecumā (15,8% visu aptaujāto sieviešu) un 18 gadu vecumā (18,4%). Narkotikas pirmo reizi lietotas 10–44 gadu vecumā. Visbiežāk atzīmētais narkotiku lietošanas

uzsākšanas vecums ir no 14 līdz 20 gadiem (16,3%), īpaši 15–16 gadu vecumā (6,4%). Nākamais biežākais uzsākšanas vecums ir 22–23 (3,2%) un 34–35 (3,2%) gadu vecumā. Pēc dzimumiem – sievietes visbiežāk narkotikas sāk lietot 14–16 gadu vecumā un 30 gadu vecumā, bet vīrieši – 16–19 gadu vecumā, 22–23 gadu vecumā un 34 gadu vecumā. Šie laika posmi atbilst attīstības krīžu posmiem cilvēka dzīvē.

Lai arī visi aptaujas dalībnieki ir meklējuši ambulatoru vai stacionāru narkoloģisku palīdzību, uz jautājumu, vai atzīst sevi par atkarīgu no alkohola, narkotikām, azartspēlēm, apstiprinoši atbildēja 91,3% respondentu. Uz šo jautājumu respondenti atbildēja šādi: 84,9% atzīst sevi par atkarīgu no alkohola, 15,9% atzīst sevi par atkarīgu no narkotikām, 11,9% – no azartspēlēm. Atbildot uz šo jautājumu, dalībnieki varēja atzīmēt vairākas atbildes. Viena atkarība ir 76,2% respondentu, divas – 8,7% respondentu, bet visas trīs – 6,4% respondentu.

Lai noskaidrotu, kāda ir alkohola, narkotiku lietošanas vai azartspēļu spēlēšanas ietekme uz svarīgām cilvēka dzīves sfērām, respondenti tika lūgti novērtēt psihotropo vielu lietošanas vai azartspēļu spēlēšanas sekas (sk. 1. att.). Iegūtie rezultāti liecina, ka 96% pētījuma dalībnieku atzīmē psihotropo vielu lietošanas un azartspēļu ietekmi uz nozīmīgām savas dzīves sfērām. Visvairāk ietekmētā dzīves sfēra ir attiecības (79,4%).

1. attēls. Respondentu uzrādītās psihotropo vielu lietošanas un azartspēļu spēlēšanas sekas.
Negative consequences indicated by respondents having used psychotropic substances and gambling.



Tas saistāms ar to, ka paši no alkohola, narkotikām, azartspēlēm atkarīgie cilvēki sākotnēji izjūt kaunu un vainas sajūtu par savu uzvedību, ka nav varējuši tikt galā ar tieksmi un piedzērušies, bet, tā kā viņi nespēj ar šīm jūtām sadzīvot ilgstoši, nespēj problēmas risināt, viņi izmanto tādus nenobriedušus psihes aizsargmehānismus [*Мак Вильямс*,1998; *Каплан, Сэдок*, 1998; *Francis, Cardji, Champagne*, 1999] kā izlāde darbībā, bēgšana, projekcija, noliegšana, citu vainošana; viņi konfliktu nevis risina, bet vēl vairāk padziļina. Tuvinieki ir pirmie, kas cieš no alkohola, narkotikām, azartspēlēm atkarīga cilvēka uzvedības un rīcības, izjūt kaunu par partnera vai vecāka uzvedību, vaino sevi notiekošajā, vēlāk izrāda savas dusmas, neapmierinātību ar notiekošo, vilšanos, pārmet, kritizē un nosoda.

Psihotropo vielu lietošanas un azartspēļu spēlēšanas radīti traucējumi veselības jomā bija (76,2%) aptaujāto. Tas, ka šīs jomas sekas parādās atbildēs mazāk nekā sociālās sekas, iespējams, ir saistīts ar to, ka lielākā daļa respondentu (57,1%) bija ambulatorās palīdzības saņēmēji, vai arī tas ir saistāms ar noliegumu attiecībā uz seku apzināšanos. Fiziskās veselības problēmas, kas parādās kā paģiru sindroms, daudzi pacienti nenovērtē kā sekas veselības jomā, jo tās pāriet, un tāpēc ātri tās aizmirst. Iespējams, ka par sekām uzskata tikai tādas nopietnas veselības problēmas kā kuņģa čūlu, aknu cirozi u. c. Pētījuma autori darbā klīnikā ir novērojuši, ka daudzi pacienti neko nevēlas zināt par savām veselības problēmām,

lai nepārdzīvotu, neuztrauktos un nevajadzētu kaut ko darīt, lai šīs sekas mazinātu vai novērstu, kā galveno argumentu minot "man nekas nesāp".

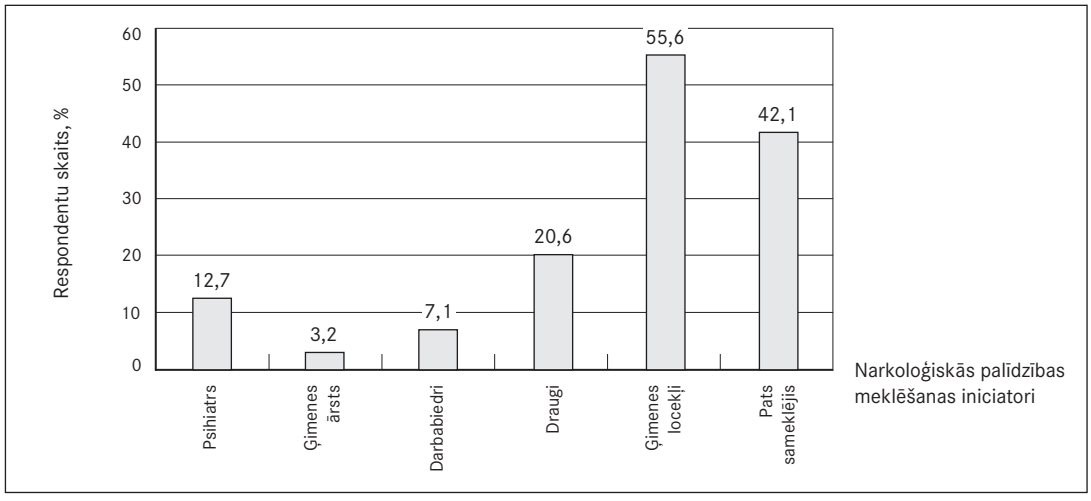
Ne mazāk svarīga ietekme ir uz finansiālo sfēru, to atzīmējuši 73,8% respondentu. Tas saistīts ar finansiālo līdzekļu izmantošanu alkoholisko dzērienu, narkotiku iegādei, paspēlēšanu azartspēļu zālēs, soda naudu par braukšanu reibumā vai atrašanos reibumā sabiedriskās vietās, materiālo līdzekļu pazaudēšanu reibuma stāvoklī, paša iereibušā cilvēka aplaupīšanu vai apzagšanu.

Sekas emocionālajā jomā izjutuši 71,4% respondentu, morālajā – 65,9%. Pacienti bieži jauc emocionālo jomu ar morālo jomu, jo tautā iegājies teiciens "morālās paģiras", kas galvenokārt tomēr saistīts ar pacientu pārdzīvojumiem, pašpārmetumiem, kaunu, vainas sajūtu, dusmām uz sevi, savukārt morālās sekas izpaužas ar negodīgumu, melošanu, manipulēšanu, krāpšanām, zādzībām, vardarbību – fiziski, verbāli vai seksuāli. Vismazāk ir minēta seksuālā joma (33,3%). Tas var būt saistīts ar seksuālās vēlmes un intereses samazināšanos alkohola vai narkotiku reibumā pašam atkarīgajam, bet, ņemot vērā seku rezultātus attiecību jomā, šis rezultāts jāpēta papildus – vai tāpat domā un jūtas atkarīgo personu tuvinieki.

Uz jautājumu par to, vai ar atkarību saistīto problēmu dēļ ir meklējuši palīdzību, tikai 89,7% aptaujāto atbildēja apstiprinoši, lai arī visi aptaujātie bija vai nu stacionārā, vai ambulatorā aprūpē. Tas liek domāt, ka aptaujas brīdī pārējie 10,3% pēc narkoloģiskās palīdzības bija vērsušies pirmo reizi, bet var būt saistīts arī ar pacientu attieksmi pret palīdzības veidiem, piemēram, neuzskatot ambulatoru narkologa apmeklējumu, medikamentozās terapijas parakstīšanu par palīdzību.

Respondentiem tika uzdots jautājums par to, kas ir ieteicis meklēt palīdzību, un varēja atzīmēt vairākus atbilžu variantus (sk. 2. att.). Visbiežāk (55,6% respondentu) palīdzību meklēt ieteica ģimenes locekļi, bet 20,6% respondentu to ieteica draugi, savukārt 7,1% – darbabiedri. Šīs atbildes korelē ar respondentu visbiežāk minētajām sekām sociālajā jomā.

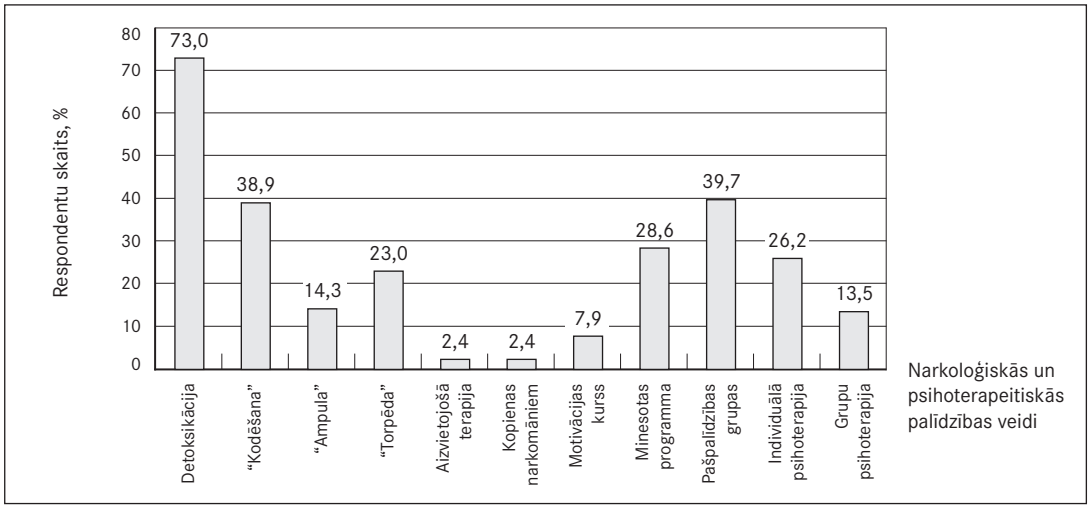
2. attēls. Respondentu minētie narkoloģiskās palīdzības meklēšanas iniciatori.
Respondents' initiators of looking for addiction help.



12,7% vērsās pēc narkoloģiskās palīdzības, jo to ieteica psihiatri. Tikai 3,2% respondentu meklēt palīdzību ar atkarību saistīto problēmu dēļ ieteica ģimenes ārsti. Pārmērīga alkohola lietošana rada veselības traucējumus visās orgānu sistēmās [Osis, 2006; *Фридман, Флеминг, Робертс, Хайман*, 1998]. Šis rezultāts liek domāt par pacientu neuzticēšanu ģimenes ārstiem vai arī par ģimenes ārstu neinformētību par narkoloģisko palīdzību Latvijā, grūtībām diferencēt pacientu sūdzības (īpaši tādas kā miega traucējumi, nomāktība, kuņģa un zarnu trakta traucējumi vai sirdsdarbības traucējumi, paaugstināts asinsspiediens u. c., kas var būt sekas ilgstošai alkohola vai narkotiku lietošanai) un saskatīt ķīmiskās vai azartspēļu atkarības pazīmes.

Aptaujā bija uzdoti jautājumi par dažādiem palīdzības veidiem Latvijā – detoksikāciju, suģestīvām metodēm, t. s. "ampulu", "kodēšanu", "torpēdu", par aizvietojošo terapiju ar bufrenorfīnu vai subuteksu, par psihoterapeitiskām palīdzības metodēm stacionārā – motivācijas un Minesotas programmu, par pašpalīdzības grupām, par individuālo un grupu psihoterapiju (sk. 3. att.).

3. attēls. Respondentu izmantotie narkoloģiskās un psihoterapeitiskās palīdzības veidi.
Addiction and psychotherapeutical treatments indicated by respondents.



Detoksikāciju izmantojuši 73% respondentu. Šis palīdzības veids izmantots no 1 līdz 25 reizēm. Visbiežāk respondenti min, ka saņēmuši detoksikāciju 1–3 reizes (48,4%), bet 9,6% aptaujāto – 5–10 reizes. Remisijas ilgums pēc detoksikācijas parādīts 1. tabulā.

1. tabula. Respondentu atzīmētais remisijas laiks (%), izmantojot narkoloģiskās palīdzības metodes, pašpalīdzības grupas un psihoterapiju.
Times of remission (%) as declared by respondents having used addiction treatment methods, self-help groups and psychotherapy.

Narkoloģiskās palīdzības metodes	Nebija remisijas	Līdz 1 mēnesim	Līdz 6 mēnešiem	Līdz 1 gadam	Līdz 3 gadiem	Līdz 5 gadiem	Vairāk nekā 5 gadi
Detoksikācija	5,43	35,87	27,17	17,40	8,70	3,26	2,17
"Kodēšana"	0	16,33	18,37	44,89	14,29	4,08	2,04
"Ampula"	5,56	16,67	27,78	22,22	16,67	0	11,10
"Torpēda"	0	10,34	37,93	34,48	13,80	3,45	0
Aizvietojošā terapija	0	33,33	0	0	0	66,67	0
Kopienas narkomāniem	0	0	33,33	0	33,33	33,33	0
Motivācijas kurss	0	40,00	40,00	10,00	10,00	0	0
Minesotas programma	0	16,67	11,11	19,44	19,44	13,90	19,44
Pašpalīdzības grupas	14,00	4,00	24,00	18,00	24,00	2,00	14,00
Individuālā psihoterapija	12,12	9,09	30,30	9,09	15,15	6,06	18,18
Grupu psihoterapija	11,76	0	17,64	17,64	11,76	17,64	23,53

No respondentiem, kas saņēmuši detoksikāciju, 5,4% atzīmē, ka nav bijis nekāda atturības laika un uzlabojuma, bet 35,87% respondentu atturības periods bijis līdz 1 mēnesim.

Tas, iespējams, saistīts ar to, ka detoksikācijas uzdevums ir atvieglot pacienta akūto stāvokli, pārtraukt plostveida dzeršanu, mazināt krampju risku un mazināt tieksmi reibumā [Osis, 2006; *Stein, Kogan, Sorbero*, 2009]. Klīniskā pieredze liecina, ka daļa pacientu, stāvoklim uzlabojoties, turpina lietot alkoholu vai narkotikas.

Lai arī detoksikācijas uzdevums nav remisijas iegūšana, tomēr 31,53% respondentu bijusi remisija 1 gadu un ilgāk, tai skaitā 8,7% – līdz 3 gadiem, 3,26% – līdz 5 gadiem un 2,17% respondentu – ilgāk nekā 5 gadus. 27,17% respondentu bijusi remisija līdz 6 mēnešiem. Atbildot uz jautājumu, kurās dzīves sfērās bijuši uzlabojumi pēc detoksikācijas, respondenti visbiežāk (71,7%) atzīmē veselības jomu. Puse respondentu (51–55%), kas saņēmuši detoksikāciju, min uzlabošanos darba, attiecību, emocionālajā un morālajā sfērā. Iegūtie rezultāti ir apkopoti 2. tabulā.

2. tabula. Respondentu minētie uzlabojumi (%) svarīgās dzīves jomās pēc ārstēšanās ar narkoloģiskās palīdzības metodēm, pašpalīdzības grupās vai izmantojot psihoterapiju.

Improvements in important areas of life (%) as indicated by respondents after addiction treatment, self-help groups or psychotherapy.

Narkoloģiskās palīdzības metodes	Veselība	Darba joma	Attiecību joma	Emocionālā joma	Seksuālā joma	Morālā joma	Ar likumu saistītā joma	Finansiālā joma	Nekas neuzlabojās
Detoksikācija	71,74	51,09	54,35	54,35	27,17	55,43	14,13	45,65	17,39
"Kodēšana"	81,63	77,55	69,39	67,35	51,02	63,27	24,49	71, 43	10,20
"Ampula"	83,33	61,11	66,67	77,78	66,67	66,67	22,20	66,67	11,10
"Torpēda"	75,86	72,41	75,86	72,41	62,07	65,52	24,14	79,31	10,34
Aizvietojošā terapija	66,67	66,67	66,67	66,67	33,33	66,67	33,33	66,67	0
Kopienas narkomāniem	100	100	100	100	100	100	100	100	0
Motivācijas kurss	70,00	80,00	60,00	60,00	50,00	50,00	30,00	50,00	20,00
Minesotas programma	94,44	77,78	91,67	94,44	75,00	91,67	50,00	77,78	0
Pašpalīdzības grupas	68,00	52,00	62,00	84,00	38,00	60,00	24,00	52,00	14,00
Individuālā psihoterapija	60,60	54,55	69,70	78,79	36,36	54,55	27,27	45,45	15,15
Grupu psihoterapija	70,59	76,47	76,47	82,35	47,06	76,47	17,65	47,06	0

"Kodēšanu" jeb suģestīvo metodi bija izmantojuši 38,9% aptaujāto. Šis palīdzības veids izmantots no 1 līdz 10 reizēm. Cik ilga bijusi remisija, saņemot "kodēšanu", parādīts 1. tabulā. No visiem respondentiem, kuriem veikta "kodēšana", 16,33% bijis nenozīmīgs uzlabojums – remisija līdz 1 mēnesim. Vienu gadu un ilgāk remisija bijusi 65,3% respondentu, tai skaitā 14,29% – līdz 3 gadiem, 4,08% – līdz 5 gadiem un 2,04% respondentu – ilgāk nekā 5 gadus. Uzlabojumi respondentiem bija šādās dzīves jomās: veselības jomā (81,63%), darba jomā (77,55%), finansiālajā jomā (71,43%), lielākajai daļai aptaujāto (51–69%) uzlabojumi bija arī pārējās dzīves jomās. Tanī pašā laikā 10,2% respondentu norāda, ka viņu svarīgākajās dzīves jomās uzlabojumu nebija. Iegūtie rezultāti ir apkopoti 2. tabulā.

Suģestīvo metodi, pastiprinātu ar medikamenta iešūšanu zemādā, izmantojuši 14,3% aptaujāto. Atbildot uz jautājumu, cik reižu šī metode ir izmantota, respondenti norāda, ka no 1 līdz 6 reizēm. Analizējot respondentu atbildes uz jautājumu, cik ilga remisija bijusi, saņemot t. s. "ampulu", redzams,

ka 5,56% nav uzlabojuma, bet remisija 1 gadu un ilgāk bijusi 49,97%, tai skaitā 16,67% – līdz 3 gadiem un 11,1% respondentu – ilgāk nekā 5 gadus. Detalizētāk remisijas ilgums parādīts 1. tabulā. Vairāk nekā puse respondentu (66–83%), kas izmantoja šo narkoloģiskās palīdzības veidu, atzīmē uzlabošanos svarīgajās dzīves sfērās (sk. 2. tab.). Uzlabojumi nav bijuši 11,1% respondentu.

Suģestīvo metodi, pastiprinātu ar medikamenta ievadīšanu intravenozi, izmantoja 23% aptaujāto. Šī metode izmantota no 1 līdz 5 reizēm, tomēr lielāka daļa respondentu (93,1%) šo metodi saņēmuši 1–2 reizes. 51,73% respondentu remisija bija 1 gadu un ilgāk, tai skaitā remisija līdz 3 gadiem – 13,8% un līdz 5 gadiem – 3,45%. Respondenti visnozīmīgākos uzlabojumus guvuši finansiālajā jomā (79,31%), nozīmīgi uzlabojumi bijuši arī veselības un attiecību jomā (pa 75,86%) un darba un emocionālajā jomā (pa 72,41%). Savukārt 10,34% respondentu norāda, ka nav bijuši uzlabojumi nevienā svarīgā dzīves sfērā (sk. 1. un 2. tab.).

Motivācijas kurss bijis 7,9% aptaujas dalībnieku, turklāt 60% – 1 reizi, bet 40% – 2 vai 3 reizes. Remisijas laiks (sk. 1. tab.) nav ilgs – 80% respondentu tas bija no 1 līdz 6 mēnešiem, tikai 20% tas ir ilgāks par 1 gadu.

Motivācijas kurss stacionārā ilgst no 7 (no alkohola atkarīgajiem) līdz 12 dienām (no narkotikām atkarīgajiem), šī kursa mērķis ir radīt pacientos motivāciju turpināt ārstēšanās kursu, diemžēl klīnikā novērots, ka pacienti uzskata to par ārstēšanos, domājot, ka ar 7–12 dienām stacionārā pietiek, lai terapiju neturpinātu, īpaši, ja pirms tam jau bijis 5–7 dienu detoksikācijas kurss. Šāda nostāja raksturīga ne tikai pašiem pacientiem, bet arī viņu tuviniekiem. 80% respondentu bija uzlabojumi darba jomā, 70% – veselības jomā, diezgan nozīmīgi uzlabojumi (50–60% respondentu) bijuši arī attiecību, emocionālajā, seksuālajā, finansiālajā un morālajā jomā. 20% respondentu uzlabojumi nav bijuši (sk. 2. tab.).

Aizvietojošā terapija bijusi 2,4% aptaujas dalībnieku, šo kursu respondenti izmantojuši 1 reizi. 33,33% remisija bijusi 1 mēnesi, bet 66,67% – remisija ilga līdz 5 gadiem (sk. 1. tab.). Veselības, darba, attiecību, emocionālajā, morālajā un finansiālajā jomā uzlabojumi bija 66,67% respondentu (sk. 2. tab.).

Rehabilitācijas kopienās narkoloģisko palīdzību saņēma 2,4% aptaujas dalībnieku, no kuriem 66,67% tur ārstējās 2 reizes. Remisijas laiks līdz 6 mēnešiem ir 33,33% respondentu, bet 66,67% tas bija 1 gadu un ilgāk (sk. 1. tab.). Rehabilitācijas kopienās pacienti atrodas ilgstoši – pusgadu, pat gadu, mācās tikt galā ar sadzīves problēmām, iekšējiem un starppersonu konfliktiem, saņemot gan individuālo un grupu psihoterapiju, gan ergoterapiju un mākslu terapiju. Uzlabojumi dzīves jomās parādīti 2. tabulā.

Minesotas programmā ārstējušies 28,6% aptaujāto; 1 reizi to darījuši 63,9%, 2 reizes – 33,3%, bet 2,8% – 4 reizes. Remisija 1 gadu un ilgāk bijusi 72,22% respondentu, tai skaitā 19,44% – remisija līdz 3 gadiem, 13,9% – līdz 5 gadiem un 19,44% – ilgāk nekā 5 gadus (sk. 1. tab.). 27,78% respondentu remisijas laiks bijis nenozīmīgs (no 1 līdz 6 mēnešiem). Visi respondenti min, ka bijuši uzlabojumi kādā svarīgā dzīves sfērā. Lielākajai daļai (94,44%) respondentu bija uzlabojumi veselības un emocionālā jomā, gandrīz tikpat (91,67%) uzsver uzlabojumus attiecību un morālajā jomā (sk. 2. tab.).

39,7% respondentu apmeklējuši **pašpalīdzības grupas**, no tiem 96% apmeklēja AA (anonīmo alkoholiķu) grupas, 22% – AN (anonīmo narkomānu) grupas un 10% – AS (anonīmo spēlmaņu) grupas. Respondenti varēja atzīmēt vairākus atbilžu variantus. 60% respondentu tās apmeklēja līdz 1 gadam, 18% – ilgāk nekā 5 gadus. Remisijas ilgums bija šāds: 1 gadu un ilgāk 58%, tai skaitā līdz 3 gadiem – 24%, līdz 5 gadiem – 2%, bet ilgāk nekā 5 gadus – 14% respondentu (sk. 1. tab.). Apmeklējot pašpalīdzības grupas, visizteiktāk ir uzlabojusies emocionālā joma (84%), 52–68% respondentu bija ievērojami uzlabojumi arī veselības, darba, attiecību, morālajā un finansiālajā jomā (sk. 2. tab.).

Individuālo psihoterapiju izmantojuši 26,2% respondentu. No tiem 63,64% respondentu psihoterapeitu apmeklēja līdz 6 mēnešiem, bet 36,36% – ilgāk nekā 1 gadu. Vienu gadu un ilgāk remisija bija 48,48% dalībnieku, 12,12% uzskata, ka nav bijusi nekāda remisija, bet 39,39% remisija bijusi līdz 6 mēnešiem. Apmeklējot psihoterapeitu, 78,79% respondentu bija uzlabojumi emocionālajā sfērā, 27,27% respondentu mazinājās sekas ar likumu saistītā jomā, bet 15,15% nav uzlabojies nekas (sk. 1. un 2. tab.).

Grupu psihoterapijas sesijās piedalījās 13,5% respondentu. Grupu terapijas 58,82% respondentu apmeklēja ilgāk nekā 1 gadu, tai skaitā 35,29% grupu terapijas sesijas apmeklēja ilgāk nekā 3 gadus, līdz pusgadam to darījuši arī 35,29%. Remisija nebija 11,76% respondentu, bet 70,57% remisija bija 1 gadu un ilgāk, tai skaitā ilgāk nekā 5 gadus – 23,53% pētījuma dalībnieku. Visbūtiskākie uzlabojumi 82,35% respondentu bija emocionālajā jomā, ne mazāk nozīmīga (76,47%) augšupeja bija darba, attiecību un morālajā jomā (sk. 1. un 2. tab.).

Salīdzinot iegūtos rezultātus, redzams, ka suģestīvajai metodei ir līdzīgi rezultāti – remisija līdz 1 gadam ir 72–82%, labāks rezultāts ir ar i/v ievadītiem medikamentiem pastiprinātajai metodei ("torpēdai") – 82,75%. Diezgan augsts remisijas rādītājs (līdz 1 gadam) ir detoksikācijai (80,44%), kaut gan 3/4 (63,04%) no tiem ir remisija līdz 6 mēnešiem.

Detoksikācija bez papildu terapijas parasti nav pietiekama, lai veicinātu ilgtermiņa atveseļošanos [*Фридман, Флеминг, Робертс*, 1998; *Malcolm, Roberts, Wang, et al.*, 2000; *Jonkman, McCarty, Harwood*, 2005; NVA, 2005]. Kā raksta ukraiņu psihiatrs V. Litviņenkovs, valsts narkoloģiskā palīdzība Ukrainā tradicionāli orientēta uz medikamentozu ārstēšanu, galvenokārt reducējot palīdzību līdz detoksikācijai. Direktīvās psihoterapijas metodes (hipnoze, kodēšana) to efektivitātes trūkuma dēļ netiek lietotas [*Литвиненко В. И.*, elektr. resurss]. O. Slabunovs kodēšanu, "ampulas", "torpēdas" ievadīšanu sauc par stresa psihoterapiju un uzsver, ka to efektivitāte mazinās kāda fenomena dēļ – jo plašāk izmanto ārstniecisko intervenci, jo mazāka to efektivitāte [*Слабунов*, 2001]. Tomēr šīs metodes Latvijā nesauc par psihoterapijas metodēm, bet par suģestijas metodēm, kas galvenokārt balstītas uz pacientu maģisko domāšanu, uz viņu ietekmējamību, nevis uz sevis apzināšanos, savas domāšanas un uzvedības izprašanu un mainīšanu. Latvijā medicīniskā psihoterapija pamatā balstīta uz psihodinamisko (psihoanalītisko) pieeju, pētījumiem psihosomatiskajā medicīnā un neirozinātnē [Briedis, elektr. resurss].

Salīdzinot remisijas laiku pēc 1 gada, labāki rezultāti ir tām metodēm, kuras ir ilgstošākas un kurās izmanto psihoterapeitisku palīdzību. Piedaloties Minesotas programmā, 52,78% respondentu remisija ir ilgāka par 1 gadu. Tas saistīts ar pacientu izglītošanu, kognitīvi biheiviorālās terapijas izmantošanu [*Cook*, 1988]. Labi rezultāti ir pašpalīdzības grupu apmeklēšanai (remisija ilgāk par 1 gadu – 40%), jo, kā uzsver paši pacienti, tas dod iespēju mazināt kauna sajūtu, kas rodas atkarības dēļ, vieglāk ir kontaktēties, runāt par sevi ar tādiem pašiem cilvēkiem, šinīs grupās mazāk traucē projekcijas "visi mani nosoda", "domā, ka es esmu slikts", "pārmet man", "nesaprot mani". No psihoterapijas veidiem vislabākie rezultāti ir grupu psihoterapijai – 52,93% respondentu remisija ir ilgāka par 1 gadu.

Arī respondentiem, kuriem bijusi aizvietojošā terapija un kuri piedalījušies rehabilitācijas kopienās, ir augsti rādītāji (66,67%), tomēr, ņemot vērā, ka šīs metodes izmantoja patiešām maz dalībnieku – 2,4% (3 respondenti), rezultāts ir apšaubāms. Ir nepieciešami turpmāki šo metožu efektivitātes pētījumi.

Respondenti savās anketās min vairāku metožu kombināciju – gan pašpalīdzības grupu un grupu psihoterapijas apmeklējumu (12,7%), gan individuālās un grupu psihoterapijas apmeklējumu (11,11%), gan detoksikācijas saņemšanu un Minesotas programmu (19,05%), 29,4% respondentu pēc detoksikācijas apmeklē pašpalīdzības grupas, bet 33,33% pēc detoksikācijas saņēma suģestīvo terapiju ("kodēšanu").

Vislielākie uzlabojumi dažādās svarīgās dzīves jomās ir Minesotas programmā ārstētajiem aptaujas dalībniekiem – labi rezultāti veselības un emocionālajā jomā (94,44%) un morālajā jomā (91,67%). Vismazākie uzlabojumi ir detoksikāciju saņēmušajiem respondentiem. Veselības uzlabošanos vismazāk ir izjutuši individuālo psihoterapiju apmeklējušie respondenti. 100% uzlabojumi pēc rehabilitācijas narkomānu kopienās ir pārbaudāmi plašākā pētījumā, jo tikai 2,4% respondentu izmantoja šo metodi, un tas ir pārāk niecīgs rādītājs, lai rezultātu varētu uzskatīt par ticamu.

Secinājumi

1. Alkohola un narkotiku lietošanas sākums ir pusaudžu gados (14–16 gadu vecumā), kas var traucēt normālai personības nobriešanai.
2. No psihotropām vielām un azartspēlēm atkarīgu cilvēku visvairāk skartā dzīves sfēra ir sociālā joma (79,4%), atkarības problēma ietekmē atkarīgās personas sociālo tīklu, cieš tuvinieki un bērni. Vismazāk skarta ir seksuālā joma, to atzīmē 33,3%.
3. Sevi par atkarīgiem atzīst 91,3% respondentu, lai gan visi aptaujas dalībnieki meklēja narkoloģisku palīdzību.
4. Tikai 3,2% respondentu palīdzību ieteica meklēt ģimenes ārsti. Tas ir nepieļaujami mazs skaits, ņemot vērā psihotropo vielu ietekmi uz organismu.
5. Visbiežāk palīdzību meklēt iesaka ģimenes locekļi (55,6%).
6. Visbiežāk izvēlētā ārstēšanās metode ir detoksikācija (73%).
7. Visretāk izmantotās palīdzības metodes – aizvietojošā un kopienas narkomāniem (2,4%).
8. Īsāks remisijas periods ir, izmantojot suģestīvās metodes.
9. Noturīgāku remisiju sniedz Minesotas programma un narkoloģiskās palīdzības kombinēšana ar pašpalīdzības grupām vai psihoterapiju.

Addicted Patients' Evaluation of Addiction Help Methods and Their Effectivity

Abstract

Background. According to the data of the Central Statistical Bureau of the Republic of Latvia, the consumption of alcohol per each inhabitant older than 15 years in year 2008 was 12.72 litres of absolute alcohol (in comparison with year 2004 – 8.9 l and year 2006 – 11.2 l, respectively).

The aim of the study is to determine, which methods of treatment patients prefer, what is the time of remission and how they estimate the changes in important areas of life after the treatment.

Material and methods. The method of research was a questionnaire designed by the authors. We selected and questioned 54 patients in hospital and 72 patients in outpatient department.

Results. 96% of participants displayed consequences of alcohol and drug abuse. The most influenced area of life for drug addicts and gamblers is the social sphere (79.4%), whereas the sexual sphere was inticated to be the least affected one (33.3%). 73% have used detoxification, 38.9% used "coding", "ampoule" was used by 14.3%, "torpedo" was used by 23%, and 28.6% underwent the Minnesota programme. A longer remission time is provided by suggestion methods together with medicines: remission time for patients having used the "ampoule" was over 1 year for 27.77%. Remission after Minnesota programme was one year and over for 52.78%. However, 94.44% reported improvements in health and emotional condition, 91.67% noted improvement in relationships after undergoing Minnesota programme; whereas the improvement reported by patients using suggestion methods occured in 54.35% to 83.33% cases.

Conclusions. Only 3.2% of respondents received the information about seeking medical treatment from their general practitioners. This number is unacceptably low, taking in account the influence of psychotropic substances on the human body (organism). Shorter periods of remission are given by using suggestive methods. More steady remissions are shown by people recieving treatment in Minnesota program and if narcological help is combined with psychotherapy and attendance of self-help groups.

Literatūra

1. Briedis V. Kāda psihoterapijas metode ir visefektīvākā? // www.arstipsihoterapeiti.lv/lv/biezak-uzdotie-jautajumi.html (sk. 11.05.2010.).
2. Narkoloģijas valsts aģentūra. Narkoloģisko pacientu ārstēšanas vadlīnijas. – Rīga, 2005.
3. Osis G. Narkoloģija vispārējās prakses ārstiem. – Rīga: SIA"TRIO-J", 2006. – 94.–95. lpp.
4. Sabiedrības veselības aģentūra. Atkarību izraisošo vielu lietošanas izplatība un sekas Latvijā. – 16. izdevums. – Rīga, 2008.
5. Veselības ekonomikas centrs. Atkarību izraisošo vielu lietošanas izplatība un sekas Latvijā. – 17. izdevums. – Rīga, 2009 // www.vec.gov.lv/docs/new2010/2010.01.05-01.pdf (sk. 18.04.2010.).
6. Barolin G. S. Psychotherapy in rehabilitation. – Wien: W. Maudrich-Verlag; Medical Academy of Latvia, 1999. – Pp. 132–143.
7. Black D. A., Heyman R. E., Smith Slep A. M. Risk factors for child physical abuse // Aggression and Violent Behavior, 2001; 6(2–3): 121–188.
8. Cook C. H. The Minnesota model in the management of drug and alcohol dependency: Miracle, method, or myth? Part I. The philosophy and the programme // British Journal of Addiction, 1988; 83: 625–634.
9. Francis D. D., Cardji C., Champagne F., et al. The role of corticotropin-releasing factor-norepinephrine systems in mediating the effects of early experience on the development of behavioral and endocrine responses to stress // Soc Biol Psychiatry, 1999; 46(9): 1153–1166.
10. Haskett M. E., Smith Scott S., Fann K. D. Child abuse potential inventory and parenting behavior: Relationships with high-risk correlates // Child Abuse & Neglect, 1995; 19(12): 1483–1495.
11. Jonkman J. N., McCarty D., Harwood H. J., et al. Practice variation and length of stay in alcohol and drug detoxification centers // Journal of Substance Abuse Treatment, 2005; 28(1): 11–18.
12. Malcolm R., Roberts J. S., Wang W., et al. Multiple previous detoxifications are associated with less responsive treatment and heavier drinking during an index outpatient detoxification // Alcohol, 2000; 22 (3): 159–164.
13. Miller W. R., Sorensen J. L., Selzer J. A., Brigham G. S. Disseminating evidence-based practices in substance abuse treatment: A review with suggestions // Journal of Substance Abuse Treatment, 2006; 31(1): 25–39.
14. Milner J. S., Thomsen C. J., Crouch J. L., et al. Do trauma symptoms mediate the relationship between childhood physical abuse and adult child abuse risk? // Child Abuse & Neglect, 2010; 34(5): 332–344.
15. Nair P., Schuler M. E., Black M. M., et al. Cumulative environmental risk in substance abusing women: early intervention, parenting stress, child abuse potential and child development // Child Abuse & Neglect, 2003; 27(9): 997–1017.
16. Stein B. D., Kogan J. N., Sorbero M. Substance abuse detoxification and residential treatment among Medicaid-enrolled adults: Rates and duration of subsequent treatment // Drug and Alcohol Dependence, 2009; 104(1–2): 100–106.
17. World Health Organization. The World Health Report 2002 "Reducing Risks, Promoting Healthy Life" // www.who.int/whr/2002/media_centre/en/whr02_maps_en.pdf (sk. 21.04.2010.).
18. Фридман Л. С., Флеминг Н. Ф., Робертс Д. Х., Хайман С. Е. Наркология. Пер. с англ. – М.; СПБ.: "Издательство БИНОМ" – "Невский Диалект", 1998.
19. Каплан Г. И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия. – Москва: Медицина, 1998 (1 т.). – с. 319–323.
20. Литвиненко В. И. Альтернативные центры реабилитации наркозависимости в Украине //www.psychiatry.org.ua/cgi-bin/search.cgi?wm=beg&q=%EA%EE%E4%E8%F0%EE%E2%E0%ED%E8%E5 (sk. 18.04.2010.).
21. Мак-Вильямс Н. Психоаналитическая диагностика. – Москва: Класс, 1998. – с. 295–308.
22. Слабунов О. С. Пути повышения эффективности стрессопсихотерапии алкоголизма // Медицинские исследования, 2001; 1(1): 132.

Karotīdās artērijas aterosklerotisko pangu nestabilitāte un modificējamie išēmiska insulta riska faktori

Gertrūde Eniņa, Ilga Ķikule, Ženija Kovaldina

Rīgas Stradiņa universitāte, Neiroloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Ateroskleroze, īpaši aterotromboze 65–75% gadījumu ir galvenais iemesls *a. cerebri media* infarkta attīstībai. Artērijas aterotrombotiska procesa pamata elements ir aterosklerotiska panga, un cerebrāla infarkta (CI) draudi ir dažāda rakstura un biežuma atkarībā no pangas stabilitātes rādītājiem. Nestabilai pangai var būt daudzveidīgs cerebrāla infarkta patoģenētisks mehānisms nozīmīga trombotiskās komponentes rašanās riska, kritiskas artērijas lūmena stenozes / oklūzijas, kā arī arterioarteriālas embolijas dēļ. Karotīdās artērijas aterosklerotiskās pangas nestabilitātes diagnostikā nozīmīga loma ir ultrasonoloģiskām (US) izmeklēšanas metodēm. Dažādu išēmiska insulta riska faktoru ietekme uz karotīdās artērijas aterosklerotiskas pangas nestabilitātes rašanos ir nepietiekami precizēta.

Darba mērķis. Noteikt arteriālās hipertensijas (AH), 2. tipa cukura diabēta (CD) un hiperholesterinēmijas (HH) ietekmi uz karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas aterosklerotiskas pangas stabilitātes US rādītājiem pacientiem ar *a. cerebri media* teritoriālu infarktu.

Materiāls un metodes. Izmeklējumi veikti 398 pacientiem ar akūtu *a. cerebri media* infarktu. Pacientu vecums bija no 50 līdz 90 gadiem (205 sievietes un 193 vīrieši). AH konstatēta 82,4% pacientu, no tiem 53,4% trešās pakāpes, CD – 18,8% un HH – 32,7% pacientu. Karotīdās artērijas ekstrakraniālā daļa izmeklēta ar augstas izšķirtspējas ultrasonogrāfu pelēkās skalas režīmā (*B-mode*), krāsu kodēto doplerogrāfiju, kā arī enerģētisko doplerogrāfiju (*Power Doppler*).

Rezultāti. Izmeklēto pacientu grupā ar akūtu *a. cerebri media* infarktu karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas aterosklerotiskas pangas 201 gadījumā izrādījās stabilas, biezākas par 1,5 mm, ar gludu virsmu un ar homoehogēnu vai hiperehogēnu struktūru (sk. 1. att. A un B). Artērijas lūmena stenoze < 50% bija 87%, bet > 50% – 13% pacientu. Nestabilas pangas ar neregulāru virsmu, dažādas pakāpes izčūlojumu, heterogēnu struktūru, piesienas trombu un hipoehogēnas pangas ar ehogēnām struktūrām (sk. 2. att. A un B) konstatētas 197 pacientiem. Artērijas lūmena stenoze < 50% bija 61% gadījumu un > 50% – 39%. Nestabilo pangu grupā 19% pacientu ar transkraniālās krāsu kodētās doplerogrāfijas (TCCD) ekspresmetodi reģistrēti *a. cerebri media* mikroembolu signāli (sk. 3. att.).

AH izpaudās 328 pacientiem ar *a. cerebri media* infarktu, un tikai 70 pacientiem bija normāls asinsspiediens. Pirmās pakāpes hipertensija bija 8,5%, otrās pakāpes – 38,1% un trešās pakāpes – 53,4% pacientu. Pacientu skaits ar karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas stabilām un nestabilām aterosklerotiskām pangām bija procentuāli vienādās attiecībās grupā ar un bez AH. Pacientu apakšgrupā ar arteriālu hipertensiju tikai par 0,6% un apakšgrupā ar normotensiju par 0,4% stabilas pangas novērotas biežāk nekā nestabilas (sk. 4. att. AH). Tātad pacientiem ar akūtu *a. cerebri media* infarktu nav konstatēta korelācija starp arteriālo hipertensiju un karotīdās artērijas aterosklerotisku pangu nestabilitātes rādītājiem neatkarīgi no AH pakāpes.

Cukura diabēts kā neatkarīgs išēmiska insulta riska veicinātājs pacientiem ar akūtu *a. cerebri media* infarktu izpaudās tikai 75 gadījumos. Kā redzams 4. attēlā, CD pacientu apakšgrupā ar diagnosticētu cukura diabētu karotīdās artērijas aterosklerotiskas pangas nestabilitāte konstatēta par 14,6% biežāk nekā apakšgrupā bez cukura diabēta ($p < 0,001$). Apstiprinājās, ka pacientiem ar *a. cerebri media* infarktu ir pārliecinoša saistība starp cukura diabētu un karotīdās artērijas aterosklerotiskas pangas nestabilitātes izveidošanos.

Hiperholesterinēmija diagnosticēta 130 pacientiem ar akūtu *a. cerebri media* infarktu, un šajā apakšgrupā karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas nestabilo pangu skaits bija par 9,2% lielāks ($p < 0,05$) nekā pacientiem bez hiperholesterinēmijas (sk. 4. att. HH). Hiperholesterinēmija arī kā cukura diabēts ir veicinošs faktors karotīdās artērijas aterosklerotisko pangu nestabilitātes attīstībai.

Secinājumi. Pacientu apakšgrupās ar hiperholesterinēmiju un īpaši ar 2. tipa cukura diabētu nozīmīgi biežāk (atbilstoši par 9,2% un 14,6%) konstatētas karotīdās artērijas nestabilas pangas, kas apstiprina šo modificējamo išēmiska insulta riska faktoru nelabvēlīgu ietekmi uz karotīdās artērijas aterosklerotisku pangu stabilitāti. Apakšgrupās ar arteriālo hipertensiju un normālu asinsspiedienu pacientu procentuāls skaits ar karotīdās artērijas nestabilām pangām izrādījās vienāds, kas neapstiprina arteriālās hipertensijas nelabvēlīgu ietekmi uz šīs artērijas aterosklerotisku pangu stabilitātes rādītājiem.

Atslēgvārdi: karotīdā artērija, aterosklerotiska panga, nestabila panga, išēmiska insulta riska faktori, karotīdu ultrasonoloģija.

Ievads

A. cerebri media teritoriāls infarkts ir visbiežākais infarkta lokalizācijas veids no visiem cerebrālajiem infarktiem [1–5]. Tā biežākais iemesls ir karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas aterosklerotisks bojājums. Atbilstoši TOAST projekta [3, 4] koncepcijai ateroskleroze, īpaši – aterotromboze, ir iemesls 65–75% *a. cerebri media* infarkta gadījumu. Aterosklerotiska artērijas procesa pamatelements ir aterosklerotiska panga, un cerebrāla infarkta rašanās draudu raksturs un biežums atkarīgs no pangas stabilitātes rādītājiem [6].

Stabilas aterosklerotiskas pangas galvenā loma cerebrāla infarkta rašanās patoģenēzē saistīta ar klīniski nozīmīgu artērijas lūmena stenozi šīs artērijas baseinā, kas rada asinsapgādes deficītu. Stabila panga nosaka pakāpenisku teritoriāla cerebrāla infarkta rašanās risku, bieži saistībā ar artērijas stenozes pakāpi. Nestabilai aterosklerotiskai pangai var būt dažāds cerebrāla infarkta patoģenētisks mehānisms lielāka trombotiska komponenta rašanās riska dēļ. Pievienojies trombotisks process var būt straujas klīniski kritiskas artērijas lūmena stenozes rašanās iemesls, kā arī arterioarteriālas embolijas iemesls [3, 7]. Aterosklerotiskas pangas nestabilitātes izraisīts trombozes un tromboembolijas process ir biežāks un smagāks cerebrāla infarkta rašanās drauds nekā stabilas pangas gadījumā. Karotīdās artērijas aterosklerotiskās pangas nestabilitāte var būt pamats šīs artērijas stenozes ķirurģiskas korekcijas sarežģījumiem [8–13].

Karotīdās artērijas sieniņas stāvokļa un pangas stabilitātes precizēšanai klīniskajā praksē īpaši noderīga ir ultrasonogrāfiska smadzeņu asinsvadu vizualizācija, kas ir neinvazīva, plaši pieejama atkārtotiem izmeklējumiem un monitorēšanai [14–20]. Arī *a. cerebri media* arterioarteriālas embolijas diagnostikai sakarā ar karotīdās artērijas aterotrombotisku bojājumu īpaši noderīgi ir ultrasonogrāfiski izmeklējumi, izmantojot transkraniālo doplerogrāfiju [15, 21–24]. Daudzi pētījumi apstiprina ultrasonogrāfisko izmeklējumu veikšanas pamatotību arī šī darba uzdevumu izpildei.

Pētot sakarības starp karotīdās artērijas aterosklerotisko nestabilo pangu biežumu un svarīgākajiem išēmiska cerebrāla insulta riska faktoriem pacientiem ar *a. cerebri media* infarktu, konstatētas korelācijas ar pacientu vecumu un dzimumu. Karotīdās artērijas aterosklerotisko pangu nestabilitāte nozīmīgi pieaug ar *a. cerebri media* infarkta slimnieku vecumu un vīriešiem vidēji par 10 gadiem agrāk nekā sievietēm. Neiroangioloģiskajā praksē svarīgi arī precizēt dažu nozīmīgāko modificējamo insulta faktoru ietekmi uz karotīdās artērijas pangu stabilitātes rādītājiem. Īpaši svarīgi ir precizēt arteriālās hipertensijas [25–30], cukura diabēta [31–36] un hiperholesterinēmijas [37–43] ietekmi uz karotīdās artērijas aterosklerotiska bojājuma pakāpi. Tas ir svarīgi, lai adekvāti medikamentozi koriģētu šos patoloģiskos faktorus, kā arī tos kritiski novērtētu, nosakot karotīdās artērijas aterosklerotiska bojājuma ķirurģiskās ārstēšanas indikācijas.

Darba mērķis

Noteikt arteriālās hipertensijas, cukura diabēta un hiperholesterinēmijas ietekmi uz karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas aterosklerotiskās pangas stabilitātes ultrasonogrāfiskajiem rādītājiem pacientiem ar *a. cerebri media* teritoriālu infarktu.

Materiāls un metodes

Izmeklējumi veikti 398 pacientiem ar akūtu *a. cerebri media* infarktu, kuri ārstējušies RAKUS klīnikas Gaiļezers Insulta vienībā no 2006. līdz 2008. gadam. Pētījumā iekļauto pacientu grupai diagnosticēts līdzīgs skaits stabilu un nestabilu karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas aterosklerotisku pangu. Pacientu vecuma amplitūda bija plaša – no 50 līdz 90 gadiem, un visvairāk pacientu (67,7%) bija 60–79 gadu vecumā. No izmeklētajiem pacientiem 205 bija sievietes un 193 – vīrieši.

Visi klīniskie un paraklīniskie dati tika apkopoti, izmantojot šim pētījumam īpaši izstrādātu anketu.

A. cerebri media infarkta diagnoze visos gadījumos apstiprināta ar smadzeņu datortomogrāfiju (CT), atkarībā no indikācijām veikta magnētiskā rezonanse (MR), CT angiogrāfija (CTA), MR angiogrāfija (MRA), transtorakāla ehokardiogrāfija. Dinamikā, arī monitorējot, izvērtēts sistoliskais, diastoliskais un vidējais arteriālais asinsspiediens, glikozes līmenis asinīs, kopējā holesterīna un zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) rādītāji asins plazmā.

Arteriāla hipertensija (AH) konstatēta 82,4% pacientu, no tiem visbiežāk (53,4%) bija 3. pakāpes AH. 18,8% pacientu jau līdz stacionēšanai insulta dēļ bija diagnosticēts un ārstēts 2. tipa cukura diabēts ar ikdienas glikozes līmeni plazmā > 11,0 mmol/l. Hiperholesterinēmija (HH) ar kopējā holesterīna līmeni > 5,8 mmol/l un ZBL līmeni > 3,0 mmol/l diagnosticēta 32,7% gadījumu.

Karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas aterosklerotiskās pangas stabilitātes noteikšanai veikta duplekssonogrāfiska (US) izmeklēšana *a. carotis communis* (ACC), *a. carotis interna* (ACI), *a. carotis externa* (ACE) ekstrakraniālajā segmentā. Izmeklējums veikts ar augstas izšķirtspējas ultrasonogrāfu ar 3–9 MHz lineāro L9-3 zondi pelēkās skalas režīmā (*B-mode*) un krāsu kodēto doplerogrāfiju, kā arī ar enerģētisko doplerogrāfiju (*Power Doppler*). Mikroembolu noteikšanai reģistrēta *a. cerebri media*, izmantojot transkraniālo krāsu kodēto doplerogrāfiju (TCCD).

Stabilām pangām raksturīga gluda virsma, homogēna, ehogēna vai hiperehogēna struktūra, to biezums > 1,5 mm. Nestabilas plātnītes ir ar neregulāru, nelīdzenu virsmu, nišām, izčūlojumu, heterogēnu struktūru ar hipoehogēniem laukumiem vai hipoehogēnas plātnītes ar ehogēnām struktūrām. Pētījuma analīzē iekļauti karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas ultrasonogrāfijas rādītāji homolaterāli *a. cerebri media* infarktam.

Statistikas aprēķini veikti, izmantojot χ^2 testu ar Jeitsa (*Yates*) korekciju ($p < 0,05$).

Rezultāti

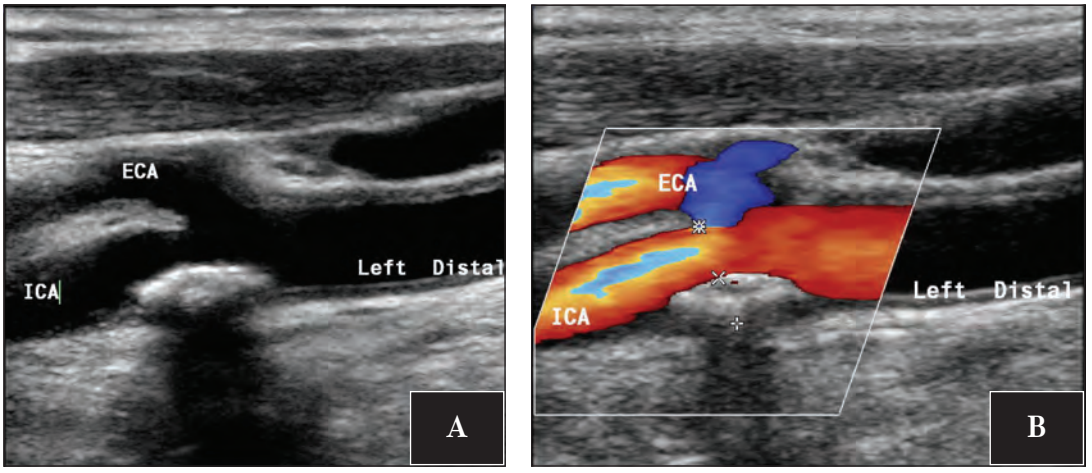
Izmeklētajā pacientu grupā ar akūtu *a. cerebri media* infarktu 201 gadījumā karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas aterosklerotiskas pangas izrādījās stabilas, biezākas par 1,5 mm, ar gludu virsmu un ar homogēnu vai hiperehogēnu struktūru (sk. 1. att. A un B). Artērijas lūmena stenoze < 50% bija 87% pacientu, bet > 50% – 13% pacientu. Nestabilas pangas ar neregulāru virsmu, dažādas pakāpes izčūlojumu, ar heterogēnu struktūru, piesienas trombu un hipoehogēnas plātnītes ar ehogēnām struktūrām (sk. 2. att. A un B) konstatētas 197 pacientiem. Artērijas lūmena stenoze < 50% bija 61% gadījumu un > 50% – 39% gadījumu. Tātad pacientu skaits ar stabilām karotīdās artērijas pangām bija tikai par 1% lielāks nekā ar nestabilām pangām.

Pacientu apakšgrupā ar karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas nestabilām pangām 19% pacientu ar TCCD metodi ekspresizmeklējumos, nelietojot speciālu monitorēšanas sistēmu, konstatēti *a. cerebri media* mikroembolu signāli, kas apstiprināja nestabilo pangu arterioarteriālu embolijas iemeslu infarkta attīstībā. Mikroembolu signāls, reģistrēts *a. cerebri media* baseinā ar TCCD metodi pacientam ar karotīdās artērijas nestabilu pangu, redzams 3. attēlā.

Izvērtējot svarīgāko modificējamo išēmiska insulta riska faktoru iespējamo ietekmi uz karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas aterosklerotiskas pangas nestabilitāti, konstatēts, ka pacientiem ar akūtu *a. cerebri media* infarktu visbiežākais riska faktors ir arteriāla hipertensija, nozīmīgi retāk – hiperholesterinēmija un īpaši cukura diabēts. Arteriāla hipertensija izpaudās 328 pacientiem ar *a. cerebri media* infarktu, un tikai 70 pacientiem bija normāls asinsspiediens. Pirmās pakāpes hipertensija bija 8,5%, otrās pakāpes – 38,1% un trešās pakāpes – 53,4% pacientu. Karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas stabilu un nestabilu aterosklerotisku pangu skaits bija procentuāli vienādās attiecībās grupā ar un bez AH. Pacientu apakšgrupā ar arteriālu hipertensiju tikai par 0,6% un apakšgrupā ar normotensiju – par 0,4% biežāk novērotas stabilas pangas nekā nestabilas (sk. 4. att. AH). Tātad pacientiem ar akūtu *a. cerebri media* infarktu nav konstatēta korelācija starp arteriālo hipertensiju (neatkarīgi no AH pakāpes) un karotīdās artērijas pangu nestabilitātes rādītājiem.

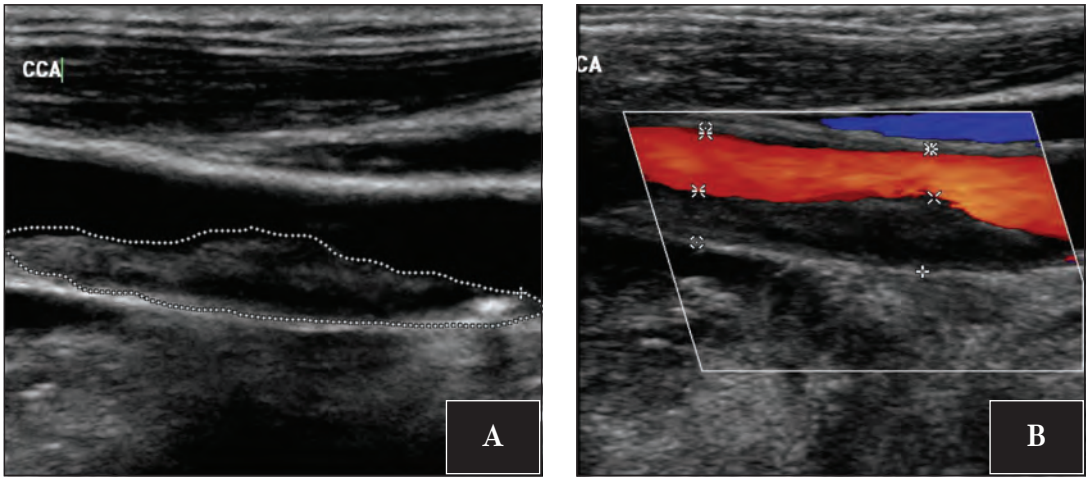
1. attēls. Karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas stabilas pangas duplekssonogrāfijas attēli 67 gadu vecam pacientam ar *a. cerebri media* infarktu. A – pelēkās skalas režīmā (*B-mode*), B – krāsu režīmā (*Color mode*).*

Duplex US images of stable plaque in the extracranial part of carotid artery for a 67 year old patient with acute MCA infarction.



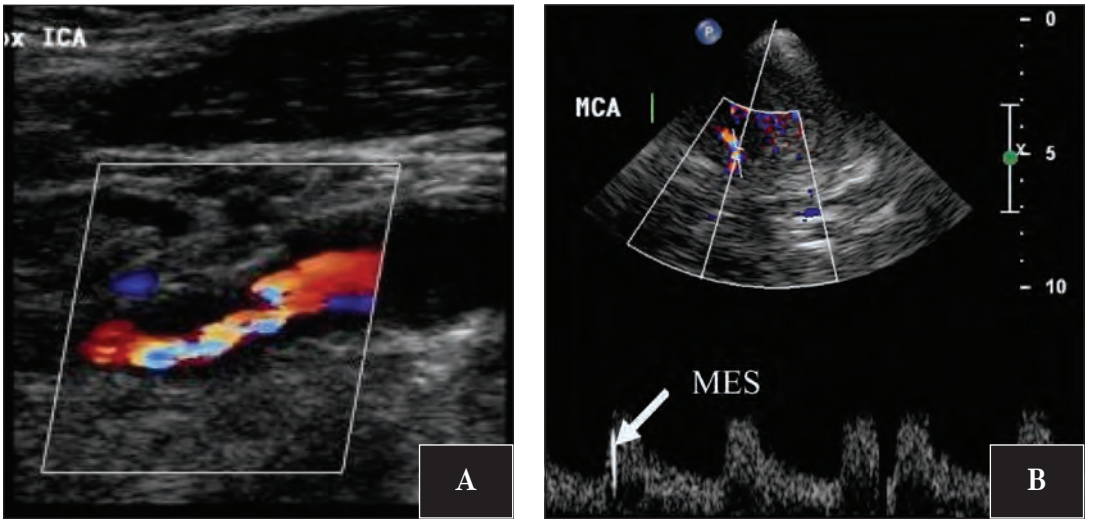
2. attēls. Karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas nestabilas aterosklerotiskas pangas duplekssonogrāfijas attēli 53 gadu vecam pacientam ar akūtu *a. cerebri media* infarktu. A – pelēkās skalas režīmā (*B-mode*), B – krāsu režīmā (*Color mode*).*

Duplex US images of unstable plaque in the extracranial part of carotid artery for a 53 year old patient with acute MCA infarction.



3. attēls. A – kreisās karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas nestabilas aterosklerotiskas pangas duplekssonogrāfijas attēls 68 gadu vecam pacientam ar akūtu kreisās puses *a. cerebri media* infarktu;
B – transkraniālas krāsu kodētas duplekssonogrāfijas (TCCD) attēls ar mikroembola (MES) signālu 68 gadu vecam pacientam ar akūtu kreisās puses *a. cerebri media* infarktu.*

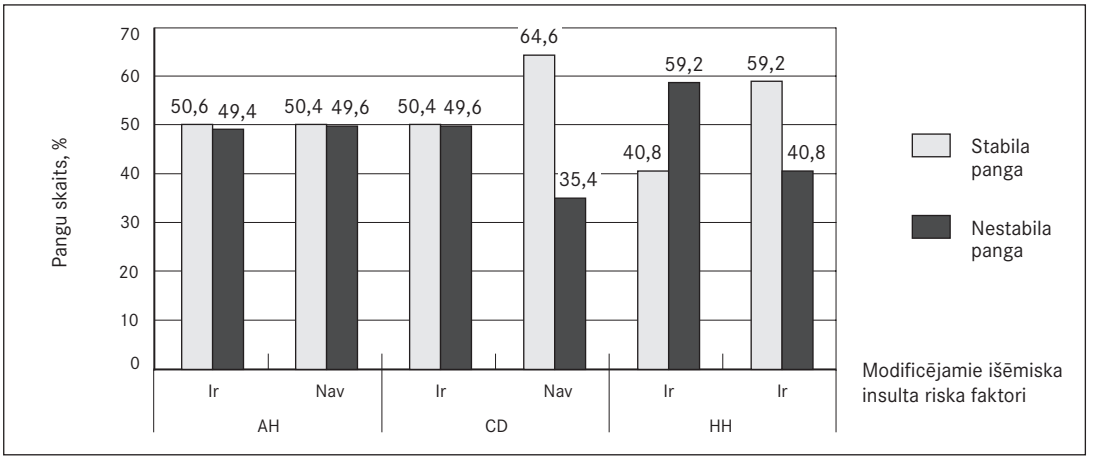
A – Duplex US image of left carotid artery with unstable plaque in a 68 year old patient with acute left side MCA infarction.
B – Transcranial color-coded duplex ultrasonography (TCCD) image with microembolic signal (MES) for a 68 year old patient with acute left side MCA infarction.



* 1.–3. attēls no RAKUS Klīnikas "Gaiļezers" Neiroangioloģijas centra duplekssonogrāfijas kabineta.

4. attēls. Karotīdās artērijas stabilo un nestabilo aterosklerotisko pangu skaits (%) pacientiem ar akūtu *a. cerebri media* infarktu saistībā ar arteriālo hipertensiju (AH), 2. tipa cukura diabētu (CD) un hiperholesterinēmiju (HH).

Number of stabule and unstable atherosclerotic plaque formations (%) in patients with MCA infarction connected to arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), and hypercholesterinaemia (HH).



Cukura diabēts kā neatkarīgs išēmiska insulta riska veicinātājs pacientiem ar akūtu *a. cerebri media* infarktu izpaudās tikai 75 gadījumos. Kā redzams 4. attēlā, cukura diabēta slimnieku apakšgrupā ar diagnosticētu cukura diabētu karotīdās artērijas aterosklerotiskas pangas nestabilitāte konstatēta par 14,6% biežāk nekā apakšgrupā bez cukura diabēta ($p < 0,001$). Apstiprinājās, ka pacientiem ar *a. cerebri media* infarktu ir pārliecinoša saistība starp cukura diabētu un karotīdās artērijas pangu nestabilitātes izveidošanos.

Hiperholesterinēmija diagnosticēta 130 pacientiem ar akūtu *a. cerebri media* infarktu, un šajā apakšgrupā karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas nestabilo pangu skaits ir par 9,2% lielāks ($p < 0,05$) nekā pacientiem bez hiperholesterinēmijas (sk. 4. att. HH). Hiperholesterinēmija, tāpat kā cukura diabēts, ir karotīdās artērijas aterosklerotisko pangu nestabilitātes attīstību veicinošs faktors.

Diskusija

Attīstoties precerebrālu un cerebrālu asinsvadu ultrasonogrāfisko izmeklējumu metodēm, radās jaunas iespējas neinvazīvi vizualizēt karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas sieniņas aterosklerotisku bojājumu. Tas nozīmīgi veicināja šīs artērijas endarterektomijas lietošanas paplašināšanos [8, 9, 44]. Neirosonoloģijas attīstības sākumposmā karotīdās artērijas aterosklerotiska bojājuma raksturojumam izvērtēti galvenokārt karotīdās artērijas sieniņas *intima-media* biezuma mērījumi [19, 45–53]. Uzskatīts, ka *intima-media* sabiezējums 1,0–1,5 mm norāda uz aterosklerotisku bojājumu. Veicot plašus pētījumus par karotīdās artērijas *intima-media* biezuma pārmaiņām saistībā ar pacientu vecumu un išēmiskiem smadzeņu asinsrites traucējumiem, netika apstiprināts klīnisks pamatojums šī rādītāja noteikšanai.

Nozīmīgi paaugstinoties ultrasonogrāfu kvalitātei, radās iespējas detalizēti izvērtēt karotīdās artērijas aterosklerotisku bojājumu, īpaši pangu stāvokli, un diagnosticēt to nestabilitāti. Tam ir svarīga loma aterotrombotiska išēmiska insulta patoģenēzes precizēšanā, adekvātas preventīvas medikamentozās un ķirurģiskās ārstēšanas indikāciju noteikšanā. Sastopami dažādi aterosklerotiskās pangas ultrasonoloģiskie (US) nestabilitātes raksturojuma veidi, tomēr klīniskajā neirovaskulārajā praksē ieviests pazīstamāko pētnieku izvirzītais US rādītāju komplekss, kas lietots šajā pētījumā [14, 20, 52].

Konstatēts, ka pacientiem ar akūtu *a. cerebri media* infarktu aterosklerotiskas nestabilas karotīdās artērijas pangas biežāk (par 26%) nekā stabilas pangas komplicējas ar klīniski nozīmīgu lūmena (> 50%) stenozi. Apsekotajiem pacientiem ar karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas nestabilu aterosklerotisku pangu 19% gadījumu ar TCCD metodi reģistrēti *a. cerebri media* arterioarteriālie mikroemboli, kas uzskatāmi par nozīmīgu patoģenētisko faktoru aterotrombotiska cerebrāla infarkta attīstībā. TCCD metodes nozīmīgumu mikroembolu reģistrēšanā cerebrālajās artērijās apliecina arī citu autoru pētījumi [15, 16, 23].

Pētot išēmiska insulta modificējamo riska faktoru ietekmi uz karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas aterosklerotisko pangu stabilitāti, konstatēts, ka visbiežāk (82,4% pacientu ar *a. cerebri media* infarktu) izpaudās arteriāla hipertensija, no tiem 2. un 3. pakāpes AH – 91,5% gadījumu. Arī citos pētījumos [27, 28, 29] lielākajai daļai (70–85%) pacientu ar išēmisku insultu konstatēta arteriāla hipertensija. Literatūrā neizdevās atrast tiešus datus par arteriālās hipertensijas ietekmi uz karotīdās artērijas aterosklerotiskās pangas stabilitātes rādītājiem. Veiktā pētījuma datu analīze apstiprināja, ka arteriāla hipertensija neatkarīgi no AH pakāpes neveicina karotīdās artērijas pangas nestabilitāti. Pacientu apakšgrupā ar arteriālu hipertensiju nestabilo pangu skaits bija tikai par 0,2% lielāks nekā apakšgrupā ar normālu asinsspiedienu.

Cukura diabēts, kas uzskatīts par nozīmīgu išēmiska insulta riska veicinātāju [31, 32, 36], pētījumā iekļauto *a. cerebri media* infarkta slimnieku grupā novērots tikai 18,8% gadījumu. Citu autoru dati apstiprina, ka dažādās valstīs išēmiska insulta slimnieku grupās cukura diabēta gadījumu skaits ir no 15% līdz 33% [33, 35, 36]. Tātad mūsu dati ir tuvāki citu autoru norādītajai 2. tipa cukura diabēta slimnieku skaita apakšējai robežai. Pētījumā iekļauto pacientu apakšgrupā ar *a. cerebri media* infarktu un cukura diabētu karotīdās artērijas nestabilo pangu skaits bija par 14,6% lielāks nekā apakšgrupā, kurā pacientiem nav cukura diabēta. Šie dati apliecina nelabvēlīgu 2. tipa cukura diabēta ietekmi uz karotīdās artērijas aterosklerotisku bojājumu, kas novērots arī citu autoru pētījumos [35, 46]. Novērotās likumsakarības ieteicams ņemt vērā, lemjot par indikācijām karotīdās artērijas aterosklerotiska bojājuma ķirurģiskai ārstēšanai pacientiem ar cukura diabētu.

Akūta *a. cerebri media* infarkta slimniekiem ar karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas aterosklerotiskām pangām hiperholesterinēmija konstatēta 32,7% gadījumu. Šis skaitlis ievērojami atšķiras citu autoru pētījumos – no 30 līdz 75% išēmiska insulta slimnieku. Pētot hiperholesterinēmijas saistību ar

karotīdās artērijas pangas stabilitātes rādītājiem, konstatēta tās negatīvā ietekme uz artērijas aterosklerotiskās pangas stabilitāti. Pacientu apakšgrupā ar hiperholesterinēmiju karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas nestabilo pangu bija par 9,2% vairāk nekā pacientiem ar normāliem holesterīna rādītājiem ($p < 0,05$). Hiperholesterinēmijas negatīvo ietekmi uz karotīdās artērijas aterosklerotisku bojājumu apstiprina arī daudzu citu pētījumu autori [37–40].

Secinājumi

1. Pacientiem ar akūtu aterotrombotisku *a. cerebri media* infarktu karotīdās artērijas ekstrakraniālajā daļā aterosklerotiskas stabilas pangas ir tikai par 1,0% biežāk nekā nestabilas pangas. Karotīdās artērijas nestabilas pangas kombinējas ar artērijas lūmena stenozi > 50% par 26% biežāk nekā stabilas pangas.
2. Akūta *a. cerebri media* infarkta slimniekiem ar karotīdās artērijas nestabilām pangām 19% gadījumu ar TCCD ekspresizmeklējumu reģistrēti mikroembolu signāli.
3. Pacientiem ar *a. cerebri media* infarktu un karotīdās artērijas ekstrakraniālās daļas aterosklerotiskām pangām 82,4% gadījumu konstatēta arteriāla hipertensija, biežāk 3. pakāpes, 18,8% pacientu bija 2. tipa cukura diabēts un 32,7% – hiperholesterinēmija.
4. Pacientu apakšgrupā ar hiperholesterinēmiju un īpaši ar 2. tipa cukura diabētu nozīmīgi biežāk (atbilstoši par 9,2% un 14,6%) konstatētas karotīdās artērijas nestabilas pangas, kas apstiprina šo modificējamo išēmiska insulta riska faktoru nelabvēlīgo ietekmi uz karotīdās artērijas aterosklerotisku pangu stabilitāti.
5. Apakšgrupās ar arteriālo hipertensiju un normālu asinsspiedienu pacientu skaits ar karotīdās artērijas nestabilām pangām procentuāli bija vienāds, kas neapstiprina arteriālās hipertensijas nelabvēlīgu ietekmi uz šīs artērijas pangu stabilitātes rādītājiem.

The Instability of Carotid Artery Atherosclerotic Plaques and Modifiable Risk Factors of Ischemic Stroke

Abstract

Background. Atherosclerosis, especially atherothrombosis in 65–75% of cases is the main cause of developing middle cerebral artery (MCA) infarction. The main characteristic of the process of atherothrombosis is plaque formations. The threat of cerebral infarction may possess different characteristics and incidence depending on the stability indicators of the plaque formations. Unstable plaque formations may be of varied forms in the cerebral infarction pathogenic mechanism. This involves significant thrombosis component forming risk, critical arterial stenosis / occlusion of the arterial lumen as well as the arterio-arterial embolism. Ultrasound examination methods play an important role in determining the diagnosis in patients with atherosclerotic unstable plaque formations in carotid artery. The varied ischemic stroke risk factor effect on the instability of plaque forming in the carotid artery has been insufficiently defined.

Aim of the study. To determine the effect of arterial hypertension (AH), type 2 diabetes mellitus (DM) and hypercholesterinaemia (HH) on the carotid artery in its extra-cranial part for plaque formation stability of US indicators for MCA territorial infarction patients.

Material and methods. Examinations were made on 398 patients with acute MCA infarction. Patients were aged 50–90, 205 females, 193 males. AH was found in 82.4% patients and from this group 53.4% were at the third stage of the disease, DM patients comprise 18.8% of the study group, HH was presented by 32.7%. The carotid artery in its extra-cranial part was examined with a high definition ultrasonic gray scale regimen in B mode, color-coded Doppler and Power Doppler imaging.

Results. The atherosclerotic plaque formation found in the arterial extra-cranial section in 201 cases was stable and thicker than 15 mm, with a smooth surface and a homogenous or hyperechoic structure (see Fig. 1, A and B). The stenosis of the arterial lumen < 50% was seen in 87% patients, whereas > 50% was seen in only 13% of patients.

In contrast, unstable plaque formations with an irregular surface area, at various stages of ulceration, and with a heterogeneous structure, mural thrombus and hyperechoic plaque with echoic structures (see Fig. 2, A and B) were observed in 197 patients. The stenosis of the arterial lumen < 50% was observed in 61% cases whereas > 50% was observed in only 39% of cases. In the unstable plaque formation group 19% of patients using the TCCD method had micro-embolus signals (see Fig. 3).

AH was manifested in 328 MCA infarction patients and only 70 of them had normal blood pressure. First stage hypertension was observed in 8.5% of patients, second stage hypertension was observed for 38.1% and third stage hypertension was observed for 53.4% of patients. The proportion between stable and unstable atherosclerotic plaque formations in the carotid artery was the same for both the patients that displayed AH and those who did not. In the patient subgroup with arterial hypertension only 0.6% of cases the plaque formations were stable; in the subgroup with normal tension the number was even less, 0.4% (see Fig. 4 AH). Therefore, patients with acute MCA infarction had no correlation between arterial hypertension and carotid artery plaque formation instability indicators irrespective of their stage of AH.

Diabetes as an independent ischemic stroke risk facilitator for acute MCA infarction patients was manifested in only 75 cases. As seen in Picture 4, in the DM patient subgroup with diagnosed diabetes the instability of carotid arterial atherosclerotic plaque formations was observed 14.6% more frequently than in the subgroup without diabetes ($p < 0.001$). It has been acknowledged that patients with MCA infarction have a significant connection to both diabetes and developing unstable plaque formations in the carotid artery.

Hypercholesterinaemia was diagnosed in 130 acute MCA infarction patients. In this subgroup, the extra-cranial section of the carotid artery had an unstable plaque formation count by 9.2% more frequently ($p < 0.05$) than in patients without HH (see Fig. 4 HH). Hypercholesterianaemia as well as DM are contributing factors in the development of unstable atherosclerotic plaque formations in the carotid artery.

Conclusion. The patient subgroup with HH and especially with Type 2 Diabetes Mellitus had a much greater frequency of unstable plaque formations in the carotid artery (9.2% and 14.6%, respectively) which confirms the unfavorable effect of modified ischemic stroke risk factor on the stability of atherosclerotic plaque formations in the carotid artery.

In the subgroups with arterial hypertension and normal blood pressure the percentage of patients with unstable plaque formations in the carotid artery turned out to be the same, which failed to confirm the unfavorable effect of arterial hypertension on the indicators of arterial plaque formation stability.

Literatūra

1. Adams H. P. Jr, del Zoppo G., Alberts M. J., et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke; a guideline from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists // Stroke, 2007; 38: 1655–1711.
2. Adams H. P., Bendixen B. H., Kapelle L. J. Classification of subtype of acute ischemic stroke // Stroke, 1993; 24: 35–41.
3. Rovira A., Grive E., Rovira A., Alvarez-Sabin J. Distribution territories and causative mechanisms of ischemic stroke // Eur Radiol, 2005; 15: 416–426.
4. Bamford J., Sandercock P., Dennis M. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction // Lancet, 1991; 337: 1521–1526.
5. Tatu L., Moulin T., Bogousslavsky J., Duvemoy H. Arterial territories of the human bramin: cerebral hemisheres // Neurology, 1998; 50: 1699–1708.

6. Warlow C. P., Dennis M. S., Gijn J., et al. Stroke: A practical guide to management. – 2nd ed. – Blackwell Science, 2001. – Pp. 223–300.
7. Baumgartner R. W. Transcranial color-coded duplex sonography // Journal of Neurology, 1999; 246: 637–647.
8. Yadav J. S., Wholey M. H., Kuntz R. E., et al. For the stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy investigators. Protected carotid stenting versus endarterectomy in high risk patients // N Engl J Med, 2004; 351: 1493–1501.
9. Kappelle L. J., Eliasziv M., Fox A. J., et al. Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery: the North american symptomatic Carotid Endarterectomy Trial // Stroke, 1999; 30: 282–286.
10. Mayberg M. R., Wilson S. E., Yatsu F., et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis: Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group // JAMA, 1991; 266: 3289–3294.
11. Jordan W. D. Jr, Voellinger D. C., Fisher W. S., et al. A comparison of carotid angioplasty with stenting versus endarterectomy with regional anesthesia // J Vasc Surg, 1998; 28: 397–402.
12. Rothwell P. M., Eliasziw M., Gutnikov S. A., et al. Carotid endarterectomy trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery // Lancet, 2004; 363: 915–924.
13. Mozes G., Sullivan T. M., Torres-Russotto D. R., et al. Carotid endarterectomy in SAPPHIRE-eligible high-risk patients: implications for selecting patients for carotid angioplasty and stenting // J Vasc Surg, 2004; 39: 958–965.
14. Gomez C. R. Carotid plaque morphology and risk for stroke // Stroke, 1989; 24: 25–9.
15. Siebler M., Sitzer M. Cerebral microembolism in symptomatic an asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis // Neurology, 1994; 44: 615–618.
16. Sitzer M., Siebler M. Carotid plaque ulceration and lumen trombus are the main sources of cerebral microemboli // Cardiovasc Dis, 1994; 4: 20.
17. Widder B. Morphologische und dopplersonographische Kriterien zur bestimung von Stenosierungsgraden an der A. carotis interna // Ultraschall in med, 1986; 7: 70–5.
18. Carpenter J. P., Lexa F. J., Davis J. T. Determination of duplex Doppler ultrasound criteria appropriate to the North American Symptomatic carotid Endarterectomy Trial // Stroke, 1996; 27: 695–9.
19. Bots M. L., Evans G. W., Riley W. A., Grobee D. E. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies // Stroke, 2003; 34: 2985–2994.
20. Denzel C., Balzer K., Müller K. M., et al. Relative value of normalized sonographic in vitro analysis of atherosclerotic plaques of internal carotid artery // Stroke, 2003; 34: 1901–1906.
21. Ringelstein E. B., Droste D. W., Babikian V. L., et al. Consensus on microembolic detection by TCD. International Consensus Group on Microembolic Detection // Stroke, 1998, 29: 725–729.
22. Markus H. S., MacKinnon A. Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis // Stroke, 2005; 36: 971–975.
23. Spencer M. P., et al. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography // Stroke, 1990; 21: 415–23.
24. Baumgartner R. W. Handbook on Neurovascular Ultrasound, 2006.
25. Lawes C. M. M., Bennett D. A., Feigin V. L., Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews // Stroke, 2004; 35: 776–785.
26. Adams H. P. Jr, Bendixen B. H., Kappelle L. J., et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke, 1993; 24: 35–41.
27. Hajat C., Dundas R., Stewart J. A., et al. Cerebrovascular risk factors and stroke subtypes: differences between ethnic groups // Stroke, 2001; 32: 37–42.
28. Rodgers A., MacMahon S., Gamble G., et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease: the United Kingdom Transient Ischemic Attack Collaborative Group // BMJ, 1996; 313: 147
29. The Third Report of the National Cholesterol Education program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of Hight Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III) // US National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, 2001; Publication No 01–3670.
30. Karapanayiotides T., Piechowski-Jozwiak B., van Melle G., et al. Stroke patterns, etiology and prognosis in patients with diabetes mellitus // Neurology, 2004; 62: 1558–1562.
31. Megherbi S. E., Milan C., Minier D., et al. Forth European BIOMED Study of stroke Care Group. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project // Stroke, 2003; 34: 688–694.

32. Manson J. E., Colditz G. A., Stampfer M. J., et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women // Arch Intern Med, 1991; 151: 1141–1147.
33. Genuth S., Eastman R., Kahn R., et al. for the American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study // Diabetes Care, 2003; 26 (suppl 1): S28–S32.
34. Tumilehto J., Rastenyte D. Diabetes and glucose intolerance as a risk factors for stroke // J Cardiovasc Risk, 1999; 6: 241–249.
35. Hillen T., Coshall C., Tilling K., et al. for the South London Stroke Register. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register // Stroke, 2003; 34: 1457–1463.
36. Grundy S. M., Cleeman J. I., Merz C. N., et al. For the National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // Circulation, 2004; 110: 227–239.
37. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahann A. S., et al. for SPARCL Investigators. Design and baseline characteristics of the Stroke Prevention by aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) study // Cerebrovasc Dis, 2003; 16: 389–395.
38. Amarenco P., Labreuche J., Lavallee P., Touboul P. J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis // Stroke, 2004; 35: 2902–2909.
39. Collins R., Armitage J., Parish S., et al. for the Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions // Lancet, 2004; 363: 757–767.
40. Gorelick P. B. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review // Stroke, 2002; 33: 862–875.
41. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. S., et al. for the SPARCL Investigators. Design and baseline characteristics of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study // Cerebrovasc Dis, 2003; 16: 389–395.
42. Sandercock P. Statins for stroke prevention? // Lancet, 2001; 357: 1548–1549.
43. Sacco R. L., Adams R., Alberts G., et al. American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy on Neurology affirms the value of this guideline // Stroke, 2006; 37: 577–617.
44. Allendoerfer J., Goertler M., von Reutern G. Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischemic stroke: a prospective multicentre study // Lancet Neurology, 2005; 5: 835–840.
45. Grobbee D. E., Bots M. L. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis // J Intren Med, 1994; 236: 567–573.
46. Lorenz M., Kegler S., Steinmetz H., et al. Carotid intima-media thickning indicates a higher vascular risk across a wide age range // Stroke, 2006; 1: 87–92.
47. Markus R., Mach W., Azen S., Hodis H. Influence of lifstyle modifications on atherosclerosis progression determined by ultra-sonographic change in the common carotid intima-media thickness // Amer J Clin Nutr, 1997; 65: 1000–1004.
48. Nagai Y., Kitagawa K., Yamagami H., et al. Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes // Ultrasound Med Biol, 2002; 28: 1239–1243.
49. Salonen R., Salonen J. T. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: A population-based ultrasonography study // Atherosclerosis,1990; 81: 33–40.
50. Spence D. Measurement of intima-media thickness vs. Carotid plaque; use in patients care, genetic research and evaluation of the new therapies // Stroke, 2006; 11, 217–221.
51. Tsivgoulis G., Vemmos K., Papamichael Ch., Sengos K. Common carotid artery intima-media thickness and the risk of stroke recurrence // Stroke, 2006; 7: 1913–1916.
52. Bots M., Hoes A., Koudstaal P., et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and miocardial infarction; The Rotterdam Study // Circulation, 1997; 96: 1432–1437.
53. Weinberg J. Atherosclerotic plaques of the carotid artery bifurcation // J Ultrasound Med, 1987; 6: 363–6.

Klīniskais pankreātiskais indekss un EORTC QLQ-C30 pacientiem ar hronisku pankreatītu

Larisa Umnova [1], *Grigorijs Orļikovs* [1], *Jūlija Voicehovska* [1], *Vija Voltnere* [2]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija*
[2] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*

Kopsavilkums

Lai izvērtētu hroniska pankreatīta (HP) klīniskās gaitas smagumu, autori izstrādāja jaunu metodi – klīnisko pankreātisko indeksu (KPI). KPI ir summārais kvantitatīvais rādītājs, kas balstās uz HP pazīmju (operāciju skaits HP dēļ, ambulatorās ārstēšanas efektivitāte, stacionāro ārstēšanas kursu skaits HP dēļ anamnēzē, ķermeņa svara zudums, sāpju intensitāte, steatorejas pakāpe, defekāciju skaits diennaktī, citas dispeptiskās sūdzības, glikozes tolerance) formalizēšanas. KPI nosaka ārsts, izmantojot anamnēzes un objektīvās izmeklēšanas datus. KPI atspoguļo ārsta viedokli par HP klīniskās gaitas smagumu. Jo smagāka ir HP gaita, jo augstāks ir KPI. EORTC C-30 anketas dzīves kvalitātes izvērtēšanai lieto HP pētījumos, jo dzīves kvalitātes novērtēšana ir patstāvīga un no ārsta viedokļa neatkarīga pacienta stāvokļa novērtēšanas metode.

Darba mērķis ir noskaidrot saistību starp KPI pacientiem ar HP, izvērtējot HP klīniskās gaitas smagumu, un EORTC C-30 rādītājiem pacientiem ar HP paasinājumu.

Materiāls un metodes. 22 pacientiem ar verificēta HP paasinājumu tika salīdzināti KPI rādītāji un dzīves kvalitātes rādītāji pēc EORTC QLQ-C30.

Rezultāti. Pacientiem ar HP paasinājumu tika konstatēta statistiski ticama negatīva korelācija starp summāro KPI un dzīves kvalitātes rādītāju, kā arī pacienta subjektīvu savas veselības novērtējumu ($r = -0{,}432$, $p < 0{,}05$) pēc EORTC QLQ-C30.

Secinājumi. KPI un EORTC QLQ-C30 rādītāji pacientiem ar HP paasinājumu ir saistīti un līdzīgi atspoguļo HP klīniskās gaitas smagumu.

Atslēgvārdi: hronisks pankreatīts, klīniskais pankreātiskais indekss, dzīves kvalitāte.

Ievads

Ārstējot pacientus ar hronisku pankreatītu (HP), ir svarīgi novērtēt slimības gaitas smagumu, jo tas nosaka ārstēšanas taktiku un stratēģiju. 2007. gadā autori izstrādāja un piedāvāja jaunu, alternatīvu HP klīniskās gaitas smaguma novērtēšanas kvantitatīvo rādītāju – klīnisko pankreātisko indeksu (KPI) [*Орликов*, 2007]. KPI balstās uz HP gaitas smaguma kritēriju formalizēšanas. KPI nosaka ārsts, izmantojot anamnēzes un objektīvās izmeklēšanas datus. KPI ietvaros novērtē un summē tādas HP smaguma pazīmes kā operāciju skaitu HP dēļ anamnēzē, stacionārās ārstēšanas kursu skaitu HP paasinājumu dēļ, svara zudumu, sāpju intensitāti, steatorejas pakāpi, diennakts defekāciju skaitu, citas dispeptiskās sūdzības, glikozes tolerances traucējumus. Jo augstāks ir KPI, jo smagāka ir HP gaita. Maksimālais KPI novērtējums ir 25 balles (sk. 1. tab.). Atkarībā no punktu skaita, HP klīniskās gaitas smagumu novērtē

šādi: viegla – 6–8 punkti, vidēji smaga – 9–15 punkti, smaga – 16–25 punkti. Kopumā KPI atspoguļo ārsta viedokli par HP gaitas smagumu.

1. tabula. Hroniska pankreatīta klīniskās gaitas smaguma novērtēšanas kritēriji.
Evaluation criteria of the severity of the clinical course of chronic pancreatitis.

Nr. p. k.	Pazīme	Pazīmju novērtējums punktos
1.	Operāciju skaits hroniska pankreatīta komplikāciju dēļ anamnēzē	Nebija – 0, viena – 1, divas – 2, trīs un vairāk – 3
2.	Ambulatorās ārstēšanas efektivitāte	Efektīva – 0, neefektīva – 2
3.	Hroniska pankreatīta stacionāro ārstēšanas kursu skaits anamnēzē	Nebija – 0, vienu reizi – 1, divas reizes – 2, trīs reizes un vairāk – 3
4.	Svara zudums, kg	0 kg – 0, līdz 3 kg – 1, 3–5 kg – 2, 5 kg – 3
5.	Sāpju intensitāte pēc VAS (*Visual Analogue Scale*)	Nav – 0, vājas – 1, mērenas – 2, intensīvas – 3
6.	Steatorejas pakāpe	0 vai + – 0, ++ – 1, +++ – 2, ++++ un vairāk – 3
7.	Vidējais defekāciju skaits diennaktī	0 reizes – 0, vienu reizi – 1, divas reizes – 2, trīs reizes un vairāk – 3
8.	Citas dispeptiskas sūdzības (vēdera uzpūšanās, urkšķēšana / skalošanās, slikta dūša, diskomforts pēc ēšanas)	Nav – 0, viena – 1, divas – 2, trīs un vairāk – 3
9.	Glikozes tolerance	Saglabāta – 0, traucēta – 1, cukura diabēts – 2

Pašlaik klīniskajā praksē izmanto *Ranson* un *APACHE-II* kritērijus akūta pankreatīta gaitas novērtēšanai, šie kritēriji balstās uz akūta pankreatīta klīniskajiem simptomiem un laboratoriskajiem rādītājiem [*Goldberg*, 1993]. Tagad ir zināmas dažādas HP klasifikācijas – *Marseille-Rome* klasifikācija [*Sarles, et al.*, 1988], *Zurih* klasifikācija [*Amman*, 1997], *Cambridge* klasifikācija [*Sarner, Cotton*, 1984], Japānas Aizkuņģa dziedzera biedrības klasifikācija [*Homma, et al.*, 1997], *TIGAR-O* klasifikācija [*Etemad, Whitcomb*, 2001]. Viens no minēto HP klasifikāciju trūkumiem ir tas, ka šajās klasifikācijās nav slimības klīniskās gaitas novērtējuma. Izņēmums – *Marseille-Rome* klasifikācija, kur ir mēģināts to darīt, taču daži pētnieki uzskata, ka HP *Marseille-Rome* klasifikācija ir novecojusi, ņemot vērā jaunus datus par HP patofizioloģiju un klīnisko gaitu [*Uomo*, 2002]. Šīm klasifikācijām ir arī citi būtiski trūkumi – tajās uzmanība pārsvarā ir vērsta uz aizkuņģa dziedzera struktūras aprakstu, nav skaidras pazīmju gradācijas u. c. Agrīnās HP stadijās bieži vēl nav iespējams konstatēt aizkuņģa dziedzera (AD) struktūras pārmaiņas, kā arī AD eksokrīnās un endokrīnās mazspējas pazīmes, līdz ar to, izmantojot šīs klasifikācijas, nevar izvērtēt HP klīniskās gaitas smagumu. KPI lietošana klīniskajā praksē dod iespēju izvērtēt HP klīniskās gaitas smagumu, balstoties uz pacienta anamnēzes datiem un objektīvo izmeklējumu rezultātiem. KPI ir objektīva, lēta un ērta metode HP klīniskās gaitas novērtēšanai. KPI aprēķināšana nav laikietilpīga. Mūsu pētījumā pirmo reizi mēģināts izmantot KPI, lai novērtētu HP klīniskās gaitas smagumu pacientiem ar HP paasinājumu.

Pēdējos gadu desmitos daudzi pētījumi veltīti dzīves kvalitātes (DK) novērtēšanas un interpretācijas programmām. DK novērtēšanas programmu lietošana ir universāla metode, lai noteiktu pacienta pamatfunkcijas: fizisko, psiholoģisko, emocionālo un sociālo. Integrālā DK novērtēšana dod iespēju pārveidot pacienta subjektīvo viedokli par savu veselību objektīvā informācijā. DK novērtēšana ir patstāvīga pacienta stāvokļa novērtēšanas metode, tā nav atkarīga no ārsta viedokļa. Pētījumos pierādīts, ka DK aptaujas lapas ir vienkāršas un ērtas lietošanā [*Pezzilli*, 2006; *Fitzimmons*, 2005]. DK novērtēšanas programmām ir dažādi uzdevumi. Pirmkārt, DK novērtēšanas aptaujas lapas dod iespēju novērot slimības gaitu, izvērtēt ārstēšanas efektu, priekšrocības un trūkumus. Pierādīts, ka, jo augstāka DK, jo labāka slimības

prognoze. Otrkārt, DK novērtēšanas programmas dod iespēju izvērtēt cilvēka darba, komunikācijas un pašapkalpošanās spējas. Treškārt, izmantojot DK novērtēšanas programmas, var samazināt ārstēšanas izmaksas, jo tās palīdz atrast optimālo ārstēšanas metodi.

DK novērtēšanas programmas lieto ne tikai hroniska pankreatīta (HP) pētījumos, bet arī hroniska pankreatīta ārstēšanā, jo šī hroniskā slimība neatlaidīgi progresē, paaugstina aizkuņģa dziedzera (AD) vēža risku un var izraisīt agrīnu invaliditāti. HP noris uz DK pasliktināšanās fona, jo pacienti bieži cieš sāpes, ir spiesti mainīt ierasto dzīvesveidu, zaudē darbaspējas [*Pezzilli*, 2006]. Turklāt DK samazināšanās jaunākiem pacientiem ir izteiktāka, salīdzinot ar gados vecākiem pacientiem. Tas izraisa ekonomiskas sekas sabiedrībā. Pēdējos gados, lai izvērtētu DK pacientiem ar HP, lieto dažādas programmas – SF-36 (*Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey*), EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – C-30*), EORTC QLQ-PAN26 (*Quality of Life Questionnaire pancreatic cancer module*). Pēdējos gados ir pieejama DK aptaujas lapas HP slimniekiem EORTC QLQ-PAN28. Veikti klīniskie pētījumi, lai noskaidrotu labāku DK novērtēšanas programmu HP gadījumā. Pētījumu rezultāti rāda, ka, lai arī QLQ-C30 un tās variants QLQ-PAN26 tika izstrādāti onkoloģisko slimnieku DK novērtēšanai [*Fitzimmons*, 2005; *Pezzilli*, 2005], šīs anketas var lietot DK novērtēšanai pacientiem ar HP [*Fitzimmons*, 2005], jo HP un AD vēzim var būt līdzīgi simptomi (sāpes, apetītes un ķermeņa svara samazināšanās), komplikācijas un ārstēšanas metodes. Daži autori iesaka rutīnu DK anketu lietošanu pacientiem ar HP, lai atlasītu tos pacientus, kuriem ir nepieciešama intensīvāka ārstēšana. DK novērtēšana pacientiem ar HP ir būtisks papildinājums tradicionālām pacientu stāvokļa izvērtēšanas metodēm, kaut arī neaizvieto tās.

Ņemot vērā, ka KPI un EORTC C-30 ir atšķirīgas patstāvīgas, objektīvas HP pacientu stāvokļa smaguma izvērtēšanas metodes, mēģinājām pētīt, vai KPI, ko aprēķina ārsts, izmantojot objektīvos datus, un EORTC QLQ-C30, kas balstīts uz pacienta subjektīvā viedokļa par savu veselību, līdzīgi atspoguļo pacienta stāvokļa smagumu HP gadījumā.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis bija noskaidrot saistību starp klīnisko pankreātisko indeksu pacientiem ar HP, izvērtējot HP klīniskās gaitas smagumu, un EORTC C-30 rādītājiem pacientiem ar HP paasinājumu.

Materiāls un metodes

Pētījums ir veikts, iesaistot Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas ambulatorās daļas pacientus ar HP paasinājumu. Kopā izmeklēti 22 pacienti ar verificētu HP paasinājuma fāzē, kuram nebija nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar žultsakmeņu slimību, kuņģa čūlu (tai skaitā pēc kuņģa operācijas), ar ļaundabīgām un psihiskām slimībām, ar aknu un nieru slimībām, ar akūtu miokarda infarktu un smagu sirds mazspēju. HP diagnoze tika pierādīta, ņemot vērā raksturīgās klīniskās pazīmes, vēdera dobuma ultrasonoskopijas un / vai datortomogrāfijas datus, kas atstiprina AD struktūras pārmaiņas (AD galviņas struktūras un izmēru pārmaiņas, pankreātiskā vada paplašināšanās, kalcināti, pseidocistas un citas pazīmes) [*Goldberg*, 1993]. Pētījumā tika iekļautas 9 sievietes vecumā no 54 līdz 77 gadiem un 13 vīrieši vecumā no 33 līdz 73 gadiem. Kopējais slimības ilgums sievietēm bija no 15 līdz 216 mēnešiem, vīriešiem – no 13 līdz 360 mēnešiem.

Visiem pacientiem ar HP paasinājumu, lai izvērtētu DK, tika izmantota EORTC QLQ-C30 aptaujas lapa. Izmantojot šo anketu, tika izvērtēta pacienta fiziskā, emocionālā, kognitīvā, sociālā un lomu funkcionēšana, kā arī tādi simptomi kā nespēks, slikta dūša, sāpes, elpas trūkums, bezmiegs, apetītes samazināšanās, aizcietējumi un caureja. EORTC QLQ-C30 anketā pacients izvērtēja savu veselības stāvokli (VS) un DK. EORTC QLQ-C30 aptaujas lapā bija 30 vienkārši jautājumi, katram bija 4 atbilžu varianti. Jo sliktāk pacients novērtēja savu funkcionēšanu, jo zemāks bija attiecīgais rādītājs, un, jo izteiktāki bija simptomi, jo augstāks bija attiecīgais rādītājs. Novērtējot savu veselības stāvokli un DK, pacients izvēlējās vienu no

7 iespējamiem atbilžu variantiem, turklāt augstāks rādītājs liecināja par labāku veselību un DK. Uz visiem EORTC QLQ-C30 anketas jautājumiem pacienti atbildēja patstāvīgi, bez ārsta vai citas personas palīdzības.

Visiem pacientiem ar HP paasinājumu ārsts aprēķināja KPI, atspoguļojot rezultātus uzskaites veidlapās saskaņā ar KPI kritērijiem (sk. 1. tab.). 11 pētījuma pacientiem slimības gaita bija viegla, 9 pacientiem – vidēji smaga, 2 pacientiem – smaga.

Iegūto datu statistiskā apstrāde veikta, izmantojot korelācijas analīzes metodi (Pīrsona korelācijas koeficients), kur $p < 0,05$ uzskatīts par statistiski ticamu. Datu apstrādē izmantota statistisku programmu pakete SPSS (14.0 versija).

Rezultāti

Pētījuma rezultātos, kas ir atspoguļoti 2. tabulā, redzama statistiski ticama negatīva korelācija starp svara zudumu pēc KPI un apetītes trūkumu, aizcietējumiem un caureju pēc EORTC C-30, kas liecina par to, ka pētījuma dalībniekiem apetītes samazināšanās, aizcietējumi un caureja neveicināja svara zudumu, bet, jo lielāks bija svara zudums, jo sliktāka bija VS un DK. Sāpju intensitāte pēc KPI statistiski ticami negatīvi korelēja ar apetītes zudumu un aizcietējumiem, kā arī statistiski ticami korelēja ar emocionālo funkcionēšanu pēc EORTC C-30. Tas liecina par to, ka sāpes neveicināja uztraukumu, sasprindzinājumu, sakaitinājumu un nomākumu. Iespējams, tas ir saistīts ar to, ka pacienti nepietiekami precīzi atbildēja uz EORTC C-30 jautājumiem vai arī pacienti ar lielu slimības stāžu bija pieraduši pie ilgstošām sāpēm. Pacienti ar nelielu slimības stāžu vairāk cieta sāpes. Pacientiem ar intensīvākām sāpēm apetītes trūkums nebija izteiktāks, kas, iespējams, ir saistīts ar to, ka pacienti ar izteiktākām sāpēm izvairās no ēšanas, jo tas var provocēt sāpju lēkmi, bet apetīte šiem pacientiem ir saglabāta. Pacientiem ar vājākām sāpēm apetītes trūkums bija izteiktāks, iespējams, tam ir citi iemesli, ko autori plāno pētīt turpmāk. Sāpju intensitātes negatīva korelācija pēc KPI ar aizcietējumiem pēc EORTC C-30 ir likumsakarīga pacientiem ar HP, jo šīs slimības paasinājumam ir vairāk raksturīga caureja.

2. tabula. Korelācijas koeficienti (r) starp klīniskā pankreātiskā indeksa (KPI) un dzīves kvalitātes (EORTC QLQ-C30) rādītājiem pacientiem ar hronisku pankreatītu (HP).

Correlation coefficient (r) between the Clinical Pancreatic Index and life quality (EORTC QLQ-C30) in patients with chronic pancreatitis exacerbation.

EORTC QLQ-C30 rādītāji	KPI				
	Svara zudums	Sāpju intensitāte pēc VAS	Steatorejas pakāpe	Glikozes tolerance	Summārais KPI
Apetītes trūkums	–0,485*	–0,706**			–0,535*
Nespēks				0,423*	
Bezmiegs				0,571**	
Elpas trūkums				0,885**	
Aizcietējumi	–0,467*	–0,455*			–0,499*
Caureja	–0,512*				
Slikta dūša			0,516*		
Emocionālā funkcionēšana		0,463*			
VS un DK	–0,477*				–0,432*

* $p < 0,05$.
** $p < 0,01$.

Konstatēta statistiski ticama pozitīva korelācija starp steatorejas pakāpi pēc KPI un sliktu dūšu pēc EORTC C-30 likumsakarīga pacientiem ar HP, jo AD eksokrīnās mazspējas dēļ zarnu baktērijas metabolizē nesagremotu barību, izdalot toksiskos produktus, kas veicina sliktu dūšu. Pētījuma rezultāti liecina par statistiski ticamu pozitīvu korelāciju starp glikozes intoleranci pēc KPI un tādu HP simptomu izpausmes intensitāti pēc EORTC C-30 kā nespēks, bezmiegs un elpas trūkums. Nespēka, bezmiega un elpas trūkuma izpausmes bija maksimāli izteiktas pacientiem ar cukura diabētu, kas likumsakarīgi atspoguļo šīs slimības klīnisko ainu un komplikācijas.

Pacientiem ar HP paasinājumu konstatēta negatīva korelācija starp summārajām KPI un VS, DK pēc EORTC, jo sliktāks bija pacientu VS un DK novērtējums pēc EORTC QLQ-C30. Tas norāda uz to, ka KPI un EORTC QLQ-C30 kopumā līdzīgi atspoguļo HP klīniskās gaitas smagumu.

Diskusija

HP klīniskās gaitas smaguma novērtēšanas problēmas un jautājumi joprojām ir aktuāli. Mūsu pētījuma rezultāti liecina, ka KPI ir objektīva, ērta un droša HP klīniskās gaitas smaguma novērtēšanas metode. Dažiem KPI rādītājiem nav lielas rādītāju dažādības, tāpēc nav iespējams noteikt šo KPI rādītāju korelāciju ar EORTC QLQ-C30 rādītājiem. Turpmāk autori plāno pētīt KPI lietošanas iespējas HP paasinājuma ārstēšanas efektivitātes izvērtēšanai, aprēķinot KPI pacientiem ar HP paasinājumu pirms un vienu mēnesi pēc medikamentozās ārstēšanas uzsākšanas. Lai arī EORTC QLQ-C30 rekomendē izmantot, ārstējot pacientus ar HP [*Fizzimons*, 2005], iespējams, salīdzinot KPI un VS, DK rādītājus, labākus rezultātus var sasniegt, izmantojot speciāli HP izstrādātu EORTC QLQ-PAN28 aptaujas lapu, ko autori plāno darīt turpmāk.

Secinājumi

1. Summārā klīniskā pankreātiskā indeksa un dzīves kvalitātes, pacienta veselības stāvokļa pašvērtējums pēc EORTC QLQ-C30 rādītājiem pacientiem ar HP paasinājumu statistiski ticami negatīvi korelē, kas liecina par to, ka šie rādītāji ir saistīti un līdzīgi atspoguļo HP klīniskās gaitas smagumu.
2. Atsevišķas statistiski ticamas korelācijas starp KPI rādītājiem (tādiem kā svara zudums, sāpju intensitāte, steatorejas pakāpe, glikozes tolerance) un EORTC QLQ-30 rādītājiem (tādiem kā apetītes trūkums, nespēks, bezmiegs, elpas trūkums, aizcietējumi, caureja, slikta dūša un emocionālā funkcionēšana) norāda uz to, ka šie KPI un EORTC QLQ-30 rādītāji pacientiem ar HP ir saistīti. Nepieciešami turpmāki pētījumi, lai izskaidrotu dažu minēto korelāciju būtību.

Clinical Pancreatic Index and EORTC QLQ-C30 in Patients with Chronic Pancreatitis

Abstract

Summary. The Clinical Pancreatic Index (CPI) is a new examination method that was designed to evaluate the severity of the clinical course of chronic pancreatitis (CP). CPI is a summary index; it originates from the formalization of the CP clinical signs (number of surgeries due to CP, efficiency of the treatment, necessity in hospital treatment course, number of hospital treatments, weight loss, pain severity, steatorrhea degree, defecation rate, dyspepsia, glucose tolerance). CPI is assessed by the doctor. The past history and clinical examination data are considered. CPI reflects the clinical course of CP as the doctor evaluates it. CPI is as high as the CP course is severe. The life quality evaluation EORTC QLQ-C30 questionnaires are applied to study CP in clinical trials; life quality evaluation is an objective method of patient examination.

The goal of the trial. To study the intercorrelation between clinical pancreatic index in chronic pancreatitis patients when evaluating the severity of the chronic pancreatitis clinical course, and EORTC QLQ-C30 data in patients with chronic pancreatitis exacerbation.

Material and methods. Clinically confirmed CP exacerbation patients' CPI data and life quality data by EORTC QLQ-C30 questionnaire were compared and processed.

Results. We revealed a statistically verified negative correlation between total CPI and life quality data for patients with chronic pancreatitis exacerbation, as stated by patients self assessment using EORTC QLQ-C30 ($r = -0.432$, $p < 0.05$).

Conclusions. CPI and EORTC QLQ-C30 data intercorrelates and gives a similar reflection on the severity of the CP clinical course.

Keywords: chronic pancreatitis, clinical pancreatic index, quality of life.

Literatūra

1. Amman R. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: Summary of an international workshop on chronic pancreatitis // Pancreas, 1997; 14: 215–221.
2. Etemad B., Whitcomb D. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments // Gastroenterology, 2001; 120: 682–707.
3. Fitzimmons D., Kahl S., Butturini G., et al. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26 // Am J Gastroenterol, 2005; 100: 918–926.
4. Goldberg B. Textbook of abdominal ultrasound. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1993. – Pp. 173–193.
5. Homma T., Harada H., Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society // Pancreas, 1997; 15: 14–25.
6. Pezzilli R., Fantini L. Chronic pancreatitis: Assessing the Quality of Life // http://www.joplink.net/prev/200507/200507_news.pdf (sk. 14.04.2010.).
7. Pezzilli R., Bini L., Fantini L., et al. Quality of life in chronic pancretitis // World J Gastroenterol, 2006; 12(39): 6249–6251.
8. Sarles H., Adler G., Dani R., et al. The pancreatitis classification of Marseille-Rome // Scand J Gastroenterol, 1988; 24: 641–642.
9. Sarner M., Cotton P. B. Classification of pancreatitis // GUT, 1984; 25: 756–759.
10. Uomo G. How far are we from the most accurate classification system for chronic pancreatits // Pancreas, 2002; 3(3): 62–65.
11. Орликов Г. А., Плявиня И. А., Покротниекс Ю. Я., Селезнев Ю. В. Ультрасонографическая оценка тяжести течения хронического панкреатита. Панкреатический индекс // Тер. Архив, 2007; 2: 49–51.

Glioksalāzes II aktivitātes metodes izstrāde cukura diabēta komplikāciju molekulāro mehānismu pētījumiem

Ilze Konrāde, Elīna Škapare [1,2], Marina Makrecka [1,2], Laura Gulbe, Edgars Liepiņš [2], Aivars Lejnieks, Maija Dambrova [2]

Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija
[1] Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas fakultāte, Latvija
[2] Latvijas Organiskās sintēzes institūts, Farmaceitiskās farmakoloģijas laboratorija

Kopsavilkums

Cukura diabētam (CD) raksturīga iezīme ir hroniska hiperglikēmija, kas veicina neatgriezenisku neenzimātisku glikozes saistīšanos ar proteīniem un ir viens no būtiskiem CD vēlīno komplikāciju patoģenēzes mehānismiem. Glioksalāžu sistēmas enzīmi, glioksalāze I (EC 4.4.1.5., GLO I) un glioksalāze II (EC 3.1.2.6., GLO II), veido vienu no šūnas enzimātiskās aizsardzības sistēmām, kas pārvērš ļoti reaģēt spējīgos glikozes metabolītus, tajā skaitā metilglioksālu, netoksiskās molekulās, kas iesaistās šūnas normālajās metabolisma reakcijās. Domājams, ka pazemināta glioksalāžu enzīmu aktivitāte varētu kalpot par iespējamu marķieri CD vēlīno komplikāciju attīstībai. Līdz šim vairāk pētīta GLO I aktivitāte un tās saistība ar fizioloģiskām un patoloģiskām norisēm organismā.

Šī darba mērķis bija pētīt GLO I un GLO II salīdzinošās aktivitātes 1. un 2. tipa CD slimnieku, kā arī kontroles personu asins paraugos. Pētījumiem tika izvirzīti šādi eksperimentālie uzdevumi: optimizēt GLO II aktivitātes noteikšanas metodi izmantošanai eksperimentiem 96 lauciņu platītēs; izpētīt paraugu uzglabāšanas temperatūras ietekmi uz GLO II aktivitāti asins paraugos; kā arī, izmantojot izstrādāto metodi, noteikt 1. un 2. tipa CD slimnieku un kontroles personu paraugos GLO I un GLO II enzīmu aktivitāti un analizēt sakarības.

Šī darba rezultāti liecina, ka GLO I un GLO II aktivitātes korelācija novērojama tikai 2. tipa CD slimnieku paraugiem, līdz ar to turpmākajos pētījumos būtu jāveic abu GLO enzīmu aktivitātes mērījumi, kas ļautu labāk izprast un prognozēt kompleksas enzimātiskās detoksifikācijas mehānismu nozīmi CD vēlīno komplikāciju attīstībā.

Atslēgvārdi: glioksalāze I, glioksalāze II, cukura diabēts.

Ievads

Cukura diabēta (CD) raksturīgākā pazīme ir hroniska hiperglikēmija, kas ilgākā laika posmā saistīta ar specifisku audu bojājumu izveidošanos, kas rada skarto orgānu – nieru, acu, nervu, sirds un asinsvadu – disfunkciju vai mazspēju [*ADA Expert Committee*, 1997]. Patoloģisko pārmaiņu klīnisku manifestāciju pieņemts saukt par CD vēlīnajām komplikācijām. Tieši komplikācijas ir galvenais CD slimnieku invaliditātes, hospitalizāciju un nāves cēlonis.

Meklējot jaunus skaidrojumus CD vēlīno komplikāciju attīstībai molekulārā līmenī, radusies teorija par toksiskā metabolīta metilglioksāla veidošanos un tā enzimātisku neitralizēšanu ar glioksalāžu sistēmu [*Thornalley*, 1989]. Piemēram, ir uzskats, ka metilglioksāls varētu būt saistāms ar endoteliālās disfunkcijas rašanos [*Brouwers*, 2010], kā arī ar diabētiskas polineiropātijas izveidošanos jau robežhiperglikēmijas gadījumā [*Haslbeck*, 2005] un traucētu neirocītu integrāciju [*Schlotterer*, 2009]. Savukārt glioksalāžu sistēmu veido enzīmi glioksalāze I (GLO I) un glioksalāze II (GLO II), kas aizsargā organisma šūnas pret aciklisko α-oksoaldehīdu, īpaši metilglioksāla, izraisītiem bojājumiem [*Creighton*, 2001; *Thornalley*, 1989; *Thornalley*, 2008]. Uzskata, ka zemākai GLO aktivitātei varētu būt nozīme ne tikai CD vēlīno komplikāciju attīstībā [*Vander Jagt*, 2008], bet arī dažādu citu hronisku slimību gadījumā, piemēram, Alcheimera un citu neirodeģeneratīvo un psihiatrisko slimību gadījumā [*Grillo*, 2008; *Hambsch*, 2010; *Krautwald*, 2010], kataraktas [*Mailankot*, 2009], kā arī hroniskas nieru mazspējas attīstībā [*Thornalley*, 2009].

Līdz šim vairāk pētīta ir GLO I aktivitāte un tās saistība ar fizioloģiskām un patoloģiskām norisēm organismā, jo tieši GLO I nodrošina metilglioksāla detoksifikācijas reakcijas pirmo soli [*Thornalley*, 1989]. Tomēr, lai arī GLO II aktivitātei varētu būt nozīme enzimātiskajā dziļās glikācijas blakusproduktu detoksifikācijā, iepriekšējie pētījumi galvenokārt veltīti šī enzīma struktūras un katalizētās reakcijas mehānismu skaidrošanai [*Campos-Bermudez*, 2010; *Chen*, 2009; *Marasinghe*, 2005]. Tāpat nav noskaidrota iespējamā GLO I un GLO II aktivitātes korelācija CD slimniekiem, tādējādi nostiprinot GLO I kā būtiskāko marķieri enzimātiskajā detoksifikācijas sistēmā. Lai varētu salīdzināt GLO I un GLO II aktivitāti 1. un 2. tipa CD slimnieku un kontroles personu paraugos, bija nepieciešams izstrādāt standartizētu bioķīmisko mērījumu metodi, izmantojot 96 lauciņu platīti, līdzīgi kā GLO I aktivitātes noteikšanai [*Konrade*, 2007].

Darba mērķis

Darba mērķis bija pētīt GLO I un GLO II salīdzinošās aktivitātes 1. un 2. tipa CD slimnieku, kā arī kontroles personu asins paraugos. Pētījumiem tika izvirzīti šādi eksperimentālie uzdevumi:

1) optimizēt GLO II aktivitātes noteikšanas metodi izmantošanai eksperimentiem 96 lauciņu platītēs;
2) izpētīt paraugu uzglabāšanas temperatūras ietekmi uz GLO II aktivitāti asins paraugos;
3) izmantojot izstrādāto metodi, noteikt 1. un 2. tipa CD slimnieku un kontroles personu paraugos GLO I un GLO II enzīmu aktivitāti un analizēt sakarības.

Materiāls un metodes

Pētījumā iekļauti 18 pacienti ar 1. tipa CD un 22 pacienti ar pierādītu 2. tipa CD, kuri 2006.–2010. gadā ārstējās klīniskās slimnīcas "Gaiļezers" endokrinoloģijas nodaļā vai ambulatorajā daļā. Kontroles grupā iekļauti 11 cilvēki bez CD. Pētījuma atbilstību bioētikas normām ir apstiprinājusi Centrālā medicīnas ētikas komiteja (2006. gada 29. maija lēmums A-9). Visi pētījuma dalībnieki parakstīja informētas piekrišanas veidlapu.

GLO I aktivitāte asins paraugos tika noteikta, kā aprakstīts iepriekš [*Konrade*, 2007]. Īsumā – enzīma aktivitāte tika noteikta, mērot absorbcijas pieaugumu 5 minūšu laikā pie 240 nm. GLO I katalizētās reakcijas rezultātā no hemitioacetāla veidojas spektrofotometriski nosakāms reakcijas produkts – S-D-laktoilglutations. Lai nodrošinātu neenzimātisku hemitioacetāla veidošanos, 20 mM reducētā glutationa ūdens šķīdums tika inkubēts +37 °C, 15 min kopā ar ekvimolāru metilglioksāla daudzumu. Reakcijas maisījuma sastāvs 96 lauciņu platītē: 20 μl parauga un 180 μl reaģentu maisījuma (2 mM metilglioksāls, 2 mM reducētais glutations 50 mM Na_2HPO_4 buferšķīdumā pH = 6,67). GLO I aktivitāte tika aprēķināta, balstoties uz S-D-laktoilglutationa standartlīkni, un izteikta kā μmol S-D-laktoilglutationa, kas veidojušies 1 minūtes laikā 1 ml asins (U/ml).

GLO II aktivitāte tika noteikta, mērot absorbcijas samazinājumu 5 minūšu laikā pie 240 nm. Reakcijas gaitā S-D-laktoilglutations, GLO II substrāts, tiek hidrolizēts līdz reducētam glutationam un D-laktātam. Reakcijas maisījums sastāvēja no 20 μl parauga un 180 μl reaģentu maisījuma (0,5 mM S-D-laktoilglutations

50 mM Tris-HCl buferšķīdumā pH = 7,4). GLO II aktivitāte izteikta kā µmol S-D-laktoilglutationa, kas hidrolizējušies 1 minūtes laikā 1 ml asins (U/ml).

Dati attēloti kā vidējās vērtības ± SEM (vidējās vērtības standartkļūda). Datu apkopošanā un statistiskajā analīzē tika izmantota *Microsoft Excel 2002 for Windows* un *GraphPad Prism 3.0* programmnodrošinājums (*Graph Pad Inc.*, ASV). Rezultātu ticamība tika pārbaudīta ar t-testu, un rezultāti tika uzskatīti par ticamiem, ja p vērtība ir bijusi mazāka par 0,05. Divu pazīmju saistības analīzei izmantoja Pīrsona parametrisko korelāciju analīzi. Pētījumā pieņēma šādu korelācijas ciešuma klasifikāciju atkarībā no korelācijas koeficienta r lieluma: ja $r \leq 0{,}25$, tad korelācija vērtēta kā vāja. Gadījumus, kad $0{,}25 < r < 0{,}75$ vērtēja kā vidēju korelāciju, bet $r \geq 0{,}75$ – kā ciešu korelāciju.

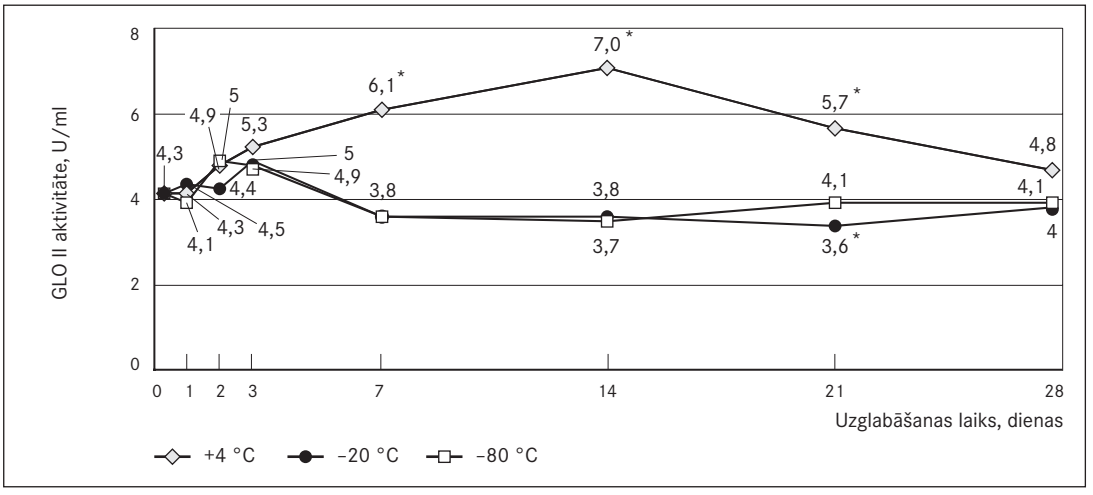
Rezultāti

Lai pielāgotu S-D-laktoilglutationa optimālo koncentrāciju reakcijas norisei 96 lauciņu platītē, tika noteikta enzīma katalizētās reakcijas ātruma atkarība no substrāta daudzuma. Cilvēku asins lizātam tika pievienots reakcijas maisījums ar dažādām S-D-laktoilglutationa koncentrācijām (0, 50, 100, 200, 500 un 1000 µM). Kā optimālā S-D-laktoilglutationa koncentrācija tika izvēlēta 500 µM, jo šādas substrāta koncentrācijas gadījumā enzīma katalizētās reakcijas ātrums bija 3,9 ± 0,8 µmol/min, kas ļāva nodrošināt tehniski precīzu un atkārtojamu eksperimenta norisi.

Lai standartizētu asins paraugu savākšanu un uzglabāšanu, 6 praktiski veseliem brīvprātīgajiem venozo asiņu paraugos 2 stundu laikā pēc to savākšanas tika noteikta GLO II aktivitāte. Eksperimenta sākumā vidējā GLO II aktivitāte asins paraugos bija 4,3 ± 0,7 U/ml. Katra pētījuma dalībnieka asins paraugu alikvotēja un līdz 4 nedēļām uzglabāja +4 °C, –20 °C un –80 °C temperatūrā, nosakot GLO II aktivitāti, attiecīgi, pēc 1 dienas, 2, 3, 7, 14, 21 un 28 dienām. Kā redzams 1. attēlā, pēc 3 dienām, uzglabājot paraugus +4 °C, –20 °C, –80 °C, tika konstatētas tikai nenozīmīgas enzīma aktivitātes pārmaiņas. Interesanti, ka, paraugus uzglabājot +4 °C, tika novērots enzīma aktivitātes pieaugums, kas statistiski ticams bija līdz 3. nedēļai, sākot ar 7. uzglabāšanas dienu (sk. 1. att.).

1. attēls. Glabāšanas temperatūras ietekme uz GLO II aktivitāti cilvēku asins paraugos. Attēloti vidējie rezultāti ± SEM (n = 6).

Effect of human blood sample storage temperature on GLO II activity. Data are displayed as mean ± SEM (n = 6).



* p < 0,05 salīdzinājumā ar aktivitāti eksperimenta sākumā "0" dienā / p < 0.05 compared to the activity at day 0 of the experiment.

Būtiskākais +4 °C temperatūrā uzglabāto paraugu aktivitātes pieaugums tika konstatēts 2. nedēļā, enzīma aktivitātei statistiski ticami palielinoties par 61% (7 ± 1 U/ml), bet eksperimenta beigās enzīma aktivitāte tomēr samazinājās līdz sākotnējam līmenim. Savukārt paraugos, kuri tika uzglabāti sasaldēti –20 °C un –80 °C temperatūrā, enzīma aktivitāte pēc divām nedēļām samazinājās par 13%, taču statistiski ticamu samazinājumu novēroja tikai 3. nedēļā, uzglabājot paraugus –20 °C. Eksperimenta beigās paraugos, kas uzglabāti –20 °C un –80 °C, GLO II aktivitāte samazinājās attiecīgi par 9% un 6%, tomēr šis enzīma aktivitātes samazinājums nebija statistiski ticams (sk. 1. att.). Turpmākiem enzīmu aktivitātes mērījumiem tika noteikts, ka paraugu analīzes jāveic trīs dienu laikā pēc to paņemšanas.

Izmantojot izstrādāto metodi, GLO I un GLO II aktivitāte tika noteikta 1. un 2. tipa CD slimnieku un kontroles grupas asins paraugos. Kā redzams 1. tabulā, GLO I aktivitāte kontroles grupā bija 8,9 ± 0,3 U/ml.

1. tabula. GLO I un GLO II aktivitātes salīdzinājums kontroles grupas un 1. un 2. tipa CD slimnieku asins paraugos. Attēloti vidējie rezultāti ± SEM.

GLO I un GLO II activities in blood samples of control group and type 1 and type 2 diabetes patients. Data are mean ± SEM.

Grupa	Skaits	Vecums (gadi)	GLO I aktivitāte (U/ml)	GLO II aktivitāte (U/ml)
Kontrole	11	36 ± 5	8,9 ± 0,3	5,0 ± 0,3
1. tipa CD	18	40 ± 4	9,9 ± 0,4*	5,3 ± 0,2
2. tipa CD	22	58 ± 2	9,8 ± 0,3	5,3 ± 0,3

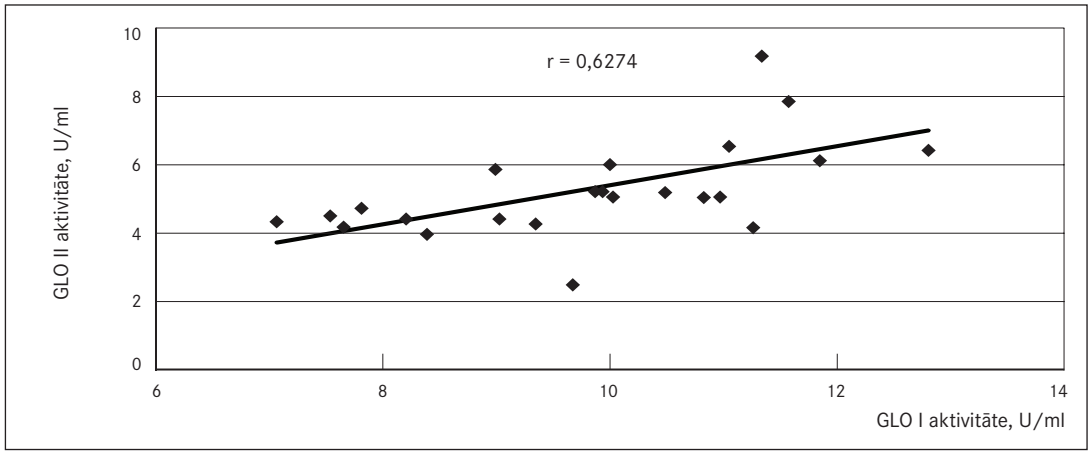
* $p < 0,05$ salīdzinājumā ar kontroles grupu / $p < 0.05$ compare to control group.

Pacientiem ar 1. un 2. tipa CD enzīma aktivitāte bija attiecīgi par 12% un 10% augstāka nekā kontroles grupā, tomēr statistiski ticama atšķirība tika novērota tikai 1. tipa CD gadījumā. Savukārt GLO II vidējā aktivitāte bija 5,2 ± 0,2 U/ml un statistiski ticami starp pētījuma grupām neatšķīrās (sk. 1. tab.).

Iegūtie rezultāti par GLO aktivitāti ļāva veikt aprēķinus par trīs eksperimentālo grupu pacientu GLO I un GLO II aktivitātes korelāciju. Kā redzams 2. attēlā, 2. tipa CD slimnieku asins paraugos tika atrasta statistiski ticama vidēji cieša korelācija ($r = 0,6274$; $p = 0,002$) starp abu GLO enzīmu aktivitātes rādītājiem.

2. attēls. GLO I aktivitātes pozitīva korelācija ar GLO II aktivitāti 2. tipa CD slimnieku asins paraugos (n = 22). Pīrsona korelācijas koeficients r = 0,6274, p = 0,002.

Positive correlation between GLO I and GLO II activity in blood samples of type 2 diabetes patients (n = 22). Pearson correlation coefficient r = 0.6274, p = 0.002.



Līdzīgi izdarot aprēķinus GLO I un GLO II aktivitāšu rādītājiem 1. tipa CD slimnieku un kontroles brīvprātīgo asins paraugos, tika konstatēts, ka ticama korelācija nav novērojama un Pīrsona korelācijas koeficienti ir atbilstoši 0,3488 un 0,5229.

Diskusija

Pēdējos gados daudz intensīvāki kļuvuši CD mikrovaskulāro un makrovaskulāro komplikāciju molekulāro mehānismu pētījumi, tajā skaitā dziļās glikēšanās procesu enzimātiskās detoksifikācijas enzīmu, GLO I un GLO II, izpēte. Interesanti, ka glioksalāžu sistēmas enzīmi ir vieni no visagrīnāk ekspresētajiem enzīmiem embrioģenēzē un augļa attīstības periodā. Pēc piedzimšanas tās katalītiskā aktivitāte organisma šūnās ir identificējama visā cilvēka dzīves laikā [*McLellan*, 1989]. Jāuzsver, ka organismā nefermentatīvās glikozes piesaistīšanās reakcijas olbaltumiem, nukleotīdiem un fosfolipīdiem notiek arī fizioloģiskos apstākļos, piemēram, ar termiski vai ķīmiski apstrādātu uzturu, tādējādi bojājot makromolekulas, izraisot oksidatīvo stresu un orgānu disfunkciju, kā arī veicinot novecošanās procesus [*Cai*, 2008; *Peppa*, 2008]. Ņemot vērā to, ka līdzīgi mehānismi ir daudzu deģeneratīvu slimību cēlonis, mūsdienās ievērojami pieaugusi interese par detoksificējošiem mehānismiem, tajā skaitā arī enzimātiskajiem.

Lai gan tiek uzskatīts, ka GLO I aktivitāte ir būtiskākais solis metilglioksāla detoksifikācijā, līdz šim klīniskos pētījumos nav izdevies pārliecinoši apstiprināt GLO I aktivitātes korelāciju ar CD mikrovaskulāro komplikāciju rašanos [*Engelen*, 2009]. Tikai vienā *in vitro* eksperimentā ar cilvēka lēcas audiem konstatēta GLO I aktivitātes statistiski ticama lineāra negatīva korelācija ar vecumu [*Haik*, 1994]. Dažos pētījumos CD gadījumā tika novērota augstāka GLO aktivitāte [*Ratliff*, 1996; *Staniszewska*, 2006], savukārt dažos aktivitāte neatšķīrās [*Miller*, 2006; *Thornalley*, 1989]. Paaugstināto GLO I aktivitāti skaidro ar aizsargsistēmas aktivāciju, hiperglikēmijas apstākļos šūnās pieaugot metilglioksāla līmenim. Tomēr neatkarīgi no tā, vai GLO I aktivitāte CD gadījumā bijusi paaugstināta, neizmainīta vai pazeminātа, domājams, ka tā vienalga nespēj kompensēt pieaugošo metilglioksāla līmeni šūnā [*Staniszewska*, 2006; *Thornalley*, 2003]. Viena no hipotēzēm varētu būt arī nepietiekamā GLO II aktivitāte, kā rezultātā uzkrājas metabolo reakciju starpprodukti, tādējādi bloķējot detoksificējošās reakcijas autokrīnā ceļā.

Lai turpmākiem pētījumiem noskaidrotu optimālos asins paraugu uzglabāšanas apstākļus, paraugi tika uzglabāti 28 dienas +4 °C, –20 °C un –80 °C (sk. 1. att.). Piemērojot apstākļus reakcijas veikšanai ar 96 lauciņu platīšu izmantošanu, mūsu pētījumā konstatētās GLO II aktivitātes pārmaiņas atbilda iepriekš veikta pētījuma datiem [*McLellan*, 1992]. Interesanti, ka paraugos, uzglabājot +4 °C, tika novērots GLO II aktivitātes pieaugums līdz pat 61% (sk. 1. att.), bet eksperimenta beigās enzīma aktivitāte samazinājās līdz sākotnējam līmenim. GLO II aktivitātes pārmaiņas varētu būt saistītas ar enzīma konformācijas maiņu un vēlāku degradāciju, tomēr līdzšinējos pētījumos nav atrodams šo procesu skaidrojums, un nepieciešami papildu pētījumi mehānismu precizēšanai.

Paraugos, kas tika uzglabāti 4 nedēļas –20 °C un –80 °C temperatūrā, GLO II aktivitātes samazinājums bija neliels un klīniskam pielietojumam nenozīmīgs. Līdz ar to turpmākajiem pētījumiem asins paraugi tiks uzglabāti īslaicīgi (līdz četrām dienām) +4 °C, bet laika posmā līdz vienam mēnesim tiks uzglabāti –80 °C temperatūrā. Pārbaudot GLO II aktivitātes stabilitāti –80 °C, kas līdzšinējā pētījumā par glioksalāzes enzīmu glabāšanas apstākļiem netika pārbaudīta [*McLellan*, 1992], un piemērojot reakcijas apstākļus mērīšanai 96 lauciņu platītēs, tika secināts, ka to iespējams pētīt, izmantojot mūsdienīgākas glabāšanas un noteikšanas metodes.

Šī pētījuma rezultāti liecina, ka GLO I un GLO II aktivitātes korelācija novērojama tikai 2. tipa CD slimnieku paraugiem, līdz ar to turpmākajos pētījumos būtu jāveic abu GLO enzīmu aktivitātes mērījumi, kas ļautu labāk izprast un prognozēt kompleksas enzimātiskās detoksifikācijas mehānismu nozīmi CD vēlīno komplikāciju attīstībā.

Secinājumi

1. Lai būtiski nemainītos GO II aktivitāte līdz enzīma aktivitātes noteikšanai, asins paraugus īslaicīgi (4 dienas) var uzglabāt +4 °C, bet ilgstoši (līdz 1 mēnesim) tos ieteicams glabāt sasaldētus –80 °C temperatūrā.
2. GLO I un GLO II aktivitātes statistiski ticama korelācija novērojama tikai 2. tipa CD slimnieku paraugiem, līdz ar to turpmākajos pētījumos par CD vēlīno komplikāciju izveidošanās mehānismiem būtu jāiekļauj abu GLO enzīmu aktivitātes mērījumi.

Pateicība

Pētījums tapis ar Eiropas Ekonomikas zonas finanšu instrumenta finansētās grantu shēmas "Akadēmiskie pētījumi" projekta Nr. EEZ09AP-57 atbalstu. Farmācijas studiju programmas doktorante E. Škapare izsaka pateicību Eiropas Sociālā fonda līdzfinansētajam projektam "Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē" Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009.

Glyoxalase II Activity Measurements for Investigation of Molecular Mechanisms of Late Complications of Diabetes Mellitus

Abstract

In diabetes mellitus (DM), long-term hyperglycemia triggers a nonreversible non-enzymatic binding of glucose to proteins, which is an important mechanism for development of late complications of DM. Glyoxalase enzymes, glyoxalase I (GLO I) and glyoxalase II (GLO II), are part of the cellular enzymatic defense system against non-enzymatic glycation. Glyoxalases mediate a biochemical conversion of highly reactive metabolites of glucose, including methylglyoxal, into non-toxic molecules that do not disturb the cellular metabolism pathways. It has been hypothesized that the activity of glyoxalase enzymes could serve as a marker for development of late complications of diabetes. This far the investigations of glyoxalase system have focused on measurements of activity of GLO I.

The aim of the present study was the investigation of possible correlation of the activity of GLO I and GLO II in blood samples of type 1 and type 2 diabetes patients as well as healthy volunteers. The experimental tasks included standardization of the laboratory methods for measurements of GLO I activity on 96-well plates, testing of conditions of blood sample storage on GLO II activity, as well as measurements of GLO I and GLO II activities in blood samples that were obtained from DM patients and healthy controls.

The obtained results showed that GLO I and GLO II activities correlate only in the samples obtained from type 2 diabetes patients. Therefore, for better understanding of molecular processes underlying late complications of diabetes, the measurements of both GLO I and GLO II activity should be included in further studies.

Literatūra

1. ADA Expert Committee Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care, 1997; 20(7): 1183–1197.
2. Brouwers O., Niessen P. M., Haenen G., et al. Hyperglycaemia-induced impairment of endothelium-dependent vasorelaxation in rat mesenteric arteries is mediated by intracellular methylglyoxal levels in a pathway dependent on oxidative stress // Diabetologia, 2010; 53(5): 989–1000.
3. Cai W., He J. C., Zhu L., et al. Oral glycotoxins determine the effects of calorie restriction on oxidant stress, age-related diseases, and lifespan // Am J Pathol, 2008; 173(2): 327–336.

4. Campos-Bermudez V. A., Moran-Barrio J., Costa-Filho A. J., Vila A. J. Metal-dependent inhibition of glyoxalase II: A possible mechanism to regulate the enzyme activity // J Inorg Biochem, 2010; 104(7): 726–731.
5. Chen S. L., Fang W. H., Himo F. Reaction mechanism of the binuclear zinc enzyme glyoxalase II – A theoretical study // J Inorg Biochem, 2009; 103(2): 274–281.
6. Creighton D. J., Hamilton D. S. Brief history of glyoxalase I and what we have learned about metal ion-dependent, enzyme-catalyzed isomerizations // Arch Biochem Biophys, 2001; 387(1): 1–10.
7. Engelen L., Ferreira I., Brouwers O., et al. Polymorphisms in glyoxalase 1 gene are not associated with vascular complications: the Hoorn and CoDAM studies // J Hypertens, 2009; 27(7): 1399–1403.
8. Grillo M. A., Colombatto S. Advanced glycation end-products (AGEs): involvement in aging and in neurodegenerative diseases // Amino Acids, 2008; 35(1): 29–36.
9. Haik G. M., Lo T. W., Thornalley P. J. Methylglyoxal concentration and glyoxalase activities in the human lens // Exp Eye Res, 1994; 59(4): 497–500.
10. Hambsch B., Chen B. G., Brenndorfer J., et al. Methylglyoxal-mediated anxiolysis involves increased protein modification and elevated expression of glyoxalase 1 in the brain // J Neurochem, 2010; 113(5), 1240–1251.
11. Haslbeck K. M., Schleicher E., Bierhaus A., et al. The AGE/RAGE/NF-(kappa)B pathway may contribute to the pathogenesis of polyneuropathy in impaired glucose tolerance (IGT) // Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2005; 113(5): 288–291.
12. Konrade I., Skapare E., Liepinsh E., et al. Microplate assay of glyoxalase I activity in blood samples // Proc Latvian Acad Sci, 2007; 61(5): 149–154.
13. Krautwald M., Munch G. Advanced glycation end products as biomarkers and gerontotoxins – A basis to explore methylglyoxal-lowering agents for Alzheimer's disease? // Exp Gerontol, 2010; doi:10.1016/j.exger.2010.03.001.
14. Mailankot M., Padmanabha S., Pasupuleti N., et al. Glyoxalase I activity and immunoreactivity in the aging human lens // Biogerontology, 2009; 10(6): 711–720.
15. Marasinghe G. P., Sander I. M., Bennett B., et al. Structural studies on a mitochondrial glyoxalase II // J Biol Chem, 2005; 280(49): 40668–40675.
16. McLellan A. C., Thornalley P. J. Glyoxalase activity in human red blood cells fractioned by age // Mech Ageing Dev, 1989; 48(1): 63–71.
17. McLellan A. C., Thornalley P. J. Sample storage conditions for the assay of glyoxalase activities in whole blood samples // Ann Clin Biochem, 1992; 29(2): 222–223.
18. Miller A. G., Smith D. G., Bhat M., et al. Glyoxalase I is critical for human retinal capillary pericyte survival under hyperglycemic conditions // J Biol Chem, 2006; 281(17): 11864–11871.
19. Peppa M., Uribarri J., Vlassara H. Aging and glycoxidant stress // Hormones (Athens), 2008; 7(2): 123–132.
20. Ratliff D. M., Vander Jagt D. J., Eaton R. P., et al. Increased levels of methylglyoxal-metabolizing enzymes in mononuclear and polymorphonuclear cells from insulin-dependent diabetic patients with diabetic complications: aldose reductase, glyoxalase I, and glyoxalase II – a clinical research center study // J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81(2): 488–492.
21. Schlotterer A., Kukudov G., Bozorgmehr F., et al. C. elegans as model for the study of high glucose-mediated life span reduction // Diabetes, 2009; 58(11): 2450–2456.
22. Staniszewska M. M., Nagaraj R. H. Upregulation of glyoxalase I fails to normalize methylglyoxal levels: a possible mechanism for biochemical changes in diabetic mouse lenses // Mol Cell Biochem, 2006; 288(1–2): 29–36.
23. Thornalley P. J. Glyoxalase I – structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation // Biochem Soc Trans, 2003; 31(6): 1343–1348.
24. Thornalley P. J. Protein and nucleotide damage by glyoxal and methylglyoxal in physiological systems – role in ageing and disease // Drug Metabol Drug Interact, 2008; 23(1–2): 125–150.
25. Thornalley P. J., Hooper N. I., Jennings P. E., et al. The human red blood cell glyoxalase system in diabetes mellitus // Diabetes Res Clin Pract, 1989; 7(2): 115–120.
26. Thornalley P. J., Rabbani N. Highlights and hotspots of protein glycation in end-stage renal disease // Semin Dial, 2009; 22(4): 400–404.
27. Vander Jagt D. L. Methylglyoxal, diabetes mellitus and diabetic complications // Drug Metabol Drug Interact, 2008; 23(1–2): 93–124.

Cilvēka parvovīrusa B19 infekcija sievietēm un vīriešiem ar reimatoīdo artrītu

Nataļja Kakurina [1], *Anda Kadiša* [1,2], *Aivars Lejnieks* [1], *Svetlana Kozireva* [2], *Helēna Mikažāne* [1], *Modra Murovska* [2]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Augusta Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūts, Latvija*

Kopsavilkums

Darbā ir veikta parvovīrusa B19 (B19V) infekcijas marķieru analīze sievietēm un vīriešiem ar reimatoīdo artrītu (RA) un analizēti RA slimnieki pēc dzimuma un vecuma, ņemot vērā B19V infekcijas aktivitāti. Pētījumā iekļautas 73 sievietes un 27 vīrieši, kuri slimo ar RA. Noteiktas IgG un IgM antivielas pret B19V proteīnu VP-2 un B19V genoma secība DNS paraugos, kas izdalīti no perifēro asiņu leikocītiem (PAL), bezšūnu plazmas un sinoviālā šķidruma šūnām.

Izveidotas šādas RA slimnieku grupas: pirmā ar pārciestu, otrā ar aktīvu, trešā ar latentu / persistentu B19V infekciju un ceturtā grupa bez vīrusa marķieriem. 58 sievietēm bija konstatētas VP-2 specifiskās IgG antivielas, 16 – VP-2 specifiskās IgM antivielas, 23 – B19V genoma secības DNS paraugos: 11 no plazmas, 12 no PAL. No 23 DNS paraugiem, kas izdalīti no sieviešu sinoviālā šķidruma šūnām, trijos atrastas B19V genoma secības. Savukārt 21 vīrietim bija konstatētas VP-2 specifiskās IgG antivielas, 7 – VP-2 specifiskās IgM antivielas, 9 – B19V genoma secība DNS paraugos: 3 no plazmas, 5 no PAL, 1 no plazmas un PAL. No 14 DNS paraugiem, kas izdalīti no vīriešu sinoviālā šķidruma šūnām, divos atrasta B19V genoma secība. Statistiski ticamu atšķirību pēc B19V infekcijas marķieriem starp sievietēm un vīriešiem nenovēro.

Aprēķināts RA slimnieku sieviešu / vīriešu vidējais vecums katrā grupā: 54,97 ± 2,15 / 57,22 ± 4,28 pirmā, 54,94 ± 3,34 / 48,14 ± 4,84 otrā, 54 ± 4,52 / 46,14 ± 5,35 trešā, 56,89 ± 3,68 / 56,25 ± 4,23 ceturtā. Parādītas atšķirības starp sievietēm / vīriešiem vecuma ziņā starp 1. un 2., p = 0,994 / 0,170; 1. un 3., p = 0,821 / 0,097; 1. un 4., p = 0,705 / 0,900; 2. un 3., p = 0,850 / 0,771; 2. un 4., p = 0,729 / 0,320; 3. un 4. grupu, p = 0,618 / 0,218. Iegūtie dati liecina, ka lielāka varbūtība saslimt ar RA ir jaunākiem vīriešiem ar aktīvu vai latentu / persistentu B19V infekciju. Statistiskā analīze to apstiprina kā statistiskās atšķirības tendenci, kas norāda uz turpmāku pētījumu nepieciešamību šajā jomā.

Atslēgvārdi: parvovīruss B19, reimatoīdais artrīts.

Ievads

Reimatoīdais artrīts (RA) ir hroniska autoimūna slimība, kurai raksturīgs simetrisks, erozīvs poliartrīts un iekšējo orgānu sistēmisks bojājums. RA ir visbiežāk sastopamais iekaisuma artrīts. Ar RA slimo aptuveni 0,5–1% Eiropas un Ziemeļamerikas pieaugušo [*Alamanos*, 2006]. Saskaņā ar Latvijas Reimatologu asociācijas aplēsēm, ar RA slimo aptuveni 25 000 jeb 1% valsts iedzīvotāju. Ar RA, kā arī ar

citām autoimūnām slimībām, sievietes slimo trīsreiz biežāk nekā vīrieši. Vienīgais izņēmums – nodozais poliarterīts, ar ko biežāk slimo vīrieši.

RA etiopatoģenēze nav pilnībā noskaidrota. Par vienu no RA ierosinātājfaktoriem uzskata vīrusus, arī cilvēka parvovīrusu B19 (B19V). B19V iesaistīšana RA etiopatoģenēzē tiek apstiprināta ar šādiem faktiem: klīniski hronisks B19V artrīts neatšķiras no klasiskā RA [*Naides*, 1990; *Nikkari*, 1994; *White*, 1985]; HLA-DR*4 pozitīviem pacientiem biežāk attīstās artrīts pēc B19V infekcijas [*Klouda*, 1986]; B19V inficētiem cilvēkiem noteikts paaugstināts reimatoīdais faktors (RF) un anti-CCP antivielas [*Cohen*, 1986; *Hermann*, 2005; *Kerr*, 1996; *Naides*, 1990]; RA slimniekiem, salīdzinot ar kontrolgrupu, atrasts paaugstināts anti-B19V IgM antivielu līmenis un B19V DNS klātbūtne asinīs [*Murai*, 1999]; B19V genoma secību atrod sinoviālo audu DNS paraugos 100% RA slimnieku ar aktīviem sinoviāliem bojājumiem un konstatētu vīrusa genoma DNS klātbūtni makrofāgos, T un B limfocītos [*Takahashi*, 1998]; klasiskā RA attīstība pēc akūtas B19V infekcijas [*Murai*, 1999]; sinoviālo fibroblastu invazivitātes paaugstināšanās pēc inkubācijas B19V saturošā serumā [*Ray*, 1999]; krusteniska anti-B19V VP-I IgG reaktivitāte ar cilvēka II tipa kolagēnu [*Lunardi*, 1998]; epidemioloģiskie dati par to, ka B19V infekcija un RA ir Jaunās pasaules slimības [*Altschuler*, 1999; *Rothschild*, 1988, 1992]; IL-6 produkcijas palielināšanās saistībā ar B19V NS-1 RA slimniekiem [*Miyazawa*, 1999; *Moffatt*, 1998]; locītavu procesa aktivitātes un B19V saturošo šūnu skaita mazināšanās kaulu smadzenēs RA slimniekiem pēc ārstēšanas ar intravenozo imūnglobulīnu [*Muscat*, 1995; *Shoenfeld*, 2004] un daudz citu pētījumu [*Carty*, 2004; *Chen*, 2006; *Isa*, 2007; *Kerr*, 2000; *Cakan*, 2004; *Lehmann*, 2002; *Maeda*, 2001; *Mehraein*, 2003; *Munakata*, 2006].

B19V atklāts 1975. gadā donoru asinīs [*Cossart*, 1975]. Tas ir bezapvalka vīruss ar ikosaedrisku simetriju, apmēram 22 nm diametrā. Saskaņā ar Starptautiskās vīrusu taksonomijas komitejas klasifikāciju, B19V pieder *Parvoviridae* dzimtas parvovīrusu ģintij. Tas ir vienpavediena DNS vīruss. Virioni satur vienu nestrukturālo proteīnu NS-1 un divus strukturālos proteīnus: VP-1 un VP-2. B19V kapsīdā ir 4% VP-1, pārējo daļu aizņem VP-2. B19V ir patogēns tikai cilvēkam. Vīrusa tropisms ir mērķēts uz dalošos eritrocītu priekštečiem (īpaši pronormoblastiem un normoblastiem).

Infekcijas klīniskā aina atkarīga no pacienta vecuma, imunoloģiskā un hematoloģiskā stāvokļa. Saslimšanu ar B19V infekciju var novērot jebkurā vecumā, bet biežāk saslimst bērni. B19V ir plaši izplatīts visā pasaulē. Anti-B19V IgG antivielas atrod 2–15% bērnu 1–5 gadu vecumā; 15–60% gadījumu – 6–19 gadu vecumā; 30–60% – pieaugušo vecumā; vairāk nekā 85% vecāku cilvēku [*Heegaard*, 2002]. Sievietēm reproduktīvā vecumā 1,5% gadījumu novēro ikgadēju serokonversiju [*Koch*, 1989]. B19V infekciju sievietēm un vīriešiem novēro vienādi bieži, savukārt skolēnu vidū biežāk slimo meitenes. Cēlonis nav skaidrs [*Anthony*, 1989].

Uztverot B19V kā potenciālu RA attīstības ierosinātājfaktoru, šajā darbā ir veikta B19V infekcijas marķieru analīze sievietēm un vīriešiem ar RA un analizēti RA slimnieki pēc dzimuma un vecuma, ņemot vērā B19V infekcijas aktivitāti.

Darba mērķis

Darba mērķis ir izpētīt B19V infekcijas marķieru sastopamības biežuma atšķirību sievietēm un vīriešiem ar RA un noteikt vecuma īpatnības, ievērojot B19V infekcijas aktivitāti.

Materiāls un metodes

Pētījumā iekļauti RA slimnieki: 73 sievietes ar vidējo vecumu 55,01 ± 1,55 gadi un 27 vīrieši ar vidējo vecumu 51,85 ± 2,5 gadi. Visi pacienti ārstējās Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Reimatoloģijas centrā un Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Rīgas Reimatoloģijas centrā. RA diagnostika balstīta uz ACR (*American Collage of Rheumatology*) 1987. gadā izstrādātajiem diagnostikas kritērijiem [*Arnett*, 1988]. Katram izmeklētajam pacientam bija vismaz četri no turpmāk minētajiem kritērijiem: (1) rīta stīvums vismaz 1 stundu; (2) diagnosticēts un dokumentāli fiksēts locītavu bojājums vismaz 3 no 7 minēto locītavu reģioniem – proksimālajās starpfalangu, metakarpofalangeālajās, plaukstu

pamatnes, elkoņu, ceļu, potīšu un metatarsofalangeālajās locītavās; (4) pietūkums proksimālajās starpfalangu vai metakarpofalangeālajās locītavās vai plaukstu pamatnes locītavās; (5) simetrisks artrīts; (6) reimatoīdie mezgliņi; (7) pozitīvs reimatoīdais faktors; (8) rentgenoloģiskās pārmaiņas (osteoporoze, erozijas). Pirmie četri sarakstā minētie kritēriji pacientiem saglabājās sešas un vairāk nedēļas.

B19V antivielu analīze un B19V DNS noteikšana tika veikta RSU A. Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūta Onkovirusoloģijas laboratorijā. Katram pacientam, lietojot ELISA, noteiktas seruma / plazmas IgG un IgM antivielas pret B19V proteīnu VP-2 un, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju ar iekšējo praimēšanu, B19V genoma secības klātbūtne DNS paraugos, kas izdalīti no perifēro asiņu leikocītiem (PAL), bezšūnu asins plazmas un sinoviālā šķidruma šūnām. Ņemot vērā B19V infekcijas aktivitāti, izveidotas šādas RA slimnieku grupas: 1. grupa (34 sievietes un 9 vīrieši) – IgG antivielu pozitīvie pacienti bez IgM un B19V DNS kā grupa ar pārciestu infekciju, taču gadījumā, ja mērķa šūna nav PAL, nevar izslēgt arī latentas B19V infekcijas formas esamību; 2. grupa (17 sievietes un 8 vīrieši) – IgM antivielu pozitīvie pacienti ar / bez IgG un / vai B19V DNS (B19V DNS plazmā un / vai PAL) kā aktīva B19V infekcija; 3. grupa (13 sievietes un 6 vīrieši) – B19V DNS (B19V DNS PAL) pozitīvie pacienti ar / bez IgG antivielām kā latenta / persistenta B19V infekcijas forma; 4. grupa (9 sievietes un 4 vīrieši) – RA slimnieki bez vīrusa marķieriem.

Statistiskā analīze veikta, izmantojot programmas SPSS 13.0 versiju un šādas metodes: Hī kvadrāta testu, Fišera eksakto testu, Kolmogorova-Smirnova testu, Stjūdenta t-testu, Manna-Vitnija testu, viena faktora dispersiju analīzi.

Rezultāti

B19V marķieru pētījuma rezultāti RA sievietēm un RA vīriešiem. No 100 RA slimniekiem 73 bija sievietes ar vidējo vecumu 55,01 ± 1,55 gadi (sk. 1. att.).

No 100 RA slimniekiem 27 bija vīrieši ar vidējo vecumu 51,85 ± 2,5 gadi (sk. 2. att.).

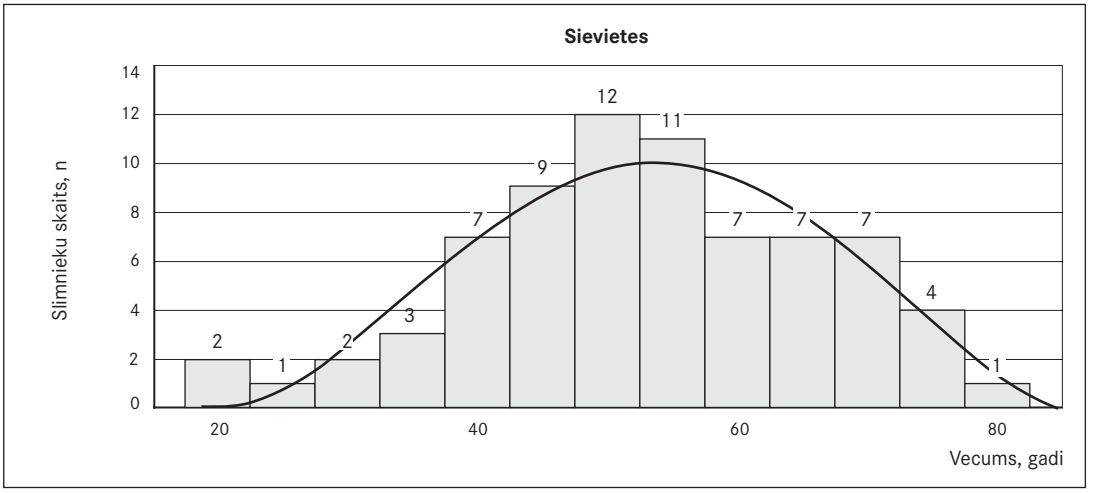
No 73 RA slimniecēm 64 bija konstatēta B19V infekcijas marķieru klātbūtne: 58 bija atrastas IgG antivielas pret B19V strukturālo proteīnu VP-2, bet 16 – IgM antivielas pret šo proteīnu. 23 sievietēm bija noteikta B19V genoma secības klātbūtne DNS paraugos (11 – plazmas DNS, 12 – PAL DNS). No 23 RA slimniecēm, kurām tika ņemti sinoviālā šķidruma paraugi un no šūnām izdalīta DNS, 3 atrada B19V genoma secību. B19V infekcijas marķierus konstatēja 23 no 27 ar RA slimojošiem vīriešiem: 21 – IgG antivielas pret B19V strukturālo proteīnu VP-2; 7 – VP-2 specifiskās IgM antivielas; 9 – B19V genoma secības klātbūtni DNS paraugos (3 – plazmas DNS, 5 – PAL DNS, 1 – gan plazmas, gan PAL DNS). No 14 DNS paraugiem, kas izdalīti no vīriešu sinoviālā šķidruma šūnām, divos konstatēta B19V genoma secības klātbūtne. Pēc B19V infekcijas marķieru sastopamības biežuma statistiski ticama atšķirība sievietēm un vīriešiem netika novērota.

Vidējais vecums RA slimnieku grupās atbilstoši B19V infekcijas aktivitātei. Pacienti tika iedalīti grupās pēc vīrusa infekcijas marķieriem un aprēķināts viņu vidējais vecums katrā grupā (sk. 1. un 2. tab.).

Pacientu grupā bez B19V infekcijas marķieriem vidējais vecums sievietēm un vīriešiem būtiski neatšķīrās: 56,89 ± 3,68 un 56,25 ± 4,23. Neliela starpība novērota grupā ar pārciestu vai iespējamu latentu B19V infekciju (gadījumā, ja latences vieta nav PAL): vidējais vecums sievietēm – 54,97 ± 2,15 gadi, vīriešiem – 57,22 ± 4,28 gadi. Būtiska starpība redzama 2. un 3. grupā: RA slimnieku grupā ar aktīvu B19V infekciju vidējais vecums sievietēm bija 54,94 ± 3,34 gadi, bet vīriešiem – 48,14 ± 4,84 gadi; RA slimnieku grupā ar latentu / persistentu B19V infekciju vidējais vecums sievietēm bija 54 ± 4,52 gadi, bet vīriešiem – 46,14 ± 5,35 gadi. Visās četrās grupās vidējais sieviešu vecums bija gandrīz vienāds; vīriešiem novērota neliela atšķirība starp 1. un 4., 2. un 3. grupu un būtiska atšķirība starp 1. un 2., 1. un 3., 2. un 4., 3. un 4. grupu (sk. 3. att.).

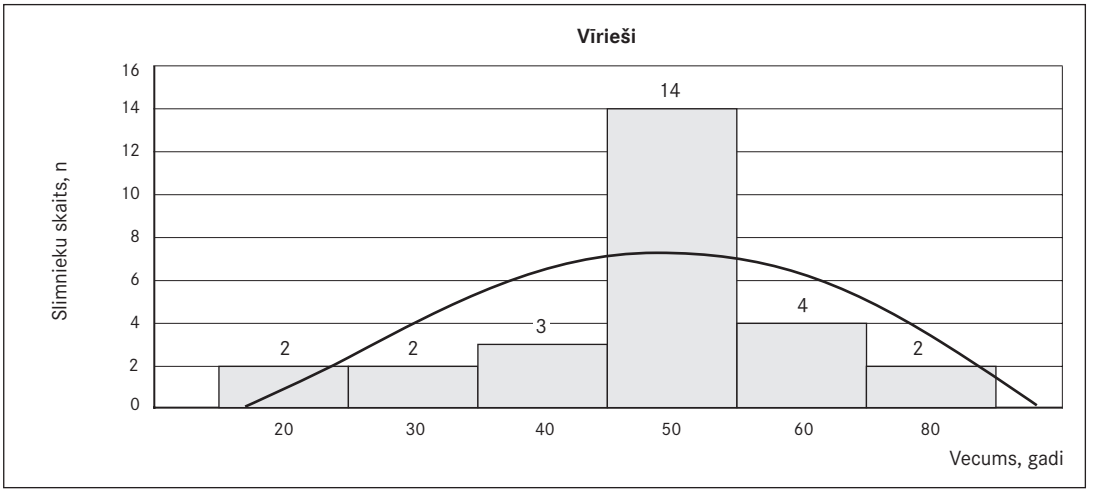
1. attēls. Sieviešu sadalījums pa vecuma grupām (vidējais vecums – 55,01 gadi; standarta deviācija – 13,22; sieviešu skaits – 73).

Age distribution of female participants of the research (mean age 55.01 years, SD 13.22, number of participants – 73).



2. attēls. Vīriešu sadalījums pa vecuma grupām (vidējais vecums – 51,85 gadi; standarta deviācija –12,98; vīriešu skaits – 27).

Age distribution of male participants (mean age 51.85 years, standard deviation 12.98, number of participants – 27).



1. tabula. Sieviešu vidējais vecums 1., 2., 3. un 4. grupā.

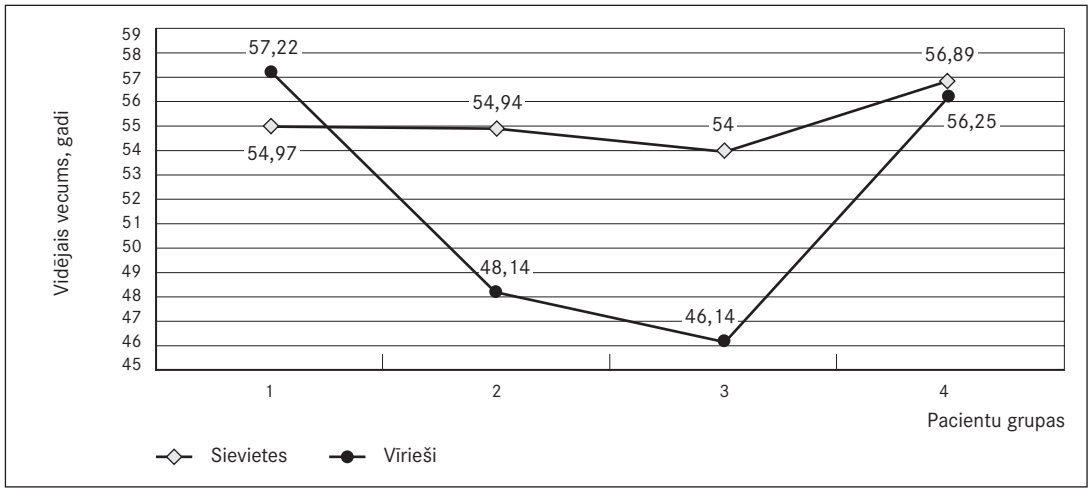
Mean age of female participants in Groups 1, 2, 3 and 4.

Grupa	Sieviešu skaits	Vidējais vecums (gadi)
1. – pārciesta vai latenta (gadījumā, ja latences vieta nav PAL) B19V infekcija	34	54,97 ± 2,15
2. – aktīva B19V infekcija	17	54,94 ± 3,34
3. – latenta / persistenta B19V infekcija	13	54 ± 4,52
4. – bez B19V infekcijas marķieriem	9	56,89 ± 3,68

2. tabula. Vīriešu vidējais vecums 1., 2., 3. un 4. grupā.
Mean age of male participants in Groups 1, 2, 3 and 4.

Grupa	Vīriešu skaits	Vidējais vecums (gadi)
1. – pārciesta vai latenta (gadījumā, ja latences vieta nav PAL) B19V infekcija	9	57,22 ± 4,28
2. – aktīva B19V infekcija	8	48,14 ± 4,84
3. – latenta/persistenta B19V infekcija	6	46,14 ± 5,35
4. – bez B19V infekcijas marķieriem	4	56,25 ± 4,23

3. attēls. RA slimnieku vidējais vecums 1., 2., 3. un 4. grupā.
Mean age of rheumatoid arthritis patients in Groups 1, 2, 3 and 4.



Statistiskā analīze parādīja vecuma atšķirību RA slimniekiem sievietēm / vīriešiem starp 1. un 2. grupu, p = 0,994/0,170; 1. un 3. grupu, p = 0,821/0,097; 1. un 4. grupu, p = 0,705/0,900; 2. un 3. grupu, p = 0,850/0,771; 2. un 4. grupu, p = 0,729/0,320 un starp 3. un 4. grupu, p = 0,618/0,218. Viena faktora dispersiju analīze liecina, ka vīriešiem atšķirības vecuma ziņā ir starp 1. un 3. grupu, p = 0,097, un starp 1. un 2. grupu, p = 0,170, kas vērtējama kā statistiskās atšķirības tendence. Iepriekš minētās atšķirības var liecināt, ka jaunākiem vīriešiem ar anti-B19V IgM antivielu vai B19V genoma secības klātbūtni DNS, kas izdalīta no PAL un bezšūnu asins plazmas, vai, citiem vārdiem, ar aktīvu vai latentu / persistentu B19V infekcijas formu ir lielāka varbūtība saslimt ar RA. Sievietēm šādas sakarības netika atrastas.

Diskusija

No 100 pētījumā iekļautajiem RA slimniekiem 73 bija sievietes un 27 vīrieši, kas atspoguļo epidemioloģiskos datus par saslimstību ar RA – sievietēm 3 reizes biežāk nekā vīriešiem. Ar RA slimu vīriešu un sieviešu vidū nav konstatēta atšķirība pēc B19V infekcijas marķieriem, kas atbilst datiem par saslimstību ar B19V infekciju vīriešiem un sievietēm. Sieviešu vidējais vecums ir 55,01 ± 1,55 gadi, kas atbilst datiem par RA saslimstības maksimumu sievietēm menopauzes vecumā. Vidējais pētījumā iekļauto vīriešu vecums ir 51,85 ± 2,5 gadi, kas atbilst datiem par retu saslimstību ar RA vīriešiem, kuri jaunāki par 45 gadiem [*Kvien*, 2006]. Ņemot vērā pacientu sadalījumu grupās, atbilstoši B19V infekcijas aktivitātei, nedz sievietēm, nedz vīriešiem nenovēro novirzes no epidemioloģiskajiem datiem vecuma ziņā.

Lielāks saslimstības biežums sievietēm ar RA un citām autoimūnām slimībām ir saistīts ar dzimumhormonu un reproduktīvā vecuma ietekmi, kas iespaido arī RA gaitas smagumu [*Katz*, 1996]. Vīriešiem un sievietēm saslimt ar RA iespējams jebkurā vecumā. Tā, piemēram, sievietēm saslimšana

ar RA pieaug, sākoties menstruācijām, un sasniedz maksimumu menopauzes laikā. Dānijā sievietēm, kurām menstruālais cikls sākas 15 gadu vecumā un vēlāk, saslimstība ar RA ir 2 reizes lielāka nekā sievietēm, kurām menstruācijas sākas 12 gados vai agrāk. Grūtniecība arī ir viens no RA riska faktoriem, un apmēram 12% sieviešu, kuras slimo ar RA, slimība ir sākusies apmēram gadu pēc grūtniecības. Iznēsājot bērnu, daudzām RA slimniecēm novēro slimības procesa aktivitātes samazināšanās, bet gandrīz visām pacientēm iestājas paasinājums apmēram pusgadu pēc dzemdībām. Daudzkārt dzemdējušām sievietēm (vairāk par 3 bērniem) novēro smagāku RA gaitu, taču daudzās grūtniecības nepaaugstina risku saslimt ar RA. Orālās kontracepcijas izmantošana, no vienas puses, samazina RA aktivitāti, taču, no otras puses, pētījumi par kontracepcijas līdzekļu ietekmi uz saslimstību ar RA neapstiprinās vecuma analīzē [*Jorgensen*, 1996; *Pedersen*, 2006].

Vīriešiem, kas nāk no ģimenēm, kurās bieži sastopams RA, virknē pētījumu saslimstība apstiprināta lielākā vecumā [*Jawaheer*, 2006; *Kwoh*, 1996; *Laivoranta-Nyman*, 2001; *Radstake*, 2000]. Vīriešiem no ģimenēm ar sporādisko RA slimība konstatēta agrīnāk nekā sievietēm [*MacGregor*, 1995], taču literatūrā sastopamie dati ir neviennozīmīgi [*Kvien*, 2006; *Meyer*, 1996]. Sievietēm konstatēta smagāka RA simptomātika un lielāks darba nespējas procents salīdzinājumā ar vīriešiem [*Sokka*, 2009]. Vīriešiem RA raksturo augsts autoantivielu titrs, tostarp RF un anti-CCP antivielas [*Laivoranta-Nyman*, 2001]. Vīriešiem saslimstības risks ar RA ir zemāks nekā sievietēm, par ko liecina lielāks nepieciešamo riska faktoru (ģenētiskā predispozīcija: HLA-DRB1 vai citas HLA reģionu ģenētiskās variācijas, smēķēšana) un ierosinātāju (baktērijas, vīrusi, arī B19V u. c.) daudzums vīriešiem nekā sievietēm, lai slimība sāktos un progresētu [*Jawaheer*, 2006]. Kā liecina populāciju pētījumi, smēķēšanas biežums lielāks ir vīriešiem nekā sievietēm. Tāpat smēķēšana asociējas ar augstāku RF līmeni un anti-CCP antivielām [*Heliovaara*, 1993; *Krishnan*, 2003].

Mūsu pētījumā iegūtie dati liecina, ka lielāka varbūtība saslimt ar RA ir jaunākiem vīriešiem, kam ir aktīva vai latenta / persistenta parvovīrusa infekcija. Ar RA slimojošiem vīriešiem ar pārciestu B19V infekciju, kā arī vīriešiem bez vīrusa marķieriem un ar RA slimojošām sievietēm ar jebkuru B19V infekcijas formu šāda sakarība nav novērota. Tas ļauj uzskatīt B19V aktīvo un latento / persistento infekcijas formu par iespējamu RA ierosinātāju jaunāka vecuma vīriešiem. Statistiskā analīze to apstiprina kā statistiskās atšķirības tendenci, kas norāda uz turpmāku pētījumu nepieciešamību šajā jomā. Pieejamos literatūras avotos dati par RA saslimstības salīdzinājumu starp vīriešiem un sievietēm un tās atkarību no B19V infekcijas un slimnieka vecuma līdz šim nav atrodami. Veiktajā pētījumā nav ņemti vērā tādi RA riska faktori kā smēķēšana un ģenētiskā predispozīcija, kā arī nav analizēta atšķirība RA klīniskajā ainā un autoantivielu titros. Iepriekšminētais nosaka pētījumu nepieciešamību šajā jomā, ievērojot riska faktorus, klīnisko ainu un autoantivielu līmeni. Šādi papildpētījumi veicinās mehānismu izpratni par vecuma un dzimuma atšķirībām RA slimniekiem, dos iespēju noteikt dzimuma un vecuma atšķirību nozīmi RA slimniekiem, tādējādi sekmēs skaidrāku prognozes diferenci un personalizētu terapijas pieeju sievietēm un vīriešiem ar RA, kā arī dažādām vecuma grupām.

Secinājumi

Pēc veiktā pētījuma rezultātiem un izdarītās materiālu analīzes var secināt, ka starp RA slimniekiem sievietēm un vīriešiem nav atšķirības B19V infekcijas marķieru sastopamības ziņā. Jaunāka vecuma vīriešiem ar aktīvu vai latentu / persistentu B19V infekcijas formu ir lielāka varbūtība saslimt ar RA, sievietēm šāda sakarība nav atrasta. Lai izdarītu vispārinātu secinājumu, nepieciešama kvantitatīvi lielāka RA slimnieku izlase, ievērojot RA klīnisko ainu un autoantivielu līmeni, kā arī pārējos RA izveidošanās riska faktorus, tādus kā ģenētiskā predispozīcija un smēķēšana.

Pateicība

Pētījums tika veikts ar daļēju LZP grantu 04.1155, 09.1112 un 09.1257 finansiālo atbalstu.

Human Parvovirus B19 Infection in Female and Male Patients with Rheumatoid Arthritis

Abstract

The purpose of this study was to analyze parvovirus B19 (B19V) infection markers in female and male patients with rheumatoid arthritis (RA). 73 female and 27 male RA patients were tested for IgG and IgM antibodies against B19V protein VP-2. The presence of B19 genome sequence in the DNA samples extracted from peripheral blood leukocytes (PBL), cell-free plasma and synovial fluid cells was evaluated. Four groups of subjects were formed: the 1st group – latent B19V infection, the 2nd – active infection, the 3rd – latent / persistent infection, and the 4th – without any B19V markers.

58 female patients had IgG VP-2 specific antibodies, 16 had IgM VP-2 specific antibodies. B19 genome sequence was discovered in the samples of 23 female patients: 11 in plasma and 12 in PBL DNA and also in the synovial fluid DNA samples of 3 patients. 21 male patients had IgG VP-2 specific antibodies, 7 had IgM VP-2 specific antibodies. B19 genome sequence was identified in the samples of 9 male patients: 3 – in plasma, 5 – in PBL DNA, one – in both. B19V genomic DNA was also observed in the synovial fluid DNA samples of 2 patients. No statistically significant difference was identified between female and male RA patients in terms of the B19V infection markers. The average age values of female / male patients for each group were the following: 54.97 ± 2.15 and 57.22 ± 4.28 for the 1st group; 54.94 ± 3.34 and 48.14 ± 4.84 for the 2nd; 54 ± 4.52 and 46.14 ± 5.35 for the 3rd; 56.89 ± 3.68 and 56.25 ± 4.23 for the 4th. Statistical differences were observed between the 1st and the 2nd group, p = 0.994 / 0.170; the 1st and the 3rd, p = 0.821 / 0.097; the 1st and the 4th, p = 0.705 / 0.900; the 2nd and the 3rd, p = 0.850 / 0.771; the 2nd and the 4th, p = 0.729 / 0.320; the 3rd and the 4th, p = 0.618 / 0.218. Collected data reveal that young male patients with active or latent / persistent parvoviral infection have higher predisposition to RA morbidity. This is confirmed by the statistical difference tendency and suggests a necessity of further studies in this area.

Literatūra

1. Alamanos Y., Voulgari P. V., Drosos A. A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review // Semin Arthritis Rheum, 2006; 36: 182–188.
2. Altschuler E. L. Parvovirus B19 and the pathogenesis of rheumatoid arthritis: a case for historical reasoning // Lancet, 1999; 354: 1026–1027.
3. Anthony D. W., Campion G. V., et al. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults // Arch Intern Med, 1989; 149: 1153–1156.
4. Arnett F. C., Edworthy S. M., Bloch D. A., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum, 1988; 31: 315–324.
5. Cakan H., Polat E., Kocazeybek B., et al. The relationship between arthritis and parvovirus B19 infection // Rheumatol Int, 2004; 5(2): 86–89.
6. Carty S. M., Snowden N., Silman A. I. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? // Annals of the Rheumatic Diseases, 2004; 63: 46–49.
7. Chen Y. S., Chou P. H., Li S. N., et al. Parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis in Taiwan // J Rheumatol, 2006; 33: 887–891.
8. Cohen B. J., Buckley M. M., Clewley J. P., et al. Human parvovirus infection in an early rheumatoid and inflammatory arthritis // Ann Rheum Dis, 1986; 45: 832–838.
9. Cossart Y. E., Field A. M., Cant B. Parvovirus-like particles in human sera // Lancet, 1975; i: 72–73.
10. Heegaard E. D., Brown K. E. Human parvovirus B19 // Clin Microbiol Rev, 2002; 7: 485–505.
11. Heliovaara M., Aho K., Aromaa A., et al. Smoking and risk of rheumatoid arthritis // J Rheumatol, 1993; 20: 1830–1835.
12. Hermann J., Demel U., Stunzner D., et al. Clinical interpretation of antineutrophil cytoplasmatic antibodies // Rheum, 2005; 64: 641–643.

13. Isa A., Lundqvist A., Lindblom A., et al. Cytokine responses in acute and persistent human parvovirus B19 infection // Clinical & Experimental Immunology, 2007; 147: 419–425.
14. Jawaheer D., Lum R. F., Gregersen P. K., et al. Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum, 2006; 54: 3087–3094.
15. Jawaheer D., Lum R. F., Gregersen P. K., et al. Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis // Arthritis & Rheumatisms, 2006; 10: 3087–3094.
16. Jorgensen C., Picot M. C., Bologna C., et al. Oral contraception, parity, breast feeding and severity of rheumatoid arthritis // Ann Rheum Dis, 1996; 55: 94–98.
17. Katz P. P., Criswell L. A. Differences in symptom reports between men and women with rheumatoid arthritis // Arthritis Care Res, 1996; 9: 441–448.
18. Kerr J. R. Pathogenesis of human parvovirus B19 in rheumatic diseases // Ann Rheum Dis, 2000; 59: 672–683.
19. Kerr J. R., Coyle P. V., DeLeys R. J., et al. Follow-up study of clinical and immunological findings in patients presenting with acute parvovirus B19 infection // J Med Virol, 1996; 48: 68–75.
20. Klouda P. T., Corbin S. A., Bradley B. A., et al. HLA and acute arthritis following human parvovirus infection // Tissue Antigens, 1986; 28: 318–319.
21. Koch W. C., Adler S. P. Human parvovirus B19 infections in women of childbearing age and within families // Pediatr Infect Dis J, 1989; 8: 83–87.
22. Krishnan E., Sokka T., Hannonen P. Smoking-gender interaction and risk for rheumatoid arthritis // Arthritis Res Ther, 2003; 5: 158–162.
23. Kvien T. K., Uhlig T., Odegard S., et al. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis. The sex ratio // Ann N Y Acad Sci, 2006; 1069: 212–222.
24. Kwoh C. K., Venglish C., Lynn A. H., et al. Age, sex, and the familial risk of rheumatoid arthritis // Am J Epidemiol, 1996; 144: 15–24.
25. Laivoranta-Nyman S., Luukkainen R., Hakala M., et al. Differences between female and male patients with familial rheumatoid arthritis // Ann Rheum Dis, 2001; 60: 413–415.
26. Lehmann H. Chronic human parvovirus B19 infection in rheumatic disease of childhood and adolescence // J Clin Virol, 2002; 25: 135.
27. Lunardi C., Tiso M., Borgato L., et al. Chronic parvovirus B19 infection induces the production of anti-virus antibodies with autoantigen binding properties // Eur J Immunol, 1998; 28: 936–948.
28. MacGregor A., Ollier W., Thomson W., et al. HLA-DRB1*0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset, and disease severity // J Rheumatol, 1995; 22: 1032–1036.
29. Maeda H., Furonava O., Matsuslima K., et al. Successful treatment of malignant rheumatoid arthritis in Japan with pooled intravenous immunoglobulin // Rheumatology, 2001; 40: 955–956.
30. Mehraein Y., Lennerz C., Ehlhardt S., et al. Detection of parvovirus B19 capsid proteins in lymphocytic cells in synovial tissue of autoimmune chronic arthritis // Mol Pathol, 2003; 16: 811–817.
31. Meyer J. M., Han J., Singh R., et al. Sex influences on the penetrance of HLA shared-epitope genotypes for rheumatoid arthritis // Am J Hum Genet, 1996; 58: 371–383.
32. Miyazawa K., Mori A., Okudaira H. IL-6 synthesis by rheumatoid synoviocytes is autonomously upregulated at the transcriptional level // J Allergy Clin Immunol, 1999; 103: 437–444.
33. Moffatt S., Yaegashi N., Tada K., et al. Human parvovirus B19 nonstructural protein (NS1) induces apoptosis in erythroid lineage cells // J Virol, 1998; 72: 3018–3028.
34. Munakata Y., Saito T. Human parvovirus B19V viraemia is associated with neither IgM positivity nor anaemia in patients with rheumatic diseases // Ann Rheum Dis, 2006; 65: 272–273.
35. Murai C., Munakata Y., Takahashi Y., et al. Rheumatoid arthritis after human parvovirus B19 infection // Ann Rheum Dis, 1999; 58: 130–132.
36. Muscat C., Brtotto A., Ercolani R., et al. Long term treatment of rheumatoid arthritis with high doses of intravenous immunoglobulins: effects on disease activity and serum cytokines // Ann Rheum Dis, 1995; 54: 382–385.
37. Naides S. J., Scharosch L. L., Foto F., et al. Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults. Initial two-year clinical experience // Arthritis Rheum, 1990; 33: 1297–1309.
38. Naides S. J., Scharosch L. L., Foto F., et al. Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults. Initial two-year clinical experience // Arthritis Rheum, 1990; 33: 1297–1309.
39. Nikkari S., Lukkainen R., Mottonen T., et al. Does parvovirus B19 have a role in rheumatoid arthritis? // Ann Rheum Dis, 1994; 53: 106–111.

40. Pedersen M., Jacobsen S., Klarlund M., et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides // Arthritis Res Ther, 2006; 8: 133.
41. Radstake T., Barrera P., Albers J., et al. Familial vs sporadic rheumatoid arthritis (RA). A prospective study in an early RA inception cohort // Rheumatology, 2000; 39: 267–273.
42. Ray N. B., Nieva C. D. R., Seftor E. A., et al. Cartilage matrix invasion studies with primary human synovial cells and human parvovirus B19 // Arthritis Rheum, 1999; 42: 339.
43. Rothschild B. M., Turner K. R., DeLuca M. A. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the Late Archaic Period of Alabama // Science, 1988; 241: 1498–1501.
44. Rothschild B. M., Woods R. J., Rothschild C., et al. Geographic distribution of rheumatoid arthritis in ancient North America: implications for pathogenesis // Semin Arthritis Rheum, 1992; 22: 181–187.
45. Shoenfeld Y., Krause I. IVIG for autoimmune, fibrosis and malignant conditions: our experience with 200 patients // J Clin Immunol, 2004; 24: 107–114.
46. Sokka T., Toloza S., Cutolo M., et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA Study // Arth Res & Ter, 2009; 11: R7.
47. Takahashi Y., Murai C., Shibata S., et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis // Proc Natl Acad Sci USA, 1998; 95: 8227–8232.
48. White D. G., Woolf A. D., Mortimer P. P., et al. Human parvovirus arthropathy // Lancet, 1985; i: 419–421.

S-100 proteīns kā cerebrāla infarkta plašuma un iznākuma prognostisks marķieris

Zanda Priede [1,2], *Viktorija Ķēniņa* [1,2], *Evija Miglāne* [1,2], *Andrejs Millers* [1,2], *Elīna Pūcīte* [1,2], *Maija Radziņa* [3,4]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Neiroloģijas katedra, Latvija*
[2] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Neiroloģijas klīnika, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Radioloģijas katedra, Latvija*
[4] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Diagnostiskās radioloģijas institūts, Latvija*

Kopsavilkums

S-100 proteīns ir viens no literatūrā biežāk minētajiem biomarķieriem saistībā ar cerebrālu infarktu. S-100 proteīna koncentrācija asins serumā akūtajā insulta periodā var būt pietiekami precīzs cerebrāla infarkta plašuma un iznākuma rādītājs. Mūsu pētījuma mērķis bija noteikt S-100 proteīna līmeni pacientiem ar akūtu cerebrālu infarktu, izvērtēt korelāciju ar išēmiska bojājuma plašumu un insulta prognozi, izdarot secinājumus par biomarķiera lietošanas nepieciešamību klīniskajā praksē. Pētījuma dati liecina, ka S-100 proteīns ir perspektīvs biomarķieris. Novērotās tendences norāda, ka pacientiem ar cerebrālu infarktu S-100 proteīns ir jutīgs un praksē nozīmīgs biomarķieris.

Atslēgvārdi: S-100 proteīns, cerebrāls infarkts, biomarķieri, prognoze.

Ievads

Cerebrāls infarkts vai išēmisks insults ir visbiežāk sastopamā cerebrovaskulārā patoloģija un ir viens no galvenajiem mirstības, demences un invaliditātes cēloņiem pasaulē [*Murray*, 1997; *Lopez*, 2006]. Cerebrāla infarkta efektīva terapija akūtā periodā ir viena no būtiskākajām mūsdienu aktualitātēm medicīnā. Zināms, ka cerebrāla infarkta ārstēšana šobrīd strauji progresē. Mūsdienīgas ārstēšanas metodes – trombolīze, trombektomija, stentēšana akūtā insulta fāzē – ir pietiekami dārgas, bet efektīvas, ievērojot nosacījumu, ka pacientam ir izveseļošanās potenciāls. Tas savukārt ir atkarīgs no smadzeņu išēmiskā bojājuma plašuma, ko nevar precīzi noteikt pirmajās stundās pēc insulta, lietojot kompjūtertomogrāfijas (KT) izmeklēšanas metodi. S-100 proteīns var būt potenciāls biomarķieris smadzeņu bojājuma novērtēšanai cerebrāla infarkta slimniekiem akūtajā saslimšanas periodā. Nosakot ar biomarķieriem išēmiskā bojājuma plašumu, var precīzāk plānot pacienta ārstēšanu, noteikt prognozi un izvēlēties efektīvāko ārstēšanas metodi jau insulta sākumā.

S-100 proteīns ir glijas specifisks kalcija jonu saistošs proteīns, kas regulē šūnas augšanas procesus, piedalās šūnas cikla regulācijā, transkripcijas un šūnas diferenciācijas procesos [*Berridge*, 2000]. Proteīns tiek sintezēts astrocītos, oligodendrocītos un Švanna šūnās. S-100 proteīns ir 0,2% no visiem smadzeņu proteīniem [*Kawasaki*, 1998]. Smadzeņu hipoksiska un traumatiska bojājuma gadījumā S-100 proteīns ir jutīgs biomarķieris. Smadzeņu bojājuma gadījumā tā līmenis asinīs un cerebrospinālajā šķidrumā paaugstinās [*Buttiger*, 2001]. Lai arī S-100 proteīns ir pietiekami pētīts biomarķieris arī saistībā ar cerebrālu infarktu, šodien trūkst praktisku, uz pētījumiem balstītu datu par marķiera klīnisko nozīmi [*Missler*, 1997; *Heizmann*, 2002].

Darba mērķis

Noteikt S-100 proteīna līmeni pacientiem ar akūtu cerebrālu infarktu, tā korelāciju ar išēmiska bojājuma plašumu un insulta prognozi, izdarot secinājumus par lietošanas nepieciešamību klīniskajā praksē.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika iekļauti pacienti (n = 26), kas tika stacionēti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Neiroloģijas klīnikā laika posmā no 2010. gada 1. janvāra līdz 10. maijam ar akūtu cerebrālu infarktu (17 sievietes un 9 vīrieši vecuma posmā no 47 līdz 88 gadiem, vidējais vecums – 70,73 ± 9,8 gadi). Asins paraugi tika ņemti pacientiem ar akūtu cerebrālu infarktu (bez akūta koronāra sindroma un onkoloģiskām slimībām anamnēzē), kuri iestājās stacionārā 24 stundu laikā pēc insulta sākuma. Pētījumā kontroles grupā tika iekļauti 11 cilvēki (7 sievietes un 4 vīrieši vecuma posmā no 51 līdz 78 gadiem, vidējais vecums – 69,53 ± 9,1 gadi) bez akūta koronāra sindroma, CNS slimībām un onkoloģiskām slimībām anamnēzē. Pacientu sadalījums grupās pēc vecuma pēc neatkarīgu izlašu t-testa statistiski ticami neatšķirās (t = 0,806; p = 0,422). Pacientu sadalījums grupās pēc dzimuma arī statistiski ticami neatšķirās (χ^2 = 0,426; df = 1; p = 0,514).

Visiem pacientiem tika noteikts S-100 proteīna līmenis asinīs, izmantojot elektroluminiscences metodi, *Roche diagnostics, Gmbh*. Pacientiem tika veikta kompjūtertomogrāfija (KT) galvas smadzenēm 24 stundu laikā pēc infarkta sākuma un 7. dienā. Pēc KT rezultātiem pacientiem tika definēts cerebrāla infarkta plašums: lakunārs cerebrāls infarkts (defekts lielāks par 1,5 cm), parciāls (aizņem tikai daļu no artērijas apasiņošanas baseina) un totāls (aizņem visu artērijas apasiņošanas baseina teritoriju). Pacientu neiroloģiskais statuss tika vērtēts pēc Nacionālās veselības institūta skalas (NIHSS) un modificētas Rankina skalas (mRS) iestāšanās un izrakstīšanās dienā. Katra pacienta dati tika apkopoti pētījumam modificētā Neiroloģijas klīnikas izstrādātā anketā. Iegūto datu statistiskajai apstrādei izmantota *SPSS 16.0 Base* (*SPSS Inc., USA*) programma.

Rezultāti

Pētījuma pacienti tika sadalīti trīs apakšgrupās pēc KT datiem atkarībā no cerebrāla infarkta plašuma iestāšanās dienā un pēc 7 dienām kopš infarkta sākuma (sk. 1. un 2. tab.).

1. tabula. Pacientu sadalījums pēc cerebrāla infarkta plašuma, iestājoties stacionārā.
Patients' distribution according to the infarct size upon entering hospital treatment.

Cerebrāla infarkta plašums	Pacientu skaits (n)	Pacientu skaits (%)
Bez patoloģijas	18	69
Lakunārs	1	4
Parciāls	7	27
Totāls	0	0

2. tabula. Pacientu sadalījums pēc cerebrāla infarkta plašuma 7 dienas pēc infarkta sākuma.
Patients' distribution according to their infarct size on the 7th day after hospitalisation.

Cerebrāla infarkta plašums	Pacientu skaits (n)	Pacientu skaits (%)
Lakunārs	6	23
Parciāls	18	69
Totāls	2	8

Iestājoties stacionārā, lakunāra infarkta grupā paaugstināts S-100 proteīna līmenis tika konstatēts 1 (16%) no 6 pacientiem, parciāla infarkta grupā – 11 (61%) no 18 pacientiem, totāla infarkta grupā – abiem šīs grupas slimniekiem (100%). Vienpadsmit kontroles grupas dalībniekiem netika konstatēts paaugstināts S-100 proteīns.

Iestājoties stacionārā, pacienta neiroloģiskais deficīts un funkcionālais stāvoklis tika vērtēts pēc NIHSS un modificētas Rankina skalas (sk. 3. un 4. tab.).

3. tabula. Pacientu sadalījums pēc NIHSS skalas, iestājoties stacionārā.
National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) classification of patients at hospitalisation.

Ballu skaits pēc NIHSS skalas	Pacientu skaits (n)	Pacientu skaits (%)
< 7	6	23
7–22	19	73
> 22	1	4

4. tabula. Pacientu sadalījums pēc modificētās Rankina skalas (mRS), iestājoties stacionārā.
Modified Rankin scale (mRS) classification of patients at hospitalisation.

mRS pakāpe	Pacientu skaits (n)	Pacientu skaits (%)
Nav simptomu, 0. pakāpe	4	15
Nenozīmīga nespēja, 1. pakāpe	1	4
Neliela nespēja, 2. pakāpe	5	19
Mērena nespēja, 3. pakāpe	8	31
Nepieciešama būtiska palīdzība, 4. pakāpe	8	31
Smaga nespēja, 5. pakāpe	–	–

Līdzīgs pacientu vērtējums tika veikts, izrakstoties no stacionāra (sk. 5. un 6. tab.).

5. tabula. Pacientu sadalījums pēc NIHSS skalas, izrakstoties no stacionāra.
NIHSS classification of patients at the end of hospitalisation.

Ballu skaits pēc NIHSS skalas	Pacientu skaits (n)	Pacientu skaits (%)
< 7	21	81
7–22	4	15
> 22	1	4

6. tabula. Pacientu sadalījums pēc modificētās Rankina skalas (mRS) izrakstoties.
Modified Rankin scale classification of patients at the end of hospitalisation.

mRS pakāpe	Pacientu skaits (n)	Pacientu skaits (%)
Nav simptomu, 0. pakāpe	3	12
Nenozīmīga nespēja, 1. pakāpe	4	15
Neliela nespēja, 2. pakāpe	8	31
Mērena nespēja, 3. pakāpe	5	19
Nepieciešama būtiska palīdzība, 4. pakāpe	2	8
Smaga nespēja, 5. pakāpe	3	12
Nāve, 6. pakāpe	1	4

S-100 proteīna līmenis serumā bija paaugstināts 14 (56%) no 26 pacientiem. Divpadsmit pacientiem (44%), par spīti cerebrovaskulāram notikumam, S-100 proteīna līmenis akūtajā slimības periodā bija normas robežās.

Ar Spīrmena testu tika noteikta korelācija starp S-100 proteīna līmeni un cerebrāla infarkta iznākumu (NIHSS un modificētā Rankina skala izrakstoties). Statistiski ticama korelācija tika konstatēta starp S-100 proteīna līmeni un NIHSS iestājoties ($r = 0,588$; $p = 0,002$), S-100 proteīna līmeni un NIHSS izrakstoties ($r = 0,482$; $p = 0,015$), starp S-100 proteīna līmeni un modificēto Rankina skalu izrakstoties ($r = 0,531$; $p = 0,005$).

Diskusija

Analizējot pētījuma rezultātus, ir labi redzams, ka, iestājoties stacionārā, lielākajai daļai pacientu radioloģiski nevar precīzi noteikt smadzeņu išēmiskā bojājuma plašumu. Ar KT metodi var viegli diagnosticēt hemorāģisku bojājumu vai smadzeņu audzēju, bet išēmiska insulta gadījumā pirmajās saslimšanas stundās noformētu nekrozes zonu bieži vien nevar redzēt. Tikai atkārtojot KT izmeklējumu dažas dienas pēc insulta sākuma, ārsts var spriest par išēmiskā bojājuma plašumu. Skaidrs, ka ir nepieciešamas alternatīvas metodes, kuras varētu palīdzēt spriest par smadzeņu išēmijas plašumu jau no pirmajām saslimšanas stundām, kad ārstam jāpieņem lēmums par terapijas izvēles taktiku.

Pētījumā pacientiem S-100 proteīna līmenī asinīs tika noteikts uzreiz pēc iestāšanās stacionārā. Pacientiem ar totālu cerebrālu infarktu, iestājoties stacionārā, nebija diagnosticētas išēmiskas izmaiņas ar KT metodi, tomēr abiem slimniekiem bija paaugstināts S-100 proteīna līmenis asinīs. Šis fakts norāda uz S-100 proteīnu kā jutīgu biomarķieri plaša smadzeņu išēmiska bojājuma gadījumā. Pacientiem ar parciālu infarktu, iestājoties stacionārā, mazāk nekā pusei defekts radioloģiski nebija redzams, tomēr 61% pacientu jau iestājoties bija paaugstināts S-100 proteīna līmenis. Rodas jautājums, kāpēc ne visiem pacientiem ar parciālu cerebrālu infarktu tika konstatēts paaugstināts biomarķieris? Parciāla cerebrāla infarkta jēdziens ir pietiekami plašs. Infarkts, kas ir nedaudz lielāks par lakunāru vai nedaudz mazāks par totālu, tiek definēts kā parciāls, kaut gan bojājuma plašumam ir liela starpība. Lai precizētu S-100 proteīna korelāciju ar infarkta plašumu parciāla cerebrāla infarkta grupā, turpmāk pētījumā būtu vēlams sadalīt parciāla infarkta grupu apakšgrupās ar išēmijas zonām, kuras aizņem 1/3 vai 2/3 no apasiņošanas baseina.

Tikai vienam no lakunāra infarkta grupas slimniekiem radioloģiski diagnosticēja patoloģiju akūtajā insulta periodā un paaugstinātu S-100 proteīnu, t. i., 16%. Ņemot vērā nelielo pacientu skaitu totāla un lakunāra infarkta grupās, nebija iespējams precīzi noteikt statistiski ticamu atšķirību starp grupām, tomēr var redzēt pārliecinošas tendences. Jo plašāks ir išēmisks bojājums, jo lielākam pacientu skaitam konstatēts paaugstināts S-100 proteīna līmenis.

Analizējot paaugstināta S-100 proteīna līmeņa saistību ar cerebrāla infarkta iznākumu, konstatēts, ka NIHSS un modificētās Rankina skalas rādītāji pārliecinoši korelē ar biomarķiera koncentrāciju serumā. Kā jau tika minēts, NIHSS skala vairāk norāda uz pacienta neiroloģisko defektu, kurš tieši atkarīgs no smadzeņu vielas bojājuma plašuma. Modificētā Rankina skala savukārt norāda uz pacienta funkcionālo stāvokli. Ņemot vērā iegūtos rezultātus, S-100 proteīns jau akūtajā insulta periodā var netieši norādīt uz pacienta neiroloģisko un funkcionālo stāvokli izrakstoties.

Pasaulē biomarķieru tēma ir aktuāla. Minētajai problēmai ir veltīti vairāki pētījumi. Dažu pētījumu rezultāti, līdzīgi mūsu pētījumam, norāda uz S-100 proteīnu kā potenciālu cerebrāla infarkta biomarķieri [*Kenangil*, 2004; *Abraha*, 1997], bet ir tādi, kuros S-100 proteīns netiek uzskatīts par pietiekami specifisku biomarķieri, lai būtu lietojams klīniskajā praksē [*Dassan*, 2009]. Šajā darbā tika atainoti pirmie mūsu pētījuma rezultāti. Pētījums turpinās, un, cerams, tā beigu rezultāti dos priekšstatu par S-100 proteīnu kā cerebrāla infarkta biomarķieri un par precīzu izmantošanas iespēju klīniskajā praksē.

Secinājumi

Pētījuma dati liecina, ka S-100 proteīns ir perspektīvs biomarķieris. Novērotas tendences attiecībā uz S-100 proteīna lielumu un išēmiska bojājuma plašumu, kā arī statistiski ticamas korelācijas starp proteīna līmeni un cerebrāla infarkta iznākumu, kas ļauj S-100 proteīnu uzskatīt par pietiekami jutīgu un praksē izmantojamu biomarķieri cerebrāla infarkta slimniekiem.

Predictive Value of S-100 Protein in Diagnosis of Acute Cerebral Infarction

Abstract

Serum S-100 protein has been widely studied as a biomarker in acute ischaemic stroke. Serum S-100 protein measurement can be used as an early marker of brain damage, a valuable marker in diagnostics of the size of cerebral infarction and predict clinical outcome.

The aim of our study was to analyze serum concentration of S-100 protein in acute ischemic stroke and to determine its correlation to infarct size and clinical prognosis, and help guiding clinical and therapeutic decisions for this life threatening stroke.

The results of our study indicate that the concentration of S-100 protein in blood during acute stroke is a useful marker of infarct size and long-term clinical outcome. This serum biomarker shows promise in acute stroke management and prognostication.

Literatūra

1. Abraha H. D., Butterworth R. J., Bath P. M., et al. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke // Ann Clin Biochem, 1997 Jul; 34(Pt 4): 366–70.
2. Berridge M. J., Lipp P., Bootman M. D. The versatility and universality of calcium signaling // Nature Rev Mol Cell Biol 1, 2000; 11–21.
3. Buttiger B. W., Mubes S., Glatzer R., Bauer H. Astroglial protein S100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans // Circulation, 2001 (103); 2694–2698.
4. Dassan P., Keir G., Brown M. M. Criteria for a clinically informative serum biomarker in acute ischaemic stroke: a review of S100B // Cerebrovasc Dis, 2009; 27(3): 295–302.
5. Heizmann C. W., Fritz G., Schafer W. S100 proteins in health and disease // Frontiers in Bioscience: 7th ed., May 1, 2002: 1356–1368.
6. Kawasaki H., Nakayama S., Kretsinger R. H. Classification and evolution of EF-hand proteins // BioMetals 11, 1998: 277–295.
7. Kenangil G., Yalçın D. Y., Haklar G., et al. Relation of serum S-100 protein to infarct size and clinical prognosis // Marmara Medical Journal, 2004; 17(3): 105–108.
8. Missler U., Wiesmann M., Friedrich C., Kaps M. S100 protein and neuron-specific enloase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke // Stroke 28, 1997; 1956–1960.
9. Murray C. J. L., Lopez A. D. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global burden of disease study // Lancet, 1997; 349: 1436–1442.
10. Lopez A. D., Mathers C. D., Ezzati M., et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data // Lancet 2006; 367: 1747–1757.
11. Stroick M., Fatar M., Ragoschke-Schumm A., et al. Protein S-100B – a prognostic marker for cerebral damage // Curr Med Chem, 2006; 13(25): 3053–3060.

Helicobacter pylori asociācija ar iegremdētiem tievo zarnu bojājumiem

Aleksejs Derovs, Jeļena Derova [1]***, Juris Pokrotnieks***

Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija
[1] *Latvijas Jūras medicīnas centrs*

Kopsavilkums

Video kapsulas enteroskopija (VKE) ir principiāli jauna diagnostiskās endoskopijas metode, kas klīniskajā praksē jau ir ieņēmusi stabilu vietu (tai skaitā arī Latvijā) tievo zarnu slimību diagnostikā. Veicot šo izmeklējumu, ir iespējams izvērtēt tievo zarnu gļotādu, diferencēt bārkstiņas un identificēt bojājuma veidu. Ir zināms, ka iegremdētu bojājumu izveidošanās kuņģī ir saistīta ar *Helicobacter pylori* infekciju.

Darba mērķis bija, balstoties uz literatūras datiem un personisku pieredzi, izmantojot trīs no četrām pasaulē lietojamām komerciālajām enterokapsulas sistēmām, izvērtēt iespējamo korelāciju starp iegremdētiem bojājumiem (aftas, erozijas, čūlas) tievajā zarnā un *Helicobacter pylori* infekciju.

Pavisam tika veiktas 180 kapsulas endoskopijas, datu bāzē ievadītas – 136. *Helicobacter pylori* infekcija bija pozitīva 26 pacientiem, negatīva – 42 pacientiem un netika pārbaudīta 68 gadījumos. Iegremdēti bojājumi tika atrasti 105 pacientiem. Iegremdēto bojājumu distribūcija atkarībā no diagnozes tika aplūkota. Secināts, ka VKE diagnosticēto iegremdēto bojājumu atradne tievajā zarnā korelē ar *Helicobacter pylori* infekciju.

Atslēgvārdi: kapsulas endoskopija, enteroskopija, *Helicobacter pylori*, iegremdēti bojājumi, aftas, erozijas, čūlas.

Ievads

Video kapsulas enteroskopija (VKE) ir principiāli jauna diagnostiskās endoskopijas metode, kas klīniskajā praksē jau ir ieņēmusi stabilu vietu (tai skaitā arī Latvijā) tievo zarnu slimību diagnostikā. Veicot šo izmeklējumu, ir iespējams izvērtēt tievo zarnu gļotādu, diferencēt bārkstiņas un identificēt bojājuma veidu. Pamatbojājumi var būt lēzeni (plankumi, plātnītes, angioektāzijas), protrudējoši (pacelti) un iegremdēti (aftas, erozijas, čūlas) [1, 2]. Ir zināms, ka iegremdētu bojājumu rašanās kuņģī ir saistīta ar *Helicobacter pylori* infekciju [3]. Tādēļ ir iespējams, ka šī baktērija var arī korelēt ar iegremdētu tievo zarnu bojājumu izveidošanos.

Latvijā un arī Baltijā par VKE atrasto iegremdēto bojājumu korelāciju ar *Helicobacter pylori* infekciju pētījumu nav.

Darba mērķis, materiāls un metodes

Balstoties uz literatūras datiem un personisku pieredzi, izmantojot trīs no četrām pasaulē lietojamām komerciālajām enterokapsulas sistēmām, izvērtēt iespējamo korelāciju starp iegremdētiem bojājumiem (aftas, erozijas, čūlas) tievajā zarnā un *Helicobacter pylori* infekciju.

Darba uzdevumi:

1) apskatīt literatūrā pieejamus pētījumus;
2) atlasīt aizpildītos protokolus no kopējā kapsulu endoskopiju skaita;
3) atlasīt no aizpildītajiem protokoliem visus gadījumus ar iegremdētiem bojājumiem;
4) izvērtēt iespējamo korelāciju starp iegremdētiem bojājumiem un *Helicobacter pylori* infekciju.

Retrospektīvi analizēti 180 kapsulas endoskopijas izmeklējumi, kas tika veikti no 2006. gada jūlija līdz 2010. gada maijam. Tika izmantotas 3 kapsulas endoskopijas sistēmas: *Olympus endocapsule*, *Given Imaging PillCam* un *OMOM Capsule Endoscope* ar standarta programmatisko nodrošinājumu šīm sistēmām. Katra pacienta VKE pieraksta analīzi veica 2 interpretētāji. Interpretācijai tika izmantoti starptautiski atzīti kritēriji un definīcijas [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Pacienti pirms izmeklējuma tika speciāli sagatavoti ar vienu no šīm shēmām:

- 2 l polietilēnglikola dienu pirms izmeklēšanas – 121 (89%),
- 4 l polietilēnglikola dienu pirms izmeklēšanas – 5 (3,7%),
- 24 stundu badošanās – 10 (7,3%) [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Pamatshēma bija 2 l polietilēnglikola suspensijas dienu pirms izmeklēšanas, 4 l polietilēnglikola izmantoja gadījumos, ja bija aizdomas par aizkavētu zarnu pasāžu, un 24 stundu badošanās shēmu izmantoja pacientiem, kuriem polietilēnglikols bija kontrindicēts.

Visi pacienti, kuriem veica VKE, bija no VSIA Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas, A/S Latvijas Jūras medicīnas centra un VSIA Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas. Nosūtīšanas indikācijas VKE bija:

- neskaidras etioloģijas asiņošana no gremošanas trakta,
- neskaidras etioloģijas anēmija,
- Krona slimība,
- celiakija,
- Pēca-Jēghersa (*Peutz-Jeghers*) sindroms,
- tievo zarnu audzējs,
- ar nesteroidālo pretiekaisuma līdzekļu lietošanu asociēti tievo zarnu bojājumi,
- neskaidras etioloģijas sāpes vēderā,
- aizdomas par svešķermeni tievajā zarnā.

Kritēriji izslēgšanai no izmeklējuma bija vispāratzīti [20, 21, 22, 23, 24, 25].

Visiem pacientiem pirms VKE tika veikta augšēja un / vai apakšēja endoskopija, kā arī dažādi radioloģiskie izmeklējumi (irigoskopija, zarnu pasāža, enteroklīze, datortomogrāfija, magnētiskā rezonanse, angiogrāfija), bet patoloģija netika konstatēta.

Katram pacientam tika aizpildīta speciāla anketa ar trīssimt septiņdesmit parametriem, kur tika atzīmēta gan pacienta anamnēze, veikto laboratorisko un citu izmeklējumu rezultāti, kā arī VKE dati, kas tika ievadīti datu bāzē.

Visi iegremdētie bojājumi – aftas, erozijas, čūlas – tika apvienoti vienā grupā. Tas tika darīts tāpēc, ka bieži vien kapsulas endoskopijas laikā nav iespējams atšķirt vienu bojājuma tipu no otra.

Statistiskā datu apstrāde tika veikta, izmantojot *SPSS Windows 16.0* versiju.

Rezultāti

Pavisam tika veiktas 180 kapsulas endoskopijas, datu bāzē ievadītas 136. No tiem sievietes bija 84 (61,8%), vīrieši – 52 (38,2%). Jaunākajam pacientam bija 13 gadi, vecākajam – 79 (vidējais vecums – 43,57 ± 17,50). Ar *Given Imaging PillCam* tika veikti 32 (23,5%) izmeklējumi, ar *Olympus*

Endocapsule – 32 (23,5%) un *OMOM Capsule Endoscope* – 72 (52,9%). Visi pacienti izmeklējumu izturēja labi, un blakusefektu nebija. Katrā gadījumā tika saņemts vismaz 50 000 attēlu. Datu analīze katram interpretētājam aizņēma apmēram 2 stundas atkarībā no patoloģijas un zarnu tīrības pakāpes. Kapsulas retence (aizture) tika novērota diviem pacientiem ar Krona slimību.

Pacienti kapsulas endoskopijai bija nosūtīti ar šādām diagnozēm:

- neskaidras ģenēzes anēmija – 20 (14,7%),
- neskaidra asiņošana no gremošanas trakta – 28 (20,6%),
- celiakija – 7 (5,1%),
- Krona slimība – 50 (36,8%),
- tievo zarnu audzējs – 8 (5,9%),
- neskaidras etioloģijas hroniskas abdomināla sāpes – 19 (13,9%),
- aizdomas par svešķermeni tievajā zarnā – 2 (1,5%),
- hroniska caureja – 2 (1,5%).

Kapsulas endoskopijas ilgums bija no 377 līdz 631 minūtei (vidēji 492,99 ± 38,56 min). Kuņģa tranzīta laiks bija no 2 minūtēm līdz 441 minūtei (vidēji 46,49 ± 52,44 min). Tievā zarna tika izskatīta pilnībā, t. i., sasniedza aklo zarnu, 112 (82,35%) pacientiem, bet 24 pacientiem kapsula nesasniedza aklo zarnu, līdz ar to tievās zarnas apskate nebija pilnīga. Tievās zarnas tranzīta laiks 112 pacientiem bija no 39 līdz 502 minūtēm (vidēji 280,85 ± 89,57 min).

Helicobacter pylori infekcija bija pozitīva 26 pacientiem, negatīva – 42 pacientiem un netika pārbaudīta 68 gadījumos.

Iegremdēti bojājumi tika atrasti 105 pacientiem. Iegremdēto bojājumu distribūcija atkarībā no diagnozes aplūkota 1. tabulā.

Izmantojot Pīrsona korelācijas koeficientu, tika atrasta korelācija starp iegremdētiem tievo zarnu bojājumiem un *Helicobacter pylori* infekciju (p = 0,032).

1. tabula. *H. pylori* infekcijas distribūcija atkarībā no diagnozes.
H. pylori infection distribution in dependence on the diagnosis.

Diagnoze	*H. pylori* infekcija		
	Nav	Ir	Nav zināms
Multiplas limfangiektāzijas	0	0	1
Krona slimība	11	8	17
Erozīva enteropātija	13	7	11
Multipli polipveidīgi gļotādas pacēlumi	1	0	0
Tievo zarnu polipoze	0	1	1
Nesteroidālo pretiekaisuma līdzekļu izraisīta enteropātija	22	1	4
Angiodisplāzijas	3	1	8
Celiakija	3	1	5
Multiplas flebektāzijas	1	0	0
Tievo zarnu audzējs	1	1	4
Parazīti tievajā zarnā	1	0	0
Segmentāra enteropātija	4	6	16
Divertikuli	2	0	1
Kopā	42	26	68

Diskusija

VKE ir principiāli jauna diagnostiskās endoskopijas metode, kas ļauj endoskopiski vizualizēt tievo zarnu gļotādu. Viens no tievās zarnas endoskopiski diagnosticējamiem pamatbojājumu veidiem ir t. s. iegremdētie bojājumi. Šis jēdziens ietver vairākus bojājumu veidus: aftas, erozijas, čūlas.

Kopumā veiktās (180) un analizētās (136) VKE ir relatīvi neliels kapsulas enteroskopiju skaits, bet jāņem vērā, ka 1) pasaulē šie izmeklējumi veikti maz, 2) līdzīgi pētījumi arī bieži balstīti uz šādu pacientu skaitu.

Ne literatūrā, ne *MEDLINE* datu bāzē (pa visiem gadiem, meklējamie vārdi – angļu val. *capsule endoscopy, Helicobacter pylori, excavated lesion / defect, afta, ulcer, erosion*) netika atrasti pētījumi, kuros izvērtēta asociācija starp *Helicobacter pylori* infekciju un iegremdētiem bojājumiem. Pārsvarā visi pētījumi, kas aplūko *Helicobacter pylori* infekciju, fokusējas uz barības vadu, kuņģi vai divpadsmitpirkstu zarnu. Ir pierādīts, ka *Helicobacter pylori* esamība ietekmē iegremdēto bojājumu rašanos šajos orgānos.

Taču mūsu izvirzītā hipotēze, ka *Helicobacter pylori* var arī ietekmēt tievo zarnu bojājumu, tika pierādīta ar statistiski ticamu pozitīvu korelāciju. Mūsuprāt, iegūtie rezultāti parāda virzienu, kādā jāveic turpmāki pētījumi. Ja varēs konstatēt, kā *Helicobacter pylori* infekcija kuņģī ietekmē tievo zarnu bojājumus, izraisot aftas, čūlas, erozijas un bieži vien enteropātijas, būs iespējams ietekmēt šo patoloģisko procesu. Respektīvi, būs jāveic *Helicobacter pylori* eradikācija pat pie neskarta augšējā gremošanas trakta (bez patoloģiskām gļotādas pārmaiņām), bet ar bojājumiem tievajā zarnā. Turklāt var domāt par šī infekciozā aģenta ietekmi uz tievo zarnu audzējiem un pat uz iekaisīgajām zarnu slimībām, kas var mainīt vispārpieņemtos diagnostikas un ārstēšanas uzskatus. Ņemot vērā iegūtos rezultātus (pierādīta stingra korelācija starp *Helicobacter pylori* infekciju un iegremdētiem bojājumiem), var uzskatīt, ka noteikta daļa pacientu no tiem, kuriem šī infekcija netika pārbaudīta, ir inficēta ar šo baktēriju. Līdz ar to ir vērts veikt *Helicobacter pylori* diagnostisko testu arī pacientiem ar aizdomām par patoloģisko procesu tievajā zarnā.

Secinājumi

Kapsulas enteroskopijā diagnosticēto iegremdēto bojājumu atradne tievajā zarnā korelē ar *Helicobacter pylori* infekciju.

Association of *Helicobacter pylori* Infections with Small Bowel Excavated Lesions

Abstract

Introduction. Video capsule endoscopy (VCE) has become a very important tool for diagnosing many small bowel disorders. The main types of lesions are excavated lesions (aphtae, erosions, ulcers). The correlation between *Helicobacter pylori* infection and excavated lesions in stomach and duodenum is well known.

Aim. This study was designed to evaluate possible correlation between *Helicobacter pylori* infection and small bowel excavated lesions.

Methods. From June 2006 to April 2010, 180 patients were investigated with capsule endoscopy. All lesion subtypes like erosions and ulcers were regarded as excavated lesions findings. The persistence of *Helicobacter pylori* was checked.

Results. 136 cases (84 females, 52 males) were analyzed from a database of 180 patients. *Helicobacter pylori* was found in 26 patients, was not found in 42 other patients and 68 patients were not checked for its presence. Using Pearson's correlation coefficient, positive correlations were found ($p = 0.032$).

Conclusion. *Helicobacter pylori* infection is associated with small bowel excavated lesions.

Literatūra

1. Maratka Z. Terminology, definitions and diagnostic criteria in digestive endoscopy. – Third edition. – Bad Homburg: Normed Verlag, 1994.
2. Delvaux M., Korman L. Y., Armengol-Miro J. R., et al. The minimal standard terminology for digestive endoscopy: introduction to structured reporting // Int J Med Inform, 1998 Feb; 48(1–3): 217–225.
3. Kusters J. G., van Vliet A. H., Kuipers E. J. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection // Clin Microbiol Rev, 2006; 19: 449–490.
4. Mergener K., Ponchon T., Gralnek I., et al. Literature review and recommendations for clinical application of small-bowel capsule endoscopy, based on a panel discussion by international experts. Consensus statements for small-bowel capsule endoscopy // Endoscopy, 2007; 39(10): 895–909
5. Rey J. F., Ladas S., Alhassani A., et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Video capsule endoscopy: Update to guidelines (May 2006) // Endoscopy, 2006; 38: 1047–1053.
6. Faigel D. O., Cave D. R. Capsule endoscopy. – Saunders Elsevier, 2008. – P. 233.
7. Mishkin D. S., Chuttani R., Croffie J., et al. ASGE Technology Status Evaluation Report: wireless capsule endoscopy // Gastrointestinal Endoscopy, 2006; 63(4): 539–545.
8. Korman L. Y., Delvaux M., Gay G., et al. Capsule endoscopy structured terminology (CEST): proposal of a standardized and structured terminology for reporting capsule endoscopy procedures // Endoscopy, 2005; 37(10): 951–959.
9. Gralnek I. M., Defranchis R., Seidman E., et al. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change // Aliment Pharmacol Ther, 2008; 27(2): 146–154.
10. Lewis B. S., Eisen G. M., Friedman S. A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials // Endoscopy, 2005; 37(10): 960–965.
11. Delvaux M., Friedman S., Keuchel M., et al. Structured terminology for capsule endoscopy: results of retrospective testing and validation in 766 small-bowel investigations // Endoscopy, 2007; 37(10): 945–950.
12. Mergener K., Ponchon T., Gralnek I., et al. Literature review and recommendations for clinical application of small-bowel capsule endoscopy, based on a panel discussion by international experts. Consensus statements for small-bowel capsule endoscopy, 2006/2007 // Endoscopy, 2007; 39(10): 895–909.
13. Digestīvā endoskopija. Vispārējais kopterminu minimums. Saīsināts variants. – Rīga, 1998. – 54 lpp.
14. Pons Beltran V., Carretero C., Gonzalez-Suarez B., et al. Intestinal preparation prior to capsule endoscopy administration // World J Gastroenterol, 2008 October; 14(37): 5773–5775.
15. Melmed G. Y., Lo S. K. Capsule endoscopy: practical applications // Clin Gastroenterol Hepatol, 2005; 3: 411–422.
16. Niv Y., Niv G. Capsule endoscopy: role of bowel preparation successful visualization // Scand J Gastroenterol, 2004; 39: 1005–1009.
17. Niv Y., Niv G., Wiser K., et al. Capsule endoscopy – comparison of two strategies of bowel preparation // Aliment Pharmacol Ther, 2005; 22: 957–962.
18. De Franchis K., Avgerinos A., Barkin J., et al. ICCE consensus for bowel preparation and prokinetics // Endoscop, 2005; 37(10): 1040–1045.
19. Melmed G. Y., Lo S. K. Capsule endoscopy: practical applications // Clin Gastroenterol Hepatol, 2005; 3: 411–422.
20. Cave D., Legnani P., de Franchis R., et al. ICCE consensus for capsule retention // Endoscopy 2005; 37: 1065–1067.
21. Mylonaki M., Fritscher-Ravens A., Swain P. Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding // Gut 2003; 52: 1122–1126.
22. Keroack M. Wireless capsule endoscopy // Curr Opin Gastroenterol, 2004; 20: 474–481.
23. Delvaux M., Ben Soussan E., Laurent V., et al. Clinical evaluation of the use of the M2A patency capsule system before a capsule endoscopy procedure, in patients with known or suspected intestinal stenosis // Endoscopy, 2005; 37: 852–856.
24. Gay G., Delvaux M., Laurent V., et al. Temporary intestinal occlusion induced by a “patency capsule” in a patient with Crohn’s disease // Endoscopy, 2005; 37: 174–177.
25. Dubner S., Dubner Y., Gallino S., et al. Electromagnetic interference with implantable cardiac pacemakers by video capsule // Gastrointest Endosc, 2005; 61: 250–254.

Anēmijas ārstēšanas ietekme uz hroniskas nieru slimības progresēšanu slimniekiem pirmsdialīzes periodā

Viktorija Kuzema [1]***, Aivars Pētersons*** [1]***, Aivars Lejnieks*** [2]

Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija
[1] *Nefroloģijas centrs, Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*
[2] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, klīnika "Linezers", Latvija*

Kopsavilkums

Anēmija ir viena no biežākajām hroniskas nieru slimības (HNS) klīniskajām izpausmēm, kas rodas, slimībai progresējot, un tā būtiski ietekmē blakusslimību rašanos, mirstību un dzīves kvalitāti. 90. gadu sākumā vairākos klīniskos pētījumos tika pierādīts, ka anēmijas ārstēšana ar eritropoetīnu neveicina HNS progresēšanu, taču jautājums par HNS aizkavēšanu, koriģējot anēmiju ar eritropoēzi veicinošām vielām (EVV), vēl joprojām ir aktuāls. Darba mērķis bija izpētīt anēmijas ārstēšanas ietekmi uz HNS progresēšanas ātrumu slimniekiem ar glomerulāras filtrācijas ātrumu (GFĀ) 15–30 ml/min.

Pētījumā tika iekļauts 71 predialīzes slimnieks ar anēmiju (Hb < 13,5 g/dl vīriešiem un < 12,0 g/dl sievietēm). GFĀ mazināšanās ātrums mēnesī (Δ GFĀ) tika rēķināts HNS slimniekiem, kas anēmijas ārstēšanā lietoja epoetīnu alfa (*Eprex*) zemādā (n = 36), kā arī kontrolgrupas dalībniekiem bez eritropoetīnterapijas (dati no Nefroloģijas centra arhīva, n = 35). Rezultāti liecina, ka visiem slimniekiem ar eritropoetīnterapiju (EPO) noturēta mērķa hemoglobīna koncentrācija > 12 g/d. Kontrolējot dzelzs stāvokli, konstatēts, ka dzelzs deficīts ir 71% slimnieku. GFĀ kritums mēnesī slimniekiem ar EPO bija nozīmīgi zemāks, salīdzinot ar attiecīgo vidējo GFĀ kritumu mēnesī kontrolgrupas slimniekiem: 0,8 *vs.* 2,2 ml/min mēnesī (p = 0,017). Novērošanas ilgums (mediāna) līdz NAT sākšanai pētījuma dalībniekiem bija šāds: 18 mēneši EPO grupā un 10 mēneši slimniekiem ar anēmiju, bet bez EPO (p = 0,044). Rezultāts liecina, ka slimniekiem, kas saņēma EPO, nieru aizstājterapijas (NAT) risks bija par 40% mazāks nekā kontrolgrupas dalībniekiem (*HR* 0,599; p = 0,047). Secinājums: anēmijas ārstēšana ar EPO slimniekiem ar HNS IV stadijā (GFĀ < 30 ml/min) aizkavē HNS progresēšanu.

Atslēgvārdi: hroniska nieru slimība, anēmija, eritropoetīns.

Ievads

Predialīzes periodā vairumam cilvēku ar hronisku nieru slimību (HNS) ir anēmija, smaga arteriālā hipertensija, sekundārā hiperparatireoze, renāli kaulu bojājumi un nepietiekams barojums. Šīs manifestācijas, progresējot HNS, negatīvi ietekmē slimnieka vispārējo un dzīves prognozi līdz nieru aizstājterapijai (NAT), kā arī pirmajā gadā pēc dialīzes sākšanas. Nieru mazpējas attīstības aizkavēšana ir galvenais terapijas mērķis slimniekiem ar HNS. Vienlaikus ar nieru pamatslimības ārstēšanu, optimālu asinsspiediena kontroli, lietojot angiotenzīna konvertāzes inhibitorus vai angiotenzīna receptoru blokatorus, stingru glikēmijas kontroli cukura diabēta slimniekiem, liela nozīme ir anēmijas agrīnai

diagnostikai un kontrolei, lietojot eritropoēzi veicinošas vielas (EVV), kā arī dzelzs preparātus. Anēmijas korekcija ar eritropoetīnu palielina skābekļa piegādi audiem, mazinot hipoksiju. Antioksidatīvās darbības dēļ eritropoetīns spēj novērst šūnu bojāeju jeb apoptozi, kā arī veicināt angioģenēzi [*Rossert*, 2005]. Šajā kontekstā HNS attīstības aizkavēšana ir viens no galveniem anēmijas ārstēšanas mērķiem, lietojot EVV.

Fakts, ka anēmijas ārstēšana ar eritropoetīnu neveicina HNS progresēšanu, tika pierādīts vairākos klīniskos pētījumos 90. gadu sākumā. Taču jautājums par HNS aizkavēšanu, koriģējot anēmiju ar EVV, vēl joprojām ir aktuāls. Šīs hipotēzes izpētei veltīti vairāki klīniskie pētījumi HNS slimniekiem. Rezultāti apliecina eritropoetīnterapijas labvēlīgo ietekmi uz HNS attīstību [*Kuriyama*, 1997; *Jungers*, 2001; *Keane*, 2003; *Gouva*, 2004], dzīves kvalitāti un sirds un asinsvadu sistēmu [*Pickett*, 1999; *Foley*, 2000; *McMahon*, 2000; *Roger*, 2004; *Parfrey*, 2005; *Levin*, 2005; *Drüeke*, 2006; *Singh*, 2006; *Ritz*, 2007].

Darba mērķis

Izpētīt anēmijas un tās ārstēšanas ietekmi uz HNS slimības gaitu un progresēšanas ātrumu slimniekiem ar glomerulāras filtrācijas ātrumu (GFĀ) 15–30 ml/min.

Materiāls un metodes

Saskaņā ar ASV vadlīnijām par anēmijas ārstēšanu HNS slimniekiem, anēmijas diagnoze ir ticama, ja hemoglobīna (Hb) līmenis ir < 13,5 g/dl vīriešiem un < 12,0 g/dl sievietēm [*Adamson*, 2006].

GFĀ tika aprēķināts pēc Kokrofta-Golta formulas [*Cockcroft*, 1976]:

GFĀ (ml/min) = [(140 – vecums, gadi) × (ķermeņa masa, kg)] / 72 × seruma kreatinīns, mg/dl.

Sievietēm šis skaitlis tika reizināts ar 0,85.

Pēc GFĀ lieluma HNS tika iedalīta piecās secīgās stadijās: I stadija – GFĀ > 90 ml/min; II stadija – GFĀ 60–89 ml/min; III stadija – GFĀ 30–59 ml/min; IV stadija – GFĀ 15–29 ml/min; V stadija – GFĀ < 15 ml/min vai dialīze [*Bolton*, 2002].

HNS attīstības ātruma noteikšanai izmantojām GFĀ mazināšanās ātrumu mēnesī (Δ GFĀ).

$$\Delta\ \text{GFĀ} = \text{GFĀ}_{\text{1. vizītē}} - \text{GFĀ}_{\text{pēdējā vizītē}} \ / \ \text{mēnešu skaits.}$$

Darbā tika analizēts HNS progresēšanas ātrums līdz NAT sākšanai slimniekiem ar anēmiju, GFĀ < 30 ml/min. Pētījumā netika iekļauti slimnieki ar medikamentozi grūti kontrolējamo hipertensiju (asinsspiediens > 170/100 mm Hg, lietojot vismaz trīs antihipertensīvos medikamentus adekvātā devā), sirds mazspēju (III–IV, *NYHA*), nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu, insultu, trombotiskām komplikācijām, revaskularizāciju pusgadu pirms pētījuma, neoplāziju, slimnieki ar vienīgo nieri un hipersensitivitāti pret eritropoetīnu.

Pētījuma slimnieki tika iedalīti divās grupās: prospektīvā grupa – slimnieki ar eritropoetīnterapiju (n = 36) un kontrolgrupa – slimnieki bez eritropoetīnterapijas (n = 35).

Prospektīvās daļas slimnieki anēmijas ārstēšanā lietoja vienu un to pašu eritropoetīnu – alfa epoetīnu (*Eprex*; *Janssen-Cilag*) zemādā saskaņā ar medikamenta lietošanas instrukciju. Preparāta deva un ievadīšanas biežums tika izvēlēti, lai sasniegtu mērķa hemoglobīna līmeni > 12 g/dl.

No Nefroloģijas centra arhīva materiāliem tika atlasīti 198 cilvēki ar anēmiju un GFĀ 15–30 ml/min, kas anēmijas ārstēšanā EVV nesaņēma. Šī grupa tiek saukta par slimnieku kontrolgrupu. Salīdzinot ar slimnieku grupu, kas saņēma eritropoetīnu, kontrolgrupas slimniekiem bija mazāks kontroles, vizīšu skaits. Lai mazinātu salīdzinājuma kļūdas, izmantojot *SPSS* programmu, slimniekus kontrolgrupā atlasījām pēc vairākiem pētījuma protokola iekļaušanas klīniskiem un laboratoriskiem kritērijiem (Hb, GFĀ, asinsspiediena raksturlielumi; slimnieku sadalījums pēc dzimuma; blakusslimību esamība; HNS pamatslimības; slimnieki ar atkārtotu ambulatoro novērošanu).

Divu pacientu grupu salīdzināšanai tika izmantots T-kritērijs. Viena faktora dispersijas analīze (ANOVA) tika lietota pie vairāku pacientu grupu salīdzinājuma. Rangu skalas dati tika salīdzināti, lietojot neparametriskās statistiskās metodes: Pīrsona (*Pearson chi-square*) vai Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) U kritērijus. Slimnieka dzīvildze līdz NAT sākšanai tika rēķināta, izmantojot Kaplana-Meijera (*Kaplan-Meier*) analīzi. Divu funkciju salīdzināšanai tika izmantots *Log rank* kritērijs. Riska faktoru noteikšana un to ietekme uz dzīvildzi tika vērtēta ar *Cox proportional hazard* modeli. Rezultāti tika uzskatīti par ticamiem, ja *p* lielums bija ≤ 0,05.

Rezultāti

Kopumā pētījumā tika iekļauts 71 slimnieks ar anēmiju un HNS IV–V stadijā (GFĀ < 30 ml/min): slimnieki, kas saņēma eritropoetīnterapiju (n = 36), un kontrolgrupa, kas anēmijas terapijā eritropoēzi veicinošus līdzekļus nelietoja (n = 35). Informācija, kas sniegta 1. tabulā un 1. attēlā, atspoguļo pētījuma dalībnieku klīnisko raksturojumu pētījuma sākumā. Uzskatāmi redzams, ka abu grupu slimniekiem novērojuma sākumā bija līdzīgi gan laboratorisko raksturlielumu rezultāti, gan procentuāls sadalījums pēc dzimuma un HNS pamatslimības. Jāatzīmē, ka vidējais vecums slimniekiem kontrolgrupā bija lielāks, nekā slimniekiem ar eritropoetīnterapiju (p = 0,053).

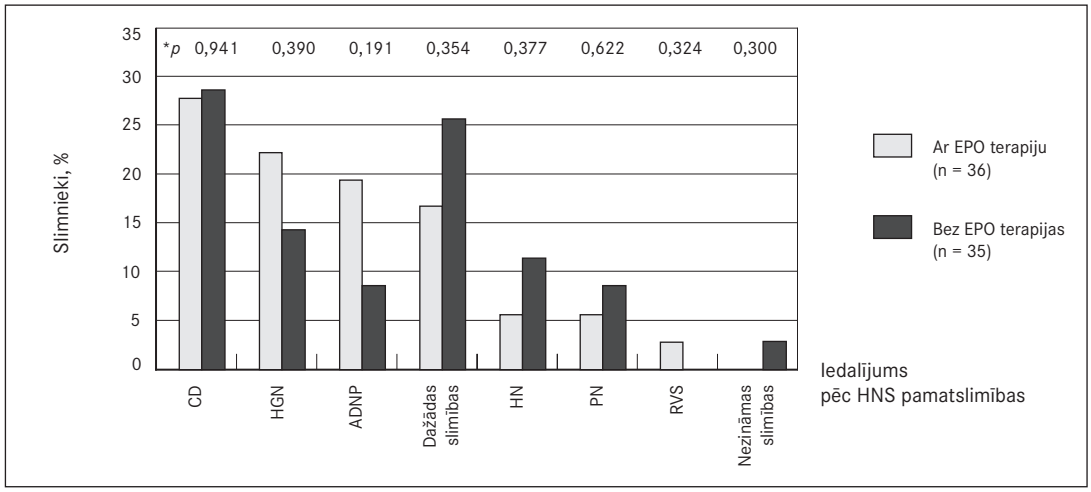
1. tabula. Slimnieku raksturojums pētījuma sākumā: ar EPO *vs.* bez EPO.
Patient profile at the beginning of study: with EPO *vs.* without EPO.

Raksturlielums	Slimnieki ar EPO terapiju (n = 36)	Slimnieki bez EPO terapijas (n = 35)	*p****
Vecums (gadi)	50,0 ± 16,4	57,8 ± 17,1	0,053
Sievietes, % (n)	66,7 (24)	48,6 (17)	0,125
ĶMI (g/m^2)	24,2 ± 5,0	–	–
SAS (mm Hg)	146,5 ± 20,8	156,9 ± 23,7	0,055
DAS (mm Hg)	88,3 ± 10,8	90,9 ± 13,1	0,378
Kreatinīns (µmol/l)	265,9 ± 73,1	299,2 ± 92,0	0,096
GFĀ (ml/min)	25,6 ± 4,0	24,0 ± 3,3	0,059
Hb (g/dl)	10,5 ± 1,2	10,6 ± 1,3	0,668
Feritīns (µg/l)	90,6 ± 105,0 (* 61,6; 5,3 – 488,0)	261,8 ± 160,7 (* 306; 54,0 – 477,0)	–
Transferīna piesātinājums (%)	21,7 ± 11,7	–	–
Albumīns serumā (g/l)	41,2 ± 4,6	40,6 ± 3,7	0,652
Holesterīns (mmol/l)	6,4 ± 1,5	–	–
Ca (mmol/l)**	2,3 ± 0,2	2,3 ± 0,2	0,852
P (mmol/l)**	1,4 ± 0,3	1,6 ± 0,4	0,092
PTH (pmol/l)**	17,3 ± 10,4	18,2 ± 13,7	0,849
HbA1C (%)	7,9 ± 1,8	–	–
CRO (mg/l)	3,9 ± 2,4	–	–

* Mediāna; diapazons.
** Raksturlielumi, kas bija noteikti slimniekiem ar eritropoetīnu (EPO+) un slimniekiem bez eritropoetīna terapijas (EPO–). EPO+/EPO–; n: seruma albumīns – 30/15; Ca – 32/16; P – 31/14; PTH – 30/8; feritīns – 33/8.
*** T-kritērijs vai Manna-Vitnija U kritērijs.

Sākot pētījumu, slimniekiem ar eritropoetīnterapiju vidējais HNS ilgums anamnēzē bija 10,1 ± 9,8 gadi (no 1,2 mēnešiem līdz 37 gadiem). Pētījuma rezultāti liecina, ka tikai 28% (n = 10) analizēto slimnieku ar GFĀ < 30 ml/min bija regulāra ilglaika (> 6 mēneši) ambulatorā novērošana pie nefrologa pirms pētījuma sākuma. Pirmā pētījuma vizīte kā pirmreizēja konsultācija pie nefrologa bija 19 slimniekiem (53%). Pirms pētījuma sākuma septiņus slimniekus (19%) trīs mēnešu laikā bija konsultējis nefrologs.

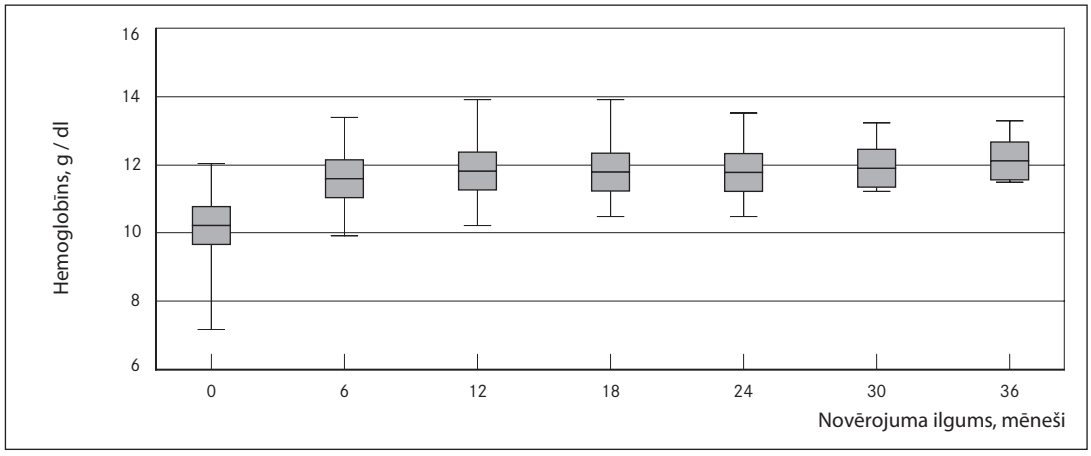
1. attēls. Slimnieku raksturojums pētījuma sākumā – iedalījums pēc HNS pamatslimības.
Patient profile at the beginning of study – subset based on underlying pathology of CKD.



* Manna-Vitnija U kritērijs.
EPO – eritropoetīns, CD – cukura diabēts, HGN – hronisks glomerulonefrīts, ADNP – autosomāli dominanta nieru policistoze, HN – hipertensīva nefropātija, PN – pielonefrīts, RVS – renovaskulāra slimība.

Vidējais hemoglobīna līmenis 36 slimniekiem ar eritropoetīna un dzelzs terapiju novērojuma gaitā palielinājās ($p < 0,001$). Pētījuma gaitā visiem dalībniekiem tika sasniegta un noturēta mērķa hemoglobīna koncentrācija >12 g/dl (sk. 2. att.).

2. attēls. Vidējais hemoglobīna līmenis eritropoetīna lietošanas laikā.
Average haemoglobin level during erythropoietin therapy.

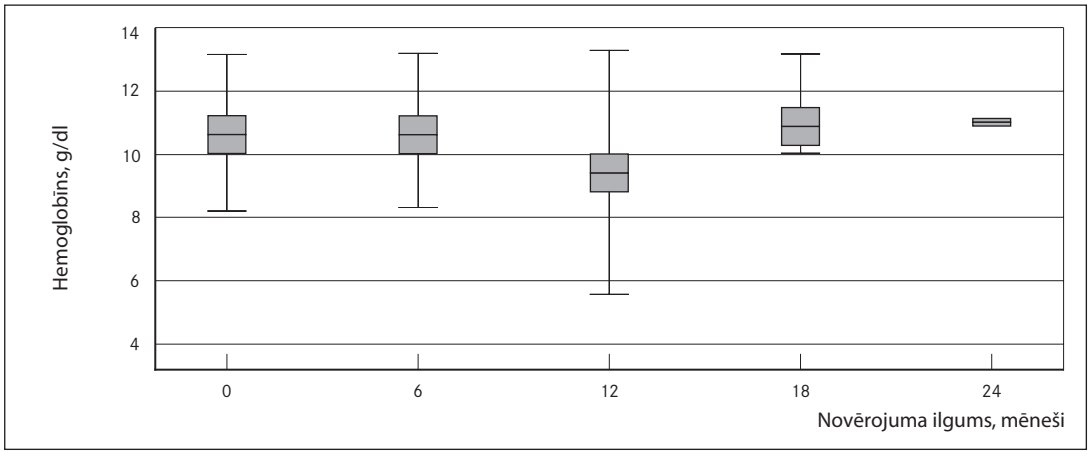


Piezīme. Slimnieku skaits dinamikā: 0 – 36, 6 mēneši – 29, 12 mēneši – 20, 18 mēneši – 15, 24 mēneši – 7, 30 mēneši – 6 un 36 mēneši – 3 slimnieki.

Vidējā eritropoetīna deva novērojuma laikā bija 3825 SV.

Vidējais hemoglobīna līmenis kontrolgrupas dalībniekiem novērojuma laikā bija nemainīgs (p = 0,369; sk. 3. att.). Pirmajā vizītē vidējais hemoglobīna līmenis bija 10,6 ± 1,3 g/dl (n = 35), pēc 6 mēnešiem – 10,6 ± 1,4 g/dl (n = 14), pēc 12 mēnešiem – 9,6 ± 2,5 g/dl (n = 11), pēc 18 mēnešiem – 10,6 ± 2,0 g/dl (n = 7) un pēc 2 gadiem – 10,9 ± 0,7 g/dl (n = 5).

3. attēls. Hemoglobīna līmenis kontrolgrupas dalībniekiem novērojuma laikā.
Average haemoglobin level in control group.



Piezīme. Slimnieku skaits vizītēs bija šāds: 0 mēnesis – 35, pēc 6 mēnešiem – 14, pēc 12 mēnešiem – 11, pēc 18 mēnešiem – 7 un pēc 24 mēnešiem – 5 slimnieki. Salīdzinājums starp grupām pēc vidējā lieluma (ANOVA); p = 0,369.

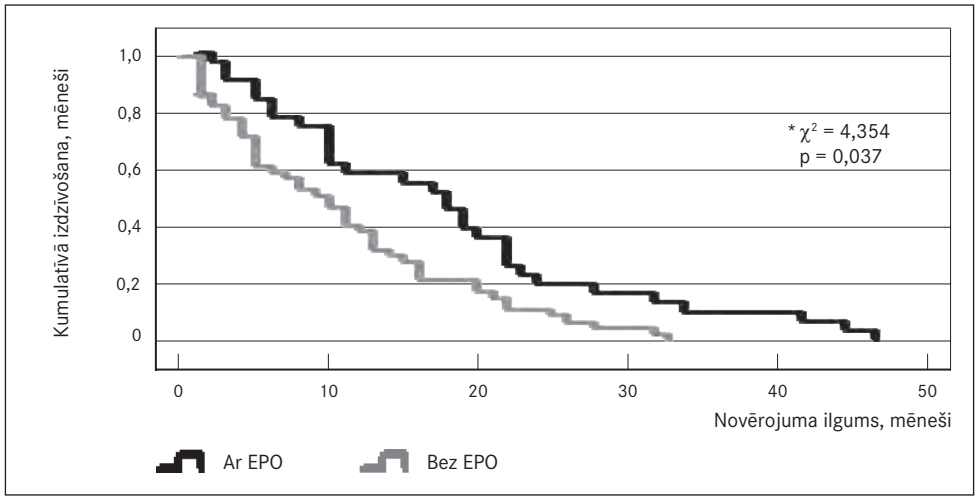
Seruma feritīns pirmajā vizītē tika noteikts 33 slimniekiem, kas saņēma eritropoetīnterapiju, un tikai 8 slimniekiem kontrolgrupā. Jāatzīmē, ka 70,7% pētījuma dalībnieku atlases periodā tika konstatēts dzelzs deficīts (feritīns < 100 μg/l): 79% slimnieku (n = 26) ar eritropoetīnterapiju un 37,5% slimnieku (n = 3) kontrolgrupā. Visiem iekļautajiem slimniekiem tika ordinēta dzelzs terapija.

Pirmajā vizītē GFĀ abās grupās bija līdzīgs: 25,7 ± 4,2 slimniekiem eritropoetīnterapijas grupā un 24,0 ± 3,3 ml/min slimniekiem kontrolgrupā (p = 0,059). Pēc pusgada vidējais GFĀ 26 pētījuma dalībniekiem ar eritropoetīnterapiju bija 25,1 ± 6,5 ml/min. Salīdzinot ar kontrolgrupas slimniekiem (n = 15), nieru funkcijas pēc pusgada novērošanas bija daudz sliktākas: 19,8 ± 7,1 ml/min (p = 0,019). Analizējot vidējo GFĀ pēc gada, konstatēts, ka eritropoetīnterapijas grupā vidējais GFĀ bija lielāks nekā kontrolgrupas dalībniekiem: 22,8 ± 6,1 un 15,6 ± 8,4 ml/min (p = 0,005). Jāatzīmē, ka slimnieku skaits pētījuma gaitā mazinājās, tādēļ turpmākie statistiskās analīzes rezultāti par otro un trešo pētījuma gadu nebija interpretējami.

Lai novērtētu HNS attīstību, katrā grupā tika aprēķināts vidējais GFĀ kritums mēnesī. Darba gaitā konstatēts, ka vidējais GFĀ kritums mēnesī slimniekiem ar eritropoetīnterapiju bija nozīmīgi zemāks, salīdzinot ar attiecīgo vidējo GFĀ kritumu mēnesī kontrolgrupas slimniekiem: 0,8 *vs.* 2,2 ml/min mēnesī (p = 0,017). Pētījuma rezultāti liecina, ka statistiski ticamas atšķirības starp vidējo Δ GFĀ pētījuma dalībniekiem ar dažādām HNS pamatpatoloģijām netika konstatētas: ticamības rādītāja p vērtība bija 0,836 eritropoetīnterapijas grupā un 0,954 kontrolgrupā (ANOVA).

Darba rezultāti liecina, ka dzīvildze līdz NAT sākšanai slimniekiem ar eritropoetīnterapiju bija nozīmīgi ilgāka nekā kontrolgrupas dalībniekiem ar anēmiju (p = 0,037; sk. 4. att.). Novērošanas ilgums (mediāna) līdz NAT sākšanai pētījuma dalībniekiem bija šāds: 18 mēneši eritropoetīnterapijas grupā un 10 mēneši slimniekiem ar anēmiju, bet bez eritropoetīnterapijas (χ^2 = 4,043; p = 0,044).

4. attēls. Dzīvildze līdz NAT: ar EPO *vs.* bez EPO.
Survival prior to RRT: with EPO *vs.* without EPO.



* Dzīvildze līdz NAT sākšanai, izmantojot Kaplana-Meiera (*Kaplan-Meier*) analīzi, *Log Rank* (*Mantel-Cox*).

Riska faktora noteikšana un tā ietekme uz dzīvildzi slimniekiem ar eritropoetīnterapiju un bez tās tika novērtēta ar *Cox proportional hazard* modeli. Iegūtais rezultāts pierāda, ka slimniekiem, kas saņēma eritropoetīnterapiju, NAT risks bija par 40% mazāks nekā kontrolgrupas dalībniekiem (*HR* 0,599; p = 0,047).

NAT tika sākta astoņpadsmit cilvēkiem (50%) ar eritropoetīnterapiju. Pētījuma gaitā nomira divi slimnieki (6%). Galvenie nāves cēloņi bija sirds mazspēja un infekcija. Eritropoetīnterapija tika pārtraukta trim slimniekiem (8%) medicīnisku indikāciju dēļ (smaga arteriālā hipertensija), četriem slimniekiem (11%) sociālu iemeslu dēļ (trīs slimnieki vairs nevarēja ierasties (attāli rajoni), viena slimniece (3%) aizbrauca dzīvot uz citu valsti), trim slimniekiem (8%) nelīdzestības dēļ. Pieci slimnieki ar eritropoetīnterapiju (14%) un viena slimniece bez eritropoetīnterapijas (3%; atteicās no eritropoetīna lietošanas) turpināja novērošanu pētījumā. Turpretim kontrolgrupā (bez eritropoetīnterapijas) divdesmit četriem slimniekiem (66%) tika sākta NAT, astoņi slimnieki (23%) turpināja novērošanu. Ņemot vērā kontrolgrupas retrospektīvo sastāvu, pētījuma pārtraukšanas iemesls trim slimniekiem nebija pieejams (nav zināms).

Diskusija

Anēmijas ārstēšanas ar eritropoēzi veicinošiem medikamentiem ietekme uz HNS progresēšanu ir galvenais mūsu darba pētījuma objekts. Pētījuma rezultāti liecina, ka anēmijas ārstēšana ar alfa epoetīnu (*Eprex*) aizkavē HNS attīstību. Darba gaitā konstatēts, ka GFĀ mazināšanās ātrums slimniekiem, kas saņēma eritropoetīnterapiju, bija nozīmīgi zemāks nekā kontrolgrupas slimniekiem: 0,8 *vs.* 2,2 ml/min mēnesī (p = 0,017). Kumulatīvā izdzīvošana līdz NAT sākumam slimniekiem ar eritropoetīnterapiju salīdzinājumā ar slimniekiem bez eritropoetīnterapijas bija ticami ilgāka par 8 mēnešiem (p = 0,044). NAT sākšanas risks minētajai slimnieku populācijai mazinās par 40% (*RR* 0,599; p = 0,047). Neapšaubāmi, galvenie mūsu pētījuma ierobežojumi, kas varēja palielināt statistisku kļūdu varbūtību un ietekmēt rezultātus, bija šādi: kontrolgrupas retrospektīvais atlases veids, samērā neliels analizējamo slimnieku skaits prospektīvajā un kontrolgrupā, vecuma atšķirības starp analizējamām slimnieku grupām, kā arī vairāku laboratorisko, objektīvās izmeklēšanas datu un anamnēzes informācijas neesamība retrospektīvās daļas slimniekiem.

Jautājums par anēmijas ārstēšanas nozīmi HNS attīstības aizkavēšanā apspriests vairākos pētījumos [*Roth*, 1994; *Kuriyama*, 1997; *Jungers*, 2001; *Gouva*, 2004; *Roger*, 2004; *Drüeke*, 2006; *Singh*, 2006; *Rossert*, 2006]. Mohanrams ar līdzautoriem secināja, ka anēmija ir neatkarīgs riska faktors terminālās nieru mazspējas attīstībā slimniekiem ar 2. tipa cukura diabētu, proteinūriju un HNS (*HR* 1,99) [*Mohanram*, 2004]. Kurijama ar līdzautoriem prospektīvi analizēja 108 pirmsdialīzes slimniekus (vidējais kreatinīna līmenis 2,9 mg/dl) [*Kuriyama*, 1997]. Pētnieki konstatēja, ka slimniekiem ar eritropoetīnterapiju nieru slimības ātrums bija nozīmīgi lēnāks nekā slimniekiem ar anēmiju un bez eritropoetīnterapijas ($p < 0,05$). Jungers ar līdzautoriem retrospektīvi analizēja kreatinīna klīrensa mazināšanās ātrumu pirmsdialīzes periodā slimniekiem ar eritropoetīnterapiju (n = 20) un bez tās (n = 43). Nieru funkciju pasliktināšanās līdz NAT sākšanai slimniekiem ar eritropoetīnterapiju bija nozīmīgi vājāka nekā slimniekiem bez eritropoetīnterapijas (0,26 ± 0,15 *vs.* 0,57 ± 0,44 ml/min/1,73 m^2; $p < 0,01$) [*Jungers*, 2001]. Gouva ar līdzautoriem publicēja nejaušināta kontrolēta pētījuma rezultātus par agrīnas anēmijas ārstēšanas nozīmi nieru funkciju mazināšanas aizkavēšanā HNS slimniekiem [*Guova*, 2004]. Pētījuma rezultāti pierāda, ka pēc apmēram 30 mēnešu novērošanas slimniekiem ar agrīnu anēmijas eritropoetīnterapiju nieru funkcijas pasliktinās lēnāk nekā slimniekiem ar vēlīnu anēmijas ārstēšanu. Autori secināja, ka slimniekiem ar anēmiju pirmsdialīzes periodā eritropoetīnterapija mazina NAT sākšanas un nāves risku par 60% (*HR* 0,42; p = 0,012) [*Guova*, 2004]. Rosērs ar līdzautoriem analizēja anēmijas pilnīgas un agrīnas ārstēšanas ar eritropoetīnu efektu ap 400 pirmsdialīzes slimnieku [*Rossert*, 2006]. Autori konstatē, ka slimniekiem ar mērķa hemoglobīna līmeni 13–15 g/dl GFĀ mazināšanās bija nozīmīgi lēnāka nekā slimniekiem ar mērķa hemoglobīna līmeni 11–12 g/dl: 0,058 *vs.* 0,081 ml/min/1,73 m^2 mēnesī ($p < 0,01$) [*Rossert*, 2006].

Literatūras dati par anēmijas pilnīgas korekcijas ar eritropoēzi veicinošiem medikamentiem nozīmi uz HNS progresēšanu ir pretrunīgi. Piemēram, nesen publicētā *CREATE* pētījumā konstatēts, ka vidējais GFĀ mazināšanas ātrums gadā analizētajiem slimniekiem bija 3,6 ml/min gadā un 3,1 ml/min gadā slimniekiem ar "augstāko" hemoglobīna (Hb 13–15 g/dl) un "zemāko" hemoglobīna (Hb 10,5–11,5 g/dl) koncentrāciju attiecīgi (p = 0,40). "Augstākā" hemoglobīna grupā NAT sākšanas skaits bija ticami lielāks nekā slimniekiem ar "zemāku" hemoglobīna līmeni (127 *vs.* 111 gadījumi; p = 0,03) [*Drüeke*, 2006]. Iespējamais cēlonis negaidītai statistiski ticamai atšķirībai NAT sākšanas gadījumu skaitā slimniekiem ar augstāku hemoglobīna līmeni var būt ārstējošā ārsta subjektīvais viedoklis par dialīzes sākšanas indikācijām katrā atsevišķā gadījumā. Savukārt *CHOIR* pētījuma rezultāti liecina, ka NAT sākšanas gadījumu skaits bija līdzīgs abās grupās: 21,7% (n = 155) *vs.* 18,7% (n = 134) slimniekiem ar "augstāku" *vs.* "zemāku" hemoglobīna koncentrāciju (p = 0,15) [*Singh*, 2006].

Secinājumi

1. HNS progresēšana līdz NAT sākšanai slimniekiem, kas saņēma eritropoetīnterapiju, tika aizkavēta par astoņiem mēnešiem.
2. Vairums HNS slimnieku (72%) nonāk pie nefrologa vēlīni – pirmsdialīzes periodā.
3. HNS biežākie cēloņi ir diabētiskā nefropātija un hronisks glomerulonefrīts.
4. Anēmijas ģenēzē slimniekiem ar HNS IV stadijā nozīme ir arī dzelzs deficītam (71%).

Anaemia Treatment Effect on Chronic Kidney Disease Progression in Pre-Dialysis Patients

Abstract

Introduction. Anaemia is the most common manifestation of chronic kidney disease (CKD) with a negative effect on pre-dialysis patient (GFR 15–30 ml/min) general and life prognosis. It has been established in several clinical trials at the beginning of 90s that anaemia treatment with erythropoietin (EPO)

does not contribute to the progression of CKD. Still, it is under discussion whether it is possible to delay CKD by means of correcting anaemia with EPO. The aim of our study was to estimate the effect of anaemia treatment on the rate of CKD progression.

Methods. A total of 71 pre-dialysis patients with anaemia (Hb level < 13.5 g/dl for men and < 12.0 g/dl for women) were examined. GFR decrease in rate during follow-up (Δ GFR; ml/min per month) was analyzed in 2 patient groups: prospective (with EPO therapy, n = 36) and control group (patients from Center of Nephrology archive data without EPO, n = 35). Prospective group patients were administered epoetin alpha (Eprex) subcutaneously.

Results. During the course of study Hb level > 12 g/dl in subjects with EPO was achieved and maintained ($p < 0.001$). The results show that 71% (n = 29) of all analyzed patients during selection were diagnosed with iron deficiency (serum ferritin < 100 μg/l). Δ GFR in patients with EPO therapy was considerably smaller if compared to the corresponding Δ GFR in control group patients: 0.8 *vs*. 2.2 ml/min per month ($p = 0.017$). Survival prior to initiation of renal replacement therapy (RRT) of patients with EPO was significantly longer than that of anaemia patients in control group ($p = 0.037$). Duration of follow-up (median) before RRT initiation in patients was: 18 months in EPO group and 10 months in patients with anaemia without EPO therapy ($p = 0.044$). The result shows that for patients receiving EPO therapy RRT risk was reduced by 40% if compared to the risk in control group subjects ($p = 0.047$).

Conclusion. Anaemia treatment with EPO in pre-dialysis patients delays CKD progression.

Literatūra

1. Adamson J. W., Bailie G. R., Berns J. S., et al. NKF-DOQI guidelines. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. Identifying patients and initiating evaluation // Am J of Kidney Dis, 2006; 5(3): 17–27.
2. Bolton K., Coush J., Culleton B., et al. NKF K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Am J of Kidney Dis, 2002; 39(1): 14–17.
3. Cockcroft D. W., Gault M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // Nephron, 1976; 16(1): 31–41.
4. Drüeke T. B., Locatelli F., Clyne N., et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia // N Engl J Med, 2006; 355(20): 2071–2084.
5. Foley R. N., Parfrey P. S., Morgan J., et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy // Kidney Int, 2000; 58(3): 1325–1335.
6. Gouva C., Nikolopoulos P., Ioannidis J. P. A., Siamopoulos K. C. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial // Kidney Int, 2004; 66: 7537–7560.
7. Jungers P., Choukroun G., Oualim Z., et al. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients // Nephrol Dial Transplant, 2001; 16: 307–312.
8. Keane W. F., Lyle P. A. Recent advances in management of type 2 diabetes and nephropathy: lessions from the RENAAL study // Am J Kidney Dis, 2003; 41: S22–25.
9. Kuriyama S., Tomonari H., Yoshida H., et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retard the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients // Nephron, 1997; 77: 176–185.
10. Levin A., Djurdjev O., Thompson C., et al. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD // Am J Kidney Dis, 2005; 46(5): 799–811.
11. McMahon L. P., Mason K., Skinner S. L., et al. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure // Nephrol Dial Transplant, 2000; 15(9): 1425–1430.
12. Mohanram A., Zhang Z., Shahinfar S., et al. Anemia and end-stage renal disease in patient with type 2 diabetes and nephropathy // Kidney Int, 2004; 66: 1131–1138.
13. Parfrey P. S., Foley R. N., Wittreich B. H., et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease // J Am Soc Nephrol, 2005; 16(7): 2180–2189.
14. Pickett J. L., Theberge D. C., Brown W. S., et al. Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function // Am J Kidney Dis 1999; 33(6): 1122–1130.
15. Ritz E., Laville M., Bilous R. W., et al. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study // Am J Kidney Dis, 2007; 49(2): 194–207.

16. Roger S. D., McMahon L. P., Clarkson A., et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial // J Am Soc Nephrol, 2004; 15(1): 148–156.
17. Rossert J., Levin A., Roger S. D., et al. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD // Am J Kidney Dis, 2006; 47(5): 738–750.
18. Rossert J., Froissart M., Jacquot C. Anemia management and chronic renal failure progression // Kidney Int, 2005; 68, Suppl. 99: 76–81.
19. Roth D., Smith R. D., Schulman G., et al. Effect of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure pre-dialysis patients // Am J Kidney Dis, 1994; 24: 777–784.
20. Singh A. K., Szczech L., Tang K. L., et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease // N Engl J Med, 2006; 355(20): 2085–2098.

Respiratori sincitiālā vīrusa infekcijas epidemioloģiskās un klīniskās īpatnības Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā ārstētajiem pacientiem

Linda Eihvalde [1], *Zane Līkopa* [2], *Ilze Grope* [1], *Dace Gardovska* [1,3]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija*
[3] *Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Akūtas respiratoras vīrusu infekcijas ir biežākās pašlimitējošās bērnu infekcijas, tomēr vienlaikus ir arī galvenais mirstības cēlonis bērniem agrīnā vecumā. Viens no biežāk sastopamajiem to izraisītājiem ir respiratori sincitiālais vīruss (RSV).

Materiāls un metodes. Retrospektīvā aprakstošā pētījumā tika iekļauti pacienti, kuri ārstējušies Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā laika periodā no 2008. gada janvāra līdz 2009. gada novembrim ar RSV infekciju, kas apstiprināta ar imūnfluorescences metodi Latvijas Infektoloģijas centra laboratorijas virusoloģijas nodaļā.

Rezultāti. Pētījumā tika iekļauti 114 pacienti, kuriem bija apstiprināta RSV infekcija. 32,5% (n = 37) pacientu netika reģistrēts neviens riska faktors, kas noteiktu paaugstinātu inficēšanās risku ar RSV, 43% (n = 49) bija 1 riska faktors, 18,4% (n = 21) bija 2 riska faktori, savukārt 3 riska faktoru kombinācija novērota 6,2% (n = 7) pacientu. Riska faktori vecuma grupā līdz 12 mēnešu vecumam tika novēroti 90,4% (n = 46), bet bērniem, kuri ir vecāki par 12 mēnešiem, – 49,2% (n = 31) gadījumu ($p < 0,01$). Līdz 12 mēnešu vecumam intensīvās terapijas nodaļā stacionēti 17,6% (n = 9) pacientu, bet vecāki par 12 mēnešiem bija tikai 1,6% (n = 1) pacientu ($p < 0,01$). Visvairāk RSV infekcijas gadījumu pierādīts februārī 39,5% (n = 45), martā 28,9% (n = 33) un janvārī 24,6% (n = 28). 69,3% (n = 79) pacientu slimība noritējusi bez komplikācijām ($p < 0,05$). Biežākā komplikācija bija elpošanas mazspēja, ko novēroja 20% pacientu (n = 23). Vecuma grupā līdz 12 mēnešiem biežāk novēroja PVO apakšējo elpceļu infekcijas pazīmes (74,5%, n = 38), salīdzinot ar vecumu grupu pēc 12 mēnešu vecuma (38,1%, n = 24) ($p < 0,01$).

Secinājumi. Pētījumā infekcijas sezona tika reģistrēta no oktobra līdz aprīlim, sasniedzot kulmināciju janvārī, februārī un martā. Smagākas RSV infekcijas klīniskās izpausmes un vairāk riska faktoru, kuri paaugstina hospitalizācijas nepieciešamību, reģistrēts pacientiem zīdaiņa vecumā.

Atslēgvārdi: respiratori sincitiālais vīruss, RSV, akūtas respiratoras infekcijas.

Ievads

Akūtas respiratoras vīrusu infekcijas (ARVI) ir biežākās pašlimitējošās bērnu infekcijas, kuras izpaužas kā augšējo un / vai apakšējo elpceļu slimības un vienlaikus ir arī galvenais mirstības cēlonis jaundzimušajiem un bērniem agrīnā vecumā, izraisot aptuveni divus miljonus nāves gadījumu gadā

[1, 3. lpp.]. Kā viens no biežāk sastopamajiem literatūrā ir minēts respiratori sincitiālais vīruss (RSV, RS vīruss), kurš jaundzimušo un agrīnā bērnu vecumā ir galvenais saslimstības, hospitalizācijas un mirstības cēlonis [2, S2. lpp.].

Pasaulē novēro ikgadējas RSV epidēmijas, kuru ilgums un sezonalitāte ir atkarīga no reģiona un klimatiskajiem apstākļiem [3, 411. lpp.; 4, 66. lpp.]. Latvijā RSV 2004.–2008. gada epidēmisko sezonu laikā izraisījis no 23,4–46,9% augšējo elpceļu vīrusu infekciju gadījumus [5, 2. lpp.]. Aptuveni 50% bērnu ar RSV inficējas pirmās ziemas epidēmijas laikā. Līdz 24 mēnešu vecumam 95% gadījumu bērni ir RSV seropozitīvi un 50% gadījumu ir inficējušies jau atkārtoti, jo pēc slimošanas veidojas tikai īslaicīga imunitāte [4, 67. lpp.; 6, 10. lpp.].

RS vīrusam piemīt plaša klīnisko izpausmju variabilitāte, jo tas var izraisīt gan augšējo, gan apakšējo elpceļu infekcijas atkarībā no pacienta vecuma un riska faktoriem. Apakšējo elpceļu slimības (bronhīti, pneimonijas, bronhiolīti) ir biežākās RSV infekcijas klīniskās izpausmes; šajos gadījumos nepieciešama hospitalizācija. RS vīrusa infekcija tiek identificēta kā cēlonis 50–90% bronhiolītu, 5–40% pneimoniju un 10–30% bronhītu bērniem agrīnā vecumā [7, 941. lpp.; 6, 11. lpp.].

Mirstība no primāras RSV infekcijas ir 0,005–0,020%, bet hospitalizētiem pacientiem – 1–3% [8, S120 lpp.]. Augstāka mirstība reģistrēta bērniem ar riska faktoriem, kas nosaka smagāku klīnisko gaitu – neiznēsātība, bronhopulmonāla displāzija, kardiopulmonālas slimības, imūndeficīti [6, 11. lpp.].

Darba mērķis

Šī pētījuma mērķis bija noskaidrot respiratori sincitiālā vīrusa infekcijas epidemioloģiskās īpatnības, veikt klīnisko izpausmju un terapijas taktikas analīzi BKUS ārstētiem bērniem.

Materiāls un metodes

Retrospektīvā aprakstošā pētījumā tika iekļauti pacienti, kuri ārstējušies VSIA BKUS laika periodā no 2008. gada janvāra līdz 2009. gada novembrim ar RSV infekciju, kas apstiprināta ar imūnfluorescences metodi Latvijas Infektoloģijas centra laboratorijas virusoloģijas nodaļā. Darbā tika izmantotas VSIA BKUS medicīniskā arhīva pacientu stacionāra medicīniskās kartes. No šo pacientu stacionārajām medicīnas kartēm tika atlasītas tās, kurās akūta respiratora vīrusa infekcija tika noteikta kā klīniskā diagnoze (n = 114). Pacientu dati tika ievākti, izmantojot īpaši izstrādātu anketu. Dziļo elpceļu infekcijas noteikšanai tika izmantotas Pasaules Veselības organizācijas (PVO) definētās pazīmes:

- tahipnoja (≥ 60 reizes minūtē līdz 2 mēnešu vecumam, ≥ 50 reizes minūtē no 2 līdz 11 mēnešu vecumam, ≥ 40 reizes minūtē no 12 līdz 59 mēnešu vecumam) vai
- elpošana ar izteiktu palīgmuskulatūras darbību, vai
- stridors bērnam miera stāvoklī, vai
- sēkšana, vai
- apnojas epizodes [9, 6. lpp.].

Datu uzkrāšanai, apstrādei un analīzei tika izmantotas datorprogrammas *Microsoft Office Excel 2003* un *SPSS 2000*. Pacientu dati tika analizēti ar aprakstošās statistikas metodēm un veicot salīdzinošo analīzi (hī kvadrāta testu, Manna-Vitnija testu).

Rezultāti

Retrospektīvā pētījumā tika iekļauti 114 pacienti, kuri ārstējušies BKUS laika periodā no 2008. gada janvāra līdz 2009. gada novembrim (ieskaitot) un kuriem ar imūnfluorescences metodi bija apstiprināta RSV infekcija. 2008. gadā ārstējušies 32 pacienti, un 2009. gadā – 82 pacienti. 45% (n = 51) pacientu bija līdz 12 mēnešu vecumam, bet 55% (n = 63) – vecāki par 12 mēnešiem. Mediānais vecums bija 14 mēneši (minimālais – 0,3 mēneši, maksimālais – 126 mēneši).

52,6% (n = 60) pacientu bija zēni, un 54,0% (n = 54) bija meitenes, netika novērota statistiski ticama atšķirība dzimumu starpā (p > 0,05, hī kvadrāta tests).

Vecuma grupā līdz 12 mēnešiem 11,8% bērnu kā riska faktors smagākai RSV infekcijai tika konstatēta neiznēsātība, nevienam bērnam netika konstatēti citi riska faktori.

Hospitalizācijas laikā 8,8% pacientu (n = 10) ārstējās intensīvās terapijas nodaļā. Līdz 12 mēnešu vecumam intensīvās terapijas nodaļā stacionēti 17,6% (n = 9), bet vecāki par 12 mēnešiem bija tikai 1,6% (n = 1) pacientu. Starp vecumu mēnešos un stacionēšanas biežumu intensīvās terapijas nodaļā ir statistiski ticama saistība (p < 0,01, Manna-Vitnija tests).

Visvairāk RSV infekcijas gadījumu ir pierādīts februārī (39,5%, n = 45), martā (28,9%, n = 33) un janvārī (24,6%, n = 28). Pacientu sadalījums pēc stacionēšanas mēnešiem attēlots 1. attēlā.

Mediāni pacienti tika stacionēti 3. slimības dienā, vidēji – 3,7. dienā (minimāli – 1. dienā, maksimāli – 14. dienā). Mediānais ārstēšanas ilgums bija 5 dienas, vidējais – 5,71 diena (minimālais – 1 diena, maksimālais – 14 dienas).

Statistiski ticami biežākā (p < 0,05, hī kvadrāta tests) iestāšanās un izrakstīšanās diagnoze bija akūts bronhīts – iestājoties 46,5% pacientu (n = 53), bet izrakstoties 43,9% pacientu (n = 50). 48,2% pacientu (n = 55) novēroja iestāšanās un izrakstīšanās diagnožu sakritību. Pacientu sadalījums pēc iestāšanās diagnozēm attēlots 2. attēlā.

Vecuma grupā līdz 12 mēnešu vecumam biežākās iestāšanās diagnozes bija bronhīts (54,9%, n = 28) un pneimonija (27,5%, n = 14). Bērniem, kuri ir vecāki par 12 mēnešiem, biežākās iestāšanās diagnozes bija bronhīts (39,7%, n = 25), pneimonija (23,8%, n = 15) un ARVI (19%, n = 12).

Vecuma grupā līdz 12 mēnešiem biežākās izrakstīšanās diagnozes bija bronhīts (39,2%, n = 20), bronhiolīts (27,5%, n = 14) un pneimonija (21,6%, n = 11). Bērniem, kuri ir vecāki par 12 mēnešiem, biežākās izrakstīšanās diagnozes bija bronhīts (47,6%, n = 30), pneimonija (14,3%, n = 9) un ARVI (11,1%, n = 7). Šis sadalījums aplūkojams 3. attēlā.

Statistiski ticami biežāk – 69,3% (n = 79) pacientu – slimība noritējusi bez komplikācijām (p < 0,05). Biežāk sastopamā komplikācija bija elpošanas mazspēja, to novēroja 20% pacientu (n = 23). Vecuma grupā līdz 12 mēnešiem biežāk novēroja izolētu elpošanas mazspēju (6,8%, n = 3), kā arī pneimoniju kombinācijā ar elpošanas mazspēju (22%, n = 1), savukārt vecuma grupā virs 12 mēnešiem biežāk novēroja funkcionālu gremošanas traucējumu un elpošanas mazspējas kombināciju (17,6%, n = 12) – kā komplikācijas RSV infekcijai. Pacientu sadalījums pēc procentuālā komplikāciju īpatsvara katrā vecuma grupā attēlots 4. attēlā.

Biežākās sūdzības, ar kurām pacients vērsās slimnīcā, bijis drudzis (72,8%, n = 83), klepus (91,2%, n = 104) un iesnas (54,4%, n = 62). Salīdzinot sūdzības pacientiem vecumā līdz 12 mēnešiem un pacientiem, kuri ir vecāki par 12 mēnešiem, statistiski ticama saistība starp šīm vecuma grupām un sūdzībām, iestājoties slimnīcā, tika novērota drudža un apgrūtinātas elpošanas gadījumā. Drudzis biežāk tika novērots pacientiem, kuri ir vecāki par 12 mēnešiem (93,7%, n = 24), salīdzinot ar pacientiem līdz 12 mēnešiem (47,1, n = 24) (p < 0,01, hī kvadrāta tests). Apgrūtināta elpošana biežāk tika novērota pacientiem līdz 12 mēnešu vecumam (62,7%, n = 32), salīdzinot ar pacientiem, kuri ir vecāki par 12 mēnešu vecumu (25,4%, n = 16) (p < 0,01, hī kvadrāta tests). Pacientu sadalījums atkarībā no sūdzībām, ar kurām pacients vērsies pie ārsta, attēlots 5. attēlā.

Stacionēšanas brīdī 54,4% (n = 62) pacientu varēja novērot PVO noteiktās dziļo elpceļu infekcijas pazīmes un procentuāli biežāk novēroja 3 pazīmju kombināciju – sēkšanu, palīgmuskulatūras līdzdalību elpošanā un tahipnoju – kopumā 18,4% pacientu (n = 21).

Statistiski ticami biežāk (p < 0,01, Manna-Vitnija tests) vecuma grupā līdz 12 mēnešiem novēroja PVO noteiktas dziļo elpceļu infekcijas pazīmes (74,5%, n = 38), salīdzinot ar pacientu grupu, kuri ir vecāki par 12 mēnešiem (38,1%, n = 24). PVO dziļo elpceļu infekcijas pazīmes pētījumā iekļautajiem pacientiem attēlotas 6. attēlā.

Vīrusu diagnostiskajos testos ar imūnfluorescences metodi 1,8% (n = 2) gadījumu tika konstatēta elpceļu vīrusu kombinācija. Vienam pacientam tika konstatēta RSV kombinācija ar gripas A/H1N1 vīrusu un vienam – ar paragripas 3. tipa vīrusu.

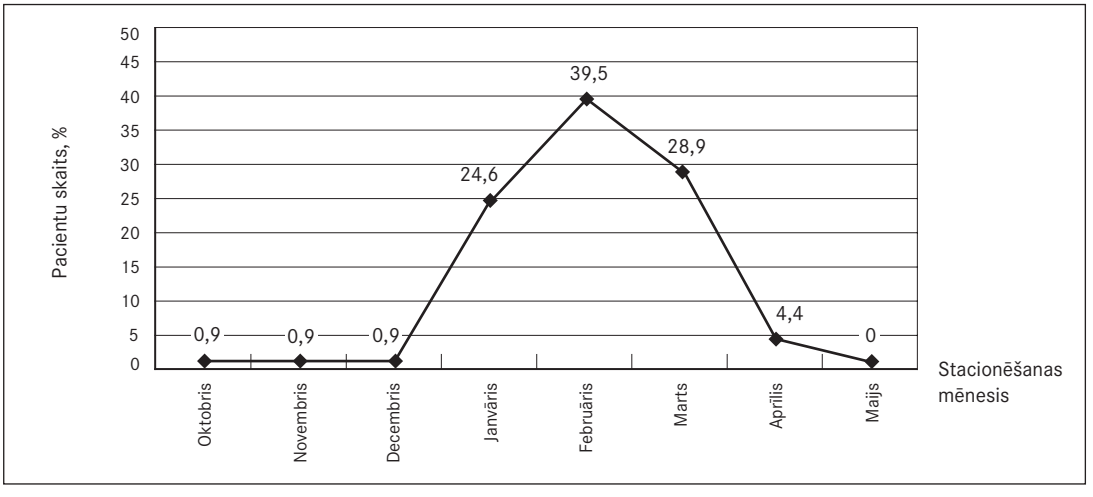
Uzsējums no žāvas un deguna veikts 7 pacientiem, un 5 gadījumos bija negatīvs rezultāts, 2 pacientiem izsējās A grupas β hemolītiskais streptokoks.

48,2% pacientu (n = 55) saņēma antibakteriālu ārstēšanu. 45% (n = 51) saņēma vienu antibakteriālo līdzekli ārstēšanās laikā, bet 4% (n = 4) – divu antibakteriālo līdzekļu kombināciju. Vecuma grupā līdz 12 mēnešiem antibakteriālā terapija tika parakstīta 56,9% (n = 29), bet vecuma grupā virs 12 mēnešiem – 41,3% pacientu (n = 26). Netika novērota statistiski ticama saistība starp šīm vecuma grupām un antibakteriālās terapijas parakstīšanas biežumu.

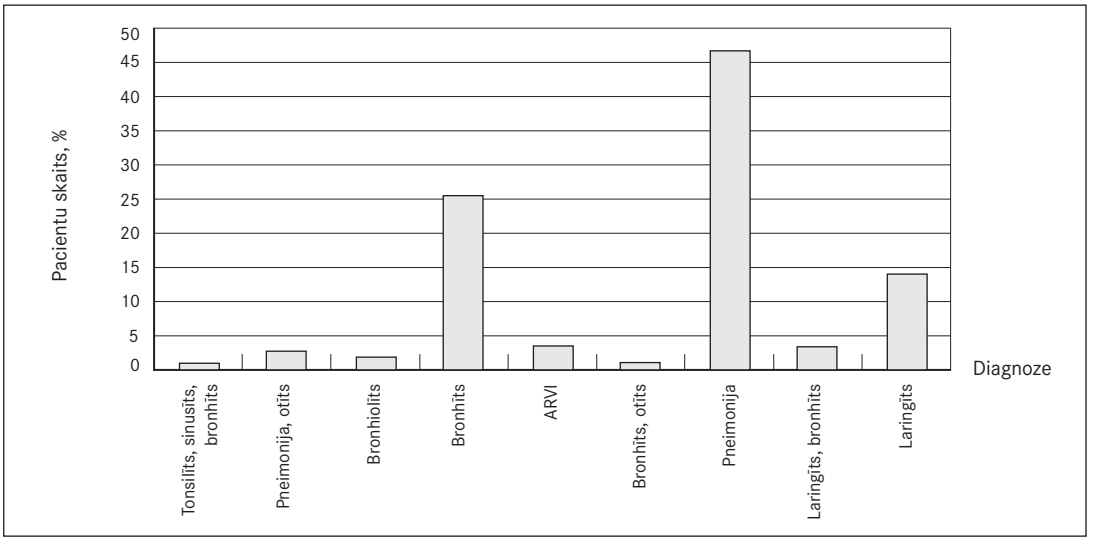
Cita izmantotā terapija – inhalācijas (adrenalīns, β2 agonisti, glikokortikoīdi), intravenoza šķidruma ievade, intravenozi glikokortikoīdi, eifilīns, skābekļa inhalācijas un mākslīgā plaušu ventilācija.

Saņemtās terapijas biežums attēlots 7. attēlā.

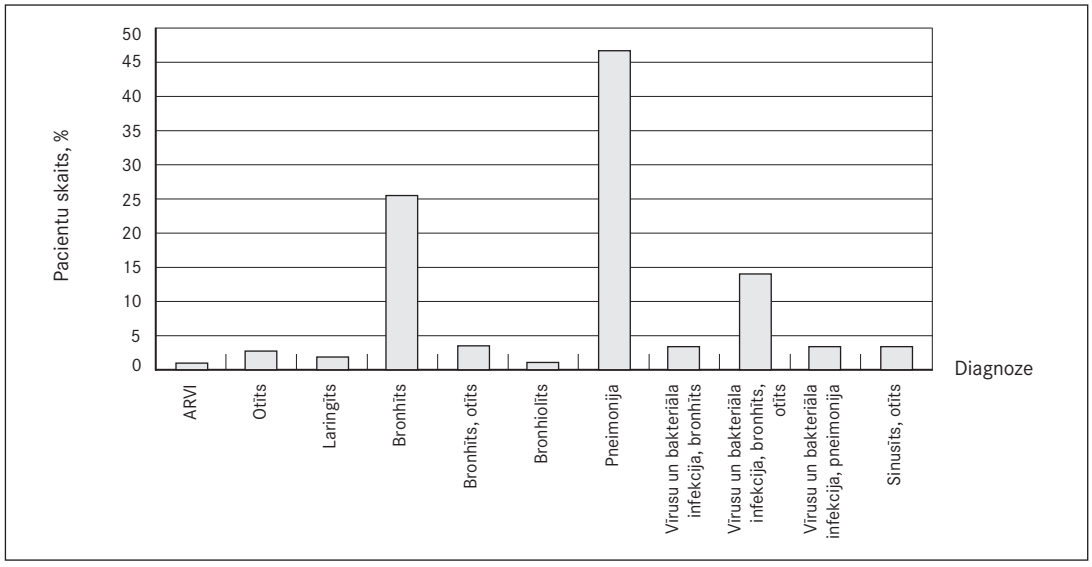
1. attēls. Pacientu procentuālais sadalījums pēc stacionēšanas mēneša.
Distribution of patients by admission month, %.



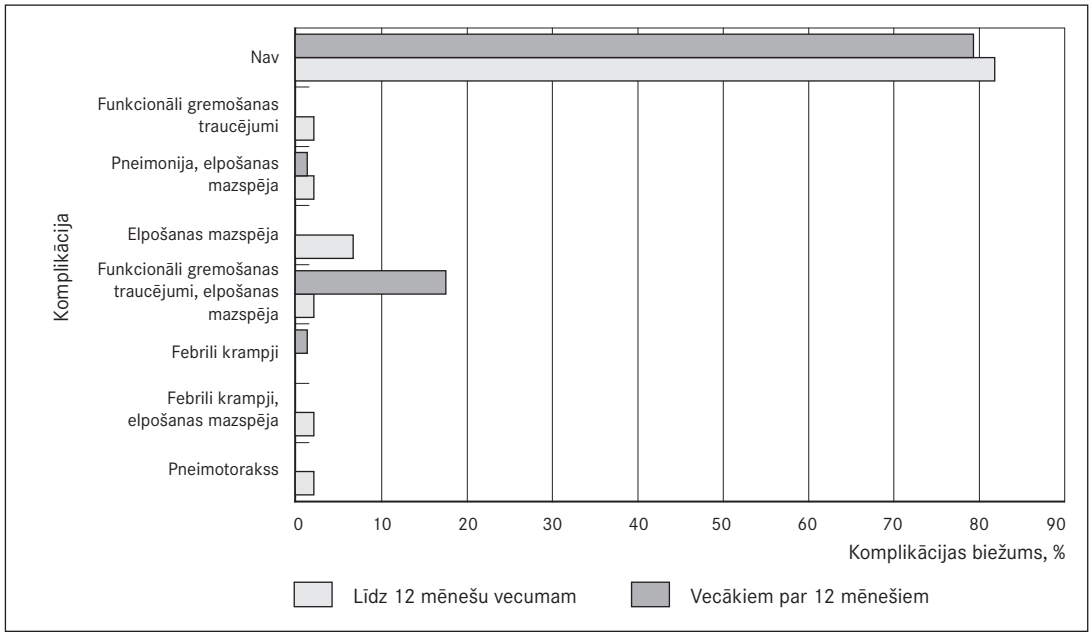
2. attēls. Iestāšanās diagnožu īpatsvars.
Distribution of patients by diagnosis at the time of admission.



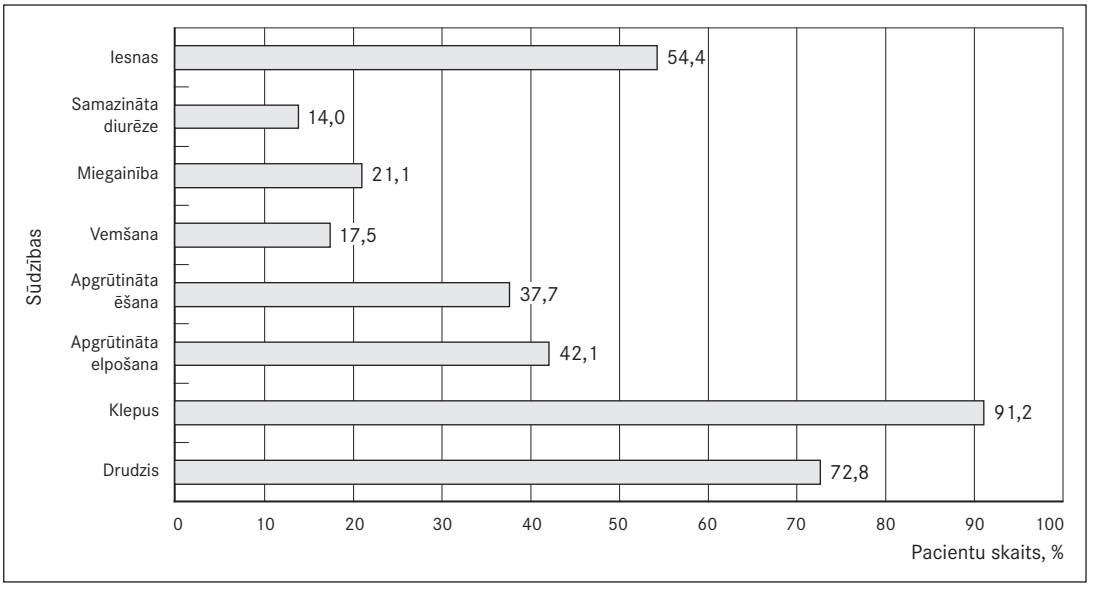
3. attēls. Izrakstīšanās diagnožu īpatsvars.
Distribution of patients by discharge diagnosis.



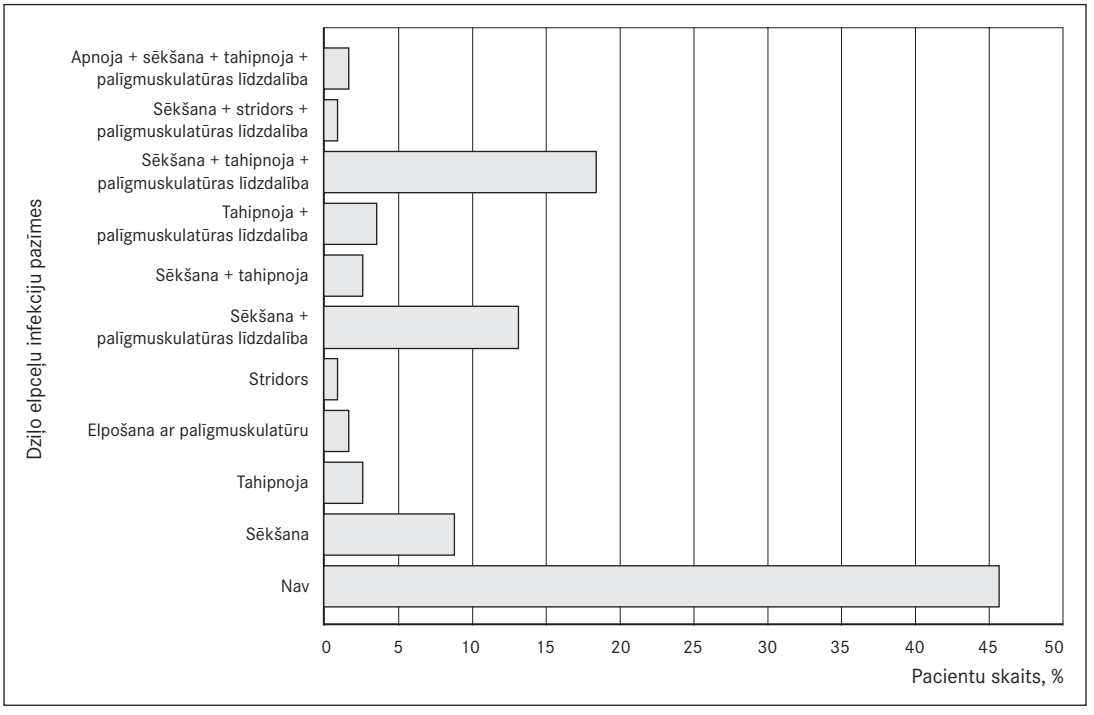
4. attēls. Pacientu procentuālais sadalījums pēc komplikācijas veida.
Distribution of complications, percentage.



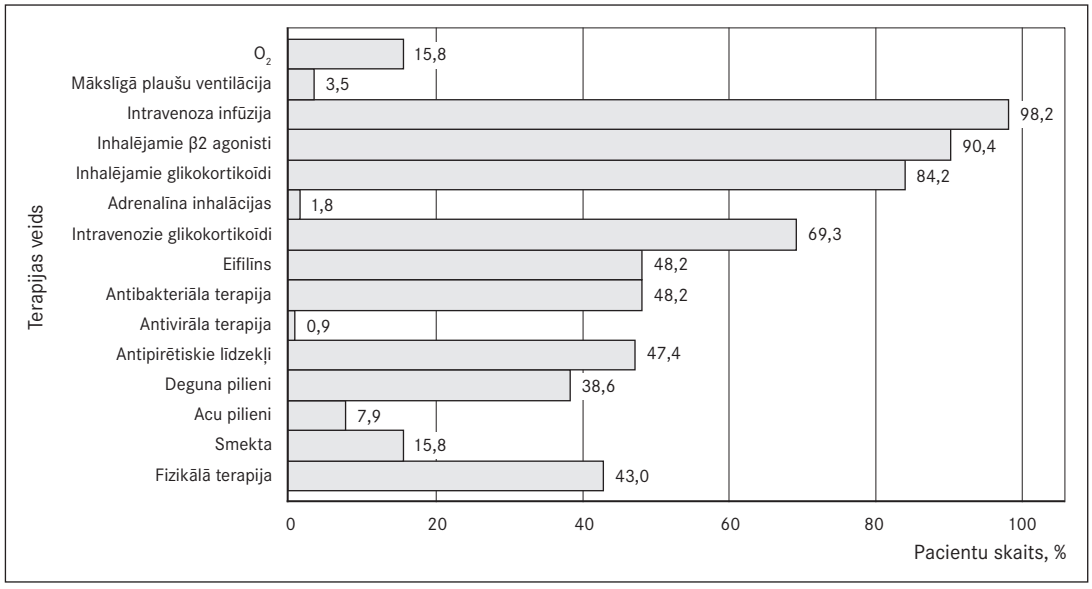
5. attēls. Iestāšanās sūdzību īpatsvars.
Frequency of complaints at the time of admission.



6. attēls. Pacientu procentuālais sadalījums pēc PVO noteiktajām apakšējo elpceļu infekcijas pazīmēm.
Percentage distribution by WHO deep airway infection signs.



7. attēls. Pacientiem parakstīto terapijas veidu biežums.
Frequency of administered therapy.



Diskusija

Pētījumā konstatēts, ka biežāk ar RSV infekciju tiek hospitalizēti bērni vecumā no 12 līdz 59 mēnešiem (55%), kas neatbilst pētījumu datiem citās valstīs. Pēc pasaules pētījumu datiem biežākais hospitalizācijas vecums ir līdz 12 mēnešiem. Vācijas pētījumā, kurā analizēti dati par hospitalizētiem pacientiem ar RSV infekciju, 70,7% bija vecumā līdz vienam gadam un tikai 26,5% vecumā no viena līdz pieciem gadiem [10, 186. lpp.]. Līdzīgi dati publicēti ASV, kur 86% stacionēto bērnu ir vecumā līdz 12 mēnešiem [11, 514. lpp.] un no tiem biežāk sastopamais vecums ir līdz 6 mēnešu vecumam [12, 1442. lpp.]. Francijā veiktā pētījumā konstatēts, ka 74% hospitalizēto pacientu ir līdz 6 mēnešu vecumam [13, 437. lpp.]. Šajā pētījumā 45% bērnu bija līdz 12 mēnešu un 32% – līdz 6 mēnešu vecumam. Mediānais vecums mūsu pētījumā bija 14 mēneši, kas neatbilst *Purcell* aprakstīto hospitalizēto pacientu mediānajam vecumam – 146 dienām [14, 420. lpp.].

Vecuma grupā līdz 12 mēnešiem mūsu pētījumā tika novērots vairāk riska faktoru, kas paaugstina saslimšanas risku ar RSV infekciju. Šajā pētījumā priekšlaikus dzimušie bērni vecuma grupā līdz 12 mēnešiem bija 11,8%, kas atbilst pētījumiem, kuri veikti pirms pasīvās imunizācijas uzsākšanas. ASV pētījumā no 1994. līdz 1997. gadam no visiem stacionētajiem bērniem līdz viena gada vecumam priekšlaikus dzimušie bērni bija 12% un viņiem bija augstāks risks ārstēties stacionārā ar RSV infekciju, bet, pēc *Palivizumab* profilakses uzsākšanas, periodā no 2001. līdz 2004. gadam var novērot, ka risks ir samazinājies un nav statistiski ticamas atšķirības starp neiznēsāto bērnu un laikus dzimušo bērnu saslimšanas iespējamību [15, 1119. lpp.]. Latvijā RSV profilaksē *Palivizumab* šobrīd netiek izmantots. Tā kā mēs veicām retrospektīvu pētījumu, nebija iespējams iegūt pilnīgus datus par literatūrā aprakstītajiem riska faktoriem no BKUS pacientu medicīniskajām kartēm, jo nebija mērķtiecīgi ievākta šāda informācija.

Pētījumā netika novērota statistiski ticama atšķirība dzimumu starpā. *Albargish* pētījuma rezultāti atbilda mūsu pētījuma datiem, un saslimstībā ar RSV netika novērota statistiski ticama atšķirība starp zēniem un meitenēm [7, 945. lpp.], tomēr ir pētījumi, kuros ir pierādīta smagāka RSV infekcijas norise zēniem, kā arī biežāka hospitalizācijas nepieciešamība [14, 418. lpp.; 16, 1113. lpp.; 17, 439. lpp.].

Mūsu pētījumā RSV infekcijas gadījumi reģistrēti no oktobra līdz aprīlim, bet augstākā saslimšanas līkne bija no janvāra līdz martam. Pētījumos ir dati par RSV sezonas sākumu oktobrī Zviedrijā, Somijā un Tallinā, kur klimatiskie apstākļi ir līdzīgi Latvijas apstākļiem, un līdz ar to RSV sezonas sākums varētu

būt līdzīgs [18, S26. lpp.]. Līdzīga epidemioloģiskā situācija aprakstīta ASV ar sezonu no novembra līdz aprīlim un augstāko saslimšanu šajā sezonā no decembra līdz februārim [19, 211. lpp.]. Iespējams, ka šī atšķirība saistāma ar nepietiekami veiktām RS vīrusa antigēna izolēšanas analīzēm, tā ietekmējot rezultātus.

Literatūrā RSV ir minēts kā biežākais cēlonis smagām dziļo elpceļu infekcijām – kā bronhiolīts un pneimonija –, īpaši vecuma grupā līdz 1 gadam [9, 6. lpp.]. Pēc minētajiem PVO definētajiem kritērijiem [9, 24. lpp.] dziļo elpceļu infekcijas pazīmes novēroja 55,4% pacientu, bet vecuma grupā līdz 12 mēnešiem – pat 74,5%. Pēc mūsu pētījuma rezultātiem biežākā diagnoze bija bronhīts (43,9%), ievērojami retāk – pneimonija (17,5%) un bronhiolīts (13,2%), kas pilnībā neatbilst pētījumu rezultātiem citur pasaulē. Pētījumā Francijā hospitalizētajiem bērniem biežākā diagnoze RSV infekcijas gadījumā bija bronhiolīts (323 no 375 pacientiem), tomēr jāņem vērā, ka šajā pētījumā plašākā vecuma grupa bija līdz 6 mēnešiem (74%), kas neatbilst mūsu pētījumam [20, 435. lpp.]. Brazīlijā veikts klīnisks pētījums par pacientiem, kuri vērsušies pie ārsta neatliekamās palīdzības nodaļā, un 39,5% noteikta bronhiolīta diagnoze, 15% – pneimonija un tikai 12% – bronhīts, bet hospitalizētajiem pacientiem novērojams vēl izteiktāks bronhiolīta un pneimonijas diagnožu pārsvars [21, 158. lpp.]. Mūsu pētījumā vecuma grupā līdz 12 mēnešiem biežākās diagnožu grupas arī bija bronhīts (39,2%) un bronhiolīts (27,5%), tomēr literatūrā minēts bronhiolīts un pneimonija [22, 1920. lpp.]. Netika analizēta iestāšanās un izrakstīšanās diagnožu atbilstība katrā vecuma grupā, jo nav vienotu kritēriju elpceļu infekciju diagnostikā, tā galvenokārt tiek veikta sindroma līmenī. Diagnožu nesakritība valstu starpā varētu būt saistāma ar neprecizēti definētajiem diagnostiskajiem kritērijiem.

Pēc mūsu pētījuma rezultātiem 8,8% pacientu RSV infekcijas laikā ārstējušies intensīvās terapijas nodaļā, un līdzīgi dati ir publicēti arī citās valstīs. Brazīlijā [21, 160. lpp.; 23., 477. lpp.] veiktajos pētījumos 12,3–18,9% tika hospitalizēti intensīvās terapijas nodaļā, ASV [14, 421. lpp.] pētījumos – 6,1–11,2%, Šveicē – 3,6%, bet Holandē – 28,1% [3, 412. lpp.]. Rezultātu dažādība varētu būt skaidrojama ar atšķirīgām vecuma grupām, kuras iekļautas pētījumā.

Mūsu pētījumā mediānais stacionēšanas ilgums bija 5 dienas un vidējais – 5,71 diena, kas kopumā ir līdzīgs pasaulē aprakstītajam. ASV *Purcell* pētījumā vidējais hospitalizācijas ilgums bija 4,6–5,4 dienas [14, 422. lpp.], bet Spānijā – 5,9 dienas [24, 869. lpp.]. Mediānais ilgums Šveicē bija 6,5 dienas, Holandē – 9 dienas [3, 412. lpp.], Brazīlijā – 4 dienas [21, 159. lpp.].

Pēc mūsu rezultātiem pacienti mediāni tika stacionēti 3. slimības dienā un vidēji 3,7. dienā, kas atbilst literatūrā aprakstītajam laikam, kad augšējo elpceļu simptomiem var pievienoties apakšējo elpceļu infekcijas pazīmes [19, 224. lpp.].

Biežāk novērotas sūdzības bērniem ar RSV, iestājoties BKUS, bija drudzis (72,8%) un klepus (91,2%). No objektīvās atradnes novēroja gan augšējo elpceļu (rinīts – 81,5%, faringīts – 78,9%), gan apakšējo elpceļu infekcijas pazīmes (auskultatīvi trokšņi plaušās – 79,8%, tahikardija – 51,8% un tahipnoja – 45,6%). Līdzīgi dati aprakstīti arī citos pētījumos. *Pecchini* pētījumā RSV pozitīviem pacientiem drudzis novērots 66,15%, augšējo elpceļu infekcijas pazīmes – 95,38%, bet klepus – 91,33% [23, 477. lpp.]. *Meqdam* pētījumā biežākās RSV infekcijas pazīmes bija klepus (100%), tahipnoja (98%), sēkšana (80%) un drudzis (81%) [25, 130. lpp.]. Pētījumā Šveicē un Holandē ievērojami retāk tika konstatēts drudzis – 27% un 23% gadījumu, bet biežāk bija sūdzības par apgrūtinātu ēšanu – 76% un 92% [3, 412. lpp.]; mūsu pētījumā šīs sūdzības bija tikai 37,7% gadījumu.

Tā kā literatūrā biežākās diagnozes RSV infekcijas gadījumā ir bronhiolīts un pneimonija, terapijas taktika galvenokārt ir analizēta šajās diagnožu grupās, kas neatbilst mūsu pētījuma rezultātiem. Mūsu pētījumā 90,4% pacientu ar RSV infekciju saņēma inhalējamos β_2 agonistus. *Behrendt* starpvalstu pētījumā (iekļauta 41 bērnu slimnīca vai universitāšu pediatrijas klīnikas Austrālijā, Beļģijā, Somijā, Francijā, Vācijā, Itālijā, Nīderlandē, Lielbritānijā un Amerikas Savienotajās Valstīs) bronhodilatatori parakstīti 50,9–92,0% gadījumu [27, 217. lpp.]. Pētījums Šveicē apstiprina līdzīgu pediatru taktiku stacionētajiem pacientiem (96%), lai gan pētījumos nav pierādīta šo medikamentu efektivitāte, ārstējot bronhiolītu [27, 11. lpp.]. Līdzīga aina novērojama attiecībā uz glikokortikoīdu lietošanu. Mūsu pētījumā glikokortikoīdu inhalācijas parakstītas 84,2% un sistēmiski – 69,3% gadījumu. Šveicē slimnīcās 85%

pediatru, ārstējot bronhiolītu, paraksta kortikosteroīdus, biežāk inhalācijās [28, 98. lpp.]. Pēc *Behrendt* pētījuma sistēmiskie kortikosteroīdi tiek parakstīti intervālā no 8,6–37,5% [26, 217. lpp.]; mūsu pētījuma rezultāti ir ievērojami augstāki par šo intervālu. Retāk inhalējamie β_2 agonisti un glikokortikoīdi tiek parakstīti Austrālijā, kur no 1993. gada ir izstrādātas vadlīnijas bronhiolītu ārstēšanai – inhalējamos β_2 agonistus terapijā, ārstējot bronhiolītu, vienmēr paraksta tikai 7% un dažreiz – 69% pediatru, bet glikokortikoīdus vienmēr – 1%, dažreiz – 35% pediatru [29, 494. lpp.; 30, 336. lpp.]. Arī Šveicē pēc vadlīniju ieviešanas praksē 2008. gadā veiktā pētījumā ir ievērojami samazinājusies bronhodilatatoru un kortikosteroīdu parakstīšana [31, 1106. lpp.]. Antivirālā terapija mūsu pētījumā tika parakstīta tikai 0,9% gadījumu (n = 1) – tika izmantots remantadīns, kas nav efektīvs pret RSV infekciju [32, 273. lpp.]. Ribavirīna lietošanas gadījumi netika atzīmēti. Šveicē ribavirīna lietošanu atzīmēja 8% pediatru, un biežāk to parakstīja augsta riska grupām [27, 13. lpp.]. Holandē 89% pediatru, ārstējot bronhiolītu, ribavirīnu neizmanto, bet 11% izmanto riska grupām [33, 345. lpp.]. Tomēr augsta riska grupās aizvien trūkst plašu randomizētu, placebo kontrolētu pētījumu.

BKUS varēja novērot augstu antibakteriālās terapijas parakstīšanas līmeni (48,2%). Vecuma grupā līdz 12 mēnešiem antibakteriālā terapija tika parakstīta pat 56,9% gadījumu. Literatūrā dati ir ļoti atšķirīgi, ir minēti skaitļi no 34 līdz 99% [34, 14. lpp.; 35, 5. lpp.], *Thibeault* pētījumā antibakteriālā terapija parakstīta 73% gadījumu [36, 172. lpp.]. Pētījumā iekļauto bērnu terapijas salīdzinājums ar *Behrendt* pētījumu [26, 217. lpp.] aplūkojams 1. tabulā.

1. tabula. BKUS izmantotās terapijas taktikas salīdzinājums ar datiem literatūrā.
Comparison of administered therapy with data in literature.

Terapijas veids	BKUS	*Behrendt* pētījums
	Īpatsvars (%)	Mediānais īpatsvars (%)
Bronhodilatatori	90,4	78,7
Skābeklis	15,8	60,4
I/v infūzija	98,2	44,0
Antibakteriāla terapija	48,2	24,7
Sistēmiski glikokortikoīdi	69,3	17,3
Antivirāla terapija	0	0
Fizioterapija	43,0	–
Mākslīgā plaušu ventilācija	3,5	2,2

RSV infekcijas ārstēšanā izmantotā terapijas taktika BKUS pilnībā neatbilst uz pierādījumiem balstītas ārstēšanas principiem un, iespējams, nevajadzīgas medikamentozās terapijas parakstīšana samazinātos pēc vienotu vadlīniju izstrādāšanas.

Secinājumi

1. Pētījumā konstatēts, ka infekcijas sezona ilgst no oktobra līdz aprīlim ar augstāko saslimšanas līkni janvārī, februārī un martā, kas atbilst literatūras datiem valstīs ar līdzīgiem klimatiskajiem apstākļiem.
2. Smagākas RSV infekcijas klīniskās izpausmes un vairāk riska faktoru, kuri paaugstina hospitalizācijas nepieciešamību, reģistrēti zīdaiņu vecumā, kas atbilst literatūrā aprakstītajam, tomēr šī vecuma pacientu skaitam vajadzētu būt procentuāli augstākam starp stacionētajiem bērniem ar RSV infekciju.
3. RSV infekcijas ārstēšanā izmantotā terapijas taktika BKUS daļēji atbilst uz pierādījumiem balstītas ārstēšanas principiem.

Epidemiological and Clinical Properties of Respiratory Syncytial Virus Infections in Children Treated in Children's Clinical University Hospital

Abstract

Background. Acute respiratory infections are the most common self-limiting diseases in childhood, but at the same time it is one of the main mortality causes of children in early age. One of the most common disease agents is respiratory syncytial virus (RSV).

Material and methods. In a retrospective, descriptive study we included patients treated in the Children's Hospital from January 2008 to November 2009 with RSV infection, confirmed by fluorescent immunoassay in Latvian Infectology Centre.

Results. We included 114 patients with confirmed RSV infection. 32.5% (n = 37) of them had no risk factors for RSV infection, 43.0% (n = 49) had 1 risk factor, 18.4% (n = 21) had 2 risk factors, whilst 3 risk factors were detected in 6.2% (n = 7) patients. Risk factors in the age group of up to 12 months were detected in 90.4% (n = 46) patients, in the group of children older than 12 months – 1.6% (n = 1) ($p < 0.01$). Children up to 12 months of age were admitted in the intensive care unit in 17.6% (n = 9) cases, whereas it occurred to older children in only 1.6% cases (n = 1) ($p < 0.01$). The peak of RSV infection cases was reported in February – 39.5% (n = 45), March – 28.9% (n = 33) and January – 24.6% (n = 28). In 69.3% (n = 79) patients the illness presented without complications ($p < 0.05$). The most common complication was respiratory distress – 20% cases (n = 23). In the age group of up to 12 months deep respiratory infection signs by WHO were detected more often than in children older than 12 months (74.5%, n = 38 and 38.1%, n = 24, respectively, $p < 0.01$).

Conclusions. The season of infection was registered from October to April, with a peak in January, February and March. More severe clinical signs of RSV infection and more risk factors were detected in children younger than 12 months.

Keywords: respiratory syncytial virus, RSV, acute respiratory infections.

Literatūra

1. WHO, Acute Respiratory Infections (Update September 2009).
2. Law B. J., Carbonell-Estrany X., Simoes E. A. F. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective // Respiratory medicine, 2002; 96: S1–S7.
3. Brandenburg A. H., Pierre-Yves J., Steensel-Moll H. A., et al. Local variability in respiratory syncytial virus disease severity // Archives of Disease in Childhood, 1997; 77: 410–414.
4. Kviļūna D., Pučuka Z. Respiratori sincitiālā vīrusa infekcijas jaundzimušajiem // Jums, Kolēģi, 2005; 1: 66–68.
5. Valsts aģentūra "Sabiedrības veselības aģentūra". Pārskats par saslimstību ar akūtām augšējo elpceļu infekcijām (AAEI) un gripu 2007.–2008. gada epidēmiskajā sezonā. – 2008. gada 30. jūlijā.
6. Collins C. L., Pollard A. J. Respiratory syncytial virus infections in children and adults // Journal of Infection, 2002; 45: 10–17.
7. Albargish K. A., Hasony H. J. Respiratory syncytial virus infection among young children with acute respiratory tract infection in Iraq // Eastern Mediterranean Health Journal, 1999; 5: 941–948.
8. Ogra P. L. Respiratory syncytial virus: The virus, the disease and the immune response // Paediatric respiratory rewiews, 2004; 5: S119–S126.
9. Wright P. F., Cutts F. T. Generic protocol to examine the incidence of lower respiratory infection due to respiratory syncytial virus in children less than five years of age. – WHO, 2000.
10. Weigl J. A. I., Puppe W., Schmitt H. J. Seasonality of respiratory syncytial virus – positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over a 7-year period // Infection, 2002; 30: 186–192.
11. Light M., Bauman J., Mavunda K., et al. Correlation between respiratory syncytial virus (RSV). Test data and hospitalization of children for RSV lower respiratory tract illness in Florida // The Pediatric Infectious Disease Journal, 2008; 27: 512–518.

12. Shay D. K., Holman R. C., Newman R. D., et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996 // JAMA, 1999; 282: 1440–1446.
13. El-Hajje M. J., Lambe C., Moulin F., et al. The burden of respiratory viral disease in hospitalized children in Paris // European Journal of Pediatrics, 2008; 167: 435–436.
14. Purcell K., Fergie J. Driscoll Children's Hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991–2002 // The Pediatric Infectious Disease Journal, 2004; 23: 418–423.
15. Singleton R. J., Bruden D., Bulkow L.R., et al. Decline in respiratory syncytial virus hospitalizations in a region with hospitalization rates and prolonged season // The Pediatric Infectious Disease Journal, 2006; 25: 1116–1122.
16. Long S. S., Pickering L. K., Prober C. G. Principles and practice of pediatric infectious disease. – 3rd ed. – Pp. 1112–1116.
17. Holman R. C., Curns A. T., Cheek J. E., et al. Respiratory syncytial virus hospitalizations among American Indian and Alaska Native infants and the general United States infant population // Pediatrics, 2004; 114: e437–e444.
18. Stensballe L. G., Devasundaram J. K., Simoes E. A. F. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus // The Pediatric Infectious Disease Journal, 2003; 22: S21–32.
19. Black C. P. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection // Respiratory Car, 2003; 3: 209–233.
20. El-Hajje M. J., Lambe C., Moulin F., et al. The burden of respiratory viral disease in hospitalized children in Paris // European Journal of Pediatrics, 2008; 167: 435–436.
21. Calegari T., Queiroz D. A. O., Yokosawa J., et al. Clinical-epidemiological evaluation of respiratory syncytial virus infection in children attended in a public hospital in midwestern Brazil // The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2005; 9: 156–161.
22. Hall C. B. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus // The New England Journal of Medicine, 2001; 344: 1917–1928.
23. Pecchini R., Berezin E. N., Calahani Felicio M. C., et al. Incidence and clinical characteristics of the infection by the respiratory syncytial virus in children admitted in Santa Casa de Sao Paulo Hospital // The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2008; 12: 476–479.
24. Vicente D., Montes M., Cilla G., et al. Hospitalization for respiratory syncytial virusi in the paediatric population in Spain // Epidemiology and Infection, 2003; 131: 867–872.
25. Meqdam M. M., Subaih S. H. Rapid detection and clinical features of infants and young children with acute lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus // FEMS Immunology and Medical Microbiology, 2006; 47: 129–133.
26. Behrendt C. E., Decker M. D., Burch D. J., Watson P. H. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus // European Journal of Pediatrics, 1998; 157: 215–220.
27. Barben J., Hammer J. Current management of acute bronchiolitis in Switzerland // Swiss Medical Weekly, 2003; 133: 9–15.
28. Kuehni C. E. Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and chilhood: new recommendations of the Swiss Paediatric Pulmonology Group // Swiss Medical Weekly, 2005; 135: 95–100.
29. Barben J. U., Robertson C. F., Robinson P. J. Implementation of evidence-based management of acute bronchiolitis // Journal of Paediatrics and Child Health, 2000; 36: 491–497.
30. Dawson K., Kennedy D., Asher I. The management of acute bronchiolitis // Journal of Paediatrics and Child Health, 1993; 29: 335–337.
31. Barben J., Kuehni C. E., Trachsel D., Hammer J. Management of acute bronchiolitis: can evidence based guidelines alter clinical practice? // Thorax, 2008; 63: 1103–1109.
32. Mahmood W., Sacks S. L. Anti-infective therapy for viral pneumonia // Seminars in Respiratory Infections, 1995; 10: 270–281.
33. Brand P. L. P., Vaessen-Verberne A. P. H. Differences in management of bronchiolitis between hospitals in the Netherlands // European Journal of Pediatrics, 2000; 159: 343–347.
34. Mitchell I. Treatment of RSV bronchiolitis: drugs, antibiotics // Paediatric Respiratory Reviews, 2009; 10: 14–15.
35. Spurling G. K., Fonseka K., Doust J. Antibiotics for bronchiolitis in children // Cochrane Database Systematic Reviews, 2007; CD005189.
36. Thibeault R., Gilca R., Cote S., et al. Antibiotic use in children is not influenced by the result of rapid antigen detection test for the respiratory syncytial virus // Journal of Clinical Virology, 2007; 39: 169–174.

Atkārtoti tuberkulozes gadījumi Latvijā: *M. tuberculosis* reinfekcija vai reaktivācija?

Anda Nodieva [1,2], Inga Krējere [3], Ģirts Šķenders [4], Inta Jansone [5], Matīss Baušķenieks [5], Ilva Pole [4], Lonija Broka [4], Viesturs Baumanis [5], Vaira Leimane [2]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas katedra, Latvija*
[2] *VA Latvijas Infektoloģijas centrs, Tuberkulozes un plaušu slimību klīnika*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Rezidentūras daļa, Latvija*
[4] *VA Latvijas Infektoloģijas centrs, Laboratorija, Mikobakterioloģijas nodaļa*
[5] *Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs*

Kopsavilkums

Lai arī reģistrēto tuberkulozes (TB) gadījumu skaits Latvijā pēdējos gadus turpina mazināties no 85,3 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju 2000. gadā līdz 54,6 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju 2007. gadā, atkārtotiem gadījumiem joprojām vērojama augsta multizāļu rezistence (MR) – 24,2% gadījumu. Iepriekš veikto pētījumu rezultāti [Nodieva, 2003] norādīja uz iespējamu MR TB transmisijas lomu MR attīstībā iepriekš ārstētiem TB gadījumiem.

Darba mērķis. Noskaidrot *M. tuberculosis* (*MT*) reinfekcijas riska faktorus.

Materiāls un metodes. Retrospektīvs gadījuma kontroles pētījums. Piecdesmit četri TB gadījumi ar pieejamām kultūrām divās saslimšanas epizodēs no 2001. līdz 2007. gadam. Noteikta *MT* zāļu rezistence, veikta molekulārā genotipēšana.

Rezultāti. Analizējot pieņemts, ka 43 atkārtoti TB gadījumi ar genotipiski atšķirīgām *MT* abās epizodēs (RI) apstiprina reinfekciju ar citu *MT* celmu. Kontroles grupa (RA) 11 ir atkārtotie TB gadījumi ar genotipiski vienādām *MT* abās epizodēs, kas apstiprina infekcijas procesa reaktivāciju. Trīsdesmit viens RI gadījums (72%) pirmajā epizodē tika diagnosticēts un ārstēts stacionāros laika posmā līdz 2002. gadam (OR 4,52, $p < 0,05$), savukārt lielāka daļa RA gadījumu (n = 7, 62%) – no 2003. līdz 2007. gadam. Pirmajā epizodē 30 RI gadījumi (70%) bija zāļu jutīgi (OR 6,15, $p < 0,05$) ar salīdzinoši ātru (vidēji 80 dienas) krēpu iztriepes konversiju uz negatīvu, salīdzinot ar kontroles grupu (141 diena), bet ilgu vidējo ārstēšanos stacionāros (229 pret 154 dienām kontroles grupai). 77% RI gadījumu notika reinficēšanās ar MR *MT* celmiem, no kuriem 30 (70%) pieder Pekinas (*Beiging/W*) un LAM9 genotipam. Pirmajā epizodē RA grupā 45% gadījumu bija MR, no tiem 73% gadījumu prevalēja Pekinas un LAM9 genotipi.

Secinājumi. Ne-MR TB slimniekiem ir nozokomiālas reinfekcijas risks ar MR *MT*, galvenokārt Pekinas un LAM9 genotipu. MR TB nozokomiālas transmisijas risku stacionāros var novērst, tikai stingri ievērojot infekcijas kontroles pasākumus un TB ārstējot ambulatori. Slimnieki, kuri ilgstoši un atkārtoti slimo ar MR infekciozu TB, ir reinfekcijas avots citiem slimniekiem.

Atslēgvārdi: tuberkuloze, multirezistence, transmisija, reinfekcija, reaktivācija.

Ievads

Latvijā reģistrēto pirmreizējo tuberkulozes (TB) gadījumu un recidīvu skaits pēdējos gados turpina mazināties no 85,3 saslimšanas gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju 2000. gadā līdz 54,6 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju 2007. gadā, un vērojama arī multizāļu rezistences (MR) mazināšanās atkārtotiem gadījumiem. 2003. gadā 245 atkārtotiem gadījumiem MR bija vērojama 42,5% gadījumu, bet 2007. gadā no 172 gadījumiem – jau tikai 24,2% (Valsts TB reģistra dati).

Agrīno recidīvu struktūrā Latvijā 1995.–1997. gadā konstatēts ļoti augsts MR TB īpatsvars (~ 73%), un kā vienīgais nozīmīgais riska faktors agrīnu recidīvu attīstībā tika konstatēta alkohola lietošana (OR 16,63, $p < 0,01$) [Riekstina, 2005].

Cita iepriekš veikta pētījuma rezultāti norādīja uz MR TB transmisijas lomu, jo MR recidīvu pirmreizējie gadījumi ar lielu pārsvaru tika diagnosticēti vienā laika posmā – no 1994. līdz 1999. gadam (OR 1,98; CI 1,39–2,83) un visi bija zāļu jutīgi; 42% gadījumu rezistence tika konstatēta pret medikamentiem, kuri iepriekšējo ārstēšanu laikā netika lietoti; MR recidīvu slimnieki iepriekš biežāk tikuši hospitalizēti; MR recidīvu slimniekiem bijis ciešs ģimenes vai sabiedrības kontakts ar MR TB slimniekiem (OR 1,3; CI 1,16–1,47) [Nodieva, 2003]. Nesena multizāļu rezistenta *Beijing* tipa (OR 41,67, $p < 0,001$) *M. tuberculosis* (*MT*) nozokomiāla transmisija (OR 18,33, $p = 0,002$) kā iemesls multizāļu rezistentas tuberkulozes izplatībai Latvijā tika aprakstīta molekulārās epidemioloģijas pētījumā par laika posmu no 1999. līdz 2001. gadam [Nodieva, 2010].

Atkārtotie TB gadījumi vēl aizvien ir liela problēma TB aprūpē Latvijā, jo arī 2006. gada TB recidīvu ārstēšanas rezultātu kohorts norāda uz novēloto gadījumu atklāšanu ar augstu mirstību (20%) un MR pārsvaru (27%). Izārstēti tikai 48% slimnieku, ārstēšanas neveiksmes reģistrēja 1% gadījumu, pārtraukumus – 4% gadījumu (Valsts TB reģistra dati). Tas norāda uz atkārtoto gadījumu paliekošu nozīmi MR TB transmisijā.

Darba mērķis

Noskaidrot *M. tuberculosis* reinfekcijas riska faktorus, lai tos ierobežotu.

Materiāls un metodes

Retrospektīvs gadījuma kontroles pētījums. Atkārtotie gadījumi tika atlasīti laika posmā no 2001. līdz 2007. gadam, kad Latvijā tika reģistrēti 1 408 bakterioloģiski apstiprināti recidīvi un 264 atkārtoti gadījumi pēc ārstēšanas neveiksmes un pārtraukuma. Piecdesmit četros no tiem *M. tuberculosis* kultūras LIC laboratorijas mikobakterioloģijas nodaļas kultūru bankā bija pieejamas divās epizodēs, veidojot pārstāvniecību 3,2% no visiem atkārtotajiem gadījumiem. Zāļu jutības tests (ZJT), izolātu molekulārā genotipēšana, izmantojot restrikcijas fragmentu garuma polimorfisma (RFLP) *IS 6110* tipēšanu, kā arī starpgēnu sekvenču analīzes (spoligotipēšana) tika veiktas abās epizodēs.

Definīcijas

Pirmā TB epizode: TB gadījums pētījuma dalībniekam iepriekšējā saslimšanas reizē.

Otrā TB epizode: TB gadījums pētījuma dalībniekam pašreizējā saslimšanas reizē.

Recidīvs: pacients, kurš iepriekš veikts TB ārstēšanas kurss un kurš reģistrēts kā izārstēts vai ārstēšanu pabeidzis.

Atkārtots gadījums pēc neveiksmes: pacients, kuram uzsākts atkārtots ārstēšanas režīms pēc iepriekšējās ārstēšanas neveiksmes.

Atkārtots gadījums pēc pārtraukuma: pacients, kuram uzsākts atkārtots ārstēšanas režīms pēc iepriekšējās ārstēšanas pārtraukuma, ilgāka par 2 mēnešiem.

Apstiprināts gadījums: pacients, no kura klīniskā materiāla ir identificēts *M. tuberculosis* (*MT*) komplekss, izmantojot kultūru vai molekulārās izmeklēšanas metodes (*WHO treatment*, 2009).

Zāļu jutīgs gadījums: pacients, no kura izolētās *MT* ir jutīgas pret pirmās rindas zālēm izoniazīdu (H), rifampicīnu (R), etambutolu (E) un streptomicīnu (S).

Zāļu rezistents gadījums: pacients, no kura izolētās *MT* ir rezistentas pret vienu vai diviem pirmās rindas medikamentiem, ja tie nav vienlaikus H un R.

Multizāļu rezistents gadījums: pacients, no kura izolētās *MT* ir rezistentas vienlaikus pret H un R (*WHO guidelines*, 2008).

Atkarīgais mainīgais lielums: atkārtoti TB gadījumi ar genotipiski atšķirīgām *MT* abās epizodēs, norādot uz reinfekciju ar citu *MT* celmu.

Neatkarīgie mainīgie lielumi: dzimums, vecums, dzīvesvieta, sociālais stāvoklis, alkoholisms, narkomānija, apcietinājums anamnēzē, TB kontakts, HIV statuss, cukura diabēts, glikokortikoīdu lietošana, pazeminināts svars, radiācijas ietekme, gadījuma reģistrācija, tās gads, ARB krēpu iztriepē, *MT* zāļu jutības tests un genotips abās epizodēs. Ārstēšanas režīms, ārstēšanās laiks stacionārā un ambulatori, abacilēšanās laiks un ārstēšanas rezultāts pirmajā epizodē.

Kontrole: atkārtoti TB gadījumi ar genotipiski vienādām *MT* abās epizodēs, norādot uz iepriekšējā celma reaktivāciju.

Laboratorijas testi: klīniskais materiāls tika savākts un apstrādāts ar N-acetil-L-cisteīnu-NaOH, inokulēts un kultivēts uz cietajām Lēvenšteina-Jensena (LJ) barotnēm. Zāļu jutība tika noteikta ar absolūtās koncentrācijas metodi uz LJ barotnēm un BACTEC kultivācijas metodi (BC). H37Rv tika lietots kā laboratorijas standarts jutīgām *MT*. Molekulārā tipēšana veikta kā ar *PvuII* restriktāzi šķelto genomisko DNS fragmentu RFLP tipēšana un uz polimēru ķēdes reakciju balstītā spoligotiopēšana saskaņā ar standarta protokoliem [*Van Soolingen, et al.*, 1999]. RFLP aina tika salīdzināta, lietojot datorprogrammu *GelCompar*, versiju 4.2 (*Applied Maths*, Beļģija), izmantojot *Dice* koeficientu un *MT*14323 celma joslas kā ārējo atsauci. Izolātu grupēšana tika veikta, izmantojot aritmētiski vidējo nesvērto pušu grupēšanas metodi (UPGMA). Par klasterētiem tiek uzskatīti tie *MT* izolāti, kuriem ir vienāda *IS-6110* RLFP un spoligotipa aina.

Statistiskā analīze tika veikta, nosakot primitīvo krustenisko attiecību (OR), *Cornfield* 95% ticamības intervālu (CI) un p vērtību programmā *Epi info 1993 StatCalc, 2×2 tables*. Riska faktori ar $p < 0,05$ vai CI, kurš neietver 1, tika uzskatīti par statistiski nozīmīgiem un asociētiem ar *MT* reinfekciju atkārtotiem gadījumiem.

Pētījuma veikšanai 2006. gada 15. martā saņemta Tuberkulozes un plaušu slimību valsts aģentūras Medicīnas ētikas komisijas atļauja – lēmums Nr. 23.

Rezultāti

Pēc *MT* genotipēšanas pētījuma populācija sadalījās 2 grupās: ar dažādām *MT* abās epizodēs, t. i., 43 pāra gadījumos (RI), un ar vienādām *MT* abās epizodēs, t. i., 11 pāru kontroles grupā (RA). Reinfekcija ar citu *MT* štammu (80%) ievērojami pārsniedz *MT* endogēnās reaktivācijas lomu (20%) atkārtoto gadījumu patoģenēzē šī pētījuma ietvaros.

Reinfekcijas gadījumu demogrāfiskais un sociālais raksturojums no kontroles grupas būtiski neatšķīrās. Pārsvarā tie bija vīrieši (RI 100%, RA 82%) un pilsētnieki (70%). Neliela daļa pacientu bija strādājoši (RI 12%, RA 18%). Slimnieku vidējais vecums otrajā epizodē bija vienāds (~ 43 gadi), bet atšķīrās slimnieku sadalījums pa vecuma grupām (sk. 1. att.), kur atainotas tipiskas līknes *MT* nesenai transmisijai un endogēnai reaktivācijai.

Tika veikta izvērsta pirmo TB gadījumu analīze, lai izvērtētu iespējamos riska faktorus. Trīsdesmit RI gadījumi (70%) iepriekšējā epizodē tika reģistrēti kā pirmreizēji, kas, salīdzinājumā ar kontroles

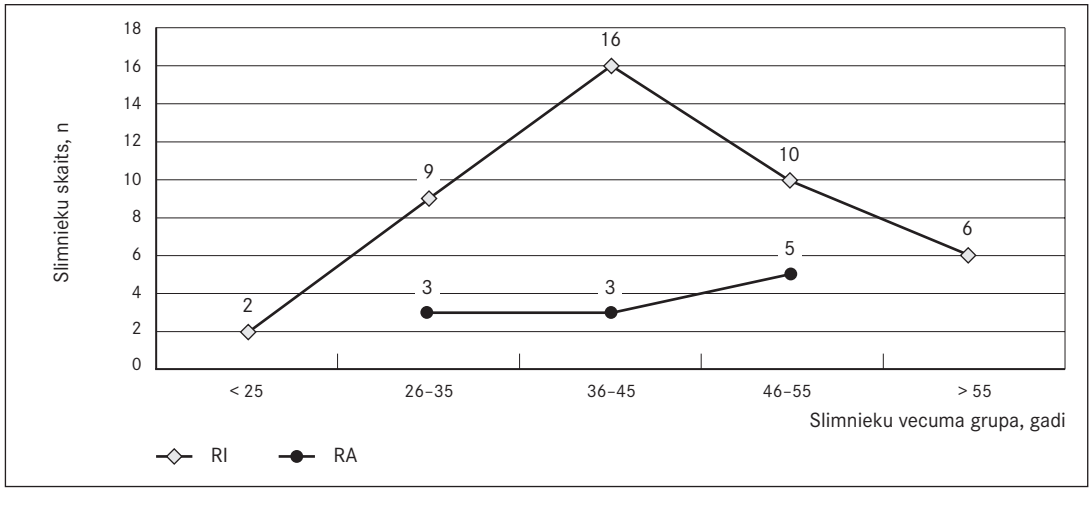
grupu (3 RA, 55%), ir pārsvarā, taču nav statistiski ticami (OR 1,92, p = 0,27). Arī iepriekšējās ārstēšanas rezultātam nebija ticamas ietekmes uz atkārtotā gadījuma attīstību: tika izārstēti 65% RI gadījumu un 55% RA gadījumu (OR 1,56, p = 0,5).

Nozīmīgi riska faktori atkārtotu gadījumu attīstībā tika atklāti saistībā ar iepriekšējās TB epizodes ārstēšanas laiku, vietu un *MT* zāļu jutību. Tā 31 RI gadījums (72%) pirmajā epizodē tika diagnosticēts un ārstēts stacionāros laika posmā no 1999. līdz 2002. gadam (OR 4,52, p < 0,05), savukārt lielākā daļa RA gadījumu (n = 7, 62%) tika diagnosticēti un ārstēti laika posmā no 2003. līdz 2007. gadam. Pirmajā epizodē 30 RI gadījumi (70%) bija zāļu jutīgi (OR 6,15, p < 0,05) ar salīdzinoši ātru (vidēji 80 dienas) krēpu iztriepes konversiju uz negatīvu, salīdzinot ar kontroles grupu (141 diena), bet ilgu vidējo ārstēšanos stacionāros (229 dienas pret 154 dienām kontroles grupai). Trīsdesmit zāļu jutīgi, septiņi rezistenti un seši MR TB gadījumi 72% tiek reinficēti ar MR un 5% – ar ekstensīvi rezistentiem (XR) *MT* celmiem, no kuriem 30 (70%) pieder Pekinas un LAM9 genotipam.

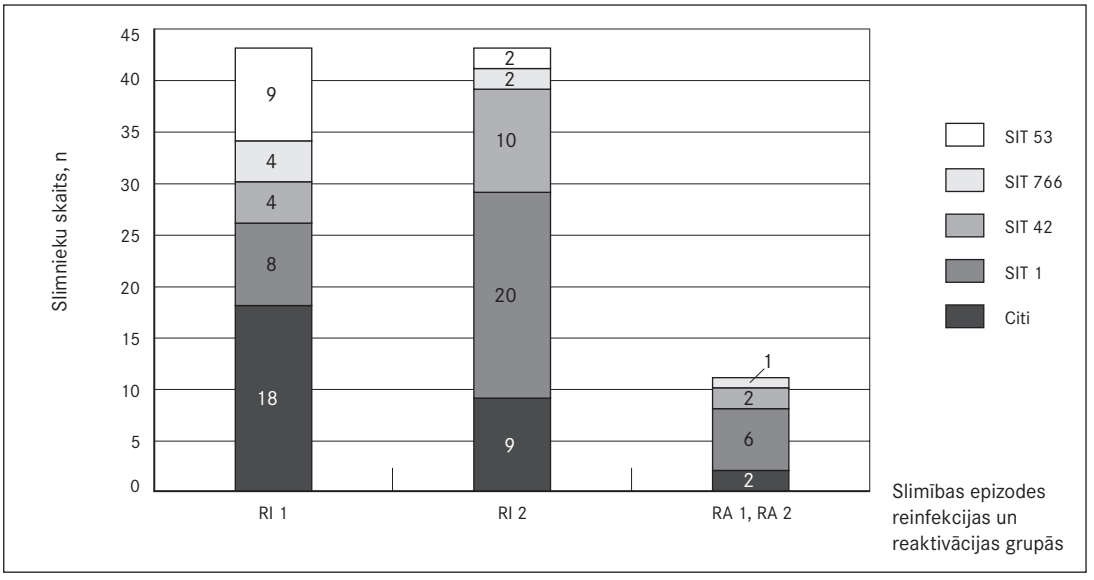
HIV infekcija, cukura diabēts, apcietinājums, alkoholisms, narkomānija, radiācija un kontakts ar TB slimniekiem kā nozīmīgi reinfekcijas riska faktori netika identificēti. Grupēšanās apjoms ar citiem, līdz šim genotipētiem izolātiem Latvijā abās epizodēs RI grupā bija 60% un RA grupā 73%, kas norāda arī uz jebkura tipa atkārtotu gadījumu lomu nesen notikušajā un pastāvošajā TB transmisijā.

Pirmajā epizodē reaktivācijas grupā no 11 gadījumiem 5 (45%) bija MR, 3 – rezistenti un 3 – jutīgi, ārstēšanas laikā pieaugot rezistencei jau uz 5 MR un 2 XR (kopā 64%) gadījumu. Šajā RA grupā 8 gadījumos (73%) no 11 prevalēja Pekinas (SIT 1) un LAM9 (SIT 42) genotipi. Gandrīz septiņas reizes lielāks tuberkulozes reaktivācijas risks bija gadījumos, ja iepriekšējo TB epizodi ierosināja Pekinas un LAM 9 tipa *M. tuberculosis* (OR 6,89, p < 0,05), un piecas reizes lielāks reaktivācijas risks bija, iepriekš slimojot ar MR tuberkulozi (OR 5,14, p < 0,05). *MT* spoligotipu dinamika gadījumu grupas un kontroles grupas pirmajā (RI 1 un RA 1) un otrajā (RI 2 un RA 2) epizodē atainota 2. attēlā, bet 3. un 4. attēlā var redzēt raksturīgo spoligotipu un RFLP IS 6110 attēlus, kur SIT 1 spoligotips = Pekinas genotips = B un SIT 42 spoligotips = LAM9 genotips.

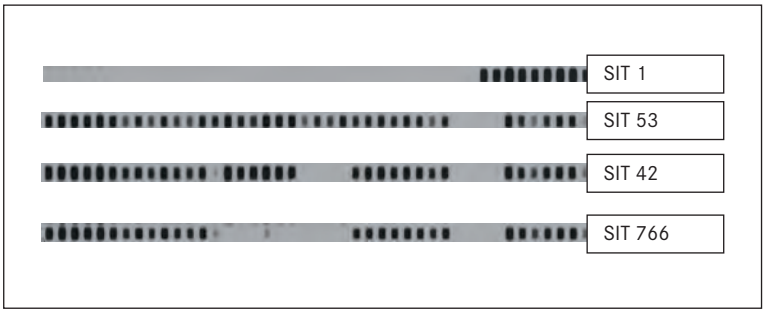
1. attēls. Slimnieku sadalījums pa vecuma grupām atkārtotajā TB epizodē.
Distribution of cases and controls by age groups in the second TB episode.



2. attēls. *MT* genotipu dinamika.
Dynamics of *MT* genotypes.

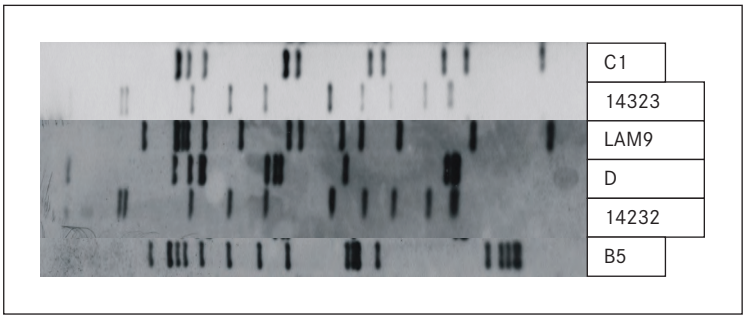


3. attēls. *MT* raksturīgie spoligotipi.
Typical spoligotypes of *MT.*



SIT 1 – Pekinas genotips, SIT 42 – LAM9 (Latīņamerikas), SIT 53, SIT 766 – citi genotipi.
SIT 1 – Beijing genotype, SIT42 – LAM9 (Latin American), SIT 53, SIT 766 – other genotypes.

4. attēls. *MT* raksturīgie IS 6110 RFLP genotipi.
Typical IS 6110 RFLP genotypes of *MT*.



C1 – genotips, raksturīgs zāļu jutīgiem izolātiem, 14323 – references genotips, LAM9 – Latīņamerikas genotips, B5 – Pekinas genotips, D – cits raksturīgs Latvijā sastopams genotips.
C1 – genotype characteristic to drug susceptible isolates, 14323 – reference genotype, LAM9 – Latin American genotype, B5 – Beijing genotype, D – another typical Latvian genotype.

Diskusija

Pēdējos gados pasaulē veikti daudzi pētījumu, lai analizētu atkārtoto TB gadījumu patoģenēzi. Eksogēna reinfekcija atkārtotiem gadījumiem valstīs, kur saslimstība ar TB ir zema (Norvēģijā, Japānā, Itālijā, Nīderlandē, Spānijā līdz 32/100 000), notiek retāk (4–44%) [*Heldal*, 2000; *Tsuchiya*, 2006; *Bandera*, 2001; *Boer*, 2003; *Caminero*, 2001] nekā valstīs ar augstu TB saslimstību (Dienvidāfrikā 225/100 000), kur to novēro 75–77% atkārtoto gadījumu [*van Rie*, 1999; *Verver*, 2005]. *M. tuberculosis* reinfekcija atkārtotajiem gadījumiem mūsu pētījumā tika apstiprināta 80% gadījumu, kas vērtējama kā ļoti augsta, bet varētu būt arī pārvērtēta pētījuma gadījumu atlases ierobežojuma dēļ un tādas grūti pierādāmas iespējas dēļ kā vairāku *M. tuberculosis* celmu infekcija vienā makroorganismā, materiāla laboratoriska kontaminācija, kas varētu nebūt augsta – piemēram, Nīderlandē tā tika novērota tikai 2,4% gadījumu [*Boer*, 2002].

Mainīgi zāļu jutības testi atkārtotās *M. tuberculosis* kultūrās vienam pacientam pētīti Dienvidāfrikā un Gruzijā, kur šis fenomens tika skaidrots ar vairāku *MT* celmu infekciju [*van Rie*, 2005; *Shamputa*, 2006], kura biežāk sastopama atkārtotiem (23%) nekā pirmreizējiem gadījumiem (17%) [*Waren*, 2003]. Multipla inficēšanās ar dažādiem *MT* štammiem notiek vietās, kur ir augsta *MT* slodze. *M. tuberculosis* zāļu jutības tests un DNS ekstrakcija, ko veic no izolētas kultūras, kad heterorezistence jau mikrobioloģiski ir selekcionēta, multiplu inficēšanos neļauj atklāt. Savukārt, apstrādājot svaigu klīnisko materiālu, 17% novēro heterogenitāti, tajā skaitā heterorezistenci, kurai piedēvē svarīgu lomu tuberkulozes gadījumu vadīšanā [*Rinder*, 2001]. Arī mūsu pētījumos, spoligotipējot DNS no svaiga klīniskā materiāla, dažos gadījumos tika novērota DNS heterogenitāte, kas varētu liecināt par multiplu inficēšanos.

Lielākā daļa (72%) iepriekš jutīgo reinfekcijas gadījumu salīdzinoši ilgstoši ārstējušies stacionāros līdz 2002. gadam. Ar šo statistiski nozīmīgo riska faktoru ir atdalāmi divi laika periodi: līdz 2002. gada beigām, kad tika pabeigta infekcijas kontroles plāna praktiska ieviešana stacionāros, un no 2003. gada, kad, stingri ievērojot tuberkulozes infekcijas kontroles principus, tika ievērojami samazināta nozokomiālā tuberkulozes transmisija.

Multizāļu rezistentas tuberkulozes un atkārtotu tuberkulozes gadījumu riska faktori nesen pārlūkoti divos apjomīgos pārskatos. Kā statistiski ticami MR tuberkulozes riska faktori minēti gan iepriekšējā TB ārstēšana, kas atbilst arī mūsu pētījuma rezultātiem, gan arī HIV infekcija un imigrācija [*Faustini*, 2005], bet smēķēšana, slikta piesaiste ārstēšanai, plaši TB procesi plaušās ar atlieku dobumiem, infekciozitāte pēc divu mēnešu TB ārstēšanas iepriekšējā epizodē, HIV infekcija [*Panjabi*, 2007] un vīriešu dzimums [*Jimenez-Corona*, 2006] tiek uzskaitīti par riska faktoriem atkārtotiem TB gadījumiem, kurus mēs ar savu pētījuma struktūru izvērtēt nevaram, tomēr vīriešu pārsvars mūsu pētījumā uz to netieši norāda.

Lai arī šajā pētījumā HIV infekcija kā ietekmējošais faktors TB reinfekcijai netika konstatēts, tomēr pētījumā Dienvidāfrikā HIV-1 infekcija tika pierādīta kā riska faktors TB reinfekcijai (riska rādītājs 18,7; CI 92,4–143), salīdzinot ar HIV neinficētiem gadījumiem. Tajā pašā laikā starp HIV inficētiem un imūnkompetentiem recidīviem būtiskas atšķirības netika konstatētas [*Sonnenberg*, 2001].

Gan šis, gan arī mūsu iepriekšējais pētījums norāda uz nozokomiālas transmisijas lomu MR TB attīstībā Latvijā [Nodieva, 2010]. Citur pasaulē jau kopš deviņdesmitajiem gadiem aprakstīta eksogēna reinfekcija ar MR MT medicīnas iestādēs, īpaši tur strādājošajiem darbiniekiem un HIV inficētām personām, uzsverot nozokomiālas TB transmisijas iespēju nepilnīga visu līmeņu infekcijas kontroles programmas izpildījuma dēļ [*Beck-Sague*, 1992; *Shafe*r, 1995; *Kenyon*, 1997; *Bhanu*, 2004]. Kā risinājums šai problēmai tiek piedāvāts būt līdzestīgiem "Centers for Disease Control and Prevention" [*French*, 1998] un Pasaules Veselības organizācijas izstrādātajām TB infekcijas kontroles vadlīnijām; tās ievērojot, veikti salīdzinoši infekcijas kontroles programmas efektivitātes pētījumi [*Blumberg*, 1995; *Manangan*, 2000; *Chen-Yuan*, 2008]. Arī mūsu pētījums pierāda infekcijas kontroles programmas pilnīgas izpildes nozīmību nozokomiālas MR tuberkulozes infekcijas ierobežošanā.

MT Pekinas genotipa pārsvaru reinfekcijas gadījumos mūsu pētījumā varētu mēģināt izskaidrot ar šī štamma augstāku virulenci, spēcīgāku augšanu uz barotnēm, kas var noslēpt vairāku citu štammu infekciju, un izteiktāku spēju progresēt līdz tuberkulozes slimībai pēc inficēšanās [*Parwati*, 2010].

Slimnieki, kuri ilgstoši un atkārtoti slimo ar MR infekciozu TB, ir reinfekcijas avots citiem slimniekiem. Mūsu pētījuma dati norāda, ka *M. tuberculosis* Pekinas genotips varētu būt riska faktors tuberkulozes recidīviem. Tas atbilst citu pētījumu datiem Vjetnamā (OR 2,8; CI 1,5–5,2) [*Lan*, 2003] un norāda, ka ar šī genotipa mikobaktērijām inficētie pacienti veido riska grupu, kuru ārstēšanai un recidīvu ierobežošanai veltāma īpaša uzmanība.

Secinājumi

1. Ne-MR TB slimniekiem bija reinfekcijas risks ar citu, biežāk MR un XR *MT*, galvenokārt Pekinas un LAM9 genotipu ilgstošas hospitalizācijas dēļ slimnīcās bez stingras infekcijas kontroles plāna ievērošanas.
2. Lai samazinātu TB nozokomiālas transmisijas risku:
   1) jāpilda infekcijas kontroles pasākumi (krēpu izmeklēšana ambulatori vai citā slimnīcā, MR riska izvērtēšana pirms pacienta hospitalizācijas TB stacionārā, TB slimnieku ar apstiprinātu XR, MR, rezistenci vai to risku izolācija, visu mikobaktēriju izolātu fenotipiska un genotipiska raksturošana, lai dokumentētu infekciju plūsmu u. c.);
   2) jāveicina TB ārstēšana ambulatori. Iespēju robežās izolācija un uzraugāma TB ārstēšana mājās HIV inficētiem TB slimniekiem.

Recurrent Tuberculosis Cases in Latvia: *M. tuberculosis* Reinfection or Reactivation?

Abstract

Despite of the decline in registered tuberculosis (TB) cases in Latvia from 85.3 in 2000 to 54.6/100 000 in 2007, respectively, there is a continuously high proportion of multidrug-resistance (MDR), especially among retreatment cases 24.2%. Previous studies suspect recent MDR TB transmission [Nodieva, 2003].

Aim. To clarify and reduce the risk factors for tuberculosis (TB) reinfection and reactivation.

Design and methods. Retrospective case control study. Non-probability convenience sampling of retreatment cases (RC) according to WHO definitions of 54 available *M. tuberculosis* (*MT*) cultures for current and previous TB episodes from years 1999 to 2007. Drug sensitivity test and genotyping in both episodes were done, a questionnaire was completed.

Results. There were 43 cases of retreatment with genotypically different *MT* in both episodes, suggesting reinfection with different strain. The control group comprised 11 TB retreatment cases with genotypically identical *MT* in both episodes, suggesting endogenous reactivation of an existing strain. Thirty one RI case (72%) in the previous TB episode was treated in hospitals up to the year 2002 (OR 4.52, $p < 0.05$), whereas the majority of RA controls (7, 62%) were treated from 2003 to 2007. Thirty cases (70%) were drug-susceptible (OR 6.15, $p < 0.05$), with fast (in median 80 days) sputum smear conversion to negative in comparison with controls (141 days), but underwent prolonged hospital treatment (229 and 154 days, accordingly). RI cases in 77% became reinfected with MDR *MT* strains, predominantly Beijing and LAM9 genotype 30 (70%). Controls in 45% cases were infected with MDR strain, with acquisition of drug resistance and prevalence of Beijing and LAM9 genotype in 73%.

Conclusion. Non-MDR TB patients were at risk for reinfection with MDR *MT* strains, predominantly Beijing and LAM9 genotype during prolonged hospitalization in conditions of poor infection control. To decrease risk of TB transmission in hospitals strong infection control measures and ambulatory treatment should be enforced. The risk factor for TB reactivation (relapse) is drug resistant *MT* with Beijing (SIT 1) and LAM9 (SIT 42) genotype in the previous episode.

Literatūra

1. Bandera A., Gori A., Catozzi L., et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in area with a low incidence of tuberculosis // Journal of Clinical Microbiology, 2001, 39(6): 2213–2218.
2. Beck-Sague C., Dooley S. W., Hutton M. D., et al Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. Factors in transmission to staff and HIV infected patients // JAMA, 1992; 268(10): 1280–1286.
3. Bhanu N. V., Banavalikar J. N., Kapoor S. K., et al Suspected small-scale interpersonal transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in wards of an urban hospital in Delhi, India // Am J Trop Med Hyg, 2004; 70(5): 527–531.
4. Blumberg H. M., Watkins D. L., Berschling J. D., et al. Preventing the nosocomial transmission of tuberculosis // Annals of Internal Medicine, 1995; 122(9): 658–663.
5. Boer A. S., Blommerde B., de Hass P. E. W., et al. False-positive *Mycobacterium tuberculosis* cultures in 44 laboratories in the Netherlands (1993 to 2000): incidence, risk factors and consequences // Journal of Clinical Microbiology, 2002 Nov; 4004–4009.
6. Boer A. S., Borgdorff M. W., Vynnycky E., et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis in a low-incidence area // Int J Tuberc Lung Dis, 2003; 7(2): 145–152.
7. Caminero J. A., Pena M. J., Campos-Herrero M. I., et al. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European Island with amoderate incidence of disease // Am J Respir Crit Care Med, 2001; 163: 717–720.
8. Chen-Yuan C., Enarson D. A., Fujiwara P. I., et al. Strategies of extensively drug-resistant TB risk management for health workers and other care givers // Expert Rev Resp Med, 2008; 2(1): 47–54.
9. Faustini A., Hall A. J., Perucci C. A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review // Thorax, 2006; 61: 158–163.
10. French A. L., Welbel S. F., Dietrich S. E., et al. Use of DNA fingerprinting to assess tuberculosis infection control // Annals of Internal Medicine, 1998; 129(11): 856–861.
11. Global tuberculosis control 2009: epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009. – Geneva: World Health Organisation, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.411).
12. Heldal E., Docker H., Caugant D. A., Tverdal A. Pulmonary tuberculosis in Norwegian patients. The role of reactivation, re-infection and primary infection assessed by previous mass screening data and restriction fragment lenght polymorphism analysis // Int J Tuberc Lung Dis, 2000 Apr; 4(4): 300–307.
13. Jimenez-Corona M. E., Garcia-Garcia L., DeRiemer K., et al. Gender differentials of pulmonary tuberculosis transmission and reactivation in an endemic area // http://thorax.bmj.com/content/61/4/348.full (7 March 2006).
14. Kenyon T. A., Ridzon R., Luskin-Hawk R., et al. A nosocomial outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis // Ann Intern Med, 1997; 12(1): 32–36.
15. Lan N. T. N., Lien H. T. K., Tung Le B., et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and risk to treatment failure and relapse, Vietnam // Emerging Infectious Diseases, 2003; 9(12).
16. Manangan L. P., Bennett C. L., Tablan N., et al Nosocomial tuberculosis prevention measures among two groups of US hospitals, 1992 to 1996 // Chest, 2000; 117: 380–384.
17. Nodieva A., Ešenvalde G., Krējere Z. Iegūtās multirezistentās tuberkulozes attīstības riska faktori // RSU Zinātniskie raksti, 2003; 52.–56. lpp.
18. Nodieva A., Jansone I., Broka L., et al. Recent nosocomial transmission and genotypes of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Int J Tuberc Lung Dis, 2010; 14(4): 427–433.
19. Panjabi R., Comstock G. W., Golub J. E. Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk // Int J Tuberc Lung Dis, 2007; 11(8): 828–8837.
20. Parwati I., van Crevel R., van Soolingen D. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains // Lancet Infect Dis, 2010; 10: 103–111.
21. Rinder H., Mieskes K. T., Loscher T. Heteroresistence in *Mycobacterium tuberculosis* // Int J Tuberc Lung Dis, 2001; 5(4): 339–345.
22. Shafer R. W., Singh S. P., Larkin C., et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in an immunocompetent patient // Tuber and Lung Disease, 1995; 76: 575–577.
23. van Rie A., Warren R., Richardson M., et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment // The New England Journal of Medicine, 1999; 341: 1174–1177.
24. van Rie A., Victor T. C., Richardson M., et al. Reinfection and mixed infection cause changing *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistance patterns // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2005; 172: 636–642.
25. Риекстиня В., Торп Л., Леимане Б. Факторы риска ранних рецидивов туберкулеза в Латвии // Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2005; 1: 43–47.

26. Shamputa I. C., Jugheli L., Sadradze N., et al. Mixed infection and clonal representativeness from a single sputum sample in tuberculosis patient from penitentiary hospital in Georgia // Respiratory Research, 2006; 7: 99.
27. Sonnenberg P., Murrary J., Glynn J. R., et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers // The Lancet, 2001; 358(9294): 1687–1693.
28. Tsuchiya T. Exogenous re-infection in tuberculosis // Kekkaku, 2006; 81(2): 79–91.
29. Van Soolingen D., Haas P. E. W., Hermans P. W. M., Van Embden J. D. A. RFLP analysis of mycobacteria. Manual for fingerprinting of *M. tuberculosis* strains. – Bilthoven: National Institute of Public Health and Environment Protection. – P. 63.
30. Verver S., Warren R. M., Beyers N., et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higer then rate of new tuberculosis // Am J Respir Crit Care Med, 2005; 171: 1430–1435.
31. Warren R. M., Victor T. C., Streicher E. M., et al. Patients with active tuberulosis often have different strains in the same sputum specimen // Am J Respir Crit Care Med, 2004; 169: 610–614.
32. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update. – Geneva: World Health Organisation, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
33. WHO treatment of tuberculosis: guidelines. – 4th ed. – Geneva: World Health Organisation, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.420).

Iekaisuma marķieru īpatnības un sepses prevalence bērniem ar sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu pirmajā dzīves gadā

Svetlana Polukarova [1], *Ilze Grope* [1], *Jana Pavāre* [1], *Oskars Rasnačs* [2], *Dace Gardovska* [1]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīniskās fizikas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Sepse joprojām uzskatāma par nopietnu slimību, un tā ir viens no galvenajiem mirstības cēloņiem kritiski slimiem pacientiem. Sepses gadījumā mirstību reģistrē vidēji 40% gadījumu, un incidencei ir tendence palielināties. Bērniem līdz viena gada vecumam agrīnie bakteriālās infekcijas vai sepses simptomi ir neizteikti, bieži nespecifiski un grūti atšķirami no neinfekciozām slimībām. Tāpēc ir ļoti svarīgi agrīni uzsākt atbilstošu etiotropo terapiju.

Darba mērķis. Noskaidrot iekaisuma marķieru īpatnības bērniem pirmajā dzīves gadā ar sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu (SIRS) un sepses attīstīšanos varbūtību.

Materiāls un metodes. Tika veikts aprakstošs prospektīvs pētījums, kurā iekļauti pacienti, kuri laika posmā no 2008. gada 1. janvāra līdz 2010. gada 10. janvārim ārstējās Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā.

Pacienti tika sadalīti 3 grupās – A, B un C.

A pamatgrupā iekļauti 30 bērni vecumā no 1. dzīves dienas līdz 12 mēnešu vecumam. B grupā iekļauti 30 bērni ar SIRS simptomiem vecumā no 1 gada līdz 18 gadiem. C grupā – 23 bērni vecumā no 1 līdz 18 gadiem bez SIRS simptomiem.

Rezultāti. A grupas slimniekiem visbiežāk tika konstatētas variablas zarnu infekcijas – 30% (9) gadījumu, ādas, zemādas abscesi, osteomielīts – 20% (6) gadījumu, augšējo elpceļu infekcija – 10% (3) gadījumu, multiorgānu bojājumi – 10% (3) gadījumu. Vidējais ārstēšanās ilgums stacionārā bija 18,4 dienas. SIRS visbiežāk apstiprinājās gadījumos ar paaugstinātu ķermeņa temperatūru un tahipnoju (36,7%, n = 11), arī tahikardiju (26,7%, n = 8). Visbiežāk no asinīm un citiem bioloģiskajiem šķidrumiem izdalītas *Kl. pneumoniae*, *Str. agalacticae* un *St. aureus* kombinācijā ar *Enterococcus*. Tika novērota pozitīva korelācija starp trīs iekaisuma rādītājiem – CRP (C reaktīvo proteīnu), IL-6 (interleikīnu-6), LBP (lipopolisaharīdu saistošu proteīnu) ($p < 0,01$). A un B grupas slimniekiem netika novērotas statistiski ticamas atšķirības ($p > 0,05$) iekaisuma rādītāju līmeņos. A un C grupas pacientiem CRP, LBP, Il-6 (1. un 2. pētījuma dienā), PCT (prokalcitonīns) rādītājiem 2. un 3. pētījuma dienā tika novērotas statistiski ticamas atšķirības ($p < 0,05$).

Secinājumi. Bērniem ar SIRS pirmajā dzīves gadā ir pierādīti statistiski ticami augstāki iekaisuma marķieru līmeņi, salīdzinot ar iekaisuma marķieru līmeņiem akūti slimiem bērniem bez SIRS.

Visiem pētījumā iekļautajiem bērniem (līdz viena gada vecumam) ar SIRS tika pierādīta sepse (100% sepses prevalence).

Atslēgvārdi: sepse, sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms, C reaktīvais proteīns (CRP), augstas mobilitātes grupas proteīns, interleikīns-6 (IL-6), prokalcitonīns (PCT), lipopolisaharīdu saistošs proteīns (LBP).

Ievads

Sepse joprojām uzskatāma par nopietnu slimību, un tā ir viens no galvenajiem mirstības cēloņiem kritiski slimiem pacientiem. Mirstību sepses gadījumā reģistrē vidēji 40% gadījumu, un incidencei ir tendence pieaugt. Bakteriēmija un endotoksēmija provocē endogēno mediatoru kaskādi, kura izraisa sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu (SIRS). Šo kaskādi var iniciēt gan gramnegatīvas, gan grampozitīvas baktērijas, kā arī sēnīšu infekcijas un eksogēni mikroorganismu komponenti [*Kumar*, 2009]. Bakteriālai infekcijai jaundzimušajiem, it īpaši neiznēsātiem jaundzimušajiem, ir tendence progresēt par ģeneralizētu infekciju – sepsi. Viena no īpatnībām ir pakāpenisks sākums ar nespecifiskiem simptomiem, kuri var ietekmēt jaundzimušā bērna stāvokli, ja netiek novērtēti un ārstēti, un tas ātri var novest līdz dzīvību apdraudošām sekām [*Nese Citak Kurt, et al.*, 2007]. Sepses incidence jaundzimušajiem ir zema – 1 uz 10–1000 dzīvi dzimušajiem bērniem, bet tā var pieaugt līdz 16% bērnu neonatālās intensīvās terapijas nodaļās. Klīniskās manifestācijas ir nespecifiskas, un specifisko laboratorisko rādītāju trūkums ierobežo inficētu jaundzimušo agrīnu identifikāciju [*Nese Citak Kurt, et al.*, 2007].

Gan iznēsātiem, gan neiznēsātiem bērniem agrīni bakteriālas infekcijas vai sepses simptomi ir neizteikti, bieži nespecifiski un grūti atšķirami no neinfekciozām saslimšanām [*Ng*, 2004]. Ir pierādīts, ka 82% intensīvas terapijas nodaļas bērnu ir novērotas divas vai vairākas SIRS pazīmes. Visbiežāk šo pazīmju cēlonis ir infekcija, bet tādi nosacījumi kā respirators distress, hemorāģijas, samazināta sirds izsviedes tilpuma sindroms var sekmēt šo pazīmju parādīšanos nesaistīti ar infekciju [*Groselj-Grenc*, 2008].

Ņemot vērā to, ka bērniem agrīnā vecumā SIRS var ātri progresēt par sepsi, šo bērnu dažādu fizioloģisko funkciju nepilnvērtība un nenobriešana var provocēt arī smagas sepses attīstību, līdz ar to pieaug mirstība [*Ng*, 2004; *Newton*, 2007]. Tāpēc ļoti svarīgi ir agrīni uzsākt atbilstošu etiotropo terapiju.

Pasaulē veiktie pētījumi vairāk vērsti uz neonatālā vecuma bērniem vai uz vecākiem bērniem. Pētījumi, kuros iekļauti pamatpacienti līdz viena gada vecumam, ir reti sastopami. Ikdienas praksē ir svarīgi novērtēt SIRS attīstību bērniem līdz viena gada vecumam un izpētīt SIRS lomu sepses attīstībā bērniem agrīnā vecumā, kā arī noskaidrot iekaisuma marķieru īpatnības šī vecuma bērniem.

Darba mērķis

Noskaidrot iekaisuma marķieru īpatnības bērniem pirmajā dzīves gadā ar SIRS un sepses rašanās varbūtību.

Materiāls un metodes

Veikts aprakstošs prospektīvs pētījums, kurā iekļauti pacienti, kas laika posmā no 2008. gada 1. janvāra līdz 2010. gada 10. janvārim ārstējušies Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā. Pētījumā tika plānots iekļaut bērnus līdz 3 mēnešu vecumam, kas ārstējās neonatoloģijas nodaļās un jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļā, bet, ņemot vērā nelielo pacientu skaitu, pētāmo pacientu grupa tika paplašināta un pētījumā tika iekļauti bērni vecumā līdz 1 gadam no pediatrijas profila nodaļām.

Šajā pētījumā piedalījās pacienti, kuriem, veicot fizikālo izmeklēšanu, tika atrasti SIRS simptomi, ņemot vērā katra bērna vecumam atbilstošās vitālo pazīmju un rādītāju vērtības – vismaz divu turpmāk minēto pazīmju esamību, un vienai no tām obligāti jābūt temperatūras vai leikocītu skaita pārmaiņām:

1) serdes temperatūra > 38 vai < 36;
2) tahikardija (virs 2 SD (standartdeviācijas) no vecuma normas) vai bradikardija bērniem, kuri ir jaunāki par 1 gadu (zem 2 SD no vecuma normas);

3) elpošanas frekvence > 2 SD no vecuma normas vai mākslīgā plaušu ventilācija akūta slimības procesa dēļ, kas nav saistīta ar neiromuskulāru slimību vai vispārējo anestēziju;
4) leikocītu skaits palielināts vai samazināts atbilstoši noteiktām vecuma normām vai > 10% nenobriedušu neitrofilu.

Infekcija tika definēta, pierādot patogēnu ar pozitīvu kultūru no asinīm vai citiem bioloģiskiem šķidrumiem. Infekcijas iespējamību apstiprināja pozitīvi klīniskie simptomi (petehiāla eksantēma, purpura eksantēma), klīniskie attēli (rentgenoloģiski – pneimonija) vai laboratoriskie testi (leikocīti sterilā ķermeņa šķidrumā) vai perforēts *viscus*.

Sekundāra asins straumes infekcija tika definēta kā asins straumes infekcija, kuru izraisa mikroorganismi, kas saistīti ar citas lokalizācijas infekciju (piemēram, pneimoniju, intraabdomināla abscesu).

Varbūtēja asins straumes infekcija tika definēta gadījumos, kad tika apstiprināts SIRS vai klīniski salīdzināms sindroms ar paaugstinātiem iekaisuma marķieriem (CRP vai PCT) un negatīvu asins kultūru vai negatīvu konkrētā patogēna seroloģisko atbildi.

Pētījuma laikā tika analizēta slimības gaita, iznākumi, galīgā diagnoze, bet netika ietekmēta pacienta terapija.

Darba gaitā pacienti tika sadalīti 3 grupās – A, B un C.

A grupā – pamatgrupā (SIRS "+") – tika iekļauti 30 bērni vecumā no 1. dzīves dienas līdz 12 mēnešiem, kuriem pēc objektīvas izmeklēšanas tika novēroti divi no iepriekšminētajiem SIRS simptomiem.

B grupā – 1. kontroles grupā (SIRS "+") – tika iekļauti 30 bērni vecumā no 1 gada līdz 18 gadiem ar SIRS simptomiem, datoram nejaušināti izvēloties pacientus no SIRS slimnieku datu bāzes.

C grupā – 2. kontroles grupā (SIRS "–") – iekļauti visi SIRS "–" pacienti no SIRS datu bāzes, t. i., 23 bērni vecumā no 1 gada līdz 18 gadiem, datoram nejaušināti izvēloties pacientus no SIRS slimnieku datu bāzes, kuriem netika konstatēti SIRS simptomi.

Iegūtie dati tika apstrādāti pēc bioloģisko pētījumu apstrādē pieņemtām standartmetodēm, izmantojot datorprogrammu *Microsoft Excel 2003*. Pacientu datu analīzei izmantotas aprakstošās statistikas metodes: tika novērtēti centrālās tendences rādītāji – vidējais aritmētiskais, mediāna un moda, kā arī izkliedes rādītāji – standartnovirze un vidējā aritmētiskā standartkļūda. Izvirzītās hipotēzes novērtētas ar secinošās statistikas metodēm – Stjūdenta t-testu divu izlašu vidējo vērtību salīdzināšanai, korelāciju analīzi sakarību ciešuma noteikšanai starp mainīgajiem lielumiem, Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) testu, Frīdmena (*Friedman*) testu.

Raksturlielumu atšķirības novērtētas ar ticamību $p < 0,05$.

Rezultāti

Analizējot A pamatgrupā iekļauto SIRS "+" pacientu dzimumu, no 30 bērniem 50% (15) bija zēni un 50% (15) – meitenes. 23,3% (7) bērnu bija vecumā līdz 1 mēnesim un 76,7% (23) – vecumā no 1 mēneša līdz 1 gadam.

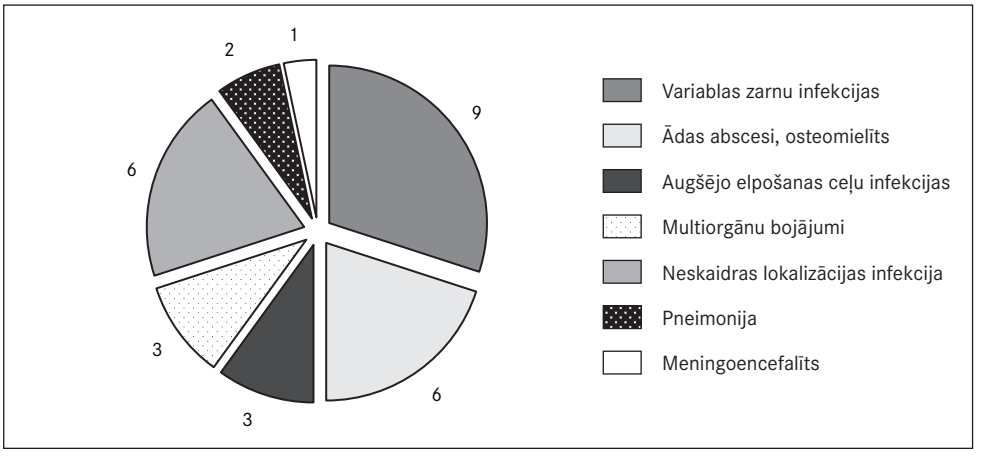
Pētījumā iekļautie pacienti bija hospitalizēti vidēji 3,97. slimības dienā, mediānais rādītājs – 3. slimības dienā, datiem variējot no 1. līdz 16. slimības dienai. Pacienti projektā iekļauti vidēji 5,8. slimības dienā, mediānais rādītājs – 4. dienā, datiem variējot no 1. līdz 21. slimības dienai.

83,3% (25) no tiem tika diagnosticētas dažādas infekcijas: 10% (3) – terapeitiska profila slimības, 6,7% (2) – ķirurģiskas slimības. Ņemot vērā pacientu agrīnā vecuma īpatnības, daļai bērnu konstatētas blakusdiagnozes 49% (15). 43,2% (16) gadījumu konstatētas pamatdiagnozes komplikācijas. Analizējot komplikācijas, 36,7% (11) gadījumu konstatētas terapeitiskas komplikācijas, 10% (3) – ķirurģiskas.

Pētījuma gaitā visas A grupas pacientu galīgās diagnozes tika sadalītas 4 grupās – 33,3% (10) gadījumu tās bija neprecizētas etioloģijas vīrusu / bakteriāla infekcijas; 26,7% (8) pierādīta bakteriāla infekcija; 16,7% (5) – neskaidras etioloģijas un lokalizācijas bakteriāla infekcija; 23,3% (7) – neprecizētas etioloģijas bakteriāla infekcija ar noskaidrotu lokalizētu perēkli. Visbiežāk konstatētas dažādas zarnu infekcijas – 30% (9) gadījumu; ādas, zemādas abscesi, osteomielīts – 20% (6), augšējo elpceļu

infekcija – 10% (3), multiorgānu bojājumi – 10% (3), neskaidras lokalizācijas infekcija – 20% (6) gadījumu. Pneimonija novērota 6,6% (2) gadījumu, meningoencefalīts – 3,3% (1) gadījumu (sk. 1. att.).

1. attēls. A pamatgrupas galīgās diagnozes (n).
The clinical diagnosis in A group.



Vidējais pacienta ārstēšanas ilgums stacionārā bija 18,4 dienas (mediānais – 12 dienas, variējot no 3 līdz 56 dienām.

Paaugstināta temperatūra konstatēta 93,3% (28) gadījumu, tahikardija – 33,3% (10) gadījumu, bradikardija – 3,3% (1) gadījumu, tahipnoja – 60% (18) gadījumu, leikocītu pārmaiņas – 36,7% (11) gadījumu.

A grupas pacientiem SIRS visbiežāk apstiprināja paaugstināta ķermeņa temperatūra ar tahipnoju 36,7% (11) un tahikardiju 26,7% (8) gadījumu. Pārmaiņas visos četros rādītājos (paaugstināta ķermeņa temperatūra, izmainīts leikocītu skaits, tahikardija, tahipnoja) konstatētas tikai 6,6% (2) gadījumu.

No 30 pacientiem 6,7% (2) asins kultūra bija pozitīva, no tiem vienam pacientam kopā ar pozitīvu asins kultūru konstatēta purpura un petehiālā eksantēma, rentgenoloģiski – pneimonija un laboratorijas testos – leikocīti sterilajā ķermeņa šķidrumā. 10% (3) pacientu ar negatīvu asins kultūru infekcija tika apstiprināta rentgenoloģiski (pneimonija), vienam pacientam konstatēts perforēts *viscus*.

Pārējiem 83,3% (25) pacientu konstatēta varbūtēja infekcija.

SIRS ar varbūtēju infekciju tika konstatēts 83,3% (25) pacientu, savukārt 16,7% (5) – SIRS ar apstiprinātu infekciju (pozitīva asins kultūra) vai papildu infekcijas apstiprinājums: pneimonija, ādas elementi, leikocīti sterilajā ķermeņa šķidrumā vai perforēts *viscus* (atbilstoši SIRS konsensa konferencei).

Pētījuma grupā 100% gadījumu izveidojusies sepse: 83,3% (25) pacientu konstatēts SIRS ar varbūtējo infekciju, 16,7% (5) – SIRS ar apstiprinātu infekciju, no tiem vienam pacientam konstatēta smaga sepse ar akūtu respiratoro distresu un MODS (metabolā acidoze, trombocitopēnija < 80 000, pagarināts rekapilarizācijas laiks).

Visiem 30 pacientu grupas dalībniekiem kulturētas asinis. 6,7% (2) gadījumu asins kultūra bija pozitīva, 46,7% (14) pacientu veikta arī citu bioloģisko šķidrumu mikrobioloģiskā izmeklēšana – urīna, intubācijas caurules, vēdera dobuma, incīzijas vietu, likvora, fēču.

No asinīm tika izdalītas *Kl. pneumoniae* un *Str. agalacticae*.

Veicot baktēriju kultūru analīzi no citiem bioloģiskajiem šķidrumiem, apstiprināts *Kl. pneumoniae* (trīs gadījumos), kā arī *Str. agalacticae* (vienā gadījumā) un *St. aureus* (divos gadījumos) kombinācijā ar *Enterococcus* (divos gadījumos).

Antibakteriālā terapija tika izmantota 90% (27) pacientu ārstēšanā, vidēji tā ilgusi 11 dienas, maksimāli 34 dienas, mediānais dienu ilgums – 10 dienas. 43,3% (13) gadījumu pacienti saņēmuši monoterapiju, 46,7% (14) – kompleksu antibiotiku terapiju. 40% (12) gadījumu terapijā tika mainīti parakstītie

antibakteriālie līdzekļi. 20% (6) gadījumu tika izmantoti III paaudzes cefalosporīni vai to kombinācija ar oksacilīnu vai gentamicīnu, 20% (6) gadījumu tika izmantota penicilīna vai oksacilīna kombinācija ar aminoglikozīdiem, 13,3% (4) gadījumu tika izmantoti penicilīna grupas preparāti (ampicilīns vai amoksicilīns), 23,3% (7) gadījumu izmantots preparāts no cefalosporīnu grupas (I vai II paaudzes).

Visi pacienti saņēma i/v infūzu terapiju, un 43% (13) pacientu saņēma parenterālo barošanu (ogļhidrātus, olbaltumus, taukus).

Analizējot leikocītu skaitu, 130% (9) pacientu leikocitoze vai leikopēnija konstatēta 1. dienā, 16,7% (5) pacientu – 2. un 3. dienā.

Laboratorisko rādītāju dinamika trijās pētījuma dienās atspoguļota 1. tabulā.

1. tabula. Rādītāju rezultāti trijās pētījumu dienās.
Inflammation marker changes during 3 study days.

Rādītāji	1. diena		2. diena		3. diena	
	Vidējais	Mediānais	Vidējais	Mediānais	Vidējais	Mediānais
CRP (mg/l)	76,44	51,95	62,2	40,15	33,5	24,3
IL-6 (pg/ml)	119,94	32,4	37,36	18,3	22,2	14,8
LBP (µg/ml)	39,17	26,9	27,96	24,8	–	–
HMGB (ng/ml)	9,1	3,9	5	3,8	–	–

Salīdzinot analīžu datus 1., 2. un 3. pētījuma dienā, vērojams, ka CRP, Il-6, LBP rādītāji savā starpā statistiski ticami atšķiras ($p < 0,05$). Tika novērota korelācija starp trīs iekaisuma rādītājiem – CRP, IL-6, LBP ($p < 0,01$) – pieaugot vienam rādītājam, palielinās arī pārējie divi. Visās pētījuma dienās netika novērota korelācija starp PCT, HMGB ($p > 0,05$).

B kontroles grupā iekļauti 30 pacienti ar SIRS "+" no dažāda profila pediatrijas nodaļām. 33,3% (10) bija zēni un 66,6% (20) – meitenes. Vidējais šīs pētījuma grupas pacientu vecums bija 94 mēneši jeb 7 gadi un 10 mēneši. Pētījuma pacienti tika stacionēti vidēji 3,1. slimības dienā, datiem variējot no 1. līdz 8. slimības dienai. 93,3% (28) no tiem tika diagnosticētas variablas infekcijas: 33% (1) – terapeitiska profila slimības, 3,3% (1) – ķirurģiska slimība. Šajā grupā visiem 30 bērniem (100%) tika konstatēta paaugstināta ķermeņa temperatūra, tahipnoja – 26 6% (8), leikocītu pārmaiņas > vai < 2 SD – 30% (11) gadījumu.

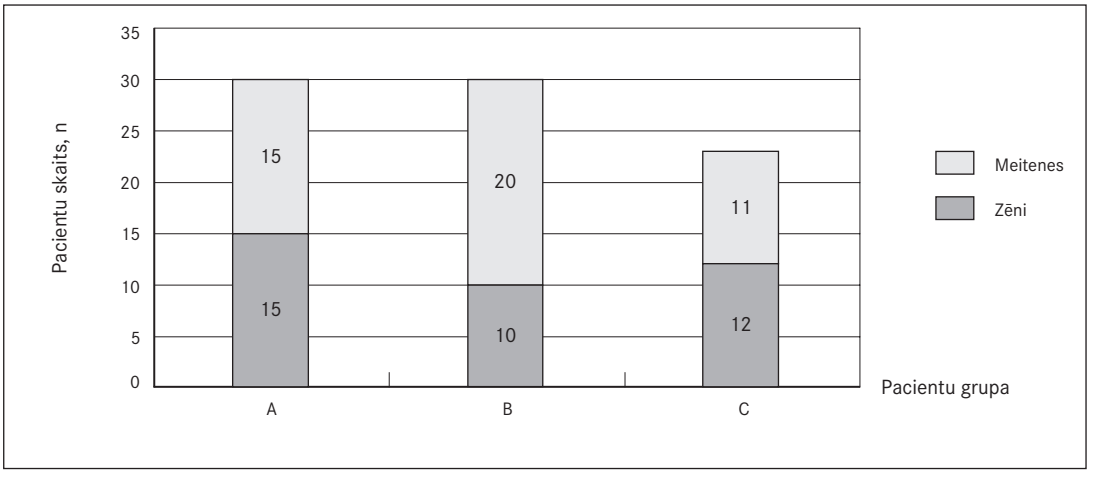
C kontroles grupā iekļauti 23 pacienti bez SIRS simptomiem (SIRS "–") no dažāda profila pediatrijas nodaļām. 52% (12) bija zēni, 48% (11) – meitenes. Vidējais vecums šajā grupā bija 94,6 mēneši jeb 7 gadi un 10 mēneši. Šīs grupas dalībnieki tika stacionēti vidēji 4. slimības dienā, datiem variējot no 1. līdz 10. slimības dienai. 87% (20) no tiem tika diagnosticētas dažādas infekcijas, 13% (3) – terapeitiska profila slimības.

Grupu dalībnieku sadalījums pēc dzimuma atspoguļots 2. attēlā.

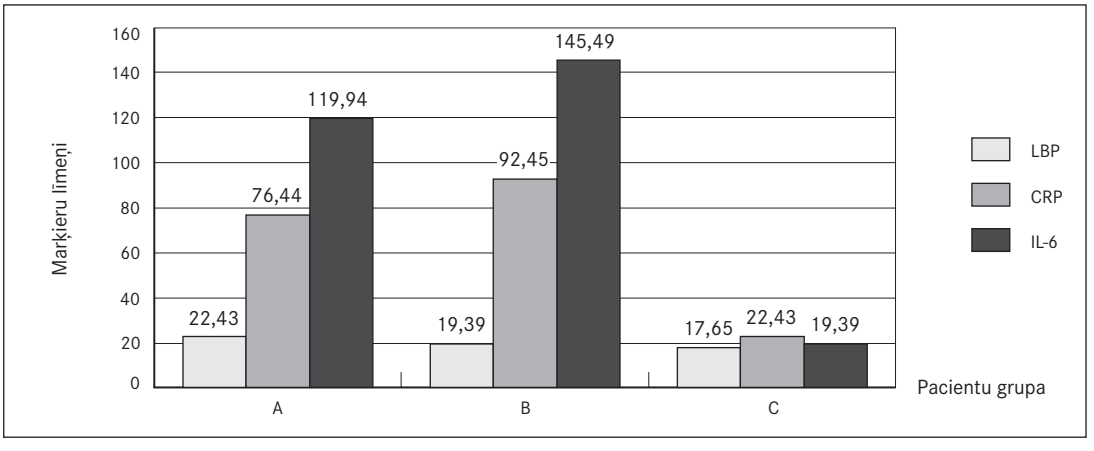
Salīdzinot iekaisuma rādītājus (CRP, IL-6, LPB, PCT, HMGB), A pamatgrupas dalībniekiem un B kontroles grupas dalībniekiem konstatēts, ka nevienam rādītājam nav statistiski ticamu atšķirību ($p > 0,05$).

Salīdzinot A pamatgrupu ar C kontroles grupu, pierādīts, ka CRP, LBP, Il-6 (1. un 2. pētījuma dienā), PCT (2. un 3. pētījuma dienā) rādītāji statistiski ticami atšķiras ($p < 0,05$). Rādītāju salīdzinājums atspoguļots 2. tabulā.

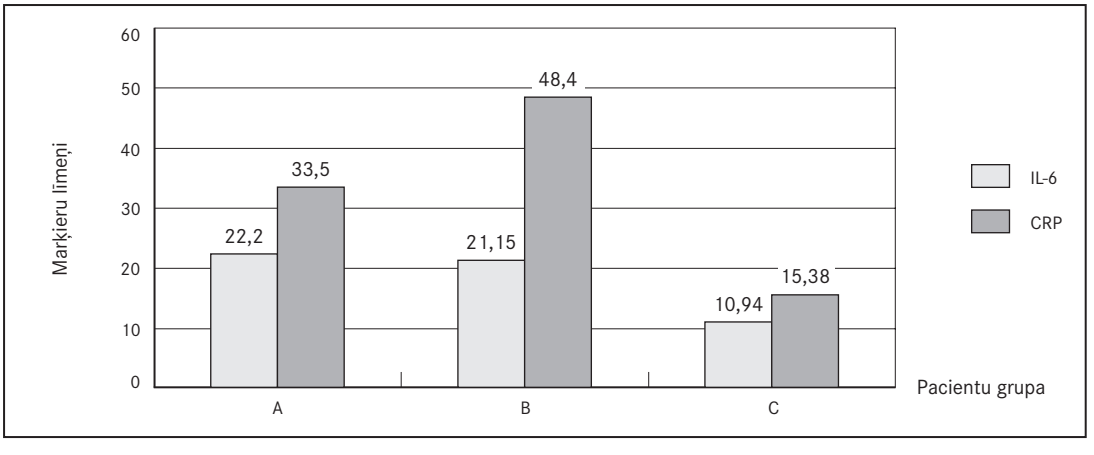
2. attēls. Trīs pētāmo pacientu grupu sadalījums pēc dzimuma.
Patients distribution' by gender in the 3 study groups.



3. attēls. Iekaisuma marķieru līmeņi 1. pētījuma dienā.
Inflammation markers on 1st study day.



4. attēls. Iekaisuma marķieru līmeņi 3. pētījuma dienā.
Inflammation markers on the 3rd study day.



2. tabula. Rādītāju salīdzinājums starp pamatgrupu (A) un kontroles grupām (B, C) trīs pētījuma dienās. Inflammation markers on the 3rd study day.

A pacientu pamatgrupa B kontroles grupa			A pacientu pamatgrupa C kontroles grupa		
Rādītāji	**(p < 0,05)**	**(p > 0,05)**	**Rādītāji**	**(p < 0,05)**	**(p > 0,05)**
CRP 1. dienā		x	CRP 1. dienā	x	
CRP 2. dienā		x	CRP 2. dienā	x	
CRP 3. dienā		x	CRP 3. dienā	x	
IL-6 1. dienā		x	IL-6 1. dienā	x	
IL-6 2. dienā		x	IL-6 2. dienā	x	
LBP 1. dienā		x	LBP 1. dienā	x	
LBP 2. dienā		x	LBP 2. dienā	x	
PCT 2. dienā		x	PCT 2. dienā	x	
PCT 3. dienā		x	PCT 3. dienā	x	
HMGB 1. dienā		x	HMGB 1. dienā		x
HMGB 2. dienā		x	HMGB 2. dienā		x
IL-6 3. dienā		x	IL-6 3. dienā		x
PCT 1. dienā		x	PCT 1. dienā		x

Diskusija

Mūsu pētījumā pacientu pamatgrupā A un B kontroles grupā tika iekļauti bērni, kuriem jau bija konstatēti SIRS simptomi (atbilstoši izstrādātajiem SIRS kritērijiem), respektīvi, SIRS prevalenci pētījuma grupā nevar aprēķināt, jo SIRS simptomu esamība bija kritērijs iekļaušanai pētījumā. SIRS sindromu pacientiem visbiežāk apstiprināja paaugstināta temperatūra – 93,3% (28) gadījumu – un elpošanas biežums > 2 SD atbilstoši bērnu vecumam saskaņā ar SIRS kritērijiem – 60% (18) gadījumu, izmainīts (paaugstināts vai samazināts) leikocītu skaits pēc biežuma ir tikai 3. vietā – 36,7% gadījumu. Analizējot pazīmju pārus, tika pierādīts, ka agrīnā periodā pacientiem SIRS diagnozi atbilstoši starptautiskiem kritērijiem visbiežāk kopā ar paaugstinātu temperatūru apstiprina tahipnoja (36,7% gadījumu, n = 11) un tahikardija (26,7% gadījumu, n = 8), kas atbilst datiem citās publikācijās, piemēram, *J. Pavare, et al.* pētījumā visbiežāk SIRS pierādīja paaugstināta temperatūra un tahikardija (61% gadījumu) un paaugstināta temperatūra un tahipnoja (53% gadījumu) [*Pavare, et al.*, 2009]. *P. R. A. Carvalho* pētījumā, kur vidējais dalībnieku vecums bija 24 mēneši, norādīts, ka paaugstināta temperatūra pēc biežuma bija tikai 3. vietā, bet pazīmes, kas visbiežāk apstiprināja SIRS, bija tahikardija (85,5%) un izmainīts (paaugstināts vai pazeminātsʼ) leikocītu skaits (77%) [*Carvalho*, 2005]. Iespējams, ka bērniem agrīnā vecumā leikocītu skaita pārmaiņas nav specifiskas un var neatspoguļot patieso slimības gaitu, ko apliecina *Ng P. C., Carcillo J. A.*

Novērojot sepses prevalenci A grupas pacientiem, SIRS ar varbūtēju infekciju konstatēta 83,3% (n = 25), bet SIRS ar apstiprinātu infekciju – 16,7% (n = 5) gadījumu, tātad sepses attīstības prevalence SIRS "+" grupā agrīnā vecuma bērniem ir 100% (n = 30, ņemot vērā gan SIRS ar apstiprinātu infekciju, gan SIRS ar varbūtēju infekciju). *J. Pavare, et al.* pētījumā sepses attīstību SIRS pacientiem novēroja 23% gadījumu, kurpretim mūsu pētījumā, veidojot grupu tikai no SIRS pozitīviem pacientiem, sepses attīstība bija vērojama visiem pacientiem, pamatojoties uz Konsensa konferences pieņemtajiem kritērijiem [*Pavare, et al.*, 2009].

Pētījuma A pamatgrupas dalībnieku vecums 76,7% gadījumu bija no 1 mēneša līdz 12 mēnešu vecumam, vidēji 4,1 mēnesis, savukārt *J. Pavare, et al.* pētījumā vidējais vecums bija 71 mēnesis, bet parasti SIRS un sepses prevalences pētījumos vidējais vecums ir 20–24 mēneši, kas, iespējams, ietekmē prevalences biežumu [*Pavare, et al.*, 2009; *Carvalho*, 2005].

Pamatojoties uz *Newton, et al.* rakstu, kurā aplūkoti sepses pētījumi un pārsvarā analizēti pētījumi neonatālajās nodaļās, visas pazīmes – cianoze, ēšanas grūtības, elpošanas grūtības, tahipnoja (biežāk par 60 reizēm minūtē), izmainīta uzvedība, temperatūra vairāk par 38 °C, ko varētu novērot, izmainoties zīdaiņa vispārējam stāvoklim, – ir vērā ņemamas un jutīgas, bet to specifitāte ir zema. Viena no tām nevar tikt izmantota par marķieri, bet, izmantojot pazīmju kombināciju, samazinās specifitāte un jutība SIRS identifikācijā. Diemžēl šobrīd nav augsti specifiska un augsti jutīga klīniskā skrīninga, lai identificētu nopietni slimus zīdaiņus ar sepsi [*Newton, et al.*, 2007].

Pētījuma A grupas pacientiem 46,7% gadījumu netika konstatētas komplikācijas, 36,7% gadījumu bija terapeitiskas komplikācijas un 10% gadījumu – ķirurģiskas komplikācijas. Komplikāciju esamību var izskaidrot ar bērnu agrīno vecumu, ātrāku progresēšanu uz infekcijas fona, imūnsistēmas īpatnībām šajā vecumā.

Salīdzinot publikācijas par sepses izraisītājiem agrīnā vecumā, atrasti pierādījumi, ka gramnegatīvās baktērijas tika izolētas ievērojami biežāk nekā grampozitīvās baktērijas. *Klebsiella, Pseudomonas, E. coli, St. aureus* ir dominējošās baktērijas gan agrīnās, gan vēlīnās sepses attīstībā [*Newton*, 2007]. *M. Cohen-Wolkowiez, et al.* pētījumā par neiznēsāto bērnu agrīni un vēlīni attīstīto sepsi apgalvo, ka agrīnā vecuma bērniem, it īpaši neiznēsātiem bērniem, sepses izraisītājas biežāk ir grampozitīvās baktērijas (66,4% gadījumu), bet pavisam ir 3 baktērijas, kas kļūst par cēloni iepriekšminētajam stāvoklim – koagulāzes negatīvais stafilokoks, *St. aureus, E. coli* [*Cohen-Wolkowiez*, 2009]. Mūsu pētījumā par sepses izraisītājām biežāk tika atzītas grampozitīvās baktērijas, kas atbilst pasaules literatūrā minētajiem datiem [*Newton*, 2007; *Cohen-Wolkowiez*, 2009]. No asinīm tika izdalītas *Kl. pneumoniae* un *Str. agalacticae*. Veicot baktēriju kultūru analīzi no citiem bioloģiskajiem šķidrumiem, visbiežāk izsējās *Kl. pneumoniae* (3) un *St. aureus* (2) kombinācijā ar *Enterococcus* (2), kā arī *Str. agalacticae* (1).

Antibakteriālā terapija tika izmantota 90% (27) pacientu. 43,3% gadījumu tā bija terapija ar vienu antibakteriālo preparātu, 46,7% – ar preparātu kompleksu. 40% gadījumu terapijā tika mainīti parakstītie antibakteriālie līdzekļi. Terapijas maiņu neietekmēja analīžu rezultāti; ārstējošie ārsti, saņemot iekaisuma marķieru rezultātus trīs dienas pēc kārtas un redzot negatīvu dinamiku, apsprieda antibakteriālās terapijas maiņas iespēju un lietderību. Visbiežāk tika kombinēti cefalosporīni ar aminoglikozīdiem vai penicilīna grupas antibiotikas ar aminoglikozīdiem, kas nav pretrunā ar literatūras datiem, kuros aprakstītas līdzīgas antibiotiku kombinācijas [*Newton*, 2007; *Metsvaht*, 2009].

Jāatzīmē, ka trīs pacienti nesaņēma antibakteriālo terapiju, kaut gan pēc mums pieejamiem datiem tiem konstatēta SIRS ar varbūtēju infekciju, tātad – sepse. Tas varētu liecināt par to, ka mūsu rīcībā esošajās vadlīnijās par SIRS un sepses diferenciāciju iespējamas nepilnības un tās nepieciešams novērst.

Salīdzinot iekaisuma marķieru rādītājus A pacientu pamatgrupai un B kontroles grupai, netika atrastas statistiski ticamas atšķirības, ko var izskaidrot ar to, ka maza neonatālā vecuma pacientu skaita dēļ pacientu grupā tika iekļauti pacienti līdz viena gada vecumam. Salīdzinot A pacientu pamatgrupu ar C kontroles grupu, kurā tika iekļauti bērni vecumā no 1 gada līdz 18 gadiem bez SIRS simptomiem, pierādīts, ka iekaisuma rādītāji statistiski ticami atšķīrās ($p < 0,05$). C grupas pacientiem, kuriem netika novērots SIRS, iekaisuma rādītāji (CRP, IL-6 pirmajās divās pētījuma dienās, LBP, PCT – 2. un 3. pētījuma dienā) bijuši salīdzināmi zemāki, kas arī pierādīts statistiski ($p < 0,05$), tādēļ varētu apgalvot, ka iekaisuma rādītāji bērniem ar SIRS ir jutīgi, vērā ņemami un izmantojami diferenciāldiagnozē SIRS un sepses agrīnajās attīstības stadijās. Mūsu dati atbilst arī pasaules pētījumu datiem [*Ng*, 2004; *Carcillo*, 2006].

Datu analīzē vērojama korelācija starp iekaisuma rādītājiem CRP, IL-6 un LBP – paaugstinoties vienam, pieaug arī citu divu rādītāju skaitļi. Pētījumos citur pasaulē pierādīts, ka IL-6 un CRP kombinācijai tās novērtēšanai pirmajās 48 stundās kopš klīnisko pazīmju rašanās ir augstāka jutība nekā citiem marķieriem atsevišķi, jo IL-6 ir agrīns iekaisuma marķieris, salīdzinot ar CRP [*Ng*, 2004].

Vidējie CRP, IL-6, LBP rādītāji pētījuma grupā bija pārliecinoši augstāki, ar tendenci mazināties līdz 3. pētījuma dienai, salīdzinot ar 2. kontroles grupu, kurā vidēji CRP, IL-6 un LBP rādītāji bija ievērojami zemāki, šī tendence vērojama arī *Pavare, et al.* pētījumā [*Pavare, et al.*, 2010].

PCT izmantošana agrīnajā diagnostikā ir svarīgs palīgrādītājs sepses gadījumā un lietderīgs indikators bērna slimības statusa noskaidrošanai un sepses attīstības prognozei [*Fioretto*, 2007]. Sepses

un septiskā šoka gadījumā tas ir ievērojami paaugstināts 12 stundu laikā kopš simptomu parādīšanās. Metaanalīžu pētījumi liecina, ka PCT ir daudz precīzāks marķieris nekā CRP virālās un bakteriālās infekcijas vai citu SIRS cēloņu diferenciācijā. PCT ir ļoti jutīgs antibakteriālās terapijas sākumā, līdz ar to, ja PCT tika ņemts 24 stundu laikā pēc antibakteriālās terapijas uzsākšanas, tā līmenis strauji kritās [*Fioretto*, 2007]. Mūsu pētījumā tāda korelācija nav vērojama. Statistiski ticami PCT rādītāji atšķiras 2. un 3. pētījuma dienā starp A pamatgrupu un C kontroles grupu. Strauja PCT kāpšana mūsu pētījumā 1. analīzes ņemšanas dienā nav vērojama, ko var izskaidrot ar pacientu iekļaušanu projektā vidēji 5,8. slimības dienā. Rezultātus varēja ietekmēt arī izmantotā puskvantitatīvā metode, kuras dinamika grūti izvērtējama. Korelācija starp PCT un pārējiem rādītājiem pētījuma A pamatgrupā netika novērota [*Fioretto*, 2007].

Secinājumi

Bērniem pirmajā dzīves gadā ar sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu nav vērojamas statistiski ticamas īpatnības iekaisuma marķieru līmeņos, salīdzinot ar vecākiem SIRS pozitīviem bērniem.

Bērniem ar sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu pirmajā dzīves gadā ir pierādīti statistiski ticami augstāki iekaisuma marķieru līmeņi, salīdzinot ar iekaisuma marķieru lielumiem akūti slimiem bērniem bez SIRS.

Visiem pētījumā iekļautajiem bērniem līdz 1 gada vecumam ar SIRS tika 100% pierādīta sepse (100% sepses prevalence).

Features of Inflammation Markers and Sepsis Prevalence in Infants with Systemic Inflammatory Response Syndrome

Abstract

Introduction. Sepsis is still a very serious condition and an important cause of mortality in critically ill infants. Mortality among infants with sepsis is up to 40%. In infants up to 1 year of age early warning signs and symptoms are often minimal, subtle, non-specific and can easily be misinterpreted as being due non-infective causes, so it is very important to define and detect these symptoms, and to begin etiological and pathogenic therapy early.

The aim of the study. To detect features of inflammation markers and possibility of sepsis development in infants up to 1 year of age that had SIRS.

Method of study. Infants with SIRS (60) and without SIRS (23) treated in the Children's Clinical University Hospital between January 2008 and January 2010 were enrolled in this prospective study. The patients were divided into 3 groups – A, B, and C. Group A comprised 30 patients aged from 1 day to 12 months with SIRS. Group B included 30 patients aged from 13 months to 18 years with SIRS. Group C consisted of 23 patients aged from 13 months to 18 years without SIRS.

Results. Most frequently group A patients presented variable intestinal infections – 9 (30%); abscess of skin or bones – 6 (20%); upper airway infection – 3 (10%); or multiorgan damage – 3 (10%). Mean time of treatment in hospital was 18.4 days. SIRS was most often diagnosed by fever in combination with tachypnea (11 cases, 36.7%) and tachycardia (8 cases, 26.7%). Blood cultures and other body fluids were analyzed. Gram-positive organisms were isolated more frequently than Gram-negative organisms. *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalacticae* and *S. aureus* in combination with *Enterococcus* were found. A correlation between 3 inflammation markers CRP, IL6 and LBP ($p < 0.01$) was found. No statistically significant difference was found between inflammation markers of participants in groups A and B ($p > 0.05$). We found statistically significant differences between CRP, IL-6 and LPB (on the first and the second day of the study) and PCT (on the third day of the study) between group A and C patients ($p < 0.05$).

Conclusion. The levels of inflammation markers among SIRS positive group of infants up to 1 year of age was significantly higher compared with the SIRS negative group of children aged from 13 months to 18 years. We observed statistically significant differences among the levels of these markers.

The prevalence of sepsis was 100% in SIRS positive infants up to 1 years of age.

Literatūra

1. Carcillo J. A. S., Planquois J. M., Goldstein B. Early markers of infection and sepsis in newborns and children // Advances in Sepsis, 2006; 5(4).
2. Carvalho P. R. A., Feldens L., Seitz E., et al. Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit // Jornal de Pediatria, 2005; 81(2).
3. Cohen-Wolkowiez M., Moran C., Benjamin D. K., et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants // The Pediatric Infectious Disease Journal, 2009 Dec; 28(12).
4. Groselj-Grenc M., Ihan A., Derganc M. Neutrophil and monocyte CD64 and CD163 expression in critically ill neonates and children with sepsis: comparison of fluorescence intensities and calculated indexes // http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2442385/.
5. Fioretto J. R., Borin F. C., Bonatto R. C., et al. Procalcitonin in children with sepsis and septic shock // Jornal de Pediatria, 2007; 83(4).
6. Nese Citak Kurt A., Denizmen Aygun A., Godekmerdan A. Serum IL-1b, Il-6, Il-8 and TNF alfa levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis // http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2220039/.
7. Kumar S., Rizvi M. Prognostic serum tumor necrosis factor in paediatric patients with sepsis // J Infect Dev Ctries, 2009; 3(6): 437–441.
8. Metsvaht T., Pisarev H., Ilmoja M.-L., et al. Clinical parameters predicting failure of empirical antibacterial therapy in early onset neonatal sepsis, identified by classification and regression tree analysis // BMC Pediatrics, 2009; 9: 72.
9. Ng P. Diagnostic markers of infection in neonate // Arch Dis Child Fetal Neonatal, 2004 May; 89(3): F229–F235.
10. Newton O., English M. Young infant sepsis: aetiology, antibiotic susceptibility and clinical signs // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2007; 101: 959–966.
11. Pavare J., Grope I., Kalnins I., et al. Diagnostic markers for early sepsis diagnosis in children with systemic inflammatory response syndrome // Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B, 2009; 63(4/5): 191–197.
12. Pavare J., Grope I., Kalnins I., et al. High-mobility group box-1 protein, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in children with community acquired infections and bacteraemia: a prospective study // BMC Infectious Diseases, 2010; 10: 28.

Ehinokokozes izplatība un ārstēšanas taktika Latvijā

Sniedze Laivacuma [1], *Ludmila Vīksna* [2], *Pauls Aldiņš* [2], *Indra Zeltiņa* [2], *Jānis Vilmanis* [3]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas katedra, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Ķirurģijas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Ehinokokoze ir parazitoze, kas ir izplatīta visā pasaulē, tai nav tipiskas klīniskās ainas, bet neārstēta tā izraisa pacienta nāvi, un ārstēšanas izmaksu ziņā tā ir dārga slimība. Lai izvērtētu saslimstību Latvijā, tās izplatību un izmantoto ārstēšanas taktiku, tika veikts retrospektīvs pētījums, analizējot ehinokokozes slimnieku datus Latvijas Infektoloģijas centrā un Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā laika posmā no 2005. līdz 2009. gadam.

Latvijā lielākā saslimstība ar ehinokokozi ir Jēkabpils un Preiļu rajonā, kā arī Talsu un Kuldīgas rajonā, ehinokokozes slimnieki galvenokārt ir sievietes 50–60 gadu vecuma grupā. Riska faktori ir lauku saimniecība (71,9%, n = 41), suņa esamība (56,1%, n = 32), mājlopu esamība (35,1%, n = 20). Biežākā sūdzība ir diskomforta sajūta vēderā (38,5%, n = 40), labajā paribē, kas ilgst vairākus gadus. Diagnoze tiek noteikta novēloti. Diagnoze visbiežāk tiek pierādīta, balstoties uz ultrasonogrāfijas datiem, apstiprinot seroloģiski, bet netiek izmantota Pasaules Veselības organizācijas ieteiktā ehinokokozes veidu un stadiju klasifikācija.

Galvenokārt pacienti ārstēti konservatīvi – ar albendazola kursu, bet retrospektīvi nevarēja izsekot, ka būtu secīgi kursi. Visbiežāk pacients saņēma vienu preparāta kursu gadā. Ķirurģijas stacionārā ķirurģiska ārstēšana veikta 28,4% (19) gadījumu, PAIR procedūra – 19,4% (13) gadījumu, manipulācijas holestāzes novēršanai – 16,4% (11) gadījumu, perkutāna cistu vai abscesu drenāža – 9% (6) gadījumu. Ķirurģiski ārstēti 19 pacienti, no tiem radikāla operācija izdarīta 11 pacientiem jeb 57,9% gadījumu. Apskatītajā laika periodā radikālu operāciju skaits pieaug, savukārt PAIR procedūru skaits samazinās, kas ir pozitīva tendence.

Kopumā var secināt, ka ir nepieciešama vienota ehinokokozes slimnieku uzskaite, vairāku speciālistu – infektologa, aknu ķirurga, ģimenes ārsta – koordinēta sadarbība, lai būtu iespējams izsekot manipulācijām, kas tiek veiktas, un novērot pacientus ilgstoši.

Atslēgvārdi: ehinokokoze, retrospektīvs pētījums, klīniskā aina, riska faktori, sūdzības, albendazols, PAIR, ķirurģiska ārstēšana.

Ievads

Ehinokokoze ir parazitoze, kas ir izplatīta visā pasaulē. Situācijas nopietnību nosaka tas, ka šai slimībai nav raksturīgas klīniskās ainas, neārstēta tā var izraisīt pacienta nāvi, kā arī ārstēšanas izmaksu

ziņā tā ir dārga slimība. Latvija ģeogrāfiski atrodas blakus endēmiskiem šīs zoonozes rajoniem, bet plaši pētījumi par saslimstību, diagnostiku un ārstēšanu mūsu valstī nav bijuši.

Darba mērķis

Darba mērķis bija apzināt ehinokokozes slimnieku skaitu Latvijā, uzzināt diagnostikas un ārstēšanas taktiku šīs parazitozes gadījumā. Lai sasniegtu mērķi, tika izvirzīti šādi uzdevumi: izpētīt literatūru, lai uzzinātu ehinokokozes izraisītāja īpatnības, slimības klīnisko ainu, pacientu sūdzības, ieteicamo diagnostikas un ārstēšanas taktiku, izskatīt Latvijas Infektoloģijas centrā (LIC) un Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS) stacionēto pacientu slimības vēstures un noskaidrot slimības epidemioloģiskos rādītājus, pacientu sūdzības, biežāk veiktos izmeklējumus un to rezultātus, kā arī izpētīt, kādas ārstēšanas metodes tiek lietotas un kādi ir rezultāti.

Materiāls un metodes

Pētījumā izmantotas slimības vēstures no:

1) Latvijas Infektoloģijas centra arhīva;
2) Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas arhīva.

Tika apkopoti dati par visām stacionēšanas epizodēm ar seroloģiski apstiprinātu ehinokokozes diagnozi laika periodā no 2005. līdz 2009. gadam. Apskatītas 104 stacionēšanas epizodes 57 pacientiem LIC un 67 epizodes 26 pacientiem PSKUS.

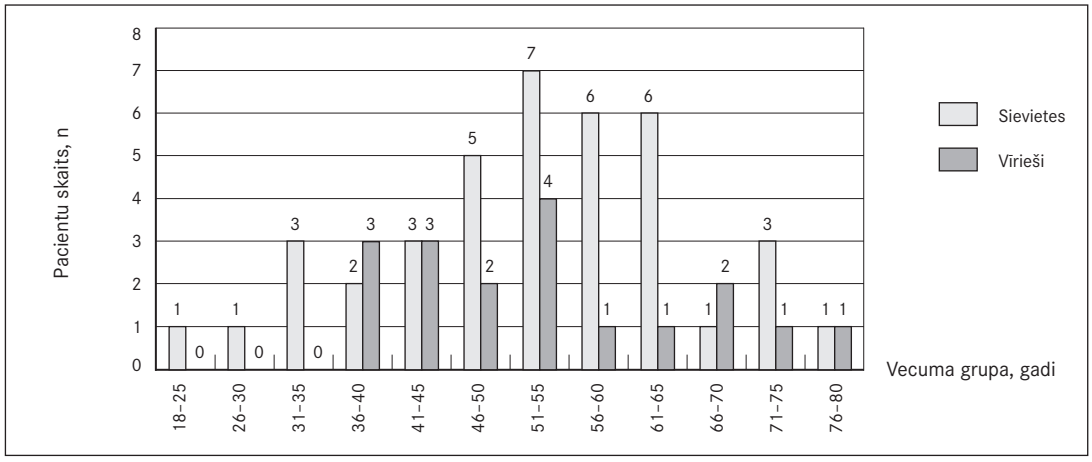
Dati apstrādāti, izmantojot programmas *SPSS* un *Epi Info*.

Rezultāti un diskusija

Izskatot pacientu pirmās stacionēšanas epizodes, var secināt, ka 68,4% ehinokokozes slimnieku bija sievietes (n = 39) un ka lielākā daļa pacientu bija vecuma grupā no 56 līdz 65 gadiem, galvenokārt 51–55 gadu veci (sk. 2. att.), kas atbilst literatūras datiem no citām valstīm [3, 4, 7]. Latvijā ir 2 reģioni, kuros ir augstāka saslimstība ar ehinokokozi: Latgalē – Jēkabpils un Preiļu rajonā, Kurzemē – Talsu, Kuldīgas, Saldus un Tukuma rajonā (sk. 1. att.).

1. attēls. Saslimstība ar ehinokokozi Latvijā.
Incidence of echinococcosis in Latvia.

2. attēls. LIC stacionēto pacientu sadalījums pēc dzimuma un vecuma grupām.
Age-gender structure of LIC patients.



Izvērtējot epidemioloģisko anamnēzi, var secināt, ka lielākajai daļai pacientu pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi lauku saimniecība 71,9% (41) un ir suns 56,1% (32). Ja salīdzina ar citu valstu datiem, arī tur lielākajai daļai pacientu minētā anamnēze ir pozitīva, daļai ir kaķis – 29,8% (17), kā arī mājlopi – 35,1% (20). 36,8% (21) pacientu ir pozitīvi citi anamnēzes dati, kas var tikt uzskatīti par riska faktoriem saslimšanai ar ehinokokozi, piemēram, pacients ir mednieks un lieto uzturā meža dzīvnieku gaļu, ogošana, sēņošana vai kontakts ar mājlopiem darbā, kā arī uzturēšanās endēmiskajos reģionos, piemēram, Gruzijā, Ukrainā, Baltkrievijā [4].

Izvērtējot stacionēšanas epizodes, var secināt, ka pacienti stacionārā visbiežāk pavadījuši 28 dienas. Tas izskaidrojams ar viena pilna ehinokokozes ārstēšanās kursa garumu, kas atbilst šim dienu skaitam. Īsākais laiks stacionārā ir viena diena. Literatūrā nav atrodami dati salīdzināšanai, jo pacienti netiek stacionēti tikai ķīmijterapijas saņemšanai. Latvijā tas tiek darīts, jo, ārstējoties stacionārā, medikamentus apmaksā valsts, bet, ārstējoties ambulatori, pacients par medikamentiem maksā pats. Iestājoties stacionārā, 38,5% pacientu bija diskomforts un spiediena sajūta vēderā (40), 24,0% (25) – sāpes vēderā, 15,4% (16) – vājums, 11,5% (12) – dzelte, 10,6% (11) – ādas nieze, retāk bija tādas sūdzības kā svara zaudēšana, slikta dūša, galvassāpes vai muguras sāpes. 54,8% pacientu bija citas sūdzības – nogurums, miega traucējumi, izmainīta apetīte un vēdera izeja, sāpju un diskomforta sajūtas rašanās saistībā ar ēšanu, psihoemocionāli traucējumi (sk. 3. att.).

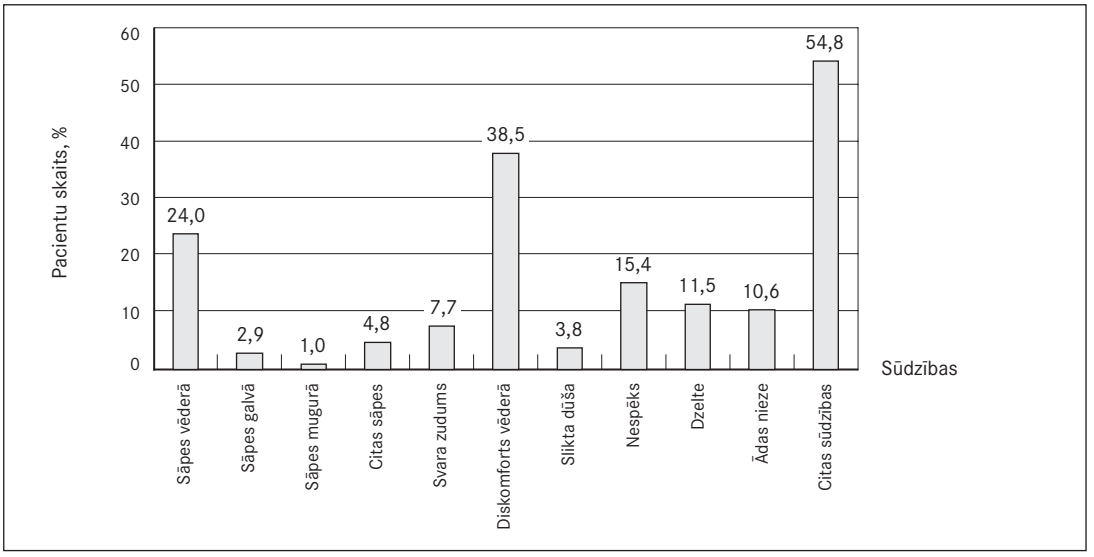
Objektīvā atradne 42,3% (43) epizožu ir bijusi bez patoloģijas, 18,27% (19) – palpatori vēdera jutīgums, 43,27% (45) gadījumu konstatēta hepatomegālija, retāk – dzelte, sakasījumi uz ādas. Salīdzinot ar literatūras datiem, var secināt, ka atradne ir līdzīga [3].

Viens no pamatizmeklējumiem ehinokokozes slimniekiem ir ultrasonogrāfija; no apskatītajām 104 stacionēšanas epizodēm 79 gadījumos ir veikts šis izmeklējums. Ultrasonogrāfijas dati liecina, ka biežāk ir bijis solitārs ehinokokozes mezgls (64,9%, n = 48) aknu labajā daivā (62,2%, n = 42) uz neizmainītas aknu struktūras fona (65,8%, n = 52). Veidojuma izmērs ir bijis lielāks par 5 cm 40,5% (30) gadījumu un 5–10 cm liels – 37,8% (28) gadījumu, ar ko ir izskaidrojams tas, ka pacientam nav sūdzību, jo tās parasti rodas tad, ja veidojums ir lielāks par 5 cm. Liels veidojums (> 10 cm) atrodams tikai 21,6% (16) gadījumu. Tomēr liela daļa stacionēšanas gadījumu ir vēlīni, jo veidojums jau ir salīdzinoši liels un būtiski var ietekmēt ārstēšanas efektivitāti. Kalcinātu esamība perēklī tika konstatēta 16% (12) gadījumu, kas norāda, ka lielākoties stacionēšanas gadījumos perēkļi ir aktīvi [1].

No apskatītajām epizodēm 18 gadījumos veikta datortomogrāfija, bet 6 gadījumos – kodolmagnētiskās rezonanses izmeklējums diagnozes precizēšanai un perēkļu atklāšanai ārpus aknām. Tā kā ar attēldiagnostiku var tikai atklāt veidojumu, bet ne vienmēr diferencēt, daļa pacientu nonāk Latvijas Onkoloģijas centrā – no pētījumā iekļautajiem 57 pacientiem 11 diagnoze bijusi precizēta šādi. Analizējot

pacientu slimības vēstures, jāsecina, ka šobrīd Latvijā nav izdevies ieviest Pasaules Veselības organizācijas (PVO) rekomendēto ehinokokozes stadiju iedalījumu, kā arī ne vienmēr tiek minēti kritēriji, kas ļautu diferencēt cistisko un alveolāro ehinokokozi [1].

3. attēls. LIC pacientu sūdzības stacionēšanas brīdī.
LIC patient complaints at the moment of hospitalization.



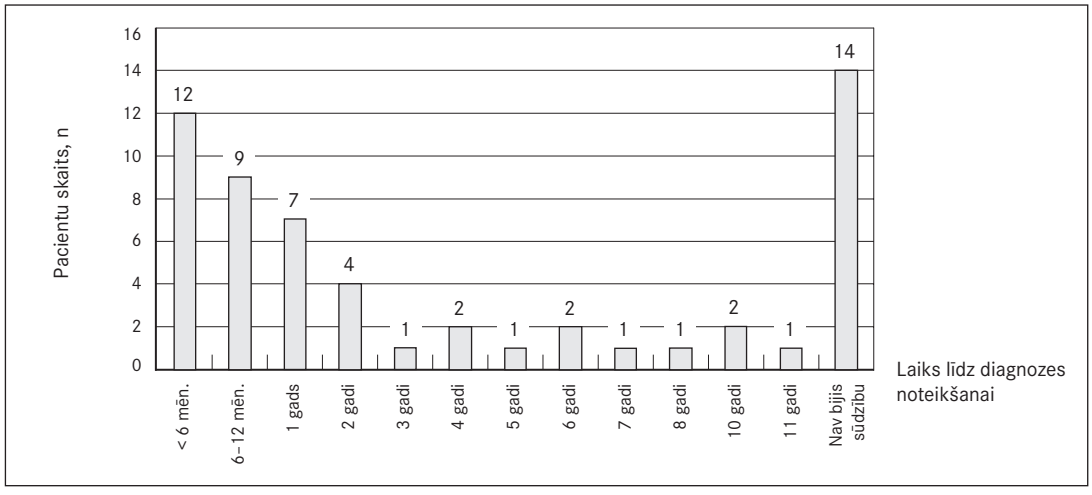
Ja, izmantojot attēldiagnostikas metodes, ir radušās aizdomas par ehinokokozi, diagnozes precizēšanai izmanto antivielu (IgG klases) noteikšanu pret *Echinococcus*. Kopējās antivielas pret *Echinococcus* noteiktas 52% (54) gadījumu, pozitīvas bijušas 41,4% (43) gadījumu, antivielas pret *E. granulosus* bijušas pozitīvas 46,2% (53), savukārt *E. granulosus* antivielu apstiprināšana ar *Western Blot* veikta 9,6% (10) gadījumu, tikai divos gadījumos bijušas pozitīvas antivielas pret *E. multilocularis*. Tātad varētu secināt, ka LIC stacionētajiem pacientiem lielākoties ir cistiskā ehinokokoze, bet tā varētu arī nebūt, jo, pirmkārt, izmantotajam *E. granulosus* netiešās hemaglutinācijas testam ir augsta jutība, bet salīdzinoši zema specifitāte un, otrkārt, imūnblottests ir pieejams salīdzinoši nesen. Turklāt ir bijis laika periods, kad nav bijis pieejams *E. multilocularis* diagnostiskais tests.

Diagnozi pilnībā apstiprina histoloģiska izmeklēšana, kur atrod ehinokoka struktūras, 64,4% (67) epizožu ehinokokoze apstiprināta histoloģiski. Lielākoties pacientiem šis izmeklējums bijis veikts jau pirms stacionēšanas LIC, galvenokārt Latvijas Onkoloģijas centrā, jo bijis diferenciāldiagnostisks jautājums par jaunveidojuma būtību.

Tika novērtēts laiks no sūdzību rašanās sākuma līdz diagnozes precizēšanai, un var apgalvot, ka, ņemot vērā faktus, ka sūdzību bieži vien nav, kā arī objektīvā atradne ir bez patoloģijas, laiks līdz diagnozei ir diezgan ilgs: < 6 mēneši – 21,05% (12) gadījumu, 6–12 mēneši – 15,78% (9) gadījumu, 1 gads – 12,52% (6) gadījumu un 26,31% (15) gadījumu diagnozes noteikšana ir ilgusi līdz 11 gadiem. Jāatzīmē, ka 24,56% (14) pacientu sūdzību nav bijis un ehinokokoze ir atklāta nejauši, parasti izmeklējot saistībā ar citām sūdzībām vai profilaktiskas apskates laikā. Savukārt 14,03% (8) šo pacientu diagnoze tiek noteikta jau slimības izraisītu komplikāciju, piemēram, holestāzes ar dzelti un niezi, dēļ (sk. 4. att.).

No pētījumā iekļautajiem 57 pacientiem 57,9% (33) diagnoze ir apstiprināta ar attēldiagnostikas metodi, ir pozitīva seroloģiska atradne, kā arī ir histoloģisks apstiprinājums, bet 42,1% (24) ir tikai attēldiagnostisks un seroloģisks apstiprinājums. Analizējot slimības vēstures, var secināt, ka diagnoze parasti ir ehinokokoze un netiek norādīts, vai tā ir alveolāra vai cistiska, ko būtu ieteicams darīt atšķirīgās ārstēšanas taktikas dēļ [5, 8].

4. attēls. Laiks no sūdzību rašanās līdz diagnozes noteikšanai.
Time elapsed from first complaints to diagnosis.



Piecdesmit diviem pacientiem bija tikai aknu ehinokokoze, vienam pacientam bija kaulu ehinokokoze, vienam pacientam – aknu un kaulu ehinokokoze, vienam – aknu un plaušu ehinokokoze un vienam – aknu un smadzeņu ehinokokoze, kas pēc literatūras datiem uzskatāmas par retām lokalizācijām [3].

Izvērtējot pacientu asins ainas datus, iestājoties stacionārā un no tā izrakstoties, var secināt, ka leikocītu skaits izrakstoties bijis vidēji zemāks nekā iestājoties. Bazofilo leikocītu, monocītu, eritrocītu un trombocītu skaits būtiski nemainījās, bet eozinofilo leikocītu un limfocītu skaits izrakstoties vidēji bija augstāks nekā iestājoties. Iekaisuma marķieri EGĀ un CRO izrakstoties bijuši zemāki, salīdzinot ar iestāšanos, bet joprojām virs normas. Literatūrā minēts, ka šie rādītāji parasti nav paaugstināti, tātad apskatītajiem pacientiem cistās un blakusesošajos audos ir nekrotiska reakcija un iekaisums. Aknu funkcijas rādītāji bijuši paaugstināti gan iestājoties, gan izrakstoties, bet vērojama bilirubīna līmeņa pazeminināšanās ārstēšanas rezultātā; ALAT, ASAT, SF, GGT līmenis izrakstoties bija augstāks, ko varētu izskaidrot ar albendazola ietekmi [6]. Paaugstinātie aknu funkciju rādītāji pēc literatūras datiem norāda uz parazīta plašu izplatību un nekrozi parazīta audos, kas netieši norāda uz to, ka pacientiem varētu būt alveolārā ehinokokoze, jo tai nekrozes veidošanās ir raksturīgāka nekā cistiskajai formai.

Var vērot korelāciju starp veidojuma lielumu un eozinofilo leikocītu skaitu (p-vērtība – 0,015) un limfocītu skaitu (p-vērtība – 0,037) iestājoties. Literatūrā ir atrodamas norādes par eozinofiliju, bet tā netiek minēta kā bieži sastopama atradne [2], savukārt norādes par limfocitozes saistību ar ehinokokozi neizdevās atrast. Vērojama korelācija starp veidojuma lielumu un sārmaino fostafāzi (p-vērtība – 0,015) un gamma glutamiltranspeptidāzi (p-vērtība – 0,003), iestājoties stacionārā, kā arī iekaisuma marķieriem EGĀ (p-vērtība – 0,001) un CRO (p-vērtība – 0,2) iestājoties. Tātad var secināt – jo lielāks veidojums, jo biežāk tajā rodas iekaisīgas un nekrotiskas pārmaiņas.

Terapiju ar albendazolu pacienti bija saņēmuši 88,5% (92) gadījumu, 11,5% (12) ārstēšana nav bijusi iespējama, jo nav bijis pieejams preparāts un pacienti tikuši aicināti atgriezties, kad tas būs pieejams. 50,0% (52) stacionēšanas epizožu tas ir bijis pirmais ārstēšanās kurss. Albendazola terapijai komplikācijas novērotas 17,3% (18) gadījumu, biežākās no tām ir sāpes vai diskomforts labajā paribē, galvas sāpes vai reibonis, nespēks. Komplikācijas pētījumā iekļautajiem pacientiem ir bijušas biežāk nekā norādīts medikamenta aprakstā [9], bet tās bijušas vieglas un pašlimitējošas, jo medikamenta devas korekcija nevienā gadījumā nav bijusi nepieciešama. Papildus specifiskai pretparazitārai terapijai 12,5% (13) pacientu saņēmuši arī *Essentiale*, 9,6 % (10) – *Ursofalk*, no pretsāpju medikamentiem lietoti *Diclofenac* – 9,6% (10), *Ketanov* – 1,9% (2), kā arī *Nospa* – 7,7% (8) gadījumu. Apskatītajos gadījumos nebija iespējams atrast, ka būtu izmantota PVO ehinokokozes ārstēšanas vadlīnijās ieteiktā medikamenta lietošanas shēma trīs atkārtotu ciklu veidā, bet iespējams, ka pacienti atkārtotos ciklus izgājuši ambulatori un par to nebija

pieejama informācija. Tomēr pacienti lielākoties saņem vienu albendazola kursu (28 dienas pa 400 mg dienā) gadā.

Ārstējoties stacionārā, 33,9% (21) gadījumu pacienti bija saņēmuši ķirurga konsultāciju, parasti pirmajā stacionēšanas reizē, no tām 8 gadījumos ķirurģiska ārstēšana nav bijusi iespējama, 7 gadījumos tika lūgti papildu izmeklējumi, lai precizētu pacienta stāvokli, bet 5 gadījumos pacientiem ieteikta ķirurģiska terapija. 29,0% (18) gadījumu tika rekomendēts konsultēties ar ķirurgu pēc izrakstīšanās, bet 23 pacienti ķirurga konsultāciju nebija saņēmuši un nebija atrodami dati par tās ieteikumu. Jāpiemin, ka ķirurga konsultācija ir būtiska, jo radikāla ķirurģiska ārstēšana ir vienīgā, kas ļauj pilnībā atbrīvot pacientu no parazīta, un, jo agrāk tā tiek veikta, jo lielāka varbūtība, ka tiešām būs iespējama pilnīga izārstēšanās un parazīta audi nepaliks organismā [1].

Pētījuma otrajā daļā tika apskatīti pacienti ar ehinokokozes diagnozi, kuri stacionēti Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā un kuri pirms tam ir bijuši stacionēti Latvijas Infektoloģijas centrā laika periodā no 2005. gada 1. janvāra līdz 2009. gada 16. jūnijam.

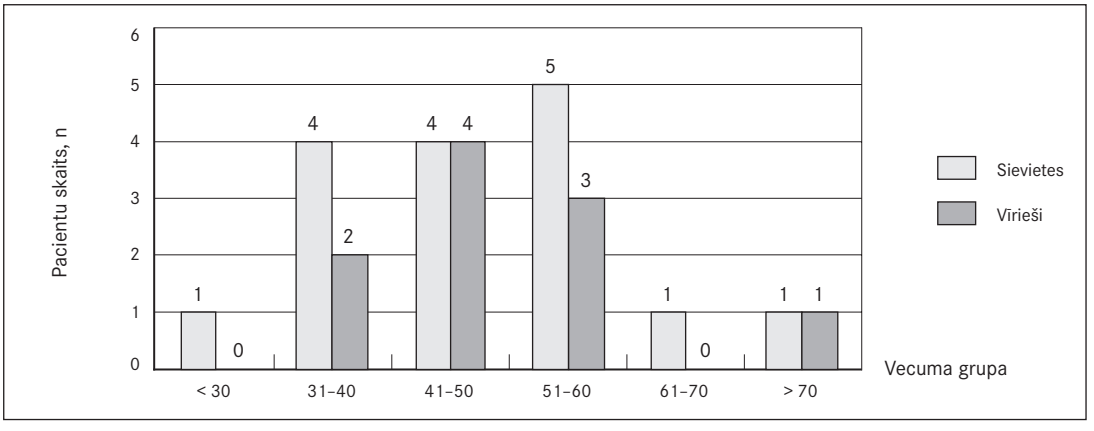
Kopumā pētījumā apskatītas 67 stacionēšanas epizodes 26 pacientiem, pamatā pacienti apskatītajā laika periodā bijuši stacionēti vienu reizi. Lielākais stacionēšanas reižu skaits ir 13, kas bijis vienam pacientam (sk. 1. tab.). Viena stacionēšanas epizode ilgusi vidēji 7,2 dienas, īsākā – 1 dienu, bet garākā – 35 dienas.

Pētījumā tika iekļautas 16 sievietes un 10 vīrieši, vidējais pacienta vecums – 47,46 gadi, jaunākais pacients bija 21 gadu vecs, bet vecākais – 72 gadus vecs, 61,6% (16) pacientu bija 41–60 gadu vecuma grupā (sk. 5. att.).

1. tabula. Stacionēšanas epizožu skaits apskatītajā laika periodā atsevišķiem PSKUS pacientiem.
Number of hospitalizations for individual PSCUS patients.

Stacionēšanas epizožu skaits	Pacientu skaits
1	18
2	1
3	2
4	1
6	2
12	1
13	1
Kopā: 67	**Kopā: 26**

5. attēls. PSKUS stacionēto pacientu sadalījums pēc dzimuma un vecuma grupām.
Age-gender structure of hospitalized PSCUS patients.



Pētījumā tika apskatīts stacionēšanas epizodes iemesls: 77,6% (52) pacientu stacionēti ārstēšanai, kas ietvēra ķirurģisku ārstēšanu (28,4%, n = 19), PAIR procedūru (19,4%, n = 13), holestāzes novēršanas manipulācijas (16,4%, n = 11), perkutānu cistu vai abscesu drenāžu (9%, n = 6), bet 22,4% (15) stacionēti diagnozes precizēšanai, kas ietvēra klīniskās analīzes, attēldiagnostikas un histoloģiskus izmeklējumus (sk. 2. tab.).

2. tabula. PSKUS stacionētajiem pacientiem veiktās manipulācijas.
Manipulations performed on PSCUS hospitalized patients.

Stacionārā veiktās manipulācijas	Skaits (n)	Skaits (%)
Operācija	19	28,4
PAIR	13	19,4
Asinsvada embolizācija	3	4,5
Manipulācijas, lai novērstu holestāzi	11	16,4
Perkutāna cistas vai abscesa drenāža	6	9,0
Diagnostikas manipulācijas	15	22,4
Kopā	67	100,0

Ķirurģiski ārstēti 18 pacienti; ir bijušas 19 ķirurģiskas ārstēšanas epizodes, jo apskatītajā laika periodā vienam pacientam bijušas divas operācijas. 63,2% (12) gadījumu ķirurģiski ārstētas sievietes, kas izskaidrojams ar to, ka Latvijā lielākā daļa stacionēto pacientu un ehinokokozes slimnieku ir sievietes. Visbiežāk ķirurģiski ārstēti visvairāk pacienti vecuma grupā 30–40 gadi (31,6%, n = 6), kā arī vecuma grupās 41–50 un 51–60 gadi – katrā no tām 26,3% (5) pacientu. Operēto pacientu vidējais vecums ir 49,1 gads, jaunākais pacients ir bijis 32 gadus jauns, bet vecākais – 72 gadus vecs.

Izvērtējot laiku, kas ir pagājis no sūdzību rašanās līdz diagnozes noteikšanai, nav saskatāma saistība operēto pacientu vidū, laika intervāli ir dažādi un ķirurģiskās ārstēšanas saņemšana nav no tā atkarīga. Izvērtējot laiku, kas pagājis no diagnozes noteikšanas līdz ķirurģiskai terapijai, vērojams, ka lielākoties pacienti (42,1%, n = 8) ķirurģisko terapiju saņēma ātri, mazāk nekā 3 mēnešu laikā no diagnozes noteikšanas, un ir vērojama korelācija ar ķīmijterapijas saņemšanu un laiku līdz operācijai (p-vērtība < 0,01), tātad vērojama pozitīva tendence.

Pētījumā tika apskatīti operēto pacientu ultrasonogrāfijas rezultāti, pēc kuriem var secināt, ka visbiežāk tika operēti pacienti ar vidēji lieliem (36,8%, n = 7) un lieliem (31,6%, n = 6) ehinokokozes perēkļiem un lielākoties (68,4%, n = 13) tika operēti pacienti, kuriem bija solitārs perēklis aknās, kas atbilst PVO vadlīnijām par ehinokokozes ķirurģisku ārstēšanu [5]. 47,4% (9) gadījumu ehinokokozes perēkļi neinfiltrēja blakusesošos orgānus un struktūras, pārējos gadījumos bija vērojama infiltrācija, visbiežāk diafragmā un tuvāk esošajos asinsvados, abas lokalizācijas vienlīdz bieži (10,5%, n = 2), kā arī gan diafragmā, gan asinsvados (15,8%, n = 3).

Veidojuma lielums un infiltrācijas esamība korelē ar operācijas apjomu un radikālas taktikas iespējamību (p-vērtība < 0,01 veidojuma lielumam un 0,037 infiltrācijas esamībai).

Izvērtējot, kādas indikācijas tika minētas ķirurģiskai ehinokokozes ārstēšanai, var secināt, ka visbiežāk ķirurģiski ārstēti pacienti, kuriem bija lieli veidojumi (47,4%, n = 9), kā arī pacienti, kuriem ehinokokozes perēklis komunicēja ar žultsvadiem (10,5%, n = 2). Lielai daļai pacientu (36,8%, n = 7) kā operācijas iemesls tika minēta cita indikācija, piemēram, pozitīva seroloģiskā *Echinococcus* atradne vai *Echinococcus* raksturīga aina attēldiagnostikas izmeklējumos vai abu iepriekšminēto kombinācija, kas liek domāt, ka pacientam bijusi alveolārā ehinokokoze, kurai raksturīgā aina konstatēta attēldiagnostiski (sk. 3. tab.).

3. tabula. Indikācijas ķirurģiskai ārstēšanai.
Indications for surgical treatment.

Indikācijas operācijai	Skaits (n)	Skaits (%)
Liels veidojums	9	47,4
Augsts risks veidojuma plīšanai	0	0
Inficēts veidojums	0	0
Veidojums komunicē ar žultsvadiem	2	10,5
Veidojums nospiež blakusorgānus	0	0
Veidojuma lokalizācija ārpus aknām	1	5,3
Cita indikācija	7	36,8
Kopā	19	100,0

Ķirurģiska ārstēšana lielākoties bijusi radikāla (57,9%, n = 11); 26,3% (5) gadījumu veikta daļēja hemihepatektomija, 15,8% (3) gadījumu veikta pericistektomija un peritumoroza rezekcija. Paliatīva operācija veikta 31,6% (6) gadījumu, un 10,5% (2) gadījumu veikta diagnostiska laporatomija. Apskatītajā laika periodā bijis samērā daudz paliatīvo operāciju, lai gan pēc literatūras datiem tās vairs netiek rekomendētas radikālas operācijas neiespējamības gadījumā, dodot priekšroku neķirurģiskām manipulācijām, kas efektīvi uzlabo pacienta subjektīvo stāvokli [10]. Paliatīvo operāciju skaits liecina par nepieciešamību veikt rūpīgāku pacientu radioloģisko izmeklēšanu pirms operācijas un, ja ir dati, ka radikāla operācija nav iespējama, laikus izvēlēties citu ārstēšanas metodi.

Izvērtējot operāciju ilgumu, visbiežāk (57,9%, n = 11) aknu ehinokokozes operācija ilgusi 2–4 stundas (sk. 4. tab.), tas ir ilgāk, salīdzinot ar citu pētījumu datiem, kur vidējais operācijas laiks ir 100 minūtes, tomēr pacients stacionārā atrodas tikpat ilgi [11].

4. tabula. Operācijas ilgums.
Duration of surgery.

Operācijas ilgums (minūtes)	Skaits (n)	Skaits (%)
60–119	2	10,5
120–179	5	26,3
180–239	6	31,6
240–299	4	21,1
≥ 300	1	5,3
Nav datu	1	5,3
Kopā	19	100,0

Ņemot vērā, ka šīs ir plaša apjoma sarežģītas operācijas, tām ir augsts komplikāciju risks. Visbiežākā komplikācija bija asiņošana operācijas laikā (novērota desmit gadījumos), respiratorās sistēmas komplikācijas, piemēram, pleiras telpas ievainojums operācijas laikā vai pleirīts pēcoperācijas periodā (četri gadījumi). Retāk vērojamas tādas komplikācijas kā asinsvadu ievainojums operācijas laikā, pēcoperācijas brūces sastrutošana un drudzis (katrs divos gadījumos), aknu mazspējas rašanās un ascīta veidošanās (katrs vienā gadījumā), sešos gadījumos komplikācijas nav bijušas. Daļā gadījumu pacientiem bija vērojamas vairākas komplikācijas, piemēram, asiņošana kombinācijā ar aknu mazspējas rašanos un ascīta veidošanos un pēcoperācijas brūces sastrutošanu. Komplikāciju biežums saistāms ar parazitārā procesa infiltrāciju blakus struktūrās, kas varētu būt iemesls tam, ka ķirurģiskas operācijas risks neattaisno iznākumu, jo, tā kā radikāla operācija nav iespējama, tad ķirurģisku iejaukšanos varētu neizmantot un dot priekšroku citām procedūrām.

Tā kā operāciju laikā bieži bija asiņošana (10 ķirurģiskās ārstēšanas epizodēs), lielākajai daļai pacientu veiktas asins komponentu transfūzijas, visbiežāk tika saņemta svaigi saldēta plazma (42,1%, n = 8), kā arī svaigi saldēta plazma kombinācijā ar eritrocītu masu (26,3%, n = 5). Tikai divu epizožu laikā netika veikta neviena asins komponenta pārliešana. Asiņošana operācijas laikā un asins komponentu transfūzija ir bieža ehinokokozes operāciju komplikācija pasaulē [11].

Terapiju ar albendazolu pirms operācijas saņēma lielākā daļa pacientu. 63,2% (12) gadījumu albendazols lietots 1–2 mēnešus pirms ķirurģiskās terapijas, kas atbilst rekomendācijām [5]. Nav novērojama korelācija starp šo terapiju un asiņošanu operācijas laikā, kā arī ar saņemto asins komponentu daudzumu, salīdzinot ar pacientiem, kuri terapiju nav saņēmuši, lai gan pastiprināta asiņošana varētu būt viena no komplikācijām pēc albendazola terapijas [6]. Ķīmijterapiju pēc ķirurģiskas ārstēšanas saņēmuši 52,6% (10) pacientu (sk. 5. tab.), kas uzskatāma par negatīvu tendenci, jo ķīmijterapija tiek vienmēr rekomendēta pēc operācijas, lai izvairītos no recidīviem, ko varētu izraisīt organismā palikušas parazīta daļas [5].

5. tabula. Medikamentoza terapija pirms un pēc operācijas.
Pharmacological treatment before and after surgery.

Medikamentoza terapija	Albendazola terapija pirms operācijas (%)		Albendazola terapija pēc operācijas (%)	
Ir	12	63,20	10	52,60
Nav	7	36,80	9	47,40

PAIR procedūra pacientiem veikta 19,4% (13) gadījumu, tā bijusi otrā biežākā manipulācija, ko veic PSKUS stacionētajiem pacientiem. PAIR, kā rekomendēts literatūrā, veic pacientiem ar recidīviem pēc ķirurģiskas ārstēšanas un inoperabliem pacientiem [5].

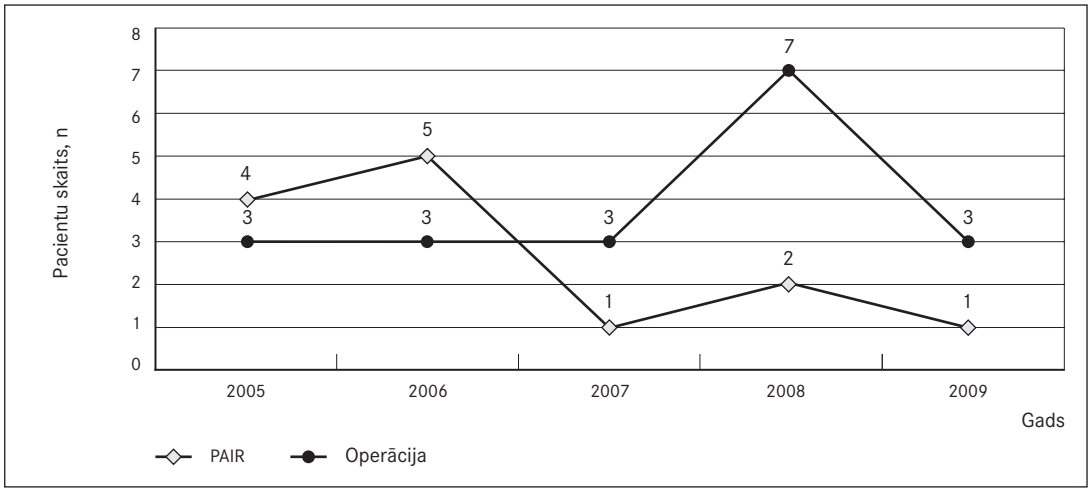
PAIR procedūra vienpadsmit gadījumos noritējusi veiksmīgi, divos gadījumos tā nav veikta, no kuriem vienā gadījumā veidojums izrādījies solīds nevis šķidrumu saturošs, bet vienā gadījumā manipulāciju nav izdevies veikt, jo pacientam bijusi izteikta sāpju reakcija. Pacienti, kuriem veic PAIR, stacionārā uzturas 1–2 dienas, un procedūrai parasti nebija komplikāciju, tikai vienā epizodē bija novērotas sāpes pēc manipulācijas.

Pēc literatūras datiem pirms PAIR procedūras ir ieteicama vismaz trīs dienas ilga ķīmijterapija ar benzimidazolu grupas preparātiem, kas turpināma vismaz vienu mēnesi pēc procedūras [5], bet apskatītajās vēsturēs neizdevās atrast norādes par to.

Kā skolicīdais preparāts 58,3% (7) gadījumu ir izmantots 96% etanols, bet 16,7% (2) gadījumu – 100% glicerīns, 16,7% (2) gadījumu ievadīts cits preparāts – hlorheksidīna šķīdums vai formalīns, lielākā daļa procedūru veiktas ar 96% etanolu, kā ieteikts rekomendācijās [5], bet norādes uz glicerīna un formalīna lietošanu procedūras laikā literatūrā neizdevās atrast.

Kopumā skatoties, var secināt, ka ķirurģiskas terapijas biežums pieaug. 2005. gadā operēti 3 pacienti, 2006. gadā – 3 pacienti, 2007. gadā – 3 pacienti, bet 2008. gadā – jau 7 pacienti, 2009. gada pirmajā pusē – 3 pacienti. Savukārt PAIR procedūras biežums samazinās no 4–5 gadījumiem 2005. un 2006. gadā līdz 1–2 gadījumiem gadā 2007.–2009. gadā, tātad radikālas ārstēšanas apjoms pieaug, salīdzinot ar paliatīvu ārstēšanu, kas ir uzskatāma par pozitīvu tendenci (sk. 6. att.).

6. attēls. Ķirurģiskas ārstēšanas un PAIR apjoms.
Number of surgical and PAIR treatments.



Secinājumi

Izvērtējot datus, var secināt, ka lielākā saslimstība ar ehinokokozi ir Latgalē – Jēkabpils un Preiļu rajonā – un Kurzemē – Talsu un Kuldīgas rajonā, ehinokokozes slimnieki galvenokārt ir sievietes 50–60 gadu vecuma grupā. Riska faktori ir lauku saimniecība (71,9%, n = 41), suņa esamība (56,1%, n = 32), mājlopu esamība (35,1%, n = 20). Biežākā sūdzība ir diskomforta sajūta vēderā (38,5%, n = 40), vairāk labajā paribē, kas ilgst vairākus gadus. Visbiežāk diagnoze tiek noteikta vēlu, laiks no sūdzību sākuma līdz diagnozes noteikšanai ir vairāki gadi, turklāt jāņem vērā laika periods, kad parazitoze sūdzības nerada.

Lai ietaupītu līdzekļus šīs "dārgās" slimības ārstēšanā, nepieciešama savlaicīgāka diagnostika un vienota ārstēšanas taktika Latvijā, izveidojot vienotu ehinokokozes slimnieku uzskaiti un uzsākot vairāku speciālistu – infektologa, aknu ķirurga, ģimenes ārsta – koordinētu sadarbību, lai būtu iespējams šo slimību ātrāk diagnosticēt, aktīvāk un efektīvāk ārstēt un izsekot manipulācijām laika gaitā kopš ehinokokozes diagnosticēšanas.

Distribution and Treatment Tactics of Echinococcosis in Latvia

Abstract

Echinococcosis is a potentially lethal form of parasitosis found worldwide. Current cures are expensive and there are no specific clinical findings. This is a retrospective study of cases of echinococcosis hospitalized in Infectology Center of Latvia and Pauls Stradins Clinical University Hospital between 2005 and 2009.

In Latvia the highest morbidity rate is in Jekabpils and Preilu districts as well as in Talsu and Kuldigas districts. Patients of this form of parasitosis are mostly women in their fifties. Considerable risk factors are rural farms – 71.9% (41), dogs – 56.1% (32) and livestock – 35.1% (20). The most common complaint is a long term abdominal discomfort, as confirmed in 38.5% (40) cases and usually the diagnosis is belated. Echinococcosis commonly manifests in a solitary parasitic lesion – 64.9% (48), located in the right liver lobe – 62.2% (42) of an otherwise unaltered liver – 65.8% (52). Lesions tend to be small: < 5 cm

in 40.5% (30) cases, or medium in 37.8% (28) cases. Diagnosis is based on ultrasonographic and serological findings and WHO recommended classification is not used.

The usual treatment is albendazole, but not in the recommended courses as patients have one course of treatment per year. There were 28.8% (19) surgical treatment episodes, 19.4% (13) PAIR surgeries, 16.4% (11) manipulations to prevent cholestasis, 9% (6) percutaneous cyst or abscess drainage. In 57.9% (11) episodes radical surgical treatment was possible, so was hemihepatectomy in 15.8% (3) and pericystectomy in 15.8% (3) cases. Palliative surgical manipulation was performed in 31.6% (6) episodes of all surgical treatment, and in 2 episodes diagnostic laparatomy was performed.

A multidisciplinary approach involving a general practitioner, infectologist, hepatic surgeon and nurse providing long term follow-up would be one of the improvements to implement as currently there is no extensive patient monitoring and collaboration between different specialists.

Literatūra

1. Eckert J., Gemmel M. A., Meslin F. X., Pawlowski Z. S. WHO/OIE Manual on echinococcosis in human and animals: a public health problem of global concern // http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/929044522X.pdf (sk. 24.03.2010.).
2. Mandell G., Bennett J., Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. – 7th ed. // http://www.mdconsult.com/book/player/book.do?method=display&type=aboutPage&decorator=header&eid=4-u1.0-B978-0-443-06839-3..X0001-X--TOP&isbn=978-0-443-06839-3&uniq=216395623#lpState=opened&lpTab=contentsTab&content=4-u1.0-B978-0-443-06839-3..X0001-X--v2%3Bfrom%3Dtoc%3Btype%3DbookPage%3Bisbn%3D978-0-443-06839-3 (sk. 12.02.2010.).
3. McManus D. P., Zhang W., Li J., Bartley P. B. Echinococcosis // Lancet, 2003; 362: 1295–1304.
4. Yang Y. R., Sun T., Li Z., et al. Community surveys and risk factor analysis of human alveolar and cystic echinococcosis in Ningxia Hui Autonomus Region, China // Bulletin of World Health Organization, 2006; 84: 714–722.
5. WHO Informal Working Group on Echinococcosis, Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans // Bulletin of World Health Organization, 1996; 74: 231–242.
6. Johns Hopkins Antibiotic Guide Web Site // http://prod.hopkins-abxguide.org/antibiotics/antiparasitic/albendazole (sk. 28.04.2010.).
7. Roming T., Kratzer W., Kimmig P., et al. An epidemiological survey of human alveolar echinococcosis in Southwestern Germany // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1999; 61: 566–573.
8. Brunetti E., Kern P., Vuitton D. A. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans // Acta Tropica, 2010; 114: 1–16.
9. RxList: The internet drug index // http://www.rxlist.com/albenza-drug (sk. 28.04.2010.).
10. Buttenschoen K., Carli Buttenschoen D., Gruener B., et al. Palliative operation for the treatment of alveolar echinococcosis // Langenbeck's Archives of Surgery, 2009; 394: 199–204.
11. Busic Z., Lemac D., Stipancic I., et al. Surgical treatment of liver echinococcosis – the role of laparoscopy // Acta Chirurgica Belgica, 2006; 106: 688–691.

Dažādu sirds kambaru elektrostimulācijas metožu salīdzinošā efektivitāte pacientiem ar sirds mazspēju un pastāvīgu ātriju fibrilāciju

Nikolajs Nesterovičs [1,2], Oskars Kalējs [1,2], Māris Blumbergs [2], Maija Vikmane [2], Ginta Kamzola [2,3], Milāna Zabunova [2,3], Aldis Strēlnieks [1,4], Aivars Lejnieks [1,4]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija*
[2] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*
[3] *Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte*
[4] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Pētījuma nolūks bija salīdzināt dažādu sirds kambaru elektrostimulācijas metožu efektivitāti pacientiem, kuriem hroniskas, farmakoloģiskiem līdzekļiem nekontrolējamas ātriju fibrilāciju (AF) dēļ tika veikta atrioventrikulārā savienojuma (AVS) katetrablācija. Starptautiskajā literatūrā joprojām noris diskusijas par optimālo stimulācijas metodikas izvēli pacientiem, kuriem bez AF sastopama mērena kreisā kambara disfunkcija (KKD).

Metode. Kopumā analizējām 90 pacientu datus. Iekļaušanas kritēriji: hroniska, farmakoloģiski nekontrolējama AF, QRS intervāls EKG vidēji 100 ± 20 ms, nepārsniedzot 120 ms, kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) – 43 ± 7%, ehokardiográfijas (EHO KG) dati par palielinātu kreisā kambara (KK) diastolisko tilpumu, sirds mazspējas klase pēc NYHA II–III. Visiem pacientiem tika veikta AVS katetrablācija, lietojot radiofrekvences enerģiju. Salīdzināmās grupas veidoja pacienti, kuriem tika veikta sirds resinhronizācija (A grupa – 30 pacientu) un kambaru starpsienas stimulācija (B grupa – 30 pacientu). Šie dati tika salīdzināti ar agrāk (1997.–2000. gadā) veikto ablāciju rezultātiem, kuros kambaru stimulācija tika veikta no galotnes (C grupa – 30 pacientu). Visiem pacientiem tika veikta EHO KG, noteikta KK funkcija, KKIF pirms un pēc procedūras, kā arī 3, 6, 12, 18 un 24 mēnešus pēc procedūras, tika veikta dzīves kvalitātes anketēšana, izmantojot SF-36 skalu, 6 minūšu iešanas tests un A un B grupas pacientiem veikti B tipa natriurētiskā peptīda (B-tNUP) līmeņa mērījumi.

Rezultāti. Salīdzinot sirdsklauvju simptomātiku, visās 3 grupās pacientiem bija būtiska uzlabošanās jau pirmajās dienās. Intraoperatīvie stimulācijas sliekšņu mērījumi pieauga A un B grupā 1,8 ± 0,6 V septālās stimulācijas gadījumā, bet pēc četrām stundām stabilizējās līdz 1,1 ± 0,3 V. KKIF straujāk pieauga A un B grupā, līdz 48 ± 6%, nekā C grupā – 45 ± 5%, tajā pašā laikā pēc 9, 12 un 18 mēnešiem iezīmējās starpība arī A un B grupā: A grupā – 56 ± 3%, bet B grupā – 46 ± 5%, atšķiroties no C grupas – 44 ± 5% ($p < 0,05$). QRS intervāls bija robežās 110 ± 20 ms A un B grupā, bet C grupā – 180 ± 30 ms ($p < 0,001$). Pēc 12 mēnešiem KK diastoliskā tilpuma pārmaiņas samazinājās A grupā, bija nemainīgas B grupā, bet pieauga C grupā. Fiziskās slodzes tolerance un dzīves kvalitātes dati sāka atšķirties jau pēc 12 mēnešiem visu 3 grupu datiem, un pēc 18 mēnešiem bija būtiska atšķirība starp A un C grupu ($p < 0,05$), mazāk izteikta B un C grupai, kā arī starp A un B grupu ($p > 0,05$). B-tNUP līmenis pēc 6 mēnešiem A grupā

samazinājās vairāk nekā divas reizes, savukārt B grupā samazinājums tika novērots tikai selektīvai daļai pacientu.

Secinājumi. Sirds resinhronizācijas tehnika un augstas septālas lokalizācijas kambaru stimulācija salīdzinājumā ar labā kambara galotnes stimulāciju ir daudz fizioloģiskākas ritma stabilizācijas metodes pacientiem ar AF un sirds mazspēju pēc AVS katetrablācijas. Sirds resinhronizācijas metode ne tikai uzlabo kreisā kambara funkciju, bet arī veicina atgriezeniskās remodelācijas procesu, kam ir būtiska nozīme ilgtermiņa sirds mazspējas ārstēšanā. Gan resinhronizācija, gan augstu septālā kambaru stimulācija ir droša un efektīva metode, veicina pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanos un samazina sirds mazspējas attīstību. Sirds resinhronizācijas metodes izmantošana pacientiem pēc AVS katetrablācijas ilgtermiņā stabilizē klīnisko stāvokli un ir optimāla kambaru stimulācijas metode šai pacientu grupai.

Atslēgvārdi: ātriju fibrilācija, sirds mazspēja, katetrablācija.

Ievads

Ātriju fibrilācijai (AFib) raksturīga ātra un neregulāra ātriju aktivācija, parasti 250–350, bet izteiktu strukturālo pārmaiņu gadījumā – līdz pat 600 reizēm vienā minūtē. Tāda nefizioloģiska frekvence gluži loģiski nesniedz adekvātu hemodinamisko atbalstu no ātriju puses kopējā sirds izsviedē, tiek zaudēts ātriju ieguldījums sistoles tilpumā. Ātriju kontrakciju zudums palielina trombemboliju risku sakarā ar asins stāzi fibrilējošajos ātrijos un sekojošu trombu veidošanos [1, 2, 3, 4]. AFib laikā ventrikulu darbības frekvence vairs netiek sinusa mezgla fizioloģiski kontrolēta. Tā vietā darbojas nosacīts atrioventrikulārā savienojuma (AVS) filtrējošs mehānisms, kurš regulē ventrikulu frekvenci, vadoties no ātriju inducētajiem signāliem. Lai gan AVS ir dzīvību saglabājoša funkcija (A-V aizture), kura nodrošina noteiktas frekvences pārvadi no ātrijiem uz ventrikuliem bez farmakoterapijas vai citiem ierobežojumiem, AFib var izraisīt neadekvāti ātru un neregulāru ventrikulu darbības frekvenci [2, 3]. Šis stāvoklis rada daudzus nopietnus simptomus: sirdsklauves, sirds mazspējas (SM) rašanos, diskomfortu krūškurvī, galvas reiboņus, tas var izraisīt sinkopi. Ilgstoša tahikardija nekontrolētas ventrikulu frekvences rezultātā izraisa tahikardijas inducētu kardiomiopātiju (TIKMP) [6], turpretim adekvāta frekvences kontrole izteikti samazina SM rašanos [1, 2, 5, 7, 11].

Galvenais jautājums ir šāds: ko drīkst saukt par pietiekamu un ko – par nepietiekamu frekvences kontroli? Kaut arī AHA / ACC / ESC / HRS[1] 2006. gada vadlīnijās ventrikulu frekvence 60–85 reizes minūtē tiek rekomendēta kā optimālā pacientiem ar AFib [1, 11, 13, 39], 2010. gada literatūras dati un vispirms jau RACE II pētījuma rezultāti pret šo koncepciju liek izturēties rezervēti [39]. Faktiski jēdziens "optimāla ventrikulu frekvences kontrole" visai AFib slimnieku kohortai nav definēts. Ja kā vērtēšanas kritēriju izvēlas sakarību starp ventrikulu darbības frekvenci un sirds izsviedi, tad frekvences kontrole tiek vērtēta kā pietiekama, ja sirds izsviedes / ventrikulu frekvences attiecības līkne ir ar pozitīvu vektora virzienu vai pozitīvu dinamiku un ja ir negatīva līkne, tad frekvences kontrole ir nepietiekama. Otra problēma ir TIKMP ar progresējošu SM, sirds dobumu dilatāciju, samazinātu kambaru sistolisko funkciju un neiespējamu farmakoloģisku frekvences kontroli [6, 8, 9, 10, 15].

Literatūras apskats. Pacientiem ar permanentu AFib ārstēšanas pamats ir šāds:

1) tromboemboliju profilakse,
2) sirdsdarbības frekvences kontrole,
3) SM / TIKMP samazināšana.

Visi šīs darbības savā starpā ir cieši saistītas, un, ja kādu no tām samazina (pietuvina) normas rādītājiem, tas pozitīvi ietekmē gan pārējo negatīvo dinamiku, gan uzlabo kopējo pacienta prognozi un samazina kardiovaskulārās mirstības risku [7]. Jau kopš 1982. gada, kad M. Šeinmans (*Melvin Sheinmann*) veica pirmo AVS katetrablāciju ar pastāvīgā elektrokardiostimulatora (EKS) implantāciju pacientam ar pastāvīgu (permanentu) un farmakoterapeitiski nekontrolējamu AFib, AVS ablāciju lieto kā

[1] AHA – American Heart Association, ACC – American College of Cardiology, ESC – European Society of Cardiology, HRS – Heart Rhythm Society.

alternatīvu ventrikulu frekvences kontrolei pacientiem ar permanentu AFib, kuriem farmakoterapija ir neefektīva (pret farmakoterapiju refraktāra AFib) vai pacients medikamentus atbilstīgās devās netolerē vai rodas nevēlamas blaknes [1, 4, 10, 11, 13, 14]. Tā kā AVS parasti ir vienīgais ceļš, pa kuru AFib radītie impulsi pārvadās uz ventrikuliem, radikāla metode ir destruēt AVS un izveidot pilnu AV blokādi. Tas rada nepieciešamību implantēt ventrikulāru EKS, tādējādi cena par "perfektu" frekvences kontroli ir pastāvīgs EKS [9]. Laika gaitā šo metodi nosauca par "*Ablate and pace*", vadoties pēc līdzīga nosaukuma pētījuma [12, 13].

Daudzās publikācijās aprakstīta AVS ablācijas un permanentas EKS implantācijas pozitīvā ietekme uz pacientu dzīves kvalitāti ilgākā laika posmā, slodzes toleranci un kreisā ventrikula funkciju pacientiem ar augsti simptomātisku un farmakoterapijai refraktāru AFib, tajā pašā laikā ir pretrunīgi dati par konkrētām pacientu grupām, par salīdzinošiem datiem dažādās sistoliskās mazspējas grupās, par EKS programmu ietekmi uz slodzes toleranci, dzīves kvalitāti, sirds mazspējas attīstības dinamiku, metodes saistību ar turpmākās farmakoterapijas izvēli [12, 14]. *Daoud* [16] aprakstīja, ka sirds izsviede pieaug, ja ir regulāra stimulācija salīdzinājumā ar neregulāru frekvenci, citi autori atzīmēja, ka neregulāra sirdsdarbība producē negatīvus hemodinamiskos efektus neatkarīgi no vidējās frekvences [16, 17]. Šobrīd ir apzināta vēl viena problēma – klasiskai elektrostimulācijai labā ventrikula galotnē ir potenciāli nelabvēlīgs un, pēc dažu autoru ieskata, pat kaitīgs hemodinamisks efekts nepareizas ventrikulu elektriskās aktivācijas dēļ [18].

Kopš "*Ablate and pace*" koncepcija nodrošināja iespēju kontrolēt frekvenci un to stabilizēt, neapšaubāmi, radās interese salīdzināt šo stratēģiju ar farmakoterapiju. Ablācijas procedūras ieguvumi ilgākā laika posmā ir salīdzinoši līdzīgi farmakoterapijas ieguvumiem, tajā pašā laikā ir daudzi ziņojumi, kuros aprakstīta salīdzinošā efektivitāte "*Ablate and pace*" pieejai sirds mazspējas slimniekiem [19, 20, 21, 22]. Diemžēl laika gaitā "*Ablate and pace*" tās klasiskajā izpildījumā radās daudzas negatīvās puses un vairāki neatbildēti jautājumi:

1) agresīva farmakoterapeitiska frekvences kontrole AFib slimniekiem ar lielām medikamentu devām rada būtisku paaugstinātu asistolijas risku, jo īpaši miera stāvoklī vai naktīs;
2) elektrokardiostimulācija spēj likvidēt asistoliju, taču citā laikā sirdsdarbības frekvence paliek neregulāra, reizēm tahisistoliska;
3) agresīvai farmakoterapeitiskai pieejai (pamata medikamenti ir beta adrenoblokatori, nedihidropiridīnu grupas kalcija kanālu blokatori vai digoksīns) ir negatīvs hemodinamiskais efekts;
4) "*Ablate and pace*" ar elektrodu novietojumu labā kambara galotnē laika gaitā veicina SM izveidošanos, jo simulē Hisa kūlīša pilnas kreisās kājiņas blokādes ainu, kas pēc daudzu literatūras avotu datiem būtiski pasliktina sirds funkciju un pacienta prognozi [23, 24];
5) vienlaikus veikta AVS katetrablācija un EKS implantācija pakļauj pacientu paaugstinātam riskam, jo pēc AVS ablācijas pacients ir pilnībā atkarīgs no stimulatora darbības, savukārt ir iespēja (medicīnas centros ar lielu pieredzi tā ir mazāka) elektrodu dislokācijai vai spontānai stimulācijas sliekšņa pieaugšanai [13, 25].

Šie fakti lika meklēt alternatīvus ceļus problēmu risināšanai. Lai gan 21. gadsimta sākumā strauji attīstījās dažādas katetrablācijas tehnoloģijas un arvien lielākai pacientu daļai vispirms cenšas veikt dažādas AFib ierobežojošas invazīvās procedūras (kreisā ātrija segmentāciju, CFAE potenciālu ablāciju, AF-Nest identifikāciju, ganglionālo ablāciju u. tml.), paliek pietiekami liela pacientu kohorta, kurai šīs procedūras ir vai nu novēlotas vai arī dažādu papildu riska faktoru dēļ ilgtermiņā nav efektīvas vai nav veicamas vispār [11, 13]. Ja AVS ablācijas pamata principi ir nemainīgi vēl no Šeinmana laikiem (invazīvi ar elektrofizioloģiskām metodēm identificē AVS un ar siltuma, aukstuma vai kādu citu enerģiju destruē tā audus, pārtraucot pārvadi AV mezglā no priekškambariem uz kambariem, radot pilnu AV blokādi ar AFIb – Frederika (*Frederic*) sindromu), tad EKS izmantošana ir variabla un joprojām par to noris plašas diskusijas [26, 27].

Kur implantēt kambara elektrodu? Kā alternatīvas vietas tika minētas kambaru starpsiena (septālā pozīcija), tuvu Hisa kūlītim (parahisiāla pozīcija) un labā kambara izplūdes (izsviedes) trakta lokalizācija.

Pieejas tika pamatotas ar elektroda lokalizāciju tuvu fizioloģiskās pārvades ceļiem, normalizētu QRS intervālu un pacientu klīniskā stāvokļa uzlabošanos [27, 28]. Diemžēl līdz 2006. gadam publicētie dati par šīm metodēm parasti bija kā reģistri bez randomizētas salīdzināšanas, kad vairākos autoritatīvos Eiropas un Āzijas kongresos parādījās ziņojumi par septālās un augstu septālās elektrodu lokalizācijas ieguvumiem. Diemžēl šie ieguvumi ilgākā laikposmā varēja tikt attiecināti tikai uz pacientiem ar saglabātu sistolisko funkciju, kuru galvenās problēmas bija sirdsklauves, tahikardijas inducēti hemodinamikas traucējumi un dzīves kvalitātes pasliktināšanās [27, 29, 30].

Cits iespējamais risinājums bija sirds resinhronizācijas metodes (CRT, no starptautiski pieņemtā *Cardiac resynchronization therapy*) ieviešana klīniskajā praksē pacientiem ar permanentu AFib. Lieli randomizēti klīniskie pētījumi parādīja CRT ieguvumus selektētai SM slimnieku grupai: vadoties pēc 2007. un 2008. gada AHA / ACC / ESC / EHRA[2] / HRS vadlīnijām, sirds resinhronizācijas terapija ir indicēta pacientiem ar II–III klases (pēc NYHA[3] klasifikācijas) hronisku sirds mazspēju (HSM), būtiski samazinātu kreisā kambara sistolisko funkciju (KKIF ≤ 35%), pierādītu elektrisko dissinhroniju (QRS intervāls ≥ 120 msek), kuri saņem optimālu farmakoterapiju un kuriem ir sinusa ritms [11]. 2009. gadā Eiropas kardiologu biedrība kopā ar Eiropas sirds ritma asociācijām (EHRA, ECAS[4]) izdarīja labojumu, kurš noteica, ka CRT ir lietojams pacientiem ar permanentu AFib, ja tiek veikta AVS katetrablācija, taču šiem pacientiem pēc citiem kritērijiem tik un tā bija jāatbilst iepriekšminētajām vadlīnijām – NYHA II–III, KKIF ≤ 35%, QRS ≥ 120 m/sek. ASV asociāciju vadlīnijas līdz pat 2010. gadam CRT izmantošanu pacientiem ar permanentu AFib saistīja ar agresīvu frekvences kontroli, saglabājot līdzīgus ierobežojumus [13]. Tādējādi tās pacientu grupas ārstēšanas principi, kura ir ārpus vadlīniju ierobežojumiem, praktiski balstījās uz atsevišķās publikācijās izvirzītām hipotēzēm un universitāšu centru koncepcijām. Literatūrā tika salīdzināta farmakoterapija un dažādas lokalizācijas (septālas, labā kambara izsviedes trakta, biventrikulārās (CRT)) kambaru stimulācijas, taču ļoti reti sastopami dažādu stimulācijas metožu salīdzinājumi [30, 35].

CRT izmantošana permanentas AFib slimniekiem, salīdzinot ar farmakoterapiju un pretstatot grupas ar kombinētu pieeju – farmakoterapija ar CRT vai tikai farmakoterapija (ar agresīvu vai mazāk agresīvu farmakoterapiju) – pēc *Gasparini* un *Khadjooi* [22, 23, 24] datiem apliecināja, ka reāli CRT ieguvumi (hemodinamiski, remodelāciju mazinoši) ir tikai tad, ja stimulācijas biežums pārsniedz 85%, tajā pašā laikā *Gasparini* un *Auriccio* multicentra pētījums MILOS apliecināja, ka CRT ar agresīvu, hemodinamiku ietekmējošu frekvences kontroli nav pārāka par mērenu farmakoterapiju frekvences kontroli, ko apliecina arī *I. van Gelder* (RACE II) 2010. gadā [39]. Veidojas pretruna, kurā "pazūd" pacienti ar mērenu sistolisko disfunkciju, kuri dažādos parametros neatbilst vadlīniju ierobežojumiem [30, 31].

OPSITE pētījums "*Ablate and pace*" pieejā apliecināja būtiskus ieguvumus, samazinot pacientu simptomātiku un funkcionālo stāvokli bez ievērojamas atšķirības starp labā un kreisā kambara stimulāciju, taču šiem pacientiem bija saglabāta kreisā kambara sistoliskā funkcija [30, 32]. PAVE pētījums apliecināja "*Ablate and pace*" un CRT ieguvumus pacientiem ar KKIF ≤ 45% un / vai SM III pēc NYHA klasifikācijas, taču kā galveno trūkumu PAVE pētījumā minēta fokusēšanās tikai uz ehokardiogrāfijas (EHO KG) parametru pārmaiņām. Literatūrā nav datu par salīdzinošu analīzi, izmantojot gan remodelācijas parametrus (kā REVERSE, *C. Linde* un līdzautori, klasiskais CRT pētījums par agrīnu efektivitāti pacientiem ar mērenu SM), gan bioķīmiskos marķierus [31]. Daļa neliela apjoma pētījumu analizē akūtus rezultātus (6–12 mēnešu laikā) [34]. AVERT-AF (*Atrio-Ventricular Junction Ablation Followed by Resynchronization Therapy in patients with CHF and AF*) un *An-Art* pētījums (*AV node ablation in CRT*) [35, 36] vairāk pievērsušies pacientu funkcionālā stāvokļa analīzei salīdzinājumā ar farmakoterapiju, tādējādi joprojām paliek neizskaidrotas plašāka spektra pārmaiņas problemātiskajā pacientu grupā, kura neatbilst klasiskajām, vadlīnijās aprakstītajām CRT indikācijām, bet kurai ir potenciāli augsts smagas SM attīstības risks turpmākajā slimības gaitā bez adekvātas ārstēšanas [37].

---

[2] EHRA – European Heart Rhythm Association.

[3] NYHA – New York Heart Association.

[4] ECAS – European Cardiac Arrhythmia Society.

Nozīmīga ir natriurētiskā peptīda (BNP) kā biomarķiera loma hroniskas sirds mazspējas gadījumā. Visās četrās sirds mazspējas stadijās (pēc ASV Hroniskās sirds mazspējas klasifikācijas 2008, *Hearst, et al.*), no A līdz D, plazmas BNP vai NT-Pre-BNP nodrošina prognostisku informāciju. Val-HeFT testa apakšpētījumā noteikts, ka pacientiem, kuru plazmas BNP koncentrācija ir augšējā ceturksnī (≥ 238 pg/ml), ir daudz augstāks letalitātes risks tuvējo 2 gadu laikā nekā pacientiem, kuru plazmas BNP koncentrācija ir zemākajā ceturksnī (≤ 41 pg/ml) (32,4% pret 9,7%). Ja pacientu hospitalizē ar sirds mazspējas diagnozi un pirms izrakstīšanās nosaka plazmas BNP, tad var paredzēt letalitātes vai atkārtotas hospitalizācijas risku. Metaanalīzēs no 19 pētījumiem, kuros tika lietots plazmas BNP, lai novērtētu letalitātes risku vai kardiovaskulārās sistēmas klīnisku pasliktināšanos pacientiem ar sirds mazspēju, noskaidrojās, ka BNP palielināšanās par katriem 100 pg/ml ir saistīta par 35% augstāku nāves relatīvo risku. Turklāt plazmas BNP ir labāks prognozes noteicējs nekā tradicionālie riska faktori – kā sirds mazspējas funkcionālās klases pēc NYHA klasifikācijas un kreisā kambara izsviedes frakcija [3, 38].

Darba mērķis

Darba mērķis ir salīdzināt sirds resinhronizācijas terapijas (CRT) efektivitāti un augstu septālas lokalizācijas labā kambara elektrokardiostimulāciju pacientiem ar permanentu AFib, mērenu sirds mazspēju, mērenu kreisā kambara sistolisko disfunkciju pēc AVS katetrablācijas ilgākā laika posmā.

Darba uzdevumi

1. Salīdzināt procedūras ietekmi uz simptomātiku, lietojot dažādas elektrokardiostimulācijas elektrodu lokalizācijas un metodiku 24 mēnešu laikā.
2. Salīdzināt dažādu elektrostimulāciju pieeju efektivitāti uz kreisā kambara funkcionālo stāvokli ilgstošā laika periodā.
3. Salīdzināt dažādu elektrostimulāciju pieeju ietekmi uz sirds dobumu izmēriem ilgstošā laika periodā.
4. Salīdzināt dažādu pieeju ietekmi uz sirds mazspējas bioloģiskajiem marķieriem (BNP).
5. Salīdzināt dažādu pieeju ietekmi uz sirds elektrisko sinhronitāti.

Datu statistiskā apstrāde

Novērojumu un mērījumu datu statistiskai apstrādei pakļāva pacientu pamatgrupas, tās sadalot apakšgrupās: A, B un C grupā (katrā 30 pacientu). Tādējādi pētījumā atsevišķi analizēja trīs izlases, kuras veidoja pētāmās un salīdzināmās pētāmās grupas (A, B, C). Grupām bija vienojošās pazīmes (piemēram, permanenta ātriju fibrilācija, mērena sistoliska disfunkcija, sirds dobumu palielinājums, AVS katetrablācija) un atšķirīgas pazīmes – ārstēšanas metodika (biventrikulāra, septāla vai labā kambara galotnes elektrostimulācija). A un B grupa tika analizēta retrospektīvi pret C grupas datiem.

Grupu raksturošanai lietoja vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes. Atkarībā no variantu veida, aprēķināja centrālās tendences rādītājus (vidējo aritmētisko, mediānu, modu) un izkliedes rādītājus (dispersiju, standartnovirzi un standartkļūdu, variācijas koeficientu, normēto novirzi, asimetrijas un ekscesa rādītājus). Lai pētījuma rezultātus varētu vispārināt mērķa populācijai, aprēķināti arī reprezentācijas rādītāji (standartkļūdas un ticamības intervāli).

Datu statistiskā analīze veikta, izmantojot vairākas datorprogrammas: *SPSS for Windows 12.0* (firma *SPSS Ldc.*, ASV), *Microsoft Excel 8.0*, *EpiInfo 2001* apašprogrammu *StatCalc* un D. Altmana izstrādāto datorprogrammu ticamības intervālu analīzei CIA (sērijas Nr. CYK216C).

Materiāls un metodes

Pētījumā kopumā tika analizēti 90 pacienti, kuri tika sadalīti 3 grupās, katrā – 30 pacientu. No 1997. gada sākuma līdz šīm brīdim Latvijas Kardioloģijas centra 11. nodaļā 146 pacientiem tikusi veikta

atrioventrikulāra savienojuma radiofrekventā katetrablācija (RFKA) ar pastāvīga EKS (106 pacienti) un CRT (46 pacienti) implantāciju. No tiem tika izvēlēti 90 pacienti ar dažādām pastāvīga EKS kambaru elektrodu lokalizācijām, kā arī pacienti ar CRT implantāciju (salīdzinošie grupu dati atainoti 1. tabulā).

1. tabula. Pacientu grupu salīdzinošie demogrāfiskie un anamnēzes dati.
Demographic and anamnestic data of patient groups.

Demogrāfiskie un anamnēzes dati	A grupa (biventrikulārs elektrodu novietojums)	B grupa (septālā kambaru elektroda lokalizācija)	C grupa (retrospektīva analīze)	p
Vecums (gadi)	68 ± 8	67 ± 10	67 ± 12	ns
Dzimums:				
• sievietes (%)	45	48	44	ns
• vīrieši (%)	55	52	56	ns
Anamnēze – kardiovaskulārās sistēmas slimības, kopā	30	30	29	ns
Arteriālā hipertensija	23	22	24	ns
Koronāra sirds slimība	13	12	13	ns
Anamnēzē akūts koronārs sindroms	6	5	4	ns
Pārciests miokarda infarkts:				
• pirms 1 gada	2	0	1	ns
• līdz 3 gadiem	3	2	1	ns
• pirms vairāk nekā 3 gadiem	1	3	2	ns
Veikta revaskularizācija	5	5	3	ns
Cukura diabēts	6	5	5	ns
Nieru patoloģija	3	3	2	ns
Sirds vārstuļu slimības	5	3	4	ns
Sirds vārstuļu protezēšana:	4	3	4	ns
• ar plaušu vēnu izolāciju	2	1	1	ns
• bez plaušu vēnu izolācijas	2	2	3	ns
Vairogdziedzera slimība,	4	3	4	ns
t. sk. amiodarona inducēta	1	1	1	ns
Dislipidēmija:	8	6	8	ns
• koriģēta	3	3	2	ns
• nekoriģēta	5	3	6	ns
Metabolais sindroms	2	3	2	ns
HSM pēc NYHA klasifikācijas:				
• I	0	0	0	ns
• II	13	14	16	ns
• III	17	16	14	ns
• IV	0	0	0	ns

ns – nav statistiski ticami ($p > 0,05$).

Pacienti tika sadalīti 3 grupās:

1) A grupa: 30 pacienti ar CRT implantāciju;
2) B grupa: 30 pacienti ar pastāvīgu VVIR tipa EKS ar elektrodu kambaru starpsienas stimulācijai;
3) C grupa: 30 pacienti ar pastāvīgu VVIR tipa EKS ar labā kambara galotnes stimulāciju.

C grupa tika piesaistīta retrospektīvai analīzei, jo kopš 2005. gada P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Kardioloģijas centra Aritmoloģijas nodaļā labā kambara stimulācija pacientiem ar AVS katetrablāciju vairs netiek lietota.

Iekļaušanas kritēriji:

1) permanenta, farmakoloģiski nekontrolējama AFib ar izteiktu subjektīvo simptomātiku;
2) QRS intervāls EKG vidēji 100 ± 20 m/sek, nepārsniedzot 120 m/sek;
3) kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) 43 ± 7%;
4) EHO KG dati par palielinātu kreisā kambara (KK) beigu diastolisko tilpumu > 55 mm;
5) II–III sirds mazspējas funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas.

Visi pacienti tika anketēti, izmantojot centrā izstrādāto CRT (invazīvo aritmoloģijas procedūru anketu un dzīves kvalitātes anketu SF-36 latviešu vai krievu valodā pēc pacienta izvēles). Visi pacienti tika iepazīstināti ar procedūras metodiku un apjomu, iespējamiem sarežģījumiem un risku. Piekrišanas gadījumā pacienti parakstīja speciālu piekrišanas veidlapu, kura akceptēta lietošanai P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā.

Parametrus, kuri tika noteikti visiem pacientiem, sk. 2. tabulā (C grupas pacientiem salīdzināmos parametrus ieguva, pamatojoties uz iepriekš veikto procedūru datu bāzēm).

2. tabula. Izmeklējumi, lietotā farmakoterapija un nosakāmie parametri.
Investigations, pharmacotherapy and diagnostical measurements.

HSM pēc NYHA I, II, III, IV	EKG parametri	Farmakoterapija	EHO KG parametri
HSM pēc ABCD skalas 6 min iešanas tests B tipa N-urētiskais peptīds AFib anamnēze AFib anamnēze, kopā Permanenta AFib ilgums Anamnēzē elektriskās kardioversijas	Vidējā frekvence miera EKG QRS platums Holtera monitorēšana: • vidējā diennakts frekvence • vidējā dienas frekvence • vidējā nakts frekvence Maksimālais R-R intervāls	Aspirīns Varfarīns Beta adrenoblokatori: • mērenas devas • augstas devas Kalcija kanālu blokatori – nedihidropiridīni Digoksīns ACEi/ARB Diurētiskie līdzekļi: • cilpas diurētiskie • tiazīdi Aldosterona antagonisti Statīni Metabolā terapija	EDD ESD KK IF Kreisā ātrija tilpums KK tilpums Dissinhronija (msek, %) vai vidējā vērtība

A un B grupas pacientiem tika noteikti natriurētiskā peptīda rādītāji, ko diemžēl nebija iespējams noteikt C grupai, jo tajā laikā šo analīzi slimnīcā vēl neveica.

Procedūras veikšanas metodoloģija grupām bija atšķirīga, ko pamatoja ar izmainītu koncepciju, kas vispirms balstījās uz pacienta drošību. Līdz 2004. gadam procedūru norises secība bija šāda:

1) pacientam ar transvenozi tika ievadīti divi elektrodi:
   viens pagaidu elektrokardiostimulācijas elektrods, lai nodrošinātu adekvātu sirdsdarbības frekvenci laikā no AVS ablācijas līdz pastāvīgā EKS implantācijai;
   otrs – katetrablācijas elektrods, kurš vienlaikus kalpoja kā elektrods elektrofizioloģisko pazīmju atpazīšanai sirds dobumos;
2) pēc sekmīgas AVS katetrablācijas pacients tika nogādāts uz EKS implantāciju zāli, kur viņam implantēja pastāvīgo EKS. Kopumā procedūra ilga apmēram trīs stundas ar pacienta, kura sirds ritmu vada pagaidu elektrokardiostimulators, transportēšanu.

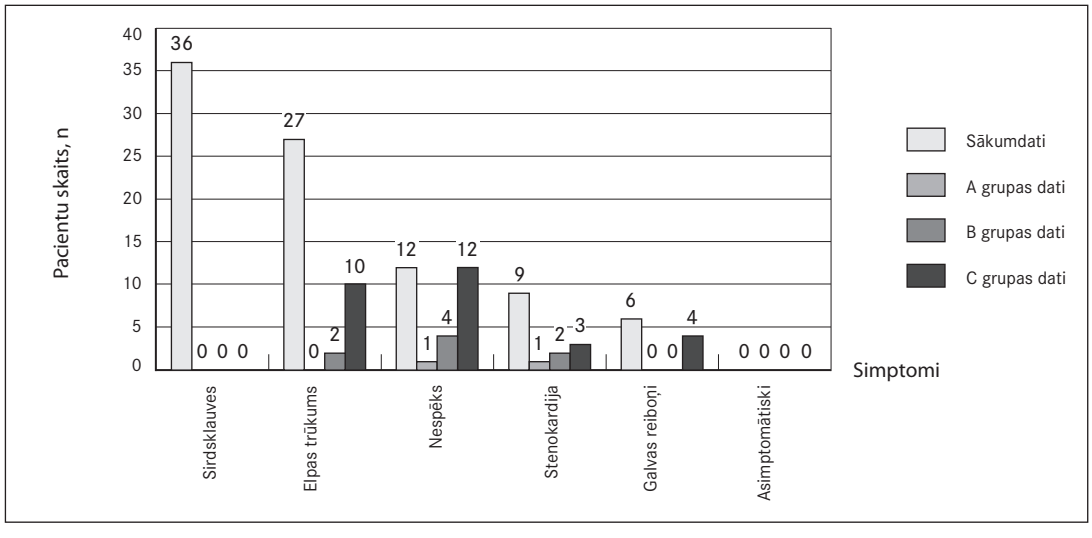
Kopš 2004. gada metodika ir mainījusies.

1. Pacientu hospitalizē pastāvīgā EKS (biventrikulāras vai septālas lokalizācijas) implantācijai. Veic implantāciju, palielina AV mezgla vadīšanu ietekmējošo farmakoloģisko līdzekļu devas un pacientu izraksta no stacionāra.
2. Pēc 30 dienām veic atkārtotu kontroli. Ja saglabājas tahisistoliska, simptomātiska AFib un sistoliskā funkcija ir neizmainīta, ja EKS darbība netuvinās 85–90% diennaktī, tad pacientu hospitalizē atkārtoti. Tajā pašā dienā, iepriekš veicot nepieciešamās pārbaudes, veic AVS katetrablāciju ar vienu punkciju un vienu elektrodu. Procedūras vidējais ilgums ir 30–45 minūtes, ieskaitot kontroles laiku pēc ablācijas. Nākamajā dienā pacients pēc EKS pārprogrammēšanas tiek izrakstīts no stacionāra.

Rezultāti

Salīdzinot grupas, novērojām, ka, analizējot simptomātiku, pirms procedūras visi pacienti kā vienu no galvenajiem simptomiem minēja sirdsklauves. Pēc simptomu smaguma sirdsklauves kā pirmo minēja 36 pacienti no 90. Simptomātikas sadalījums atainots 1. attēlā.

1. attēls. Simptomi pirms un pēc procedūras. Novērojuma ilgums – 24 mēneši.
Patients' symptoms before and after procedures. Duration of follow-up – 24 months.

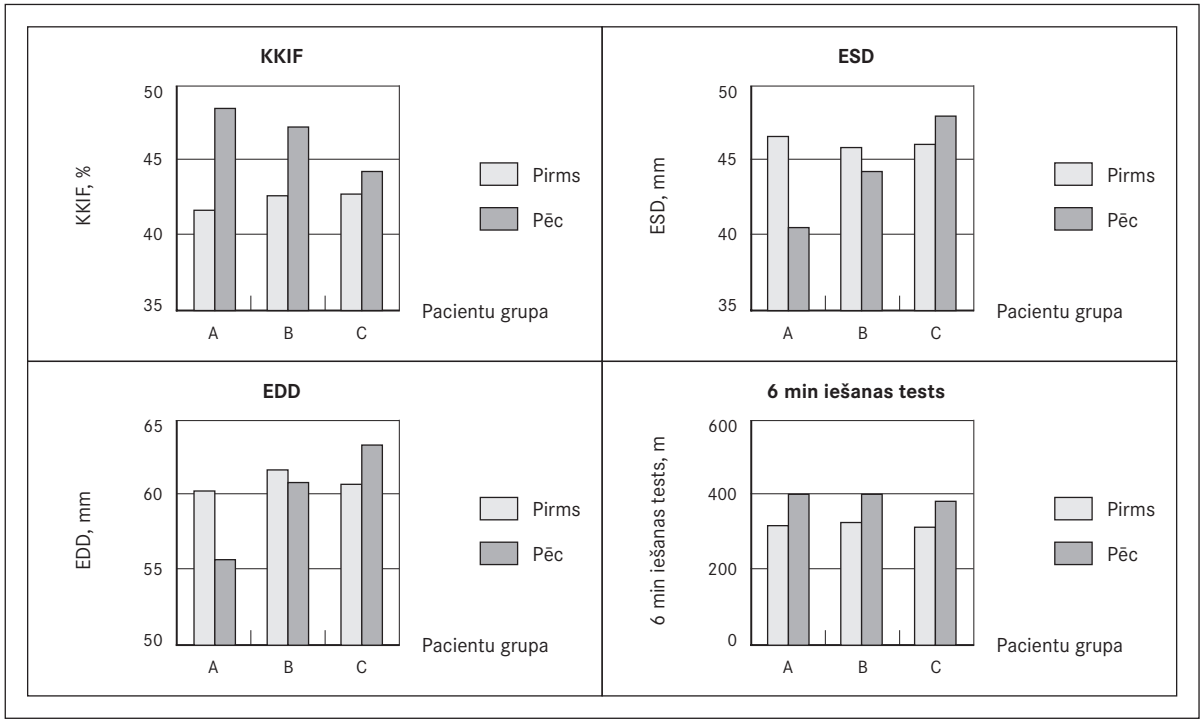


Kā nākamo biežāk traucējošo simptomu pacienti minēja elpas trūkumu, tad nespēku un koronāras sūdzības, taču summāri visbiežāk sastopamā kombinācija bija sirdsklauves, elpas trūkums un stenokardiskas sāpes, kas vēlreiz apliecināja AFib saistību ar SM un traucētu perfūziju. Pēc procedūras praktiski asimptomātiski vidējā 24 mēnešu laikā bija tikai A grupas pacienti, relatīvi stabilāk jutās B grupa, taču sirds mazspējas simptomātika joprojām bija daļai C grupas pacientu. Interesanti, ka šie dati attiecināmi uz pacientiem ar mēreni traucētu sistolisko funkciju un pārmaiņām divu gadu laikā.

Būtisku apliecinājumu metožu efektivitātei gan kopumā, gan katrai metodei atsevišķi sniedz dažādu parametru salīdzinājums dinamikā. 2. attēls ataino kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF), kreisā kambara beigu diastoliskā / sistoliskā diametra (pēc EHO KG datiem ESD no *end systolic diameter* un *end diastolic diameter*) un 6 minūšu iešanas testa pārmaiņas 12 mēnešus pēc procedūras. Ievērojamākās pārmaiņas bija A grupā, taču pozitīva dinamika fiksēta arī B grupai. Sirds dobumu izmēri samazinājās gan A, gan B grupā, taču ievērojamāk A grupai, turpretim C grupā (retrospektīvā analīze) tiem bija vērojama tendence pieaugt. Salīdzinot KKIF pārmaiņu dinamiku (sk. 3. un 4. att.), redzams, ka A grupas priekšrocības nerodas uzreiz, bet tikai ilgākā laika posmā, ko pierādīt bija viens no mūsu pētījuma galvenajiem uzdevumiem.

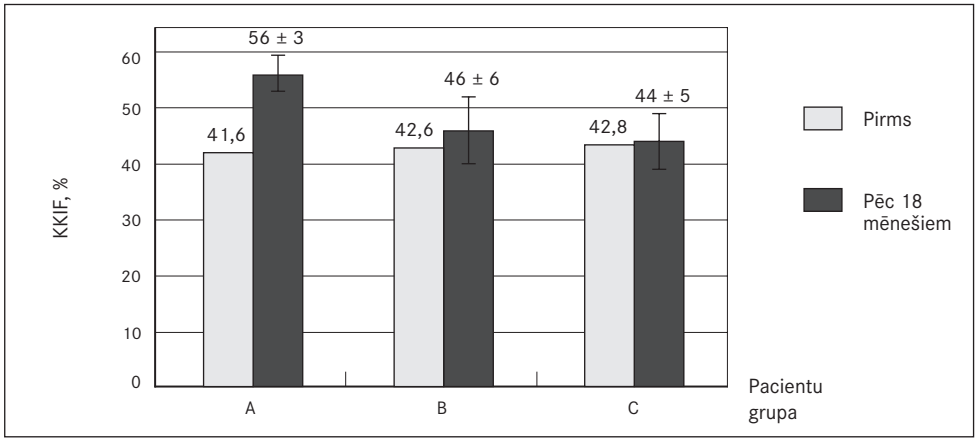
2. attēls. Pārmaiņas kreisā kambara izsviedes frakcijas rādītājos, kreisā kambara beigu sistoliskajā un diastoliskajā izmērā un 6 minūšu iešanas testa datos pēc 12 mēnešiem.

Changes in left ventricular ejection fraction, left ventricular end systolic diameter and end diastolic diameter, and 6 min walking test result after 12 month follow-up.



3. attēls. Pārmaiņas kreisā kambara izsviedes frakcijas rādītājos pēc 18 mēnešiem: datu salīdzinājums A, B un C pacientu grupai.*

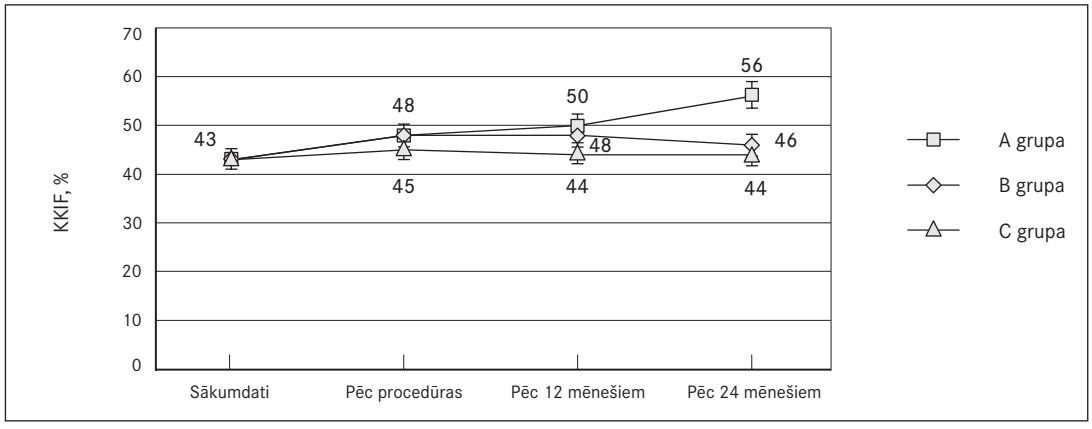
Changes in left ventricular ejection fraction after 18 months and comparison between groups A, B and C.



* $p < 0,05$ starp A un B.
$p < 0,05$ starp A un C.
p = ns starp B un C.

4. attēls. Pārmaiņas kreisā kambara izsviedes frakcijas rādītājos pēc 24 mēnešiem un datu salīdzinājums A, B un C pacientu grupai.* Statistiski ticama starpība novērojama tikai starp A grupu un pārējām grupām, bet ilgtermiņā nenovēro uzlabošanos B grupā.

Changes in left ventricular ejection fraction after 24 months and comparison between groups A, B and C. Statistically significant difference was observed only between group A and other groups, but in long term no significant improvement was noted in group B.

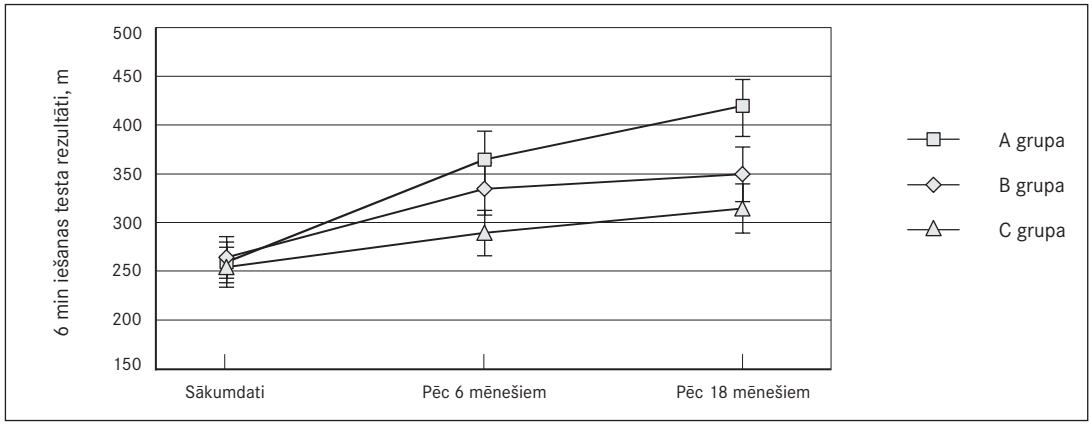


* p < 0,05.

Līdzīgas pārmaiņas attiecināmas uz 6 minūšu iešanas testa rezultātiem (sk. 5. att.). Salīdzinot A un B grupu, funkcionālā kapacitāte pacientiem pēc CRT un AVS ablācijas tomēr ar laiku uzlabojas vairāk, kas apliecina abu kreisā kambara sienu sinhronitātes uzlabošanos un biventrikulārās stimulācijas ieguvumus, kā arī slodzes toleranci. Arī C grupā ir ieguvumi, taču tie atšķiras no datiem gan A, gan B grupā.

5. attēls. Pārmaiņas 6 minūšu iešanas testa datos 18 mēnešu novērojuma laikā A, B un C grupai.*

Changes in 6 min walking test results after 18 month follow-up between groups A, B and C.

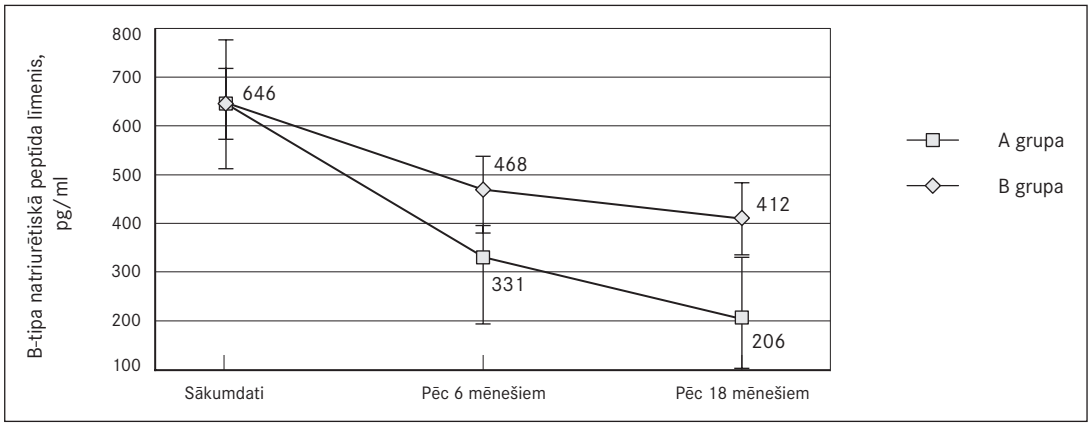


* p < 0,05.

Diemžēl nereti nākas sastapties ar iegūto datu interpretācijas problēmām, jo nav iespējams tos pilnībā objektivizēt. Gan NYHA klašu vērtējums, gan 6 minūšu iešanas tests, nemaz nerunājot par dzīves kvalitātes kritērijiem, ir pakļauti subjektīvisma elementiem un ir atkarīgi no pacienta izglītības līmeņa, sociālās vides, psihosomatiskā stāvokļa, paralēli lietojamiem medikamentiem (trankvilizatoriem, antidepresantiem) un to blaknēm (piemēram, beta blokatoru prodepresīvie efekti daļai pacientu). Šos faktorus ļauj izslēgt un situāciju objektīvi izvērtēt bioķīmiskie sirds mazspējas marķieri (BNP), savukārt QRS intervāla pārmaiņas ļauj objektivizēt ventrikulārās vadīšanas sinhronitāti. 6. attēlā atainotas natriurētiskā peptīda parametru pārmaiņas A un B grupā, savukārt 7. attēlā redzamas QRS pārmaiņas A, B un C grupai.

6. attēls. Pārmaiņas BNP mērījumos 12 mēnešu kontroles periodā. Statistiski ticama starpība novērojama A un B grupai.*

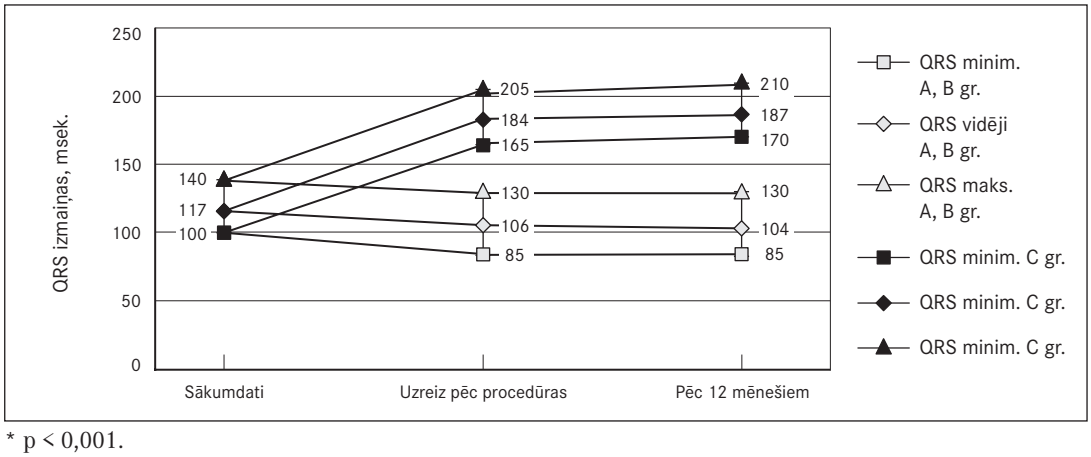
Changes in BNP measurement after 12 month follow-up. Statistically significant difference was observed between group A and group B.



* p < 0,05.

7. attēls. Pārmaiņas QRS platumā A, B un C grupā tūlīt pēc procedūras un 12 mēnešus vēlāk. Statistiski ticama starpība novērojama starp A, B un C grupu.*

Changes in QRS among groups A, B and C immediately after procedures and after 12 months. Statistically significant difference was observed between groups A, B and group C.



* p < 0,001.

Jau pēc 6 mēnešiem BNP dati (norma BNP < 100 pg/ml, novirzes, kurām jāpievērš uzmanība, sākas no > 166 pg/ml) A un B grupā ievērojami atšķiras, pēc 12 mēnešiem specifiskais SM marķieris parāda pārliecinošu uzlabošanos A grupas pacientiem. QRS pārmaiņas ir starptautiskajās vadlīnijās pieminēts riska marķieris, ir tieša korelācija starp QRS platumu un mirstības risku. Samazinot dissinhroniju, A un B grupas pacientiem QRS intervāls ir būtiski mazāks, līdz ar to dissinhronija ir ievērojami samazināta.

Procedūru novērtēšanai allaž nepieciešama fiksēto komplikāciju novērtēšana. Tas nebija darba uzdevums, taču jebkuras manipulācijas efektivitātes izvērtēšanā sarežģījumi un drošība ir ļoti būtiski. Mirstības nebija, bet ir reģistrēti daži sarežģījumi agrīnajā posmā, kurš tika analizēts retrogrādi. Jāatzīmē, ka komplikācijas bija pacientiem, kuriem izmantoja iepriekšējo metodiku. Pēc pārejas uz divetapu metodi dzīvībai bīstamās komplikācijas Kardioloģijas centrā, veicot AVS katetrablācijas, nav novērotas (sk. 3. tab.).

3. tabula. Komplikāciju salīdzinājums.
Comparison of complications.

Komplikācijas	A grupa	B grupa	C grupa
Nāve procedūras laikā	0	0	0
Mirstība 24 h laikā pēc procedūras	0	0	0
Kambaru aritmijas procedūras laikā	0	0	3
Sirds dobumu perforācija ar tamponādi	0	1	1
Trombembolija	0	0	1
Elektrodu dislokācija	0	1	2
Periprocedurāls miokarda infarkts	0	0	0

Diskusija

Lai izvērtētu metožu efektivitāti, vispirms jāsalīdzina ieguvumi un potenciālie zaudējumi, kā arī atšķirīgais visām trijām grupām. Pamatojoties uz pacientu grupu sākotnējiem datiem, visām trim (A, B un C) grupām ir kopējie ieguvumi:

1) pacienti, kuriem bija izteikta simptomātika (sirdsklauves, elpas trūkums, koronāras sāpes), atzīmē kopējo efektu – vairs nav sirdsklauvju simptomu;
2) pamatojoties uz aptauju datiem, šiem pacientiem mazinās nepieciešamība lielās devās lietot hemodinamiku ietekmējošus medikamentus;
3) mazinās potenciālo blakņu risks no bradikardizējošo medikamentu lielu devu lietošanas.

Kopējie zaudējumi:

1) RFKA metode nosaka, ka vajadzīga pastāvīga kardiostimulatora implantācija, kas daļai pacientu var radīt psiholoģisku diskomfortu;
2) RFKA metodei ir vairākas būtiskas priekšrocības pret frekvences kontroli ar farmakoterapiju, taču tā neatceļ farmakoterapijas lietošanu vispār, tai skaitā antikoagulantus;
3) daļa pacientu ir nosacīti atkarīgi no stimulatora, lai gan saglabājas III līmeņa vadītājšūnu ritms ap 35–40 × minūtē;
4) RFKA metodes piemērošana gados jaunākiem pacientiem var radīt ne tikai psiholoģiskas problēmas, bet arī sarežģījumus darbavietās. Apgalvojums balstīts uz dažām epizodēm novērojuma laikā, kaut gan pēdējo gadu laikā, ņemot vērā intensīvo izglītošanas darbu un daudzās publikācijas medicīniskajā presē, šie jautājumi vairs nav īpaši aktuāli;
5) potenciālais komplikāciju risks. EKS implantācijas un AVS RFKA ir vienas no vismazāk komplikācijas radošajām procedūrām aritmoloģijā ar vislielāko veiksmīgo manipulāciju skaitu (gandrīz 100% pēc literatūras datiem), taču potenciālais risks tomēr ir;
6) salīdzinot pacientu grupas, kuriem KK funkcija bija saglabāta (retrospektīvie un literatūras dati), ieguvums galvenokārt bija tīri simptomātisks, kas var tikt dažādi traktēts, ja raugās no objektīvo izmeklējumu viedokļa.

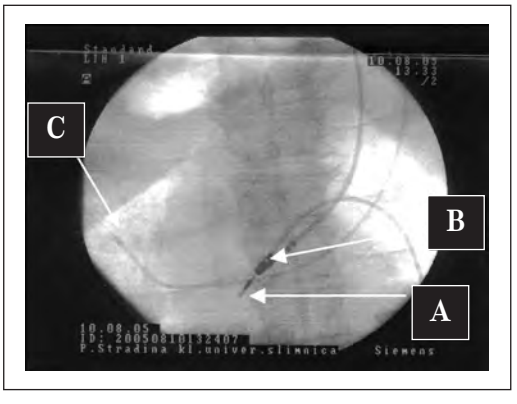
Salīdzinot dažādās metodes, vispirms atšķiras procedūru metodika. Ja C grupai un nelielai daļai B grupas pacientu abas procedūras – RFKA un EKS implantācija – tika veiktas nosacīti vienā etapā, tad A grupas pacientiem un lielākajai daļai B grupas pacientu to veica divos etapos. Ieguvumi no divu etapu procedūras:

1) iespēja neveikt RFKA 100% gadījumu, jo, ja pacientam pēc CRT / EKS implantācijas izdodas stabilizēt sirdsdarbības frekvenci ar farmakoterapiju, panākot 85–90% stimulāciju, tiek nodrošināta adekvāta frekvences kontrole bez AVS destrukcijas (jatrogēnas AV III pakāpes blokādes veidošanas), tiek saglabāta normāla AV vadīšana un pacients nav atkarīgs no stimulatora;

2) pēc CRT / EKS implantācijas elektrodi stabilizējas, 30 dienu laikā stimulācijas slieksnis ir pastāvīgs, to izkustināšana nav tik vienkārša, kā tas ir, veicot abus etapus vienā laikā;
3) CRT pacientiem ablācijas elektrods RFKA laikā neatrodas stimulācijas elektrodu tiešā tuvumā, tāpēc praktiski līdz 0 ir samazināta iespēja ar siltuma enerģiju (RFKA enerģiju) traucēt vadāmību tiešā elektroda tuvumā un radīt spontānu AV blokādi. Šī problēma rodas augstu septālās EKS elektroda lokalizācijas gadījumā (sk. 8. att.);
4) kopējais procedūru ilgums ir īsāks, hospitalizācijas ilgums būtiski neatšķiras, līdz ar to ir ekonomisks ieguvums, kas gan ir rēķināms katrā gadījumā individuāli;
5) līdz minimumam mazinās tādu komplikāciju risks kā sirds tamponāde, ko var izraisīt labā kambara sienas perforācija ar pagaidu EKS elektrodu, vai nu transportējot pacientu, vai elektrodu mijietekmes rezultātā, kā arī punkcijas vietu hematomu risks, jo divetapu pieejai otrajā etapā ir nepieciešama viena punkcija (tātad mazāk traumatiska), bet šie pacienti visi ir ar augstu CHADS2 risku un lieto antikoagulantus.

8. attēls. Labā kambara stimulācija – stimulācijas elektroda novietojums augstu septālā pozīcijā:
A – kambara elektrostimulācijas elektrods, lokalizēts augstu septālā pozīcijā; B – katetrablācijas elektrods; C – pagaidu elektrokardiostimulācijas elektrods labā kambara galotnē.
(Rentgenogrāfijas attēls no P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas datu bāzes.)

A – ventricular pacemaker lead located in high-septalposition, B – ablation electrode, C – temporary pacing lead in apex.
(X-ray image from P. Stradins Clinical University hospital data base.)



Atsevišķi jāanalizē pārmaiņas A, B un C grupā, ja palūkojas uz EHO KG atradni. Sākotnēji visās trijās grupās KKIF uzlabojās, turklāt bez būtiskas atšķirības – B un C grupā pārmaiņas bija identiskas, taču ar laiku (pēc 12 mēnešiem) parādījās šķirtne, kas nosliecās uz statistiski ticamu ($p < 0,05$) uzlabošanos A grupā, turpretim B grupā rezultāti pēc agrīnās uzlabošanās sāka pasliktināties un tuvoties C grupas datiem. Atradne korelē ar literatūras datiem, kuros ir norādes par akūtu efektu pēc "*Ablate and pace*" pieejas praktiski visiem tahisistoliskas AFib slimniekiem. Reducējot tahisistoliju un stabilizējot diastoles laiku, uzlabojas sirds pildīšanās, pieaug sistoliskais un minūtes tilpums. Balstoties uz fizioloģijas principiem (Frenka-Starlinga likums), uzlabojas kontraktilitāte, taču ilgtermiņā rodas sekas TIKMP, kura raksturo patofizioloģiskās pārmaiņas ilgstošai, permanentai tahisistoliskai AFib. Mazāk šīs pārmaiņas raksturīgas pacientiem ar saglabātu sistolisko funkciju, kuriem arī standarta vienelektroda pieeja ar "*Ablate and pace*" spēj sniegt ievērojamu uzlabošanos ilgākā laika posmā.

Līdz šim literatūrā ir aplūkoti un pretstatīti vai nu farmakoterapija pret "*Ablate and pace*" ilgtermiņā, vai labā kambara galotnes stimulācija pret kreisā kambara jeb biventrikulārā stimulācija īsā laika periodā (līdz 6 mēnešiem), tāpēc mūsu darbs ļauj apstiprināt jau vairākos kongresos izskanējušās tēzes par biventrikulāro stimulāciju kā izvēles metodi jebkuras sistoliskās funkcijas slimniekiem, kuriem plānota "*Ablate and pace*" ārstēšanas taktika. Šos datus palīdz objektivizēt gan QRS intervāls kā dissinhronijas marķieris, gan natriurētiskā peptīda līmenis, kurš pārliecinoši apstiprina CRT pārsvaru un priekšrocības, izvēloties "*Ablate and pace*" pieeju.

Secinājumi

1. Sirds resinhronizācijas tehnika un augstas septālas lokalizācijas kambaru stimulācija salīdzinājumā ar labā kambara galotnes stimulāciju ir daudz fizioloģiskākas sirdsdarbības frekvences stabilizācijas metodes pacientiem ar AFib un sirds mazspēju pēc AVS katetrablācijas.
2. Sirds resinhronizācijas metode ne tikai uzlabo kreisā kambara funkciju, bet arī veicina atgriezeniskās remodelācijas procesu, kam ir būtiska nozīme ilgtermiņa sirds mazspējas ārstēšanā.
3. Gan resinhronizācija, gan augstu septālā kambaru stimulācija ir droša un efektīva metode, veicina pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanos un samazina sirds mazspējas attīstību.
4. Sirds resinhronizācijas metode ir pārāka par citām šobrīd zināmām pastāvīgās elektrokardiostimulācijas metodēm, ja ilgtermiņā ir nepieciešama pastāvīga kambaru stimulācija.
5. "*Ablate and pace*" stratēģija ir lietojama pacientiem ar permanentu AFib, ja sirdsdarbības frekvenci neizdodas kontrolēt ar medikamentiem. Tā neaizvieto medikamentus, bet nepieciešamības gadījumā tos papildina.

Comparison of Different Ventricular Pacing Sites for Patients with Heart Failure and Atrial Fibrillation After Radiofrequency Catheter Ablation

Abstract

The aim of the study was to compare the effectiveness of different pacing locations and methodology for patients that have had catheter ablation of atrioventricular junction (AVJ) because of chronic, pharmacologically uncontrollable atrial fibrillation (AF). There still is discussion in international literature about the optimum choice of pacing methodology for patients which besides AF also suffer from moderate left ventricular dysfunction (LVD).

Method. We analyzed the data from 90 patients in total. The inclusion criteria were: chronic, pharmacologically uncontrollable AF, mean QRS interval in ECG 100 ± 20 ms, not exceeding 120 ms, left ventricular ejection fraction (LVEF) 43 ± 7%, echocardiography data suggesting increased left ventricular (LV) diastolic volume, heart failure class II–III according to NYHA. All patients had undergone catheter ablation of AVJ with radiofrequency energy. Comparison groups consisted of patients which had undergone cardiac resynchronization therapy (CRT) (group A, 30 pts) and ventricular septal pacing (VSP) (group B, 30 pts). These data were compared with the results of previous (1997–2000) ablations in which apical ventricular pacing was performed (group C, 30 pts). All patients had undergone echocardiography. LV function and LVEF was established before and after the procedure as well as 3, 6 and 12 months after the treatment. The quality of life survey with SF-36 scale, the 6-minute walk test was conducted and for patients of group A and group B the levels of brain natriuretic peptide (BNP) were established.

Results. As regarding the palpitation symptoms, patients from all three groups noted a substantial improvement already during the first days. Intraoperative measurements of pacing threshold increased in group A and group B, 1.8 ± 0.6 V with septal pacing, but stabilised after 4 hours at 1.1 ± 0.3 V. LVEF increased faster in groups A and B, reaching 48 ± 6% compared with group C (45 ± 5%). However, after 6 and 12 months there was a difference between group A and group B: in group A LVEF was 56 ± 3%, in group B – 46 ± 6%, which differed from results in group C – 44 ± 5% ($p < 0.05$). QRS interval remained within 110 ± 20 ms for group A and group B, whereas in group C it was 180 ± 30 ms ($p < 0.001$). After 12 months, in group A LV diastolic volume decreased, remained constant in group B, and increased in group C. The data of exercise tolerance and quality of life changed after 6 months among all 3 groups and after 12 months we observed a substantial difference between group A and group C ($p < 0.05$), it was less pronounced between group B and group C and between group A and group B ($p > 0.05$). The level of BNP after 6 months decreased more than twofold in group A, however, the decrease in group B was observed only in a selective part of patients.

Conclusions. The techniques of CRT and VST in comparison with apical right ventricular pacing are more physiological methods for rhythm stabilization for patients with AF and heart failure after catheter ablation of AVJ. The CRT method not only improves the function of the left ventricle but also promotes the process of reversible remodelation, which is of major significance in long-term treatment of heart failure. Both CRT and VSP are safe and efficient methods, which promote improvement in quality of life and decrease the development of heart failure.

Literatūra

1. Fuster V., Rydén L. E., Cannom D. S., et al. ACC / AHA / ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // Circulation 2006; 114: e257–e354 (Erratum, Circulation, 2007; 116(6): e138).
2. Burstein B., Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation // J Am Coll Cardiol, 2008; 51: 802–809.
3. Jirgensons J., Kalējs O. Aritmijas // Klīniskā medicīna / Red. Lejnieks A. – Rīga: Nacionālais Apgāds, 2010.
4. Kalejs O., Nesterovičs N., Kamzola G., et al. The comparative effectiveness of different pacing methods for patients with heart failure and atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation // Cardiology, 2009; 113(S1): 67–68.
5. Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T., et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay // N Engl J Med, 2001; 344: 873–880.
6. Abraham W. T., Fisher W. G., Smith A. L., et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure // N Engl J Med, 2002; 346: 1845–1853.
7. Auricchio A., Stellbrink C., Sack S., et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay // J Am Coll Cardiol, 2002; 39: 2026–2033.
8. Bristow M. R., Saxon L. A., Boehmer J., et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure // N Engl J Med, 2004; 350: 2140–2150.
9. Cleland J. G. F., Daubert J. C., Erdmann E., et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure // N Engl J Med, 2005; 352: 1539–1549.
10. Swedberg K., Cleland J. G. F., Dargie H., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology // Eur Heart J, 2005; 26: 1115–1140.
11. Vardas P. E., Auricchio A., Blanc J. J., et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association // Eur Heart J, 2007; 28: 2256–2295.
12. Auricchio A., Metra M., Gasparini M., et al. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy // Am J Cardiol, 2007; 99: 232–238.
13. Epstein A. E., DiMarco J. P., Ellenbogen K. A., et al. ACC / AHA / HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines (Writing committee to revise the ACC / AHA / NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons // Circulation, 2008; 117: e350–408.
14. Steinberg J. S. Desperately seeking a randomized clinical trial of resynchronization therapy for patients with heart failure and atrial fibrillation // J Am Coll Cardiol, 2006; 48: 744–746.
15. Kamath G. S., Cotiga D., Koneru J. N., et al. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of non-responders following cardiac resynchronization therapy // J Am Coll Cardiol, 2009; 53: 1050–1055.
16. Ueng K. C., Tsai T. P., Tsai C. F., et al. Acute and long-term effects of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker in symptomatic patients with chronic lone atrial fibrillation and normal ventricular response // J Cardiovasc Electrophysiol, 2001; 12: 303–309.
17. Bardy G. H., Lee K. L., Mark D. B., et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // N Engl J Med, 2005; 352: 225–237.

18. Lau C. P., Jiang Z. Y., Tang M. O. Efficacy of ventricular rate stabilization by right ventricular pacing during atrial fibrillation // Pacing Clin Electrophysiol, 1998; 21: 542–248.
19. Simpson C. S., Yee R., Lee J. K., et al. Safety and feasibility of a novel rate-smoothed ventricular pacing algorithm for atrial fibrillation // Am Heart J, 2001; 142: 294–300.
20. Kerr A. J., Williams M. J. A., Stewart R. A. H. Ventricular rate and beat-to-beat variation of stroke volume in atrial fibrillation // Am J Cardiol, 2001; 87: 1116–1119.
21. Ciaramitaro C., Sgarito G., Solimene F., et al. Role of rate control and regularization through pacing in patients with chronic atrial fibrillation and preserved ventricular function: The VRR study // Pacing Clin Electrophysiol, 2006; 29: 866–874.
22. Gasparini M., Auricchio A., Regoli F., et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation // J Am Coll Cardiol, 2006; 48: 734–743.
23. Gasparini M., Auricchio A., Metra M., et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation // Eur Heart J, 2008; 29: 1644–1652.
24. Khadjooi K., Foley P. W., Chalil S., et al. Long-term effects of cardiac resynchronisation therapy in patients with atrial fibrillation // Heart, 2008; 94: 879–883.
25. Gasparini M., Regoli F. Cardiac resynchronisation therapy in patients with atrial fibrillation // Heart, 2009; 95: 83. Author reply: 83–84.
26. Brignole M., Menozzi C., Gianfranchi L., et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study // Circulation, 1998; 98: 953–960.
27. Natale A., Zimerman L., Tomassoni G., et al. AV node ablation and pacemaker implantation after withdrawal of effective rate-control medications for chronic atrial fibrillation: effect on quality of life and exercise performance // Pacing Clin Electrophysiol, 1999; 22: 1634–1639.
28. Leclercq C., Walker S., Linde C., et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation // Eur Heart J, 2002; 23: 1780–1787.
29. Linde C., Leclercq C., Rex S., et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUltisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study // J Am Coll Cardiol, 2002; 40: 111–118.
30. Brignole M., Gammage M., Puggioni E., et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation // Eur Heart J, 2005; 26: 712–722.
31. Doshi R. N., Daoud E. G., Fellows C., et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (The PAVE study) // J Cardiovasc Electrophysiol, 2005; 16: 1160–1165.
32. Garrigue S., Bordachar P., Reuter S., et al. Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a prospective hemodynamic study // Card Electrophysiol Rev, 2003; 7: 315–324.
33. Puggioni E., Brignole M., Gammage M., et al. Acute comparative effect of right and left ventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation // J Am Coll Cardiol, 2004; 43: 234–238.
34. Hay I., Melenovsky V., Fetics B. J., et al. Short-term effects of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation, and atrioventricular nodal block // Circulation, 2004; 110: 3404–3410.
35. Hamdan M. H., Freedman R. A., Gilbert E. M., et al. Atrioventricular junction ablation followed by resynchronization therapy in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation (AVERT–AF) study design // Pacing Clin Electrophysiol, 2006; 29: 1081–1088.
36. Sticherling C. Atrioventricular (AV) node ablation in cardiac resynchronization therapy // www.clinicaltrial.gov/ct2/results?term=Atrioventricular+%28AV%29+node+ablation+in+cardiac+resynchronization+therapy.
37. Koplan B. A., Kaplan A. J., Weiner S., et al. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? // J Am Coll Cardiol, 2009; 53: 361–362.
38. Di Angelantonio E., Chowdhury R., Sarwar N., et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies // Circulation, 2009; 120: 2177–2187.
39. Van Gelder I. C., Groenveld H. F., Crijns H. G. J. M., et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. RACE II trial // NEJM, 2010; 361: (10.1056/NEJMoa1001337).

Elektrokardiográfijas loma agrīnā dzīvību apdraudošo aritmiju atpazīšanā sportistiem 2010. gadā

Oskars Kalējs [1,2], *Viesturs Lāriņš* [3], *Kristīne Jubele* [1,2], *Pavels Šipačovs* [2,4], *Andris Rudzītis* [3], *Jānis Rimbenieks* [3], *Baiba Černovska* [3], *Aivars Lejnieks* [1,5]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija*
[2] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*
[3] *Latvijas Sporta pedagoģijas akadēmija*
[4] *Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte*
[5] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*

Kopsavilkums

Veidojot šo rakstu, autori kā galveno uzdevumu izvirzīja aplūkot standarta 12 novadījumu elektrokardiográfijas iespējas un lomu agrīnā dzīvību apdraudošo aritmiju riska atpazīšanā sportistiem, to pamatojot gan ar literatūras datiem, gan ar klīniskajiem piemēriem no prakses. Agrīna riska atpazīšana ir viens no medicīnas stūrakmeņiem. Diemžēl sporta medicīnā joprojām ir relatīvi augsta mirstība, turklāt tā pārsvarā skar gados jaunus cilvēkus. Sportistu mirstībai tiek pievērsta paaugstināta sabiedrības un plašsaziņas līdzekļu uzmanība. Sportisti nereti ir jauniešu elki, un ar jauniešu sporta aktivitātēm saistāmi bieži nāves gadījumi. Otrs aspekts saistīts ar faktu (pēc *Myerburg*), ka tikai 5% pēkšņas nāves gadījumu izdodas sekmīga atdzīvināšana, un tātad šī "otrā iespēja" 95% gadījumu vairs netiek dota. Uz pierādījumiem balstīti dati liecina, ka sportistu sekmīgas atdzīvināšanas rezultāti ir sliktāki nekā vispārējā tā paša vecuma un dzimuma populācijā.

Atslēgvārdi: elektrokardiográfija, sporta medicīna, aritmijas.

Regulāras sportiskas aktivitātes, raugoties no mediķu viedokļa, ir visnotaļ atbalstāmas, jo samazina kopējo kardiovaskulāro mirstību, uzlabo veselību kopumā, attālina novecošanās procesus un sekmē atveseļošanos pēc pārciestām slimībām [9, 10, 11, 12, 13, 14]. Fiziskās aktivitātes populācijā biežāk saistāmas ar gados jaunākiem cilvēkiem, un tieši šajā grupā (skolnieki, studenti un cilvēki, kuri ir jaunāki par 35 gadiem) ir sastopams augstākais t. s. "konkurences līmeņa sportistu" skaits. Tie ir ļaudis, kuri intensīvi trenējas (biežāk nekā 4–5 reizes nedēļā), piedalās dažādās sacensībās un ir pakļauti smagām fiziskām slodzēm, nereti ekstremālām pārslodzēm. Profesionālie sportisti (tie, kuru pamatdarbs ir sports) ir tikai viena neliela daļa no kopējās fiziski aktīvo, jauno cilvēku populācijas, taču jāpatur prātā, ka, pirms par tādiem kļūt (un par tādiem kļūt sapņo liela daļa jauniešu), viņi ir trenējušies skolas sporta nodarbībās, sporta skolās, jaunatnes izlasēs. Diemžēl tieši šajā laikā izteikti pieaug pēkšņas kardiālās nāves (PKN) risks. Pēc ASV pētījumu datiem visaugstākais tas ir vecumā no 14 līdz 18 gadiem. Risks saistāms ne tikai ar pusaudžiem raksturīgo attīstības neviendabīgumu (dažādām nobriešanas pakāpēm), bet arī ar pārmantotām patoloģijām (pagarināta QT sindroma varianti, hipertrofiskā kardiomiopātija, Brugada sindroms, kateholamīnerģiskā polimorfā kambaru tahikardija u. c.), kuras potenciāli apdraud cilvēku

jau no mazotnes, taču nereti var izpausties tikai dažādu apstākļu sakritības gadījumā. Otrs riska kāpums vērojams vecumā pēc 35 gadiem, kad veterāni cenšas sekot gados jaunākiem konkurentiem. Atsevišķa ļoti augsta riska grupa ir ļaudis pēc 30 gadiem (nereti vecāki), kuri nekad nav nodarbojušies ar sportu (vai arī to ir darījuši reti un pasīvi) un pēkšņi dažādu apstākļu ietekmē uzsāk intensīvus treniņus. Savā apskatā centāmies parādīt biežākās patoloģijas, kuru agrīnā atlases jeb skrīninga diagnostikā standarta elektrokardiogrammai (EKG) ir galvenā nozīme agrīnā dzīvību apdraudošo sirds ritma traucējumu atpazīšanā [21, 23, 24, 25, 26, 27].

EKG pārmaiņas sportistiem raksturo kopējais apzīmējums – sportista sirds, taču, ja standarta situācijā šīs strukturālās un elektriskās remodelācijas pārmaiņas ir kā atbilde uz slodzēm, tad iespējama situācija, kurā pārmaiņas var slēpt patoloģijas, kas saistītas ar izteikti paaugstinātu PKN risku tieši fizisko aktivitāšu laikā. Būtiski, ka EKG pārmaiņas intensīvu slodžu laikā norāda uz potenciāli augstu kardiovaskulāro risku. Diferenciālās diagnostikas sarežģījumi nereti noved pie hiperdiagnostikas, kuras dēļ sportistam tiek liegtas jebkādas nopietnas aktivitātes, kas savukārt rada gan sociālas, gan psiholoģiskas, gan arī finansiālas problēmas. No otras puses – potenciālo risku pazīmes tiek interpretētas kā sportista EKG pārmaiņas, tādējādi netiek pietiekami novērtētas [1, 2, 3, 4].

EKG diagnosticējamie ritma traucējumi:

- sinusa mezgla pauze,
- sinusa bradikardija,
- sinusa tahikardija,
- AV mezgla ritms,
- ātriju ekstrasistoles,
- ventrikulu ekstrasistoles,
- P-R intervāla pagarinājums (I pakāpes AV blokāde),
- Venkenbaha fenomens (intermitējošs specifisks pārvades zudums no ātrijiem uz ventrikuliem),
- atrioventrikulārās blokādes attīstība.

EKG kritēriji kreisā vai labā ventrikula hipertrofijai:

- ST segmenta pārmaiņas,
- T zoba pārmaiņas (arī T zoba alternācija).

Sirds elektriskās slimības:

- WPW fenomens vai sindroms,
- pagarināta vai saīsināta QT sindroms,
- Brugada sindroms,
- CLC/LGL sindroms [5, 6, 7, 8, 9].

Sporta medicīnā joprojām ir relatīvi augsta mirstība, turklāt pārsvarā tā skar gados jaunus cilvēkus. Sportistu mirstībai tiek pievērsta paaugstināta sabiedrības un plašsaziņas līdzekļu uzmanība. Sportisti nereti ir jauniešu elki. Ar jauniešu sporta aktivitātēm ir saistāmi bieži nāves gadījumi. Otrs aspekts ir saistīts ar faktu (pēc *Myerburg*), ka tikai 5% pēkšņas nāves gadījumu izdodas sekmīga atdzīvināšana, un tātad šī "otrā iespēja" 95% gadījumu vairs netiek dota. Uz pierādījumiem balstīti dati liecina, ka sportistu sekmīgas atdzīvināšanas rezultāti ir sliktāki nekā vispārējā tā paša vecuma un dzimuma populācijā [9, 27, 28, 29, 30, 31].

Sportistiem bieži novēro palēninātu sirdsdarbību. Miera stāvokļa bradikardija ir < 30 sitieni minūtē miera stāvoklī vai sinusa pauzes > 3 sekundē nereti vērojamas garo distanču skrējējiem, riteņbraucējiem, garo distanču peldētājiem. Kā piemērus bradikardijai parasti min Bjernu Borgu (tenisists) un Lasi Virenu (vieglatlēts). Šais gadījumos svarīgākais ir izslēgt iespējamu strukturālu sirds slimību [29, 30]. Te palīdzēs EKG, ehokardiogrāfija (EHO KG), 24 stundu monitorēšana, slodzes testi. Neskaidros gadījumos jāveic specializētie izmeklējumi (sk. turpmāk). Ja strukturāla sirds slimība ir izslēgta un bradikardija ir asimptomātiska, nav nekāda pamata ierobežot sporta aktivitātes.

Ja konstatē strukturālu sirds slimību, taktika atkarīga no konkrētās slimības. Ja bradikardija ir simptomātiska, tad pirmais solis ir mazināt treniņu slodzi, reizēm pat treniņi jāpārtrauc līdz 3–6 mēnešiem. Simptomiem beidzoties vai izteikti mazinoties, nodarbības var atsākt. Ja simptomātika

robežojas ar presinkopēm vai sinkopēm, tad, pēc šīs nosacītās pauzes atsākot treniņus, nepieciešama pastiprināta mediķu kontrole. Protams, ir starpība, vai šis sporta veids ir volejbols, sporta vingrošana, motosports, kalnu slēpošana vai garo distanču skriešana. Ja šo simptomu dēļ nepieciešama elektrokardiostimulatora implantācija, ierobežojumi attiecināmi uz kontakta sporta veidiem vai sporta veidiem, kuros iespējamas straujas ķermeņa stāvokļa maiņas (vingrošana) vai kritieni (volejbols, lēkšanas disciplīnas). Bieži izteiktas vagotonijas gadījumā novērojamas īslaicīgas AV vadāmības pārmaiņas. Ja nav pierādījumu strukturālai sirds slimībai, nav nekādas simptomātikas, kas pavada šīs vadīšanas pārmaiņas, tad nav nepieciešamības ierobežot aktivitātes. Retos gadījumos novēro arī *Mobitz* II tipa un pat pilnas AV blokādes [32, 33]. Ja tās ir pārejošas, tad samazina slodzi un nodrošina pastiprinātu medicīnisko kontroli. Ja šie vadīšanas traucējumi saistīti ar simptomātiku, tad individuāli risināms jautājums par pastāvīgu elektrokardiostimulatoru (EKS) [1, 28, 30, 32, 33].

Izolēts QRS kompleksa voltāžas pieaugums saistīts ar morfoloģiskām pārmaiņām, to skaitā pieaugošu sirds dobumu tilpumu, sienu biezumu un kreisā kambara masas palielināšanos. Fizioloģiskā hipertrofija trenētiem sportistiem parasti redzama EKG kā QRS amplitūdas palielināšanās ar normālu sirds elektrisko asi, neizmainītiem ātriju un ventrikulu aktivācijas parametriem un normālu ST segmenta T viļņa repolarizāciju. Šīs pārmaiņas biežāk raksturīgas sporta veidiem ar ilgstošu aerobo slodzi – riteņbraukšanai, distanču slēpošanai vai airēšanai, arī garo distanču skrējējiem. Ja EKG pazīmes apliecina kreisā ātrija izmēru palielināšanos, elektriskās ass novirzi pa kreisi, repolarizācijas pārmaiņas un kavētas intraventrikulārās pārvades pazīmes, obligāta nepieciešamība ir ehokardiogrāfiskā diagnostika, jo šīs pazīmes raksturīgas kreisā kambara hipertrofiskajai kardiomiopātijai (atbilstoši Romhilta-Estesa punktu skalai) [31, 33, 34, 35, 36, 37].

Klīniskais piemērs Nr. 1. Hokejists I. kā ļoti perspektīvs un talantīgs sportists jau no 12–13 gadu vecuma spēlēja vairākās komandās, arī vecāko puišu grupās. EKG tika konstatēta progresējoša QRS voltāžas palielināšanās, kuru saistīja ar lielajām slodzēm. 14 gadu vecumā hokejistam ehokardiogrāfijā tika konstatēta kreisā kambara hipertrofija ar kambaru starpsienas sabiezēšanu, taču arī to traktēja kā fizioloģiskās pārmaiņas. Neregulāras veselības pārbaudes un sporta kluba treneru nevērības dēļ puisim 16 gadu vecumā starpsienas biezums pārsniedza 21 mm, EKG parādījās ST-T segmenta pārmaiņas ar T viļņa inversiju, kas raksturīgas hipertrofiskajai kardiomiopātijai. 17 gadu vecumā, saglabājoties maksimālām treniņu slodzēm, starpsienas biezums pēc EHO KG parametriem sasniedza 23 un pat 27 mm. Nodarbības netika pārtrauktas, un 17 gadu vecumā sportistam treniņa laikā notika kambaru fibrilācijas epizode. Laimīgā kārtā garām sporta zālei brauca ātrās palīdzības reanimācijas brigāde. Pēc sekmīgas atdzīvināšanas puisis tika nogādāts P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, kurā viņam tika implantēts kardioverters defibrilators (ICD). Protams, aktīvās sporta gaitas tika pārtrauktas. Šobrīd jaunietis (jau 24 gadus vecs) spēlē hokeju savam priekam, ICD darbība nav fiksējusi nevienu kambaru fibrilācijas epizodi pēdējo četru gadu laikā, starpsienas hipertrofija ir nedaudz samazinājusies, bet, izmeklējot ģenētiski gan pacientu, gan viņa tuviniekus, HKMP gēns atrasts gan tēvam, gan pusbrālim, kurš ar sportu nodarbojās amatieru līmenī. Abi asimptomātiski. Secinājums: ja laikus tiktu pievērsta uzmanība EKG pārmaiņām, HKMP diagnosticētu daudz savlaicīgāk un jaunieša dzīvība netiktu pakļauta briesmām.

Klīniskais piemērs Nr. 2. Jaunais basketbolists 14 gadu vecumā strauji izauga, treniņos sāka nogurt. Treneris samazināja slodzi un vērsās pie vecākiem ar lūgumu veikt EKG un EHO KG ārpus parasto veselības pārbaužu grafika. EKG parādīja izteiktu QRS voltāžas pieaugumu (*Sokolow-Lyon* indekss pārsniedza 40 mm), EHO KG kambaru starpsienas biezums sasniedza 17 mm. Ģimenes anamnēzē ne HKMP, ne PKN epizodes nebija. Treneris pārtrauca slodzes, gadu jaunietis strādāja izteikti atvieglinātā režīmā un veica divas kontroles gadā, ieskaitot 24 stundu EKG monitorēšanu (Holtera monitorēšanu). Pēc 1,5 gada netika konstatēta nekāda patoloģiska dinamika, ģenētiskie testi datus par HKMP neapstiprināja un puisis atsāka treniņus. Secinājums: agrīna diagnostika un pazīmju atpazīšana plus godprātīgs un profesionāls treneris ļāva izvairīties no potenciāli ļoti bīstamām komplikācijām.

1. attēls. Tipiska kreisā kambara hipertrofijas aina.

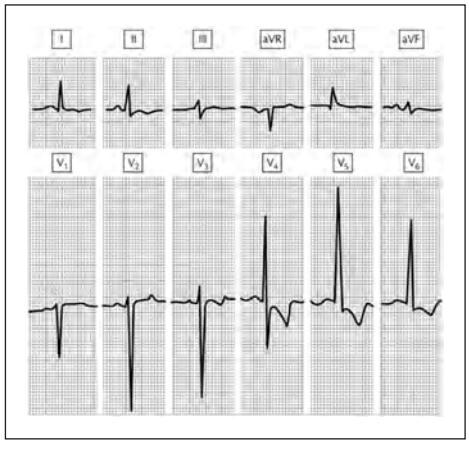
Uzskatāmi palielināts *Sokolow-Lyon* indekss (S V2+R V5, patoloģija, ja tas ≥ 35 mm), deviācija ST-T segmentā ar T viļņa inversiju. Šādā gadījumā, kaut arī sportists ir pilnībā asimptomātisks, bez detalizētas izmeklēšanas (EHO KG, ģimenes anamnēzes un ģenētiskajiem testiem, ja dati par HKMP apstiprinās EHO KG) turpmākas sportiskās aktivitātes nedrīkst tikt pieļautas. Jāpatur prātā, ka HKMP ir biežākais PKN iemesls sportā vecumā līdz 35 gadiem. Diemžēl Latvijas sporta medicīnā arī šādi gadījumi ir zināmi.

(Adaptēts no Corrado D., et al. European Heart Journal, 2010; 31(2): 243–259.)

Twelve-lead ECG of an asymptomatic athlete with HCM.

The disease was suspected at pre-participation evaluation thanks to ECG abnormalities consisting of increased QRS voltages and inverted T-waves in lateral leads. HCM was diagnosed by echocardiography afterwards.

(Adapted from Corrado D., et al. European Heart Journal, 2010; 31(2): 243–259.)



Agrīnās repolarizācijas sindroms 2008.–2010. gadā ir kļuvis par vienu no pētītākajām EKG pārmaiņām [38, 39, 40, 41, 42]. Tradicionāli tas sastopams kā EKG fenomens 1–2% jaunu, veselu cilvēku, jo īpaši vīriešu [39, 40, 41]. Trenētiem sportistiem agrīnās repolarizācijas pazīmes sastopamas ap 50–80% gadījumu, biežāk redzamas kā QRS-ST savienojuma ("j" punkta) pacēlums krūšu novadījumos [43, 44, 45]. Eiropiešiem un baltās rases sportistiem ST pacēlums parasti ir ar pozitīvu T vilni, turpretī afrikāņiem un Karību baseina izcelsmes sportistiem "j" punkta pacēlumam seko negatīvs T [43, 44, 46]. Diemžēl agrīnas repolarizācijas sindromam ir saistība ar idiopātisku kambaru fibrilāciju [42, 47, 48]. Saikne nav ar specifiskām pazīmēm, patoloģija nav bieži sastopama, taču, ja sportistam slodzes beigās izteikta uzbudinājuma (hiperadrenerģiska stāvokļa) gadījumā sākas sirdsklauves ar presinkopes klīnisko ainu, jautājums par turpmākām sporta aktivitātēm jārisina kopā ar kardiologiem [42, 48]. Ja EKG pārmaiņas saistītas ar neskaidrām sinkopēm, viens no risinājumiem ir implantējamās cilpas pieraksta iekārtas (*reveal*) implantācija, taču treniņa procesam jānotiek apstākļos, kuros ir iespēja sniegt adekvātu medicīnisko palīdzību, tajā skaitā arī atdzīvināšanu [48].

Tipiskas agrīnas repolarizācijas sindroma pazīmes redzamas 2. un 3. attēlā, ar bultiņām norādīti "j" punkti. 3. B attēlā redzama labā kambara aritmogēnajai kardiomiopātijai / displāzijai (LKAKMP/D, angļu val. – ARVC/D (*Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / Dysplasia*)) tipiska EKG [48, 49, 50].

LKAKMP/D raksturīgās pazīmes:

- EHO sienas biezums < 2 mm vai > 8 mm;
- labā ātrija dilatācija;
- EHO labā kambara asinhronitāte;
- labā ventrikula dissinhronitāte vai akinēzija, diskinēzija;
- jauns cilvēks → neskaidra sinkope (šaubīgs EHO);
- ģimenes anamnēzē PKN, aizdomas par ARLVD.

Šaubīgos gadījumos veicama kodolmagnētiskās rezonanses izmeklēšana un neskaidrību gadījumos – biopsija. Apstiprināta diagnoze nepieļauj nekādas sporta aktivitātes, jo pacientiem ir izteikti augsts PKN risks [48, 51, 52].

2. attēls. Dažādas agrīnas repolarizācijas pazīmes EKG priekšējos krūšu novadījumos diviem veseliem sportistiem:

A – ST segmenta elevācija ar augšupejošu ieliekumu (atzīmēta ar bultiņu), seko pozitīvs T vilnis (bultas smaile);
B – ST segmenta elevācija ar augšupejošu ieliekumu (atzīmēta ar bultiņu), seko negatīvs T vilnis (bultas smaile).

(Adaptēts no Corrado D., et al. European Heart Journal, 2010; 31(2): 243–259.)

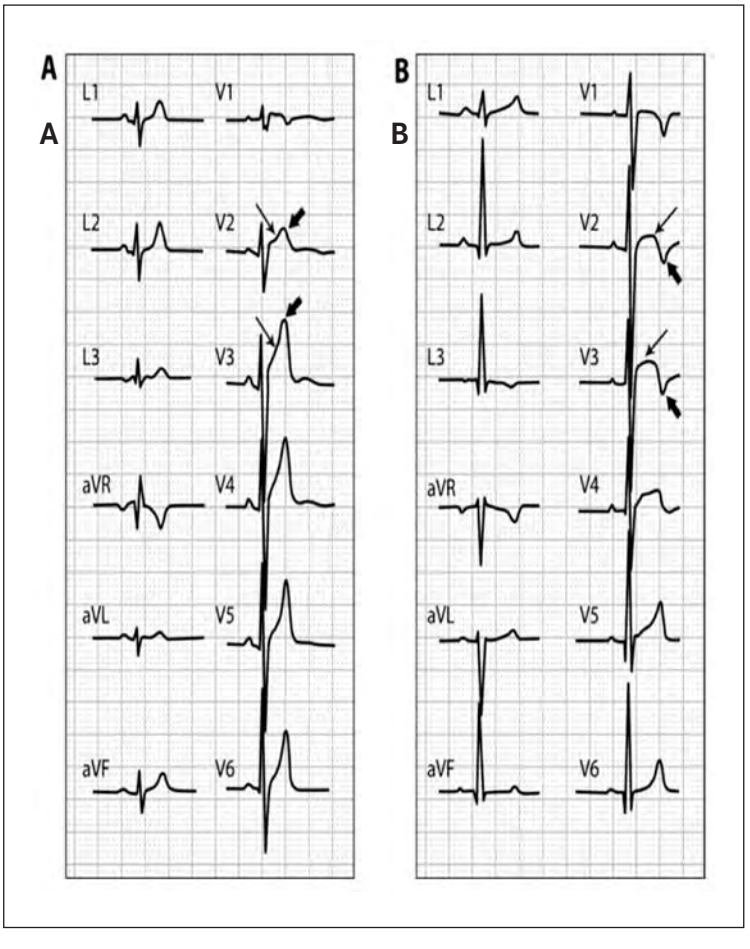
Different patterns of precordial early repolarization in two healthy athletes:

A – ST-segment elevation with upward concavity (arrows), followed by a positive T-wave (arrowheads);

B – ST-segment elevation with upward convexity (arrows), followed by a negative T-wave (arrowheads).

The magnitude of ST-segment elevation is characteristically modulated by autonomic influences and heart rate changes which explain the dynamic nature of the ECG abnormalities with waxing and waning of the ST-segment and T-wave over time. Slowing of heart rate exaggerates ST-segment elevation, whereas sinus tachycardia occurring during exercise or after isoproterenol reduces and often eliminates early repolarization changes. Early repolarization in athletes reflects the development of a training-related hypervagotonia, and ECG abnormalities are a reversible phenomenon which reduces or disappears with deconditioning.

(Adapted from Corrado D., et al. European Heart Journal, 2010; 31(2): 243–259.)



3. attēls. A – agrīnas repolarizācijas pazīmes veselam melnās rases sportistam labajos krūšu novadījumos – T viļņu inversija (bultas smaile), pirms kuras ir ST segmenta elevācija (bultiņa);

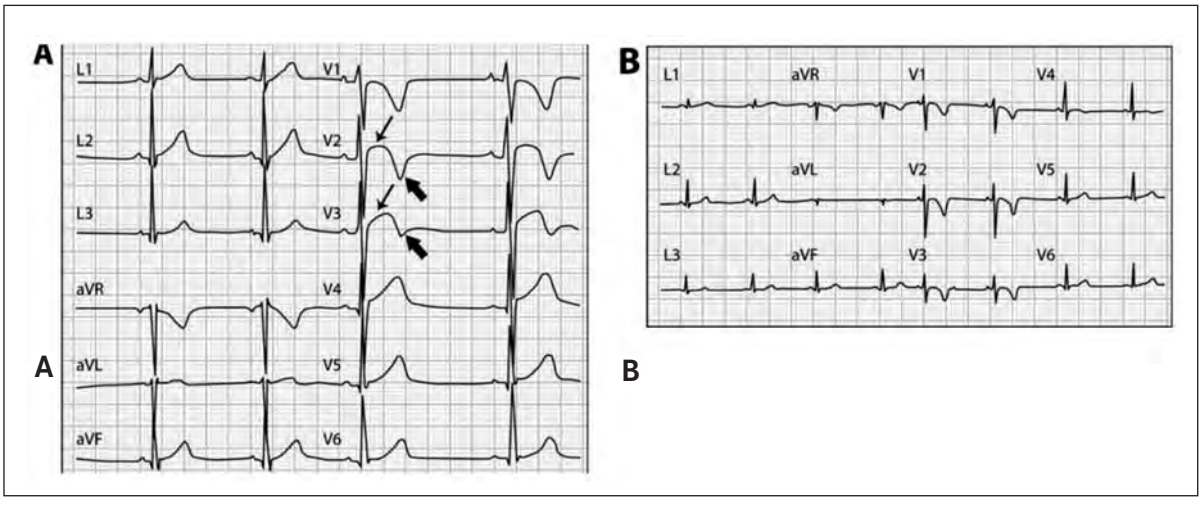
B – agrīnas repolarizācijas pazīmes labajos krūšu novadījumos pacientam ar ARVC/D: pirms T viļņu inversijas nenovēro ST segmenta elevāciju. Trenētiem sportistiem ST-T pārmaiņas priekšējos krūšu novadījumos (agrīnā repolarizācija) palīdz diferencēt atradni no ARVC/D.

(Adaptēts no Corrado D., et al. European Heart Journal, 2010; 31(2): 243–259.)

A – early repolarization pattern in a healthy black athlete characterized by right precordial T-wave inversion (arrowhead) preceded by ST-segment elevation (arrow);

B – right precordial T-wave inversion in a patient with ARVC. Note that unlike early repolarization, in the ARVC the right precordial leads do not demonstrate any elevation of the ST-segment. In trained athletes, right precordial ST–T changes of early repolarization show typical features which permit differentiation from ARVC (Figure 3B). Rarely, athletes may require pharmacological testing with sodium channel blocking agents, electrophysiological study, or cardiac imaging to exclude or confirm underlying pathology and risk.

(Adapted from Corrado D., et al. European Heart Journal, 2010; 31(2): 243–259.)



Biežākie sirds ritma traucējumi, ar ko sastopas sporta medicīnas praksē, ir supraventrikulārās tahikardijas jeb supraventrikulārās aritmijas [29, 30, 31, 52].

Supraventrikulārās *Esy* pašas par sevi nav būtisks riska faktors, galvenās problēmas, ko tās rada, ir gluži subjektīvas. Asimptomātisku *A-Esy* gadījumā nav nekādu ierobežojumu, ja tās ir simptomātiskas – lietojami beta blokatori. Ja *A-Esy* ir ar izteiktu simptomātiku, kuriem pievienojas arī galvas reiboņi, hemodinamikas traucējumi (pazemināts arteriālais asinsspiediens – AAS), tad pēc 3–6 mēnešu farmakoterapijas lemj par turpmākām aktivitātēm. Būtiski ir, vai *A-Esy* neprovocē ātriju fibrilāciju vai ātriju undulāciju. Šādos gadījumos sporta aktivitātes jāpārtrauc un pēc farmakoterapijas rezultātiem spriež par turpmāko sportista karjeras likteni. Ja nav pierādījumu par jebkādas strukturālas sirds slimības esamību, būtisku ierobežojumu nav.

AVNRT gadījumos mūsdienās parasti izvēlas RFKA metodi, jo īpaši, ja aritmoloģijas centram ir pietiekami liela pieredze procedūras veikšanā. Sekmīgi rezultāti ir > 95% gadījumu, diemžēl komplikācijas pēc *Euro Heart Survey* datiem joprojām svārstās 1–3% robežās, pat lielos aritmoloģijas centros. Bethesdas konferences vadlīnijas rekomendē RFKA sportistiem, kuriem paroksismi saistīti ar slodzēm, treniņiem, sacensībām un kuriem farmakoterapija ir neefektīva vai ir tolerances problēmas. No otras puses, jebkurš antiaritmiskais līdzeklis ietekmē gan vadāmību, gan kontraktilitāti un ne jau tai labākajā virzienā. Apkopojot datus, RFKA ir izvēles metode AVNRT ārstēšanā sportistiem, protams, paturot prātā, ka 1–3% gadījumu komplikāciju (AV blokāde) dēļ karjera var tikt pārtraukta vai ierobežota (piemēram, bokserim, futbolistam, cīkstonim). Pēc RFKA aktīvi atsākt sportošanu nerekomendē ātrāk kā pēc 3 mēnešiem. Viela pārdomām – kriodestrukcijai AVNRT ārstēšanā ir daudz mazāk komplikāciju (< 1%).

1. tabula. Supraventrikulāras tahikardijas svarīgākie aspekti.

(Adaptēts no Jirgensons J., Kalējs O. Sirds un asinsvadu sistēma un ar to saistītās slimības // Klīniskā medicīna / A. Lejnieka red. – Rīga: Nacionālais Apgāds, 2010. – 39.–447. lpp.)

Supraventricular tachycardias – common aspects, symptoms, diagnostical methods and treatment.

(Adapted from Jirgensons J., Kalejs O. Heart rhythm disturbances // Clinical Medicine / Ed. by Lejnieks A. – Rīga: Nacionālais Apgāds, 2010. – 39–447 [52].)

Aritmija	EKG atradne	Simptomātika	Diagnostika	Ārstēšana	Rekomendācijas sporta nodarbībām
A-Esy	Parasti norma	Sirdsklauves	Monitorēšana, EKG	Atpūta, slodzes samazinājums	Nav ierobežojumu, beta blokatori, ja *Esy* simptomātiska
Ātriju fibrilācija	Parasti norma	Sirdsklauves	Monitorēšana, EKG	Antiaritmiskie līdzekļi, antikoagulanti**	Varfarīna lietošana izslēdz kontakta sporta veidus
Ātriju undulācija	Parasti norma	Sirdsklauves	Monitorēšana, EKG	Antiaritmiskie līdzekļi, antikoagulanti, RFKA**	Varfarīna lietošana izslēdz kontakta sporta veidus
WPW	Īss PR, "delta" vilnis	Asimptomātiski	Monitorēšana, EKG, neinvazīva EFI	Nav nepieciešama, RFKA***	EFI nosaka perspektīvu
WPW	Īss PR, "delta" vilnis	Sirdsklauves	Monitorēšana, EKG, invazīva EFI*	Antiaritmiskie līdzekļi, RFKA	Ja 3–6 mēnešus asimptomātiska – ierobežojumu nav
AVNRT	Parasti norma	Sirdsklauves	Monitorēšana, EKG, neinvazīva, invazīva EFI	RFKA, antiaritmiskie līdzekļi	Ja 3–6 mēnešus asimptomātiska – ierobežojumu nav

A-Esy – ātriju ekstrasistolija, EFI – elektrofizioloģiskā izmeklēšana, *WPW* – Volfa-Parkinsona-Vaita sindroms, AVNRT – atrioventrikulārā nodālā *re-entry* tahikardija (arī AV mezgla *re-entry* tahikardija), RFKA – radiofrekvences katetrablācija.

* Ja plāno veikt RFKA.

** Frekvences vai ritma kontroles pieeja (sk. turpmāk tekstā).

*** RFKA gadījumos, ja neinvazīvā TE EFI parāda papildvadīšanas ceļa (turpmāk PVC) pārvadi ar augstu risku – > 240x' vai efektīvais refraktārais periods > 240 ms.

N. B.! 2010. gadā RFKA ir izvēles metode ātriju undulācijas ārstēšanā, taču sportistiem ļoti rūpīgi jāizvērtē tās iespējamie iemesli (viens no tiem var būt labā kambara kardiomiopātija).

WPW atradnes gadījumā vispirms jānoskaidro, vai tas ir sindroms vai fenomens. Ja vienīgais, ko atrod, ir EKG ar *WPW* raksturīgajiem datiem, un nav nekādas simptomātikas, tad tas nav ierobežojums darbam, bet sporta medicīnā ir savi likumi. Sportā, jo īpaši spriedzes brīžos, tiek mobilizētas organisma rezerves, to skaitā kateholamīni. Var strauji pieaugt pārvade pa PVC, kuram nav fizioloģiskās AV aiztures, rezultātā sirdsdarbības frekvence var pārsniegt 240–260x' un iestāties ventrikulu fibrilācija. Šajā gadījumā izvēles diagnostiskā metode ir neinvazīvā EFI (transezofageālā EFI), kurā nosaka PVC refraktaritāti un provocējamību. Ja PVC pārvade ir zemāka nekā 180x' vai PVC ERP ir ≥ 300 ms, tad šis sportists ir ar zemu riska pakāpi un var droši sportot. Relatīvs risks ir gadījumā, ja frekvence ir 200–230x' vai ERP 300–240 ms. Ja pārvade pa PVC pārsniedz 240x' vai PVC ERP ≥ 240 ms, tad pēc *Heart Rhythm Society* 2005. gada Bethesdas vadlīniju papildinājumiem šādos gadījumos atgriešanās sportā pieļaujama pēc sekmīgas RFKA [30, 31, 63]. Ja *WPW* ir simptomātisks – supraventrikulāra paroksimāla tahikardija vai ātriju fibrilācija vai, vēl ļaunāk, kambaru aritmijas, tad sporta nodarbības jāpārtrauc. *WPW* kā vienu no galvenajiem PKN riska faktoriem sportā min arī papildinājumi Eiropas kardiologu biedrības PKN vadlīnijās, kuri tika publicēti 2006. gadā. Sportošana atsākama trīs mēnešus pēc sekmīgas RFKA, ar nosacījumu, ka ir veikta atkārtota EFI un dati par PVC nav fiksēti vai arī PVC elektrofizioloģiskie parametri ir zema riska robežās [29, 30, 31, 52, 53, 54, 55, 56, 57].

Ātriju undulācija sportistiem ir reta parādība, parasti saistīta ar simpatoadrenālās sistēmas pārslodzēm un ir īslaicīga. Vispirms ir jāizslēdz iespējamās sirdskaites vai strukturālās sirds slimības. Ja tā ir atsevišķa epizode, tad rekomendē ierobežot treniņu slodzi uz laiku; ja epizodes atkārtojas, tad rekomendē vai nu invazīvo korekciju, vai farmakoterapiju. Būtiski ir vairāki faktori:

- ātriju undulācija veicina trombu veidošanos un izteikti palielina trombemboliju risku;
- ātriju undulācija parasti saistīta ar tahikardiju, tādējādi sporta slodze var radīt paaugstinātu kardiovaskulāro risku;
- ātriju undulācija ātri veicina gan sirds mazspējas, gan tahiaritmiju inducētās kardiomiopātijas attīstību;
- ātriju undulācijas ārstēšanā frekvences kontroles metodika tiek lietota daudz retāk, parasti gados vecākiem cilvēkiem;
- frekvences kontrolei jālieto antikoagulanti, kas izlēdz piedalīšanos sporta veidos ar ķermeņu kontaktu.

Ātriju fibrilācijas gadījumos primāri ir EKG, slodzes testi, kuros noskaidro, vai aritmija rodas slodzes laikā vai pēc slodzes. Šeit lieti noder pēcslodzes 24 h EKG monitorēšana (Holtera monitorēšana). EHO KG ļauj izvērtēt sirds dobumus, jo svarīgi ir gan dati par iespējamo hipertrofiju, gan dobumu dilatāciju; kreisā ātrija dilatācija vērtējama kā būtisks iespējamo recidīvu kritērijs. Noteikti izvērtējami vairogdziedzera izmeklējumi, kā arī arteriālais asinsspiediens. Ja sportistam jau vairāk nekā 30 gadu, tad vēlams monitorēt diennakts AAS.

Pamatos taktika balstīta uz sinusa ritma saglabāšanu. Ja režīma atvieglojumiem efekta nav, rekomendē apturēt slodzi uz 3–6 mēnešiem. Ja stabilu sinusa ritmu saglabāt neizdodas, tad atliek frekvences kontrole, kur galvenā loma ir beta blokatoriem vai nedihidropiridīniem. Diemžēl dažos sporta veidos šī tipa medikamenti ir aizliegto līdzekļu sarakstā. No otras puses, ne visos sporta veidos šāda pieeja ir savienojama ar nopietnu sportošanu. Apkopojot šībrīža uzskatus – ja sinusa ritmu neizdodas saglabāt, frekvences kontrole un antikoagulantu lietošana rada būtiskus ierobežojumus sporta veidos, kuros ir ķermeņu kontakts (cīņa, bokss, sporta spēles) vai augsts traumatisma risks (piemēram, kalnu slēpošana). Nopietni analizējams aizliegto medikamentu saraksts, kurā beta blokatoru lietošana var radīt nopietnas juridiskas sekas. Tajā pašā laikā ir virkne sporta veidu, kuros nav tik būtiskas piepūles. Ar ātriju fibrilāciju, kura ir asimptomātiska, kuras gadījumā nav pierādījumu par strukturālu sirds slimību, kur frekvences kontrole ir viegli veicama, sportists var turpināt veidot savu karjeru līdz pat ļoti augstām virsotnēm [29, 30, 31, 52, 58, 59].

Daudz nopietnāka saruna veidojas, ja runājam par ventrikulārām aritmijām. 2. tabulā atainoti dati par ventrikulārām aritmijām sportistiem [29, 30, 31, 48, 51, 52].

Jebkurā gadījumā ventrikulāras aritmijas ir daudz nopietnāks riska faktors un tām jāvelta daudz lielāka uzmanība. Ventrikulāras ekstrasistolijas (VESy) gadījumā ir jāiegūst atbildes uz vairākiem jautājumiem.

- Vai tā nav strukturāla sirds slimība?
- Izslēgt iespējamās iedzimtās patoloģijas (t. sk. elektriskās sirds slimības).
- Pārslodze, režīms.
- Vai sportists nav lietojis aizliegtos medikamentus, jo īpaši stimulatorus?

Ja atbildes ir negatīvas un nav apliecinājumu norādītajiem riska faktoriem (sk. 3. tab.), tad pēc atslodzes un, ja nepieciešams, beta blokatoru terapijas sportošanu var atsākt. Ja kāda no atbildēm ir pozitīva, var rasties sarežģījumi ar medicīniskajām komisijām gan no aizliegto medikamentu viedokļa, gan veselības viedokļa [48, 51, 52, 59].

NsVT gadījumā jāpārtrauc jebkādas sporta aktivitātes līdz diagnozes precizēšanai. Arī pēc rehabilitācijas un jebkādu potenciālo riska faktoru izslēgšanas nopietnu sporta slodžu atsākšana nopietni jāapsver, un tas jādara pakāpeniski un ļoti piesardzīgi. NsVT gadījumā bīstamākais variants ir polimorfās kateholamīnu inducētās ventrikulu fibrilācijas risks. Diemžēl NsVT nereti ir kā priekšvēstnesis šai dzīvību apdraudošajai aritmijai. Bez elektriskajām slimībām vai neadekvāta treniņu režīma iemesls nereti ir stimulatoru (psihostimulatoru, kokaīna) lietošana vai izteiktas pārslodzes. Viens piemērs ir

2004.–2005. gada PKN gadījumi Itālijas futbola līgās, otrs – daudzdienu velobraucēju mirstība. Abi šie fakti tika nopietni analizēti 2005. gada oktobrī notikušajā aritmiju kongresā Venēcijā (Itālijā). Vēl viens riska faktors ir sāļu zudums organismā. Ja šāda NsVT ir konstatēta un sportistam laimējies, ka palīdzības dienesti ir bijuši uzdevumu augstumos, bez nopietnas un padziļinātas izmeklēšanas atgriešanās lielajā sportā un arī amatieru sporta līmenī nav pieļaujama.

Fiksējot StVT vai VF, pārtraucamas jebkādas sporta aktivitātes. Ja cilvēkam paveicies ar tuvumā esošajiem nemediķiem un mediķiem, nepieciešami nopietni izmeklējumi, lai noskaidrotu iemeslu. Lai kāds ir iemesls, pat ja RFKA rezultāti pie labā ventrikula izplūdes trakta VT ir samērā labi, aktīva sportošanas atsākšana ir nopietni apsverama vai arī tas jādara ar maksimālu piesardzību [51, 52, 59].

Atsevišķi jāpiemin pagarināta QT sindroms [51, 52, 59, 60, 61, 62].

Gara QT sindroma diagnostiskie kritēriji [51, 52, 63, 64, 65]:

- ≥ 4 punkti – gara QT sindroma iespējamība ir ļoti augsta;
- 2–3 punkti – gara QT sindroma iespējamība ir vidēja;
- ≤ 1 punkts – gara QT sindroma iespējamība ir niecīga.

Iegūtu pagarinātu QT sastop biežāk, un tas var būt saistīts ar:

- medikamentu iedarbību;
- elektrolītu traucējumiem – hipokaliēmiju, hipomagnēmiju, hipokalcēmiju;
- dažādām slimībām – miokarda išēmiju, miokarda infarktu, hipotireozi, sirds mazspēju, miokardītu, kardiomiopātijām u. c.

2. tabula. Ventrikulārās aritmijas sportistiem.

(Adaptēts no Jirgensons J., Kalējs O. Sirds un asinsvadu sistēma un ar to saistītās slimības // Klīniskā medicīna / A. Lejnieka red. – Rīga: Nacionālais Apgāds, 2010. – 39.–447. lpp.)

Ventricular arrhythmias in athletes – common aspects, symptoms, diagnostical methods and treatment [51, 52].

(Adapted from Jirgensons J., Kalejs O. Heart rhythm disturbances // Clinical Medicine / Ed. by Lejnieks A. – Rīga: Nacionālais Apgāds, 2010. – 39–447 [52].)

Aritmija*	EKG atradne	Simptomātika	Diagnostika	Ārstēšana	Rekomendācijas sporta nodarbībām
Ventrikulāra ekstrasistolija	Normas variants	Sirdsklauves	Monitorēšana, 24 h EKG	Atpūta, beta blokatori	Nav būtisku ierobežojumu, ja izslēdz strukturālu sirds slimību
NsVT (nestabila ventrikulārā tahikardija)	Normas variants	Sirdsklauves	Monitorēšana, 24 h EKG, invazīvi EFI	Izslēgt strukturālu sirds slimību, ja tās nav – atpūta	Nav būtisku ierobežojumu, ja izslēdz strukturālu sirds slimību
StVT / VF (stabila ventrikulārā tahikardija / ventrikulu fibrilācija)	Normas variants vai strukturāla sirds slimība	Sirdsklauves, sinkope, sirds apstāšanās	Monitorēšana, 24 h EKG, invazīvi EFI	Ja strukturāla sirds slimība – precizēt, kāda. RFKA, ja tādas nav. Ja ir – antiaritmiskie līdzekļi vai ICD**	Ja izslēgta strukturāla sirds slimība un sekmīga RFKA – pieļaujama aktīva sportošana. Citos gadījumos zemas intensitātes nodarbības. Kontakta sporta veidi nav pieļaujami

* Jebkurā gadījumā izslēdzama kāda no sirds elektriskajām slimībām.

** Mūsdienās no pacienta drošības viedokļa rekomendējami ICD, jo tikai ICD reāli samazina mirstību.

Uzmanību!

- Nereti pagarināta QT sindroma aina ar īslaicīgām kambaru tahikardijām tiek traktēta kā epilepsija (jo īpaši bērniem). Pretepilepsijas līdzekļi vēl vairāk pagarina QT intervālu.
- QT intervāla pagarināšanās var būt intermitējoša un rasties tikai noteiktās situācijās vai bez jebkādas saistības ar citiem notikumiem. Tas ir svarīgi sporta medicīnā un pacientiem ar neidentificētām sinkopēm. Izvēles diagnostikas metodes: *Reveal* tipa implantējamās pierakstu ierīces, invazīvie elektrofizioloģiskie izmeklējumi un ģenētiskie testi.

Pagarināta QT sindroma nozīmīgums sporta medicīnā saistīts, pirmkārt, ar LQTS1 (*Long QT syndrome*), jo šo pārmaiņu gadījumā galvenais risks ir fizisku slodžu laikā, jo īpaši tiek minēta pēkšņa nāve peldēšanas laikā [60, 61, 62, 63, 64, 65].

3. tabula. Biežākie ventrikulāro aritmiju cēloņi sportistiem [51, 52].

(Adaptēts no Jirgensons J., Kalējs O. Sirds un asinsvadu sistēma un ar to saistītās slimības // Klīniskā medicīna / A. Lejnieka red. – Rīga: Nacionālais Apgāds, 2010. – 39.–447. lpp.)

Common causes of ventricular arrhythmias in athletes – common aspects, symptoms, diagnostical methods and treatment [51, 52].

(Adapted from Jirgensons J., Kalejs O. Heart rhythm disturbances // Clinical Medicine / Ed. by Lejnieks A. – Rīga: Nacionālais Apgāds, 2010. – 39–447 [52].)

Aritmija	Simptomātika	EKG atradne	VT morfoloģija	Ārstēšana	Rekomendācijas sporta nodarbībām
HKMP	Sirdsklauves, sinkope, PKN	KKH, pseido-infarkta pazīmes	Polimorfa ventrikulu tahikardija, VF	BAB, ICD, alkoholablācija. Atsevišķas EKS specifiskas modifikācijas	Tikai zemas intensitātes nodarbības
ARLVD	Sirdsklauves, sinkope, PKN	T-zoba inversija, "epsilon" vilnis	KKBL aina, apakšējā ass	Antiaritmiskie līdzekļi, parasti ICD	Tikai zemas intensitātes nodarbības
KSS	Sirdsklauves, sinkope, PKN	Išēmijas pazīmes	Kreisā vai labā zara blokādes, VF	BAB, ICD, cita kardiovaskulārā farmakoterapija	Tikai zemas intensitātes nodarbības
IDKMP	Sirdsklauves, sinkope, PKN	Bieži Hisa kūlīša KKBl	Labā vai kreisā zara blokādes	ICD, CRT, farmakoterapijas efekts ar CRT	Tikai zemas intensitātes nodarbības
Garš QT sindroms	Sirdsklauves, sinkope, PKN	Pagarināts QT intervāls	Piruešveida VT – "*Torsades de pointes*"	BAB, specifiska kardiostimulācija, ICD	Tikai zemas intensitātes nodarbības
Anomālijas koronārajās artērijās	PKN	Parasti norma	VF	Vadoties no koronārās angiográfijas atradnes – angioplastija vai koronārā šuntēšana	Pēc revaskularizācijas, ja simptomātika pazūd – iespējams atsākt sportiskas aktivitātes
Idiopātiska KVT	Sirdsklauves, īslaicīgi samaņas zudumi, sinkope	Parasti norma	Labā zara blokāde, kreisā ass	RFKA, ja nesekmīgi – ICD	Pēc RFKA, ja simptomātika pazūd – iespējams atsākt sportiskas aktivitātes pēc 3 mēnešiem
Idiopātiska LVT	Sirdsklauves, īslaicīgi samaņas zudumi, sinkope	Parasti norma	Kreisā zara blokāde, apakšējā ass	RFKA, ja nesekmīgi – ICD	Pēc RFKA, ja simptomātika pazūd – iespējams atsākt sportiskas aktivitātes pēc 3 mēnešiem

HKMP – hipertrofiskā kardiomiopātija, ARLVKMP/D – aritmogēnā labā ventrikula kardiomiopātija / displāzija, KSS – koronārā sirds slimība, IDKMP – idiopātiska dilatācijas kardiomiopātija, KVT – kreisā ventrikula tahikardija, LVT – labā ventrikula tahikardija, PKN – pēkšņa kardiālā nāve, KKH – kreisā kambara hipertrofija, KKBl – kreisās kājiņas blokāde, VF – ventrikulu fibrilācija, BAB – beta adrenoblokatori, EKS – elektrokardiostimulatori, ICD – implantējamais kardioverters defibrilators (*implantable cardioverter defibrillator*), CRT – sirds resinhronizācijas terapija (*cardiac resinchronisation therapy*), RFKA – radiofrekvences katetrablācija.

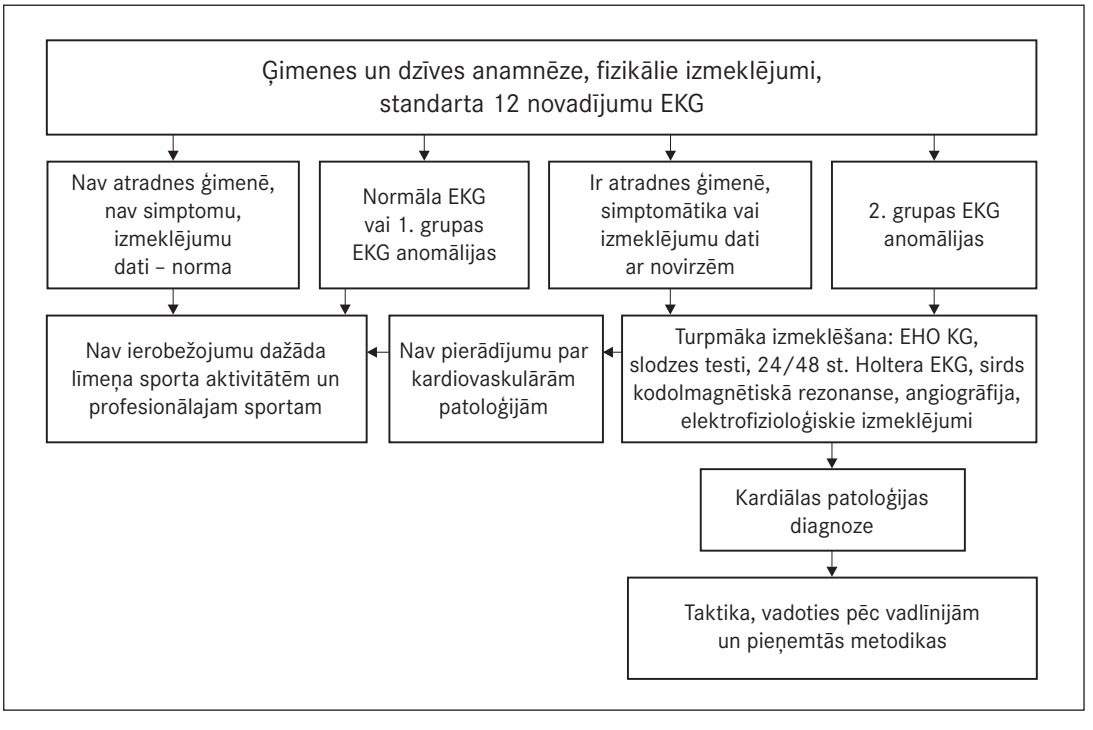
4. attēls. Algoritms, pēc kura iesaka vadīties, veicot agrīno EKG pārbaudi. To rekomendē izmantot gan vispārējās prakses ārstiem, gan sporta medicīnas speciālistiem.

(Adaptēts no Corrado D., et al. European Heart Journal, 2010; 31(2): 243–259.)

Flow diagram illustrating screening work-up according to the proposed criteria for ECG interpretation in trained athletes.

The initial cardiovascular protocol includes family and personal history, physical examination (with determination of blood pressure), and basal 12-lead ECG. Additional tests are requested only for athletes who have a positive family history of cardiac disease / premature sudden death, relevant symptoms, abnormal physical findings, or Group 2 ECG abnormalities. In athletes with negative familial / personal history and normal physical examination, the finding of ECG changes due to cardiac adaptation to physical exertion (Group 1) should allow participation in competitive sport activity without additional investigations. Athletes diagnosed with clinically relevant cardiovascular abnormalities are managed according to available guidelines for assessing athletic risk. In athletes with Group 2 ECG abnormalities, in the absence of other evidence of cardiovascular disease, it is important to exclude incomplete disease expression of inherited cardiac conditions, such as HCM, ARVC, or ion-channel diseases. Group 1 and Group 2 ECG abnormalities are reported in Table 1. EMB, endomyocardial biopsy; EPS, electrophysiologic study; MRI, magnetic resonance imaging.

(Adapted from Corrado D., et al. European Heart Journal, 2010; 31(2): 243–259.)



4. tabula. Gara QT sindroma diagnostiskie kritēriji – Švarca riska skala.

(Adaptēts no Jirgensons J., Kalējs O. Sirds un asinsvadu sistēma un ar to saistītās slimības // Klīniskā medicīna / A. Lejnieka red. – Rīga: Nacionālais Apgāds, 2010. – 39.–447. lpp.)

Schwartz Scores.

(Adapted from Jirgensons J., Kalejs O. Heart rhythm disturbances // Clinical Medicine / Ed. by Lejnieks A. – Rīga: Nacionālais Apgāds, 2010. – 39–447 [52].)

Kritēriji	Punkti
EKG pārmaiņas	
$QT_C \geq 480$ ms	3
QT_C 460–470 ms	2
QT_C 450 ms (tikai vīriešiem)	1
T viļņa alternācija	1
Divkuprains T vilnis vismaz trijos no divpadsmit novadījumiem	1
Bradikardija miera stāvoklī*	0,5
***Torsades de pointes* vai sinkopes (ģīboņi)**	
Dokumentētas *Torsades de pointes* tahikardijas epizodes**	2
Sinkopes (ģībonis), saistītas ar emocionālo spriedzi vai fizisko slodzi**	2
Sinkopes (ģībonis) mierā (nesaistītas ar emocionālo spriedzi vai fizisko slodzi)**	1
Iedzimtas anomālijas	
Iedzimts kurlums	0,5
Ģimenes anamnēze (tikai vecāki, brāļi, māsas, bērni)	
Gara QT sindroms ģimenes anamnēzē	1
Neskaidri pēkšņas nāves gadījumi jaunākiem par 30 gadiem ģimenes anamnēzē	0,5

* Izvērtē tikai bērniem pēc precīziem, vecumam koriģētiem kritērijiem.

** Ja pacientam ir dokumentētas *Torsades de pointes*, sinkopes neizvērtē.

Secinājumi

Standarta elektrokardiogrāfija ir pietiekami informatīva metode, lai ļautu veikt iespējamu sirds patoloģiju agrīnu atpazīšanu sportistiem jebkurā vecumā. Interpretējot EKG datus, jāatceras, ka sportista sirds pārmaiņas ir specifiskas, taču daudzu iespējamu patoloģiju agrīnās pazīmes redzamas tieši EKG. EKG ir obligāta kontroles metode jebkura vecuma sportistiem – gan elites līmeņa sportistiem, gan amatieriem, gan iesācējiem. Jo īpaši aktuāla ir regulāra EKG kontrole jauniešiem.

The Role of Standart Electrocardiography in Early Identification of Life Threatening Arrhythmias in Athletes: Situation in 2010

Abstract

Cardiovascular remodelling in the conditioned athlete is frequently associated with physiological ECG changes. Abnormalities, however, may be detected, representing expression of an underlying heart disease that puts the athlete at risk of arrhythmic cardiac arrest during exercise. It is mandatory that ECG changes resulting from intensive physical training are distinguished from abnormalities which reflect a potential cardiac pathology. The present article represents the consensus statement of an international panel of cardiologists and sports medical physicians with expertise in the fields of electrocardiography, imaging, inherited cardiovascular disease, cardiovascular pathology, and management of young competitive athletes. It provides cardiologists and sports medical physicians with a modern approach to correct

interpretation of the athletes' 12-lead ECG and emerging understanding of incomplete penetrance of inherited cardiovascular disease. When the ECG of an athlete is examined, the main objective is to distinguish between physiological patterns that should cause no alarm and those that require action and / or additional testing to exclude (or confirm) the suspicion of an underlying cardiovascular condition carrying the risk of sudden death during sports. The aim of the paper is to provide a framework for this distinction. For every ECG abnormality, the document focuses on the ensuing clinical work-up required for differential diagnosis and clinical assessment. When appropriate, the referral options for risk stratification and cardiovascular management of the athlete are briefly addressed.

Regular sports participation is encouraged by the medical community as a part of cardiovascular prevention measures, because it improves fitness and reduces cardiovascular morbidity and mortality worldwide. A large proportion of the young population participates in competitive or recreational sports activity. The 12-lead electrocardiogram (ECG) is an established tool in the evaluation of athletes, providing important diagnostic and prognostic information on a variety of cardiovascular diseases which are associated with an increased risk of sudden cardiac death (SCD) during sports. Physicians are frequently asked to interpret an ECG in the setting of cardiovascular evaluation of athletes. Standard criteria for defining the limits of normal (or variation of normal) ECG for athletes remain to be determined. The interpretation of the athlete's ECG is often left to personal experience and usually made according to traditional ECG criteria used in the general (non-athletic) population.

Electrocardiogram changes in athletes are common and usually reflect structural and electrical remodelling of the heart as an adaptation to regular physical training (athlete's heart). However, abnormalities of athlete's ECG may be an expression of an underlying heart disease which carries a risk of SCD during sport. It is important that ECG abnormalities resulting from intensive physical training and those potentially associated with an increased cardiovascular risk are correctly distinguished.

Errors in differentiating between physiological and pathological ECG abnormalities may have serious consequences. Athletes may undergo expensive diagnostic work-up or may be unnecessarily disqualified from competition for changes that fall within the normal range for athletes. This is of particular relevance for professional athletes in whom disqualification from competitive sports has significant financial and psychological consequences. Alternatively, signs of potentially lethal cardiovascular disorders may be misinterpreted as normal variants of an athlete's ECG. A correct evaluation of 12-lead ECG patterns in the athlete and appropriate subsequent action has the potential to increase efficacy, accuracy, and cost-effectiveness of athletes' cardiovascular evaluation.

Some consider that physiological ECG changes overlap significantly with ECG abnormalities seen in the cardiovascular diseases which cause SCD in the young. The ECG has therefore been considered a non-specific and non-cost-effective tool for cardiovascular evaluation of athletes because of a presumed high level of false-positive results. This concept was based on few studies of small and selected series of highly trained athletes from a limited number of sports disciplines. The 25-year Italian experience with universal pre-participation screening has offered the unique opportunity to investigate ECG changes in large cohorts of athletes, engaged in a broad variety of sports activities with different and well-characterized levels of training and fitness. The currently available data allow an accurate redefinition of the spectrum of athletes' ECG patterns and raise the need for a revision of accuracy, utility, and cost-benefit analysis of the use of ECG in the cardiovascular evaluation of the athlete. In addition, there is growing experience of early and incomplete disease expression of inherited cardiomyopathies and arrhythmias which usually have ECG changes as their initial presentation.

Literatūra

1. Barbier J., Ville N., Kervio K., et al. Sports-specific features of athlete's heart and their relation to echocardiographic parameters // Herz, 2006; 31: 531–543.
2. Wu J., Stork T. L., Perron A. D., Brady W. J. The athlete's electrocardiogram // Am J Emerg Med, 2006; 24: 77–86.
3. Holly R. G., Shaffrath J. D., Amsterdam E. A. Electrocardiographic alterations associated with the hearts of athletes // Sports Med, 1998; 25: 139–148.
4. Corrado D., Basso C., Thiene G. Sudden death in young athletes // Lancet, 2005; 366(Suppl. 1): S47–S48.
5. Foote C. B., Michaud G. F. The athlete's electrocardiogram: distinguishing normal from abnormal // Sudden cardiac death in the athlete / Estes N. A. M., Salem D. N., Wang P. J. (eds). – NY: Futura Publishing, 1998. – Pp. 101–113.
6. Maron B. J. Sudden death in young athletes // N Engl J Med, 2003; 349: 1064–1075.
7. Corrado D., McKenna W. J. Appropriate interpretation of the athlete's electrocardiogram saves lives as well as money // Eur Heart J, 2007; 28: 1920–1922.
8. Corrado D., Basso C., Schiavon M., et al. Pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death // J Am Coll Cardiol, 2008; 52: 1981–1989.
9. Myerburg R. J., Vetter V. L. Electrocardiograms should be included in preparticipation screening of athletes // Circulation, 2007; 116: 2616–2626.
10. Huston P., Puffer J. C., MacMillan R. W. The athletic heart syndrome // N Engl J Med, 1985; 315: 24–32.
11. Oakley C. M. The electrocardiogram in the highly trained athlete // Cardiol Clin, 1992; 10: 295–302.
12. Bjørnstad H., Storstein L., Meen H. D., Hals O. Electrocardiographic findings in athletic students and sedentary controls // Cardiology, 1991; 79: 290–305.
13. Fletcher G. F., Balady G., Blair S. N., et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association // Circulation, 1996; 94: 857–862.
14. Thompson P. D., Buchner D., Pina I. L., et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity) // Circulation, 2003; 107: 3109–3116.
15. Storstein L., Bjørnstad H., Hals O., Meen H. D. Electrocardiographic findings according to sex in athletes and controls // Cardiology, 1991; 79: 227–236.
16. Bjørnstad H., Storstein L., Dyre Meen H., Hals O. Electrocardiographic findings according to level of fitness and sport activity // Cardiology, 1993; 83: 268–279.
17. Bjørnstad H., Storstein L., Meen H. D., Hals O. Electrocardiographic findings of repolarization in athletic students and control subjects // Cardiology, 1994; 84: 51–60.
18. Corrado D., Thiene G., Nava A., et al. Sudden death in young competitive athletes: clinico-pathologic correlations in 22 cases // Am J Med, 1990; 89: 588–596.
19. Maron B. J. Sudden death in young athletes // N Engl J Med, 2003; 349: 1064–1075.
20. Corrado D., McKenna W. J. Appropriate interpretation of the athlete's electrocardiogram saves lives as well as money // Eur Heart J, 2007; 28: 1920–1922.
21. Myerburg R. J., Vetter V. L. Electrocardiograms should be included in preparticipation screening of athletes // Circulation, 2007; 116: 2616–2626.
22. Papadakis M., Whyte G., Sharma S. Preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in young competitive athletes // Br Med J, 2008; 337: 1596.
23. Drezner J. A. Contemporary approaches to the identification of athletes at risk for sudden cardiac death // Curr Opin Cardiol, 2008; 23: 494–501.
24. Pelliccia A., Maron B. J., Culasso F., et al. Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes // Circulation, 2000; 102: 278–284.
25. Pelliccia A., Culasso F., Di Paolo F., et al. Prevalence of abnormal electrocardiograms in a large, unselected population undergoing pre-participation cardiovascular screening // Eur Heart J, 2007; 28: 2006–2010.
26. Corrado D., Basso C., Schiavon M., Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes // N Engl J Med, 1998; 339: 364–369.
27. Corrado D., Basso C., Pavei A., et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program // J Am Med Assoc, 2006; 296: 1593–1601.

28. Maron B. J., Zipes D. P. 36th Bethesda Conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities // J Am Coll Cardiol, 2005; 45: 1373–1375.
29. Pelliccia A., Fagard R., Bjornstad H. H., et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology // Eur Heart J, 2005; 26: 1422–1445.
30. Heidbüchel H., Panhuyzen-Goedkoop N., Corrado D., et al. Study Group on Sports Cardiology of the European Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part I: supraventricular arrhythmias and pacemakers // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2006; 13: 475–484.
31. Heidbüchel H., Corrado D., Biffi A., et al. Study Group on Sports Cardiology of the European Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part II: ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2006; 13: 676–686.
32. Sharma S., Whyte G., Elliott P., et al. Electrocardiographic changes in 1000 highly trained junior elite athletes // Br J Sports Med, 1999; 33: 319–324.
33. Myetes I., Kaplinsky E., Yahini J., et al. Wenckenbach AV block: a frequent feature following heavy physical training // Am Heart J, 1975; 990: 426–430.
34. Basavarajaiah S., Boraita A., Whyte G., et al. Ethnic differences in left ventricular remodelling in highly-trained athletes: relevance to differentiating physiologic left ventricular hypertrophy from hypertrophic cardiomyopathy // J Am Coll Cardiol, 2008; 51: 2256–2262.
35. Elliott P., McKenna W. J. Hypertrophic cardiomyopathy // Lancet, 2004; 5: 1881–1891.
36. Basso C., Corrado D., Marcus F. I., et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Lancet, 2009; 373: 1289–1300.
37. Pelliccia A., Corrado D., Bjørnstad H. H., et al. Recommendations for participation in competitive sport and leisure-time physical activity in individuals with cardiomyopathies, myocarditis and pericarditis // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2006; 13: 876–885.
38. Brady W. J., Chan T. C. Electrocardiographic manifestations: benign early repolarization // J Emerg Med, 1999; 17: 473–478.
39. Brady W. J. Benign early repolarization: electrocardiographic manifestations and differentiation from other ST segment elevation syndromes // Am J Emerg Med, 1998; 16: 592–597.
40. Gussak I., Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms // J Electrocardiol, 2000; 33: 299–309.
41. Boineau J. P. The early repolarization variant – an electrocardiographic enigma with both QRS and JSTT anomalies // J Electrocardiol, 2007; 40: 3e1–3e10.
42. Haïssaguerre M., Derval N., Sacher F., et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization // N Engl J Med, 2008; 358: 2016–2023.
43. Bianco M., Bria S., Gianfelici A., et al. Does early repolarization in the athlete have analogies with the Brugada syndrome? // Eur Heart J, 2001; 22: 504–510.
44. Corrado D., Pelliccia A., Antzelevitch C., et al. ST segment elevation and sudden death in the athlete // The Brugada Syndrome: from Bench to Bedside / Ed. by Antzelevitch C. – Oxford: Blackwell Futura, 2005. – Pp. 119–129.
45. Turrini P., Corrado D., Basso C., et al. Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Circulation, 2001; 103: 3075–3080.
46. Magalski A., Maron B. J., Main M. L., et al. Relation of race to electrocardiographic patterns in elite American football players // J Am Coll Cardiol, 2008; 51: 2250–2255.
47. Corrado D., Migliore F., Bevilacqua M., et al. Sudden cardiac death in athletes. Can it be prevented by screening? // Herz, 2009; 34: 259–266.
48. Corrado D., Pelliccia A., Bjornstad H. H., et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology // Eur Heart J, 2005; 26: 516–524.
49. Corrado D., Basso C., Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment // Heart, 2000; 83: 588–595.

50. Nasir K., Bomma C., Tandri H., et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy according to disease severity; a need to broaden diagnostic criteria // Circulation, 2004; 110: 1527–1534.
51. Zipes D. P., Ackerman M. J., Mark Estes N. A. III, et al. Task Force 7: Arrhythmias (36th Bethesda Conference) // J Am Coll Cardiol, 2005; 45: 1354–1363.
52. Kalējs O., Jirgensons J. Sirds un asinsvadu sistēma un ar to saistītās slimības // Klīniskā medicīna / A. Lejnieka red. – Rīga: Nacionālais Apgāds, 2010. – 39.–447. lpp.
53. Klein G. J., Bashore T. M., Sellers T. D., et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome // N Engl J Med, 1979; 301: 1080–1085.
54. Munger T. M., Packer D. L., Hammill S. C., et al. A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953–1989 // Circulation, 1993; 87: 866–873.
55. Sorbo M. D., Buja G. F., Miorelli M., et al. The prevalence of the Wolff-Parkinson-White syndrome in a population of 116,542 young males // G Ital Cardiol, 1995; 25: 681–687.
56. Sano S., Komori S., Amano T., et al. Prevalence of ventricular preexcitation in Japanese school children // Heart, 1998; 79: 374–378.
57. Gollob M. H., Green M. S., Tang A. S., et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome // N Engl J Med, 2001; 344: 1823–1831.
58. Corrado D., Michieli P., Basso C., et al. How to screen athletes for cardiovascular diseases // Cardiol Clin, 2007; 25: 391–397.
59. Corrado D., Thiene G. Protagonist: routine screening of all athletes prior to participation in competitive sports should be mandatory to prevent sudden cardiac death // Heart Rhythm, 2007; 4: 520–524.
60. Napolitano C., Bloise R., Priori S. G. Long QT syndrome and short QT syndrome: how to make correct diagnosis and what about eligibility for sports activity // J Cardiov Med, 2006; 7: 250–256.
61. Kapetanopoulos A., Kluger J., Maron B. J., Thompson P. D. The congenital long QT syndrome and implications for young athletes // Med Sci Sports Exerc, 2006; 38: 816–825.
62. Basavarajaiah S., Wilson M., Whyte G., et al. Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes // Eur Heart J, 2007; 28: 2944–2949.
63. Rautaharju P. M., Surawicz B., Gettes L. S. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the standardization and interpretation of the ECG: Part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval // J Am Coll Cardiol, 2009; 53: 982–991.
64. Schwartz P. J., Moss A. J., Vincent G. M., Crampton R. S. Diagnostic criteria for the long QT syndrome – an update // Circulation, 1993; 88: 782–784.
65. Zhang L., Timothy K. W., Vincent G. M., et al. Spectrum of ST T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes // Circulation, 2000; 102: 2849–2855.

Selēns – līdzeklis virsnieru garozas funkciju atjaunošanai

Jūlija Voicehovska [1], Grigorijs Orļikovs [1], Nataļja Voskresenska [2], Larisa Umnova [1], Egils Mauliņš [2], Pārsla Gredzena [3], Ludmila Ivanova [4], Jurijs Karpovs [1]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija*
[2] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Alergoloģijas un pulmonoloģijas centrs, Latvija*
[3] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Centrālās laboratorijas Bioķīmijas nodaļa, Latvija*
[4] *Rīgas Stradiņa universitāte, Zinātnes daļa, Latvija*

Kopsavilkums

Virsnieru mazspēja (VM) ir klīnisks sindroms, kuru nosaka virsnieru garozas hormonu nepietiekama sekrēcija. VM riska grupu veido pacienti, kuri regulāri saņem kortikosteroīdus pamatslimības dēļ.

Darba mērķis ir izpētīt, vai selēna lietošana atjauno virsnieru garozas funkciju.

Materiāls un metodes. Darbs izstrādāts 2006.–2008. gadā P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Pulmonoloģijas un alergoloģijas centrā. Pētījumā iekļauti 12 pacienti (10 bronhiālās astmas slimnieki un 2 reimatoīdā artrīta slimnieki; 7 sievietes un 5 vīrieši; vīriešu vidējais vecums – 49,0 ± 9,2 gadi; sieviešu vidējais vecums – 39,0 ± 11,5 gadi). Virsnieru garozas funkcija tika novērtēta ar īsu sinaktēna testu. Virsnieru garozas mazspēju diagnosticē tad, ja plazmas kortizola līmenis pēc stimulācijas nav augstāks par 18–20 mkg/dl. Visiem slimniekiem tika parakstīts 6 mēnešus ilgs selēna kurss (organiskais selēns kā *SelenoPrecise* (*"Pharma Nord"*), selēna deva dienā – 200 mkg. Pēc selēna kursa vēlreiz tika veikts īss sinaktēna tests. Pētījuma rezultātu statistiskā apstrāde veikta, izmantojot SPSS 16.0 datorprogrammu. Izmantots pāru izlašu t-tests (*Paired-Samples T-Test*), Vilkoksona vienoto zīmju rangu tests (*Wilcoxon Signed Ranks Test*).

Rezultāti. Visiem 12 slimniekiem tika konstatēta virsnieru garozas mazspēja (pēc sinaktēna injekcijas maksimālais kortizola līmenis bija vidēji 16,33 mkg/dl; pēc stimulēšanas normai atbilstošs kortizola līmenis ir 18–20 mkg/dl). Pēc selēna kursa vēlreiz veiktā īsā sinaktēna testa rezultāti liecināja, ka maksimālais kortizola līmenis pēc sinaktēna injekcijas ir 23,20 mkg/dl ($p < 0,001$).

Secinājumi. Testa rezultāti apstiprina virsnieru garozas funkcijas atjaunošanos. Izvirzītais mērķis tiek sasniegts, ja tiek lietots selēns kā līdzeklis, kas atjauno virsnieru garozas funkciju.

Atslēgvārdi: selēns, virsnieru mazspēja, virsnieru garozas funkcija, sinaktēna tests.

Ievads

Virsnieru mazspēja (VM) ir klīnisks sindroms, kuru nosaka nepietiekama virsnieru garozas hormonu sekrēcija. Īpašu VM riska grupu veido pacienti, kuri regulāri saņem kortikosteroīdus pamatslimības dēļ. Ir zināms, ka ilgstoša (ilgāka par 4 nedēļām) terapija ar prednizolonu, kura deva ir lielāka par 5 mg diennaktī (vai cita attiecīgā steroīda deva), izraisa VM risku: funkcionāls virsnieru garozas nomākums

tiek konstatēts jau pēc 1–2 nedēļām, vēlāk izveidojas virsnieru garozas atrofija [*Becker*, 2001]. Pie VM pieder dažādas etioloģijas un patoģenēzes hipokortizolisma varianti. Progresējošs kortizola deficīts izraisa ogļhidrātu, olbaltumu, lipīdu, ūdens un sāļu vielmaiņas traucējumus. Izveidojas dehidratācija, hiperkaliēmija, hipohlorēmija, hipoglikēmija, ketoze. Cirkulējošā asins plazmas apjoma pazemināšanās izraisa progresējošu iekšķūnu dehidratāciju, izveidojas arī metaboliskā acidoze, izteikta arteriālā hipotensija (dažreiz līdz kolapsam), sirds izsviedes pazemināšanās, glomerulārās filtrācijas samazināšanās līdz pat anūrijai [*Fauci, et al.*, 2008].

Akūta virsnieru mazspēja (AVM) ir neatliekamais stāvoklis, kuru izraisa krasa virsnieru garozas hormonu produkcijas samazināšanās. Klīniski tas izpaužas ar izteiktu adinamiju, asinsvadu kolapsu un samaņas traucējumiem. AVM izraisa psihisks un fizisks stress, mazas un lielas operācijas, infekcijas un saaukstēšanās. Virsnieru garozas funkcijas atjaunošanās iespējas tiek pētītas ilgstošā laika periodā. Respektīvi, tiek lietoti dažādi līdzekļi – antioksidanti, kuri ietekmē šūnu enzīmu sistēmu un varētu atjaunot virsnieru garozas funkciju. Tie ir askorbīnskābe [*Dubin*, 1978] un tokoferols [*Armario,* 1989, 1990]. Izmantojot iepriekšminētos līdzekļus, virsnieru funkcija tomēr netika atjaunota.

Darba mērķis

Izpētīt, vai selēna lietošana atjauno virsnieru garozas funkciju.

Materiāls un metodes

Darbs izstrādāts 2006.–2008. gadā P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (P. Stradiņa KUS) Pulmonoloģijas un alergoloģijas centrā. Pētījumi veikti ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisijas atļauju un atbilst Eiropas Direktīvai "Teicama klīniskā prakse" un Helsinku Deklarācijai. *SelenoPrecise* no Dānijas firmas *"PharmaNord"* tika saņemts kā humānā palīdzība. Tas satur augstas kvalitātes selēnu, un 1999. gadā Latvijas Pārtikas centrā tika reģistrēts kā uztura bagātinātājs (atzinums Nr. 141).

Pētījumā iekļauti 12 pacienti (10 bronhiālas astmas slimnieki un 2 reimatoīdā artrīta slimnieki; 7 sievietes un 5 vīrieši; vīriešu vidējais vecums – 49,0 ± 9,2 gadi; sieviešu vidējais vecums – 39,0 ± 11,5 gadi). Pamatslimības ārstēšanai šie slimnieki ilgstoši saņēma kortikosteroīdus *per os*.

Virsnieru garozas funkcija tika novērtēta ar īsu sinaktēna testu. Šim nolūkam tika veikta virsnieru funkcijas stimulācija – intravenozi ievadīja 250 mg sintētiskā adrenokortikotropīna (*Synacthen*, "*Novartis*"). Metodi aprakstīja Vuds [*Wood, et al.,* 1965]. Tika noteikts bazālais kortizola līmenis asins plazmā. Pēc tam intravenozi ievadīja 250 mg (25 vienības) sinaktēna atšķaidīta 5 ml fizioloģiskā šķīduma. Lai noteiktu kortizola līmeni pēc 30 minūtēm, asins plazma tika ņemta vēlreiz. Virsnieru garozas mazspēju diagnosticē tad, ja plazmas kortizola līmenis pēc stimulācijas nav augstāks par 18 mikrogramiem plazmas decilitrā, mkg/dl. Ja kortizola līmenis pēc īsā sinaktēna testa rezultātiem ir augstāks par 18–20 mkg/dl, tad tā ir normai atbilstoša virsnieru atbilde uz stimulāciju [*Speckart*, 1971; *Grinspoon*, 1994]. Visus laboratorijas testus veica uz P. Stradiņa KUS sertificētas bioķīmijas laboratorijas bāzes. Kortizola līmenis tika noteikts pēc *IMMULITE 2500* metodes: veikts cietās fāzes hemiluminiscentais imūnfermentatīvais tests [*Siemens*, 1999].

Visiem slimniekiem tika noteikts 6 mēnešus ilgs selēna kurss (organiskais selēns kā *SelenoPrecise* (*"Pharma Nord"*), selēna deva dienā – 200 mkg. Pēc selēna kursa vēlreiz veikts īss sinaktēna tests. Pētījuma rezultātu statistiskā apstrāde veikta, izmantojot SPSS 16.0 datorprogrammu. Izmantots pāru izlašu t-tests (*Paired-Samples T-Test*), Vilkoksona vienoto zīmju rangu tests (*Wilcoxon Signed Ranks Test*).

Rezultāti

Visiem 12 slimniekiem tika konstatēta virsnieru garozas mazspēja (pēc sinaktēna injekcijas maksimālais bazālā kortizola līmenis bija vidēji 16,30 mkg/dl; pēc stimulēšanas normai atbilstošs kortizola līmenis ir 18–20 mkg/dl). Pēc selēna kursa atkārtoti veiktā īsā sinaktēna testa rezultāti liecināja, ka

maksimālais kortizola līmenis pēc sinaktēna injekcijas ir 23,20 mkg/dl (p < 0,001). Pāru izlašu t-testa rezultāti atspoguļoti 1. tabulā.

1. tabula. Maksimālais bazālā kortizola līmenis asins plazmā pēc sinaktēna injekcijas pirms un pēc ārstēšanas kursa ar selēnu 12 slimniekiem (vidējais ± standartnovirze).

Maximum basal cortisol level in blood plasma after Synacthen injection before and after treatment with selenium (mean ± SD).

Kortizola līmenis asins plazmā pirms Se kursa (mkg/dl)	Kortizola līmenis asins plazmā pēc Se kursa (mkg/dl)
16,30 ± 3,86	23,20 ± 5,60 (p < 0,001)

Diskusija

Virsnieru garozas mazspējas problēma tiek pētīta ilgstošā laika periodā. Tradicionāli virsnieru garozas mazspējas diagnozi nosaka, pamatojoties uz virsnieru funkcijas izpēti ar īsa sinaktēna testa rezultātiem [*Moore*, 1999]: veic virsnieru funkcijas stimulāciju – intravenozi ievada 250 mg sintētiska adrenokortikotropīna (sinaktēna). Šis tests ļauj izpētīt virsnieru garozas funkcionālo veselumu un ātras sekretoras atbildes spēju. Sinaktēns (kortrozins, b $^{1-24}$ – kortikotropīns) ir savienojums, kura sastāvā ir pirmās 24 no visām 39 dabas adrenokortikotropīna (AKTH) aminoskābēm. Sinaktēnam piemīt visas AKTH farmakoloģiskās īpašības: tas normāla virsnieru funkcionāla stāvokļa gadījumā stimulē kortikosteroīdu biosintēzi. Īss sinaktēna tests ir virsnieru garozas mazspējas diagnostikas "zelta standarts".

Virsnieru garozas mazspējas patoģenēzē svarīga loma ir oksidatīvajam stresam (OS). Ir veikti eksperimentāli pētījumi par ilgstošu kortikosteroīdu lietošanu, kas izraisa OS [*Parveen*, 2008; *Ichiseki*, 2004]. OS dēļ veidojas virkne peroksīdu ar augstu aktivitātes pakāpi. Šie peroksīdi aizkavē steroīdoģenēzi, tiek traucēta holesterīna pārveidošanās pregnolonā fermentatīvā kontrole [*Behrman*, 1991]. Rezultātā tiek traucēta visu steroīdu hormonu biosintēze. Pregnolons, hormonu priekštecis, veidojas mitohondrijos [*Yudaev*, 1991, 1978]. Tā veidošanās procesā ietilpst dažas starpreakcijas, un tajā ir nepieciešama dažu kofaktoru un enzīmu līdzdalība. Mitohondriji ir īpaši jutīgi pret OS [*Behrman*, 1991; *Diemer*, 2003]. Selēns darbojas kā spēcīgs antioksidants; tam ir laba panesamība, nav blakņu un kontrindikāciju. Tas ir reģistrēts kā uztura bagātinātājs, un to rekomendē plašai lietošanai kā antioksidantu. Ir zināma selēna kā antioksidanta lietošana akūtu respiratoru infekciju ārstēšanā, kā arī selēna kā antioksidanta lietošana mitohondriju gēnu modulāciju radīšanai, t. sk. citohromu C un 450 gēnu modulācijās [*Chanoine*, 2001].

Ir konkrēti piemēri, kuri uzskatāmi pierāda virsnieru garozas funkcijas atjaunošanās iespējas slimniekiem ar virsnieru garozas mazspēju. Šie slimnieki bija ilgstoši (6 mēnešus) lietojuši selēnu, kura deva bija 200 mkg dienā.

Slimniece T., dzimusi 1939. gadā, slimo ar smagu steroīdatkarīgu bronhiālo astmu, lieto polkortolonu (*triamcinolon*) 8 mg dienā (atbilst prednizolona 6,4 mg devai) ilgāk nekā 20 gadus. Lai pārbaudītu virsnieru funkciju, tika veikts īss sinaktēna tests, kura rezultāti liecināja par virsnieru garozas mazspēju (maksimālais kortizola līmenis pēc sinaktēna injekcijas bija 10,6 mkg/dl). Slimniecei tika noteikts 6 mēnešu selēna kurss, selēna deva dienā – 200 mkg. Pēc selēna kursa vēlreiz tika veikts īss sinaktēna tests. Maksimālais kortizola līmenis pēc sinaktēna injekcijas bija 29,4 mkg/dl. Šis rādītājs liecināja par virsnieru garozas funkcijas atjaunošanos. Jāatzīmē, ka sinaktēna tests tika veikts arī pēc 2 mēnešiem. Testa rezultāti liecināja, ka virsnieru garozas funkcija netika atjaunota. Pēc 2 mēnešu selēna kursa kortizola līmenis bija zems (zemāks par 18–20 mkg/dl). Virsnieru garozas funkcija atjaunojās tikai pēc ilgstoša selēna kursa (pēc 6 mēnešiem).

Slimnieks G., dzimis 1956. gadā, slimo ar smagu steroīdatkarīgu bronhiālo astmu, lieto polkortolonu (*triamcinolon*) 8 mg dienā (atbilst prednizolona 6,4 mg devai) ilgāk nekā 10 gadus. Lai pārbaudītu virsnieru funkciju, tika veikts īss sinaktēna tests, kura rezultāti liecināja par virsnieru garozas mazspēju (maksimālais kortizola līmenis pēc sinaktēna injekcijas bija 14,9 mkg/dl). Slimniekam tika noteikts

6 mēnešu selēna kurss, selēna deva dienā – 200 mkg. Pēc selēna kursa vēlreiz tika veikts īss sinaktēna tests. Maksimālais kortizola līmenis pēc sinaktēna injekcijas bija 25,7 mkg/dl, kas liecināja par virsnieru garozas funkcijas atjaunošanos. Arī šim slimniekam sinaktēna tests tika veikts pēc 2 mēnešiem. Testa rezultāti liecināja, ka virsnieru garozas funkcija netika atjaunota. Pēc 2 mēnešu selēna kursa kortizola līmenis bija zems (zemāks par 18–20 mkg/dl). Virsnieru garozas funkcija atjaunojās tikai pēc ilgstoša selēna kursa (pēc 6 mēnešiem).

Secinājumi

Visiem slimniekiem, kuri lieto kortikosteroīdus, konstatēta virsnieru mazspēja (kortizola līmenis zemāks par 18 mkg/dl). Pētījuma rezultāti liecina par virsnieru garozas funkcijas atjaunošanos pēc selēna papildu terapijas. Izvirzītais mērķis tiek sasniegts, ja tiek lietots selēns kā līdzeklis, kas atjauno virsnieru garozas funkciju. Selēns ir efektīvs, un ir jāapsver iespēja to parakstīt slimniekiem, kuri ilgstoši lieto kortikosteroīdus kā papildu terapiju.

Pateicība

Darbs īstenots, pateicoties Nacionālās programmas "Atbalsts doktorantūras programmu īstenošanai un pēcdoktorantūras pētījumiem no ESF struktūrfondiem" projektam "Atbalsts doktorantūras un pēcdoktorantūras pētījumiem medicīnas zinātnēs" (līgums Nr. 2004/0005/VPD1/ESF/P1AA/04/NP/3.2.3.1/0 004/0066). Balstoties uz pētījumā gūtajiem rezultātiem, tika iesniegts un reģistrēts patents izgudrojumam Nr. 14074 B (Virsnieru garozas funkciju atjaunojošs līdzeklis).

Selenium Add-on Treatment as Means for Restoring Adrenocortical Function

Abstract

Objective. Adrenal insufficiency (AI) is characterized by insufficient production of adrenal hormones. Prolonged usage of corticosteroids for treating main pathology appears to be associated with AI. Group of AI risk includes patients who receive 20 mg or more of prednisolone daily during 1 month. The aim of the study is to work out a compound capable of restoring adrenal function.

Methods. The study was carried out during 2006–2008 at P. Stradins Clinical University hospitals Pulmonology and Allergology centre. A total of 12 patients (10 bronchial asthma patients and 2 rheumatoid arthritis patients) took part in the study: 5 male patients (average age 49), 7 female patients (average age 39); all patients received oral steroids. Short Synacthen test (SST) was applied to assess adrenal function: test was considered as "pass" when increase in plasma cortisol level after cosyntropin (Synacthen) injection displayed a peak response of more than 18–20 mcg/dl. Organic selenium (SelenoPrecise, PharmaNord, Denmark) in dose of 200 mcg was daily added to current asthma therapy. SST was repeated after 6 months of selenium add-on therapy. The results were processed with SPSS 16.0 (Paired Samples T-Test, Wilcoxon Signed Ranks Test).

Results. Initially all 12 patients demonstrated AI with cortisol levels after SST of 16.33 mcg/dl. After 6 month course of selenium treatment, Paired Samples T-test showed the average cortisol plasma level to be 23.20 mcg/dl ($p < 0.001$).

Conclusions. SST results confirm that selenium add-on therapy restores adrenal function and could be used for treating patients who use corticosteroids for prolonged time periods.

Literatūra

1. Armario A., Borrás M., Campmany L. Lack of effect of alpha-tocopherol and ascorbic acid on the response of some physiological variables to immobilization stress in rat // Rev Esp Fisiol, 1989; 45(3): 277–280.
2. Armario A., Campmany L., Borras M., et al. Vitamin E-supplemented diets reduce lipid peroxidation but do not alter either pituitary-adrenal, glucose, and lactate responses to immobilization stress or gastric ulceration // Free Radical Research, 1990; 9(2): 113–118.
3. Becker K. L., Bilezikian J. P., Bremner W. J., et al. Principles and practice of endocrinology and metabolism. – 3rd ed. – Washington: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P. 740.
4. Behrman H., Aten R. F. Evidence that hydrogen peroxide blocks hormone-sensitive cholesterol transport into mitochondria of rat luteal cells // Endocrinology, 1991; 128(6): 2958–2966.
5. Chanoine J. P., Compagnone N. A., Wong A. C. K., Mellon S. H. Modulation of steroidogenesis by selenium in a novel adrenal cell line developed using targeted tumorigenesis // Biofactor, 2001; 14(1–4): 229–238.
6. Diemer T., Allen J. A., Hales K. H., Hales D. B. Reactive oxygen disrupts mitochondria in MA-10 tumor Leydig cells and inhibits steroidogenic acute regulatory (StAR) protein and steroidogenesis // Endocrinology, 2003; 144(7): 2882–2891.
7. Dubin B., MacLennan W., Hamilton J. Adrenal function and ascorbic acid concentrations in elderly women // Gerontology, 1978; 24: 473–476.
8. Fauci A., Braunwald E., Kasper D., et al. Harrison's principles of internal medicine. – 17th ed. – New York: McGraw-Hill Companies, 2007. – P. 2263.
9. Grinspoon S. K., Biller B. M. K. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency // J Clin Endocrinol Metab, 1994; 79(4): 923–931.
10. Ichiseki T., Matsumoto T., Nishino M., et al. Oxidative stress and vascular permeability in steroid-induced osteonecrosis model // Journal of Orthopaedic Science, 2004; 9(5): 509–515.
11. Moore A., Aitken R., Burke C., et al. Cortisol assays: guidelines for the provision of a clinical biochemistry service // Annals of Clinical Biochemistry, 1985; 22: 435–454.
12. Parveen A., Haiyan Z., Syed M. Z., et al. Oxidative stress-induced inhibition of adrenal steroidogenesis requires participation of p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway // Journal of Endocrinology, 2008; 198: 193–207.
13. Speckart P., Nicoloff J., Bethune J. Screening for adrenocortical insufficiency with cosyntropin (synthetic ACTH) // Arch Intern Med, 1971; 128(5): 761–763.
14. Wood J. B., Frankland A. W., James V. H., Landon J. A rapid test of adrenocortical function // Lancet, 1965; 1: 243.
15. Yudaev N., Afinogenova S. Pathways of corticosteroid formation in guinea-pig adrenals // J Steroid Biochem, 1978; 9(1): 59–62.
16. Yudaev N., Asribekova M., Karpova S., et al. Prostaglandin regulation of the content of sex hormone receptors in human decidual tissue // Neurosci Behav Physiol, 1981; 11(5): 443–446.
17. DPC Cirrus Inc. (Siemens) Automated Immunoassay System. Operator's Manual. – NY: Randolph, 1999 (Doc No 600149).

Pagarināta QT sindroma izraisītas kambaru aritmijas bērniem un to diagnostiskās problēmas

Kristīne Jubele [1,2], ***Pavels Šipačovs*** [2,3], ***Maija Vikmane*** [2], ***Oskars Kalējs*** [1,2], ***Aivars Lejnieks*** [1,4]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija*
[2] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*
[3] *Latvijas Universitāte*
[4] *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*

Kopsavilkums

Pagarināta QT intervāla sindroms (PQTS jeb literatūrā bieži sastopamais LQTS (angļu val. – *Long QT Syndrome*) ir iedzimta vai iegūta aritmogēna slimība, kam raksturīga sirds repolarizācijas pagarināšanās (garš QT intervāls), kas izraisa ventrikulāru tahikardiju pēc *Torsades de Pointes* morfoloģijas tipa. Kopš 2008. gada šīs slimības uzskata par primārajām kardiomiopātijām – kanalopātijām (*channelopathies*). Mūsdienās ir vismaz desmit pārmantotu gara QT sindroma ģenētisko variantu un literatūrā bieži lieto arī šo numerācijas klasifikāciju (pēc *Shwartz* un *Priori*). Visbiežākie ir pirmie trīs PQTS varianti. Klīniski PQTS raksturīgas sinkopālas un krampju epizodes, tās biežāk saistītas ar fizisku vai emocionālu stresu (piemēram, bailēm, dusmām, skaļiem trokšņiem, pēkšņu modināšanu), bet šīs epizodes var novērot arī mierā. Simptomu rašanās biežāk vērojama pirmajos divdesmit dzīves gados, ieskaitot neonatālo periodu, kad PQTS var tikt kļūdaini diagnosticēts kā zīdaiņu pēkšņās nāves sindroms. Simptomi PQTS gadījumā var variēt no nenozīmīgi pagarināta QT intervāla EKG bez bezsamaņas epizodēm līdz biežām sinkopālām un / vai krampju epizodēm.

PQTS ir raksturīgas R-R intervāla svārstības, pagarinājums pirms nākamā cikla, pēc kura var sākties *Torsades de Pointes* epizode. Vislielākais intervāla pagarinājums raksturīgs 2. tipam. Latvijā līdz 2008.–2009. gadam kanalopātijas izplatība nav pētīta, tā netiek arī plaši apspriesta un diemžēl arī bieži netiek laikus diagnosticēta.

Raksturīgs piemērs ir 11 gadu vecs zēns, kam atklāts iedzimts PQTS. Pacientam AA (dzimis 1997. gadā) 6 gadus līdz stacionēšanai P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā ārstēta epilepsija ar dažādiem antiepileptiskiem līdzekļiem, taču pamatskolas laikā bezsamaņas un krampju epizožu biežuma dinamika pieauga. Veicot Holtera monitorēšanu, konstatēts konstanti pagarināts QT intervāls, kā arī viena kambaru tahikardijas epizode pēc *Torsades de Pointes* tipa agrā rīta stundā. Pacients stacionēts, veikta kardiovertera-defibrilatora (ICD) implantācija. Stimulācija ieprogrammēta DDD režīmā ar minimālo stimulācijas frekvenci 5% virs vidējā sirdsdarbības ātruma atbilstoši pacienta vecumam. Terapijā pievienots beta adrenoblokators maksimālajā devā. Šīs terapijas fonā bezsamaņas epizodes vairs nav bijušas.

Agrīna ģenētiski pārmantoto riska grupu identificēšana ļauj izvairīties gan no diagnostiskajām kļūdām, gan ļauj laikus veikt preventīvus pasākumus – fizisko un sportisko aktivitāšu ierobežošanu vai pārtraukšanu, dzīves režīma pārkārtošanu, farmakoloģisku vai nefarmakoloģisku ārstēšanu.

Atslēgvārdi: pārmantotas aritmijas, pagarināta QT sindroms, kambaru tahikardija.

Pagarināta QT intervāla sindroms (PQTS jeb literatūrā bieži sastopamais LQTS, angļu val. – *Long QT syndrome*) ir iedzimta vai iegūta aritmogēna slimība, kam raksturīga sirds repolarizācijas pagarināšanās (garš QT intervāls), kas veicina ventrikulāru tahikardiju rašanos pēc *Torsades de Pointes* morfoloģijas tipa. Kopš 2008. gada šīs slimības uzskata par primārajām kardiomiopātijām – kanalopātijām (angļu val. – *channelopathies*).

Ar garu QT intervālu saistītie sindromi. QT intervāla garums ir atkarīgs no frekvences, tādēļ tā absolūtais lielums nav droši izmērāms. Parasti aprēķinot novērtē t. s. koriģēto $QT(QT_C)$ intervāla garumu (tas nosacīti atbilst QT intervāla garumam, ja sirdsdarbības frekvence būtu 60^{-1} min). Lai aprēķinātu QT_C, lieto vairākas formulas, un katrai no tām ir savi ierobežojumi.

Bazett formula piedāvāta jau 1920. gadā, pēc tās $QT_C = QT/RR^{1/2}$. Taču šī formula pārkoriģē QT ātras sirdsdarbības gadījumā un nepietiekami koriģē lēnas sirdsdarbības gadījumā.

Frideric formulai $QT_{FC} = QT/RR^{1/3}$ ir precīzi rezultāti lēnas sirdsdarbības gadījumos, bet neprecīzi ātras sirdsdarbības gadījumā.

Pēc lineārās regresijas (Framingemas pētījuma) formulas $QT_{LC} = QT + 0{,}154 \times [1-RR]$ aprēķins ir drošs normālas sirdsdarbības frekvences gadījumā, bet neprecīzs ātras un lēnas sirdsdarbības gadījumā.

Izšķir iedzimtus gara QT sindromus un iegūtu QT intervāla pagarināšanos, kuru novēro biežāk. Klīniskajā praksē līdz 2000. gadam izšķīra divus galvenos iedzimtos gara QT sindromus:

1) retāko *Jervell* un *Lange-Nielsen* sindromu, kuru pavada pārmantots kurlums (kurlmēmums), kurš pārmantojas autosomāli recesīvi un kuram bieži raksturīga ļaundabīga norise (pēkšņa nāve);
2) biežāko *Romano-Ward* sindromu, kurš pārmantojas autosomāli dominanti, sievietēm sastopams divas reizes biežāk nekā vīriešiem un kura gadījumā QT intervāla pagarināšanās kā likums ir simptomātiska (pēkšņa nāve, sinkopes).

Mūsdienās ir vismaz desmit pārmantotu gara QT sindroma ģenētisko variantu un literatūrā bieži lieto šo numerācijas klasifikāciju (pēc *Shwartz* un *Priori* [1]). Visbiežāk sastopamie ir gara QT sindroma pirmie trīs varianti.

1. Gara QT sindroma 1. variants (LQTS1) sastopams 42–55% no visiem pārmantotajiem gara QT sindromiem. To izraisa KVLQT1 gēna defekts 11. hromosomā, rezultātā tiek traucēta miocīta kālija kanāla I_{KS} darbība (kālija plūsmām ir galvenā nozīme repolarizācijas procesu norisē). Šiem pacientiem raksturīgi ģīboņi, kambaru tahikardijas paroksismi un pēkšņa nāve fiziskas piepūles, it īpaši peldēšanas laikā. LQTS1 slimnieki vislabāk atbild uz β-blokatoru terapiju. Homozigota KVLQT1 gēna mutācija ir *Jervell* un *Lange-Nielsen* sindroma pamatā.
2. Gara QT sindroma 2. variants (LQTS2) sastopams 35–45% no visiem pārmantotajiem gara QT sindromiem. Tā pamatā ir mutācija HERG gēnā 7. hromosomā, rezultātā tiek traucēta miocīta kālija kanāla I_{Kr} darbība. Šī mutācija saistīta ar augstāku aritmisko notikumu risku nekā *LQTS1* slimniekiem, turklāt bieži aritmijas novēro jau bērnībā. Aritmiskos notikumus (vai pēkšņu nāvi) parasti provocē asas skaņas, īpaši pamošanās laikā (modinātāja signāls).
3. Gara QT sindroma 3. variants (LQTS3) sastopams retāk, 8–10% no visiem pārmantotajiem gara QT sindromiem. Šis ir vienīgais pārmantotā gara QT sindroms, kuru neizraisa vis defekts kālija, bet nātrija kanālā (mutācija SCN5A gēna 3. hromosomā, rezultātā tiek traucēta miocīta nātrija kanāla I_{Na} darbība). Sindroms klīniski visbiežāk izpaužas ar pēkšņu nāvi miegā. Interesanti, ka SCN5A gēna mutācija, kura izraisa pretēju efektu uz I_{Na} kanāla darbību ir *Brugada's* sindroma pamatā [2–5,11].

Identificētie dažādie PQTS klīniskie varianti ir ar atšķirīgām izpausmēm: *Romano-Ward* sindroms, kas tiek pārmantots autosomāli dominanti, skar tikai sirdi. Arī citiem PQTS variantiem (*Jervell* un *Lange-Nielsen*, *Andersen* un *Timothy* sindroms) ir tāds pats kardioloģisks fenotips kā *Romano-Ward* sindromam, taču papildus ir arī ekstrakardiālas izpausmes – *Jervell* un *Lange-Nielsen* sindroms ir saistīts ar kurlumu un iedzimst autosomāli recisīvi. Lai sindroms izpaustos, nepieciešams, lai abiem vecākiem būtu gēna mutācija, turklāt bērnam jāsaņem mutētais gēns no abiem vecākiem (t. i., jābūt homozigotam). Tā kā

katram bērnam, kurš dzimis šādam pārim, risks saņemt mutēto gēnu no abiem vecākiem ir 25%, *Jervell* un *Lange-Nielsen* sindroms ir reti sastopams.

Pēdējos 10 gados lielāka uzmanība pievērsta PQTS ģenētiskajam pamatojumam [2–5]. Ir atklāti vismaz astoņi atšķirīgi ģenētiski varianti (no LQTS1 līdz LQTS8), un ir aprakstītas dažādas specifiskas gēnu mutācijas vismaz piecos gēnos (KCNQ1, HERG, SCN5A, KCNE1, un KCNE2). Taču apmēram 40% PQTS ģimeņu nav konstatētas mutācijas līdz šim zināmajos gēnos, tādējādi daudzi PQTS gēni nav līdz šim atklāti [6].

Klīniski PQTS raksturīgas sinkopālas un krampju epizodes, tās biežāk saistītas ar fizisku vai emocionālu stresu (piemēram, bailes, dusmas, skaļi trokšņi, pēkšņa modināšana), bet šīs epizodes var vērot arī miera stāvoklī. Simptomu parādīšanās biežāk vērojama pirmajos divdesmit dzīves gados, ieskaitot neonatālo periodu, kad PQTS var tikt kļūdaini diagnosticēts kā zīdaiņu pēkšņās nāves sindroms. Simptomi PQTS gadījumā var variēt no nenozīmīgi pagarināta QT intervāla elektrokardiogrammā (EKG) bez bezsamaņas epizodēm līdz biežām sinkopālām un / vai krampju epizodēm.

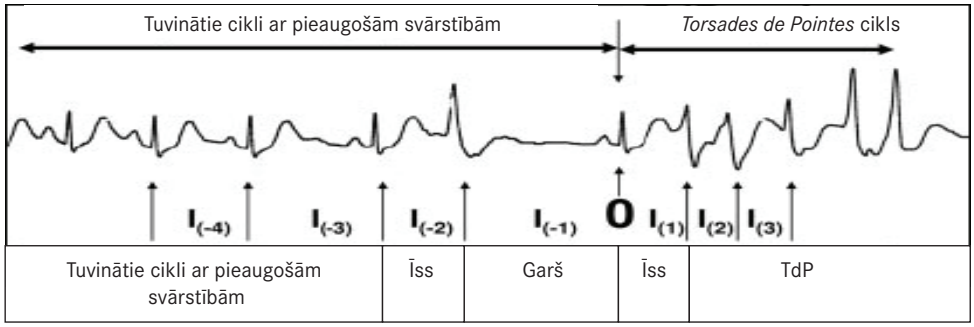
PQTS ir raksturīgas R-R intervāla svārstības, pagarinājums pirms nākamā cikla, pēc kura var būt *Torsades de Pointes* epizode (sk. 1. att.). Vislielākais intervāla pagarinājums raksturīgs 2. tipam.

1. attēls. R-R cikliskuma pārmaiņas un *Torsades de Pointes* rašanās.

(Adaptēts no Jirgensons J., Kalējs O. Sirds un asinsvadu sistēma un ar to saistītās slimības // Klīniskā medicīna / A. Lejnieka red. – Rīga: Nacionālais Apgāds, 2010. – 39.–447. lpp.)

Changes in R-R cycle and development of *Torsades de Pointes*.

(Adapted from Jirgensons J., Kalejs O. Heart Rhythm Disturbances // Clinical Medicine / Ed. by Lejnieks A. – Rīga: Nacionālais Apgāds, 2010. – Pp. 39–447.)



Pēc *Tau* datiem [11] 39% gadījumu pacientiem konstatēja kambaru fibrilāciju, 33% – bezpulsa elektrisko aktivitāti, 28% gadījumu – asistoliju. Jāņem vērā, ka tās bija PQTS pirmās klīniskās izpausmes.

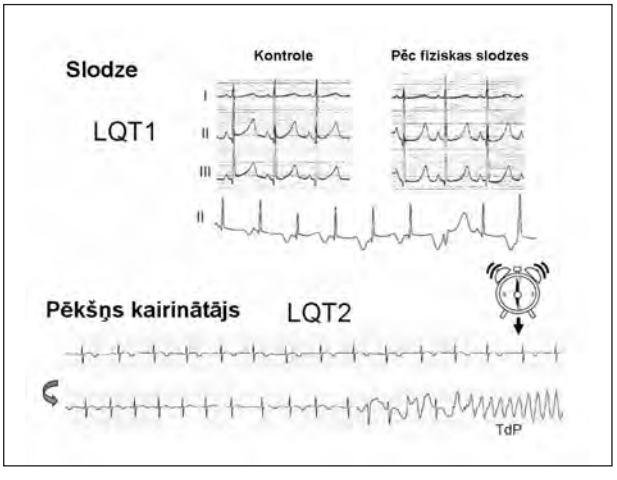
Genotipiski fenotipiskās korelācijas pētījumi *Romano-Ward* PQTS gadījumos ir balstīti uz biežākajiem ģenētiskajiem variantiem LQTS1, LQTS2, LQTS3, jo tie veido 90% no visiem PQTS gadījumiem [7]. LQTS1 slimniekiem palielinās kambaru tahikardijas risks stresa gadījumā (90%), bet LQTS3 slimniekiem sinkopālas epizodes biežāk novēro miera stāvoklī (80%) vai miegā (sk. 2. att.). LQTS2 slimniekiem palielinās letalitātes risks pamodināšanas vai emocionāla stresa gadījumā (37%), bet ir arī paaugstināts risks miegā un miera stāvoklī (63%). Ir arī palaidējmehānismi, kas ir ļoti specifiski – peldēšana LQTS1 slimniekiem un skaņas stimuli LQTS2 slimniekiem [8]. Arī reakcija uz beta blokatoriem ir atkarīga no genotipa [9]. Kardiālu notikumu risks ir atkarīgs no genotipa: dati liecina, ka zemāka kumulatīvā izdzīvošana ir LQTS2 slimniekiem, kuriem nav bijušas bezsamaņas epizodes, pretēji LQTS1 slimnieku grupai. Līdzīgi dati ir par LQTS3 pret LQTS1 slimniekiem. LQTS1 slimnieku dzimumam nav nozīmes, taču lielākas pēkšņas nāves risks ir LQTS2 sieviešu grupā un LQTS3 vīriešu grupā [10].

2. attēls. LQT1 raksturīgās pārmaiņas nereti rodas tikai pēc slodzes vai slodzes beigās, kas arī ievērojami apgrūtina diagnostiku. Redzama kontroles EKG un ievērojams QT pagarinājums pēc slodzes. LQT2 QT intervāls pagarinās pēkšņa trauksmes kairinātāja laikā.

(Adaptēts no Nakamura, Boston*:* HRS, 2009.)

QT interval changes (prolongation of QTc) characteristic to LQT1 often appear only after exercise or workload. In cases of LQT2 prolongation is observed under conditions of sudden stress (often by wake-up).

(Adapted from Nakamura, Boston*:* HRS, 2009.)



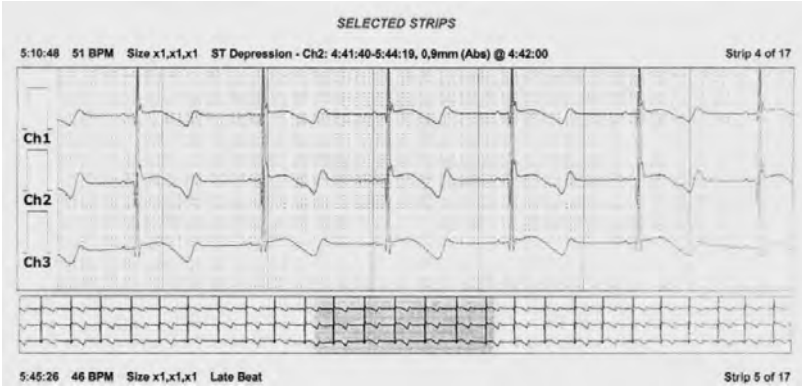
Latvijā līdz 2008.–2009. gadam kanalopātijas izplatība nav pētīta, tā netiek arī plaši apspriesta un diemžēl arī bieži netiek laikus diagnosticēta.

Raksturīgs piemērs ir 11 gadus vecs zēns, kam atklāts iedzimts PQTS. Pacientam AA (dzimis 1997. gadā) sešus gadus līdz stacionēšanai P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā ārstēta epilepsija ar dažādiem antiepileptiskiem līdzekļiem, taču pamatskolas laikā bezsamaņas un krampju epizožu biežums dinamika pieauga. Zēns bijis atbrīvots no jebkādām sporta nodarbībām, taču atbilstoši savam vecumam (9–11 gadi) kļuvis aizvien aktīvāks. Farmakoterapija (karbamazepīns) atzīta kā neefektīga, un, pirms nomainīt to uz agresīvāku, pediatri izlēma veikt papildizmeklējumus. Izmeklējot pacientu prehospitālā etapā, EKG konstatēts pagarināts koriģētais QT intervāls. Veicot Holtera monitorēšanu, atklāja konstanti pagarinātu QT intervālu, kā arī viena kambaru tahikardijas epizodi pēc *Torsades de pointes* tipa agrā rīta stundā. Pacients stacionēts, veikta kardiovertera-defibrilatora (ICD) implantācija. Stimulācija ieprogrammēta DDD režīmā ar minimālo stimulācijas frekvenci – 5% virs vidējā sirdsdarbības ātruma atbilstoši pacienta vecumam. Terapijā pievienota maksimālā deva beta adrenoblokatora. Šīs terapijas fonā bezsamaņas epizodes vairs nav bijušas.

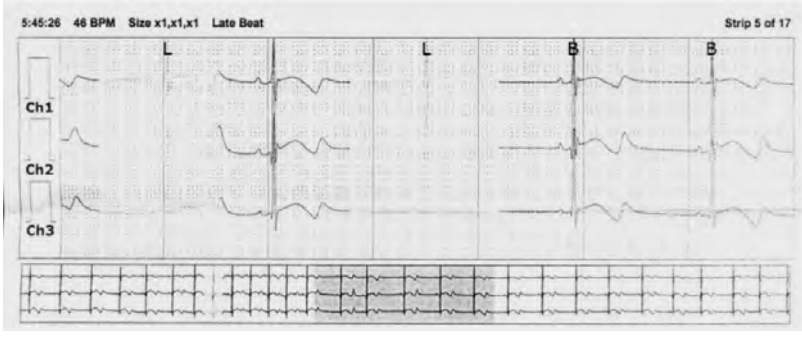
3., 4. un 5. attēlā ir redzama pakāpeniska QT intervāla pagarināšanās un T viļņa morfoloģijas maiņa, kas ir viena no iespējama riska pazīmēm. Tas ir pacienta AA 24 stundu (Holtera monitorēšanas) pieraksts. Attēlos var redzēt diennakts stundas un secīgas QT intervāla un morfoloģiskās pārmaiņas. Zemāk katrā attēlā redzamajās summārajās līknēs ietonētā daļa ir izvērsta ilustrācijās (attēli no P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas datu bāzes).

Tika analizētas pacienta radinieku EKG, pagarināts QT intervāls konstatēts pacienta tēvam un pusbrālim (kopīgs tēvs), taču šie divi radinieki ir asimptomātiski. Gan pacientam, gan viņa tēvam un pusbrālim ģenētiskajā analīzē tika noteikta mutācija gēnā HEGR P334L. Pēc Orhūsas Universitātes datu bāzes informācijas (*prof. H. Jensen*) Eiropā šobrīd ir identificētas divas šādas mutācijas – viena Portugālē un otra Latvijā. Vairāk nekā 40% pacientu ar iedzimtu PQT sindromu diagnosticēšanas brīdī ir asimptomātiski, diemžēl bieži pirmā simptomātikas parādīšanās tieši apdraud pacienta dzīvību. Ievērojot Eiropas un Amerikas profesionālo asociāciju vadlīnijas [7, 10, 11], šādiem slimniekiem nefarmakoloģiska terapija (defibrilatora implantācija) nepieciešama pēc pirmo simptomu (visbiežāk – pirmās bezsamaņas epizodes) rašanās, savukārt augsta riska asimptomātiskiem pacientiem jāuzsāk farmakoloģiska aritmijas profilakse.

3. attēls. Nedaudz pagarināts QT intervāls ar ST-T morfoloģijas pārmaiņām agri no rīta.
Early morning, slightly prolonged QT interval with changes in ST-T morphology.*

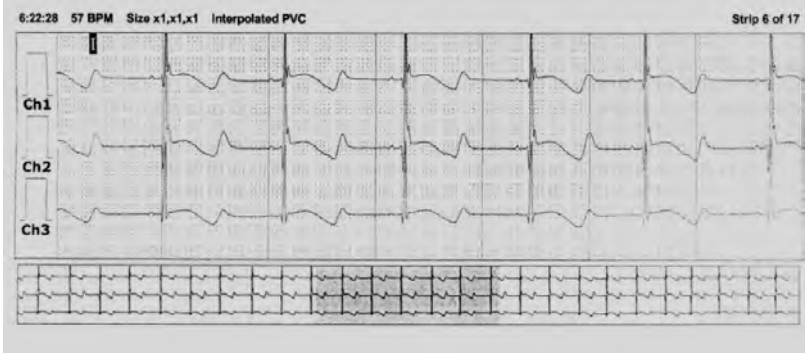


4. attēls. Pieaugošs QT intervāla pagarinājums.
QT prolongation increases.*



5. attēls. Plkst. 6.10 no rīta: tipiskas St-T morfoloģijas pārmaiņas, pagarināts QT intervāls, pēc 10 minūtēm sākas *Torsades de Pointes* ar spontānu sinusa ritma atjaunošanos. Pacientam īslaicīgs samaņas zudums, ko māte traktē kā epilepsijas epizodi.

6:10 A:M: typical changes in ST-T morphology, prolongation QT interval, after 10 min erupts *Torsades de Pointes* with spontaneous conversion back to sinus rhythm. Patient had recovered consciousness, but mother describes the event as epilepsy (false diagnosis).*



* Selected strips from Holter monitoring, performed in P. Stradins Clinical University hospital.

PQTS prevalence populācijā ir 1:2000–2500. Gan šīs, gan citu kanalopātiju (labā kambara aritmogēna kardiomiopātija (līdz 2008. gadam un nereti arī šobrīd literatūrā sastopams termins "displāzijas"), hipertrofiskā kardiomiopātija, Brugada sindroms) izplatība Latvijā līdz šim nav pētīta un to īpatsvars pēkšņas kardiālas nāves sastopamībā populācijā nav noteikts, ko atspoguļo arī šis gadījums. Tā kā šobrīd nav zināmas biežākās gēnu mutācijas, kas izraisa šīs kanalopātijas, tās Latvijas ģenētiskajās laboratorijās mūsu valsts iedzīvotājiem praktiski nav iespējams noteikt. PQTS gadījumā tas ir būtiski, jo QT intervāls pagarinās ne tikai nelabvēlīgas iedzimtības gadījumā, bet arī medikamentu un smagu somatisku slimību ietekmē.

Secinājumi

Agrīna ģenētiski pārmantoto riska grupu identificēšana ļauj izvairīties gan no diagnostiskajām kļūdām, gan laikus veikt preventīvus pasākumus – fizisko un sportisko aktivitāšu ierobežošanu, dzīves režīma pārkārtošanu, farmakoloģisku vai nefarmakoloģisku ārstēšanu.

Long QT Syndrome Induced Ventricular Arrhythmias and Their Diagnostic Problems in Children

Abstract

This review focuses on the inherited form of the long QT syndrome (LQTS) and will not cover acquired causes of QT prolongation. Hereditary LQTS is a familial disorder in which most affected family members have delayed ventricular repolarization that manifests on the electrocardiogram (ECG) as QT prolongation. This genetic channelopathy has variable penetrance, with affected individuals having an increased propensity to syncope, polymorphous ventricular tachycardia (*Torsades de pointes*), and sudden arrhythmic death. The estimated overt prevalence of this disorder is in the range of about 1 : 5000 subjects. However, because the number of genotyped LQTS patients having 2 LQTS mutations is approximately 10%, the prevalence of LQTS patients with overt or subclinical disorders is likely to be considerably greater than the currently estimated prevalence.

The first family with LQTS, described by Jervell and Lange-Nielsen in 1957, consisted of 4 children with deafness, recurrent syncope, sudden cardiac death, and QT prolongation on the ECG. Subsequently, this disorder was found to be due to homozygous mutations of the KCNQ1 gene, with the deafness being a recessive manifestation of the reduced potassium current (I_{Kr}). Romano et al. in 1963 and Ward in 1964 described families in which affected members had QT prolongation, recurrent syncope, and sudden death without deafness with an autosomal dominance pattern of inheritance.

Clinically, LQTS is identified by abnormal QT interval prolongation on the ECG. The QT prolongation may arise from either a decrease in repolarizing potassium currents or an inappropriate late entry of sodium into the myocyte. Most commonly, QT prolongation is produced by delayed repolarization due to mutations in the α-subunit of ion channels involving either slowly (I_{Ks}, KCNQ1, LQT1) or rapidly (I_{Kr}, KCNH2, LQT2) acting repolarizing cardiac potassium currents. Infrequent forms of LQTS may result from mutations involving the auxiliary β-subunits to KCNQ1 (minK, LQT5) and KCNH2 (MiRP1, LQT6), although there is not full agreement regarding the function of MiRP1. Mutations of the sodium channel protein are associated with prolonged depolarization due to a small persistent inward "leak" in cardiac sodium (Na^+) current I_{Na} (SCN5A, LQT3). The LQT1, LQT2, LQT3, LQT5, and LQT6 genes make up the classic genetic forms of LQTS. At the present time, over 300 different LQTS-related mutations have been identified on these 5 genes, and it is this group of ion channel genes that has characterized LQTS as a channelopathy. During the past few years, mutations in other genes have been identified in single individuals or just a few families in what can be categorized as "LQTS-related" disorders.

Typical clinical situation was observed in a 11 year old boy with earlier treated epilepsia, no effect for medical treatment (carbamazepine), situation impaired when aged 9–11 years. Holter monitoring allowed to identify a marked prolongation on QT interval in early morning and *Torsades de pointes* ventricular tachycardia that converted spontaneously to sinus rhythm together with syncopal episodes. Genetic tests were performed in collaboration with Aarhus University (Denmark). We found mutations in gene HEGR P334L not only in the 11 year young boy, but his father and brother, both family members are asymptomatic. ICD implantations were performed, medical treatment with beta blockers was commenced immediately after ECG tests. Today the patient is free of symptoms.

The recent commercial marketing of short-turnaround-time LQTS genetic diagnostic testing, and increasing availability of testing through university-affiliated laboratories, may establish genetic testing as a clinical tool. However, before widespread use, the clinical validity of LQTS genetic testing needs to be more widely established. Thus, the current genetic test can be expected to capture approximately three-fourths of phenotypically affected LQTS individuals, whereas a negative genetic test in a subject with clinical LQTS (i. e., genotype-negative / phenotype-positive LQTS) provides no basis for removing the diagnosis. Despite this, a positive genetic test may influence treatment decisions (see subsequent text) and may provide the means for precise "carrier" status classification of potentially at-risk relatives. Furthermore, genetic testing may be important in the identification of concealed LQTS, because a significant minority (25 to 50%) of individuals with genetically proven LQTS have a nondiagnostic QTc.

Literatūra

1. Schwartz P. J., Priori S. G., Napolitano C. The long QT syndrome // Cardiac electrophysiology: from cell to bedside / Ed. by Zipes D. P., Jalife J. – Philadelphia: WB Saunders, 2000. – Pp. 597–615.
2. Zareba W., Moss A. J., Schwartz P. J., et al. International Long-QT syndrome registry research group. Influence of genotype on the clinical course of long-QT syndrome // N Engl J Med, 1998; 339: 960–965.
3. Zareba W., Moss A. J., Locati E. H., et al. Modulating effects of age and gender on clinical course of long QT syndrome by genotype // J Am Coll Cardiol, 2003; 42: 103–109.
4. Schwartz P. J., Priori S. G., Spazzolini C., et al. Genotype-phenotype correlation in long-QT syndrome: gene-specific triggers for life threatening arrhythmias // Circulation, 2001; 103: 89–95.
5. Priori S. G., Schwartz P. J., Napolitano C., et al. Risk stratification in long-QT syndrome // N Engl J Med, 2003; 348: 1866–1874.
6. Emanuela T., Locati N. QT interval duration remains a major risk factor in long QT syndrome patients doi:10.1016/j.jacc.2006.06.034 // J Am Coll Cardiol, published online Jul 6, 2006.
7. Monteforte N., Priori S. G. The long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // PACE, 2009; 32: S52–S57.
8. Moss A. J., Robinson J. L., Gessman L., et al. Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome // Am J Cardiol, 1999; 84: 876–879.
9. Priori S. G., Napolitano C., Schwartz P. J., et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers // JAMA, 2004; 292: 1341–1344.
10. Priori S. G., Schwartz P. J., Napolitano C., et al. Risk stratification in the long-QT syndrome // N Engl J Med, 2003; 348: 1866–1874.
11. Jirgensons J., Kalējs O. Sirds elektriskās saslimšanas // Klīniskā medicīna. I daļa / Red. Lejnieks A. – Rīga: Nacionālais apgāds, 2010.

Gūžas locītavas endoprotēzes rotācijas centra radioloģiskā plānošana pacientiem ar displastisku osteoartrītu

Silvestris Zēbolds, Andris Jumtiņš [1]

Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīca, Latvija
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Ortopēdijas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Pacientiem ar gūžas locītavas displāziju tiek nepareizi noslogots locītavas skrimslis, tā rezultātā attīstās displastisks osteoartrīts. Displastiskā osteartrīta attīstībā liela nozīme ir pacienta vecumam un displāzijas pakāpei. Endoprotezēšanas operācija ir moderna ārstēšanas metode osteoartrīta simptomu novēršanai. Tomēr komplikāciju risks ir ievērojami augstāks nekā primārā osteartrīta slimniekiem. Galvenais tā iemesls ir ievērojami izmainītā gūžas locītavas anatomija. Cenšanās veikt radikālu anatomiski biomehānisku rekonstrukciju endoprotezēšanas operācijas laikā var izraisīt ne tikai lokālas komplikācijas, bet arī vispārējas kustību un balsta aparāta distresa parādības. Endoprotezēšanas operācijas sekmīgam rezultātam ļoti būtiska ir gūžas locītavas rotācijas centra novietojuma plānošana.

2009. gadā Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcā (TOS) 23 pacientiem ar displastisku osteoartrītu tika veikta radioloģiskā pirmsoperācijas plānošana un pēcoperācijas rezultātu analīze, izmantojot *AGFA* un *IMPAX* radioloģiskās ortopēdiskās datorprogrammas. Tika noteikts pirmsoperācijas gūžas locītavas rotācijas centra novietojums, ofsets, Vīberga laterālais centra-malas leņķis, tika mērīti paredzamie acetabulārā komponenta izmēri un inklinācijas leņķis iegurnī, kā arī pēcoperācijas gūžas locītavas rotācijas centra novietojums. Digitāli, veicot pēcoperācijas rezultātu radioloģiskos mērījumus, konstatējām precīzu implantu izmēru, acetabulārā komponenta inklinācijas leņķa un rotācijas centra novietojuma atbilstību plānotajam. Tai pašā laikā smagu iegurņa deformāciju, izteiktas jostas-krustu daļas hiperlordozes gadījumā mērījumu (un arī plānošanas) precizitāte samazinājās. Tāpēc šajos gadījumos būtu nepieciešama iegurņa papildu trīsdimensiju datortomogrāfiska pirmsoperācijas izmeklēšana.

Atslēgvārdi: displastisks osteoartrīts, gūžas locītavas rotācijas centrs, radikāla anatomiski biomehāniska rekonstrukcija, digitālā plānošana.

Ievads

Pacientiem ar iedzimtu gūžas locītavas displāziju ciskas kaula galviņa acetabulārajā bedrītē ir nepietiekami nosegta. Nevienmērīgā noslogojuma dēļ izveidojas sekundāras deģeneratīvas skrimšļa pārmaiņas. Biežāk ar displastisko osteoartrītu slimo vecumā no 30 līdz 40 gadiem, pārsvarā sievietes. Displastiskā osteoartrīta attīstība lielā mērā atkarīga no displāzijas pakāpes [*Wiberg*, 1939; *Jesel*, 2009]. Šajā pētījumā izmantota Krova izveidotā displāzijas klasifikācija [*Crowe*, 1979].

Mūsdienīga ārstēšanas metode pacientiem ar displastisko osteoartrītu ir endoprotezēšana. Tās mērķis ir novērst sāpes locītavā, atjaunot kustību apjomu, izlīdzināt (vai mazināt) kāju garuma starpību,

kā arī novērst (vai mazināt) klibošanu. Tomēr absolūtais autoru vairākums uzsver, ka komplikāciju risks endoprotezētiem displastiskā osteoartrīta slimniekiem ir ievērojami augstāks nekā primārā osteoartrīta slimniekiem [*Henrich*, 2007; *Krych*, 2009].

Komplikāciju galvenais iemesls ir ievērojami izmainītā gūžas locītavas anatomija [*Sanchez-Sotelo*, 2002], it sevišķi pacientiem ar II–IV pakāpes displāziju pēc Krova klasifikācijas. Salīdzinoši mazāk autoru norāda uz iegurņa asimetrijas nozīmi komplikāciju ģenēzē, primārās endoprotēzes luksācijas riska palielināšanos slīpas iegurņa pozīcijas gadījumā. Praktiski nav kompleksu pētījumu par komplikāciju risku prognozēm pacientiem, kuriem nepieciešama radikāla anatomiski biomehāniska rekonstrukcija endoprotezēšanas operācijas laikā. Tā ietver kāju garuma korekciju vairāk par 3 cm, gūžas locītavas rotācijas centra novietojuma pārmaiņu vairāk par 2 cm un ofseta (attālums starp gūžas locītavas rotācijas centru un lielā grozītāja laterālo malu) pārmaiņu vairāk par 1,5 cm.

Endoprotezēšanas rezultātā veiktā radikālā anatomiski biomehāniskā gūžas locītavas rekonstrukcija var izraisīt ne tikai lokālas komplikācijas (kā *N. ischiadicus* trakcijas tipa bojājumu, bez tenotomijas grūti koriģējamu fleksijas kontraktūru gūžas locītavā, acetabulārā komponenta agrīnu izkustēšanos u. c.), bet arī vispārējas balsta un kustību aparāta distresa parādības. Galvenais to iemesls meklējams radikālā iegurņa pozīcijas, mugurkaula jostas-krustu daļas un kāju garuma pārmaiņās. Tāpēc ļoti būtiska ir acetabulārā komponenta pozīcijas (līdz ar to arī gūžas locītavas rotācijas centra) izvēle endoprotezēšanas laikā, kā arī kāju garuma un ofseta plānošana. Sevišķi svarīgi tas ir gūžas locītavas II–IV pakāpes displāzijas gadījumā (pēc Krova klasifikācijas), kad ķirurgam, plānojot endoprotēzes komponentu novietojumu, jāspēj samērot to anatomiskas pozicionēšanas iespēju ar varbūtējo komplikāciju risku.

2008. gada TOS ieviestās *AGFA* un *IMPAX* radioloģiskās digitālās ortopēdiskās programmas ievērojami uzlaboja endoprotēzes komponentu novietojuma pirmsoperācijas plānošanu. Tā, kopā ar pieredzējuša ķirurga pareizu pacienta klīnisko anatomiski funkcionālo izvērtējumu, ļauj pieņemt adekvātu gūžas locītavas biomehāniskās rekonstrukcijas plānu.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis ir salīdzināt 2009. gadā TOS endoprotezēto pacientu ar displastisku gūžas locītavas osteoartrītu pirmsoperācijas radioloģisko plānošanu un pēcoperācijas rezultātu, izmantojot specializētās ortopēdiskās datorprogrammas *AGFA* un *IMPAX*.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika iekļauti 23 displastiskā osteoartrīta slimnieki, kuriem TOS 2009. gadā tika veikta gūžas locītavas endoprotezēšanas operācija. Pacientu vidējais vecums bija 41,7 gadi (20–54). Astoņpadsmit pacientes bija sievietes (78%) un pieci – vīrieši (22%). Radioloģiskajai pirmsoperācijas un pēcoperācijas analīzei, kā arī endoprotēzes komponentu novietojuma un izmēru plānošanai tika izmantotas *AGFA* un *IMPAX* ortopēdiskās datorprogrammas. Pirms un pēc operācijas tika veiktas pacienta iegurņa rentgenogrammas A-P un sānu projekcijās, attēlu kalibrēšanai izmantojot 25 mm diametra marķieri (metāla lodīti). Ar fosfora platēm rentgenattēli tika iegūti *DICOM* formātā un ievadīti *AGFA*, *IMPAX* arhīvā. Turpmākā datu analīze – pirmsoperācijas radioloģiskā endoprotēzes komponentu novietojuma un izmēru plānošana – tika veikta, izmantojot specializētās ortopēdiskās datorprogrammas (*AGFA Orthopaedic Tools-Planning* un *IMPAX*).

Pirms operācijas veiktie digitālie mērījumi A-P projekcijā – labā (*dex*) gūžas locītava normāla, kreisā – diplastisks osteoartrīts (pēc Krova klasifikācijas – II pakāpe) atspoguļoti 1. attēlā:

1) gūžas locītavas rotācijas centra vertikālais novietojums – nogrieznis AB, attālums starp *tuber ishi* un ciskas kaula galviņas (vai endoprotēzes galviņas – pēc operācijas) centru;
2) gūžas locītavas rotācijas centra horizontālais novietojums – nogrieznis AC, attālums starp viduslīniju (kas savieno simfīzes viduspunktu un mugurkaula skriemeļu *processus spinosus*) un ciskas kaula galviņas vai endoprotēzes galviņas centru;

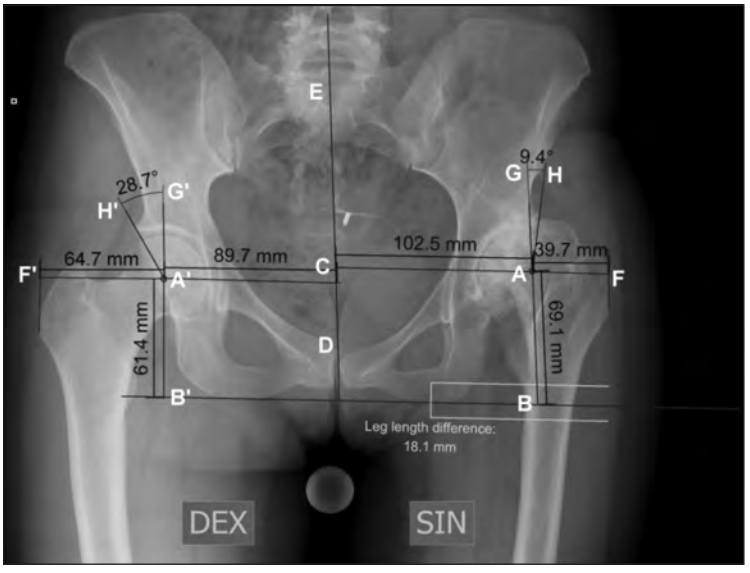
3) ofsets – nogrieznis AF, attālums starp ciskas kaula galviņas (vai endoprotēzes galviņas) centru un lielā grozītāja ārējo malu;
4) centra-malas leņķis (*Wiberg*, 1939) jeb CEA (*Wiberg lateral centre-edge angle*) – leņķis GAH, displāzijas gadījumā parasti mazāks par 25° (*Maeyama*, 2008); tas ir leņķis starp vertikāli no ciska kaula galviņas centra un līniju, kas savieno ciskas kaula galviņas centru ar *acetabulum* augšējo laterālo malu.

Gūžas locītavas endoprotēzes acetabulārā komponenta novietojuma iegurnī digitālā plānošana:
1) plānotais endoprotēzes acetabulārā komponenta novietojums iegurnī, tā izmēri un inklinācijas leņķis – leņķis ABC;
2) plānots implantēt bezcementa acetabulāro komponentu (*Duraloc*);
3) plānotais acetabulārā komponenta ārējais diametrs – 52 mm;
4) plānotais acetabulārā komponenta inklinācijas leņķis iegurnī – 43,9°. (Sk. 2. att.)

Pēcoperācijas digitālie mērījumi:
1) pēcoperācijas endoprotēzes acetabulārā komponenta inklinācijas leņķis iegurnī – leņķis ABC;
2) gūžas locītavas rotācijas centra vertikālais novietojums – nogrieznis DC;
3) gūžas locītavas rotācijas centra horizontālais novietojums – nogrieznis DF;
4) ofsets – nogrieznis DE. (Sk. 3. att.)

Displāzijas pakāpes noteikšanai izmantota Krova klasifikācija, kur displāzija iedalīta četrās pakāpēs atkarībā no ciska kaula galviņas subluksācijas:
1. pakāpe – femora galviņas subluksācija < par 50%;
2. pakāpe – subluksācija no 50 līdz 70%;
3. pakāpe – subluksācija no 75 līdz 100%;
4. pakāpe – subluksācija > 100%.

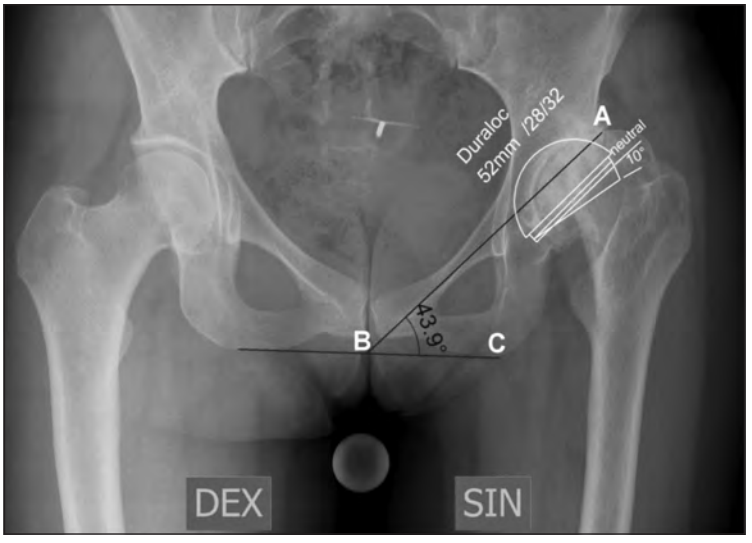
1. attēls. Pirmsoperācijas digitālie mērījumi A-P rentgenogrammā.
Preoperative digital measurements in A-P radiograph.



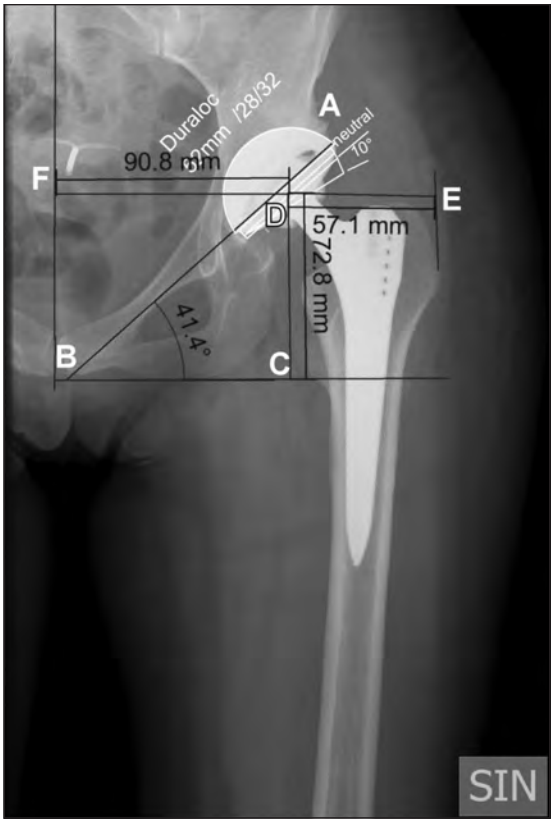
Tika analizēts bezcementa gūžas locītavu endoprotēzes acetabulārā komponenta novietojums iegurnī. Tika izmantoti četri ieskrūvējamie (*screw-in*) acetabulārie komponenti (*Bicon-Plus* modelis), un deviņpadsmit iesitamie (*press-fit*) modeļi (četrpadsmit *Duraloc* modeļi, trīs *W. Link T. O. P.* modeļi, divi *LDH* modeļi). Mūsu kritērijs: ja pēc operācijas gūžas locītavas endoprotēzes rotācijas centrs atbilst

anatomiskajam acetabulārās bedrītes rotācijas centram vai novietots ne vairāk kā par 1 cm kraniāli, tad fiksācija veikta anatomiskajā (primārajā) acetabulārajā bedrītē. Ja endoprotēzes galviņas rotācijas centra nobīde ir vairāk kā par 1 cm kraniālā virzienā, tad fiksācija veikta sekundārajā locītavas bedrītē.

2. attēls. Gūžas locītavas endoprotēzes acetabulārā komponenta novietojuma iegurnī digitālā plānošana.
Digital templating of acetabular component into the pelvis.



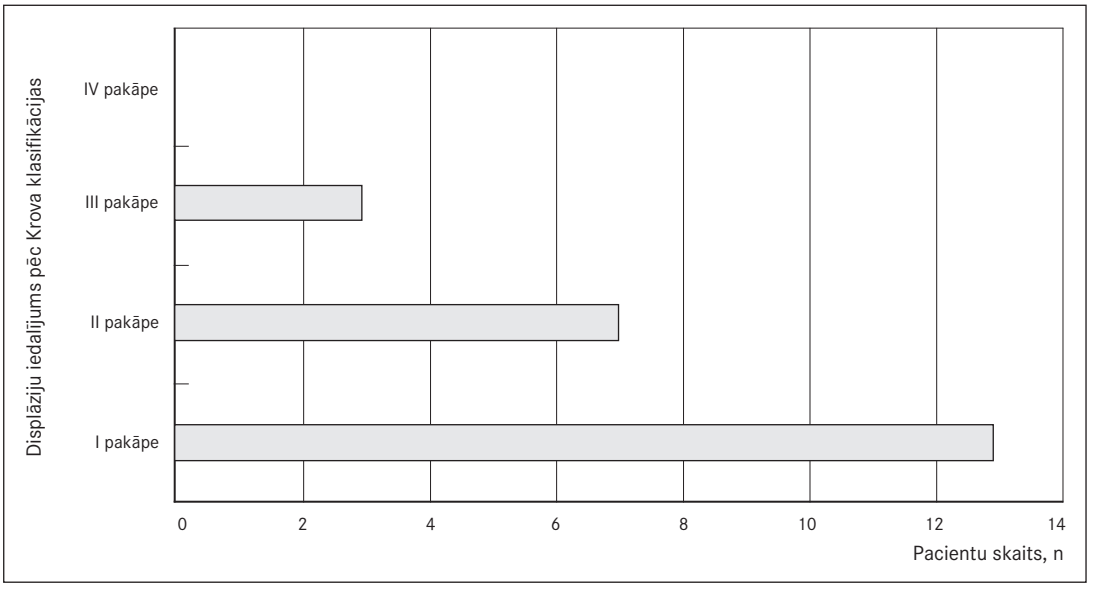
3. attēls. Pēcoperācijas digitālās rentgenogrammas analīze.
Digital analysis of postoperative radiograph.



Rezultāti

Tika analizētas pirmsoperācijas rentgenogrammas (sk. 4. att.): I pakāpe – 13 gadījumos, II pakāpe – 7 gadījumos, III pakāpe – 4 gadījumos, IV pakāpes displāzija netika novērota (displāziju sadalījums pēc Krova klasifikācijas).

4. attēls. Pacientu iedalījums pēc displāzijas pakāpes.
Distribution of patients due to grade of dysplasia.



Operācijas laikā primārajā locītavas bedrītē acetabulārais komponents tika ievietots 16 gadījumos (visiem 13 pacientiem ar I pakāpes displāziju un 3 – ar II pakāpes displāziju). Sekundārajā locītavas bedrītē acetabulārais komponents tika implantēts 7 gadījumos (4 pacientiem ar II pakāpes displāziju un 3 pacientiem – ar III pakāpes displāziju). Vidējais anatomiskais kājas saīsinājums pirms operācijas bija 9,3 mm. CEA (*Wiberg lateral edge angle*) leņķis vidēji bija 17,9°.

1. tabula. Gūžas locītavas rotācijas centra novietojuma un ofseta pārmaiņas pēc endoprotezēšanas operācijām.
The change in the situation of the rotation center of the hip joint and the offset after total hip replacement (THR).

	Pirms operācijas	Pēc operācijas
Rotācijas centra vertikālais novietojums (vidējais lielums)	62,4 (min – 30,4 mm; max – 77,5 mm)	64,4 mm (min – 41,5 mm; max – 75,8 mm)
Rotācijas centra horizontālais novietojums (vidējais lielums)	99,5 mm (min – 72,3 mm; max – 118,9 mm)	92,1 mm (min – 76,4 mm; max – 97,8 mm)
Ofsets (vidējais lielums)	50,3 mm (min – 30,0 mm; max – 69,2 mm)	63,3 mm (min – 49,6 mm; max – 80,7 mm)

Rotācijas centra vertikālais novietojums (sk. 1. tab.) vidēji izmainās nenozīmīgi (2 mm), tajā pašā laikā horizontālā rotācijas centra novietojuma attāluma samazinājums (7,4 mm) uzskatāms par nozīmīgu. Tas izskaidrojams ar acetabulārā komponenta medializāciju endoprotezēšanas operācijas laikā, lai panāktu adekvātu protēzes pārklājumu. Ofseta pieaugums par 13 mm uzskatāms par nozīmīgu un izskaidrojams ar endoprotēzes kājiņas kolodiafizāro leņķi un kakliņa garumu. Ofsetam palielinoties, tiek nodrošināta abduktoru muskuļu funkcijas uzlabošanās.

2. tabula. Gūžas locītavas endoprotēzes plānotā rotācijas centra novietojuma un acetabulārā komponenta inklinācijas leņķa atbilstība pēcoperācijas rezultātam.

The comparison of the planned position of the rotational center of endoprosthesis and inclination angle of acetabular component with the postoperative result.

	Pirmsoperācijas plānošanā	**Pēcoperācijas rezultāts**
Rotācijas centra vertikālais novietojums (vidējais lielums)	65,2 mm (min – 52,0 mm; max – 75,6 mm)	64,4 mm (min – 41,5 mm; max – 75,8 mm)
Inklinācijas leņķis (vidējais lielums)	44,4° (min – 31,2°; max – 49,9°)	38,5° (min – 24,7°; max – 52,6°)

Rotācijas centra vertikālais novietojums (sk. 2. tab.) pēc operācijas praktiski atbilda plānotajam. Savukārt inklinācijas leņķis atšķīrās vidēji par 5,9°. To var pamatot ar ķirurga vēlmi operācijas laikā nodrošināt lielāku pārsegumu endoprotēzes galviņai (mazinot iespējamo luksācijas risku).

Salīdzinot plānotos un izmantotos acetabulārā komponentu izmērus, konstatējām, ka 18 gadījumos izmēri sakrita vai atšķīrās par 2 mm (kas ir nenozīmīgi), taču 3 gadījumos atšķirība bija 4 mm un 2 gadījumos – pat 6 mm, kas uzskatāma par nozīmīgu.

Diskusija

Nopietnu komplikāciju risks, veicot gūžas locītavas endoprotezēšanu pacientiem ar iedzimtu IV pakāpes gūžas locītavas displāziju (pēc Krova klasifikācijas), ir 43% [*Krych*, 2009]. Citi autori [*Klappach*, 2005] norāda, ka acetabulārā komponenta anatomiskas pozicionēšanas dēļ pacientiem ar II–IV pakāpes displastisko osteartrītu (pēc Krova klasifikācijas) 28% gadījumu bija jāveic revīzijas operācijas. Tas liecina, ka iegurņa, mugurkaula jostas-krusta daļas radikāla anatomiski biomehāniska rekonstrukcija ne vienmēr ir veiksmīga un ne vienmēr šis augstais komplikāciju risks ir attaisnojams. Tāpēc, mūsuprāt, operācijas rezultātam jābūt kā kompromisam starp normālu iegurņa anatomiju un iespējām to īstenot katrā konkrētā displāzijas situācijā. Ļoti nozīmīga ir pirmsoperācijas plānošana, kur radioloģiskā gūžas locītavas rotācijas centra pozicionēšana ir pamats laba klīniskā rezultāta sasniegšanai. Pētījuma dati apstiprināja, ka, veicot radioloģisko plānošanu, anatomiska gūžas locītavas rotācijas centra pozicionēšana ne vienmēr ir iespējama, ņemot vērā displastiskās locītavas anatomiskās īpatnības.

Reizēm pat ķirurgam izplānoto anatomisko rotācijas centra novietojumu operācijas laikā nav iespējams realizēt, par ko liecina pēcoperācijas rezultātu radioloģiskā izvērtēšana.

Otrs svarīgākais radioloģiskā izvērtējuma kritērijs ir attālums no gūžas locītavas rotācijas centra līdz lielā grozītāja malai (ofsets). Tā pārmaiņas operācijas laikā būtiski palielina vai samazina gluteālo muskuļu iestiepumu, kuri savukārt nodrošina stabilitāti gūžas locītavā.

Pētījumu noteikti būs nepieciešams turpināt, lai izpētītu gūžas locītavas stabilitātes korelāciju atkarībā no rotācijas centra pozīcijas un ofseta izmēra.

Secinājumi

1. Ar ortopēdiskajām datorprogrammām *AGFA* un *IMPAX* izdevies veikt precīzu digitālu endoprotēzes rotācijas centra, acetabulārā komponenta paredzamā izmēra un inklinācijas leņķa iegurnī plānošanu 2009. gadā TOS operētajiem displastiskā osteoartrīta slimniekiem.
2. Izteiktu iegurņa, mugurkaula jostas-krustu daļas deformāciju gadījumā mērījumi var kļūt neprecīzi, tāpēc pirmsoperācijas plānošanā būtu vēlams papildus veikt trīsdimensiju iegurņa datortomogrāfisku izmeklēšanu.

Preoperative Radiological Planning of the Rotational Center of Hip Endoprosthesis in Dysplastic Osteoarthritis Patients

Abstract

Hip dysplasia leads to abnormal loading of articular cartilage which results in osteoarthritis. The development of osteoarthritis is strongly associated with age and severity of dysplasia [Jesel, 2009]. In our study we used the classification designed by Crowe [Crowe, 1979]. The complication rate after total hip replacement in dysplastic osteoarthritis patients is much higher than in degenerative osteoarthritis patients [Hendrich, 2007]. The radical anatomical and biomechanical hip reconstruction may lead not only to local complications as damage of *N. ischiadicus,* contracture of hip joint, early loosening of acetabular component, but also to the distress of the whole musculo-skeletal apparatus. For that reason it is very important to plan the location of the rotational center of the hip joint. Since 2008 we have possibility to use AGFA and IMPAX orthopaedic computer programmes in preoperative planning. The aim of our study was to compare the radiological result after THR in dysplastic osteoarthritis patients with preoperative radiological planning. 23 dysplastic osteoarthritis patients were operated in Riga State Hospital of Traumatology and Orthopaedics in 2009. We evaluated the position of rotational center before and after operation as well as the change of offset, also, we planned the sizes of implant and inclination angle of acetabular component into the pelvis. A metallic marker ball of known diameter was used in all images to help assessing the magnification scale. The analysis of pre- and post-operative radiographs in A-P projection showed us that our planning of hip joint center, implants sizes, inclination angle of acetabular component was precise in dysplasia of Crowe type I–II. In severe deformities of pelvis, hyperlordosis of lumbar spine and in Crowe type III–IV dysplasia additional 3 dimensional CT examination is required.

Literatūra

1. Crowe J. F., Many V. J., Ranawat C. S. Total hip replacement in congenital dislocation of the hip // JBJS, 1979; 61A: 15–23.
2. Henrich C., Engelmaier F., Mehling I., et al. Cementless acetabular reconstruction and structural bone-grafting in dysplastic hips. Surgical technique // JBJS, 2007; 89: 54–67.
3. Jessel R. H., Zurakowski D., Zilkens C., et. al. Radiographic and patient factors associated with pre-radiographic osteoarthritis in hip dysplasia // JBJS Am, 2009; 91: 1120–1129.
4. Klapach A. S., Callaghan J. J., Miller K. A., et.al. Total hip arthroplasty with cement and without acetabular bone graft for severe hip dysplasia // JBJS Am, 2005; 87: 280–285.

5. Krych A. J., Howard J. L., Trousdale R. T., et.al. Total hip arthroplasty with shortening subtrochanteric osteotomy in Crowe type-IV developmental dysplasia // JBJS Am, 2009; 91: 2213–2221.
6. Maeyama A., Naito M., Moriyama S., Yoshimura I. Evaluation of dynamic instability of the dysplastic hip with use of triaxial accelerometry // JBJS Am, 2008; 90: 85–92.
7. Sanche-Sotelo J., Berry D. J., Trousdale R. T., Cabanela M. E. Surgical treatment of developmental dysplasia of the hip in adults: II arthroplasty options // J Am Acad Orthop Surg, 2002; 10: 334–344.
8. Wiberg G. Studies on dysplastic acetabula and congenital subluxation on the hip joint with special reference to the complication of osteoarthritis // Acta Chir Scand, 1939; 58: 5–135.

Gaitas izmaiņas pacientiem ar politraumām

Ruta Jakušonoka [1]***, Andris Jumtiņš*** [1]***, Zane Pavāre*** [2]***,***
Tatjana Anaņjeva [2]***, Kristīne Gorbačova*** [3]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Ortopēdijas katedra, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Rehabilitoloģijas pētnieciskā laboratorija, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija*

Kopsavilkums

Saskaņā ar literatūras datiem, Jaunā ievainojumu smaguma skala (JISS) dod iespēju iegūt pilnīgāku informāciju par traumu guvušu pacientu veselības stāvokļa smagumu un funkcionālo rezultātu nekā Ievainojumu smaguma skala (ISS). Darba mērķis ir novērtēt gaitas izmaiņas pacientiem ar kustību un balsta aparāta politraumām. Novērtējot pacientu gaitas izmaiņas, tika salīdzināts traumas seku radītais funkcionālais stāvoklis, traumas smagumu izvērtējot punktos pēc JISS.

Deviņiem pacientiem tika novērtēts funkcionālais rezultāts 4–13 mēnešus pēc politraumas. Tika veikta subjektīvā, objektīvā izmeklēšana un instrumentālā gaitas analīze, kā arī noteikti gaitas cikla kinemātikas un kinētikas parametri. Tika analizēts gaitas cikla balsta fāzes laiks (procentos no gaitas cikla), iegurņa, gūžas, ceļa un pēdas locītavas kustību apjoms sagitālā plaknē un atbalsta reakcijas.

Pētījumā iegūtie rezultāti liecina par to, ka JISS var labāk izmantot funkcionālā rezultāta prognozēšanā kustību un balsta aparāta politraumu guvušiem pacientiem.

Pacientu ar kustību un balsta aparāta politraumu funkcionālā rezultāta novērtēšana, izmantojot instrumentālo gaitas analīzi, dod iespēju atpazīt funkcionālus traucējumus, kuri nav diagnosticējami ar klīniskām izmeklēšanas metodēm un dot rekomendācijas to ārstēšanai.

Atslēgvārdi: politrauma, Ievainojumu smaguma skala, Jaunā ievainojumu smaguma skala, Saīsinātā ievainojumu skala, gaitas cikls, gaitas analīze.

Ievads

Latvijā katru gadu tiek reģistrēts vairāk nekā 300 pacientu ar multiplām traumām (politraumām). Politraumu guvušu pacientu veselības stāvokļa smaguma un funkcionālā rezultāta novērtēšana ir aktuāla problēma.

Pēc literatūras datiem attīstītajās valstīs pagājušā gadsimta beigās un šī gadsimta sākumā, attīstoties smagā veselības stāvoklī esošu politraumu guvušu pacientu ārstēšanas stratēģijai, mirstība ir samazinājusies no 40% 1970. gadā līdz 10% 2000. gadā [1, 200. lpp.]. Nemainīgi aktuāla ir politraumu guvušu pacientu funkcionālo traucējumu diagnostika un ārstēšana.

Eiropas Traumas asociācijas prezidents Otmars Trentzs politraumu definē kā vairāku noteikta smaguma ievainojumu sindromu (ISS punkti ≥ 16), kas pacienta organismā izraisa funkcionālas izmaiņas, kuras var izraisīt traumas neskartu orgānu vai dzīvībai svarīgu sistēmu funkcijas traucējumus [2, 825. lpp.].

ISS jau vairāk nekā 30 gadus tiek izmantota, lai izvērtētu anatomisko struktūru ievainojumu smagumu, prognozētu sarežģījumus, veiktu nepieciešamo ārstēšanu to samazināšanai, kā arī analizētu sarežģījumu iemeslus un uzlabotu ārstēšanas kvalitāti. Ievainojumu smaguma apzīmēšanai izmanto Saīsināto ievainojumu skalu (SIS) [3].

Tomēr, izmantojot ISS, nav iespējams novērtēt to pacientu stāvokļa smagumu, kuriem ir vairākas kustību un balsta aparāta traumas, jo šī skala pacienta stāvokļa novērtēšanai nosaka izmantot trīs dažādu anatomisko apvidu smagākās traumas. JISS ir SIS punktu kvadrātu summa trīs smagākajiem ievainojumiem neatkarīgi no anatomiskā apvidus [4]. Tāpēc, izmantojot JISS, var iegūt pilnīgāku informāciju par traumu guvušu pacientu veselības stāvokļa smagumu [4, 5, 6, 7, 8, 9]. JISS ir īpaši nozīmīga to politraumu guvušu pacientu veselības stāvokļa smaguma izvērtēšanā, kuriem ir vairākas kustību un balsta aparāta traumas, un dod iespēju prognozēt funkcionālo rezultātu šiem pacientiem. Politraumu guvušu pacientu funkcionālā atjaunošanās ir ilgtermiņa process, un ārstējošajiem ārstiem nereti ir ierobežota informācija par vēlīno funkcionālo rezultātu [10, 1198. lpp.]. Tāpēc politraumu guvušu pacientu vēlīnā funkcionālā rezultāta novērtēšana dod iespēju analizēt likumsakarības starp traumas smagumu, veikto ārstēšanu un funkcionālo rezultātu.

Funkcionālā rezultāta novērtēšanā pacientiem ar politraumas sekām var izmantot klīniskās un instrumentālās izmeklēšanas metodes. Gaitas novērtēšana ir svarīga pacientu izmeklēšanas sastāvdaļa. Gaitas analīze ir instrumentālās izmeklēšanas metode, ar kuru var izvērtēt visas gaitas cikla fāzes un identificēt gaitas traucējumu iemeslus.

Darba mērķis

Gaitas izmaiņu novērtēšana politraumu guvušiem pacientiem saistībā ar traumas smagumu, kas izvērtēts saskaņā ar JISS punktiem.

Materiāls un metodes

Retrospektīvā traumu smaguma pētījumā tika iekļauti visi 2008.–2009. gadā Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcā un Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā ārstētie politraumu guvuši pacienti (n = 99), kuriem bija vismaz viena iegurņa vai apakšējo ekstremitāšu trauma. Minētajiem pacientiem tika rēķināti JISS punkti un ISS punkti. 59% pacientu (n = 58) JISS punktu skaits bija lielāks nekā ISS punktu skaits, bet 52% šo pacientu (n = 30) ISS punktu skaits bija mazāks par 16 (traumas smagums neatbilda politraumas definīcijā noteiktajam ISS punktu skaitam). Lielākais ievainojumu smaguma punktu skaits (saskaņā ar abām ievainojumu smaguma skalām) bija 50.

Pacientiem (n = 9) vecumā no 17 līdz 63 gadiem (JISS punkti no 17 līdz 34) rehabilitācijas kursa laikā Rīgas Stradiņa universitātes Rehabilitoloģijas pētnieciskajā laboratorijā Nacionālajā rehabilitācijas centrā "Vaivari" tika novērtēts funkcionālais rezultāts. Šiem pacientiem 4–13 mēnešus pēc politraumas tika veikta subjektīvā, objektīvā izmeklēšana un instrumentālā gaitas analīze.

Objektīvās izmeklēšanas laikā pacientiem tika veikta apskate, noteikts kustību apjoms locītavās un muskuļu spēks. Kustību apjoma mērīšanai locītavās tika izmantots *Acumar* digitālais inklinometrs.

Tika noteikti gaitas kinemātikas un kinētikas parametri. Pirms gaitas ieraksta pacientiem uz ķermeņa ādas noteiktos anatomiskos punktos ar līmlenti nostiprināja divdesmit deviņus speciālus, no viegla atstarojoša materiāla pagatavotus sfēriskus marķierus. Ar tiem katram pacientam bija jānoiet 7–8 metrus garš attālums 6–10 reizes.

Gaitas video ierakstu veica ar sešām digitālām infrasarkanās gaismas kamerām, kuras reģistrē marķieru koordinātes telpā un aprēķina to kustību trajektoriju. Ieraksta laikā dalībniekiem neapzināti bija jāuzkāpj ar vienu kāju uz spēka platformas, kas iebūvēta grīdā un reģistrē atbalsta reakcijas. Ar divām analogām attēlu videokamerām tika iegūts vizuāls gaitas ieraksts. Apstrādājot iegūtos datus ar speciālām gaitas analīzes datu apstrādes programmām skaitļu un līkņu formā, iegūst iegurņa un apakšējo ekstremitāšu lielo locītavu kustību parametrus gaitas laikā visās trijās plaknēs, muskuļu spēka momentu, ģenerētās un absorbētās enerģijas lielumu divās plaknēs balsta fāzes laikā, kā arī gaitas laika un distances parametrus.

Tika analizēti iegūtie gaitas cikla kinemātikas un kinētikas parametru dati un novērtēta gaitas izmaiņu saistība ar traumas smagumu, kas izvērtēts saskaņā ar JISS punktiem.

Rezultāti

No gaitas cikla kinemātikas parametriem tika analizēts gaitas cikla balsta fāzes laiks (procentos no gaitas cikla) un iegurņa, gūžas, ceļa un pēdas locītavas kopējais kustību apjoms sagitālā plaknē gaitas cikla laikā.

1. tabula. Gaitas cikla balsta fāzes laika izmaiņas politraumu guvušiem pacientiem.
Changes in gait cycle stance time of polytrauma patients.

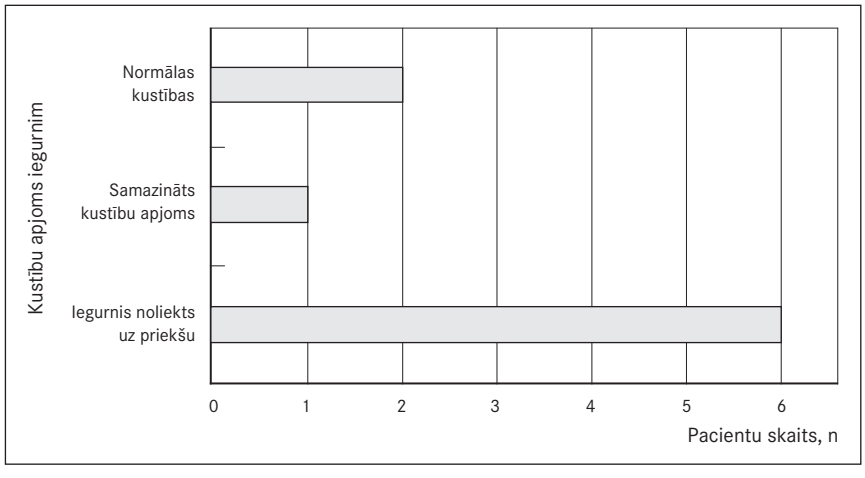
Pacienti	Diagnoze	JISS punkti	Balsta fāzes laiks (% no gaitas cikla)		Balsta fāzes laika starpība (% no gaitas cikla)
			Kreisajai kājai	Labajai kājai	
1.	Kreisā augšstilba kaula proksimālā gala lūzums ar dislokāciju. Kreisā kaunuma kaula abu zaru lūzumi ar dislokāciju. Krusta kaula lūzums kreisajā pusē bez dislokācijas. Kreisā augšdelma kaula lūzums ar dislokāciju	22	59	67	8
2.	Kreisā augšstilba kaula šķembains lūzums. Labā augšstilba kaula mediālā locītavas virspaugura lūzums ar dislokāciju. Labā atslēgas kaula lūzums ar dislokāciju. Labā apakšdelma abu kaulu lūzumi ar dislokāciju. Galvas smadzeņu kontūzija. Abpusējs hemopneimotorakss. Kreisā sēžas nerva parēze	34	67	72	5
3.	Labā gūžas kaula locītavas iedobuma lūzums ar dislokāciju. Labā augšstilba kaula galviņas centrāls mežģījums. Krusta kaula lūzums kreisajā pusē bez dislokācijas. Labā sēžas kaula lūzums ar dislokāciju. Kreisā atslēgas kaula lūzums ar dislokāciju. Piektā jostas skriemeļa sānu izauguma lūzums	24	74	71	3
4.	Kreisā augšstilba kaula diafīzes šķembains lūzums. Kreisā gūžas kaula locītavas iedobuma lūzums ar dislokāciju. Kreisā apakšdelma kaulu lūzumi ar dislokāciju. Multipli abpusēji ribu lūzumi (veikta kreisās gūžas locītavas endoprotezēšana)	27	60	63	3
5.	Kreisā augšstilba kaula diafīzes šķembains lūzums. Kreisās kājas mediālās potītes lūzums. Labā ceļa kaula lūzums ar dislokāciju. Labā veltņa kaula lūzums. Labā atslēgas kaula lūzums ar dislokāciju. Kreisā sēžas nerva parēze	17	60	63	3
6.	Kreisā lielā lielakaula distālā gala lūzums ar dislokāciju. Kreisā papēža kaula šķembains lūzums. Labā lielā lielakaula proksimālā gala lūzums ar dislokāciju. Krusta kaula šķembains lūzums	22	68	70	2
7.	Krusta kaula lūzums labajā pusē. Kreisā kaunuma kaula augšējā zara lūzums. Pirmā jostas skriemeļa lūzums	17	65	64	1
8.	Kreisā gūžas kaula locītavas iedobuma lūzums bez dislokācijas. Kreisā lielā lielakaula lūzums ar dislokāciju. Kreisā papēža kaula lūzums. Labā augšstilba kaula mediālā locītavpaugura lūzums ar dislokāciju. Labā ceļa kaula šķembains lūzums. Labās kājas laterālās un mediālās potītes lūzums, vaļējs mežģījums pēdas locītavā. Labās pēdas kubveida kaula lūzums ar dislokāciju	27	75	75	0
9.	Labā kaunuma kaula abu zaru lūzumi ar dislokāciju. Simfīzes pārrāvums. Multipli ribu lūzumi labajā pusē. Labās puses hemopneimotorakss	32	62	62	0

78% gadījumu bija samazināts gaitas cikla balsta fāzes laiks (norma 62% no gaitas cikla) iegurņa vai apakšējās ekstremitātes traumas pusē vai smagākās traumas pusē (n = 7), salīdzinot ar otru pusi, 22% gadījumu balsta fāzes laiks abās pusēs bija vienāds (n = 2). Divos gadījumos bija liela balsta fāzes laika starpība kājai traumas pusē un veselajā pusē (8% un 5%), trīs gadījumos bija vidēja balsta fāzes laika starpība (3%), divos gadījumos bija neliela balsta fāzes laika starpība (2% un 1%) (sk. 1. tab.).

67% gadījumu iegurnis bija noliekts uz priekšu (n = 6), 11% gadījumu bija asimetriskas, samazināta apjoma iegurņa kustības (n = 1), 22% gadījumu bija normālas iegurņa kustības (n = 2) (sk. 1. att.).

1. attēls. Politraumu guvušu pacientu iedalījums pēc kopējā kustību apjoma iegurnim sagitālā plaknē gaitas cikla laikā.

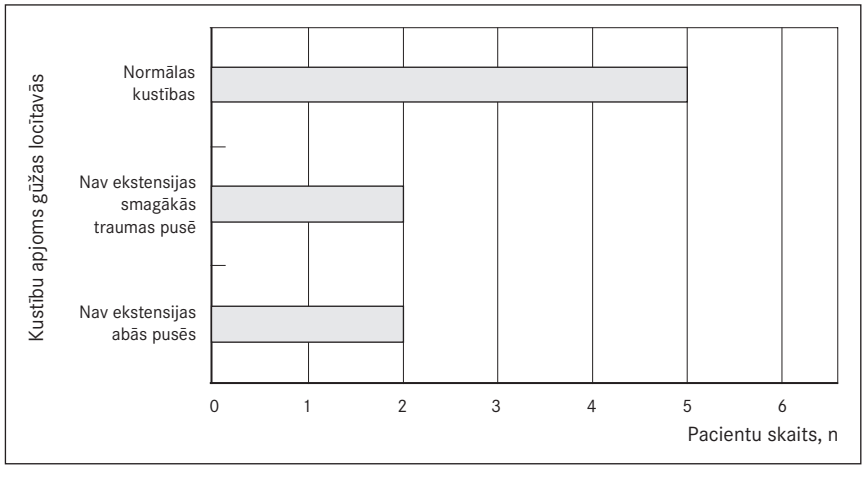
Rating of polytrauma patients according to the overall range of motions of the pelvis in sagittal plane during gait cycle.



22% gadījumu abām gūžas locītavām nebija ekstensijas (n = 2), 22% gadījumu nebija ekstensijas smagākās traumas pusē (n = 2), 56% gadījumu bija normālas gūžas locītavas kustības (n = 5) (sk. 2. att.).

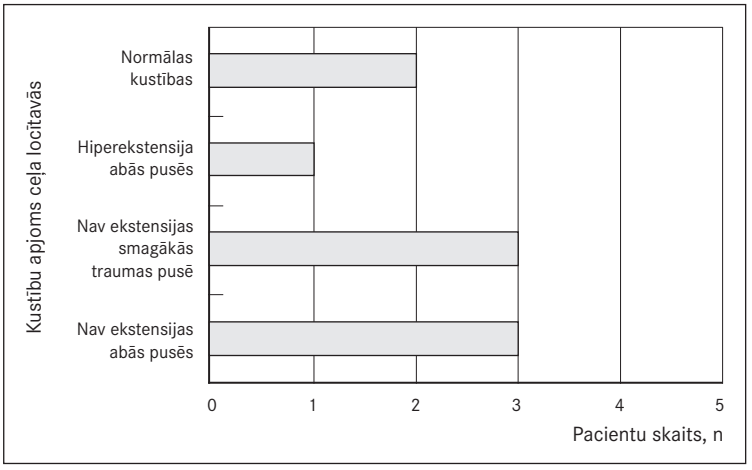
2. attēls. Politraumu guvušu pacientu iedalījums pēc kopējā kustību apjoma gūžas locītavās sagitālā plaknē gaitas cikla laikā.

Rating of polytrauma patients according to overall range of hip motion in sagittal plane during gait cycle.



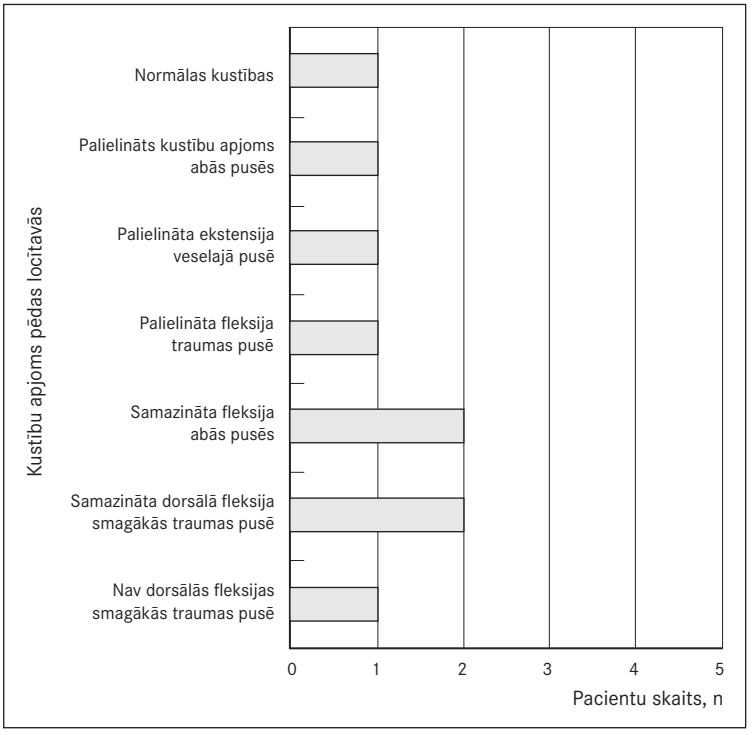
33% gadījumu abas ceļa locītavas neiztaisnojās (n = 3), 33% gadījumu nebija ceļa locītavas ekstensijas smagākās traumas pusē (n = 3), 11% gadījumu abām ceļa locītavām bija hiperekstensija (n = 1), 22% gadījumu bija normālas ceļa kustības (n = 2) (sk. 3. att.).

3. attēls. Politraumu guvušu pacientu iedalījums pēc kopējā kustību apjoma ceļa locītavās gaitas cikla laikā.
Rating of polytrauma patients according to overall range of knee motion during gait cycle.



11% gadījumu pēdas locītavā nebija dorsālās fleksijas smagākās traumas pusē (n = 1), 22% gadījumu bija samazināta dorsālā fleksija balsta laikā smagākās traumas pusē (n = 2), 22% gadījumu abām pēdas locītavām bija samazināta fleksija balsta laikā (n = 2), 11% gadījumu traumas pusē bija palielināta fleksija vēziena fāzes sākumā (n = 1), 11% gadījumu veselajā pusē bija palielināta ekstensija vēziena laikā (n = 1), 11% gadījumu abām pēdas locītavām bija palielināts kopējais kustību apjoms (n = 1), 11% gadījumu bija normālas pēdas locītavas kustības (n = 1) (sk. 4. att.).

4. attēls. Politraumu guvušu pacientu iedalījums pēc kopējā kustību apjoma pēdas locītavās gaitas cikla laikā.
Rating of polytrauma patients according to overall range of ankle motion during gait cycle.



Tika salīdzināts JISS punktu skaits ar kopējā kustību apjoma pārmaiņām iegurnim, gūžas, ceļa un pēdas locītavai pacientiem gaitas cikla laikā (sk. 2. tab.).

2. tabula. Kopējā kustību apjoma izmaiņu saistība ar traumas smagumu, kas izvērtēts saskaņā ar JISS punktiem iegurnim, gūžas, ceļa un pēdas locītavai gaitas cikla laikā politraumu guvušiem pacientiem.

Changes in range of motion in pelvis, hip, knee and ankle joint during gait cycle according to NISS of polytrauma patients.

JISS	Iegurnis	Gūžas locītavas	Ceļa locītavas	Pēdas locītavas
27 (n = 2)	I	I	I	I
24 (n = 1)	I	I	I	I
22 (n = 2)	I	N	I	I
17 (n = 1)	N	N	N	I
34 (n = 1)	I	N	I	I
17 (n = 1)	I	N	I	I
32 (n = 1)	N	N	N	N

N – normāls kopējais kustību apjoms.

I – izmaiņas kopējā kustību apjomā.

Pacientiem ar 27 (n = 2) un 24 (n = 1) JISS punktiem bija izmainīts kopējais kustību apjoms iegurnim, gūžas, ceļa un pēdas locītavai.

Pacientiem ar 22 (n = 2) JISS punktiem bija izmainīts kopējais kustību apjoms iegurnim, ceļa un pēdas locītavai.

Pacientam ar 17 (n = 1) JISS punktiem bija izmainīts tikai kopējais kustību apjoms pēdas locītavā.

Pacientam ar 34 (n = 1) JISS punktiem bija izmainīts kopējais kustību apjoms iegurnim, ceļa un pēdas locītavai.

Pacientam ar 17 (n = 1) JISS punktiem bija izmainīts kopējais kustību apjoms iegurnim, ceļa un pēdas locītavai.

Pacientam ar 32 (n = 1) JISS punktiem nebija kopējā kustību apjoma izmaiņu gaitas cikla laikā.

No gaitas cikla kinētikas parametriem tika analizētas atbalsta reakcijas.

Visiem pacientiem bija samazinātas atbalsta reakcijas traumas pusē vai smagākās traumas pusē.

Diskusija

Veicot literatūras apskatu par funkcionālo rezultātu pacientiem ar kustību un balsta aparāta traumām, secinājām, ka nav daudz publikāciju par vēlīnā funkcionālā rezultāta novērtēšanu šiem pacientiem [11, 12]. Attiecībā uz funkcionālā rezultāta saistību ar JISS punktu skaitu pacientiem ar kustību un balsta aparāta traumām atradām tikai vienu pētījumu, kurā norādīts, ka JISS dod iespēju labāk prognozēt funkcionālo rezultātu pacientiem ar kustību un balsta aparāta traumām nekā ISS [13, 24.–27. lpp.].

Literatūrā aprakstītas patoloģiskas pārmaiņas pacientiem gaitas cikla laikā (kustību ierobežojumi locītavās, muskuļu vājums, jušanas un kustību traucējumi, sāpes), kuras var noteikt ar instrumentālo gaitas analīzi [14, 171.–181. lpp.]. Minētās patoloģiskās pārmaiņas saistītas ar vēlīnām komplikācijām politraumu guvušiem pacientiem. Neatradām nevienu pētījumu, kurā aprakstīta instrumentālās gaitas analīzes datu novērtēšana politraumu guvušiem pacientiem ar kustību un balsta aparāta traumām un to saistība ar JISS punktu skaitu.

Svarīga ir politraumu guvušu pacientu gaitas cikla kinemātikas parametru analīze. Analizējot mūsu pētījumā veiktos instrumentālās gaitas analīzes datus, atradām, ka lielākajai daļai pacientu pēc

politraumas bija samazināts gaitas cikla balsta fāzes laiks iegurņa vai apakšējās ekstremitātes traumas pusē vai smagākās traumas pusē, salīdzinājumā ar otru pusi.

Tā kā lielāko daļu funkcionālo traucējumu izraisa kustību apjoma patoloģiskas pārmaiņas gaitas cikla laikā sagitālā plaknē, mūsu pētījumā analizējām kustību traucējumus šajā plaknē. Lielākajai daļai pacientu iegurnis gaitas cikla laikā bija noliekts uz priekšu, kas norāda uz nespēju pilnīgi iztaisnot gūžas locītavu gaitas cikla laikā.

Pacientiem, kuriem bija gūžas kaula locītavas iedobuma lūzumi ar dislokāciju vai augšstilba kaula lūzumi, lielākajā daļā gadījumu nebija pilna apjoma ekstensijas gūžas locītavā. Katrā no gaitas cikla fāzēm tika identificēti un izvērtēti nepilna apjoma ekstensijas iemesli gūžas locītavā gaitas cikla laikā (gūžas locītavas kontraktūra, platās fascijas stiepējmuskuļa kontraktūra, augšstilba četrgalvainā muskuļa spasticitāte, sāpes).

Pacientiem, kuriem bija augšstilba kaula lūzumi, lielākajā daļā gadījumu nebija pilna apjoma ekstensijas ceļa locītavā. Iegūto datu izvērtēšana katrā no gaitas cikla fāzēm deva iespēju identificēt samazināta apjoma ekstensijas iemeslu ceļa locītavā gaitas cikla laikā (ceļa locītavas fleksijas kontraktūra, augšstilba muskuļu mugurējās grupas neadekvāta funkcija, ikru muskuļa vājums, augšstilba četrgalvainā muskuļa vājums).

Izmaiņas pēdas locītavas kustību apjomā atspoguļoja gan pēdas locītavas un pēdas kaulu bojājumu smagumu, gan sēžas nerva bojājuma smagumu un izraisītos vēlīnos sarežģījumus. Atkarībā no iegūtajiem datiem katrā gaitas cikla fāzē tika identificēti palielinātas fleksijas iemesli (fleksijas kontraktūra, apakšstilba muskuļu priekšējās grupas vājums, plekstveida muskuļa spasticitāte, augšstilba četrgalvainā muskuļa vājums) un palielinātas ekstensijas iemesli (plekstveida muskuļa vājums, ekstensijas kontraktūra) pēdas locītavā gaitas cikla laikā.

JISS punktu skaita izvērtēšana salīdzinājumā ar kustību apjoma izmaiņām parādīja, ka lielākajai daļai pacientu minēto punktu skaits ir tieši proporcionāls iegurņa un ekstremitāšu traumu un to izraisīto komplikāciju smagumam.

Vienam pacientam, kuram JISS punktu skaits bija otrais lielākais šajā pacientu grupā, visi gaitas cikla kinemātikas parametri bija normas robežās. Punktu skaitu šim pacientam noteica smaga krūškurvja trauma, savukārt iegurņa trauma nozīmīgus gaitas cikla traucējumus šim pacientam neradīja. Vienam pacientam ar mazāko JISS skalas punktu skaitu šajā pacientu grupā bija izmainītas kustības iegurnim, ceļa un pēdas locītavā. Pacientam bija sēžas nerva bojājums, kas izraisīja nozīmīgus gaitas traucējumus.

Secinājumi

1. Jaunā ievainojumu smaguma skala ir Ievainojumu smaguma skalas modifikācija, kuru var labāk izmantot veselības stāvokļa novērtēšanā un funkcionālā rezultāta prognozēšanā politraumu guvušiem pacientiem, kuriem ir kustību un balsta aparāta traumas.
2. Politraumu guvušu pacientu funkcionālā rezultāta novērtēšana, izmantojot instrumentālo gaitas analīzi, dod iespēju atpazīt funkcionālus traucējumus, kuri nav diagnosticējami ar klīniskajām izmeklēšanas metodēm, identificēt to iemeslus, atšķirt traumas izraisītu vēlīnu komplikāciju smagumu un primārus bojājumus no kompensatoriem traucējumiem.

Gait Abnormalities of Polytrauma Patients

Abstract

Introduction. According to literature data, using the simple modification of the Injury Severity Score (ISS) – the New Injury Severity Score (NISS) – provides a possibility to better assess the patients with polytrauma, particularly patients with orthopaedic injuries, predict resources for treatment, the outcome and functional results.

The aim. The aim of our study is to analyse gait changes of polytrauma patients according to the order of NISS.

Material and methods. Nine polytrauma patients were examined 4–13 months after trauma using instrumented gait analysis.

We evaluated kinematic and kinetic parameters of gait cycle.

Results. We analysed stance time results, motions in sagittal plane of pelvis, hip, knee and ankle joints during gait cycle as the kinematic parameters.

The stance time results are displayed in Table 1.

The changes in range of motion in sagittal plane are displayed in Table 2.

We also analysed ground reaction force. In all nine cases ground reaction force was decreased in the side of injury or in the most seriously injured side.

Conclusions. NISS allows a better assessment of patients with polytrauma, particularly patients with orthopaedic injuries, predict the outcome and functional results. Using gait analysis makes possibility to identify the functional abnormalities which can not be diagnosed with clinical examination methods, give recommendations for treatment and correction of abnormalities.

Keywords: polytrauma, Injury Severity Score, New Injury Severity Score, Abbreviated Injury Scale, gait cycle, gait analysis.

Literatūra

1. Stahel P. F., Heyde C. E., Ertel W. W. Current concepts of polytrauma management // European Journal of Trauma, 2005; 31(3): 200–211.
2. Gebhard F., Huber-Lang M. Polytrauma – pathophysiology and management principles // Langenbecks Arch Surg, 2008; 393: 825–831.
3. Association for the Advancement of Automotive Medicine. The Abbreviated Injury Scale (AIS) 2005. Update 2008 // Barrington, IL, USA; 2008.
4. Brenneman F. D., Boulanger B. R., McLellan B. A., Redelmeier D. A. Measuring injury severity: time for a change? // The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care, 1998; 44(4): 580–582.
5. Baker S. P., O'Neil B., Haddon W., et al. The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care // J Trauma, 1974; 14: 187.
6. Husum H., Strada G. Injury Severity Score vs. New Injury Severity Score for penetrating injuries // Prehosp Disast Med, 2002; 17(1): 27–32.
7. Lavoie A., Moore L., LeSage N., et al. The Injury Severity Score or the New Injury Severity Score for predicting intensive care unit admission and hospital length of stay? // Injury, 2005; 36(4): 477–483.
8. Osler T., Baker S. P., Long W. A modification of the Injury Severity Score that both improves accuracy and simplifies scoring // J Trauma, 1997; 43: 922–925.
9. Stevenson M., Segui-Gomez M., Lescohier I., et al. An overview of the Injury Severity Score and the New Injury Severity Score // Injury Prevention, 2001; 7: 10–13.
10. Pape H. C., Zelle B., Lohse R., et al. Evaluation and outcome of patients after polytrauma – can patients be recruited for long term follow up? // Injury, 2006; 37(12): 1197–1203.
11. Anke A. G., Stanghelle J. K., Finset A., et al. Long-term prevalence of impairments and disabilities after multiple trauma // J Trauma, 1997; 42: 54–61.
12. Butcher J., Laurence J., MacKenzie J., et al. Long term outcomes after lower extremity trauma // J Trauma, 1996; 41: 4–9.
13. Sutherland A. G., Johnston A. T., Hutchison J. D. The New Injury Severity Score: better prediction of functional recovery after musculoskeletal injury // Value in Health, 2006; 9(1): 24–27.
14. Perry J. Gait analysis: Normal and pathological function. – SLACK Incorporated, 1992. – Pp. 171–181.

Brūču infekcijas sirds ķirurģijā Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Sirds ķirurģijas klīnikā

Pauls Aldiņš, Uga Dumpis [1]***, Eva Strīķe*** [1]***, Pēteris Stradiņš*** [1]***, Andrejs Pupkevičs*** [2]

Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas katedra, Latvija
[1] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Tika veikts prospektīvs pētījums ar šādu hipotēzi: pēcoperācijas brūču infekciju biežums P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS) Sirds ķirurģijas klīnikā būtiski neatšķiras no vidējiem rādītājiem citās valstīs.

Darba mērķis. Noskaidrot brūču infekcijas biežumu PSKUS Sirds ķirurģijas klīnikā, noteikt un apkopot riska manipulācijas un riska grupas saistībā ar brūču infekcijām, noteikt lietotās perioperatīvās profilaktiskās antibakteriālās terapijas līdzekļu saistību ar brūču infekcijām, kā arī noteikt biežākos brūču infekcijas izraisītājus un to jutību pret antibakteriāliem līdzekļiem, iegūtos datus statistiski apstrādāt un salīdzināt ar pasaules datiem.

Materiāls un metodes. Šajā pētījumā tika ievākti dati par visiem PSKUS Sirds ķirurģijas klīnikā operētajiem pacientiem laika periodā no 2009. gada 14. septembra līdz 2010. gada 4. decembrim. Kā datu ievākšanas protokoli tika izmantoti *Helicswin* un *Microsoft Word* datorprogrammas. Datu avots bija PSKUS pacientu medicīniskā dokumentācija, iegūtā informācija tika papildināta un precizēta pārrunās PSKUS Sirds ķirurģijas nodaļu ārstiem un pārsiešanas medmāsām. Datu statistiskai apstrādei tika izmantota *Epi info* datorprogramma.

Rezultāti un diskusija. Pētījumā atklāts, ka brūču infekcijas biežums PSKUS Sirds ķirurģijas klīnikā ir 2,8%. Diskusija ir par profilaktiskās antibakteriālās terapijas lietošanas lietderību un brūču infekciju mazināšanas iespējām.

Secinājumi. Brūču infekciju biežums atbilst vidējiem rādītājiem Eiropā, arī riska grupas un brūču infekciju izraisītāji atbilst Eiropas datiem. Perioperatīvas antibakteriālās terapijas preparātam, vislabāk – cefuroksīmam, jātiek ievadītam 30–40 minūtes pirms operācijas, atkārtotu devu ordinē, ja operācija ilgst vairāk par 3 stundām, turpmāka antibiotiku lietošana bez īpašām indikācijām nav nepieciešama [*Frank, Tacconelli*, 2009].

Atslēgvārdi: brūču infekcija, koagulāzes negatīvs stafilokoks, cefuroksīms, ceftriaksons.

Ievads

PSKUS Sirds ķirurģijas klīnika ir vadošā šāda profila klīnika Latvijā. Ik gadu te veic daudzas sirds operācijas – 2009. gadā veikta 1 151 sirds operācija.

Lielai daļai klīnikā ārstēto pacientu bijušas smagas pamatslimības vai blakusslimības, kuras ietekmējušas ārstēšanas procesu un pēcoperācijas periodu. Nozīmīga loma pēcoperācijas periodā ir ķirurģiskās brūces infekcijai. Izveidojoties šādai komplikācijai, paildzinās un sadārdzinās ārstēšanas posms slimnīcā, pasliktinās veiksmīgas sirds slimības izārstēšanas prognoze.

Lai precizētu ķirurģiskās brūces infekcijas problēmu un rastu iespēju mazināt šādas komplikācijas risku, tika veikts šis pētījums.

Darba mērķis

Noskaidrot brūču infekciju biežumu PSKUS Sirds ķirurģijas klīnikā. Papildus tika izvirzīti arī citi uzdevumi: noteikt brūču infekciju veidus, identificēt brūču infekciju riska manipulācijas, izraisītājus un to jutību pret antibakteriāliem līdzekļiem, precizēt antibakteriālās terapijas veidu.

Materiāls un metodes

PSKUS Sirds ķirurģijas klīnikā – divās sirds ķirurģijas nodaļās un kardioreanimācijas nodaļā – veikts prospektīvs pētījums.

Pētījumā iekļauti visi pacienti, kuri operēti laika posmā no 2009. gada 14. septembra līdz 2010. gada 4. decembrim.

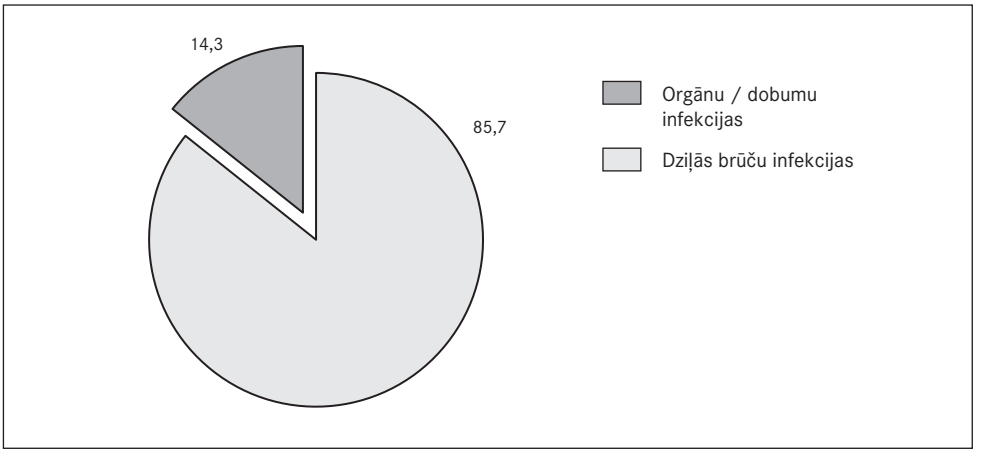
Pētījumā analizētas ķirurģiskās brūces infekcijas pēcoperācijas periodā, izmantojot infekciju definīcijas no "*Surveillance of Surgical Site Infections*" protokola, pētīts brūču veids, infekcijas izraisītāji, lietotā profilaktiskā antibakteriālā terapija.

Dati iegūti no pacientu medicīniskās dokumentācijas.

Rezultāti

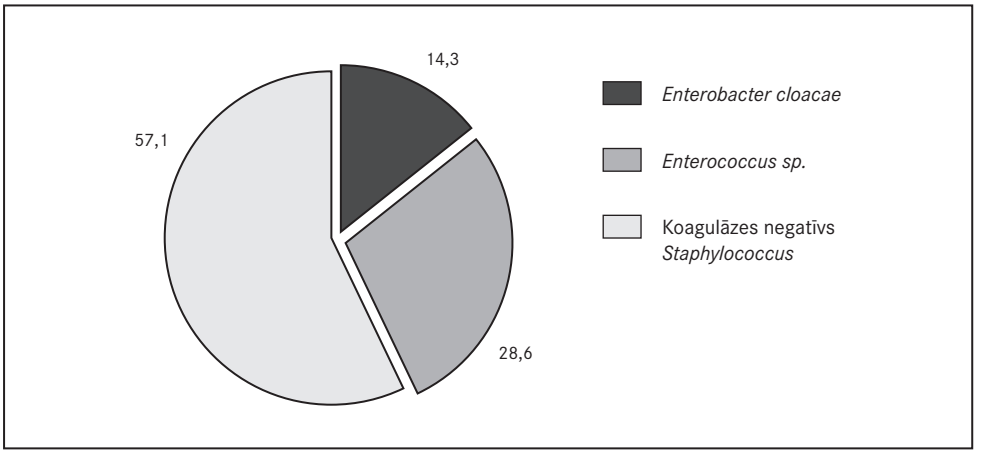
Pētījuma laikā klīnikā operēti 252 pacienti. Visbiežāk tika veiktas sirds revaskularizācijas, atriālo defektu korekcijas, asinsvadu rekonstrukcijas, sirds audu destrukcijas vai ekscīzijas, vārstuļu operācijas [Lācis, Volkolākovs, 2001]. Ķirurģiskās brūču infekcijas ir bijušas 7 pacientiem, kas ir 2,8% no visiem operētajiem, kas atbilst vidējam rādītājam Eiropas valstīs. Nosakot brūču infekciju veidus, tika konstatēts, ka visbiežāk ir izveidojušās dziļās brūču infekcijas (sk. 1. att.).

1. attēls. Brūču infekciju veidi (%).
Types of wound infection.



Visos reģistrētajos brūces infekcijas gadījumos reģistrēts izraisītājs, un biežākais izraisītājs ir bijis koagulāzes negatīvs *Staphylococcus* (57,1%) (sk. 2. att.).

2. attēls. Brūču infekciju izraisītāji (CI 95%).
Types of microorganisms causing wound infections.



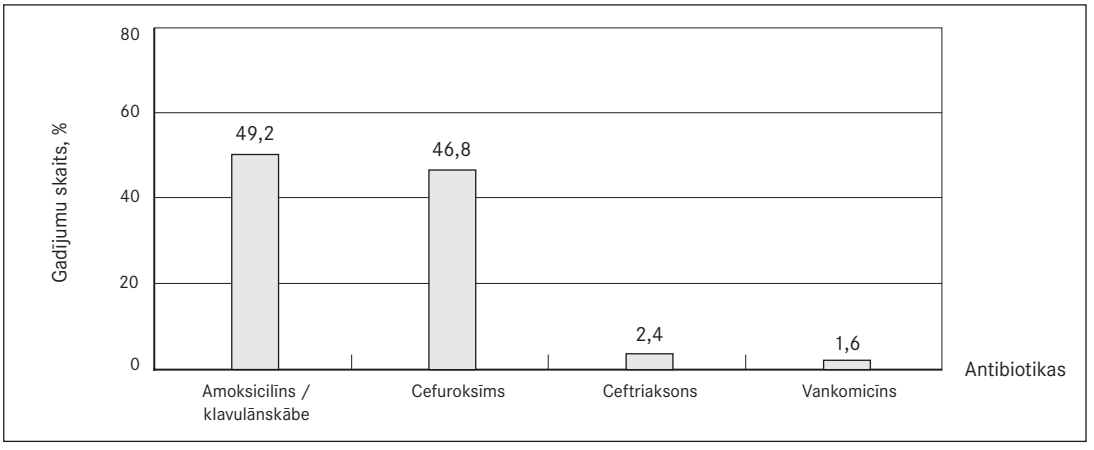
Ķirurģiskās brūces infekcijas profilaksei visbiežāk lietotie antibakteriālie līdzekļi ir bijuši amoksicilīns / klavulānskābe (49,2% gadījumu) un nedaudz retāk – cefuroksīms (46,8% gadījumu) (sk. 3. att.).

PSKUS Mikrobioloģijas laboratorijā noteikta antibakteriālo līdzekļu jutība (sk. 1. tab.).

Pētījuma laikā tika arī reģistrētas infekcijas saistībā ar kādu no operāciju veidiem, un rezultāts liecina, ka riskantākā manipulācija ir sirds revaskularizācijas operācija (sk. 4. att.).

Par riskantāko manipulāciju var uzskatīt sirds revaskularizācijas operāciju, jo sirds audu destrukcijas vai ekscīzijas operācija minētajā laika periodā ir bijusi tikai viena un tā ir komplicējusies ar brūces infekciju, tāpēc neliela šādu operāciju skaita dēļ sirds audu destrukcijas vai ekscīzijas operācija par riskantāku nebūtu uzskatāma. Savukārt sirds revaskularizācijas operācija ir viena no biežāk veiktajām operācijām Sirds ķirurģijas klīnikā (sk. 5. att.).

3. attēls. Perioperatīvai brūču infekcijas profilaksei lietotās antibiotikas.
The most frequently used antibiotics for perioperative wound infection prophylaxis.

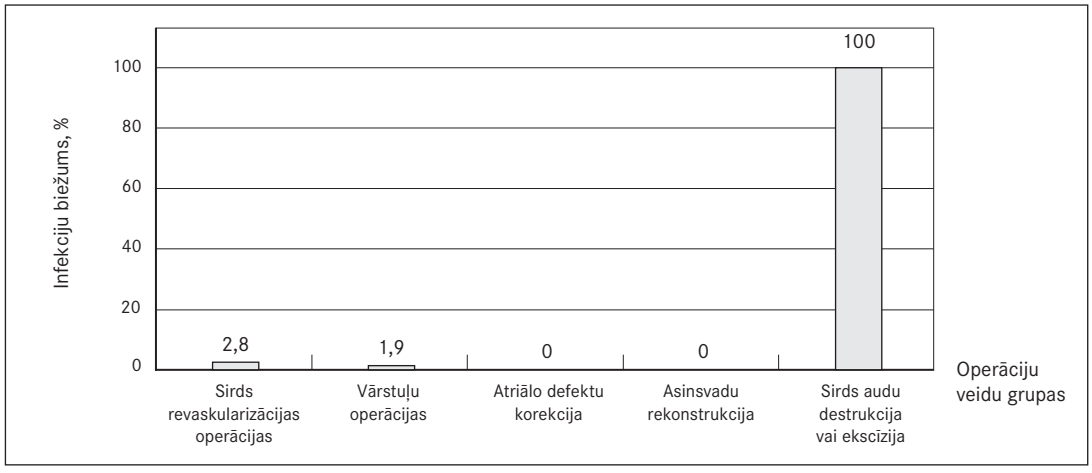


1. tabula. Mikroorganismu jutība pret antibakteriāliem līdzekļiem.
Sensitivity of microorganisms to antibiotics.

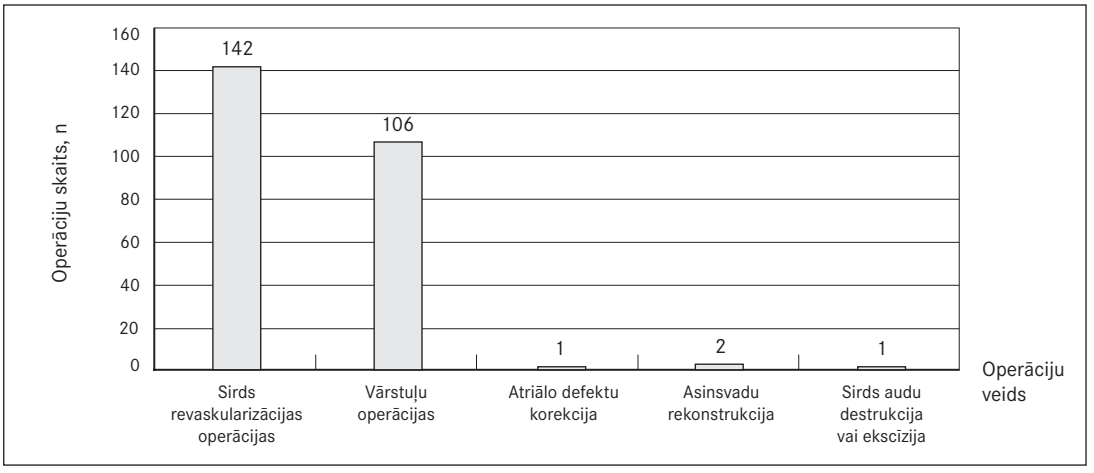
Antibakteriālie līdzekļi	**Mikroorganismi**						
	Koagulāzes negatīvs *Staphylococcus*	**Koagulāzes negatīvs *Staphylococcus***	**Koagulāzes negatīvs *Staphylococcus***	**Koagulāzes negatīvs *Staphylococcus***	***Enterobacter cloacae***	***Enterococcus sp.***	***Enterococcus sp.***
Ampicilīns	N	N	N	N	R	J	R
Amoksicilīns / klavulanāts	N	N	N	N	R	N	N
Cefotaksīms / ceftriaksons	N	N	N	N	R	N	N
Meropenēms / imipenēms	N	N	N	N	J	N	N
Ceftazidīms	N	N	N	N	R	N	N
Ciprofloksacīns / ofloksacīns	J	R	R	N	J	R	R
Klindamicīns	J	R	R	N	N	N	N
Kotrimoksazols	J	J	M	N	R	N	N

J – jutīgs, M – mazjutīgs, R – rezistents, N – nav noteikts.

4. attēls. Brūču infekciju biežums atkarībā no operāciju veida.
Correlation between operation type and frequency of wound infections.



5. attēls. Operāciju skaits katrā operāciju veida grupā.
Total count of operations in each operation group.



Diskusija

Brūču infekcijas biežums PSKUS Sirds ķirurģijas klīnikā atbilst Eiropas vidējam līmenim – 2,8% – un ir pat zemāks nekā daudzās bagātās Eiropas valstīs (sk. 2. tab.), tomēr pētījuma veikšanas laiks bija salīdzinoši īss, un šajā laikā operēto un analizēto pacientu skaits nav bijis liels, tālab pieļaujams, ka, pētījumu turpinot, šis rādītājs varētu mainīties.

2. tabula. Brūču infekciju biežums sirds ķirurģijā Eiropas valstīs [7].
Wound infection frequency in cardiosurgery in European countries [7].

Valsts	Brūču infekcijas biežums (%)
Austrija	3,7
Vācija	2,9
Spānija	6,8
Francija	2,4
Itālija	5,0
Lietuva	3,5
Nīderlande	3,4
Lielbritānija	1,9
Vidēji	2,8

Aktuāls ir arī jautājums par brūču infekciju biežuma mazināšanas iespējām. Iespējams, būtu pietiekami, ja uzlabotu sanitāri higiēnisko normu ievērošanu operāciju zālēs. Literatūrā tiek piedāvāti arī citi veidi brūču infekciju mazināšanai, piemēram, perioperatīvi ordinējot vairāk skābekļa inhalācijas [*Wenzel*, 2010] – pētījumos tika apstiprināts, ka 80% skābekļa ordinēšanai ir lielāks efekts nekā 30%. Cita vērā ņemama metode ir preoperatīva *S. aureus* noteikšana uztriepē no pacientu deguna [*Greif, Ozan, Horn*, 2000]. Pacientiem, kam degunā ir konstatēts *S. aureus,* iesaka ordinēt intranazālu mupirocīna lietošanu divas reizes dienā piecas dienas, un ir nepieciešama ikdienas mazgāšanās ar hlorheksidīnu saturošām ziepēm.

Apspriežama arī perioperatīvā antibakteriālā terapija, balstoties uz iegūtajiem uzsējumu rezultātiem (sk. 1. tab.) un literatūrā piedāvātajiem antibakteriālās terapijas lietošanas principiem.

Ņemot vērā infekcijas izraisītājus – galvenokārt koagulāzes negatīvo stafilokoku, pieļaujams, ka šeit analizētajiem pacientiem brūču infekcija vēl var rasties tuvāko mēnešu laikā.

Secinājumi

1. Brūču infekcijas biežums PSKUS Sirds ķirurģijas klīnikā ir 2,8%.
2. Augstākā riska operācija brūču infekcijas attīstībai ir sirds revaskularizācijas operācija.
3. Ķirurģiskās brūces infekcijas izraisītājs PSKUS Sirds ķirurģijas klīnikā galvenokārt ir koagulāzes negatīvs *Staphylococcus*.
4. Ķirurģiskās brūces infekcijas biežums PSKUS Sirds ķirurģijas klīnikā atbilst Eiropas datiem (sk. 2. tab.).

Wound Infections in Cardiosurgery in Pauls Stradins Clinical University Hospital Cardiosurgery Clinic

Abstract

The prospective research about cardiac surgery wound infections in Pauls Stradins Clinical University Hospital has been conducted in the year of 2009 from 14th of September till 4th of December. The research is based on investigation of pacients' medical histories, and its data includes total number of pacients, total count of wound infections and their types, the most frequent defiant pathogens and their resistance to antibiotics, the groups of risk and risky manipulations of wound infections, applied prevention of perioperative wound infections and its connection with registered wound infections. This information has been particularized and supplemented by interviewing the cardiac surgery clinic's doctors, nurses and other medical staff.

The research shows that the incidence of wound infections is 2.8% and it was mostly based on deep wound infections. The most frequent pathogens were coagulase-negative *Staphylococcus* and *Enterococcus sp.*, the latter pathogen was resistant against vancomycin and gentamycin. The most often prophylactically used antibiotics were amoxicillin / clavulanate acid and cefuroxim, and exactly the perioperative prophylactic use of amoxicillin / clavulanate was associated with the most frequent development of wound infections. Research shows risk groups and manipulations. The research work and its results have encouraged the discussion about the validation and usefulness of prophylactic use of ceftriaxon and about the opportunity of reducing the incidence of wound infections in Cardiac surgery clinic of Pauls Stradins Clinical University hospital.

Literatūra

1. Frank U., Tacconelli E. Antibiotic therapy. – Würzburg: Springer, 2009. – Pp. 255–256.
2. Greif R., Ozan A., Horn E. P., et al. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection // http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/342/3/161?ijkey=eaad7d4d8280b4c262c0428cd710062f8a804d4d&keytype2=tf_ipsecsha (sk. 19.05.2010.).
3. Lācis R., Volkolākovs V. Iedzimtās sirdskaites // Ķirurģija / Red. Gardovskis J. – Talsu tipogrāfija, 2001. – 266.–275. lpp.
4. Lācis R., Volkolākovs V. Iegūtās sirdskaites // Ķirurģija / Red. Gardovskis J. – Talsu tipogrāfija, 2001. – 275.–276. lpp.
5. Lācis R., Volkolākovs V. Koronārā sirds slimība // Ķirurģija / Red. Gardovskis J. – Talsu tipogrāfija, 2001. – 283.–284. lpp.
6. Lācis R., Volkolākovs V. Sirds audzēji // Ķirurģija / Red. Gardovskis J. – Talsu tipogrāfija, 2001. – 287.–288. lpp.
7. Surveillance of Healthcare – Associated Infections in Europe. – Stockholm, 2007. – Pp. 14–35.
8. Wenzel R. P. Minimizing Surgical-Site Infections // http://content.nejm.org/cgi/content/full/362/1/75 (sk.19.05.2010.).

Splenektomijas komplikācijas aknu cirozes slimniekiem ar hipersplenismu

Ieva Vidmane-Ozola [1,4],
Viesturs Boka [1,2], *Egils Cunskis* [1], *Jānis Breikšs* [1], *Sandra Lejniece* [1,3]

[1] *VAS Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, klīnika "Linezers", Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Ķirurģisko slimību katedra, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija*
[4] *Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. 60% aknu cirozes slimnieku ir portālās hipertensijas pazīmes. Portālā hipertensija rada sastrēgumu liesas vēnā un veidojas splenomegālija, bet hipersplenisms sastopams 15% pacientu. Hipersplenisma gadījumā palielinātajā liesā notiek asins šūnu destrukcija un / vai sekvestrācija, kuras rezultātā rodas anēmija un / vai leikocitopēnija un / vai trombocitopēnija. Kaulu smadzeņu izmeklējumā konstatē šūnu hiperplāziju bez malignitātes pazīmēm. Literatūrā diskutē par mazinvazīvas tehnikas, piemēram, laparoskopiskas splenektomijas, daļējas liesas embolizācijas lietošanu hipersplenisma ārstēšanā.

Darba mērķis. Analizēt konvencionālās splenektomijas komplikācijas pacientiem ar hipersplenismu, ko izraisījusi aknu ciroze, un salīdzināt tās ar literatūrā aprakstītajām.

Materiāls un metodes. Retrospektīvā pētījumā iekļauti Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS) klīnikā "Linezers" septiņu gadu laikā operētie divpadsmit pacienti ar aknu cirozes izraisītu hipersplenismu. Tika analizēta pilnā asins aina, koagulogramma, liesas ultrasonogrāfiskie izmēri, operācija un pēcoperācijas komplikācijas.

Rezultāti. Izvērtējot divpadsmit pacientus ar aknu mazspēju un hipersplenismu pēc aknu mazspējas *Child-Pugh* smaguma klases, vienā gadījumā noteikta B klase, divpadsmit gadījumos – A klase. Pēc splenektomijas visos gadījumos konstatēja hematoloģisko rādītāju uzlabošanos. Sešos gadījumos no divpadsmit bija komplikācijas. Brūces hematoma bija trīs gadījumos, vienā – paaugstināta α-amilāze urīnā, urīnceļu infekcija, kreisā kambara mazspēja un plaušu tūska.

Secinājumi. Salīdzinājumā ar literatūras datiem šajā pētījumā konvencionāla splenektomija veikta īsākā laikā – 108,8 ± 23,3 minūtēs ($p < 0,01$), liesas vidējais svars pēc operācijas ir lielāks nekā salīdzināmajos avotos ($p < 0,01$). Komplikāciju skaits statistiski ticami neatšķīrās starp veikto pētījumu un salīdzināmām grupām ($p < 0,05$).

Var secināt, ka konvencionāla splenektomija aknu cirozes slimniekiem ar hipersplenismu ir droša ārstēšanas metode, jo konstatēta hematoloģisko rādītāju uzlabošanās, ir īss operācijas laiks, neliels asins zudums un pēcoperācijas komplikāciju skaits.

Atslēgvārdi: splenektomija, laparoskopiska splenektomija, daļēja liesas embolizācija, hipersplenisms, ciroze.

Ievads

Sekundārs hipersplenisms, ko izraisa portālā hipertensija, ir biežs hronisku aknu slimību sarežģījums, ko tradicionāli ārstē, veicot splenektomiju. 60% aknu cirozes slimnieku ir portālās hipertensijas pazīmes [*Rokni*, 2005]. Portālā hipertensija rada sastrēgumu liesas vēnā, tā rezultātā veidojas splenomegālija, bet hipersplenismu sastop 15% gadījumu [18]. Hipersplenisma gadījumā palielinātajā liesā notiek asins šūnu destrukcija un / vai sekvestrācija, kuras rezultātā rodas anēmija un / vai leikocitopēnija un / vai trombocitopēnija. Kaulu smadzeņu izmeklējumā konstatē šūnu hiperplāziju bez malignitātes pazīmēm. Viens no operācijas veidiem, ko lieto hipersplenisma ārstēšanā, ir konvencionāla splenektomija (KS). Medicīniskajā literatūrā šobrīd salīdzina un izvērtē mazinvazīvas tehnikas – laparoskopiskas splenektomijas (LS), daļējas liesas embolizācijas (DLE) un konvencionālas splenektomijas – lietošanu hipersplenisma ārstēšanā.

Laparoskopisku splenektomiju liesas ķirurģijā lieto jau sen. Pirmā liesas laparaskopiskā operācija veikta 1992. gadā, to aprakstījis Delaiters (*Delaitre*) un līdzautori [*Sarah*, 2006]. Laparoskopisku splenektomiju kā standarta terapiju plaši lieto pacientiem ar imūno trombocitopēnisko purpuru, pārsvarā neizmainīto liesas izmēru dēļ. Daži autori [*Glasgow*,1999; *Klingler*, 1999] uzskata, ka portālā hipertensija ir kontrindikācija laparaskopiskai splenektomijai tehnisko grūtību dēļ, ko nosaka splenomegālija, kolaterālo asinsvadu attīstība un asiņošanas tendence koagulācijas traucējumu dēļ. Savukārt DLE lieto tās minimāli invazīvās tehnikas dēļ gan tieši hipersplenisma ārstēšanā [*N'Kontchou*, 2005; *Zhu*, 2009; *Amin*, 2009], gan pirms interferona un ribavirīna terapijas C hepatīta ārstēšanā [*Ikegami*, 2008; *Kawanaka*, 2009], gan radiofrekvences ablācijas laikā hepatocelulārās karcinomas dēļ trombocitopēnijas mazināšanai [*Watanabe*, 2007; *Kawanaka*, 2009]. DLE lieto arī bērniem hipersplenisma ārstēšanā, lai saglabātu liesas imunoloģisko funkciju un izvairītos no pēcsplenektomijas sepses iespējas [*Petersons*, 2002].

Darba mērķis

Šī darba mērķis ir analizēt konvencionālas splenektomijas komplikācijas pacientiem ar hipersplenismu, ko izraisījusi aknu ciroze, un salīdzināt tās ar literatūrā aprakstītajām komplikācijām pēc konvencionālas splenektomijas.

Materiāls un metodes

Retrospektīvā pētījumā iekļauti septiņu gadu laikā (no 2002. līdz 2009. gadam) RAKUS klīnikā "Linezers" operētie pacienti ar aknu cirozes izraisītu hipersplenismu. Tika analizētas slimnieku ambulatorās kartes un slimību vēstures no klīnikas "Linezers", Valsts hematoloģijas centra (VHC) un Latvijas Infektoloģijas centra (LIC), apkopoti un analizēti izmeklējumu rezultāti.

Pilnā asins aina tika analizēta 1–2 dienas pirms operācijas, 5.–7. dienā pēc operācijas, 1 mēnesi pēc operācijas, 1 gadu pēc operācijas. Lai izvērtētu koagulogrammu pirms operācijas, tika noteikts aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (APTL), protrombīna indekss (PI) un asins tecēšanas laiks pēc Djūka (*Duke*) metodes. Visiem pacientiem pirms operācijas veikta trepānbiopsija, lai izslēgtu primāru hematoloģisku slimību. Liesas izmēri pirmsoperācijas periodā noteikti ultrasonogrāfiski, pēc splenektomijas liesa nosvērta uz elektroniskajiem svariem un izmeklēta histoloģiski.

Perioperatīvajā periodā tika analizēta trombocītu masas (TRM), eritrocītu masas (EM) un svaigi saldētas plazmas (SSP) lietošana. Tika analizēts operācijas ilgums, pieeja vēdera dobumam (vidus vai kreisās paribes laparotomija), asins zudums operācijas laikā un pēcoperācijas komplikācijas.

Visas operācijas tika veiktas endotraheālajā narkozē, operācijas laikā bija ievadīta nazogastrālā zonde un No 18F Folija (*Foley*) tipa urīnpūšļa katetrs. Perioperatīvās antibakteriālās profilakses nodrošināšanai visiem pacientiem ievadnarkozes laikā intravenozi ievadīja 2 g cefoperazona (trešās paaudzes cefalosporīnu grupas antibakteriālu līdzekli).

Veicot vidējo laparatomiju, pacients guļ uz muguras ar izvelvētu jostas daļu; ja tiek veikts kreisās paribes grieziens, pacients ir daļējā sānu guļā uz labajiem sāniem ar izvelvētu ribu loku. Operācijas laikā liesa no vēdera dobuma tiek izņemta vesela. Operāciju beidz, drenējot liesas ložu ar redona tipa drenu.

Pēc operācijas visi pacienti tiek novēroti intensīvās terapijas un reanimācijas nodaļā. Visi operētie pacienti saņēma vienādu pēcoperācijas antibakteriālo terapiju, kā arī tika vakcinēti ar *Pneumo-23*.

Pēcoperācijas sāpes novērtētas pēc sāpju skalas (nav, vieglas, mērenas, izteiktas, stipras).

Statistiskie aprēķini veikti, izmantojot SPSS programmas 16.0 versiju.

Rezultāti

Laika periodā no 2002. gada janvāra līdz 2009. gada janvārim RAKUS klīnikā "Linezers" operēti 12 pacienti ar aknu cirozes izraisītu hipersplenismu. Pacientu raksturojumu var skatīt 1. tabulā. Vairāk operētas sievietes ar normālu ķermeņa masas indeksu (ĶMI). II pakāpes aptaukošanās, kad ĶMI ir robežās no 30–30,4, tika konstatēta trijiem pacientiem.

Četros gadījumos pacientiem aknu cirozi bija izraisījis C hepatīta vīruss (HCV), kas nejauši konstatēts laboratoriski pēc iepriekš veiktām manipulācijām, trīs gadījumos – B hepatīta vīruss (HBV). Vienā gadījumā aknu cirozi ar sekojošu hipersplenismu bija izraisījusi Vilsona slimība 144 mēnešus pēc diagnozes noteikšanas. Primāra biliāra ciroze konstatēta divos gadījumos, autoimūns hepatīts un abi hepatīta vīrusi (B un C) aknu cirozi un hipersplenismu ir izraisījuši vienā gadījumā.

1. tabula. Pacientu raksturojums.
Patients' characteristics.

Pacientu raksturojošie parametri		Pacientu skaits (n = 12)
Vidējais vecums (gados ± SD)		47,41 ± 13,07
Vidējā vecuma maksimālās svārstības		27–67
Dzimums: sievietes / vīrieši		10 / 2
ĶMI	Normāls	5
	Palielināts svars	3
	I pakāpes aptaukošanās	1
	II pakāpes aptaukošanās	3
	III pakāpes aptaukošanās	–
Child-Pugh klase A / B / C		11 / 1 / 0
Aknu cirozes iemesls	HCV	4
	HBV	3
	HCV + HBV	1
	Primāra biliāra ciroze	2
	Vilsona slimība	1
	Autoimūns hepatīts	1
Sūdzības	Smaguma sajūta un sāpes vēdera augšstāvā, kreisajā pusē	6
	Vājums, nespēks	4
	Asiņošana, asins izplūdumi	1
	Sūdzību nav	4
Kaula smadzeņu biopsija	Reaktīvas pārmaiņas	12
Izrakstīšanās diena pēc operācijas ± SD = 8,75 ± 2,26		
Izrakstīšanās dienas pēc operācijas, maksimālās svārstības = 7–15		

SD – standartdeviācija.

Pēc aknu mazspējas *Child-Pugh* klases, kas novērtē hroniskas aknu slimības smagumu un prognozi, vienā gadījumā ir B klase, pārējos vienpadsmit – A klase.

Sešos gadījumos pacientiem bija sūdzības palielinātas liesas dēļ – smaguma sajūta un sāpes kreisajā paribē, vājums un nespēks minēts četros gadījumos, vienā gadījumā konstatēti zemādas asins izplūdumi.

Pirms operācijas veiktajās trepānbiopsijās visiem pacientiem atrastas reaktīvas pārmaiņas kaulu smadzenēs bez malignitātes pazīmēm.

Vidējais liesas izmērs pirms operācijas, kurš noteikts ultrasonogrāfiski (US), ir 17,5 ± 5,86 cm (sk. 2. tab.). Lielākā liesa US – 20,4 cm, mazākā – 13 cm. US izmainīts vārtu vēnas (*v. portae*) diametrs (ø) konstatēts 9 gadījumos, liesas vēnas (*v. lienalis*) diametrs izmainīts 4 gadījumos (sk. 3. tab.).

US papildliesas netika konstatētas, bet vienā gadījumā operācijas laikā tika atrasta papildliesa liesas vārtu rajonā, kas tika izoperēta, lai novērstu atkārtotu asins formelementu "bojāejas vietu" – hipersplenisma rašanās iespēju.

2. tabula. Liesas izmēri.

Size of spleen.

Liesas izmēri	Izmērs (cm)
Vidējais liesas izmērs US (cm ± SD)	17,5 ± 5,86
Vidējā liesas izmēra US (cm) maksimālās svārstības	13–20,4

3. tabula. *V. lienalis* un *v. portae* diametrs.

Diameter of *v. lienalis* and *v. portae.*

***V. lienalis* un *v. portae* diametrs**	**Pacientu skaits (n)**
V. lienalis ø US (cm)	
Norma (0,1)	6 (n = 10)
Patoloģija	4 (n = 10)
V. portae ø US (cm)	
Norma (0,1–0,13)	3 (n = 12)
Patoloģija	9 (n = 12)

Perioperatīvajā periodā pēc nepieciešamības tika pārlietas eritrocītu masas (EM), trombocītu masas (TRM) un svaigi saldēta plazma (SSP) (sk. 4. tab.). Pirms operācijas pārsvarā pārlietas TRM – 8 vienības, SSP – 2 vienības. Vienā gadījumā pacientam ar smagu trombocitopēniju (< 48 × 10^9), APTL 48,1 sek. un PI 41% pirms operācijas tika pārlietas 4 vienības TRM un 2 vienības SSP. Divas vienības TRM pārlietas pacientiem ar smagu trombocitopēniju, kuriem trombocīti (TR) bija 46 × 10^9 un 50 × 10^9. Visvairāk asins komponentu pārlieti operācijas laikā – 18 TRM, 11 EM un 11 SSP. Operācijas laikā pa 4 vienībām pārlieti pacientiem ar smagu un vidēji smagu trombocitopēniju (46 × 10^9 un 67 × 10^9). SSP operācijas laikā pārlietas pacientiem ar izmainītu APTL, tecēšanas laiku un PI, kuri noteikti pirms operācijas. Pēcoperācijas periodā pārlietas 7 TRM, 2 EM un 8 SSP vienības. Visvairāk TRM vienību (četras) turpināja pārliet tiešajā (0–24 stundas pēc operācijas) pēcoperācijas periodā vienā gadījumā pacientam ar TR skaitu 46 × 10^9. Vienā gadījumā pacientam tika novērota alerģiska reakcija uz SSP transfūziju. Trīs gadījumos pacientiem ar izmainītiem koagulācijas rādītājiem operācijas laikā tika ievadīts *Octostim* 30 μg subkutāni.

4. tabula. Asins komponentu transfūzija perioperatīvajā periodā.

Blood component transfusion during perioperative period.

Asins komponenti (vienības)	Pirms operācijas	Operācijas laikā	Pēc operācijas
Trombocītu masa	8	18	7
Eritrocītu masa	–	11	2
Svaigi saldēta plazma	2	11	8

5. tabula. Operācija un pēcoperācijas komplikācijas.
Operation and postoperative complications.

Nosaukums		Skaits
Laparotomijas grieziens	Vidus	2
	Kreisās paribes	10
Sāpes pēc operācijas	Mērenas	8
	Izteiktas	2
	Stipras	2
Operācijas ilgums (min ± SD)		108,8 ± 23,3
Operācijas ilguma maksimālās svārstības		75–145
Asins zudums (ml ± SD)		575 ± 462,9
Asins zudums (ml), maksimālās svārstības		200–1500
Liesas svars (g ± SD), maksimālās svārstības		830 ± 500 416–1600
Operācijas brūces hematoma		3
Paaugstināta α-amilāze urīnā		1
Kreisā kambara vājums, plaušu tūska		1
Urīnceļu infekcija		1

Operācijas ilgums vidēji ir 108,8 ± 23,3 minūtes (sk. 5. tab.). Operācijas grieziens divos gadījumos ir vidus laparotomija liesas palielināto izmēru dēļ, pārējos gadījumos – kreisās paribes grieziens. Asins zudums vidēji operācijā ir 575 ± 462,9 ml.

Pēc operācijas sešos gadījumos novēroti sarežģījumi. Trīs gadījumos konstatēta operācijas brūces hematoma: pirmajā gadījumā pacientam ar smagu trombocitopēniju (67 × 10^9/l) un vidēji smagu neitropēniju (0,81 × 10^9/l), otrajā – ar smagu trombocitopēniju (46 × 10^9/l) un vidēji smagu neitropēniju (0,69 × 10^9/l), trešajā gadījumā pacientam ar vidēji smagu trombocitopēniju (93 × 10^9/l) un vidēji smagu neitropēniju (0,56 × 10^9/l), kas visos gadījumos spontāni, aseptiski pārsienot, izzuda. Vienā gadījumā konstatēts paaugstināts α-amilāzes daudzums urīnā, kas pēc rehidratācijas terapijas normalizējās trešajā pēcoperācijas dienā. Vienā gadījumā pacientam ar smagu neitropēniju (0,33 × 10^9/l) un smagu trombocitopēniju (50 × 10^9/l) konstatēta urīnceļu infekcija, kas sanēta ar antibakteriāliem un uroseptiskiem līdzekļiem. Vienā gadījumā pacientam ar *Child-Pugh* B klasi otrajā pēcoperācijas dienā IT un RAN nodaļā konstatēja (klīniski, EKG) kreisā kambara vājumu un plaušu tūsku, kas tika sanēti medikamentozi un pacientu trešajā pēcoperācijas dienā pārveda uz ķirurģijas nodaļu.

Liesas svars pēc operācijas vidēji bija 830 ± 500 grami.

Izmeklējot liesu histoloģiski pēc operācijas, visos gadījumos konstatēja hipersplenisma pazīmes – hroniskas pārmaiņas liesā ar venozo sinusu dilatāciju un pilnasinību un sarkanās pulpas fibrozi.

Asins formelementu rādītāju pārmaiņas skatīt 6. tabulā. Pirms operācijas smaga neitropēnija (< 0,33 × 10^9/l) tika konstatēta vienā gadījumā, vidēji smaga (0,5–1,0 × 10^9/l) – 6 gadījumos, viegla neitropēnija (1,0–2,0 × 10^9/l) – 5 gadījumos. Vidēji smaga trombocitopēnija (50–100 × 10^9/l) konstatēta 7 pacientiem, smaga (< 50 × 10^9/l) – 5 pacientiem. Var secināt, ka hematoloģisko rādītāju dinamika ir uzlabojusies visiem pacientiem. Eritrocītu un hemoglobīna vidējais lielums samazinās, jo diviem pacientiem ir mainījusies aknu cirozes smaguma *Child-Pugh* klase, ir bijusi atkārtota barības vada vēnu asiņošana un cirozes dekompensācija.

6. tabula. Hematoloģisko rādītāju pārmaiņas.
Haematological changes.

Asins formelementu rādītāji	Pirms operācijas	5.–7. dienā pēc operācijas	1 mēnesi pēc operācijas	1 gadu pēc operācijas
Vidējais neitrofilo leikocītu skaits ± SD (× 10^9/l)	0,94 ± 0,53	4,77 ± 3,36	2,38 ± 1,6	2,09 ± 1,5
Neitrofilo leikocītu maksimālās svārstības (× 10^9/l)	0,33–1,71	1,98–13,06	0,9–6,40	1,65–5,86
Vidējais trombocītu skaits ± SD (× 10^9/l)	58,66 ± 18,6	269,58 ± 130,5	221,6 ± 140,21	149,3 ± 112,48
Trombocītu maksimālās svārstības (× 10^9/l)	40–93	120–560	67–535	75–328
Vidējais eritrocītu skaits ± SD (× 10^{12}/l)	3,46 ± 1,16	4,05 ± 0,7	3,88 ± 1,3	3,37 ± 1,61
Eritrocītu maksimālās svārstības (× 10^{12}/l)	2,99–4,62	2,98–5,26	3,30–5,27	3,36–4,61
Vidējais hemoglobīna lielums ± SD (g/l)	111,3 ± 17,7	123,5 ± 15,17	119,75 ± 4,08	110,5 ± 52,20
Hemoglobīna maksimālās svārstības (g/l)	81–148	106–166	112–164	120–144

Diskusija

Šobrīd, kamēr Latvijā vēl neveic aknu transplantāciju, aknu cirozi un tās sarežģījumus var ārstēt tikai simptomātiski. Viens no simptomiem, kas labi padodas ārstēšanai, ir hipersplenisms. Par splenektomiju kā hipersplenisma ārstēšanas metodi ir ziņas jau kopš 1950. gada [*Damashek*, 1956]. Ņemot vērā to, ka aknu cirozes slimnieki ir augsta riska pacientu grupa trombocitopēnijas dēļ, kuru var izraisīt ne tikai hipersplenisms, bet arī cirozes samazināts trombopoetīna sintēzes līmenis aknās, gan arī autoimūna trombocitopēnija, tiek meklētas jaunas, mazāk invazīvas metodes, kas palīdzētu risināt šo problēmu. Sākotnēji šīs metodes tika meklētas, lai risinātu galveno aknu cirozes slimnieku sarežģījumu – asiņošanu no barības vada vēnām.

1973. gadā Madisons (*Maddison*) pirmo reizi aprakstīja liesas parenhīmas embolizāciju ar autologu trombu, lai mazinātu gastrointestinālu asiņošanu [*Koconis*, 2005]. 2005. gadā Koconis [*Koconis,* 2005] apkopoja angļu valodā publicētos literatūras datus par daļējas liesas embolizācijas lietošanu hipersplenisma ārstēšanā gan bērnu, gan pieaugošo praksē. Koconis atzīmē, ka nav pietiekami daudz literatūras, lai veidotu uz pierādījumiem balstītus pieņēmumus veiksmīgai DLE izmantošanai. Pašreiz iesaka veikt 50–70% liesas parenhīmas embolizāciju [*Zhu*, 2009].

Pēc DLE aptuveni 16% gadījumu ir šādas komplikācijas: pēcembolizācijas sindroms – drudzis un sāpes vēdera kreisajā pusē; izsvīdums kreisajā pleiras telpā, kreisās plaušas atelektāzes, liesas abscess, liesas un vārtu vēnas tromboze, kas pēc salīdzinoši mimimāli invazīvas procedūras pagarina pēcoperācijas periodu un attālina veiksmīgu atveseļošanos [*Alwmark, et al.*, 1982; *N'Kontchou, et al.*, 2005; *Amin, et al.*, 2009; *Tomikawa, et al.*, 2010].

Dažādi autori pacientiem ar aknu cirozes izraisītu portālo hipertensiju pēc laparoskopiskas splenektomijas apraksta tādas komplikācijas kā diafragmas un resnās zarnas ruptūru operācijas laikā, asiņošanu pēc operācijas, aizkuņģa dziedzera fistulu, izsvīdumu kreisajā pleiras telpā, liesas un vārtu vēnas trombozi [*Watanabe, et al.*, 2007; *Zhu, et al.*, 2009; *Tomikawa, et al.*, 2010]. Pēc Eiropas endoskopisko ķirurgu asociācijas (EAES) praktisko vadlīniju lietošanas laparoskopiskai splenektomijai portālā hipertensija ir kontrindikācija laparoskopiskai splenektomijai [19].

7. tabulā var redzēt dažu autoru pētījumu rezultātus par liesas svaru, operācijas datus un komplikācijas pēc konvencionālas splenektomijas.

7. tabula. Operāciju dati un komplikācijas no literatūras avotiem.
Operation and complications data from literature resources.

Autors	Komplikāciju nosaukums	Komplikāciju skaits
Amin, et al., 2009 (n = 20)	Drudzis (> 39 °C)	4
	Sāpes	20
	PV tromboze	3
	Mezenteriālo asinsvadu slēgums	1
	Atkārtota asins atvemšana	1
	Ascīts	2
	Atelektāzes	1
	Brūces hematoma	1
	Operācijas ilgums (min)	85,2 ± 29,7
	Ārstēšanās ilgums	4,3 ± 1,05
	Asins transfūzijas	11
Zhu, et al., 2009 (n = 135)	Asiņošana pēc operācijas	7
	Brūces infekcija	5
	Aizkuņģa dziedzera fistula	3
	Liesas vai vārtu vēnas tromboze	19
	Operācijas ilgums (stundas)	2,6 ± 06
	Asins zudums (ml)	633,8 ± 340,3
	Liesas svars (g)	591,1 ± 153,4
	Ārstēšanās ilgums	11,9 ± 3,8
Watanabe, et al., 2007 (n = 28)	Ascīts	6
	Izsvīdums kreisajā pleiras telpā	2
	Aizkuņģa dziedzera fistula	2
	Operācijas ilgums	205 ± 60
	Asins zudums (ml)	750 ± 600
	Liesas svars (g)	460 ± 200

2009. gadā A. Amins [*Amin*, 2009] publicēja prospektīvu, randomizētu pētījumu, kurā salīdzina DLE un konvencionālu splenektomiju. Autors secina, ka DLE ir efektīva alternatīva portālās hipertensijas ārstēšanas metode splenektomijai, bet šim pētījumam ir ierobežojums – neliels pacientu skaits.

Mūsu veiktajā pētījumā visos gadījumos pacientiem konstatēja sāpes, kas statistiski ticami neatšķiras no literatūrā aprakstītajām pēc KS ($p < 0,05$) [*Amin, et al.*, 2009].

Operācijas ilgums vidēji bija 108,8 ± 23,3 minūtes, kas vienā gadījumā statistiski ticami atšķīrās ($t = 21,33$, $p < 0,01$) no literatūrā minētā [*Zhu, et al.*, 2009], kur analizējamā grupā bija 135 pacienti. Abos pārējos gadījumos operācijas ilgums neatšķīrās, t. i., bija mazāks nekā aprakstīts ($t = 33,27$, $p < 0,01$ un $t = 9,65$, $p < 0,01$) [*Amin, et al.*, 2009; *Watanabe, et al.*, 2007]. Var secināt, ja operējamo pacientu skaits ir līdzīgs, tad mūsu veiktajā pētījumā operācijas ilgums ir īsāks. RAKUS klīnikā "Linezers" gadā vidēji veic 20 liesas operāciju, no tām 15 ir konvencionālas splenektomijas. Līdz ar jaunāko tehnoloģiju ieviešanu – harmonisko skalpeli (*"SonoSurg", Olympus*), *"LigaSure™"* – operācijas ilgums saīsinās.

Asins zudums operācijas laikā vidēji bija 575 ± 462,9 mililitri. Salīdzinot ar literatūrā aprakstītajiem datiem, vienā gadījumā mūsu veiktajā pētījumā asins zudums statistiski ticami bija mazāks ($t = 3,97$, $p < 0,05$) nekā *Watanabe* un līdzautoriem [*Watanabe, et al.*, 2007]. Otrā gadījumā, salīdzinot ar *Zhu*

un līdzautoriem, asins zuduma vidējās vērtības operācijas laikā statistiski ticami neatšķirās (t = 1,39, p > 0,05) [*Zhu, et al.*, 2009]. Veicot konvencionālu splenektomiju, asiņošanas samazināšanai operācijas laikā audi tika šķelti asā veidā. Lai izvairītos no jaunveidoto kolaterālo vēnu šķelšanas, kas izveidojušās portālās hipertensijas rezultātā, tika izdarīts kreisās paribes grieziens. Asiņošanas mazināšanai operācijas laikā pēc nepieciešamības izmantoja hemostatisko sūkli, tamponu.

Liesas svars pēc operācijas vidēji bija 830 ± 500 grami. Salīdzinot ar *Watanabe, et al.* un *Zhu, et al.*, veiktajā pētījumā liesas svara vidējā vērtība statistiski ticami atšķirās (t = 8,75, p < 0,01 un t = 5,73, p < 0,01) [*Watanabe, et al.*, 2007; *Zhu, et al.*, 2009]. Šajā pētījumā izoperētā liesas svara vidējā vērtība statistiski ticami ir lielāka.

Kopā pēc konvencionālas splenektomijas (n = 12) tika novērotas sešas komplikācijas. Salīdzinot ar literatūras datiem [*Amin, et al.*, 2009; *Watanabe, et al.*, 2007; *Zhu, et al.*, 2009], komplikāciju skaits statistiski ticami neatšķirās (p < 0,05). Pēc konvencionālas splenektomijas komplikācijas tiek novērtas aptuveni 13% pacientu, nopietnākā no tām ir vārtu vēnas tromboze [*Kojuri, et al.*, 2004]. Veiktajā pētījumā vārtu vēnas tromboze netika konstatēta. Pēc literatūras datiem portālās vēnas tromboze biežāk ir pēc laparoskopiskas splenektomijas nekā pēc konvencionālās splenektomijas [*Harris, et al.*, 2005; *Zhu, et al.*, 2009].

No visām komplikācijām operācijas brūces hematoma konstatēta visbiežāk – trīs gadījumos. Salīdzinoši ar *Amin, et al.* (n = 20) šī komplikācija statistiski ticami neatšķirās (p < 0,05).

Komplikācijas, kas nav saistītas ar operāciju un tās brūci, novērotas trīs gadījumos – paaugstināta α-amilāze urīnā, urīnceļu infekcija, kreisā kambara vājums un plaušu tūska, kas statistiski ticami neatšķiras no *Watanabe*, *Amin* un *Zhu* veiktajiem pētījumiem (p < 0,05) [*Watanabe, et al.*, 2007; *Amin, et al.*, 2009; *Zhu, et al.*, 2009].

Konvencionāla splenektomija ir veicama visiem pacientiem ar jauktas izcelsmes liesas palielināšanos un hipersplenismu. Biežākā slimība, kuras gadījumā veic splenektomiju, ir imūnā trombocitopēniskā purpura (ITP). Salīdzinošā retrospektīvā pētījumā, kurā analizēti 1 358 gadījumi, salīdzinot laparoskopisku un konvencionālu splenektomiju, komplikācijas pēc KS konstatētas 10–20%. Savukārt, veicot KS ļaundabīgām hematoloģiskām slimībām, komplikāciju biežums ir pat līdz 56% [*Delaitre*, *Pitre*, 1997].

Statistiski ticamas sakarības starp komplikāciju iespējamību un trombocitopēniju un neitropēniju netika konstatētas mazās analizējamās grupas dēļ (p > 0,05).

Lai koriģētu hematoloģiskos rādītājus un samazinātu pēcoperācijas komplikācijas rašanos, pacienti, ņemot vērā pirms operācijas veiktos izmeklējumus, tiek atbilstoši sagatavoti, pārlejot TRM, EM un SSP. TRM transfūzijas pacientam tiek veiktas tieši pirms operācijas grieziena izdarīšanas operāciju zālē. Lai nepalielinātu liesas apjomu un tilpumu, operācijas laikā EM pārlej pēc liesas artērijas un vēnas nosiešanas un pārdalīšanas. Asins komponentu pārliešanā perioperatīvajā periodā pacientiem ar izmainītiem koagulācijas rādītājiem un trombocitopēniju netika konstatētas statistiski ticamas sakarības mazās analizējamās grupas dēļ (p > 0,05).

Secinājumi

Salīdzinājumā ar literatūras datiem šajā pētījumā konvencionāla splenektomija tiek veikta ātrāk – 108,8 ± 23,3 minūtēs (p < 0,01), liesas vidējais svars pēc operācijas ir lielāks nekā salīdzināmajos datos (p < 0,01). Komplikāciju skaits statistiski ticami neatšķirās starp veikto pētījumu un salīdzināmām grupām (p < 0,05).

Var secināt, ka konvencionāla splenektomija aknu cirozes slimniekiem ar hipersplenismu ir droša ārstēšanas metode, jo ir konstatēta hematoloģisko rādītāju uzlabošanās, ir īsāks operācijas laiks salīdzinājumā ar literatūrā aprakstīto, mazāks asins zudums un pēcoperācijas komplikāciju skaits.

Splenectomy Complications of Liver Cirrhosis Patients with Hypersplenism

Abstract

Introduction. Patients with liver cirrhosis have portal hypertension in 60% of cases. Blood congestion in the portal system causes splenomegaly and hypersplenism in 15% of patients. Hypersplenism occurs in the spleen due increased blood cell destruction, or sequestration, which leads to anemia, and / or leukopenia and thrombocytopenia, although bone marrow examination finds cell hyperplasia without signs of malignancy.

Medical literature discusses a lot of minimally invasive techniques, e. g., laparoscopic splenectomy or partial spleen embolisation in the treatment of hypersplenism. Conventional splenectomy is another type of operation used in the treatment of hypersplenism.

Objective of the study. To analyse the development of complications after conventional splenectomy in patients with hypersplenism caused by cirrhosis of the liver, and compare them with the descriptions in literature.

Material and methods. The retrospective study includes 12 patients with hypersplenism caused by liver cirrhosis who had undergone a splenectomy at the Riga Eastern Clinical University Hospital "Linezers" in the period of 7 years. Blood tests, coagulation factors, spleen ultrasound examination data and the operation data were analysed.

Results. Eleven patients had Child-Pugh A class cirrhosis, one patient had class B. Haematological improvement after undergoing splenectomy was observed in all cases. Complications were reported in 6 cases. Wound haematoma was observed in 3 cases: one case showed a high urine α-amylase; another one presented with urinary infection. On the second postoperative day left ventricular insufficiency and pulmonary oedema was found in one case, a patient with Child-Pugh class B.

Conclusion. In comparison with descriptions found in literature, conventional splenectomy had the shortest operation time of 108.8 ± 23.3 minutes ($p < 0.01$), the mean weight of spleen after the surgery is greater than that found in comparable data ($p < 0.01$). There is no statistically credible difference between complications in the study and comparable groups ($p < 0.05$). Conventional splenectomy for patients with hypersplenism caused by liver cirrhosis is a safe method of treatment, because of the relatively short time of the operation, relatively little blood loss and postoperative complications.

Keywords: splenectomy, laparoscopic splenectomy, partial spleen embolisation, hypersplenism, cirrhosis.

Literatūra

1. Alwmark A., Bengmark S., Gullstrand P., et al. Evaluation of splenic embolization in patients with portal hypertension and hypersplenism // Ann Surg, 1982; 196(5): 518–524.
2. Amin M. A., el-Gendy M. M., Dawoud I. E., et al. Partial splenic embolization versus splenectomy for the management of hypersplenism in cirrhotic patients // World J Surg, 2009; 33(8): 1702–1710.
3. Damashek W. Hypersplenism // Bull New York Acad Med, 1956; 31: 113.
4. Delaitre B., Pitre J. Laparoscopic splenectomy versus open splenectomy: A comparative study // Hepatogastroenterology, 1997; 44: 45–49.
5. Glasgow R. E., Mulvihill S. J. Laparoscopic splenectomy // World J Surg, 1999; 23: 384–388.
6. Grahn S. W., Alvarez J. III, Kirkwood K. Trends in laparroscopic splenectomy for massive splenomegaly // Arch Surg, 2006; 141: 755–762.
7. Ikegami T., Shimada M., Imura S. Recent role of splenectomy in chronic hepatic disorder // Hepatol Res, 2008; 38(12): 1159–1171.
8. Harris W., Marcaccio M. Incidence of portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy // Can J Surg, 2005; 48: 352–354.

9. Kawanaka H., Akahoshi T., Kinjo N., et al. Technical standartization of laparoscopic splenectomy harmonized with hand-assisted laparoscopic surgery for patients with liver cirrhosis and hypersplenism // J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2009; 16: 749–757.
10. Klingler P. J., Tsiotos G. G., Glaser K. S., et al. Laparoscopic splenecetomy: evolution and current status // Surg Laparosc Endosc, 1999; 9: 1–8.
11. Koconis K., Singh H., Soares G. Partial splenic embolization in the treatment of patients with portal hypertension: a review of the English language literature // J Vasc Interv Radiol, 2007; 18(4): 463–481.
12. Kojouri K., Vesely S. K., Terrell D. R., et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications // Blood, 2004; 104: 2623–2634.
13. N'Kontchou G., Seror O., Bourcier V., et al. Partial splenic embolization in patients with cirrhosis: efficacy, tolerance and long-term outcome in 32 patients // Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005; 17(2): 179–184.
14. Petersons A., Volrats O., Bernsteins A. The first experience with non-operative treatment of hypersplenism in children with portal hypertension // Eur J Pediatr Surg, 2002; 12(5): 299–303.
15. Rokni Yazdi H., Khalilian M. R. Sonographic assessment of respiratory variations in diameter of portal and splenic veins in cirrhotic patients and healthy controls // Iran J Radiol, 2005; 2(3, 4): 95–98.
16. Sibulesky L., Nguyen J. H., Paz-Fumagalli R., et al. Treatment modalities for hypersplenism in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C // World J Gastroenterol, 2009; 15(40): 5010–5013.
17. Tomikawa M., Akahoshi T., Sugimachi K., et al. Laparoscopic splenectomy may be a superior supportive intervention for cirrhotic patients with hypersplenism // J Gastroenterol Hepatol, 2010; 25: 397–402.
18. Zhu J. H., Wang Y. D., Ye Z. Y., et al. Laparoscopic versus open splenectomy for hypersplenism secondary to liver cirrhosis // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2009; 19(3): 258–262.
19. Zhu K., Meng X., Qian J., et al. Partial splenic embolization for hypersplenism in cirrhosis: a long-term outcome in 62 patients // Dig Liver Dis, 2009; 41(6): 411–416.
20. Watanabe Y., Horiuchi A., Yoshida M., et al. Significance of laparoscopic splenectomy in patients with hypersplenism // World J Surg, 2007; 31(3): 549–55.
21. http://dynaweb.ebscohost.com/Detail.aspx?docid=/dynamed/88e5d12e011cbdef8525629d00680323&sid=c96d90bb-86e4-4c45-bde9-c96fc6680ad8@sessionmgr12 (sk. 29.04.2010.).
22. http://www.springerlink.com/content/647gx01r02054g64/fulltext.html (sk. 01.21.2009.).

Ārstēšanas taktikas izvēle iedzimtas hidronefrozes slimniekiem līdz viena gada vecumam

Daila Pugačevska [1], *Jānis Dobelis* [1,2], *Aigars Pētersons* [1,2]

[1] *Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Bērnu ķirurģijas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Visbiežākais antenatāli noteiktas hidronefrozes iemesls ir pieloureterālā segmenta obstrukcija. Patoloģijas incidence ir 1 uz 1 500 dzīvi dzimušo bērnu. Pēdējos gados ievērojami mainījusies iedzimtas hidronefrozes ārstēšanas taktika – ķirurģiska ārstēšana tiek lietota aizvien retāk un vairāk tiek akcentētas patoloģijas konservatīvās terapijas iespējas.

Darba mērķis. Noskaidrot, kā mainījusies ārstēšanas un novērošanas taktika bērniem ar iedzimtu hidronefrozi VSIA "Bērnu klīniskā universitātes slimnīca" (turpmāk – VSIA BKUS) laika posmā no 2004. līdz 2009. gadam.

Materiāls un metodes. Pētījumā retrospektīvi analizēti stacionāro karšu dati 161 iedzimtas hidronefrozes slimniekam, kas līdz viena gada vecumam ticis ārstēts VSIA BKUS laika posmā no 2004. līdz 2009. gadam.

Rezultāti. No 2004. līdz 2006. gadam iedzimta hidronefroze līdz viena gada vecumam tika pirmreizēji diagnosticēta 72 bērniem. Antenatāli diagnoze bija noteikta 64% bērnu. Visiem bērniem veikta ultrasonogrāfija (USG), mikcijas cistouretrogrāfija (MCUG) un ekskretorā urogrāfija. Pieloplastika pēc Andersona-Hainsa (*Anderson-Hynes*) metodes tika veikta 68% bērnu, no tiem 53% – jaundzimušo periodā. Pieciem bērniem izveidoja atslogojošu nefrostomu. 23% bērnu saņēma konservatīvu terapiju.

No 2007. līdz 2009. gadam iedzimtu hidronefrozi pirmreizēji diagnosticēja un ārstēja 76 bērniem līdz viena gada vecumam. Diagnoze prenatāli bija zināma 78% jaundzimušo. Visiem bērniem tika veikta MCUG, USG un papildus pirmsoperācijas periodā – ekskretorā urogrāfija. Pieloplastika bija nepieciešama tikai 25% bērnu, pārējie saņēma konservatīvu terapiju. Atslogojošu nefrostomu izveidoja pieciem bērniem.

Secinājumi. Kopš 2007. gada operāciju skaits VSIA BKUS iedzimtas hidronefrozes gadījumā samazinājies no 68% līdz 25%. Iedzimtas hidronefrozes prenatālā diagnostika Latvijā ir apmierinošā līmenī, patoloģiju prenatāli nosaka 78% gadījumu. Antenatāli noteiktas hidronefrozes gadījumā nepieciešama ciešāka sadarbība starp ģimenes ārstiem, ginekologiem, bērnu ķirurgiem, pediatriem, bērnu nefrologiem un neonatologiem. Nepieciešams ieviest vienotu hidronefrozes pakāpes klasifikāciju, lai standartizētu ķirurģiskas terapijas kritērijus. Vēlams izstrādāt un ieviest jaunu, Latvijas apstākļiem adaptētu iedzimtas hidronefrozes diagnostikas un ārstēšanas algoritmu.

Atslēgvārdi: bērni, iedzimta hidronefroze, diagnostika, ārstēšana.

Ievads

Iedzimta hidronefroze jeb pieloureterālā segmenta obstrukcija ir slimība, kurai raksturīga traucēta urīna plūsma no nieres bļodiņas uz proksimālo urīnvadu un potenciāli izraisa nieres parenhīmas bojājumu [*Tekgul, et al.*, 2008]. Pieloureterālā segmenta obstrukcija ir visbiežākais antenatāli noteiktas hidronefrozes iemesls [*Ahmadzadeh, et al.*, 2009; *Tekgul, et al.*, 2008; *Coelho,* 2007; *De Grazia, et al.*, 2001]. Patoloģijas incidence ir 1 uz 1 500 dzīvi dzimušo bērnu, un tā divas reizes biežāk sastopama zēniem [*Tekgul, et al.*, 2008].

Pēdējos gados ievērojami mainījusies iedzimtas hidronefrozes ārstēšanas taktika. Agrīna ķirurģiska ārstēšana tiek lietota aizvien retāk, jo, pateicoties nobriešanas teorijai, uzskata, ka daudzos gadījumos ir iespējama hidronefrozes spontāna regresija [*Fufezan, et al.,* 2009; *Chertin, et al.,* 2006]. Tādēļ arvien lielāku nozīme ārstēšanas taktikā ir nieres hidronefrotiskās transformācijas pakāpes dinamikas kontrolei, ko iespējams veikt, pateicoties mazinvazīvo metožu attīstībai un pieejamībai. Pašreiz USG mērķis ir ne tikai agrīni diagnosticēt patoloģiju, bet arī identificēt to pacientu grupu, kuriem intervence veicama agrīni, un tos, kurus iespējams vērot dinamikā [*Fufezan, et al.,* 2009]. Līdztekus rutīnas izmeklējumu minimumam, t. i., USG, MCUG un diurētiskajai renogrāfijai (DR) ar ^{99m}Tc-MAG3 [*Fufezan, et al.*, 2009; *Tekgul, et al.*, 2008; *Miranda, et al.*, 2002; *De Grazia, et al.*, 2001], arvien biežāk literatūrā sastopami dati par trīsdimensiju ultrasonogrāfijas, magnētiskās rezonanses (MRI) un bioķīmisko marķieru (BM) lietošanu pacientiem ar iedzimtu hidronefrozi [*Sager, et al.*, 2009; *Fufezan, et al.*, 2009; *Shokier*, 2008; *Miranda, et al.*, 2002].

Darba mērķis

Noskaidrot, kā mainījusies ārstēšanas un novērošanas taktika bērniem ar iedzimtu hidronefrozi VSIA BKUS laika posmā no 2004. līdz 2009. gadam.

Materiāls un metodes

Pētījumā retrospektīvi analizēti stacionāro karšu dati 161 iedzimtas hidronefrozes slimniekam, kas līdz viena gada vecumam ārstēts VSIA BKUS laika posmā no 2004. līdz 2009. gadam, sadalot šo laika periodu divos vienādos intervālos. Atsevišķi tika pētīta patoloģijas prenatālā diagnostika, postnatāli veikto izmeklējumu veids un laiks, hidronefrotiskās transformācijas pakāpe, kā arī operācijas veids un bērna vecums, kādā tā veikta (jaundzimušo periodā vai pēc 28. dzīves dienas). Dati tika apkopoti, izmantojot *Microsoft Office Excel 2003* programmu.

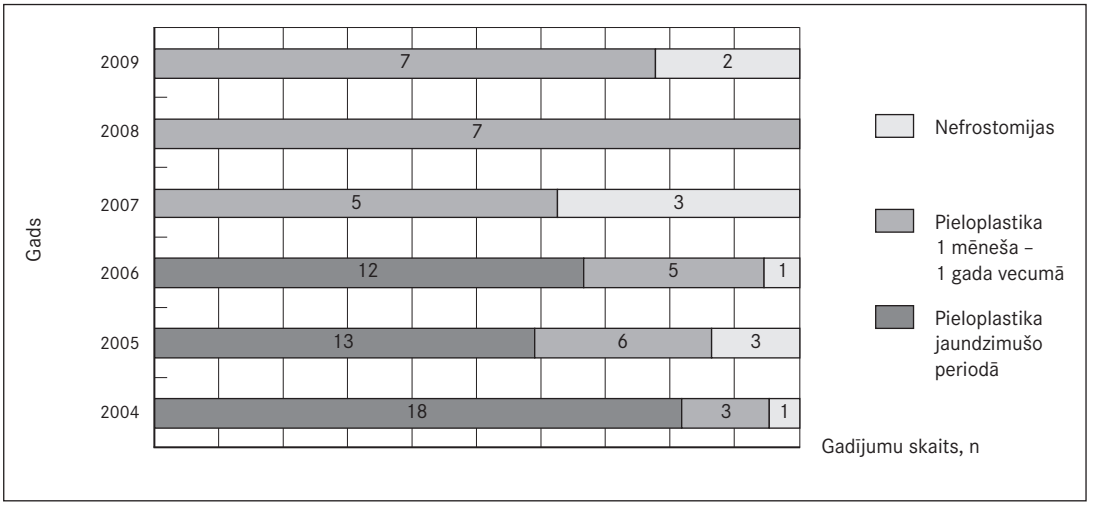
Rezultāti

No 2004. līdz 2006. gadam iedzimta hidronefroze līdz viena gada vecumam tika pirmreizēji diagnosticēta 72 bērniem. Šajā laika posmā antenatāli diagnoze bija noteikta 46 (64%) bērniem, pārējiem 26 (36%) – pēc dzimšanas. Visiem bērniem, kas tika operēti (n = 55), pirmsoperācijas periodā tika veikta USG, MCUG un ekskretorā urogrāfija. Tie pacienti, kuri ķirurģiski ārstēti jaundzimušo periodā (n = 44), pirmo reizi postnatāli ultrasonogrāfiski tika izmeklēti pirmās nedēļas laikā (pēc pirmās dzīves dienas). Pirmajā dzīves gadā tika operēta lielākā daļa bērnu. Pieloplastika pēc Andersona-Hainsa (*Anderson-Hynes*) metodes tika veikta 49 (68%) bērniem, turklāt 38 (53%) operācijas veica jaundzimušo periodā (sk. 1. att.). Pieciem bērniem nieres parenhīmas atrofijas dēļ uz 3–4 mēnešiem izveidoja atslogojošu nefrostomu. Pēc atslogojošas nefrostomas vienam pacientam tika veikta nefrektomija, pārējiem – pieloplastika. 17 (23%) bērni saņēma konservatīvu terapiju, t. i., antibakteriālos līdzekļus infekcijas profilaksei (trimetoprimu / sulfametoksazolu 1 mg/kg/dn), un to hidronefrozes pakāpes dinamiku vērtēja ar USG katru mēnesi līdz pusgada vecumam, vēlāk – reizi trijos mēnešos.

No 2007. līdz 2009. gadam iedzimtu hidronefrozi pirmreizēji diagnosticēja un ārstēja 76 bērniem līdz viena gada vecumam. Diagnoze prenatāli bija zināma 59 (78%) jaundzimušajiem, pārējiem

17 (23%) – postnatāli. Neviena grūtniece, kuras auglim antenatāli noteikta nieres hidronefrotiskā transformācija, netika nosūtīta uz prenatālu konsultāciju pie bērnu ķirurga un neonatologa. Visiem bērniem iedzimtas hidronefrozes pakāpi dinamiski vērojām ar USG, pirmo izmeklējumu veicot trešajā dzīves dienā. Papildus visiem pacientiem tika izslēgts cistorenālais reflukss (CRR). Ekskretoro urogrāfiju veica tikai tiem pacientiem, kuri tika gatavoti ķirurģiskai terapijai. Operēti tika tie bērni, kuriem hidronefrotiskā transformācija progresēja vai kuriem novēroja pielonefrīta atkārtotus uzliesmojumus. Šādas taktikas rezultātā nepieciešamība pēc operācijas samazinājās un tā bija vajadzīga tikai 19 (25%) bērniem. Jaundzimušo periodā operāciju veicām tikai pieciem bērniem ar izteiktu nieres parenhīmas atrofiju, kuriem izveidoja atslogojošu nefrostomu. Pieloureterālā segmenta plastika jaundzimušo periodā netika veikta nevienam bērnam (sk. 1. att.).

1. attēls. Iedzimtas hidronefrozes ķirurģiski ārstēto pacientu dati (n = 86).
Data of surgically treated patients with congenital hydronephrosis (n = 86).



Analizējot iedzimtas hidronefrozes pakāpi kā vienu no kritērijiem, kas nosaka ārstēšanas taktikas izvēli, nevienā no apskatītajiem laika posmiem rezultātu iegūt nebija iespējams, jo stacionāra pacientu medicīniskajās kartēs bija lietotas dažādas klasifikācijas.

Diskusija

Uroģenitālās sistēmas iedzimtas patoloģijas ir visbiežāk prenatāli diagnosticētās anomālijas [*Coelho,* 2007; *Chertin,* 2006]. Tās sastopamas 20–50% gadījumu no visām antenatāli diagnosticētajām iedzimtajām anomālijām [*Toiviainen-Salo, et al.*, 2004; *Miranda, et al.*, 2002]. Iedzimtas nieru anomālijas ultrasonogrāfiski iespējams identificēt, sākot no 13.–14. grūtniecības nedēļas, lai gan metode visjutīgākā ir 28. nedēļā (80%) [*Tekgul, et al.*, 2008; *Toiviainen-Salo, et al.*, 2004]. Urīnceļu dilatācija auglim ne vienmēr saistīta ar struktūras anomālijām. 48% gadījumu tās cēlonis ir tranzitora hidronefroze, 15% – ekstrarenāls bļodiņas novietojums, 11% – iedzimta hidronefroze, 9% – CRR [*Woodvard et Frank*, 2002].

Vēl joprojām nav vienota, skaidra uzskata, kāda nieres bļodiņas dilatācija auglim būtu uzskatāma par patoloģisku. *Toiviainen-Salo, et al.* pierādīja, ka ultrasonogrāfijas metodes jutība iedzimtas hidronefrozes gadījumā ir 100%, ja nieres bļodiņas *anterior-posterior* (AP) diametrs pirms 33. grūtniecības nedēļas ir > 4 mm, bet pēc 33. grūtniecības nedēļas – > 7 mm. Taču šādā gadījumā 30–80% gadījumu ir viltus pozitīvi rezultāti. Tos iespējams samazināt līdz 15% (saglabājot metodes jutību 80%), ja par patoloģisku definē AP izmēru > 4 mm pirms 24. grūtniecības nedēļas un > 10 mm pēc 24. grūtniecības nedēļas [*Toiviainen-Salo, et al.*, 2004]. Līdzīgi *Wollenberg, et al.* pierādīja, ka bērniem ar prenatāli noteiktu bļodiņas AP diametru < 10 mm postnatāli nebija reģistrēta neviena urīnceļu infekcijas epizode, kā arī

nebija nepieciešama ķirurģiska ārstēšana, pretēji tiem, kuriem AP diametrs antenatāli bija 10–15 mm un > 15 mm. Šiem bērniem postnatāli terapija bija nepieciešama attiecīgi 23% un 64% gadījumu [*Wollenberg, et al.*, 2005].

Diagnosticējot iedzimtu hidronefrozi, svarīgi ir klasificēt tās pakāpi [*Mallik et Watson*, 2008]. Literatūrā pieejamas vairākas hidronefrozes klasifikācijas, bet tās visas veidotas, pamatojoties uz ultrasonogrāfiskajiem nieres parametriem. Biežāk lietotā ir SFU (*Society for Fetal Urology System*) klasifikācija, pēc kuras iedzimta hidronefroze tiek klasificēta 5 pakāpēs: 0 pakāpe – neizmainīts nieres centrālais komplekss (nieres bļodiņa); I pakāpe – viegla nieres bļodiņas dilatācija; II pakāpe – dilatēta nieres bļodiņa, piltuvītes neizmainītas; III pakāpe – izteikta bļodiņas, piltuvīšu dilatācija, saglabāta normāla nieres parenhīma; IV pakāpe – III pakāpes pazīmes plus reducēta nieres parenhīma [*Fufezan, et al.*, 2009; *Yiee et Wilcox*, 2008; *Toiviainen-Salo, et al.*, 2004].

Pēdējo gadu literatūras dati par iedzimtas hidronefrozes ārstēšanas un novērošanas taktiku vēl joprojām ir pretrunīgi. Pašreiz nav vienota uzskata par optimālāko novērošanas algoritmu un ķirurģiskās ārstēšanas laiku [*Chertin, et al.*, 2006; *De Grazia, et al.*, 2001]. Ņemot vērā, ka prenatāli noteiktas iedzimtas hidronefrozes gadījumā 21–28% postnatāli veikto USG atbilst normai [*Chevalier*, 2008], papildus nepieciešams veikt MCUG un DR ar ^{99m}Tc-MAG3 [*Fufezan, et al.*, 2009; *Riccabona, et al.*, 2008; *Tireli, et al.*, 2005].

Tā kā jaundzimušo periodā pirmo 48 stundu laikā vērojama fizioloģiska, tranzitora oligūrija, pirmo USG iesaka veikt, sākot no 3. dzīves dienas [*Tekgul, et al.*, 2008] līdz 5.–7. dienai [*Riccabona, et al.*, 2008; *Yiee et Wilcox*, 2008]. Veicot USG, nepieciešams izvērtēt nieres bļodiņas AP diametru, piltuvīšu dilatāciju, nieru izmērus, parenhīmas biezumu un ehogenitāti, urīnvadus, urīnpūšļa sienu un reziduālā urīna daudzumu [*Tekgul, et al.*, 2008]. *Chavhan, et al.* ultrasonogrāfiski iesaka pastiprināti vērtēt nieres kortikomedulāro diferenciāciju, jo 60 iedzimtas hidronefrozes slimniekiem, izvērtējot nieru piramīdu ehogenitāti un salīdzinot to ar diurētiskajā renogrāfijā noteikto nieres funkciju, atrada ciešu korelāciju starp izjauktu kortikomedulāro arhitektoniku un samazinātu nieres funkciju [*Chavhan, et al.*, 2008].

Pašreiz literatūrā nav skaidri definēts, kāds nieres bļodiņas AP diametrs būtu jāuzskata par patoloģisku. Autoru dati ir dažādi: *Riccabona, et al.* > 7 mm, *Yiee et Wilcox* > 15 mm, *Tireli, et al.* > 20 mm [*Riccabona, et al.*, 2008; *Yiee et Wilcox*, 2008; *Tireli, et al.*, 2005].

MCUG ietilpst postnatālo izmeklējumu minimumā, jo iedzimtas hidronefrozes gadījumā 25% jaundzimušo sastop CRR [*Tekgul, et al.*, 2008]. Pēc *Karnak, et al.* veiktā pētījuma datiem pusei pacientu pieloureterālā segmenta stenoze asociējās ar citām uroģenitālās sistēmas anomālijām un biežākā no tām bija CRR – tas verificēts 54,5% bērnu ar iedzimtu hidronefrozi [*Karnak, et al.*, 2008]. Sastopami arī izmeklēšanas algoritmi, kuros MCUG veicama tikai pēc noteiktām indikācijām: ja hidronefroze ir abpusēja, ir dubultniere vai ureterocēle, izmainīta urīnpūšļa siena vai nieres parenhīma [*Yiee et Wilcox*, 2008].

DR ar ^{99m}Tc-MAG3 ir nozīmīga izmeklēšanas metode nieres funkcijas noteikšanai, un tā veicama visiem pacientiem ar nozīmīgu nieres bļodiņas dilatāciju 4.–6. dzīves nedēļā [*Tekgul, et al.*, 2008; *Riccabona, et al.*, 2008; *Yiee et Wilcox*, 2008].

Lai labāk izvērtētu nieres anatomiju, *Tireli, et al.* visiem pacientiem pirmā dzīves mēneša laikā iesaka veikt ekskretoro urogrāfiju [*Tireli, et al.*, 2005].

Literatūrā pašreiz par optimālāko attēldiagnostikas metodi uzskata MRI, jo vienlaikus iespējams izvērtēt gan nieres morfoloģiju, gan tās asins apgādi, gan filtrēšanas spējas. Līdzīgi uz eksperimentāliem dzīvnieku modeļiem pašreiz tiek meklēti bioķīmiskie marķieri (citokīni, augšanas faktori u. c.), lai būtu iespējama efektīvāka iedzimtas hidronefrozes diagnostika un sekošana dinamikā [*Chevalier*, 2008].

Lielākajai daļai pacientu ķirurģiska ārstēšana nav nepieciešama, un to hidronefrotiskās transformācijas pakāpi iespējams novērot dinamikā [*Fufezan, et al.*, 2009]. Spontāna hidronefrozes regresija iespējama 80–87% gadījumu [*Karnak, et al.*, 2009; *Toiviainen-Salo, et al.*, 2004]. Novērošanas protokolā ietilpst antibakteriālu līdzekļu lietošana urīnceļu infekcijas profilaksei un hidronefrotiskās transformācijas pakāpes novērošana ar USG, kā arī nieres funkcijas atkārtota noteikšana ar DR [*Karnak, et al.*, 2009; *Riccabona, et al.*, 2008; *Yiee et Wilcox*, 2008].

Jaundzimušajiem ar antenatāli noteiktu nieres bļodiņas dilatāciju antibakteriāla profilakse ar *Amoxicillin* 10 mg/kg/dn uzsākama tūlīt pēc dzimšanas [*Karnak, et al.*, 2009]. Turpretī *Lidefelt et Herthelus* antibakteriālo profilaksi ar *Trimetoprim* 1 mg/kg/dn iesaka uzsākt tikai gadījumos, ja bļodiņas AP diametrs ir > 15 mm vai iedzimta hidronefroze asociējas ar III–IV pakāpes CRR. Antibakteriālie līdzekļi nav jāparaksta, ja divās postnatālās USG nieres bļodiņas AP diametrs ir > 7 mm [*Lidefelt et Herthel*, 2008]. Hidronefrotiskās transformācijas otrā USG kontrole veicama pēc četrām nedēļām [*Tekgul, et al.*, 2008; *Riccabona, et al.*, 2008] un, ja nav nepieciešams mainīt ārstēšanas taktiku, turpmāk ik pēc trim mēnešiem [*Fufezan, et al.*, 2009; *Karnak, et al.*, 2009; *Riccabona, et al.*, 2008]. USG, pieaugot nieres hidronefrotiskajai transformācijai, nepieciešams veikt atkārtotu DR [*Riccabona, et al.*, 2008].

Vēl joprojām iedzimtas hidronefrozes ārstēšanā "zelta standarts" ir atvērta pieloplastika pēc *Anderson-Hynes* metodes, kas ir efektīva 90–100% gadījumu [*Fufezan, et al.*, 2009; *Nerli, et al.*, 2009; *Tekgul, et al.*, 2008; *Miklovicova, et al.*, 2008; *Patel, et al.*, 2008; *Shimada, et al.*, 2007]. Pieloureterālā segmenta korekcijai iespējams izmantot mazinvazīvās tehnoloģijas – endopielotomiju (efektīva 65–90% gadījumu), laparoskopisku pieloplastiku (efektīva 85–100% gadījumu) un robotasistētu pieloplastiku (efektīva 88–97% gadījumu). Diemžēl neviena no šīm metodēm nav pilnīga, jo endopielotomijas gadījumā iespējams samērā augsts intraoperatīvās un postoperatīvās asiņošanas risks (8–9%), savukārt laparoskopiska pieloplastika ir efektīva tikai pieredzējuša ķirurga izpildījumā, un restenozes vērojamas 4,85% gadījumu. Jāatzīmē, ka pašreiz robotasistētās tehnoloģijas nav ieviesušās ikdienas praksē savas nepieejamības un dārdzības dēļ [*Nerli, et al.*, 2009; *Patel, et al.*, 2008].

Secinājumi

1. Kopš 2007. gada VSIA BKUS iedzimtas hidronefrozes gadījumā operāciju skaits samazinājies no 68 līdz 25%.
2. Iedzimtas hidronefrozes prenatālā diagnostika Latvijā ir apmierinošā līmenī, to nosaka 78% gadījumu.
3. Prenatāli noteiktas hidronefrozes gadījumā nepieciešama ciešāka sadarbība starp ģimenes ārstiem, ginekologiem, pediatriem, bērnu nefrologiem, bērnu ķirurgiem un neonatologiem.
4. Nepieciešams ieviest vienotu hidronefrozes pakāpes klasifikāciju, lai pēc standartizētu ķirurģiskas terapijas kritērijus.
5. Vēlams izstrādāt un ieviest jaunu, Latvijas apstākļiem adaptētu iedzimtas hidronefrozes diagnostikas un ārstēšanas algoritmu.

Choice of Treatment for Patients with Congenital Hydronephrosis Under One Year of Age

Abstract

Introduction. Obstruction of pyelourethral segment is the most common cause of antenatally diagnosed hydronephrosis. Incidence of pathology is 1 : 1500 live births. Treatment concepts have significantly changed during last years – surgical treatment is chosen more and more seldom, emphasizing possibilities of conservative treatment.

Aim of the work. To clarify how the treatment of children with congenital hydronephrosis has changed in University Children's Hospital from 2004 to 2009.

Material and methods. Data from medical records of 161 congenital hydronephrosis patients under one year of age who were treated in University Children's Hospital from 2004 to 2009 has been retrospectively analyzed.

Results. Congenital hydronephrosis in children under one year of age was diagnosed for the first time in 72 cases from 2004 to 2006. 64% of them were diagnosed antenatally. Each child underwent

ultrasonography, voiding cysturethrography and excretory urography. In 68% of patients pyeloplasty by Anderson-Hynes was performed, in 53% of patients this occurred during newborn period. Five children underwent decompressing nephrostomy. 23% of children were treated conservatively. Congenital hydronephrosis in children under one year of age was first diagnosed in 76 cases from 2007 to 2009. 78% of them were diagnosed antenatally. Each child underwent ultrasonography, voiding cysturethrography and additional excretory urography in preoperative period. Pyeloplasty was necessary only in 25% of children, the rest were treated conservatively. 5 children underwent decompressing nephrostomy.

Conclusions. Number of surgically treated patients in University Children's Hospital has reduced from 68% to 25% since 2007. Prenatal diagnostics possibilities are satisfactory, as 78% of cases are diagnosed before birth. Close cooperation among general practitioners, gynaecologists, pediatric surgeons, pediatrists, pediatric nephrologists and neonatologists is essential. It is necessary to introduce united classification of hydronephrosis stages in order to standardize criteria for surgical treatment. Development of a new algorithm that would be adapted for Latvian conditions for congenital hydronephrosis diagnostics and treatment should be advised.

Keywords: children, congenital hydronephrosis, diagnostics, treatment.

Literatūra

1. Ahmadzadeh A., Tahmasebi M., Gharibvad M. M. Causes and outcome of prenatally diagnosed hydronephrosis // http://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2009;volume=20;issue=2;spage=246;epage=250;aulast=Ahmadzadeh (sk. 30.05.2010.).
2. Capolicchio G., Leonard M. P., Wong C., et al. Prenatal diagnosis of hydronephrosis: impact on renal function and its recovery after pyeloplasty // Journal of Urology, 1999; 162: 1029–1032.
3. Chavhan G., Daneman A., Moineddin R., et al. Renal pyramid echogenicity in ureteropelvic junction obstruction: correlation between altered echogenicity and differential renal function // Pediatr Radiol, 2008; 38: 1068–1073.
4. Chevalier R. L. Chronic partial ureteral obstruction and developing kidney // Pediatr Radiol, 2008; 38(Suppl 1): S38–S40.
5. Coelho G. M., Bouzada M. C., Pereira A. K., et al. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a prospective cohort study // Pediatric Nephrology, 2007; 22: 1727–1734.
6. De Grazia E., Castagnetti M., Cimador M. Surgical or conservative treatment of congenital hydronephrosis. Ten year's experience // http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11573064 (sk. 30.05.2010.)
7. Fufezan O., Tatar S., Asavoaie C., et al. The role of ultrasonography in the assessment of congenital hydronephrosis // Medical Ultrasonography, 2009; 11(3): 19–27.
8. Karnak I., Woo L. L., Shan S. N., et al. Prenatally detected ureteropelvic junction obstruction: clinical features and associated urologic abnormalities // Pediatr Surg Int, 2008; 24: 395–402.
9. Karnak I., Woo L. L., Shan S. N., et al. Results of practical protocol for management of prenatally detected hydronephrosis due to ureteropelvic junction obstraction // Pediatr Surg Int, 2009; 25: 61–67.
10. Lidefelt K. J., Herthelius M. Antenatal hydronephrosis: infants with minor postnatal dilatation do need prophylaxis // Pediatr Nephrol, 2008; 23: 2021–2024.
11. Mallik M., Watson A. R. Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action // Pediatric Nephrology, 2008; 23: 897–904.
12. Miklovicova D., Cervenova O., Cernianska A., et al. Long-term follow-up of renal function in patients after surgery for obstructive uropathy // Pediatr Nephrol, 2008; 23: 937–945.
13. Miranda M., Sbragia L., Filho A. A., et al. Prenatal hydronephrosis // Brazilian Journal of Urology, 2002; 28(2): 147–153.
14. Nerli R. B., Reddy M., Prabha V., et al. Complications of laparoscopic pyeloplasty in children // Pediatr Surg Int, 2009; 25: 343–347.
15. Onen A., Jayanthi V. R., Koff S. A. Long-term follow-up of prenatally detected severe bilateral newborn hydronephrosis initially managed nonoperatively // Journal of Urology, 2002; 168: 1118–1120.
16. Patel V. R., Patil N. N., Caughlin G., et al. Robot-assisted laparoscopic pyeloplasty: a review of minimally invasive treatment options for ureteropelvic junction obstruction // J Robotic Surg, 2008; 1: 247–252.

17. Riccabona M., Avni F. E., Blickman J. G., et al. Imaging recommendations in paediatric uroradiology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007 // Pediatr Radiol, 2008; 38: 138–145.
18. Sager C., Lopez J. C., Duran V., et al. Transforming growth factor – β1 in congenital ureteropelvic junction obstruction: diagnosis and follow-up // International Braz J Urol, 2009; 35(3).
19. Shimada K., Matsumoto F., Kawagoe M., et al. Urological emergency in neonates with congenital hydronephrosis // International Journal of Urology, 2007; 14: 388–392.
20. Shokeir A. A. Role of urinary biomarkers in the diagnosis of congenital upper urinary tract obstruction // Indian Journal of Urology, 2008; 25(3): 313–319.
21. Tekgul S., Riedmiller H., Gerharz E., et al. Guidelines on Paediatric Urology, 2008 // http:// www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/19%20Paediatric%20Urology.pdf (sk. 04.06.2010.).
22. Tireli G. A., Elicevik M., Demirali O., et al. Moderate approach to the antenatally diagnosed unilateral ureteropelvic junction obstruction: experience with 93 patients // Pediatr Surg Int, 2005; 21: 621–624.
23. Toiviaines-Salo S., Garel L., Grignon A., et al. Fetal hydronephrosis: is there hope for consensus? // Pediatr Radiol, 2004; 34: 519–529.
24. Ulman I., Jayanthi V. R., Koff S. A. A long-term followup of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively // Journal of Urology, 2000; 164: 1101–1105.
25. Wollenberg A., Neuhaus T., Willi U., et al. Outcome of fetal renal pelvic dilatation diagnosed during the third trimester // Ultrasound Obstet Gynecol, 2005; 25: 483–488.
26. Woodward M., Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis // British Journal of Urology, 2002; 89: 8–12.
27. Yiee J., Wilcih D. Management of fetal hydronephrosis // Pediatr Nephrol, 2008; 23: 347–353.

Radikālas ķirurģiskas miokarda revaskularizācijas nepieciešamības izvērtējums gados veciem pacientiem ar kombinētu aortālu sirdskaiti un koronāro sirds slimību

Uldis Strazdiņš [1], *Edīte Kulmane* [2], *Romans Lācis* [1,3], *Edgars Freilibs* [1]

[1] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Sirds ķirurģijas centrs, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Ķirurģijas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Sirds ķirurģijas "zelta standarts" ir radikāli koriģēt jebkuru sirdskaiti, un tikai tādos gadījumos paredzamais ieguvums no operācijas pārsniedz tās risku, taču, iespējams, cilvēka vecums ir faktors, kas ievieš korekcijas šajā principā.

Darba mērķis. Izvērtēt pilnas ķirurģiskas miokarda revaskularizācijas nepieciešamību gados veciem pacientiem ar kombinētu aortālu sirdskaiti un koronāro sirds slimību.

Materiāls un metodes. Retrospektīvā pētījumā iesaistīti 66 pacienti vecumā virs 70 gadiem, kas laika posmā no 2008. gada marta līdz 2009. gada martam ārstējušies Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS) Sirds ķirurģijas centra 16. nodaļā ar pamatdiagnozi "kombinēta aortāla sirdskaite un koronārā sirds slimība".

Pētījums veikts ar PSKUS Mācību un zinātnes departamenta atļauju.

Pacienti sadalīti četrās grupās pēc koronārās angiográfijas atradnes un miokarda ķirurģiskās revaskularizācijas apjoma.

Rezultāti. Pacientiem, kam veikta aortālās vārstules protezēšana (AVP) un pilna vai daļēja miokarda revaskularizācija, pirmsoperācijas dati statistiski ticami neatšķīrās. Vissmagākais veselības stāvoklis pirms operācijas bija pacientiem, kuriem bez AVP netika veikta miokarda revaskularizācija, lai gan bija hemodinamiski nozīmīgas stenozes koronārajās artērijās. Veicot pilnu un daļēju miokarda revaskularizāciju, operācijas, mākslīgās asinsrites un aortas oklūzijas ilgums pacientiem neatšķīrās. Izvērtējot pēcoperācijas gaitu, pacientiem, kuriem bez AVP tika veikta daļēja miokarda revaskularizācija, bija vislielākā mirstība (22%), visilgāk bija nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija (vidēji 47,4 h) un inotropa stimulācija (vidēji 100,1 h), visbiežāk lietota intraaortāla balonkontrapulsācija (33%).

Secinājumi. Kombinētu sirdskaišu gadījumā gados veciem cilvēkiem ir ieteicama pilnīga sirdskaites korekcija. Saprātīgi izvērtējot, smagu vārstuļu kaišu gadījumus ir pieļaujama tikai vārstules kaites korekcija, neveicot miokarda revaskularizāciju.

Atslēgvārdi: kombinēta sirdskaite, koronāro artēriju šuntēšana, revaskularizācijas apjoms, gados veci pacienti.

Ievads

Pateicoties kopējam labklājības pieaugumam, visā pasaulē un, protams, arī Latvijā vērojams vecu cilvēku īpatsvara pieaugums. Pēc Centrālās statistikas pārvaldes datiem 1990. gada sākumā 7,9% no tagadējā Latvijas teritorijā dzīvojošajiem iedzīvotājiem bija vecāki par 70 gadiem, taču ar katru gadu veco iedzīvotāju skaits pieaug. Salīdzinājumam – 2009. gada sākumā vecāki par 70 gadiem bija 11,9% Latvijas iedzīvotāju [1]. Populācijas novecošanās dēļ nenovēršami kļūst arvien vairāk vecu cilvēku, kuriem nepieciešama sirds slimību ķirurģiska ārstēšana. Pēc Eiropas Kardiotorakālās ķirurģijas asociācijas datiem Eiropā 1994. gadā pacientu vidējais vecums, kuriem veikta izolēta koronāra šuntēšana, bija 61 gads, bet 2003. gadā tas jau bija 66 gadi. Turklāt 1994. gadā 4,8% sirds ķirurģijas pacientu bija vecāki par 75 gadiem, bet līdz 2003. gadam šis skaitlis palielinājās aptuveni 3 reizes – 18,7% [2].

Palielinoties cilvēka vecumam, samazinās organisma bioloģiskās rezerves un palielinās arī dažādu blakusslimību skaits, kas ievērojami paaugstina operācijas risku. EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) skalā, kas tiek lietota sirds operācijas mirstības un smagu komplikāciju riska izvērtēšanai, pats pirmais faktors, kas tiek ņemts vērā, ir pacienta vecums [3].

Sirds ķirurģijas "zelta standarts" ir radikāli koriģēt jebkuru sirdskaiti, un tikai tādos gadījumos paredzamais ieguvums no operācijas pārsniedz tās risku, taču, iespējams, cilvēka vecums ir faktors, kas ievieš korekcijas šajā principā [4].

Darba mērķis

Izvērtēt radikālas ķirurģiskas miokarda revaskularizācijas nepieciešamību gados veciem pacientiem ar kombinētu aortālās vārstules bojājumu un koronāro sirds slimību.

Materiāls un metodes

Pētījums veikts ar Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS) Mācību un zinātnes departamenta atļauju. Visi pirmsoperācijas, operācijas un pēcoperācijas dati iegūti retrospektīvi, nekādā veidā neietekmējot ārstēšanas taktiku un gaitu.

Pētījumā iesaistīti 66 pacienti, kuri ir vecāki par 70 gadiem un kuri laika posmā no 2008. gada marta līdz 2009. gada martam ārstējušies PSKUS Sirds ķirurģijas centra 16. nodaļā ar pamatdiagnozi "kombinēta aortāla sirdskaite un koronārā sirds slimība".

Pacientu datus šifrēja un ievadīja datorā programmas *MicroSoft Excel 7.0* darba lapā.

Pētījuma datu statistiskai apstrādei izmantoja aprakstošās statistikas metodes – noteica centrālās tendences (vidējo aritmētisko, mediānu, modu) un izkliedes rādītājus (standartnovirzi, vidējās vērtības standartkļūdu, 95% ticamības intervālu).

Darbā izvirzīto hipotēžu pārbaudei izmantoja testus – t-testu normāli sadalītiem attiecību skalas datiem, lai pārbaudītu hipotēzi par divu vidējo vērtību vienādību, dispersiju analīzi (ANOVA), lai pārbaudītu hipotēzi par trīs un vairāk grupu vidējo vērtību vienādību un hī kvadrāta (χ^2) testu dažādam pacientu skaita sadalījumam grupās (kategorijās). Visos gadījumos nulles hipotēzi pieņēma, ja tās varbūtība p bija lielāka vai vienāda ar 5% ($p \geq 0,05$), un nulles hipotēzi noraidīja, ja $p < 0,05$.

Datu datorizētu apstrādi veica, izmantojot datorprogrammu *PASW Statistics 18.0* (jaunāko SPSS programmas versiju) Rīgas Stradiņa universitātes Fizikas katedrā.

Pētījumā iesaistīti 66 pacienti, to skaitā 29 (43,9%) vīrieši un 37 (56,1%) sievietes vecumā no 70 līdz 85 gadiem. Pacientu vidējais vecums bija 75,4 ± 4,3 gadi. Vīriešu vidējais vecums bija 74,9 ± 4,5 gadi, un sieviešu – 75,8 ± 4,1 gadi. Pēc neatkarīgu izlašu t-testa vīriešu un sieviešu vidējais vecums statistiski ticami neatšķīrās ($t = 0,853$; $p = 0,397$).

Pacienti sadalīti četrās grupās pēc koronārās angiografijas atradnes un miokarda ķirurģiskās revaskularizācijas apjoma.

1. Pacienti, kuriem veikta aortālās vārstules protezēšana (AVP) un pilnīga miokarda revaskularizācija: grupā tika iekļauti tie pacienti, kuriem veikta aortālās vārstules protezēšana un atjaunota asinsrite visās koronārajās artērijās, kurās angiografiski konstatētas hemodinamiski nozīmīgas (≥ 50%) stenozes. Turpmāk tekstā – 1. grupa, 25 (38%) pacienti.
2. Pacienti, kuriem veikta AVP un daļēja revaskularizācija: pacienti, kuriem angiografiski konstatētas hemodinamiski nozīmīgas stenozes vismaz divās koronārajās artērijās un operācijas laikā ir veikta aortālās vārstules protezēšana un atjaunota asinsrite vismaz vienā no šīm artērijām, un uz vismaz vienu no koronārajām artērijām, kur konstatēta hemodinamiski nozīmīga stenoze, šunts nav izveidots. Turpmāk tekstā – 2. grupa, 9 (14%) pacienti.
3. Pacienti, kuriem veikta AVP, bet nav veikta miokarda revaskularizācija, taču ir vismaz viena vai vairākas hemodinamiski nozīmīgas stenozes koronārajos asinsvados. Turpmāk tekstā – 3. grupa, 14 (21%) pacienti.
4. Pacienti, kuriem veikta AVP, bet nav veikta miokarda revaskularizācija un nav hemodinamiski nozīmīgu stenožu koronārajos asinsvados. Turpmāk tekstā – 4. grupa, 18 (27%) pacienti.

Par hemodinamiski nozīmīgu koronārās artērijas stenozi tika uzskatīta stenoze ≥ 50%.

Pacientu pirmsoperācijas veselības stāvokli salīdzināja pēc ehokardioskopijas (EhoKS) datiem: aortālās vārstules atveres laukuma (AVA), maksimālā spiediena gradienta aortālās vārstules līmenī (MaxPG), kreisā kambara izsviedes frakcijas (EF).

Operācijas novērtēšanai izmantoja operācijas, mākslīgās asinsrites (MAR) un aortas oklūzijas ilgumu.

Pēcoperācijas perioda novērtēšanai izmantoja mākslīgās plaušu ventilācijas ilgumu, laiku, kas pavadīts intensīvās terapijas nodaļā (ITN), nepieciešamību pēc inotropas stimulācijas un intraaortālas balonkontrapulsācijas (IABP), kateholamīnu (KA) saņemšanas ilgumu, maksimālo troponīna I līmeni asinīs 6–12 h pēc operācijas, pēcoperācijas gultasdienu skaitu, kā arī reoperāciju skaitu.

Par inotropu stimulāciju uzskatīja epinefrīna, norepinefrīna, dobutamīna, milrinona lietošanu un dopamīna lietošanu devā, kas lielāka par 2 mkg/kg/min.

Rezultāti

Pirmsoperācijas periods. Pacientu vidējais vecums pa grupām parādīts 1. tabulā. Statistiski ticami 3. grupā vidējais vecums ir lielāks nekā pārējās grupās. Turklāt, atsevišķi salīdzinot, 1. un 2. grupas pacientu vidējais vecums statistiski neatšķiras, p = 0,7.

Pēc ehokardiografijas datiem pirms operācijas vidējais aortālās vārstules atveres (AVA) laukums bija 0,75 ± 0,03 cm^2 un tas statistiski ticami neatšķīrās pa grupām (sk. 1. tab.).

1. tabula. Pirmsoperācijas datu salīdzinājums pa pacientu grupām (AVA – aortālās vārstules atveres laukums, MaxPG – maksimālā spiediena gradienta aortālās vārstules līmenī, EF – kreisā kambara izsviedes frakcija, p – varbūtība, ka vidējās aritmētiskās vērtības ir vienādas).

Preoperative data in patient groups (AVA – aortic valve orifice area, MaxPG – maximal pressure gradient across aortic valve, EF – left ventricular ejection fraction, p – level of significance).

Grupa	Grupas apraksts	Vecums (gadi)	AVA (cm^2)	MaxPG (mmHg)	EF (%)
1.	AVP un pilna revaskularizācija	74,8 ± 3,5	0,8 ± 0,3	75 ± 28	53 ± 11
2.	AVP un daļēja revaskularizācija	74,2 ± 3,9	0,7 ± 0,2	83 ± 18	50 ± 12
3.	AVP bez revaskularizācijas, ir hemodinamiski nozīmīgas stenozes	78,3 ± 4,8	0,7 ± 0,1	105 ± 39	57 ± 10
4.	AVP bez revaskularizācijas, nav hemodinamiski nozīmīgu stenožu	74,7 ± 4,4	0,7 ± 0,2	91 ± 26	59 ± 10
p		< 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05

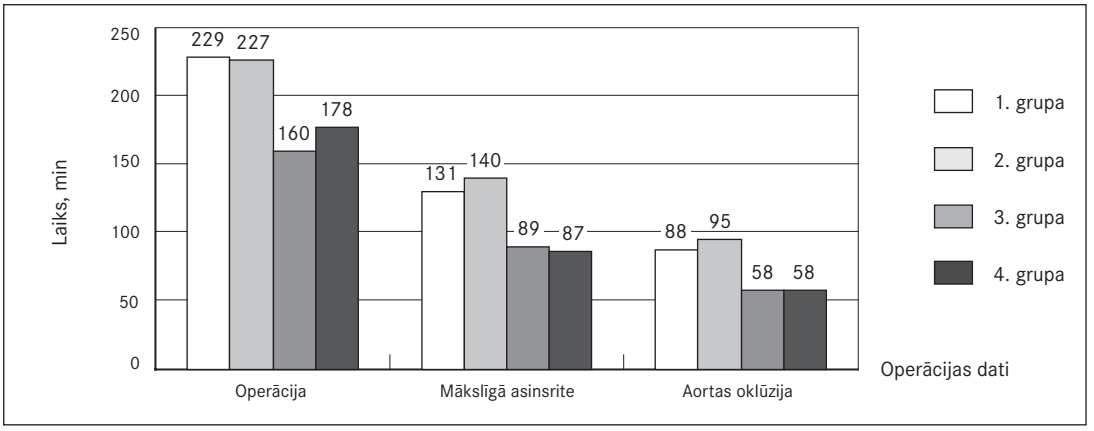
Maksimālais spiediena gradients (MaxPG) aortālās vārstules līmenī (sk. 1. tab.) statistiski ticami vislielākais bija 3. grupas pacientiem, kur miokarda revaskularizācija netika veikta, lai arī hemodinamiski nozīmīgas stenozes koronārajos asinsvados tika atrastas, bet vismazākais MaxPG retrospektīvi bija 1. grupā jeb pacientiem, kuriem veikta pilnīga miokarda revaskularizācija.

Arī vidējā kreisā kambara izsviedes frakcija (sk. 1. tab.) statistiski pa grupām neatšķīrās (vid. EF 55 ± 11%).

Operācijas dati. Operācijas ilgums bija no 120 līdz 475 minūtēm, vidējais operācijas ilgums – 200 ± 62 minūtes, vidējais mākslīgās asinsrites ilgums – 111 ± 40 minūtes, bet vidējais aortas oklūzijas ilgums – 74 ± 25 minūtes. Salīdzinot šos pašus rādītājus (sk. 1. att.) visās četrās grupās, pārliecinoši statistiski ticami lielāks gan operācijas ilgums (p = 0,001), gan mākslīgās asinsrites ilgums (p = 0,000), gan aortas oklūzijas ilgums (p = 0,000) ir 1. un 2. grupā, tātad tiem pacientiem, kuriem kombinācijā ar aortālās vārstules protezēšanu ir veikta arī miokarda ķirurģiska revaskularizācija.

Atsevišķi salīdzinot tikai 1. un 2. grupas pacientu operācijas datus, ne operācijas ilgums (p = 0,695), ne mākslīgās asinsrites ilgums (p = 0,241), ne aortas oklūzijas ilgums (p = 0,189) šīm grupām neatšķiras.

1. attēls. Operācijas datu salīdzinājums pa grupām.
Operation data comparison in patient groups.



Pēcoperācijas periods. No sešdesmit sešiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem pieci bija miruši pēcoperācijas periodā, no šiem pacientiem diviem bija veikta radikāla miokarda revaskularizācija, diviem – nepilnīga miokarda revaskularizācija un vienam – miokarda revaskularizācija netika veikta, lai gan bija hemodinamiski nozīmīgas stenozes vismaz vienā koronārajā artērijā.

Reoperācija pastiprinātas šķidruma izdalīšanās pa drenāžas caurulēm gadījumā vai tamponādes pazīmju gadījumā kopā veikta 12 (18%) no pētījumā iesaistītajiem pacientiem: 1. grupā – 3 (12%), 2. grupā – 1 (11%), 3. grupā – 3 (21%), 4. grupā – 5 (28%).

Procentuāli mirstība un reoperāciju skaits parādīti 2. attēlā.

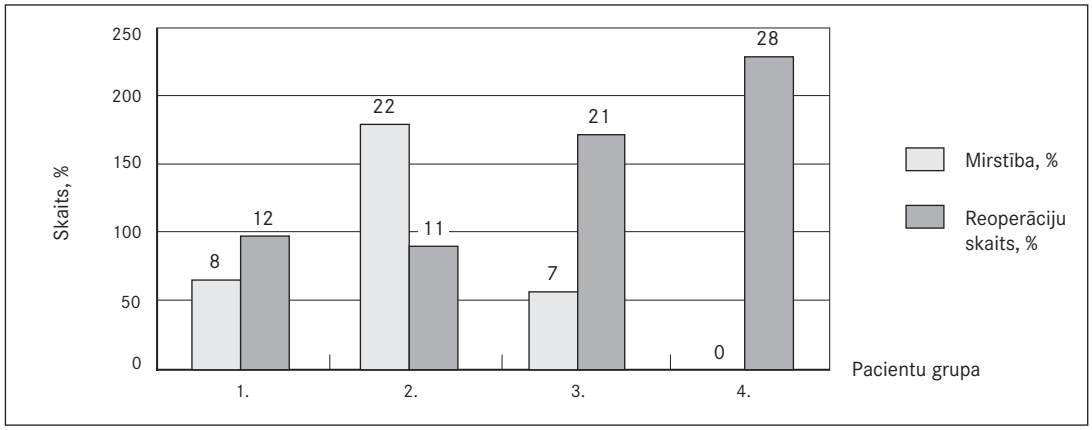
Vidēji visi pacienti slimnīcā pavadījuši 20 ± 10 gultas dienas, no kurām 15 ± 10 dienas pēc operācijas. Pēcoperācijas gultas dienu skaits slimnīcā (sk. 2. tab.) statistiski neatšķiras pacientiem pa grupām atkarībā no koronārās angiogrāfijas atradnes un miokarda revaskularizācijas apjoma.

Savukārt intensīvās terapijas nodaļā pētījumā iesaistītie pacienti pavadīja no 1 līdz 33 diennaktīm, vidēji 3,3 ± 4,6 diennaktis, šis laiks pētījuma grupās neatšķiras (sk. 2. tab.). Taču mākslīgās plaušu ventilācijas laiks (sk. 3. att.) ir būtiski ilgāks 2. grupas pacientiem (p = 0,022).

Inotropa stimulācija pēc operācijas bijusi nepieciešama 51 (77%) pacientam, vidēji 37,8 stundas pēc operācijas. Salīdzinoši pa grupām (sk. 3. att.) ievērojami ilgāk, 100,1 ± 18,7 stundas, kateholamīni lietoti 2. grupas pacientiem (p = 0,042).

Intraaortāla balonkontrapulsācija bija nepieciešama septiņiem pacientiem, trijiem no tiem veikta radikāla miokarda revaskularizācija, trijiem – nepilna miokarda revaskularizācija un vienam miokarda revaskularizācija nebija veikta, lai gan vismaz vienā no koronārajiem asinsvadiem bija hemodinamiski nozīmīga stenoze.

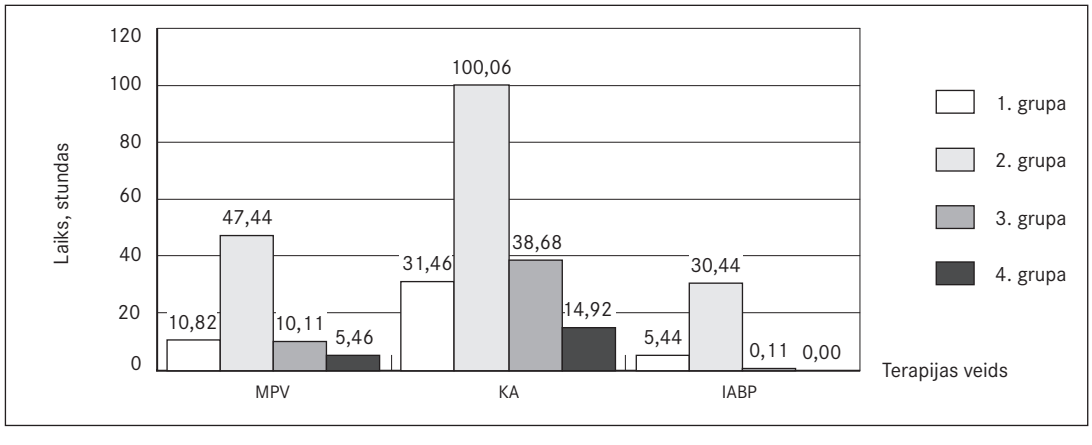
2. attēls. Mirstība un reoperāciju skaits agrīnā pēcoperācijas periodā.
Mortality and reoperation rate in early postoperative period in patient groups.



2. tabula. Kopējais, pēcoperācijas un ITN pavadītais gultas dienu skaits pa grupām.
Postoperative and total length of hospital stay, length of stay in intensive care department.

Grupa	Grupas apraksts	Kopējais gultas dienu skaits (dn)	Gultas dienu skaits pēc operācijas (dn)	Gultas dienas ITN (dn)
1.	AVP un pilna revaskularizācija	19,6 ± 7	14,6 ± 5	2,8 ± 2
2.	AVP un daļēja revaskularizācija	28,6 ± 22	20,6 ± 24	6,2 ± 10
3.	AVP bez revaskularizācijas, ir hemodinamiski nozīmīgas stenozes	19,3 ± 5	14,6 ± 5	4,5 ± 5
4.	AVP bez revaskularizācijas, nav hemodinamiski nozīmīgu stenožu	18,8 ± 6	14,4 ± 5	1,6 ± 1
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05

3. attēls. Mākslīgās plaušu ventilācijas, kateholamīnu lietošanas un intraaortālas balonkontrapulsācijas ilgums.
Duration of mechanical ventilation, inotrope and intra aortic balloon pump use.



Katram pacientam pēc operācijas tika noteikts miokarda bojājuma marķiera troponīna I līmenis, vidēji katram pacientam tas bija 17,9 ± 23,8 ng/ml. Troponīna I līmenis statistiski pacientiem pētījuma grupās neatšķīrās, p = 0,607.

Diskusija

Palielinoties gados vecu cilvēku īpatsvaram, nenovēršami palielinās arī vecu cilvēku skaits, kuriem nepieciešama sirds ķirurģiska ārstēšana. Plānojot operāciju gados veciem pacientiem, vienmēr ir jautājums par to, vai plānotais ieguvums ir lielāks nekā iespējamais operācijas risks. It sevišķi, ja paredzēta ilga, smaga operācija, kā tas ir kombinētas aortālas sirdskaites un koronāras sirds slimības gadījumā. Plānojot šādu operāciju, ķirurgam jāapsver radikālas miokarda revaskularizācijas lietderība, jo varētu domāt, ka, samazinot operācijas apjomu, tātad – veicot tikai daļēju revaskularizāciju, samazinās arī ķirurģijas un anestēzijas radītais traumatisms un līdz ar to arī kopējais operācijas risks, kas savukārt atsver iespējamo zaudējumu, kāds rodas, neveicot pilnu miokarda revaskularizāciju.

Kā viens no biežāk lietotajiem kritērijiem operācijas riska izvērtēšanai ir mirstība operācijas laikā un agrīnā pēcoperācijas periodā. Arī *Osswald B.* 2001. gadā veiktajā pētījumā tika salīdzināta agrīna pēcoperācijas mirstība gados veciem pacientiem pēc pilnas un daļējas koronāras šuntēšanas. Šajā pētījumā bija iesaistīti 859 pacienti, vecāki par 75 gadiem, kuriem veikta pirmreizēja, izolēta ķirurģiska miokarda revaskularizācija. Daļēja miokarda revaskularizācija veikta 16% gadījumu. Mirstība 180 dienu laikā pēc operācijas daļēji revaskularizēto pacientu grupā bija augstāka nekā pacientiem pēc radikālas miokarda revaskularizācijas (attiecīgi – 24% un 15%), turklāt nepilna revaskularizācija aprakstīta kā neatkarīgs pēcoperācijas nāves riska faktors [5]. Arī mūsu pētījumā, lai gan tika salīdzināti pacienti ar smagāku slimības sākuma stāvokli – kombinēta aortāla sirdskaite un koronārā sirds slimība, kopējās tendences ir līdzīgas: pacientu grupā, kuriem veikta aortālās vārstules protezēšana un daļēja ķirurģiska miokarda revaskularizācija, mirstība ir augstāka nekā grupā, kur kopā ar AVP veikta radikāla miokarda revaskularizācija (attiecīgi 22% un 8%).

Jebkuras sirds operācijas laikā ir zināms miokarda bojājuma risks, tāpēc pēc *Katus H.* 1991. gadā veiktā pētījuma datiem operācijas traumatisma – miokarda šūnu nekrozes – noteikšanai un izvērtēšanai var izmantot miokarda bojājuma marķiera troponīna līmeni asinīs [6]. Mūsu pētījumā troponīna I līmenis asinīs tika izmantots, lai izvērtētu, vai daļējas miokarda revaskularizācijas gadījumā operācija ir mazāk traumatiska, nekā veicot radikālu miokarda revaskularizāciju. Un atbilde uz šo jautājumu ir šāda: pārliecinošas atšķirības starp maksimālā troponīna I līmeni asinīs 6–12 h laikā pēc operācijas pa pacientu grupām atkarībā no pirmsoperācijas koronāro asinsvadu angiogrāfijas atradnes un miokarda revaskularizācijas apjoma nebija.

Varētu domāt, ka, samazinot operācijas apjomu, t. i., veicot tikai daļēju miokarda revaskularizāciju, samazinās arī pašas operācijas, mākslīgās asinsrites un aortas oklūzijas ilgums, kas, kā 1999. gadā aprakstīts *Michalopoulus A*. pētījumā, korelē ar pēcoperācijas mirstību, bet mūsu pētījumā – ar mākslīgās plaušu ventilācijas un intensīvās terapijas nodaļā pavadīto laiku pēc operācijas [7]. Taču gan jau pieminētajā *Osswald B.*, gan mūsu pētījumā aortas oklūzijas ilgums radikāli un daļēji revaskularizēto pacientu grupās statistiski ticami neatšķiras [5]. Tomēr statistiski ticami lielāks gan operācijas ilgums, gan mākslīgās asinsrites ilgums, gan aortas oklūzijas ilgums ir 1. un 2. grupas pacientiem, tātad tiem pacientiem, kuriem kombinācijā ar aortālās vārstules protezēšanu ir veikta arī miokarda ķirurģiska revaskularizācija. Iespējams, šos rādītājus varētu samazināt, izmantojot citas revaskularizācijas metodes pirmsoperācijas etapā, piemēram, perkutānu koronāro asinvadu dilatāciju un stentēšanu (PTCA).

Ir vairāki pētījumi, piemēram, *Toor I.* (2009), *Chee J.* (2004), *Hirose H.* (2000), kuros aprakstīts, ka gados vecākiem pacientiem, kuriem veikta sirds operācija, ir salīdzinoši lielāks kopējais, pēcoperācijas un ITN pavadītais gultas dienu skaits nekā jaunākiem pacientiem pēc tādām pašām procedūrām. Šie rādītāji ir svarīgi arī no ekonomiskā viedokļa, jo ietekmē kopējās ārstēšanas izmaksas [8, 9, 10]. Tā kā pēdējā laikā palielinās vecu cilvēku skaits, kuriem veic sirds operāciju, tas ir saistīts ar lielākām izmaksām, līdz ar to rodas jautājums, vai revaskularizācijas apjoms ietekmē gultas dienu skaitu slimnīcā, ITN.

Mūsu pētījumā statistiski ticamu atšķirību starp pacientu grupām atkarībā no pirmsoperācijas koronāro asinsvadu angiográfijas atradnes un veiktās miokarda revaskularizācijas apjoma nebija ne kopējā, ne pēcoperācijas, ne ITN pavadītā gultas dienu skaita ziņā.

Bieža, agrīna, parasti pārejoša komplikācija pēc sirds operācijām ir kreisā kambara sistoliska disfunkcija, ko ārstē ar kateholamīniem, smagos gadījumos arī ar intraaortālu balonkontrapulsatoru, lai saglabātu adekvātu hemodinamiku. *Ahmed I.* 2009. gadā veiktajā pētījumā aprakstīti šīs komplikācijas riska faktori pacientiem pēc kombinētas aortālās vārstules protezēšanas un koronārās šuntēšanas operācijas. Pētījumā retrospektīvi izvērtēti 97 pacienti, no kuriem 52% inotropa stimulācija pēc operācijas bija nepieciešama, un kā viens no riska faktoriem inotropas stimulācijas nepieciešamībai pēc operācijas minēts pacientu vecums virs 70 gadiem [11]. Līdz ar to var secināt, ka gados veciem pacientiem pēc kombinētas AVP un koronāras šuntēšanas operācijas ir salīdzinoši lielāks kreisā kambara sistoliskas disfunkcijas risks, turklāt pēc mūsu pētījuma datiem šiem pacientiem pēc daļējas miokarda revaskularizācijas nepieciešamība pēc inotropas stimulācijas bija ilgāka nekā citās grupās.

Secinājumi

1. Operējošo ķirurgu tendence mazināt operācijas apjomu, aprobežojoties tikai ar aortālās vārstules protezēšanu un neveicot miokarda revaskularizāciju, novērota to pacientu grupā, kuru veselības stāvoklis bija smagāks.
2. Operācijas, mākslīgās asinsrites un aortas oklūzijas ilgums statistiski neatšķiras grupās ar daļēju vai pilnīgu revaskularizāciju.
3. Izvērtējot pēcoperācijas gaitu, vissliktākie rezultāti iegūti grupā ar daļēji veiktu revaskularizāciju.
4. Smagu, kombinētu sirdskaišu gadījumā gados veciem cilvēkiem ar apmierinošu veselības stāvokli ieteicamais operācijas apjoms ir pilnīga sirdskaites korekcija. Ļoti smagas vārstules patoloģijas gadījumos ir pieļaujama tikai kritiskās vārstuļa kaites korekcija, neveicot ķirurģisku miokarda revaskularizāciju. Šiem pacientiem jāapsver citas miokarda revaskularizācijas metodes, piemēram, perkutāna koronāro asinvadu dilatācija un stentēšana (PTCA).

Assessment of Completeness of Revascularization in Elderly Patients with Concomitant Aortic Valve Replacement and Coronary Artery Bypass Grafting

Abstract

The aging of population has led to an increased number of elderly patients undergoing heart surgery. These patients generally have lesser biological reserves and more comorbid conditions that results in higher postoperative mortality and morbidity.

Hypothesis: perhaps the potential benefit of the shorter operative, cardiopulmonary bypass and aortic cross-clumping time in elderly patients with incomplete revascularization overweigh the advantages of complete revascularization.

The purpose of this study is to assess the necessity of complete revascularization in elderly patients with concomitant aortic valve stenosis and coronary heart disease.

The study included 66 patients older than 70 years who had undergone concomitant aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting. They were divided into four groups, based on coronary artery angiography and completeness of revascularization.

The surgeons have a tendency to perform isolated aortic valve replacement without coronary artery bypass grafting in patients with more severe aortic heart disease. Operative, cardiopulmonary bypass and aortic cross-clumping time were not significantly different between patients with complete and incomplete revascularization. The worst outcome as the highest mortality, the most frequent inotrope and

intra-aortic balloon pump use or prolonged mechanical ventilation was found in patients with incomplete revascularization.

Conclusion. In elderly patients with combined aortic and coronary heart disease complete revascularization is highly recommended. In elderly patients with severe aortic stenosis aortic valve replacement without miocardial revascularization is permissible.

Literatūra

1. Centrālās statistikas pārvaldes datu bāzes // http://data.csb.gov.lv.
2. Keogh E. B., Kinsman R. Second European Adult Cardiac Surgery Database Report. The European Association for Cardio-Thoracic Surgery. – 2005. – P. 96.
3. Hirose H., Inaba H., Noguchi C., et al. EuroSCORE predicts postoperative mortality, certain morbidities and recovery time // Interactive Cardio-vascular and Thoracic Surgery, 2009; 9: 613–617.
4. Scott R., Blackstone E. H., McCarthy P. M., et al. Isolated bypass grafting of the left internal thoracic artery to the left anterior descending coronary artery: late consequences of incomplete revascularization // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2000; 7: 173–184.
5. Oswald B. R., Blacstone E. H., Tochtermann U., et al. Does the completeness of revascularization affect early survival after coronary artery bypass grafting in elderly patients? // European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 2001; 20: 120–126.
6. Katus H. A., Schoeppenthau M., Tanzeem A. Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac Troponin T // British Heart Journal, 1991; 65: 259–264.
7. Michalopolous A., Tzelepis G., Dafni U., Geraulanos S. Determinants of hospital mortality after coronary artery bypass graftin // Chest, 1999; 115: 1598–1603.
8. Toor I., Bakhai A., Keogh B., et al. Age ≥ 75 years is associated with greater resource utilization following coronary artery bypass grafting // Interactive Cardiovascular Surgery, 2009; 9: 827–831.
9. Chee J. H., Filion K. B., Haider S., et al. Impact of age on hospital course and cost of coronary artery bypass grafting // American Journal of Cardiology, 2004; 93: 768–771.
10. Hirose H., Amano A., Yoshida S., et al. Coronary artery bypass grafting in elderly // Chest, 2000; 117: 1262–1270.
11. Ahmed I., House C. M., Nelson W. B. Predictors of inotrope use in patients undergoing concomitant coronary artery bypass graft and aortic valve replacement surgeries at separation from cardiopulmonary bypass // Journal of Cardiothoracic Surgery, 2009; 4: 24.

Konvencionālas un videotorakoskopiskas lobektomijas pēcoperācijas perioda norises salīdzinājums I un II stadijas nesīkšūnu plaušu vēža slimniekiem

Ints Siliņš [1,2], Māris Apšvalks [2], Arta Sirgeda [2], Elīna Antone [3], Alvils Krams [2,3], Aigars Pētersons [1]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija*
[2] *V/A Latvijas Infektoloģijas centrs, Tuberkulozes un plaušu slimību klīnika*
[3] *Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte*

Kopsavilkums

Mazinvazīvu operāciju priekšrocības pacientiem ir to mazāks traumatisms, kas teorētiski nodrošina īsāku pēcoperācijas periodu un iespēju ātrāk atgriezties pilnvērtīgā dzīvē un darbā.

Darba mērķis bija izvērtēt videotorakoskopiskas (VATS) lobektomijas ieviešanas lietderību agrīnu stadiju plaušu vēža gadījumā, salīdzinot VATS un konvencionālu lobektomiju pēcoperācijas perioda norisi.

Tika veikta retrospektīva slimības vēsturu analīze Tuberkulozes un plaušu slimību klīnikā 2007. un 2008. gadā operētajiem 116 nesīkšūnu I un II stadijas plaušu vēža slimniekiem, kuriem tika veikta VATS lobektomija (20 gadījumos) vai konvencionāla lobektomija ar vaļējas torakotomijas pieeju (96 gadījumos).

Kaut arī vidējais operācijas ilgums VATS lobektomijām bija lielāks (145 minūtes), salīdzinot ar konvencionālu lobektomiju (110 minūtes; $p < 0,05$), tomēr komplikācijas biežāk bija novērojamas konvencionālas lobektomijas gadījumā – 17,7% pacientu, savukārt VATS lobektomijas gadījumā – 5% pacientu ($p > 0,05$). Asins pārliešana bija nepieciešama tikai konvencionālās lobektomijas grupas pacientiem 5,2% gadījumu ($p > 0,05$).

Arī pēcoperācijas intratorakālās drenāžas ilgums, ārstēšanās ilgums intensīvās terapijas nodaļā un stacionārā bija lielāks konvencionālās lobektomijas pacientiem, salīdzinot ar VATS lobektomijas pacientiem ($p < 0,05$).

Mūsu sākotnējā pieredze liecina, ka VATS lobektomija ir droša metode, kas salīdzinājumā ar konvencionālu lobektomiju, par spīti lielākam operācijas ilgumam, ir saistīta ar mazāku komplikāciju risku pēcoperācijas periodā.

Atslēgvārdi: videotorakoskopiska lobektomija, plaušu vēzis, pēcoperācijas periods.

Ievads

Plaušu vēzis ir biežākais nāves cēlonis no visu lokalizāciju ļaundabīgajiem audzējiem. Mirstība ar plaušu vēzi ir 1. vietā vīriešiem un pēdējos gados arī sievietēm no visām onkoloģisko slimību lokalizācijām gan Latvijā [1], gan pasaulē [2]. Mainoties smēķētāju ieradumiem daudzās pasaules valstīs, mainās arī

dažādu apakštipu plaušu vēža īpatsvars ar kopējo tendenci pieaugt saslimstībai ar adenokarcinomu, turklāt šīs slimības pieaugums ir izteiktāks sievietēm un relatīvi jaunākiem pacientiem [3, 4].

Attīstoties videoendoskopiskajām tehnoloģijām, jau no 1990. gadu sākuma pasaulē parādās ziņojumi par mazinvazīvas videotorakoskopiskās ķirurģijas jeb VATS[1] lietošanu arī plaušu vēža ārstēšanā [5, 6, 7]. Adenokarcinomai biežāk ir raksturīga perifēriska lokalizācija, kas teorētiski ļauj apsvērt šādu mazinvazīvu ķirurģisko metožu, to skaitā VATS lobektomijas, lietošanu. Kaut arī sākotnēji to lietderīgums un atbilstība onkoloģiskajiem principiem tika apšaubīti, tomēr, uzkrājoties pieredzei, no 2000. gadu sākuma šīs operācijas pakāpeniski tiek atzītas par onkoloģiski adekvātām un atbalstītas arī plašajā pasaules torakālo ķirurgu sabiedrībā [8, 9, 10].

Arī Latvijas torakālās ķirurģijas klīnikās videotorakoskopiskā ķirurģija tika uzsākta jau 1990. gadu vidū. Sākotnēji tās loma plaušu vēža ķirurģijā bija diskutabla un apšaubāma, taču, pieaugot pieredzei un ekspertīzei, 2006. gadā Tuberkulozes un plaušu slimību klīnikā pirmo reizi Latvijā tika uzsāktas VATS lobektomijas agrīnu stadiju plaušu vēža ārstēšanā [11].

Mazinvazīvu operāciju priekšrocības pacientiem ir mazāks traumatisms un kosmētiskas priekšrocības, kas nodrošina īsāku pēcoperācijas periodu un iespēju ātrāk atgriezties pilnvērtīgā dzīvē un darbā, savukārt tam ir arī ekonomisks ieguvums. Lai precizētu un pamatotu VATS lobektomijas ieviešanas lietderību un iespējamās priekšrocības, nepieciešams to salīdzināt ar konvencionālu lobektomiju ar vaļējas torakotomijas pieeju.

Darba mērķis

Izvērtēt VATS lobektomijas ieviešanas rezultātus I un II stadijas nesīkšūnu plaušu vēža gadījumā, salīdzinot VATS un konvencionālas lobektomijas perioperatīvā perioda norisi un komplikācijas.

Materiāls un metodes

Tika veikta retrospektīva slimības vēsturu analīze Tuberkulozes un plaušu slimību klīnikā (TPSK) 2007. un 2008. gadā operētajiem I un II stadijas nesīkšūnu plaušu vēža slimniekiem, kuriem tika veikta lobektomija. Tika analizēti pacientu demogrāfiskie rādītāji, audzēja histoloģiskie apakštipi un stadijas, operācijas veids un ilgums, asins pārliešanas nepieciešamība perioperatīvajā periodā, pēcoperācijas perioda komplikācijas, intratorakālās drenāžas ilgums, ārstēšanas ilgums intensīvās terapijas nodaļā un stacionārā.

VATS lobektomija ir plaušas daivas anatomiska izņemšana ar saknes asinsvadu un bronhu atsevišķu apstrādi un sistemātisku intratorakālo limfmezglu ekstirpāciju, izmantojot videotorakoskopisku pieeju caur 2–3 troakāru ieejas atverēm (jeb t. s. portiem) un vienu nelielu griezienu (līdz 6 cm) preparāta izņemšanai, neizmantojot ribu pletējus. Savukārt konvencionālai lobektomijai tika izmantota vaļēja sānu torakotomijas pieeja. Abos gadījumos bija vispārēja dalītās intubācijas anestēzija. Pēcoperācijas periodā plaušas izplešanai un šķidrumu drenēšanai no pleiras telpas tika izmantotas 1–2 intratorakālās drenas. Atsāpināšanai tika lietota kombinēta terapija ar epidurālu anestēziju, narkotiskiem pretsāpju līdzekļiem un nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, tos kombinējot.

Pētījuma rezultātu statistiskai apstrādei tika izmantota *Microsoft Office Excel* programmas statistiskās apstrādes pakete un *Epi Info 6* statistiskās analīzes programma. Staistiskā atšķirība tika noteikta ar nesapārotu grupu divvirziena t-testu.

[1] No angļu val. VATS – *Video Assisted Thoracic Surgery*.

Rezultāti

Izvērtējot pacientu reģistrācijas žurnālus, tika konstatēts, ka TPSK Torakālās ķirurģijas nodaļā divu gadu laikā (2007–2008) lobektomija tika veikta 161 pacientam ar plaušu vēzi. No turpmākas analīzes tika izslēgti 26 pacienti ar III un IV stadijas plaušu vēzi, 4 pacienti ar sīkšūnu plaušu vēzi un 15 pacienti ar paplašinātu operācijas apjomu (bilobektomija 9 pacientiem, bronhoplastiska lobektomija 4 pacientiem un lobektomija ar blokveida krūškurvja sienas rezekciju 2 pacientiem). Tādējādi tika analizēti 116 pacienti ar I un II stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi, no kuriem 96 tika veikta konvencionāla lobektomija un 20 – VATS lobektomija.

Abās grupās pacientu demogrāfiskie dati bija līdzīgi. VATS lobektomijas pacientiem vidējais vecums bija 59,3 gadi un vīriešu / sieviešu attiecība bija 2:1, savukārt konvencionālas lobektomijas pacientiem vidējais vecums bija 61,7 gadi un vīriešu / sieviešu attiecība – 3:1.

Biežāk sastopamais audzēja apakštips abās grupās bija adenokarcinoma (sk. 1. att.). Tās īpatsvars (75%) VATS lobektomijas grupā bija lielāks, salīdzinot ar konvencionālas lobektomijas pacientiem, kurā adenokarcinoma un plakanšūnu vēzis bija sastopami vienlīdz bieži (43%).

Abās grupās vairumam pacientu bija I stadijas plaušu vēzis, tomēr II stadijas pacientu īpatsvars bija lielāks konvencionālās lobektomijas grupā (sk. 2. att.). Audzēja sadalījums pa stadijām VATS un konvencionālas lobektomijas pacientu grupās bija šāds: I stadija – 90% un 76%, II stadija – 10% un 21% ($p > 0,05$).

Operācijas vidējais ilgums VATS lobektomijām bija lielāks – 145 minūtes, salīdzinot ar konvencionālu lobektomiju – 110 minūtes ($p = 0,0008$).

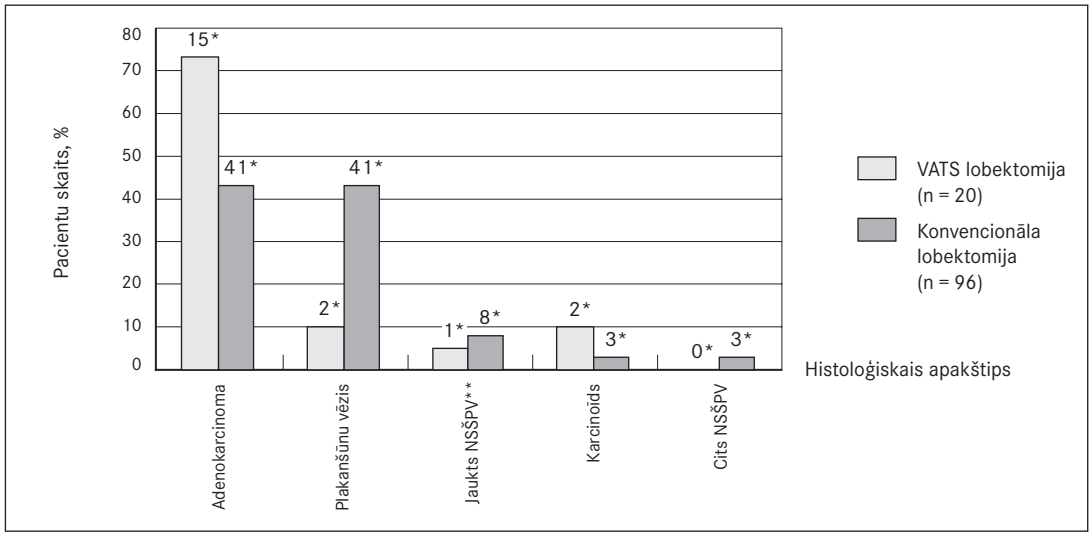
Gan ar VATS, gan ar konvencionālas vaļējas torakotomijas pieeju tika veiktas visu veidu lobektomijas ar līdzīgu to sadalījumu starp abām grupām (sk. 3. att.). Labās plaušas augšējā lobektomija bija biežāk sastopamā operācija abās grupās, tomēr VATS lobektomijas grupā tās īpatsvars bija lielāks.

Komplikācijas (sk. 1. tab.) bija biežāk novērojamas konvencionālas lobektomijas pacientu grupā – 17,7% gadījumu, savukārt VATS lobektomijas pacientiem – 5% gadījumu ($p > 0,05$).

Asins pārliešana bija nepieciešama tikai konvencionālās lobektomijas grupas pacientiem 5,2% gadījumu ($p > 0,05$).

Intratorakālās drenāžas ilgums konvencionālās lobektomijas grupas pacientiem bija vidēji 7,1 (2–36) dienas, savukārt VATS lobektomijas pacientiem tas bija vidēji 4 (2–6) dienas ($p = 0,0036$).

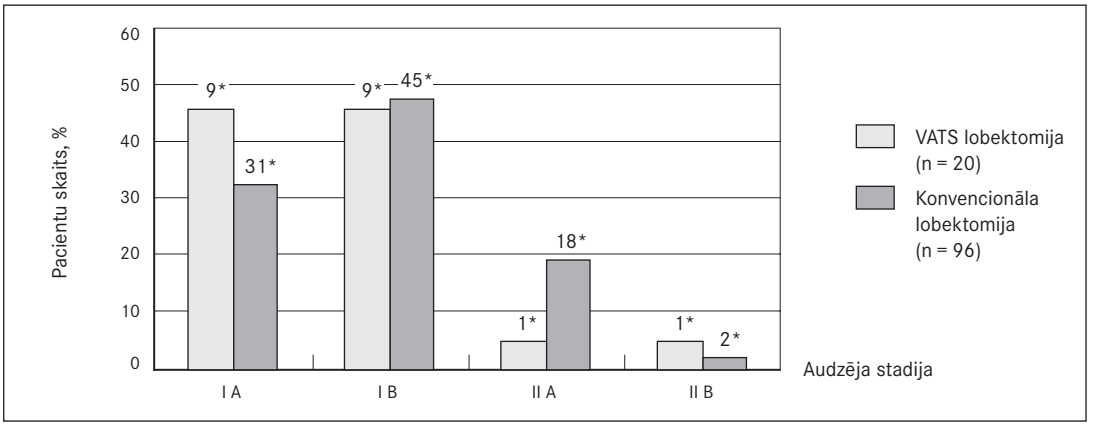
1. attēls. Operēto pacientu (n = 116) sadalījums pēc audzēja histoloģiskā apakštipa.
Distribution of operated patients by histological subtype of the tumour.



* Absolūtais skaits.
** NSŠPV – nesīkšūnu plaušu vēzis.

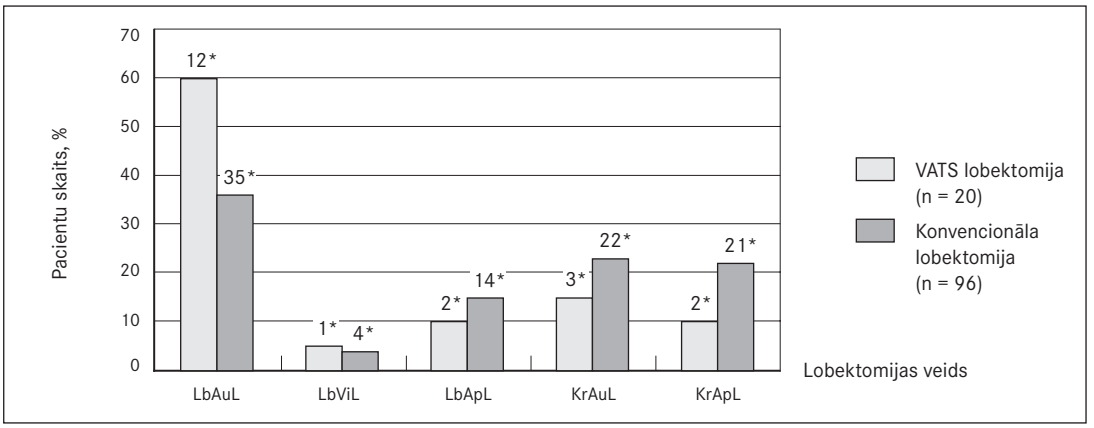
Pēcoperācijas ārstēšanās ilgums gan intensīvās terapijas nodaļā, gan stacionārā bija lielāks konvencionālās lobektomijas pacientiem, salīdzinot ar VATS lobektomijas pacientiem – attiecīgi vidēji 2,9 (1–12) dienas un 1,8 (1–4) dienas intensīvās terapijas nodaļā (p = 0,0035) un vidēji 19,7 (9–69) dienas un 14,4 (9–22) dienas stacionārā (p = 0,031).

2. attēls. Operēto pacientu (n = 116) sadalījums pēc audzēja stadijas.
Distribution of operated patients by stage of the tumour.



* Absolūtais skaits.

3. attēls. Izdarīto lobektomiju veidi.
Types of performed lobectomies.



* Absolūtais skaits.

LbAuL – labā augšējā lobektomija.
LbViL – labā vidējā lobektomija.
LbApL – labā apakšējā lobektomija.
KrAuL – kreisā augšējā lobektomija.
KrapL – kreisā apakšējā lobektomija.

1. tabula. Pēcoperācijas perioda komplikācijas.
Postoperative complications.

Komplikācijas	Pēc konvencionālas lobektomijas	Pēc VATS lobektomijas
Letalitāte:	1% (1 no 96)	0% (0 no 20)
ARDS	1	
Komplikācijas:	17,7% (17 no 96)	5% (1 no 20)
Bronhopleirāla fistula (retorakotomija)		1 (1)
Atlieku dobums (drenēts)	7 (5)	
Nepieciešama sanācijas FBS	5	
Mirdzaritmijas paroksisms	2	
N. recurrens bojājums	2	
Ilgstošs (> 7 dn) plaušas nehermētisms (retorakotomija)	3 (1)	
Asins pārliešana	5,2% (5 no 96)	0% (0 no 20)

Diskusija

Lai arī VATS lobektomiju popularitāte arvien pieaug, joprojām ir vairākas neskaidrības, kuras jāprecizē, runājot par šo operāciju indikācijām plaušu vēža gadījumā: precīzi jādefinē jēdziens "VATS lobektomija", kāds ir limfmezglu ekstirpācijas apjoms, bažas par audzēja iespējamu disemināciju ieejas atveru vietās krūškurvja sienā, pacientu atlases kritēriji, kā arī ilgtermiņa rezultātu nepieciešamība VATS lobektomiju efektivitātes apstiprinājumam [12].

Ir atrodami ziņojumi, ka lobektomija veikta tikai caur troakāru ieejas atverēm un grieziens daivas izņemšanai tiek izdarīts operācijas beigās [13], turpretim daži ķirurgi veic mini torakotomiju un videokameru izmanto tikai papildu vizualizācijai [14]. Tomēr vairums autoru (un mēs to skaitā) ar VATS lobektomiju saprot anatomisku plaušas daivas rezekciju ar videotorakoskopisku saknes asinsvadu un bronha atsevišķu apstrādi un limfmezglu dissekciju caur nelielu griezienu un papildu 2 vai 3 troakāru ieejas atverēm, neizmantojot ribu pletējus, kas tiek uzskatīts par vienu no galvenajiem sāpes izraisošajiem faktoriem pēcoperācijas periodā.

Viens no galvenajiem mūsu darba mērķiem bija izvērtēt VATS lobektomijas lietderību, salīdzinot pēcoperācijas perioda norisi ar konvencionālas lobektomijas gadījumā. Mūsu pētījumā komplikācijas pēc VATS lobektomijas bija 5% gadījumu, un tas bija ievērojami mazāks, salīdzinot ar konvencionālu lobektomiju, kur komplikācijas tika konstatētas 17,7% gadījumu. Diemžēl mūsu pētījuma nelielais apjoms neļāva iegūt statistiski ticamus datus. Salīdzinot ar pēdējā laikā publicētajiem ziņojumiem par sākotnējām VATS lobektomiju sērijām, komplikāciju skaits bija pat mazāks – citos ziņojumos komplikācijas bija 10% gadījumu [15] vai pat 35% gadījumu [16]. Tomēr jāatzīmē, ka mūsu pētījumā pacientu skaits bija vismazākais un līdz ar to arī pacientu atlase, iespējams, bija tendenciozāka. Arī izvērtējot audzēju histoloģiskos apakštipus, jāsecina, ka VATS lobektomijas grupā salīdzinājumā ar konvencionālās lobektomijas pacientu grupu bija lielāks adenokarcinomu un IA stadijas audzēju īpatsvars, kas ilustrē, ka VATS pieeju izvēlējāmies galvenokārt perifēriem un nelieliem audzējiem.

Kā jau tika minēts, pacientu atlasei ir liela nozīme un tā ietekmē rezultātus, tāpēc precīzāku abu pieeju salīdzinājumu dotu prospektīvs randomizēts pētījums ar lielāku pacientu skaitu un to vienmērīgāku sadalījumu starp pētāmajām grupām. Pacientu atlase arī citur tiek veikta pēc dažādiem principiem: vai nu pieņemot kopīgu lēmumu ķirurga un pacienta diskusijā par ķirurģisko pieeju priekšrocībām un trūkumiem [17], vai pacientus grupējot ar nodomu veikt videotorakoskopisku vai vaļēju operāciju, tomēr visas cenšoties uzsākt videotorakoskopiski [15].

Pēcoperācijas intratorakālas drenāžas ilgums un stacionārā pavadītais laiks bija statistiski ticami īsāks VATS lobektomijas grupā, un tas bija raksturīgi vairumam pētījumu, kuros tas bija analizēts [6, 7, 9, 10, 16, 18]. Jāatzīmē, ka, salīdzinot ar citiem autoriem, mūsu dati par pacientu stacionēšanas ilgumu absolūtos skaitļos bija ievērojami lielāki. To var izskaidrot ar ambulatorās aprūpes pēc krūškurvja operācijām nepieejamību mūsu valstī. Šādiem pacientiem nepieciešama gan kontrolēta pretsāpju terapija, gan fizioterapija ar ārstnieciskiem elpošanas vingrinājumiem un ārstnieciskām sanācijas bronhoskopijām krēpu stāzes gadījumā, gan brūču un, jo īpaši, pēcoperācijas intratorakālo drenāžas sistēmu apkope, gan rentgenoloģiska plaušu kontrole. Diemžēl Latvijā šāda aprūpe šobrīd ir iespējama tikai specializētās klīnikās.

Secinājumi

Izvērtējot mūsu sākotnējo pieredzi, VATS lobektomija ir droša metode, kurai salīdzinājumā ar konvencionālu lobektomiju, par spīti lielākam operācijas ilgumam, ir mazāk komplikāciju pēcoperācijas periodā.

VATS un konvencionālas lobektomijas salīdzināšanai nepieciešams veikt prospektīvu pētījumu, tādējādi iegūstot līdzvērtīgākas pacientu grupas un statistiski ticamākus rezultātus.

A Comparison of Postoperative Period Between Conventional and Videothoracoscopic (VATS) Lobectomy for Stage I and II Non-Small Cell Lung Cancer

Abstract

VATS lobectomy is considered to be a less invasive procedure in comparison with open thoracotomy lobectomy.

The aim of our study is to evaluate the difference in the postoperative recovery of both approaches in the treatment of an early stage NSCLC.

We have made a retrospective review of data for 116 patients who have undergone lobectomy for stage I–II NSCLC either in conventional way by open thoracotomy (in 96 cases) or by VATS approach (in 20 cases) at the Department of Thoracic Surgery in the Clinic of Tuberculosis and Lung Diseases in 2007–2008.

Although duration of operation was longer in VATS lobectomy group, mean operating time 145 minutes, in comparison with conventional lobectomy, mean operating time 110 minutes ($p < 0.05$), the rate of complications was higher in conventional lobectomy group – 17.7%, in contrast to VATS lobectomy group – 5% ($p > 0.05$). Perioperative blood transfusion was necessary only in conventional lobectomy group in 5.2% occasions ($p > 0.05$).

Also, duration of postoperative intrathoracic drainage, length of stay in intensive care unit and hospital all were longer in conventional lobectomy group ($p < 0.05$).

Evaluating our initial experience, VATS lobectomy is a safe method in the treatment of an early stage NSCLC, and compared with conventional lobectomy, it has less complications and postoperative recovery is quicker.

Keywords: lung cancer, VATS lobectomy, postoperative period.

Literatūra

1. Krams A., Stengrēvics A., Snipe R., et al. Histological types of lung cancer in Latvia // Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, 2007; 61(6): 193–200.
2. Dubey S., Powel C. A. Update in lung cancer // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2006; 75: 868–874.
3. Charloux A., Ouoix E., Wolkowe N., et al. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: Reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma // International Journal of Epidemiology, 1997; 26: 14–23.
4. Janssen-Heijnen M. L., Coeberg J. W. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe // Lung Cancer, 2001; 31: 123–137.
5. Roviaro G., Rebuffat C., Varoli F. C., et al. Videoendoscopic pulmonary lobectomy for cancer // Surgical Laparoscopy and Endoscopy, 1992; 2: 244–247.
6. Walker W. S., Carnochan F. M., Pugh G. C. Thoracoscopic pulmonary lobectomy: early operative experience and preliminary clinical results // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1993; 106: 111–117.
7. McKenna R. J. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery with mediastinal node sampling // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1994; 107: 879–882.
8. Walker W. S., Codispoti M., Soon S. Y., et al. Long-term outcomes following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2003; 23: 397–402.
9. Shaw J. P., Dembitzer F. R., Wisnivesky J. P., et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: state of the art and future directions // The Annals of Thoracic Surgery, 2008; 85: S705–S709.
10. Nicastri D. G., Wisnivesky J. P., Litle V. R., et al. Thoracoscopic lobectomy: report on safety, discharge independence, pain, and chemotherapy tolerance // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2008; 135: 642–664.
11. Siliņš I., Apšvalks M., Sirgeda A. VATS lobectomy: a report of our initial experience // Acta Chirurgica Latviensis, 2008; 8: 64–70.
12. Nakamura H. Controversies in thoracoscopic lobectomy for lung cancer (Editorial) // Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2007, 13(4): 225–227.
13. Shigemura N., Akashi A., Funaki S., et al. Long-term outcomes after variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage IA lung cancer: a multi-institutional study // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2006; 132: 507–512.
14. Okada M., Sakamoto T., Yuki T., et al. Hybrid surgical approach of video-assisted minithoracotomy for lung cancer: significance of direct visualization on quality of surgery // Chest, 2005; 128: 2696–2701.
15. Belgers E. H. J., Siebenga J., Bosch A. M., et al. Complete video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy and its learning curve. A single center study introducing the technique in The Netherlands // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2010; 7: 176–180.
16. Tomaszek S. C., Cassivi S. D., Shen K. R., et al. Clinical outcomes of video-assisted thoracoscopic lobectomy // Mayo Clinic Proceedings, 2009; 84(6): 509–513.
17. Sakuraba M., Miyamoto H., Oh S., et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy vs. conventional lobectomy via open thoracotomy in patients with clinical stage IA non-small cell lung carcinoma // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2007; 6: 614–617.
18. Scott W. J., Matteotti R. S., Egleston B. L., et al. A comparison of perioperative outcomes of Video-Assisted Thoracic Surgical (VATS) Lobectomy with open thoracotomy and lobectomy: Results of an analysis using propensity score based weighting // Annals of Surgical Innoviation and Research, 2010; 4: 1.

Arteriālās plūsmas un artērijas diametra izmaiņas kostoklavikulāri aksilārajā zonā anestēzijas laikā dažādās rokas abdukcijas pozīcijās

Edgars Vasiļevskis, Maija Radziņa [1]***, Irina Evansa*** [1]***,***
Uldis Teibe [2]***, Indulis Vanags***

Rīgas Stradiņa universitāte, Anesteziologijas un reanimatoloģijas katedra, Latvija
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Fizikas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Joprojām nav precīzi izpētīti mehānismi, kuri izraisa proksimālu pleca pinuma perioperatīvu ievainojumu. Ir noteikti galvenie asinsvadu kompresijas punkti – *mm. scaleni* piestiprināšanās vieta pie pirmās ribas, zona starp pirmo ribu un *clavicula* un kanāls zem *m. pectoralis* cīpslas, bet joprojām nav datu par precīziem kūlīša kompresijas punktiem un rokas un pleca stāvokļa iespējamo ietekmi uz pēcoperācijas neiropātiju attīstību.

Darba mērķis bija noteikt arteriālo plūsmu un artērijas diametru kostoklavikulāri aksilārajā zonā saistībā ar dažādām anestēzijā izmantojamām rokas abdukcijas pozīcijām. Pētījumā tika iekļauti 37 pacienti – 16 sievietes un 21 vīrietis vecumā no 24 līdz 86 gadiem. Artērijas maksimālā sistoliskā plūsmas ātruma (Vsmax) un artērijas diametra izmaiņas tika reģistrētas četros potenciālajos aksilārās artērijas kompresijas punktos: infraklavikulāri (INFRA); zem *m. pectoralis minor* cīpslas (PECT); punktā pret *caput humeri* (HUM) un paduses bedrē (AXILL). Visi mērījumi tika izdarīti anestēzijas laikā lietojamās rokas abdukcijas pozīcijās: 45°, 90°, 120°, 150° un 180° leņķī. Izmeklējumi tika izdarīti pleca horizontālā pozīcijā un to nolaižot 6 cm ar roku 30° rokas ekstensijā.

Rokas abdukcija no 45° līdz 150° izraisīja būtisku Vsmax pieaugumu artērijas kompresijas punktos pret *caput humeri* un aksilārajā bedrē, bet artērijas diametrs būtiski samazinājās punktos pret *caput humeri* un subkorakoīdajā kanālā, ja mērījumus veica, rokai esot horizontālā plaknē. Rokas ekstensijā artērijas diametrs samazinājās punktā pret *caput humeri.* Rokas ekstensija 150° abdukcijā par 30° izraisīja būtisku artērijas diametra un Vsmax samazināšanos kompresijas punktā pret *caput humeri.* Rokas ekstensija izraisīja arī statistiski ticamu ērtības samazināšanos visās pētītajās rokas abdukcijas pozīcijās no 45° līdz 150°, salīdzinot horizontālo rokas pozīciju ar rokas ekstensiju 30°. Anestēzijas laikā būtu jāizvairās no rokas pozīcijas, kura pārsniedz 150° abdukciju un / vai 30° ekstensiju.

Atslēgvārdi: augšējās ekstremitātes neiropātijas, doplerogrāfija*, arteria axillaris.*

Ievads

Pēcoperācijas augšējās ekstremitātes neiropātijas joprojām ir aktuāla anesteziologijas problēma. Kā zināms no statistikas datiem, pēcoperācijas neiropātijas joprojām veido 0,1% no anestēziju skaita [*Warner, et al.*, 1994; *Drizenko*, *Scherpereel*, 1997]. Perifēro nervu bojājumi pēc Amerikas Anesteziologu asociācijas

(ASA) izskatīto tiesu prasību izpētes 1990. gadā bija 15% no visām pēcoperācijas komplikācijām [*Keats*, 1990]. 1994. gadā apkopotie ASA izskatīto tiesu prasību dati par laika periodu no 1970. līdz 1994. gadam liecina, ka, par spīti pieaugošajām drošības prasībām anestēzijas laikā, perifēro pēcoperācijas neiropātiju procents paliek konstants robežās no 15 līdz 18% [*Cheney, et al.*, 1999; *Cheney*, 1999].

Iespējamie nervu ievainojuma mehānismi ir salīdzinoši plaši pētīti, bet joprojām nav skaidri mehānismi, kuri izraisa proksimālu pleca pinuma perioperatīvu ievainojumu. Pleca zonas anatomija dinamikā visvairāk pētīta sakarā ar kostoklavikulāro sindromu. Virknē pētījumu ir noteiktas anatomiski šaurākās vietas nervu-asinsvadu kūlīša gaitā. Ar datortomogrāfiju (CT) un magnētisko rezonansi (MR) ir noteikti arī vidējie parametri normālai populācijai [*Matsumura*, 1997; *Remy-Jardin*, 1997]. Tāpat ir noteikti trīs galvenie asinsvadu kompresijas punkti: *mm. scaleni* piestiprināšanās vieta pie pirmās ribas, zona starp pirmo ribu un *clavicula* un kanāls zem *m. pectoralis* cīpslas. Šajos punktos spiediens vēl vairāk pieaug provokācijas testu laikā [*Gillard*, 2001; *Rayan*, 1995]. Svarīgi atcerēties, ka rokas abdukcija un pleca nolaišana pieder pie šiem provokācijas testiem. Daudz retāk un izolēti no kostoklavikulārā sindroma literatūrā piemin ceturto artērijas kompresijas punktu *caput humeri* [*Parks*, 1973; *Britt*, 1964; *Samii*, 1995; *Drizenko*, *Scherpereel*, 1997], bet kas nav dokumentēts pētījumos ar angiogrāfijas, CT vai MR izmeklējumiem. Ir zināms, ka, veicot standarta provokācijas testus pacientam bez kostoklavikulārā sindroma, var konstatēt arī zināmas pakāpes asinsvada un nervu kompresiju. Vienā no šādiem pētījumiem brīvprātīgajiem 13% gadījumu konstatēja asinsvadu kompresiju, veicot Adsona testu ar rokas trakciju uz leju paralēli ķermenim, 47% gadījumu, kostoklavikulārā testa laikā forsēti atliecot plecus, un 57% gadījumu rokas hiperabdukcijas laikā [*Rayan*, 1995].

Šie pozitīvie provokācijas testi, kas reizēm netieši tiek izdarīti, pacientu gatavojot operācijai, mūs brīdina par iespējamu nervu-asinsvadu kūlīša pozicionālu ievainojumu operācijas laikā. Tomēr joprojām nav precīzu datu par precīziem kūlīša kompresijas punktiem un nav arī datu par pleca stāvokļa iespējamo ietekmi uz pēcoperācijas neiropātiju attīstību.

Darba mērķis

Noteikt arteriālo plūsmu un artērijas diametru kostoklavikulāri aksilārajā zonā saistībā ar dažādām anestēzijā lietojamām rokas abdukcijas pozīcijām.

Darba uzdevums

Noskaidrot pleca nervu-asinsvadu kūlīša kompresijas punktus rokas abdukcijas laikā vienlaikus ar pleca nolaišanu un rokas horizontālu ekstensiju, kā arī novērtēt pacienta komforta līmeni šajās rokas un pleca pozīcijās.

Materiāls un metodes

Ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisijas atļauju pētījumā tika iekļauti 37 pacienti: 16 sievietes un 21 vīrietis vecumā no 24 līdz 86 gadiem, kas stacionēti traumatoloģijas un ortopēdijas, vispārīgās ķirurģijas vai internās medicīnas nodaļās. Pacienti bija staigājoši un, saskaņā ar pētījuma protokolu, varēja veikt rokas hiperabdukcijas testus guļus uz izmeklējuma galda.

Kā izslēgšanas kritēriji tika noteikti: nespēja nogulēt uz muguras visu izmeklējuma laiku, nespēja veikt rokas abdukcijas provi līdz 120° pozīcijai, pacienta svars virs 100 kg, pleca zonas trauma vai ķirurģiska operācija anamnēzē, sirds ritma traucējumi un mirdzaritmija, kā arī hipoehogēns audu tips, kas neļauj izdarīt precīzus doplerogrāfijas izmeklējumus. Divas no pozīcijām izmeklējumā tika saistītas ar rokas 150° un 180° abdukciju, bet to neizpildīšana neizslēdza pacientu no pētījuma.

Pētījums notika trīs Latvijas slimnīcās: Rīgas 2. slimnīcā, Liepājas un Jelgavas reģionālajās slimnīcās. Dažādās rokas abdukcijas pozīcijās tika noteikts *arteria subclavia* un *arteria axillaris* maksimālais sistoliskais plūsmas ātrums četros potenciālajos kompresijas punktos (infraklavikulāri, subkorakoīdajā

tunelī, pret *humerus* galviņu un *fossa axillaris* mediālajā stūrī), mērīts artērijas diametrs un reģistrēts pacienta komforta līmenis. Pētījumu pabeidza 36 pacienti. Viena paciente no pētījuma tika izslēgta, jo viņai konstatēja izteikti hipoehogēnu audu tipu, kas neļāva precīzi veikt asins plūsmas mērījumus.

Darbs tika veikts ar portatīvo ultrasonogrāfu *Sonosite MICROMAXX* ar 6–13 MHz lineāro zondi. Artērijas maksimālā sistoliskā plūsmas ātruma (Vsmax) un artērijas diametra izmaiņas tika reģistrētas četros potenciālajos aksilārās artērijas kompresijas punktos: 1. – infraklavikulāri (INFRA); 2. – zem *m. pectoralis minor* cīpslas jeb subkorakoīdajā kanālā (PECT); 3. – punktā pret *caput humeri* (HUM); 4. – paduses bedrē (AXILL).

Visi mērījumi tika izdarīti anestēzijas laikā lietojamās rokas abdukcijas pozīcijās: 45°, 90°, 120°, 150° un 180° leņķī. Precīzu rokas abdukcijas leņķi nodrošināja ar speciālu zem ķermeņa paliekamu šablonu. Pētījumu sāka ar 45° pozīciju, jo 0° nebija iespējams veikt visus ultrasonogrāfijas mērījumus. Izdarīja divas izmeklējumu sērijas: vienā no tām roka un plecs atradās izmeklējuma galda līmenī, bet otrā pleca un augšdelma atbalsts tika nolaists 6 cm zemāk, tādējādi iegūstot empīriski novēroto 30° rokas ekstensiju. Rokas pozicionēšanai un augstuma regulēšanai izmantoja reģionālās anestēzijas staciju *Locoflex 4E* (Latvija), kas ir paredzēta pacienta rokas novietošanai izvēlētajā abdukcijas, fleksijas un rotācijas leņķī anestēzijas manipulāciju vai izmeklējumu veikšanas laikā.

Vispirms izvēlētajās abdukcijas pozīcijās un asinsvadu potenciālajos kompresijas punktos izmērīja arteriālo maksimālo sistolisko plūsmas ātrumu un artērijas diametru diastoles laikā.

Pirmajā mērījumu daļā veica artērijas maksimālā sistoliskā plūsmas ātruma mērījumus, plecam un rokai atrodoties horizontālā plaknē.

Otrajā mērījumu daļā veica artērijas maksimālā sistoliskā plūsmas ātruma mērījumus, plecu nolaižot 6 cm un roku novietojot 30° ekstensijā.

Trešajā mērījumu daļā tika noteiktas artērijas diametra izmaiņas potenciālajos kompresijas punktos abdukcijas testu laikā, rokai atrodoties horizontālā plaknē.

Ceturtajā mērījumu daļā noteica artērijas diametra izmaiņas, plecu nolaižot 6 cm un roku novietojot 30° ekstensijā.

Dažos gadījumos neizdevās iegūt mērījumus 150° un 180° abdukcijā, ja pacientam šī pozīcija bija ļoti neērta. Gadījumos, ja pacientam bija grūtības ilgstoši nogulēt uz muguras, jo pilns izmeklējums ilga 60 minūtes, veica tikai izmeklējumu sēriju ar pleca stāvokli horizontālā līmenī.

Pirmajā un trešajā mērījumu daļā ar plecu horizontālā stāvoklī, kura pacientam bija visvieglāk izpildāma, pozīcijas līdz 120° abdukcijai veica visi 36 pacienti, 150° abdukciju veica 35, bet 180° – tikai 30 pacienti.

Otrajā un ceturtajā mērījumu sērijā ar nolaistu plecu un rokas ekstensiju pilns izmeklējumu skaits statistiskai apstrādei tika iegūts no mazāka pacientu skaita, jo pozīcijas visumā bija daudz neērtākas. 45° abdukciju veica 26 pacientiem, 90° – 25, 120° – 24 , bet 150° izmeklējumus pabeidza 20 pētījuma dalībnieki. 180° pozīcijā mērījumi tika izdarīti tikai diviem pacientiem, līdz ar to šī pozīcija netika iekļauta kopējā aprēķinā.

Piektajā pētījuma daļā pēc katra artērijas plūsmas un diametra mērījuma pacientam tika lūgts novērtēt pozīcijas ērtību skalā no 0 līdz 10, kur 0–2 ir ļoti ērti, 3–4 – vidēji ērti, 5–6 – traucējoši, 7–8 – vidēji neērti, bet 9–10 – ļoti neērti. Ērtība tika novērtēta visās rokas abdukcijas pozīcijās ar plecu horizontālā vai nolaistā stāvoklī.

Pacienta ērtību varēja novērtēt pleca pozīcijās horizontālā plaknē 36 pacientiem ar rokas abdukciju 90°, 35 pacientiem – 120° un 150° un 30 pacientiem – ar rokas abdukciju 180°. Savukārt, plecam esot 6 cm zemākā un neērtākā pozīcijā, 90° un 120° analizēja 25 pacientiem, 150° – 20 pacientiem un 180° – tikai 3 pētījuma dalībniekiem.

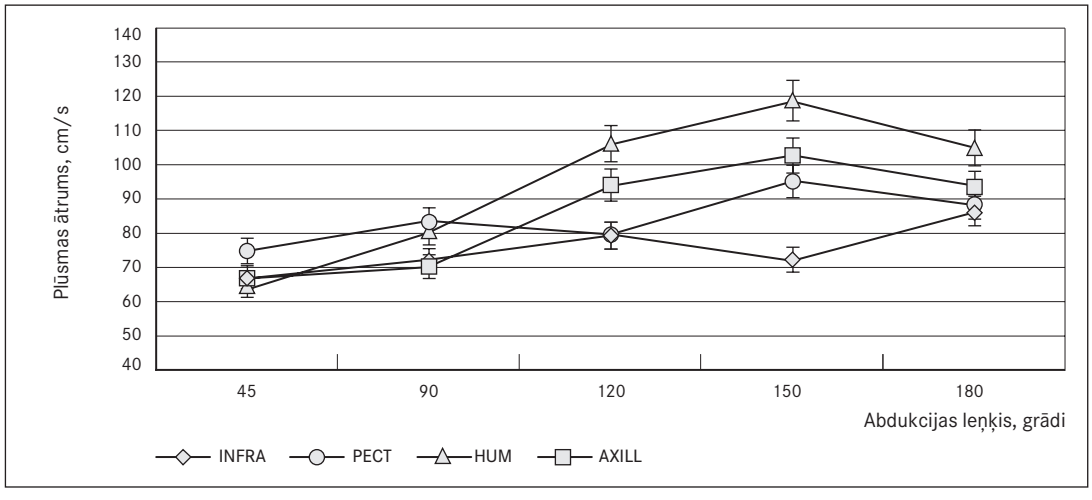
Rezultāti tika apkopoti, izmantojot aprakstošo statistiku, un visi pētījuma mērījumos iegūtie dati tika sistematizēti *Microsoft Excel* datu apstrādes programmā. Klīnisko datu statistiskā apstrāde veikta, izmantojot datorprogrammu *SPSS 16.0* (ASV). Ticamības robeža alfa tika noteikta 0,05.

Rezultāti

Pirmajā mērījumu daļā statistiski ticami plūsma pieauga HUM un AXILL punktos rokas abdukcijā no 45° līdz 150°: HUM no 64,4 ± 23,4 līdz 118,8 ± 62,1 cm/s ar $p < 0,001$ un AXILL no 66,8 ± 18,3 līdz 102,7 ± 41,3 cm/s ar ticamību $p < 0,001$. Savukārt izmaiņas nebija būtiskas punktā PECT: no 74,8 ± 22,6 līdz 95,1 ± 11,0 cm/s ar $p = 0,28$. Tālāk no 150° līdz 180° abdukcijai plūsma punktos HUM, AXILL un PECT sāka samazināties. Izņēmums bija punkts INFRA, kur plūsma turpināja pieaugt arī pie 180° (no 45° līdz 150°: 67,1 ± 20,6 līdz 72,2 ± 27,8 cm/s ar ticamību $p = 0,4$) (sk. 1. att.).

1. attēls. Pleca artēriju doplerográfiski noteiktais arteriālais maksimālais sistoliskais plūsmas ātrums (Vsmax) cm/s potenciālajos kompresijas punktos INFRA, PECT, HUM un AXILL rokas pozīcijām abdukcijā horizontālā plaknē.

Flow rate in cm/s in the shoulder arteries determined by dopplerography in the potential compression points INFRA, PECT, HUM and AXILL for the arm abduction position in the horizontal plane.

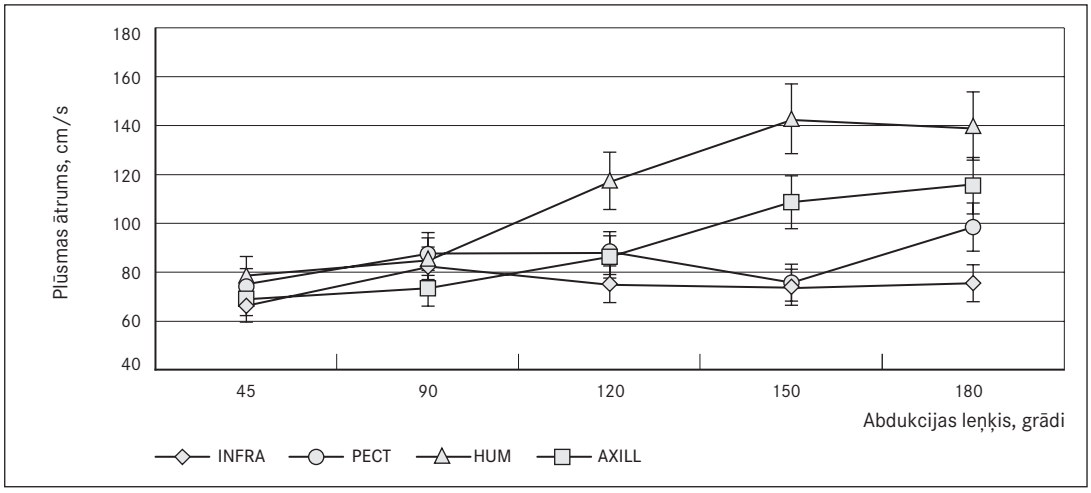


Otrajā mērījumu daļā konstatēja, ka, mainot rokas pozīciju diapazonā no 45° līdz 150°, statistiski ticami plūsma pieauga tikai punktos HUM un AXILL (HUM no 78,6 ± 32,0 līdz 142,9 ± 69,4 cm/s ar $p < 0,001$ un AXILL no 69,1 ± 21,2 līdz 108,7 ± 43,2 cm/s ar $p < 0,05$), bet punktos INFRA un PECT pieaugums nebija nozīmīgs (INFRA no 66,2 ± 22,5 līdz 73,9 ± 35,9 cm/s ar $p = 0,64$ un PECT no 74,1 ± 28,7 līdz 75,7 ± 27,3 cm/s ar $p = 0,52$) (sk. 2. att.). Salīdzinot mērījumus rokai horizontāli un ar 30° ekstensiju, konstatēja, ka punktā HUM ekstensijas stāvoklī plūsmas pieauguma izmaiņas bija nozīmīgas ar $p = 0,039$.

Trešajā mērījumu daļā tika konstatēts, ka divos punktos HUM un PECT asinsvada diametra izmaiņas starp pozīcijām 45° un 180° bija statistiski nozīmīgas (HUM no 0,58 ± 0,12 uz 0,48 ± 0,15 cm ar $p < 0,05$ un PECT no 0,64 ± 0,13 uz 0,6 ± 0,14 cm ar $p < 0,05$), bet punktos INFRA un AXILL bija neliela, bet statistiski nenozīmīga diametra samazināšanās (INFRA no 0,69 ± 0,16 uz 0,66 ± 0,15 cm ar $p = 0,15$ un AXILL no 0,46 ± 0,08 uz 0,45 ± 0,09 cm ar $p = 0,63$). Mazāk ievērojamas izmaiņas novēroja starp rokas abdukciju 45° un 150°. Tika konstatēts, ka punktā HUM asinsvada diametra izmaiņas starp pozīcijām 45° un 150° bija statistiski nozīmīgas (HUM no 0,58 ± 0,12 uz 0,48 ± 0,14 cm ar $p = 0,003$), bet punktos INFRA, PECT un AXILL vidējais diametrs samazinājās nenozīmīgi vai pat palielinājās (INFRA no 0,69 ± 0,16 uz 0,68 ± 0,14 cm ar $p = 0,15$, PECT no 0,64 ± 0,13 uz 0,61 ± 0,15 cm ar $p = 0,025$ un AXILL no 0,46 ± 0,08 uz 0,47 ± 0,1 cm ar $p = 0,42$) (sk. 3. att.).

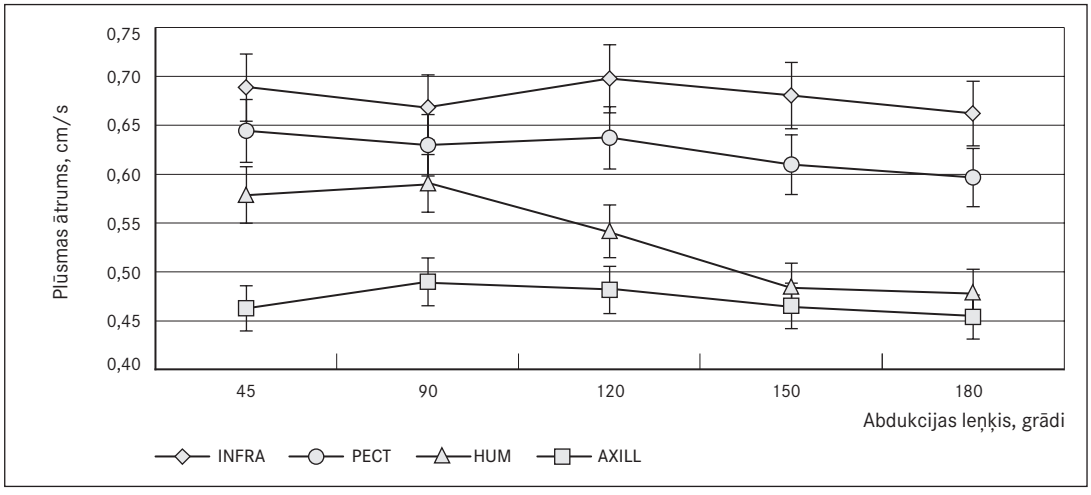
2. attēls. Pleca artēriju doplerogrāfiski noteiktais plūsmas arteriālais maksimālais sistoliskais plūsmas ātrums (Vsmax) cm/s potenciālajos kompresijas punktos INFRA, PECT, HUM un AXILL rokas pozīcijām abdukcijā horizontālā plaknē ar pleca nolaišanu 6 cm un rokas 30° ekstensiju.

Flow rate in cm/s in the shoulder arteries determined by dopplerography in the potential compression points INFRA, PECT, HUM and AXILL for the arm abduction position in the horizontal plane upon shoulder depression for 6 cm and 30° arm extension.



3. attēls. Pleca artēriju doplerogrāfiski noteiktais artēriju diametrs cm potenciālajos kompresijas punktos INFRA, PECT, HUM un AXILL rokas pozīcijām abdukcijā horizontālā plaknē.

Diameter (cm) of the shoulder arteries determined by dopplerography in the potential compression points INFRA, PECT, HUM and AXILL for the arm abduction position in the horizontal plane.

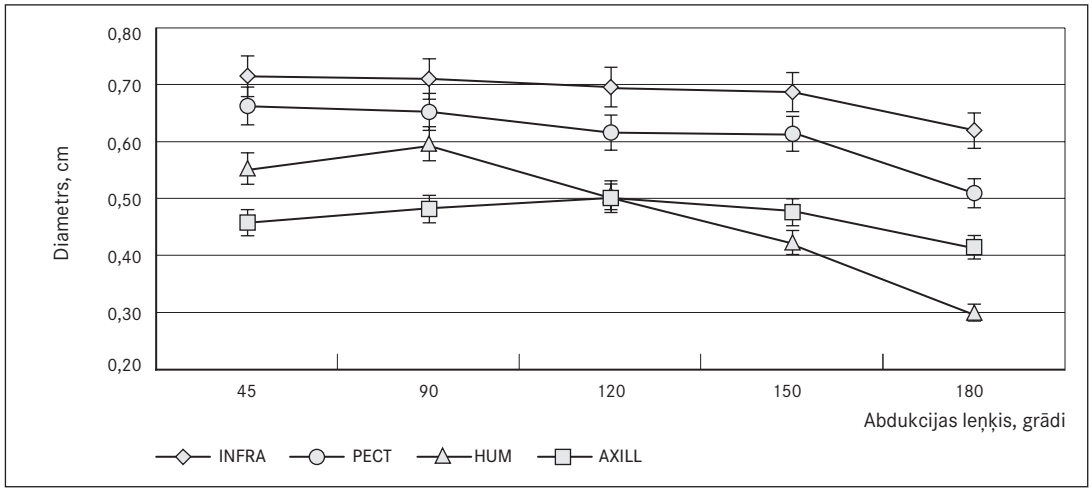


Ceturtajā mērījumu daļā tika konstatēts, ka tikai punktā HUM asinsvada diametra samazināšanās izmaiņas starp pozīcijām 45° un 150° bija statistiski nozīmīgas (HUM no 0,55 ± 0,12 uz 0,42 ± 0,15 cm ar $p < 0,001$). Citos punktos tika novērota diametra sašaurināšanās tendence, kas tomēr nebija statistiski nozīmīga (INFRA no 0,72 ± 0,18 uz 0,69 ± 0,13 cm ar $p = 0,23$, PECT no 0,66 ± 0,16 uz 0,61 ± 0,19 cm ar $p = 0,077$) vai pat palielināšanās (AXILL no 0,46 ± 0,09 uz 0,48 ± 0,1 cm ar $p = 0,16$) (sk. 4. att.).

Salīdzinošos mērījumos rokai 150° abdukcijā horizontāli un rokai ar 30° ekstensiju konstatēja, ka punktā HUM ekstensijas stāvoklī diametra samazināšanās izmaiņas bija nozīmīgas ar $p = 0,011$.

4. attēls. Pleca artēriju doplerografiski noteiktais artēriju diametrs (cm) potenciālajos kompresijas punktos INFRA, PECT, HUM un AXILL rokas pozīcijām abdukcijā horizontālā plaknē ar pleca nolaišanu 6 cm un rokas 30° ekstensiju.

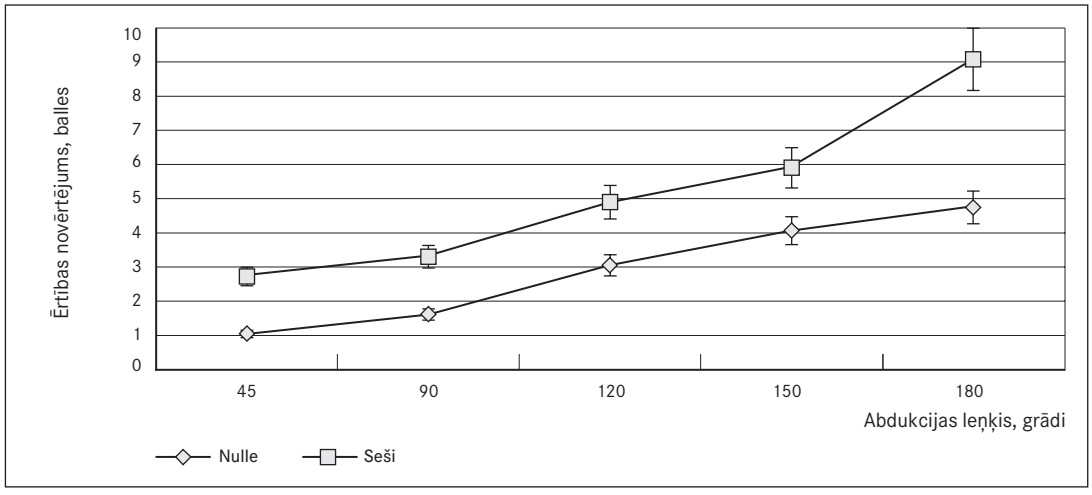
Diameter (cm) of the shoulder arteries determined by dopplerography in the potential compression points INFRA, PECT, HUM and AXILL upon the arm abduction position in the horizontal plane upon shoulder depression for 6 cm and 30° arm extension.



Piektajā mērījumu daļā pacienta ērtības novērtējums bija labāks pozīcijās ar roku horizontālā līmenī, salīdzinot ar pozīcijām ar pleca nolaišanu 6 cm un rokas ekstensiju 30°. Pozīcijas 45°, 90°, 120° un 150° abdukcijā, rokai esot horizontāli, pacienti vidēji novērtēja ar 1,08 ± 0,28, 1,67 ± 0,89, 3,14 ± 1,83 un 4,19 ± 2,4 ballēm, savukārt, roku novietojot ekstensijā, rādītāji izteikti pasliktinājās – vidēji 2,81 ± 1,83, 3,40 ± 1,96, 5,04 ± 2,44 un 6,08 ± 1,88 balles. 180° ērtību statistiski ticamai grupai varēja novērtēt, tikai rokai esot horizontāli, un tas sasniedza 4,88 ± 3,25 balles. Pozīcijas novērtējuma izmaiņu statistiskā ticamība tika novērtēta kā nozīmīga visās pozīcijās (45°, 90° un 120° abdukcijā $p < 0,001$ un 150° abdukcijā $p = 0,0015$, horizontālo rokas pozīciju salīdzinot ar rokas ekstensiju 30° un pleca nolaišanu 6 cm) (sk. 5. att.).

5. attēls. Pacienta ērtības novērtējums no 0 līdz 10 ballēm rokas abdukcijas laikā pozīcijās ar plecu horizontālā plaknē vai ar 6 cm nolaistu plecu.

Assessment of the patient comfort in 0–10 points at arm abduction in the positions with the shoulder in the horizontal plane or depressed for 6 cm.



Diskusija

Pēdējos gados pasaulē joprojām tiek veikti pētījumi par pleca zonas nervu-asinsvadu kūlīša kompresijas izmaiņām gan saistībā ar kostoklavikulāro sindromu, gan izolēti no tā [*Stapleton C., Herrington L., George K.*, 2009; *Aralasmak, et al.*, 2010; *Kim, et al.*, 2010]. Šie pētījumi apliecina, ka joprojām nav atbildēti vairāki jautājumi: kurus izmeklējumus un proves testus atzīt par diagnostiski visprecīzākajiem kostoklavikulārā sindroma gadījumā un kuri testi var būt viltus pozitīvi pārējai populācijai, zinot, ka arī veselam indivīdam var novērot pleca nervu-asinsvadu kūlīša kompresiju rokas abdukcijas un ekstensijas stāvokļos. Mūsu pētījumā koncentrējāmies tieši uz pozīcijām, kuras ir raksturīgas anestēzijas laikā, jo mūsu uzdevums bija noteikt visbīstamākos roku stāvokļus no anesteziologa viedokļa.

Jau agrāk veiktos pētījumos ar ultrasonogrāfiju ir konstatēts, ka *a. subclavia* baseinā Vsmax samazināšanās ir novērojama, sākot no rokas 120° abdukcijas un 30° ekstensijas [*Stapleton C., Herrington L., George K.*, 2009]. Citā pētījumā konstatēts, ka plūsmai *a. subclavia* rokas 150° abdukcijas stāvokļos ir tendence samazināties, bet pieaugt *a. axillaris* baseinā [*Vasilevskis, et al.*, 2010]. Šīs izmaiņas mēs mēģinām saistīt ar proksimālām artērijas kompresijām, kuras pleca zonā var novērot vairākos punktos un kuras katrā stenozētajā segmentā paātrina plūsmu, kam seko kritums. Šajā pētījumā, ņemot vērā ultrasonogrāfijas iespējas, mēs veicām izmeklējumus infraklavikulāri jau pēc kostoklavikulārā kompresijas punkta (INFRA) un divos potenciālajos kompresijas punktos zem atslēgas kaula (PECT un HUM), kā arī aksilārajā bedrē (AXILL), kur izmaiņas atspoguļo plūsmu visā baseinā.

Mūsu pētījumā Vsmax statistiski nozīmīgi palielinājās HUM un AXILL punktos abās pētītajās pleca pozīcijās, roku pārvietojot no 45° līdz 150°. Savukārt artērijas diametrs statistiski nozīmīgi mazinājās HUM un PECT punktos horizontālajās pozīcijas un HUM punktā pleca depresijas gadījumā. Pēc mūsu iegūtajiem datiem var spriest, ka rokas abdukcija virs 150° var izraisīt nervu-asinsvadu kūlīša kompresiju, kas sevišķi bīstami ir ilgstoša ekspozīcijas laika gadījumā, jo pat neliela kompresija izraisa nerva mikrocirkulācijas traucējumus un rada išēmijas risku [*Rydevik, et al.*, 1981]. Savukārt salīdzinošos mērījumos starp horizontālo pozīciju un pleca depresiju noteikts statistiski nozīmīgs plūsmas pieaugums un artērijas diametra samazināšanās HUM punktā, kas vēlreiz apstiprina pleca depresijas un rokas ekstensijas risku operācijas laikā.

Analizējot pacienta ērtību, kas nozīmīgi samazinājās rokas pozīcijās no 45° līdz 150° un no pleca horizontālā plaknē uz pleca depresiju, jāatzīmē, ka pacienta sūdzības, ko konstatējām pētījuma gaitā, ir diezgan dažādas un tās var būt saistītas gan ar nerva kompresiju (tirpšana, parestēzijas, analgēzija), gan ar asinsvadu un mīksto audu nospiedumu (smaguma sajūta, sāpes plecā, piepampums u. c.). Savukārt sūdzību neesamība neizslēdz kompresijas stāvokli, kas var manifestēties pēc zināma ekspozīcijas laika operācijas laikā. Līdzīgi spriedumi ir citiem autoriem, kas ir pētījuši rokas pozīcijas izraisītos simptomus [*Stapleton, et al.*, 2008]. Līdz ar to ir grūti izdarīt viennozīmīgus secinājumus par proves testu sekmīgu izmantošanu, pozicionējot pacientu, jo tie var dot viltus negatīvus rezultātus pozīcijai, kura vēlāk anestēzijas laikā varētu izraisīt nerva vai asinsvada kompresiju.

Secinājumi

1. Rokas abdukcija no 45° līdz 150° izraisa statistiski ticamu arteriālā maksimālā sistoliskā plūsmas ātruma pieaugumu artērijas kompresijas punktos pret *caput humeri* un aksilārajā bedrē gan rokas horizontālā, gan 30° ekstensijas pozīcijās.
2. Rokas abdukcija no 45° līdz 150° izraisa statistiski ticamu artērijas diametra samazināšanos kompresijas punktos pret *caput humeri* un subkorakoīdajā kanālā, ja mērījumus veic, rokai esot horizontālā plaknē. Rokas ekstensijā novēro statistiski ticamu artērijas diametra samazināšanos kompresijas punktā pret *caput humeri.*
3. Rokas ekstensija 150° abdukcijā ar 30° ekstensiju izraisa statistiski ticamu artērijas diametra un arteriālā maksimālā sistoliskā plūsmas ātruma samazināšanos kompresijas punktā pret *caput humeri.*

4. Rokas ekstensija izraisa satistiski ticamu ērtības samazināšanos visās pētītajās rokas abdukcijas pozīcijās no 45° līdz 150°, salīdzinot horizontālo rokas pozīciju ar rokas ekstensiju 30°.
5. Anestēzijas laikā būtu jāizvairās no rokas pozīcijas, kura pārsniedz 150° abdukciju un / vai 30° ekstensiju.

Pateicība

Darbs veikts, izmantojot Eiropas Sociālā fonda finansējumu.

Changes of Arterial Blood Flow and Arterial Diameter in the Costoclavicular and Axillar Zones During Anaesthesia Using Different Arm Abduction Positions

Abstract

Introduction. The mechanisms of *plexus brachialis* lesions proximal to the *humerus* implicated in postoperative peripheral neuropathy are still not clear. The most narrow segments of neuro-vascular bundle are identified. They are *mm. scaleni* triangle, costoclavicular space, subpectoralis canal and the point above *caput humeri*. But there are no data on the precise bundle compression points by hand abduction and shoulder lowering positions.

Aim, material and methods. The goal of the study was to determine the changes of arterial blood flow and artery diameter in the costoclavicular and axillar zones in different arm abduction positions. The task of the study was the determination of the main compression points of axillar artery below the clavicle during the typical hand abduction and arm extension positions during the surgery and anaesthesia. Increase of arterial peak systolic flow velocity and the change of artery diameter were measured in 45, 90, 120, 150 and 180 degree arm abduction. Arterial peak systolic flow velocity and the artery diameter were determined in four potential axillary artery compression points: infraclaviculary, in the subcoracoid channel, in the *caput humeri* point and in the *fossa axillaris*. The measurements were made with the arm in horizontal position or with arm in 30° extension position with the lowering of the shoulder. 37 patients were included in the study.

Results. The arm abduction from 45° to 150° caused significant arterial peak systolic flow velocity increase in the points of *humerus* and *axilla* with the arm in horizontal position and with arm in 30° extension position with the lowering of the shoulder. The diameter of the artery decreased significantly in the points of *humerus* and *pectoralis* with the arm in horizontal position and in the point of *humerus* with the arm in 30° extension. Arm extension at 30° leads to a statistically reliable artery diameter and arterial peak systolic flow velocity decrease in the point of *humerus* for the arm in 150° abduction. The arm extension of 30° caused a significant patient comfort decrease in all tested arm abduction positions from 45° to 150° comparing to the horizontal plane.

Conclusions

1. The present study demonstrated the significant arterial peak systolic velocity increase in the compression points at humerus and axilla level as a result of arm abduction from 45° to 150° with shoulder in horizontal and depressed positions during anaesthesia and surgery.
2. The decrease of artery diameter in the points of *humerus* and *pectoralis* with 150° abduction of the arm in horizontal plane and in the point of *humerus* with the arm in 30° extension also showed the compression points which can cause nerve damage.
3. Arm 150° abduction with 30° extension demonstrated significant arterial peak systolic velocity increase and decrease of artery diameter in the compression point at the head of *humerus*.

4. The arm extension caused significant patient comfort decline in arm abduction and extension compared with horizontal plane.
5. To prevent the risk of postoperative neuropathy, hand position exceeding 150° abduction and / or 30° arm extension must be avoided during the surgery.

Literatūra

1. Aralasmak A., Karaali K., Cevikol C., et al. MR imaging findings in brachial plexopathy with thoracic outlet syndrome // AJNR Am J Neuroradiol, 2010 Mar; 31(3): 410–417. Epub 2009 Oct 8.
2. Cheney F. W. The American Society of Anesthesiologists. Closed Claims Project. What have we learned, how has it affected practice, and how will it affect practice in the future? // Anesthesiology, 1999; 91: 552–556.
3. Drizenko A., Scherpereel Ph. Manuel des positions opératoires en anésthesie. – Pradel, 1997. – Pp. 20–23.
4. Gillard J., Pérez-Cousin M., Hachulla E., et al. Diagnosing thoracic outlet syndrome: contribution of provocative tests, ultrasonography, electrophysiology, and helical computed tomography in 48 patients // Joint Bone Spine, 2001 Oct; 68(5): 416–424.
5. Keats A. S. The closed claims study // Anesthesiology, 1990; 73: 199–201.
6. Cheney F. W., Domino K. B., Caplan R. A., et al. Nerve injury associated with anaesthesia // Anesthesiology, 1999; 90: 1062–1069.
7. Kim S. S., Cheong S. H., Lee W. J., et al. Inter-arm arterial pressure difference caused by prone position in the thoracic outlet syndrome patient. A case report // Korean J Anesthesiol, 2010 Jan; 58(1): 91–94. Epub 2010 Jan 31.
8. Matsumura J. S., Rilling W. S., Pearce W. H., et al. Helical computed tomography of the normal thoracic outlet // J Vasc Surg, 1997 Nov; 26(5): 776–783.
9. Parks B. J. Postoperative neuropathies // Surgery, 1973; 71: 348–357.
10. Britt B. A., Gordon R. A. Peripheral nerve injuries associated with anesthesia // Can Anaesth Soc J, 1964; 11: 514–524.
11. Rayan G. M., Jensen C. Thoracic outlet syndrome: provocative examination maneuvers in a typical population // J Shoulder Elbow Surg, 1995 Mar–Apr; 4(2): 113–117.
12. Remy-Jardin M., Doyen J., Remy J., et al. Functional anatomy of the thoracic outlet: evaluation with spiral CT // Radiology, 1997 Dec; 205(3): 843–851.
13. Rydevik B., Lundborg G., Bagge U. Effects of graded compression on intraneural blood blow. An in vivo study on rabbit tibial nerve // J Hand Surg Am, 1981 Jan; 6(1): 3–12.
14. Samii K. Anesthésie Réanimation Chirurgicale. – 2nd ed. – Médecine–Sciences Flammarion, 1995. – Pp. 492–500.
15. Stapleton C., Herrington L., George K. Sonographic evaluation of the axillary artery during simulated overhead throwing arm positions // Phys Ther Sport, 2008 Aug; 9(3): 126–135. Epub 2008 Jul 26.
16. Stapleton C., Herrington L., George K. Sonographic evaluation of the subclavian artery during thoracic outlet syndrome shoulder manoeuvres // Man Ther, 2009 Feb; 14(1): 19–27. Epub 2007 Oct 24.
17. Vasiļevskis E., Vanags I. Ierīce augšējās ekstremitātes operācijām. – Latvijas Republikas Patentu valde, 20.10.2004. Patents LV 13204 B.
18. Vasiļevskis E., Vasiļevskis L. Ierīce lokoreģionālai anestēzijai. – Latvijas Republikas Patentu valde, 20.10.2004. Patents LV 13224 B. Pieteikuma datums: 09.07.2004.
19. Vasilevskis E. Device for locoregional anesthesia. World Intellectual Property Organization, 19. January 2006, International Publication Number WO 2006/006836 A1, International Patent Classification: A61G 13/12, A61M 5/52, International Application Number: PCT/LV2005/000002, International Filing Date: 8 March 2005 Priority Data: P-04-76, 9.07.2004. LV.
20. Vasiļevskis E. Ierīce lokoreģionālai anestēzijai. – Latvijas Republikas Patentu valde, 20.10.2006. Patents LV 13375 B. Pieteikuma datums: 23.08.2005.
21. Vasiļevskis E., Ramanis M. Ierīce lokoreģionālajai anestēzijai. – Latvijas Republikas Patentu valde, 20.05.2007. Patents LV 13563 A. Pieteikuma datums: 22.11.2006.
22. Vasiļevskis E., Ramanis M., Eglītis A. Ierīce lokoreģionālajai anestēzijai. – Latvijas Republikas Patentu valde, 20.12.2007. Patents LV 13652 B. Pieteikuma datums: 21.09.2007.
23. Vasilevskis E., Radzina M., Miscuks A., et al. Blood flow changes in subclavian and axillary artery during hyperabduction of the arm in normal and elevated schoulder positions. Poster presentation, NYSORA World congress, Dubai 7–12. III 2010.
24. Warner M. A., Warner M. E., Martin J. T. Ulnar neuropathy. Incidence, outcome, and risk factors in sedated or anesthetized patients // Anesthesiology, 1994; 81: 1332–1340.

Metode ātrai elastīgu cilvēka aortas saknes modeļu radīšanai

Mārtiņš Kalējs [1,2,3], *Pēteris Stradiņš* [2,3,4], *Romans Lācis* [2,4], *Ludwig Karl von Segesser* [5]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, Latvija*
[2] *VSIA Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Kardioloģijas centrs, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Augusta Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūts, Latvija*
[4] *Rīgas Stradiņa universitāte, Ķirurģijas katedra, Latvija*
[5] *Vo kantona centrālā universitātes slimnīca, Sirds un asinsvadu ķirurģijas nodaļa, Lozanna, Šveice*

Kopsavilkums

Apmācībai pareizi implantēt vārstuļu stentprotēzes, kā arī šo ierīču testēšanai *in vitro* nepieciešami dabiska izmēra elastīgi aortas saknes modeļi. To izgatavošanai līdz šim izmantotā veidņu metode ir dārga, ļoti sarežģīta, laikietilpīga un ietver vairākus etapus.

Mēs izveidojām precīzu trīsdimensiju cilvēka aortas saknes datormodeli, izmantojot jau agrāk publicētus anatomiskos un ģeometriskos datus, un izdrukājām šo modeli, izmantojot pilnīgi jaunu trīsdimensiju (3D) drukas ierīci, kuru izveidojis *Fab@Home* projekts. Kā materiālu 3D drukai izmantojām saimniecības silikonu un pēc tam pārklājām jau gatavo modeli vienu vai divas reizes ar dispersijas silikonu. Lai izvērtētu modeļa izgatavošanas precizitāti, salīdzinājām beigu produkta izmērus ar datormodeļa izmēriem. Modeļa elasticitāte tika noteikta un salīdzināta ar neapstrādātas cūkas aortas saknes elasticitāti.

Kopējais 3D drukas laiks bija 3 h un 20 min. Izmēru atšķirība gatavajam modelim un datormodelim bija < 3% X un Y asu virzienos un 4,1% pa Z asi. Ar dispersijas silikonu nepārklātā modeļa elasticitāte radiālā virzienā spiediena 80–100 mmHg gadījumā ievērojami atšķiras ($p < 0,001$) no natīvajiem aortas audiem: rādiusa izmaiņas silikona modelim – 16,39%, natīvajiem audiem – 23,54%. Neapstrādātie modeļi bija pārāk neizturīgi, lai veiktu elasticitātes testus visā fizioloģiskajā spiediena diapazonā. Pārklāšanai ar dispersijas silikonu vienu vai divas reizes bija nepieciešama attiecīgi papildu viena vai divas dienas. Jau vienu reizi pārklātam modelim elastība radiālā virzienā samazinājās līdz 3,12% pie spiediena 80–100 mmHg, ievērojami pieaugot tā izturībai.

Ātra dabiska izmēra elastīgu 3D modeļu izveide ar *Fab@Home* trīsdimensiju printeri vienā etapā ir iespējama, un tā ir daudz vienkāršāka un lētāka salīdzinājumā ar agrākajām veidņu metodēm.

Atslēgvārdi: aortas sakne, 3D druka, anatomiskie modeļi, transkatetra vārstuļu protēzes.

Ievads

Attīstoties diagnostikas metodēm, kuras spēj izveidot cilvēka ķermeņa daļu trīsdimensiju virtuālas rekonstrukcijas no multiplu šķērsgriezuma attēlu kopnes, 3D vizualizācijas metodes ir ļoti strauji ienākušas klīniskajā medicīnā. Tās tiek lietotas ne tikai diagnostikā, bet arī invazīvu procedūru plānošanai radioloģijā, neiroķirurģijā, sejas un žokļa ķirurģijā u. c. [1–3]. Šīs specialitātes bija pionieri, taču pavisam drīz 3D vizualizācijas priekšrocības novērtēja un pieņēma arī daudzās citās medicīnas jomās, ieskaitot kardioloģiju un sirds ķirurģiju, kur to lieto diagnostikā, operāciju plānošanā un apmācībā [4–7].

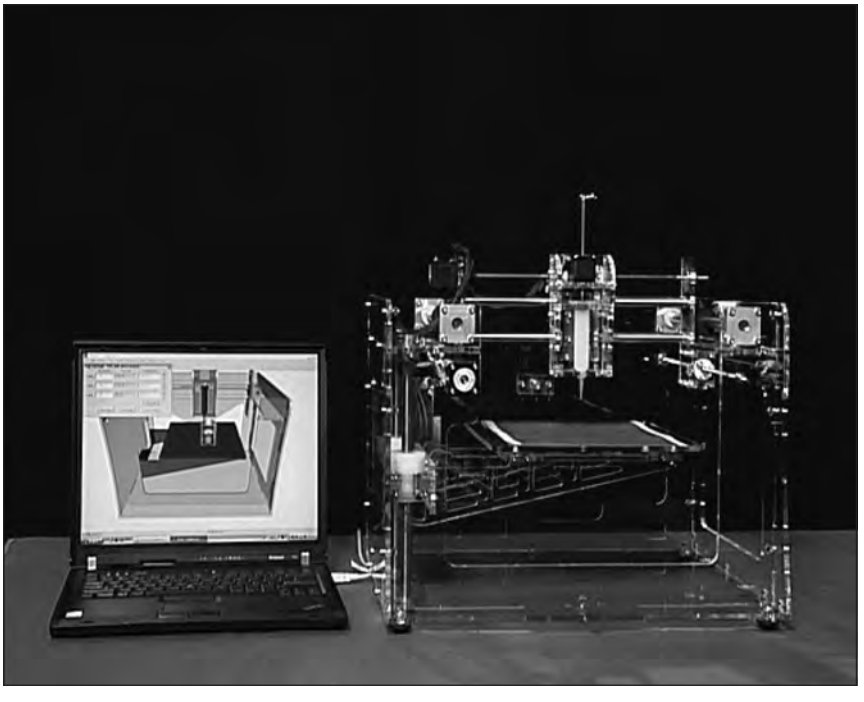
Salīdzinoši nesen, samazinoties 3D drukas iekārtu cenām un pieaugot to vispārējai pieejamībai un popularitātei, virtuālais 3D ekrāna attēls materializējās reālajā pasaulē kā rigīds attiecīgā orgāna vai ķermeņa daļas modelis [8–11]. Taustāma modeļa esamība palielina realitātes izjūtu, atvieglo 3D anatomisko struktūru atpazīšanu un uztveri [10], tādējādi uzlabojot speciālistu klīnisko sniegumu [9]. Sirds un asinsvadu ķirurģijā, īpaši ņemot vērā straujo transkatetra procedūru attīstību [12], pieaug nepieciešamība pēc elastīgiem, dobiem modeļiem, piemēram, aortas saknes modeļa transkatetra vārstuļu protēžu implantācijas apmācībai un jaunu protēžu testēšanai.

Ir vairākas metodes dobu, elastīgu modeļu radīšanai, bet visas tās ir sarežģītas, ļoti laikietilpīgas un ietver vairākus etapus. Visdetalizētākos un precīzākos elastīgos modeļus var iegūt, kombinējot 3D druku veidņu radīšanai un turpmākajos etapos izmantojot standarta silikona liešanas metodi [5, 13].

Nesen ir parādījusies jauna tipa 3D drukas iekārta, kuru ir radījis *Fab@Home* projekts (sk. 1. att.), kas, cik mums zināms, ir vienīgā, kas kā drukāšanas materiālu var izmantot jebkuru viskozu substanci, arī silikonu.

1. attēls. *Fab@Home* 3D drukas iekārta pievienota pie klēpjdatora, uz kura tiek darbināta *Fab@Home V_0.21* programmatūra.

The Fab@Home 3D printer connected to a laptop running Fab@Home V_0.21 software.



Darba mērķis

Radīt metodi, ar kuru iespējams izveidot dobu, elastīgu trīsdimensiju aortas saknes modeli viena etapa procedūrā, kas būtu vienkārša, ātra un ekonomiski izdevīga.

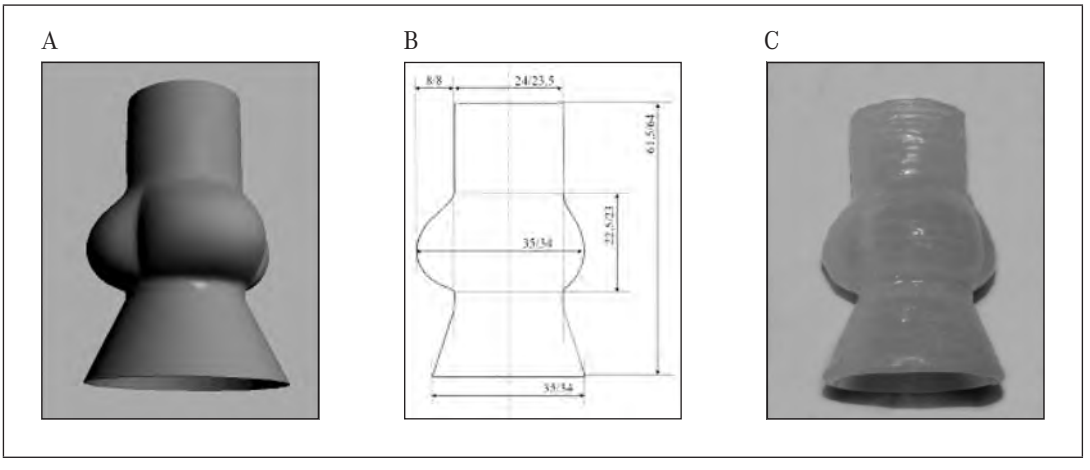
Materiāls un metodes

Mēs lietojām *Solidworks 2008 SE* datorprogrammu (*SolidWorks Corporation, Concord, MA*, ASV), lai izveidotu precīzu trīsdimensiju cilvēka aortas saknes datormodeli, izmantojot jau agrāk publicētus anatomiskos un ģeometriskos datus [14, 15]. Atbilstošie izmēri, kuri tika izmantoti 3D modeļa radīšanai, redzami 2. B attēlā. Valsalvas sinusu ģeometrija tika modelēta, daļēji vadoties pēc *Reul* un kolēģu datiem [15], un to modelēšanai horizontālā plaknē tika izmantota ģeometriska figūra – epitrohoīds. Epitrohoīds

ir noslēgta līnija, kuru uzzīmējis punkts, kas atrodas riņķa līnijas ar rādiusu r iekšpusē, kura savukārt ripo pa fiksētas riņķa līnijas ar rādiusu R ārpusi, punkts atrodas attālumā d no ārējās riņķa līnijas centra (epitrohoīda definīcija no www.wikipedia.org). Sinusi tika modelēti kā epitrohoīds ar R = 13,2 mm, r = 4,4 mm un d = 2,8 mm (sk. 3. att.). Jāatzīmē, ka, lai iegūtu trīs sinusus, R ir jāatbilst 3r. Atbilstošās epitrohoīda X, Y koordinātes tika izrēķinātas *Microsoft Excel* datorprogrammā, izmantojot vienādojumu, kas redzams 3. attēlā. Aprēķinātie punkti tika saglabāti *ASCII* teksta failā kā X, Y, Z koordinātes un importēti *Solidworks* datorprogrammā.

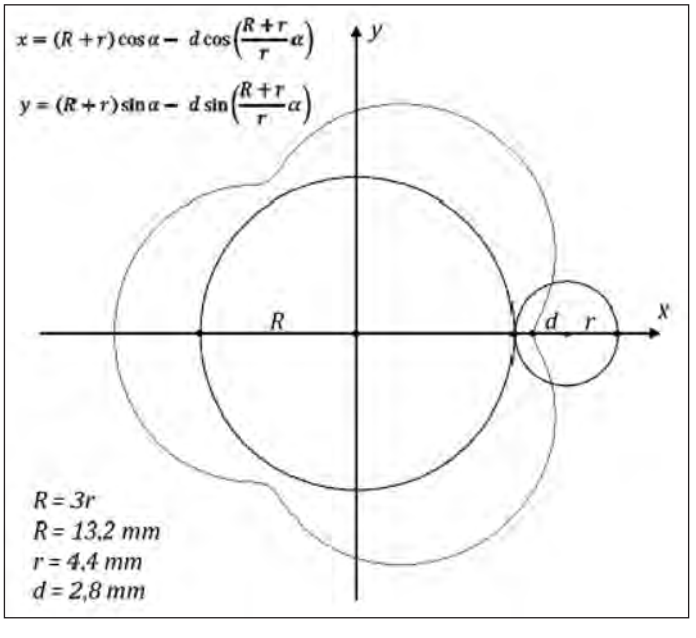
2. attēls. A: aortas saknes datormodelis *Solidworks 2008 SE* programmā; B: datormodeļa izmēri milimetros salīdzinājumā ar silikona modeļa izmēriem (aiz šķērssvītras); C: beigu produkts – elastīgs, dabiska izmēra aortas saknes modelis no silikona (divreiz pārklāts).

A: view of the computer (CAD) model of the aortic root in Solidworks 2008 SE software; B: dimensions in millimeters of the CAD design compared to the dimensions of final product (after slash); C: view of the final product – a flexible life-size aortic root model made in silicone (covered two times).



3. attēls. Epitrohoīds, kas tika izmantots Valsalvas sinusu modelēšanai kopā ar epitrohoīda līknes vienādojumu un izmantotajiem izmēriem.

The epitrochoid used to model the geometry of the sinuses of Valsalva along with the parametric equations for an epitrochoid and the respective dimensions used.



Izveidotā datormodeļa 3D ģeometrija tika saglabāta STL formātā (*Stereolithography*) un izdrukāta, izmantojot atvērtu 3D drukas platformu, kuru izstrādā *Fab@Home* projekts (http://fabathome.org/) un izplata *Koba Industries* (*Albuquerque, NM*, ASV). Šīs iekārtas galvenās komponentes ir drukāšanas galva, kuru veido visparastākā šļirce ar uzgali-sprauslu, ko pārvieto vairāki elektromotori. Drukāšanai mēs izmantojām uzgali ar iekšējo diametru 0,84 mm. Drukāšanas iekārta darba gatavībā ir redzama 1. attēlā. Kā izejmateriālu drukāšanai izmantojām parastu puscaurspīdīgu saimniecības (sanitāro) silikonu (*Forbo international, Schoenenwerd*, Šveice), kura žūšanas ilgums ir aptuveni 4 h. Dažus modeļus mēs sekojoši pārklājām ar dispersijas silikonu (*Nusil Technology, Carpinteria, CA*, ASV) ar iegremdēšanas metodi vienu vai divas reizes, atļaujot iepriekšējam slānim pilnībā nožūt vismaz 16 h pirms atkārtotas pārklāšanas.

Mēs salīdzinājām modeļu elastīgās īpašības ar neapstrādātas cūkas aortas saknes audu elastīgumu, kas iegūta 6 h laikā pēc dzīvnieka nāves. Pārbaudi veicām, izmantojot oklūzijas sūkni, lai panāktu vēlamo spiedienu gatavajos modeļos, aprīkotos ar trim sonomikrometrijas zondēm (*Sonometrics*, Londona, Kanāda), piestiprinātām pie modeļu ārējās virsmas komisūru līmenī. Iegūto datu matemātiskā analīze tika veikta *off-line* ar programmu pakotni *Sonosoft 3.1.3* (*Sonometrics*, Londona, Kanāda). Izmantojām Stjūdenta t-testu vidējo vērtību salīdzināšanai un izvēlējāmies p vērtību zem 0,05 kā slieksni statistiskajam nozīmīgumam. Lai izvērtētu modeļu radiālā virziena elastīgumu, salīdzinājām apļa, kas apvilkts ap trīsstūri, ko veido trīs sonomikrometrijas zondes, rādiusu un laukumu četru dažādu spiedienu gadījumā: 0, 80–100, 100–150 un 200–240 mmHg. Līdzīgi tika pārbaudītas cūkas aortas saknes elastīgās īpašības.

Rezultāti

Dabiska izmēra aortas saknes kopējais drukāšanas laiks bija 3 h un 20 min. Pārklāšana ar dispersijas silikonu tika veikta 1 vai 2 reizes un attiecīgi ilga vienu vai divas papildu dienas; 2. C attēlā ir redzams pabeigts modelis pēc divkārtējas pārklāšanas ar dispersijas silikonu.

Pabeigta, bet nepārklāta silikona modeļa izmēri salīdzinājumā ar datormodeļa izmēriem ir redzami 2. B attēlā. Maksimālā drukāšanas kļūda X, Y asu virzienā bija 2,94% un Z ass virzienā – 4,07% (detalizētāki rezultāti – 2. B attēlā). Izdrukātā objekta virsma nebija ideāli gluda, ar vizualizējamu kārtainu struktūras uzbūvi.

Lai novērtētu izveidotā modeļa derīgumu realitātei pietuvinātiem testiem mākslīgās cirkulācijas sistēmās, veicām vairākas pārbaudes, lai noteiktu šo modeļu elastību radiālā virzienā. Iegūtos datus salīdzinājām ar natīvas cūkas aortas saknes sieniņas elastīgumu – rezultāti apkopoti 1. tabulā. Tabulā nav atspoguļoti elastības dati nepārklātajiem modeļiem spiedienam, kas pārsniedz 80–100 mmHg, jo augstāka spiediena gadījumā šajos modeļos radās mehāniski bojājumi. Spriežot pēc apvilktās riņķa līnijas rādiusa pieauguma līdz 16,39% nepārklātiem modeļiem un līdz 23,54% natīvajiem aortas saknes audiem 80–100 mmHg spiediena gadījumā, silikona modeļu radiālā elastība ievērojami ($p < 0,001$) atšķiras no cūkas aortas saknes, taču joprojām salīdzināma. Diemžēl nepārklātajiem modeļiem nav pietiekamas mehāniskās izturības, lai izturētu pārbaudes visā fizioloģisko spiedienu diapazonā, kāds ir vērojams aortas saknē. Abi pārklātie modeļi ir salīdzinoši daudz rigīdāki nekā nepārklātie. Pat viena pārklāšanas reize samazina elastību līdz 3,25%, ja spiediens ir 80–100 mmHg. Modelis kļūst gandrīz pilnībā rigīds pēc otrreizējas pārklāšanas ar dispersijas silikonu, un tā rādiuss pieaug tikai par 3,12%, palielinot spiedienu no 0 līdz 200 mmHg un vairāk.

1. tabula. Silikona modeļu elastība radiālā virzienā, vērtējot pēc riņķa līnijas rādiusa, kas apvilkta ap zondēm, un laukuma izmaiņām dažādu spiedienu gadījumā. Salīdzinājumam natīvas cūkas aortas saknes audu elastīgums radiālā virzienā (vidējās vērtības ± SD no trim mērījumiem).

Radial compliance of the silicone mockups compared to a native porcine aortic root by changes in cross-sectional radius of the circle circumscribed around the probes at various pressure levels (mean values ± SD of three measurements).

Salīdzināmie objekti	Spiediens, mmHg	Apvilktā riņķa rādiuss, mm	Apvilktā riņķa laukums, mm^2	Rādiuss, % no R pie P = 0 mmHg
Natīva cūkas aortas sakne	0–5	11,64 ± 0,10	425,32 ± 7,94	100,00
	80–100	14,38 ± 0,01	649,77 ± 0,78	123,54
	100–150	15,40 ± 0,13	745,10 ± 12,80	132,30
	200-240	16,30 ± 0,23	835,06 ± 23,68	140,03
Nepārklāts silikona modelis*	0	20,32 ± 0,04	1297,17 ± 4,59	100,00
	80–100	23,65 ± 0,05	1757,23 ± 6,21	116,39
Vienreiz pārklāts silikona modelis*	0	20,99 ± 0,00	1384,14 ± 0,48	100,00
	80–100	21,67 ± 0,04	1475,56 ± 5,22	103,25
	100–150	22,05 ± 0,00	1527,84 ± 1,30	105,06
	200–240	22,47 ± 0,12	1586,20 ± 17,09	107,04
Divreiz pārklāts silikona modelis*	0	21,21 ± 0,00	1413,07 ± 0,60	100,00
	80–100	21,04 ± 0,02	1390,48 ± 2,39	99,20
	100–150	21,17 ± 0,03	1408,40 ± 3,76	99,83
	200–240	21,87 ± 0,25	1502,60 ± 33,91	103,12

* Absolūtie skaitļi neatbilst reālajām modeļu dimensijām, kļūdas iemesls ir ultraskaņas lēnāka pārvade silikonā.

Diskusija

Līdz šim, lai radītu elastīgu anatomisko modeli, vienīgā iespēja bija izmantot veidņu metodi, kura ir sarežģīta un ļoti laikietilpīga. Vēl sarežģītāk ir radīt dobu elastīgu modeli, tā radīšanai ir nepieciešamas divas veidnes – ārējā un iekšējā, kura būtu viegli salaužama vai izkausējama. Mēs nodemonstrējām, ka, izmantojot jauna tipa *Fab@Home* 3D drukas iekārtu, dobus, elastīgus, dabiska izmēra anatomiskos modeļus ir iespējams radīt ļoti ātri un vienkārši. Salīdzinājumam – nesen publicētā rakstā *Sulaiman* un kolēģi [13] apraksta metodi anatomisko modeļu, kas ir līdzīgi mūsējam, radīšanai, lietojot ar 3D printeri izdrukātas cietas veidnes – viņu metodes gadījumā bija nepieciešamas piecas dienas no datormodeļa līdz gatavam silikona objektam. Metode, ko lietojam mēs, samazina ražošanas laiku no vairākām dienām līdz dažām stundām.

Pašreizējā attīstības stadijā un izpildījumā *Fab@Home* sistēmai ir savas robežas būvējamo objektu precizitātē un detalizētībā, kas daļēji izriet no pašas iekārtas pamatpostulāta – izmantot jebkuru viskozu materiālu kā izejvielu drukāšanai. Ir neiespējami pilnībā kontrolēt caur uzgali-sprauslu izvadīto šķidro substanci, pirms tā izžūst un sacietē. Vienīgā iespēja, kā pašlaik palielināt drukas precizitāti, ir izmantot sprauslu ar vismazāko iespējamo iekšējo diametru, ko pievienot drukāšanas galvas šļircei, kura deponētu silikonu kā ļoti smalkus pavedienus, tādējādi mazinot tā aizplūšanu nevēlamā virzienā. Taču ļoti šauras

sprauslas lietošana ne tikai palielinātu produkta precizitāti, bet arī ievērojami pagarinātu procedūras laiku. Ir nepieciešams kompromiss – mūsu lietotā sistēma pieļauj aptuveni 0,8 mm izšķirtspēju pa X, Y asi un ap 0,5 mm pa Z asi ar 0,84 mm sprauslas iekšējo diametru. Vēl viens faktors, kas ietekmē drukas precizitāti, ir silikona sarukšana žūstot. Šo problēmu var viegli atrisināt, lietojot augstākas kvalitātes industriālu silikonu ar sarukšanas koeficientu tuvu nullei vai arī ar precīzi zināmu sarukšanas koeficientu.

Mums neizdevās pielāgot modeļu mehāniskās īpašības natīvajiem aortas audiem ar to silikonu, kas mums bija pieejams. Taču, zinot milzīgo dažāda veida silikonu piedāvājumu, šim jautājumam nevajadzētu radīt problēmas turpmākos projektos. Visticamāk, ka nāktos strādāt ar diviem vai trim silikona veidiem, lai, tos kombinējot, varētu modelēt jebkuru fizioloģisku vai patoloģisku aortas sieniņas stāvokli.

Secinājumi

Elastīgu, dobu, dabiska izmēra anatomisku modeļu radīšana ar jaunu *Fab@Home* 3D drukas iekārtu ir iespējama kā viena etapa procedūra, tā ir ievērojami ātrāka par iepriekšējām veidņu liešanas metodēm, relatīvi vienkārša un ar tehniskā nodrošinājuma cenu, mazāku par 3 000 LVL, arī relatīvi lēta. Šai ražošanas sistēmai ir pieņemama kļūda < 3% pa horizontālo un 4,1% pa vertikālo asi. Parastais saimniecības silikons var tikt izmantots elastīgu anatomisko modeļu radīšanai apmācībai un treniņu mērķiem, bet tam nav pietiekamas mehāniskās izturības augsta spiediena testiem, kuru var palielināt, pārklājot modeli ar dispersijas silikonu. Elastīguma trūkums mūsu pašreizējā modeļu izpildījumā varētu aptuveni atbilst un atdarināt rigīdākās aortas sieniņas vecāka gadagājuma cilvēkiem, kuri ir galvenā mērķa populācija transkatetra vārstuļu implantācijas procedūrām. Mēs esam veiksmīgi uzsākuši lietot šāda tipa modeļus *in vitro* transkatetru vārstuļu testos, integrējot tos mākslīgās cirkulācijas sistēmās.

Pateicība

Darbu atbalstīja Valsts Pētījumu programmas "Jaunu profilakses, ārstniecības, diagnostikas līdzekļu un metožu, biomedicīnas tehnoloģiju izstrāde sabiedrības veselības uzlabošanai" 2010.–2013. gada apakšprojekts "Biomateriālu pētījumi kardiovaskulāro slimību ārstēšanā" un Eiropas Sociālā fonda projekts ar līguma Nr. 2009/0221/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/074.

A Method for Rapid Prototyping of Human Aortic Root Models

Abstract

Adequate *in vitro* training in valved stents' deployment as well as testing of these devices requires compliant real-size models of the human aortic root. The casting methods utilized up to now are multi-step, time consuming and complicated. We pursued a goal of building a flexible 3D model in a single-step procedure. We created a precise 3D CAD model of a human aortic root using previously published anatomical and geometrical data and printed it using a novel rapid prototyping system developed by the Fab@Home project. As the material for 3D fabrication we used common household silicone and afterwards dip-coated several models with dispersion silicone one or two times. To assess the production precision we compared the size of the final product with the CAD model. Compliance of the models was measured and compared with native porcine aortic root. Total fabrication time was 3 h and 20 min. Dip-coating one or two times with dispersion silicone if applied took one or two extra days, respectively. The error in dimensions of non-coated aortic root model compared to the CAD design was –3.0% along X and Y-axes and 4.1% along Z-axis. Compliance of a non-coated model as judged by the changes of radius values in the radial direction by 16.39% is significantly different ($p = 0.001$) from native aortic tissue, which is 23.54% at the pressure of 80–100 mmHg. Rapid prototyping of compliant, life-size anatomical models with the Fab@Home 3D printer is feasible – it is very quick compared to previous casting methods.

Literatūra

1. Gering D. T., Nabavi A., Kikinis R., et al. An integrated visualization system for surgical planning and guidance using image fusion and an open MR // J Magn Reson Imaging, 2001; 13: 967–975.
2. Mah D., Chen C. C. Image guidance in radiation oncology treatment planning: the role of imaging technologies on the planning process // Semin Nucl Med, 2008; 38: 114–118.
3. Stadie A. T., Kockro R. A., Reisch R., et al. Virtual reality system for planning minimally invasive neurosurgery. Technical note // J Neurosurg, 2008; 108: 382–394.
4. Gasparovic H., Rybicki F. J., Millstine J., et al. Three dimensional computed tomographic imaging in planning the surgical approach for redo cardiac surgery after coronary revascularization // Eur J Cardiothorac Surg, 2005; 28: 244–249.
5. Lermusiaux P., Leroux C., Tasse J. C., et al. Aortic aneurysm: construction of a life-size model by rapid prototyping // Ann Vasc Surg, 2001; 15: 131–135.
6. Sra J., Narayan G., Krum D., et al. Computed tomography-fluoroscopy image integration-guided catheter ablation of arterial fibrillation // J Cardiovasc Electrophysiol, 2007; 18: 409–414.
7. Olson C. W., Lange D., Chan J. K., et al. 3D heart: a new visual training method for electrocardiographic analysis // J Electrocardiol, 2007; 40: 457.e1–7.
8. Greil G. F., Wolf I., Kuettner A., et al. Stereolithographic reproduction of complex cardiac morphology based on high spatial resolution imaging // Clin Res Cardiol, 2007; 96: 176–185.
9. Voruganti A., Mayoral R., Jacobs S., et al. Surgical cartographic navigation system for endoscopic bypass grafting // Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2007; 2007: 1467–1470.
10. Kelley D. J., Farhoud M., Meyerand M. E., et al. Creating physical 3D stereolithograph models of brain and skull // PLoS ONE, 2007; 2: e1119.
11. Mottl-Link S., Hübler M., Kühne T., et al. Physical models aiding in complex congenital heart surgery // Ann Thorac Surg, 2008; 86: 273–277.
12. Vahanian A., Alfieri O. R., Al-Attar N., et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // Eur J Cardiothorac Surg, 2008; 34: 1–8.
13. Sulaiman A., Boussel L., Taconnet F., et al. In vitro non-rigid life-size model of aortic arch aneurysm for endovascular prosthesis assessment // Eur J Cardiothorac Surg, 2008; 33: 53–57.
14. De Hart J., Peters G. W., Schreurs P. J., Baaijens F. P. A three-dimensional computational analysis of fluid-structure interaction in the aortic valve // J Biomech, 2003; 36: 103–112.
15. Reul H., Vahlbruch A., Giersiepen M., et al. The geometry of the aortic root in health, at valve disease and after valve replacement // J Biomech, 1990; 23: 181–191.

Tradicionālo sirds vārstuļu bioprotēžu un stentprotēžu karkasu deformējamības salīdzinājums

Mārtiņš Kalējs [1,2,3], Pēteris Stradiņš [2,3,4], Romans Lācis [2,4], Vladimirs Kasjanovs [4], Iveta Ozolanta [4], Philippe Abdel Sayed [5], Ludwig Karl von Segesser [5]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, Latvija*
[2] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Kardioloģijas centrs, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Augusta Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūts, Latvija*
[4] *Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija*
[5] *Vo kantona centrālā universitātes slimnīca, Sirds un asinsvadu ķirurģijas nodaļa, Lozanna, Šveice*

Kopsavilkums

Nav eksperimentāli apstiprinātu datu par to, kādām jābūt fiksējošo karkasu mehāniskajām īpašībām optimālu stentprotēžu radīšanai. Tādēļ, lai iegūtu šādu informāciju, noteicām fiksējošo karkasu mehāniskās īpašības divām bioprotēzēm ar zināmiem labiem attālajiem rezultātiem un salīdzinājām tās ar jaunākās paaudzes tradicionālajām bioprotēzēm un neapstrādātu cūkas aortas sakni vārstuļa līmenī.

Divas dažādu modeļu 1987. un 1988. gadā ražotas bioprotēzes salīdzinājām ar četru dažādu modeļu modernajām bioprotēzēm, ieskaitot vienu stentprotēzi. Visas protēzes tika pārbaudītas pie trim dažādiem transvalvulārā spiediena gradientiem, izmantojot trīs sonomikrometrijas zondes, kas tika fiksētas komisūru piestiprināšanas vietās. Vidējās rādiusa (R) vērtības protēzēm un aortas saknei tika aprēķinātas no 2 400 starpzonžu distanču mērījumiem.

Rādiuss diastolē aortas saknei un protēzēm tika aprēķināts pie transvalvulārā spiediena gradienta 70–90 mmHg, sistolē – aortai pie 120–140 mmHg, protēzēm – pie 0–10 mmHg. Natīvās cūkas aortas saknes R sistolē pieauga par 7,09 ± 2,2%, salīdzinot ar diastoli, *Edwards CES* stents izmainījās par – 8,7%, pārējo protēžu karkasiem tika konstatētas šādas R izmaiņas: *Medtronic Intact* – 3,87%, *Hancock II* – 2,85%, *Sorin Soprano* – 2,99%, *ATS 3F Enable* – 3% un *StJude Epic* – 1,18%.

Pētījums parādīja, ka agrīnās paaudzes bioprotēzes ir ar padevīgākiem fiksējošajiem stentiem salīdzinājumā ar modernajām protēzēm. To īpašības ir salīdzināmas un pat pārsniedz natīvās aortas saknes deformējamības rādītājus. Vadoties pēc iegūtajiem rezultātiem, rekomendējamā bioprotēžu fiksējošā karkasa padevīgumam radiālā virzienā jābūt pietuvinātam 6,3 ± 3,4%. Fiksējošo karkasu rigiditāte, kas salīdzinājumā ar padevīgu stentu palielina mehānisko spriegumu protēžu lapiņās, rada bažas par jau esošo moderno bioprotēžu un stentprotēžu ilgmūžību.

Atslēgvārdi: sirds vārstuļu protēzes, bioprotēzes, vārstuļu stentprotēzes, vārstuļu mehāniskās īpašības.

Ievads

Pirmās paaudzes bioprotēzes tika izgatavotas no augsta spiediena apstākļos fiksētām cūkas aortas vārstuļu lapiņām, kas tika iestiprinātas pilnībā rigīdos stentos – karkasos. Šāda tipa protēzes agrīni bojājās – bieži tika novēroti lapiņu plīsumi tuvu to piestiprināšanās vietai pie karkasa [1]. Negatīvo rezultātu dēļ bioprotēžu dizains tika izmainīts un tapa bioprotēžu 2. paaudze ar padevīgiem fiksējošajiem karkasiem un citos apstākļos fiksētām vārstuļu lapiņām [1]. Veicot datormodelēšanas eksperimentus, *Christie* un kolēģi [2] secināja, ka elastīga karkasa priekšrocības izpaužas spējā daļu no mehāniskā sprieguma no vārstuļa lapiņām pārvadīt uz stentu, tam pildot amortizatora funkciju. Diemžēl vēl joprojām nav veikti korekti eksperimentāli pētījumi, lai pierādītu un izvērtētu stenta padevīguma pakāpes nozīmīgumu bioprotēžu ilgmūžības nodrošināšanai [1]. Taču ir zināmas vairākas 2. paaudzes bioprotēzes ar padevīgiem fiksējošajiem karkasiem un ļoti labiem attālajiem rezultātiem pat līdz 20 gadiem un vairāk pēc implantācijas, ieskaitot *Medtronic Intact, St. Jude Biocor* (*Epic*) un *Carpentier-Edwards* (CE) *Standard* [3–6].

Kaut arī katrs ķirurgs zina, ka visām modernajām standarta bioprotēzēm ir padevīgi fiksējošie stenti, nav pieejami publicēti dati par to, cik gan īsti deformējami tie ir. Šāda tipa informācija būtu ļoti svarīga inženieriem, kuri izstrādā jaunas bioprotēzes un transkatetra stentprotēzes. Loģiska pieeja šim jautājumam, iespējams, būtu kopēt dabu un pielāgot stentu īpašības aortas saknes radiālās stiepjamības īpašībām sinotubulārā savienojuma līmenī. Var pieņemt, ka tieši šādi ir rīkojušās medicīnas kompānijas, kuras ražo vārstuļu protēzes, taču drošu datu, kas to apstiprinātu, nav.

Darba mērķis

Noskaidrot mehāniskās īpašības – deformējamību radiālā virzienā, kurām jāatbilst standarta bioprotēžu un jauno transkatetra stentprotēžu fiksējošajiem karkasiem, nosakot divu bioprotēžu karkasu mehāniskās īpašības, kurām zināmi izcili attālie rezultāti. Pārbaudīt pašreiz tirgū esošo bioprotēžu stentu atbilstību šiem rādītājiem, kā arī šo rādītāju atbilstību dabīgajam etalonam – aortas saknes stiepjamībai vārstuļa fiksācijas līmenī.

Materiāls un metodes

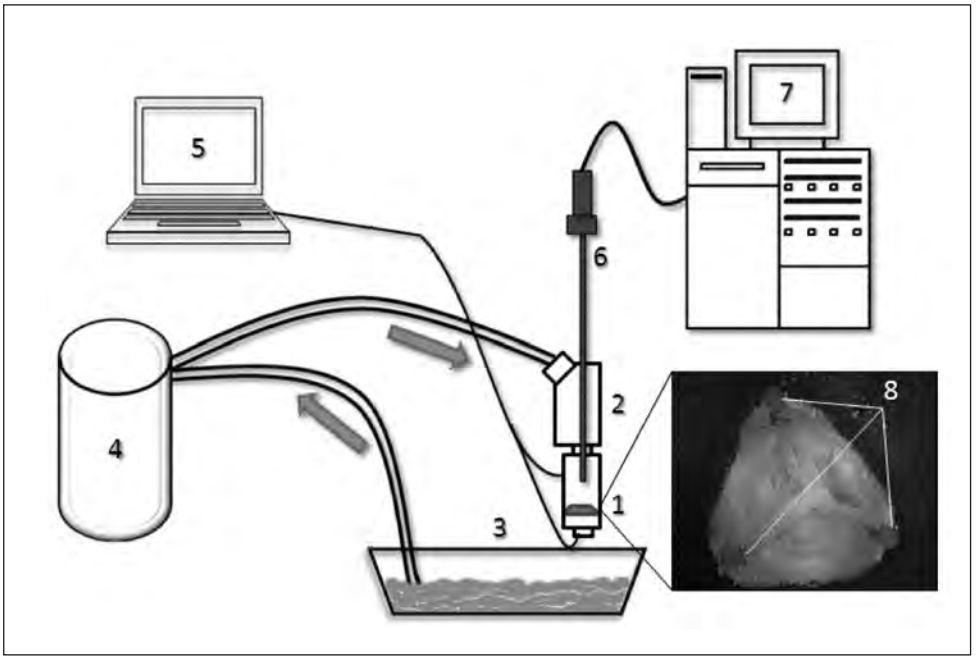
Stentu deformējamības pētījumiem tika izmantotas šādas bioprotēzes: *Medtronic Intact* (*Medtronic Blood Systems, Irvine, CA*, ASV), ražota 1988. gadā, un *CE Standard* (*American Edwards Laboratories, Irvine, CA*, ASV), ražota 1987. gadā. Abas bioprotēzes bija oriģinālajā iepakojumā un tika uzglabātas istabas temperatūrā. Tās tika salīdzinātas ar trīs dažādu modeļu modernajām tradicionālajām bioprotēzēm ar zināmiem labiem vidēja un ilgtermiņa rezultātiem [6–8]: *St. Jude Epic* (*St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN*, ASV), *Medtronic Hancock II* (*Medtronic Inc.*, Mineapole, MN, ASV), *Sorin Soprano* (*Sorin S.p.A.*, Milāna, Itālija) un *ATS* (*ATS Medical Inc.*, Mineapole, MN, ASV) stentprotēzi *Enable* ar nitinola stentu implantācijai aortālā pozīcijā vaļējā ceļā.

Visas protēzes tika pārbaudītas pie 3 dažādiem transvalvulārā spiediena gradientiem: 0–10 mmHg, 70–90 mmHg un 120–140 mmHg, izmantojot trīs TRX 2mm sonomikrometrijas zondes (*Sonometrics Corp.*, Londona, Ontario, Kanāda), kas tika fiksētas vārstuļu lapiņu komisūru piestiprināšanas vietās.

In vitro eksperiments tika veikts speciāli izveidotā testa sistēmā (sk. 1. att.). Lai izvērtētu dažādo protēžu karkasu mehāniskās īpašības, tika salīdzinātas ap trim sonomikrometrijas zondēm apvilktas riņķa līnijas rādiusa vērtības dinamikā, mainoties transvalvulārajam spiediena gradientam. Vidējās rādiusa vērtības (sk. 2. att.) tika aprēķinātas pēc trim mērījumiem no 2 400 starpzonžu distanču vērtībām, kas tika iegūtas ar frekvenci 626 Hz. Aprēķinos tika lietota formula R = abc/4S, kur a, b, c – attiecīgie starpzonžu attālumi un S – trīs zonžu izveidotā trīsstūra laukums, kas tika aprēķināts, izmantojot Hērona formulu.

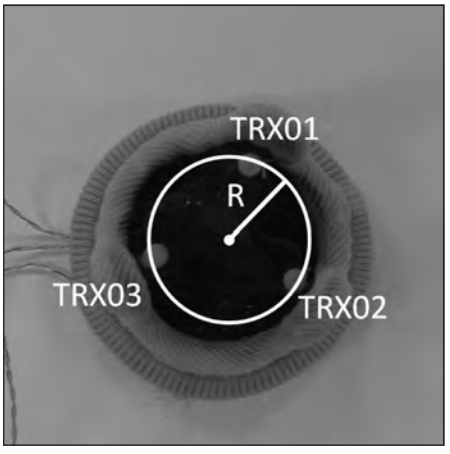
1. attēls. Pētījumā izmantotās testēšanas iekārtas shēma:
1 – protēzes fiksējošā kamera;
2 – kamera ar divām atverēm;
3 – konteiners ar istabas temperatūras 0,9% NaCl šķīdumu;
4 – oklūzijas sūknis;
5 – sistēma reālā laika spiediena fiksēšanai;
6 – endoskops;
7 – endoskopa "tornis";
8 – trīs sonomikrometra zondes, fiksētas komisūru līmenī.

A schematic representation of the test setup used in this experiment:
1 – valve-mounting chamber;
2 – chamber with two ports;
3 – water bath with 0.9% NaCl solution at room temperature;
4 – roller pump;
5 – system for real-time pressure recording;
6 – endoscope;
7 – endoscope "tower";
8 – three Sonometrics probes attached at the inner sides of stent posts.



2. attēls. Sonomikrometrijas zonžu izvietojums uz bioprotēzes un ap tām apvilktā riņķa līnija.

The localization of Sonometrics probes on a bioprosthesis and the circumference circumscribed around them.



Šie dati tika salīdzināti ar trīs cūku (51 ± 2 kg) aortas sakņu, kas tika iegūtas ne vēlāk kā 6 h pēc dzīvnieka nāves, mehāniskajām īpašībām sinotubulārā savienojuma līmenī. Testa metodika bija līdzīga – trīs sonomikrometrijas zondes tika piefiksētas pie aortas sienas komisūru līmenī un aortas sakne tika iemontēta testa sistēmā. Procentuālās rādiusa pārmaiņas tika noteiktas katrai atsevišķajai aortai un no šīm vērtībām tika aprēķināta vidējā deformējamība ± standartnovirze. Papildus tika lietota *Philips BV Pulsera* mobilā rentgeniekārta (*Philips Medical Systems, Best*, Holande), lai pārbaudītu divu vecāko bioprotēžu stentu integritāti.

Rezultāti

Rezultāti apkopoti 1. tabulā. Diastoles rādiuss aortas saknei un protēzēm tika aprēķināts pie transvalvulārā spiediena gradienta 70–90 mmHg, sistoles rādiuss – saknei pie 120–140 mmHg (atbilst spiedienam sistoles laikā), protēzēm – pie 0–10 mmHg (atbilst transvalvulārā spiediena gradientam sistoles laikā). Deformējamība definēta kā relatīvais rādiusa pieaugums procentos, izmainot transvalvulārā spiediena gradientu no diastolei atbilstošā uz sistolei atbilstošu.

Deformējamības rādītāji tradicionālajām bioprotēzēm svārstās no 1,18% *St Jude Epic* līdz pat 8,7% *CE Standard*, kuras materiāla padevīgums pat pārspēj natīvas cūkas aortas saknes audus. Vidējais padevīgums visu tradicionālo bioprotēžu grupā ar labiem attālajiem un vidēja termiņa rezultātiem ir 3,9 ± 2,8%. Šai vidējai vērtībai aptuveni atbilst otra no vecajām bioprotēzēm – *Medtronic Intact* ar deformējamību 3,87%. Vienīgās pārbaudītās vaļēji implantējamās stentprotēzes *ATS 3F Enable* stenta padevīgums ir tieši 3,0%. Taču vidējā deformējamība vecajām bioprotēzēm ir 6,3 ± 3,4%, ievērojami augstāka par 2,3 ± 1,0%, kas ir vidējā deformējamība modernajām standarta bioprotēzēm.

1. tabula. Rādiusa izmaiņas dažādos testēto spiedienu apstākļos (R – rādiuss, vidējās vērtības ± standartnovirze, kur iespējams).

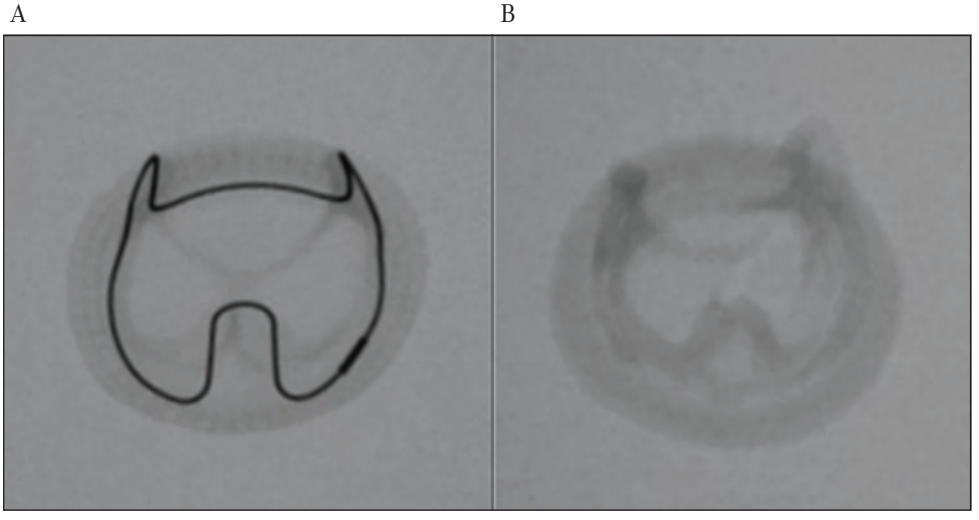
Changes of radius at various tested pressure levels (R – radius, mean values ± standard deviation where applicable).

Transvalvulārā spiediena gradients (mmHg)	Protēzes R komisūru fiksācijas līmenī (mm)			R pieaugums (%) diastole-sistole
	0–10 (sistole)	70–90 (diastole)	120–140	
Edwards CES (1987. g.)	7,99	7,35	7,20	8,70
Medtronic Intact (1988. g.)	7,24	6,97	6,85	3,87
Medtronic Hancock II	10,24	9,96	9,78	2,85
Sorin Soprano	10,37	10,07	9,95	2,99
StJude Epic	8,76	8,66	8,65	1,18
ATS 3F Enable	11,66	11,32	11,13	3,00
Transvalvulārā spiediena gradients (mmHg)	**0–10**	**70–90 (diastole)**	**120–140 (sistole)**	**R pieaugums (%) diastole-sistole**
Neapstrādāta aortas sakne	11,64 ± 1,7	14,38 ± 3,1	15,40 ± 2,8	7,09 ± 2,2

Standartnovirze pie aortas saknes R individuālajiem mērījumiem parādīta tikai, lai nodemonstrētu, cik atšķirīgas izmērus ziņā mēdz būt aortas saknes. Jāuzsver, ka šeit aprēķinātās rādiusa vērtības neatspoguļo aortas izmērus, bet gan tikai riņķa līnijas dimensijas, kas apvilkta ap trīs sonomikrometrijas zondēm, jo, kā zināms, aortas sakne Valsalvas sinusu un arī sinotubulārā savienojuma līmenī šķērsgriezumā vairāk atbilst epitrohoīdam ar R = 3r, nevis riņķa līnijai [9].

Vecāko bioprotēžu stentu integritāte tika apstiprināta kontroles rentgena uzņēmumos (sk. 3. att.).

3. attēls. *Carpentier Edwards* (A) un *Medtronic Intact* (B) bioprotēžu rentgena attēli.
X-ray images of Carpentier Edwards (A) and Medtronic Intact (B) bioprosthetic valves.



Diskusija

Pētījuma rezultāti liecina par to, ka vecākās, 2. paaudzes bioprotēzes tika radītas ar salīdzinoši padevīgākiem fiksējošajiem karkasiem nekā modernās bioprotēzes. Jāatzīmē, ka arī abu agrīnāko bioprotēžu deformējamība ir ievērojami atšķirīga: 3,87% – *Medtronic Intact* un 8,7% – *CE Standard*. Ievērojami atšķiras arī materiāli, kas izmantoti šo protēžu ražošanā. *Medtronic* vārstulim fiksējošā stenta pamatā ir karkass no polimēru materiāla, savukārt *CE* vārstuļa karkass ir no īpaša metālu sakausējuma – *Elgiloy*. Taču abu šo vārstuļu attālie rezultāti ir vienlīdz labi [3–5], kas ļauj domāt, ka arī 3,87% ir pieņemams deformējamības rādītājs. Salīdzinot ar natīvas aortas saknes mehāniskajām īpašībām, *CE* vārstuļa karkass ir pat padevīgāks.

Savukārt visi jaunākās paaudzes vārstuļu stenti ir ar salīdzinoši rigīdāki, ar zemāku stenta padevību salīdzinājumā ar agrīnās paaudzes bioprotēžu vidējo un natīvas aortas saknes deformējamību. Taču arī šo moderno protēžu attālie rezultāti ir ļoti labi [6–8]. Tādēļ jo grūtāk atbildēt uz jautājumu, kāda būtu nepieciešamā vārstuļa karkasa minimālā deformējamība. Ja šis jautājums no tehniskā viedokļa nav pārāk nozīmīgs, radot standarta bioprotēzes, tad pavisam citu nozīmīgumu tas iegūst, radot jaunas stentprotēzes, jo tās savā pozīcijā aortas fibrozā gredzena līmenī notur tikai fiksējošā stenta radiālais spēks. Šī iemesla dēļ stentprotēžu stentam vienlaikus jābūt pietiekami rigīdam, lai tas noturētu vārstuli implantācijas pozīcijā, un pietiekami padevīgam, lai tas neradītu mehāniskus bojājumus vārstuļa lapiņām.

Pētījumā tika testēta viena jaunākās paaudzes stentprotēze – *ATS Enable*, kura tikai pavisam nesen ir ienākusi medicīnas preču tirgū un ir paredzēta implantācijai aortā standarta ķirurģiskā ceļā. Šīs protēzes stents ir izgatavots no nitinola, un tā radiālā deformējamība ir 3%, kas ir pat vairāk nekā modernajām standarta bioprotēzēm. Par šo vārstuli gan pašlaik ir zināmi tikai agrīnie rezultāti [10, 11]. Taču, ņemot vērā, ka transkatetra vārstuļu protēžu lauks ļoti strauji attīstās [12], parādās aizvien jaunas stentprotēzes, kuru stenti ir gatavoti no dažādiem materiāliem, ieskaitot nerūsējošo tēraudu. Šie stenti subjektīvi šķiet ļoti rigīdi, jo tiem ir jāsaglabā pareiza vārstuļa ģeometriskā konfigurācija izteikti kalcinētā aortas saknē, kā arī jānofiksē protēze pareizā anatomiskajā pozīcijā. Attiecīgi lielas bažas rada šo protēžu ilgmūžība, vai tās nepiedzīvos pirmās paaudzes bioprotēzēm līdzīgu likteni. Tieši šīs protēzes, izvērtējot to sniegumu ilgtermiņā, daļēji spēs sniegt atbildi, vai stenta deformējamībai ir klīniska nozīme.

Secinājumi

Agrīnās paaudzes bioprotēzes ir ar padevīgākiem fiksējošajiem stentiem salīdzinājumā ar modernajām protēzēm, un šīs vērtības ir salīdzināmas un pat pārsniedz natīvās aortas saknes deformējamību.

Vadoties pēc pētījumā iegūtajiem rezultātiem, rekomendējamajam bioprotēžu fiksējošā karkasa padevīgumam jābūt pietuvinātam 6,3 ± 3,4%.

Testētās stentprotēzes nitinola karkasa deformējamība ir salīdzināma ar moderno tradicionālo bioprotēžu vidējiem datiem, un tā ir ievērojami mazāka salīdzinājumā ar vecajām tradicionālajām bioprotēzēm, kas rada bažas par to un citu līdzīgu protēžu ilgmūžību.

To, vai izmaiņas fiksējošo karkasu deformējamībā atstās iespaidu uz protēžu izturību, parādīs tikai ilgtermiņa klīniskie pētījumi.

Pateicība

Darbu atbalstīja Valsts Pētījumu programmas "Jaunu profilakses, ārstniecības, diagnostikas līdzekļu un metožu, biomedicīnas tehnoloģiju izstrāde sabiedrības veselības uzlabošanai" 2010.–2013. gada apakšprojekts "Biomateriālu pētījumi kardiovaskulāro slimību ārstēšanā" un Eiropas Sociālā fonda projekts ar līguma Nr. 2009/0221/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/074.

Deformability Comparison of Stents of Traditional Bioprostheses and Stent Prostheses

Abstract

Little or nothing is known about the stent deformability required for optimal stent valve design. Therefore two well established biological heart valve substitutes with very good long term clinical results were tested. Deformability of these valves in radial direction was then compared with contemporary bioprosthetic valves and a native porcine aortic root. Medtronic Intact and Carpentier-Edwards (CE) Standard, and 4 other bioprostheses including 1 stent prosthesis were tested with three sonomicrometry probes per valve fixed at commissure attachment points. Mean values from 2400 data points from 3 measurements of the interprobe distances were used to calculate the R of the circle circumscribed around the 3 probes.

The dynamic changes in radius (R) of the aortic root at pressures 70–90 and 120–140 mmHg (pressure during diastole and systole) were compared with that of the stent posts at 70–90 and 0–10 mmHg (transvalvular pressure gradient during diastole and systole). An increase in radius by 7.09 ± 2.2%, 8.7% and 3.87% for porcine aortic root, CE and Intact valves respectively was observed during transition from diastolic to systolic pressure and less for contemporary bioprostheses – mean 2.3 ± 1.0%.

This study shows that the older bioprostheses had more deformable stents when compared with modern prostheses. According to the results of this study the stent deformability of newly designed bioprostheses should be adjusted to 6.3 ± 3.4% – the mean deformability value of older bioprostheses. The rigidity of modern valve stents, which facilitates transition of strain forces to valve leaflet tissue, raises concerns about longevity issues of modern bioprostheses and stent prostheses.

Literatūra

1. Vesely I. The evolution of bioprosthetic heart valve design and its impact on durability // Cardiovascular Pathology, 2003; 12: 277–286.
2. Christie G. W. Computer modelling of bioprosthetic heart valves // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2003; 6 (Suppl. 1): S95–S101.
3. Jamieson W. R., Miyagishima R. T., Burr L. H., et al. Carpentier-Edwards porcine bioprostheses: clinical performance assessed by actual analysis // J Heart Valve Dis, 2000; 9: 530–535.
4. de la Fuente A., Sánchez R., Imizcoz A., et al. Intact Medtronic and Carpentier Edwards S.A.V.: clinical and hemodynamic outcomes over 13 years // Cardiovasc Surg, 2003; 11: 139–144.
5. de la Fuente A., Sánchez J. R., Fernández J. L., et al. The Medtronic Intact bioprosthesis: clinical and hemodynamic performance over 13 years // Artif Organs, 2002; 26: 851–855.
6. Mykén P. S., Bech-Hansen O. A 20-year experience of 1712 patients with the Biocor porcine bioprosthesis // J Thorac Cardiovasc Surg, 2009; 137: 76–81.
7. Valfrè C., Ius P., Minniti G., et al. The fate of Hancock II porcine valve recipients 25 years after implant // Eur J Cardiothorac Surg, 2010 Feb 27. [Epub ahead of print.]
8. Vohra H. A., Whistance R. N., Bolgeri M., et al. Mid-term evaluation of Sorin Soprano bioprostheses in patients with a small aortic annulus // Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010; 10: 399–402.
9. Kalejs M., von Segesser L. K. Rapid prototyping of compliant human aortic roots for assessment of valved stents // Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009; 8(2): 182–186.
10. Sadowski J., Kapelak B., Pfitzner R., et al. Sutureless aortic valve bioprothesis '3F/ATS Enable' – 4.5 years of a single-centre experience // Kardiol Pol, 2009; 67: 956–963.
11. Martens S., Ploss A., Sirat S., et al. Sutureless aortic valve replacement with the 3f Enable aortic bioprosthesis // Ann Thorac Surg, 2009; 87: 1914–1917.
12. Vahanian A., Alfieri O. R., Al-Attar N., et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // Eur J Cardiothorac Surg, 2008; 34: 1–8.

Odontogēna infekcija kā riska faktors rinosinusīta etioloģijā

Ilze Dobele, Gints Krāģis [1], *Pēteris Apse* [1], *Ligija Ķīse*

Rīgas Stradiņa universitāte, Otolaringoloģijas katedra, Latvija
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Zobu protezēšanas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Augšējo elpceļu iekaisums ir bieža slimība visu vecuma grupu cilvēkiem, kas ietekmē ne tikai lokālo, bet arī vispārējo veselības stāvokli un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti. Dažādi etioloģiski faktori var ierosināt iekaisumu augšējos elpceļos, bieži nenovērtēta ir odontogēnas infekcijas loma. Anatomiskās lokalizācijas dēļ, veicot zobārstniecības manipulācijas, patogēnā mutes dobuma mikroflora no periodonta, periapikāla bojājuma vai oroantrālas fistulas var nokļūt deguna blakusdobumos, orbītā, galvas smadzenēs, kakla paratonsilārajos audos, videnē un izraisīt odontogēnas izcelsmes iekaisumu.

Mūsu darba mērķis bija noskaidrot tās zobārstniecības manipulācijas, kuras var izraisīt patoloģiju blakusesošajās anatomiskajās struktūrās, un veicināt starpdisciplināru dažādu specialitāšu ārstu sadarbību pacientu ārstēšanā.

Tika veikta literatūras meklēšana *MEDLINE* datu bāzē, izmantojot meklēšanas vietni *PubMed*, lietojot *MeSH* terminus ar ierobežojumiem: pēdējos 10 gados publicētie raksti medicīnas un zobārstniecības žurnālos angļu valodā; pētījumos iekļauti abu dzimumu pieaugušie no 19 gadu vecuma; pēc pētījumu veidiem: klīniskie, randomizēti klīniskie, metaanalīzes, pārskata raksti un klīniskās vadlīnijas; izmantojot šādus atslēgas vārdus dažādās kombinācijās: *maxillary sinus, endodontics, exodontia complications, foreign body, augmentation complications, odontogenic sinusitis*. Analizējot 117 rakstu nosaukumus, atlasījām kopsavilkumus, kurus pēc kopējas analīzes izmantojām 73 pilno rakstu ieguvei. Biežāk aprakstītie deguna blakusdobumu patoloģiju izraisošie faktori ir ar augšžokļa sānu zobiem saistīta odontogēna patoloģija un šādas zobārstniecības manipulācijas: zobu ekstrakcija, endodontiska ārstēšana, augšžokļa dobuma augmentācija. Analizējot informāciju, veidojām starpdisciplināras sadarbības ieteikumus, izmantojot Eiropas un ASV otolaringoloģijas, sejas un žokļu ķirurģijas un zobārstniecības asociāciju un biedrību publicētās jaunākās septiņas vadlīnijas.

Atslēgvārdi: *odontogenic*, *sinusitis*, *augmentation*, *endodontics*, *exodontia*, *foreign body*, *complications.*

Ievads

Augšējo elpceļu iekaisums ir bieža slimība visu vecuma grupu cilvēkiem, tā ir primārās aprūpes ārstu ambulatoro apmeklējumu iemesls l6% gadījumu un ietekmē ne tikai lokālo, bet arī vispārējo veselības stāvokli un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti [*File*, 2000]. Dažādi ierosinātāji izraisa augšējo elpceļu slimības, un parasti tā ir akūta vīrusu infekcija vai alerģijas izraisīts iekaisums, taču bieži nenovērtēta ir odontogēnās infekcijas loma [*Cohn*, 1999; *Felisati, et al.*, 2008].

Medicīnas literatūrā anatomisku un klīnisku augšžokļa dobuma un zobārstniecības procedūru saistību pirmo reizi aprakstīja *Highmore* 1651. gadā, ziņojot klīnisko gadījumu, kad pēc kanīna zoba ekstrakcijas izveidojās mutes un augšžokļa dobuma komunikācija un inficēts saturs no periapikāla abscesa, nokļūstot augšžokļa dobumā, izveidoja strutainu iekaisumu [*Gibbs*, 1913]. Histoloģiski apstiprinājumi inficētu zobu saistībai ar augšžokļa dobuma patoloģiju tika iegūti 1943. gadā [*Bauer*, 1943]. Tātad jau vairāk nekā 350 gadu augšžokļa dobums ir zināms kā iespējams saistošs faktors augšžokļa zobu ārstēšanā.

Anatomiskās lokalizācijas dēļ infekcijas ierosinātāji no periodonta, periapikāla bojājuma, oroantrālas komunikācijas var nokļūt deguna blakusdobumos, orbītā, kakla dziļajos audos, videnē [*Brook*, 2006; *Mylonas, et al.*, 2007]. Odontogēna infekcija ir saistīta ar strutaina iekaisuma veidošanos zobā un tā blakusesošajos audos – periodontā un alveolārajā kaulā. Infekcijas ierosinātāji no augšžokļa sānu zobiem un kanīna pēc zobu traumatiska bojājuma, odontogēnas patoloģijas augšžoklī un tādiem jatrogēniem cēloņiem kā zobu ekstrakcija, augšžokļa osteotomija ortognātiskajā ķirurģijā un implantātu ievietošana var traumēt augšžokļa dobuma mukoperiostu [*Garcia, et al.*, 2008]. Klīniski odontogēnās infekcijas slimības izpausmes atkarīgas no mikroorganismu virulences, lokālās un sistēmiskās pacienta imunitātes, kā arī reģiona anatomiskajām īpatnībām [*Legert, et al.*, 2004]. Minēto faktoru mijiedarbība ietekmē infekcijas lokalizāciju abscesa veidā ap zobu vai arī turpmāku tās izplatīšanos blakusesošajās anatomiskajās struktūrās, piemēram, deguna blakusdobumos un paratonsilārajos audos ar iespējamu dzīvībai bīstamu komplikāciju veidošanos orbītā [*Grimes, et al.*, 2006; *Koch, et al.*, 2006] un galvas smadzenēs [*Brook*, 2006; *Corson, et al.*, 2001; *Mylonas, et al.,* 2007].

Darba mērķis

1. Noskaidrot iemeslus odontogēnas infekcijas izplatībai deguna blakusdobumos.
2. Veicināt starpdisciplināru sadarbību, plānojot un veicot odontogēnas infekcijas ārstēšanu, tā samazinot risku bīstamu komplikāciju attīstībai galvas un kakla rajonā.

Materiāls un metodes

Tika veikta meklēšana *MEDLINE* datu bāzē [*Stewart, et al.*, 2002; *Littlewood*, 2009; *Corall, et al.*, 2002], izmantojot meklēšanas vietni *PubMed* un meklēšanas rīku *Entrez* (www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez), lietojot *MeSH* terminus [*Lowe & Barnett*, 1994]: pēdējo 10 gadu publikācijas medicīnas un zobārstniecības žurnālos angļu valodā; pētījumos iekļauti abu dzimumu pieaugušie no 19 gadu vecuma; pēc pētījumu veida: klīniskie, metaanalīzes, randomizēti klīniskie, pārskata raksti un prakses vadlīnijas; lietojot šādus atslēgas vārdus dažādās kombinācijās: *maxillary sinus, endodontics, exodontia complications, foreign body, augmentation complications, odontogenic sinusitis.* Kopā atradām 117 publikācijas, izmantojot arī plašākas *PubMed* meklēšanas iespējas (*try also*; *titles with your search terms*; *related articles*).

Neatkarīgi tika analizēti iegūtie raksti pēc nosaukumiem, atlasīti darba uzdevumiem atbilstoši kopsavilkumi un pēc viedokļu saskaņošanas tika iegūti 73 publikāciju pilnie teksti, izmantojot Pasaules Veselības organizācijas datu bāzes *HINARI* (www.who.int/hinari), *Sciencedirect* (www.sciencedirect.com), *Quintessence Publishing Inc.* (www.quintpub.com), *EBSCO* (www.ebscohost.com), *OvidSP* (http://gateway.ovid.com) un žurnālu e-publikāciju iespējas.

Rakstu pilnie teksti tika izlasīti un analizēti, lai sasniegtu izvirzīto darba mērķi.

Starpdisciplināras sadarbības ieteikumu izstrādei izmantojām *National Guideline Clearinghouse Agency for Healthcare Research and Quality* (www.guideline.gov), *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (www.aaaai.org), *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation* (www.entnet.org), *American Association of Periodontology* (www.perio.org), *European Association of Osseointegration* (www.eao.org) publicētās septiņas vadlīnijas.

Rezultāti

MEDLINE / PubMed meklēšanas gaitā tika iegūti 73 pilnie raksti (sk. 1. tab.).

1. tabula. *MEDLINE / PubMed* meklēšanas rezultāti (pilno rakstu skaits).
Results of MEDLINE / PubMed search (number of full articles).

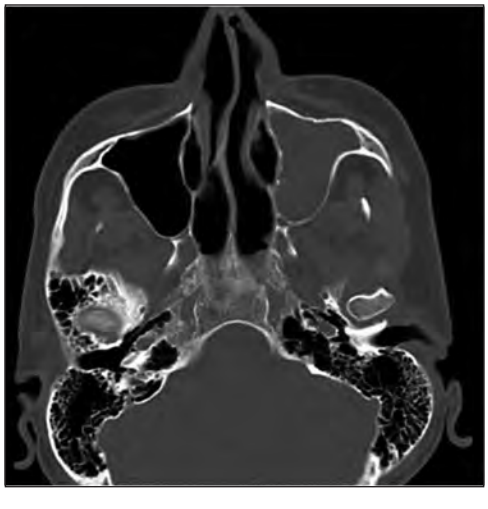
Meklēšanas iespējas	*OS*	*MSEC*	*MSExC*	*MSFB*	*MSAC*
PubMed (datu bāzes nosaukums)	7	5	2	3	12
Also try (meklēt arī)	–	–	–	2	4
Titles with your search terms (raksti ar jūsu lietotajiem meklēšanas terminiem)	1	2	5	9	3
Related articles for PubMed (līdzīgi raksti datu bāzē)	1	3	1	9	4

OS – odontogenic sinusitis, MSEC – maxillary sinus endodontics complications, MSExC – maxillary sinus exodontia complications, MSFB – maxillary sinus foreign body, MSAC – maxillary sinus augmentation complications.

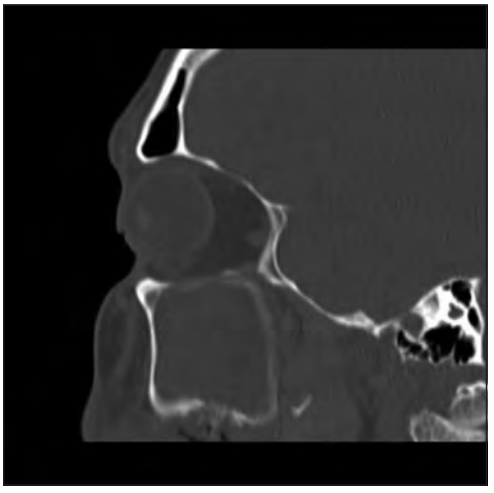
Augšžokļa dobums ir saistīts ar orbītas apakšējo sienu, laterālo deguna sienu un dentoalveolāro augšžokļa daļu. Augšžokļa zobu saknes var atrasties tuvu augšžokļa dobuma pamatnei, tās var saskarties ar dobuma gļotādu. Premolāru un molāru palatinālās saknes atrodas zem augšžokļa dobuma apakšējās sienas, 2. molāra saknes atrodas vistuvāk dobumam – 1,97 mm, bet 1. premolāra saknes vistālāk – 7,5 mm [*Kretzschmar & Kretzschmar*, 2003]. Šie mazie attālumi izskaidro dentālas infekcijas iespējamo izplatīšanos augšžokļa dobumā.

Neskatoties uz odontogēnas infekcijas biežumu, vidēji tikai katra desmitā sinusīta primārais cēlonis ir odontogēna infekcija [*Bomeli, et al.*, 2009]. Tas izskaidrojams ar augšžokļa un deguna grīdas kaulu biezo kortikālo slāni, kas veido aizsargbarjeru odontogēnas infekcijas iekļūšanai degunā un tā blakusdobumos [*Cuenin, et al.*, 1996]. Par odontogēnas infekcijas izraisīta augšžokļa dobuma iekaisuma (rinosinusīta) cēloni jādomā, ja ārstēšanai nav vēlamā rezultāta, izmantojot standartizētu terapiju, īpaši pacientiem, kuriem diagnosticēts vienpusējs augšžokļa dobuma iekaisums odontogēnas infekcijas pusē (sk. 1. att.), nesen veiktas manipulācijas zobārstniecībā, piemēram, augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšana (augmentācija), zobu ekstrakcija (sk. 2. att.), pirmsprotezēšanas (preprotētiskā) un periodontāla ķirurģija [*Huang & Brunsvold*, 2006; *Oberli, et al.*, 2007].

1. attēls. Datortomogrāfijā redzams aizēnots kreisais augšžokļa dobums.
CT image showing completely opacified left maxillary sinus.



2. attēls. Mutes un augšžokļa dobuma savienojums pēc zoba ekstrakcijas.
Oro-antral connection after tooth extraction.



Endodontiskas ārstēšanas gaitā, ķīmiski un mehāniski apstrādājot zoba saknes kanālu, mutes dobuma baktērijas, skalojamie šķīdumi [*Kavanagh & Taylor*, 1998], medikamenti [*Yalçin, et al.*, 2003], kanāla pildīšanas materiāli (sīleri, gutaperča) [*Yamaguchi, et al.*, 2007; *Giardino, et al.*, 2006], rotējošie instrumenti (urbuļi) [*Smith & Emko*, 2007] var nokļūt augšžokļa dobumā, tā ierosinot iekaisuma attīstību [*Hauman, et al.*, 2002; *Bogaerts, et al.*, 2003]. Veicot anatomiski komplicētu zobu ekstrakciju, piemēram, ekstrahējot zobu, kam sazarotas (diverģētas) saknes, noliekti to gali, var izveidoties mutes un deguna blakusdobuma savienojums (oroantrāla komunikācija) [*Visscher, et al.*, 2010] un gan plombējamais materiāls [*Selmani*, 2006], gan zobu sakņu fragmenti [*Rothamel, et al.*, 2006; *Sethi, et al.*, 2009] var nokļūt augšžokļa dobumā ar iespējamu infekcijas turpmāku izplatīšanos [*Stübinger, et al.*, 2005]. Periapikāls, periodontāls iekaisums, zobārstniecības manipulācijas deguna blakusdobumu tuvumā, piemēram, nospiedumu ņemšana zobu protezēšanai [*Rodrigues, et al.*, 2009], preprotētiskās ķirurģijas manipulācijas, augmentācija [*Bhattacharyya*, 1999; *Li & Wang* 2008; *Barone, et al.*, 2006] un implantātu ievietošana [*Greenstein, et al.*, 2008] var izraisīt patogēno orālo mikroorganismu izplatīšanos (sk. 3. att.).

3. attēls. Ortopantomogramma: kreisajā augšžokļa dobumā augmentācijas materiāls un neizņemama, uz implantātiem balstīta protēze (attēls no sejas un žokļu ķirurga Ģ. Šalma un profesora P. Apses arhīva).
Panoramic radiograph: augmentation material in the left maxilary sinus and implant-supported fixed partial denture.

Pacientiem, kuriem ir novājinātas organisma aizsargspējas, traumēta gļotāda, arī normāla mutes dobuma mikroflora var izraisīt iekaisumu. Odontogēna infekcija ir polimikroba, kurā anaerobo / aerobo mikroorganismu attiecība ir no 2:1 [*Haug,* 2003] līdz 9:1, parasti tiek izolēti 2–5 mikroorganismi [*Brook*, 2005; *Brook,* 2006]. Jebkurš stāvoklis (trauma, ķirurģiska manipulācija, tūska, svešķermenis u. c.), kas samazina asins apgādi audos, veido hipoksisku vidi un rada labvēlīgus apstākļus anaerobās infekcijas attīstībai.

Biežākie ir fakultatīvi anaerobi streptokoki un gramnegatīvās nūjiņas, *Enterobacteriaceae*. Tradicionālie hroniska neodontogēna rinosinusīta izraisītāji ir *S. pneumoniae, M. catarrhalis, H. influenzae* [*Winther, et al.*, 1998], savukārt anaerobi un *S. aureus* ir biežāk sastopamie odontogēnas infekcijas izraisītāji augšējos elpceļos gan akūtu, gan hronisku infekciju gadījumā. Šie mikroorganismi sastopami mutes dobumā un var izraisīt rinosinusītu, aspirācijas pneimoniju, zobu un rīkles abscesus, īpaši pacientiem, kuriem ir slikta mutes higiēna, kariozi zobi. Slimība ilgstoši norit asimptomātiski, tās galvenie izraisītāji – *Prevotella, Bacteroides, Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas spp.* un *Fusobacterium nucleatum* [*Kuriyama, et al.*, 2000; *Legert, et al.*, 2004; *Krebs & Clem*, 2006].

Detalizēta klīniska un radioloģiska izmeklēšana nepieciešama pirms zobārstniecības procedūrām augšžokļa dobuma tuvumā, pirms augmentācijas implantātu ievietošanai [*Buser, et al.*, 2002] un pacientiem, kuriem ir recidivējoši akūti un hroniski deguna blakusdobumu iekaisumi, iepriekš veiktas deguna blakusdobumu operācijas [*Connor, et al.*, 2000; *Dula, et al.*, 2001; *Pignataro, et al.*, 2008]. Jāievēro riska grupu pacienti augšējo elpceļu infekciju attīstībai – polipozs rinosinusīts, bronhiālā astma, cukura diabēts, novājināta imunitāte, cistiskā fibroze [*Slavin, et al.*, 2006]. Svarīga ir anatomisko īpatnību izvērtēšana, veicot pacientu atlasi un sagatavošanu ārstēšanai [*Van den Bergh, et al.*, 2000; *Krennmair, et al.*, 1999; *Beaumont, et al.*, 2005; *Kim, et al.*, 2006; *Ella, et al.*, 2008; *Greenstein, et al.*, 2008]. Attīstoties vizuālās diagnostikas attēlu kvalitātei, ir iespējama detalizēta anatomiskā aspekta ietekmes novērtēšana slimības etioloģijā un patoģenēzē [*Zinnreich*, 2006; *Neugebauer, et al.*, 2010].

Svarīgi savlaicīgi diagnosticēt potenciāli bīstamu slimību, noteikt tās primāro cēloni, veikt neatliekamu ārstēšanu, sadarbojoties dažādu specialitāšu ārstiem, pacientu ārstēšanas plānu veidojot pēc šobrīd pieejamiem uz zinātniskiem pierādījumiem balstītas medicīnas ieteikumiem [*Dula, et al.*, 2001; *Pignataro, et al.*, 2008; *Bornstein, et al.*, 2009]. Terapija parasti ir kombinēta – gan ķirurģiska, likvidējot infekcijas cēloni, gan medikamentoza, izmantojot plaša spektra antibakteriālus līdzekļus [*Brook*, 2010]. Jālikvidē odontogēnās infekcijas avots un jāārstē rinosinusīta simptomi.

Augšžokļa dobuma pamatnes augmentācija ir ikdienas "droša un ar paredzamu labu rezultātu" zobārstniecības procedūra, kas tiek veikta atrofiskā augšžoklī [*Zinner & Small*, 1996; *Kaufman*, 2003; *Pignataro, et al.*, 2008], lai palielinātu atrofiska augšžokļa alveolārā izauguma dimensijas, lai būtu iespējama optimālu parametru implantātu ievietošana. Pirmo reizi to veica *Boyne* pirms 45 gadiem [*Boyne & James*, 1980]. Manipulācija ietekmē augšžokļa dobuma homeostāzi, pēc tās var izveidoties iekaisuma reakcija, kas rada augmentācijas materiāla zaudēšanu [*Esposito, et al.*, 2010]. Augšžokļa dobuma mukoperiosta perforācija ir biežākā augmentācijas intraoperatīvā komplikācija, pēc literatūras datiem tā sastopama 10–40% gadījumu [*Timmenga, et al.*, 1997; *Karabuda, et al.*, 2006; *Katranji, et al.*, 2007; *Hernández-Alfaro, et al.*, 2008; *Becker, et al.*, 2008; *Bornstein, et al.*, 2009]. Hronisks rinosinusīts izveidojas relatīvi reti, un tas notiek galvenokārt tad, ja pacientam ir augšžokļa dobuma anatomiskas īpatnības [*Krennmair, et al.*, 1999; *Kim, et al.*, 2006; *Ella, et al.*, 2008] vai patoloģijas [*Timmenga, et al.*, 1997; *Manor, et al.*, 2010].

Komplikāciju risks kļūst lielāks, ja augmentācija tiek veikta rinosinusīta slimniekiem. Tāpēc pirms dobuma augmentācijas jānovērtē ne tikai augšžokļa dobuma apakšējās sienas kaulaudu biezums, pneimatizācija un gļotādas stāvoklis. Sejas un žokļu ķirurgam jānoskaidro, vai potenciālajam implantācijas pacientam nav bijušas deguna blakusdobumu operācijas, vai viņš nav rinosinusīta riska grupu pacients. Hronisku un rekurentu rinosinusītu slimnieki detalizēti jāizmeklē kopā ar otolaringologu, radiologu, jāveic deguna blakusdobumu endoskopija, ja nepieciešams datortomogrāfija (DT), kas ietver osteomeatālo kompleksu (OMC) [*Momeni*, 2007; *Katranji A., et al.*, 2008]. Tikai pēc augšžokļu dobuma iekaisuma pilnīgas izārstēšanas var veikt augmentāciju un implantātu ievietošanu augšžoklī, lai maksimāli samazinātu

neveiksmju risku un saglabātu labas prakses reputāciju [*Sugerman & Barber*, 2002; *Tonetti & Hämmerle*, 2008; *Guidelines for the Provision of Dental Implants*, 2009).

Starpdisciplināras sadarbības virzieni, ārstējot augšžokļa dobuma patoloģiju un ar to saistītos anatomiskos apvidus:

1) diferenciāldiagnozē, analizējot patoloģiju, jāorientējas slimības simptomos, kuri liecina par tās netipisku gaitu, un nepieciešamības gadījumā laikus jāsadarbojas ar citu specialitāšu kolēģiem, lai izvairītos no dzīvībai bīstamu komplikāciju izveidošanās un samazinātu to rašanās risku;
2) otolaringologiem, ārstējot rinosinusīta slimniekus, jāvērtē viņu mutes dobuma stāvoklis un jānoskaidro nesen veiktās zobārstniecības manipulācijas;
3) sejas un žokļu ķirurgiem un zobārstiem, plānojot un veicot manipulācijas augšžokļa sānu zobu rajonā, jāvērtē pacienta augšžokļa dobumu stāvoklis, izmantojot atbilstošu radioloģisku izmeklēšanu, un patoloģijas gadījumā, sadarbojoties ar otolaringologu, pirms manipulācijas jāizārstē rinosinusīts. Īpaši svarīgi pirms zobārstniecības manipulācijām noskaidrot, vai pacientam nav veiktas deguna blakusdobumu operācijas un vai pacients nav rinosinusīta riska grupā;
4) pacientiem, kuriem diagnosticēta odontogēna infekcija un rinosinusīts, ārstēšana jāplāno, sadarbojoties radiologam, sejas un žokļu ķirurgam, zobārstam un otolaringologam, izmantojot uz zinātniskiem pierādījumiem balstītas medicīnas pētījumu secinājumus;
5) jāapgūst mūsdienu prasībām atbilstošas iemaņas klīniski nozīmīgu, uz zinātniskiem pētījumiem balstītu publikāciju atradē, novērtējumā un praktiskajā izmantošanā.

Diskusija

Odontogēnas infekcijas izraisīta augšžokļa dobuma iekaisuma gadījumā bieži raksturīgs jutīgums augšžokļa sānu zobu rajonā, kas ne vienmēr liecina par zobu slimību. Augšžokļa zobu un dobuma anatomiskā un klīniskā saistība norāda uz mērķtiecīgas mutes un deguna blakusdobumu izmeklēšanas nepieciešamību pacientiem, kuriem ir sāpes, nepatīkamas izjūtas augšējo elpceļu rajonā.

Augšžokļa dobuma apakšējās sienas mukoperiosta perforācija var izraisīt odontogēnas etioloģijas rinosinusītu. Par odontogēnas izcelsmes rinosinusītu jādomā, ja pacientam anamnēzē ir odontogēna infekcija, veikta dentoalveoāra, periodonta ķirurģiska vai endodontiska zobu ārstēšana sinusīta pusē, kā arī, ja ārstējot pacientu pēc sinusītu ārstēšanas vadlīnijām, nav vēlamā rezultāta. Odontogēnam rinusinusītam nav specifisku simptomu, tāpēc precīzai slimības cēloņa noteikšanai nepieciešama arī dentāla un atbilstoša radioloģiska izmeklēšana. Tikai ārstējot slimības primāro cēloni, iespējama pilnīga pacienta izārstēšana, kas samazina nepamatotu antibiotiku lietošanas un zobu ekstrakcijas gadījumu skaitu un novērš slimības rekurenci un komplikāciju izveidošanos. Iespējamie mukoperista bojājuma mehānismi ir infekcija augšžokļa zobu periapikālajos audos, periodontā, kā arī augšžokļa traumas un jatrogēni cēloņi, kā rezultātā patogēnie orālie mikroorganismi nokļūst augšžokļa dobumā.

Otolaringologam, izmeklējot mutes dobumu un konstatējot tādus simptomus kā zobu jutīgums uz perkusiju, zobu kustīgums, dziļi kariozs bojājums, pilnīga zoba kronīša destrukcija, zobu oklūzijas plaknes deformācija diagnozes precizēšanai jārekomendē zobārsta konsultācija un atbilstoša radioloģiska mutes dobuma izmeklēšana [*Zinnreich*, 2006]. Periapikāls rentgenuzņēmums vizualizē periapikālus iekaisumus un periodonta bojājumu. Ortopantomogrammā var redzēt augšžokļa zobu sakņu un periapikālas patoloģijas saistību ar augšžokļa dobumu, kā arī tā palīdz noteikt dobuma gļotādas sabiezējumu, svešķermeņus, zobu saknes un cistas augšžokļa dobumā. Komplicētos gadījumos zelta standarts precīzai augšžokļa dobuma izmeklēšanai ir DT [*Monsour & Dudhia*, 2008].

Parasti nepieciešama 3–4 nedēļu antibakteriāla un ķirurģiska ārstēšana [*Jackson, et al.*, 2005; *Rosenfeld, et al.*, 2007]. Ārstēšanas sarežģījumi tiek saistīti ar baktēriju biofilmu klātbūtni augšžokļa blakusdobumos [*Cohen, et al.*, 2009]. Sagatavojot pacientus plānveida zobārstniecības manipulācijām augšžoklī, jānovērtē deguna blakusdobumu stāvoklis, lai izvairītos no iespējamām komplikācijām: rekurenta vai hroniska rinosinusīta, neveiksmīgas implantātu ievietošanas, augmentācijas materiāla zaudēšanas [*Garg*, 1999; *Beaumont, et al.*, 2005; *Bornstein, et al.*, 2009; *Li & Wang*, 2008].

Secinājumi

Odontogēna infekcija ir pietiekami nenovērtēts, bieži nediagnosticēts deguna blakusdobumu iekaisumu cēlonis. Mērķtiecīga pacienta zobārstniecības anamnēzes noskaidrošana un dentāla izmeklēšana var apstiprināt aizdomas par slimības odontogēnu izcelsmi, un kombinētai antibakteriālai un ķirurģiskai ārstēšanai var būt vēlamie ārstēšanas rezultāti. Analizējot literatūras datus, var secināt, ka biežākie odontogēnas infekcijas izplatīšanās iemesli uz blakusesošajām anatomiskajām struktūrām ir zobu ekstrakcija, dobuma augmentācija implantātu ievietošanai, endodontiska un periodonta ķirurģiska ārstēšana.

Veicot zobārstniecības manipulācijas augšžokļa sānu zobu rajonā, ieteicams veikt augšžokļa dobuma izmeklēšanu, ļoti svarīgi tas ir hronisku sinusītu un rinosinusīta riska grupu pacientiem, īpaši, ja ir bijušas deguna blakusdobumu operācijas. Veicot implantātu ievietošanu pirms augšžokļa dobuma patoloģijas izārstēšanas, ir transplanta materiāla zaudēšanas un hroniska iekaisuma eksacerbācijas risks.

Nepieciešami turpmāki pētījumi, lai iegūtu zinātniskus pierādījumus vadlīniju izstrādei. Veiksmīgā, uz zinātniskiem pierādījumiem balstītā pacientu ārstēšanā svarīga ir dažādu specialitāšu ārstu sadarbība, lai pacientiem nepasliktinātu ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

The Role of Odontogenic Infection in the Etiology of Rhinosinusitis

Abstract

Oral and facial discomfort is a common clinical problem and appropriate diagnosis is a challenge for medical professionals. Patients often seek the help of dentists or otolaryngologists with complaints localized in the oral cavity and surrounding structures. There are no specific symptoms, so it is important to determine the primary causative reason for disease, thus avoiding unnecessary extractions of the teeth and prescription of antibiotics.

There are differencies in pathogenesis, causative microorganisms and treatment, therefore, we reviewed literature, seeking the peculiarities and treatment modalities of odontogenic infection from an interdisciplinary point of view. A systematic search of MEDLINE / Pubmed articles published during the last decade was independently performed and analysed by authors. The key words *odontogenic, sinusitis, augmentation, endodontics, exodontia, foreign body, complications* in different combinations were used. The search included data from human studies with the following limits: age 19 years or older, articles published in English, meta-analysis, clinical and randomised clinical studies, reviews. Initially the search yielded 117 references, after screening the abstracts for those related to the review, 73 full texts were qualified for the study. Interdisciplinary collaboration were sought in 7 internationally published guidelines.

According to the literature, the most common causes of rhinosinusitis of odontogenic origin are abscesses and periodontal disease that perforate sinus floor, irritation and secondary infection caused by intra-antral foreign bodies, sinus perforation during tooth extraction, sinus augmentation for implant placement, endodontic treatment as well as dentoalveolar or periodontal surgery. Diagnosis usually requires a thorough dental and clinical examination.

Interdisciplinary teamwork is essential in avoiding exacerbations of chronic illnesses, inappropriate use of antibiotics, unnecessary surgery and complications.

Literatūra

1. Barone A., Santini S., Sbordone L., et al. A clinical study of the outcomes and complications associated with maxillary sinus augmentation // Int J Oral Maxillofacial Implants, 2006 Jan–Feb; 21(1): 81–85.
2. Bauer W. H. Maxillary sinusitis of dental origin // American Journal of Orthodontics and Oral Surger, 1943; 29: 133–351.
3. Becker S. T., Terheyden H., Steinriede A., et al. Prospective observation of 41 perforations of the Schneiderian membrane during sinus floor elevation // Clin Oral Implants Res, 2008 Dec; 19(12): 1285–1289.
4. Beaumont C., Zafiropoulos G. G., Rohman K., Tatakis D. N. Prevalence of maxillary sinus disease and abnormalities in patients scheduled for sinus lift procedures // J Periodontol, 2005; 76: 461–467.
5. Bhattacharyya N. Bilateral chronic maxillary sinusitis after the sinus-lift procedure // Am J Otolar, 1999; 20(2): 133–135.
6. Bogaerts P., Hanssens J. F., Siquet J. P. Healing of maxillary sinusitis of odontogenic origin following conservative endodontic retreatment: case reports // Acta Otorhinolaryngol Belg, 2003; 57(1): 91–97.
7. Bomeli S. R., Branstetter B. F., Ferguson B. J. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis // Laryngoscope, 2009; 119: 580–584.
8. Bornstein M. M., Cionca N., Mombelli A. Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy // Int J Oral Maxillofac Implants, 2009; 24 (Suppl): 12–27.
9. Boyne P. J., James R. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone // J of Oral Surg, 1980; 38: 613–618.
10. Brook I. Bacteriology of chronic sinusitis and acute exacerbations of chronic sinusitis // Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, 2006; 132(10): 1099–1101.
11. Brook I. Microbiology of acute and chronic maxillary sinusitis associated with an odontogenic origin // Laryngoscope, 2005 May; 115(5): 823–825.
12. Brook I. Microbiology of intracranial abscesses associated with sinusitis of odontogenic origin // Ann Otol Rhinol Laryngol, 2006 Dec; 115(12): 917–920.
13. Brook I. Sinusitis of odontogenic origin // Otolaryngol Head Neck Surg, 2006 Sep; 135(3): 349–355.
14. Brook I. The role of anaerobic bacteria in sinusitis // Anaerobe, 2006 Feb; 12(1): 5–12. Epub 2005 Oct 12.
15. Brook I. Treatment modalities for bacterial rhinosinusitis // Expert Opin Pharmacother, 2010; 11(5): 755–769.
16. Buser D., Dula K., Gröndahl K., et al. E.A.O. Guidelines for the use of Diagnostic Imaging in Implant Dentistry: A consensus workshop organized by the European Association for Osseointegration in Trinity College Dublin // Clin Oral Impl Res, 2002; 13: 576–580.
17. Cohen M., Kofonow J., Nayak J. V., et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review // Am J Rhinol Allergy, 2009 May–Jun; 23(3): 255–260.
18. Cohn S. A. Clinical update – the teeth and the maxillary sinus: the mutual impact of clinical procedures, disease conditions and their treatment implications. Part 1. The differential diagnosis of tooth sinus pain – the dentist's view // Aust Endod J, 1999 Apr; 25(1): 29–31.
19. Connor S. E. J., Chavda S. V., Pahor A. L. Computed tomography evidence of dental restoration as aetiological factor for maxillary sinusitis // J Laryngology & Otology, 2000; 114(7): 510–513.
20. Corall C. J., Wyer P. C., Zick L. S., Bockrath C. R. How to find evidence when you need it. Part 1: Databases, search programs, and strategies // Ann Emerg Med, 2002; 39: 302–306.
21. Corson M. A., Postlethwaite K. P., Seymour R. A. Are dental infections a cause of brain abscess? Case report and review of the literature // Oral Dis, 2001; 7: 61–65.
22. Cuenin M. F., Pollard B. K., Elrod C. W. Maxillary sinus morphology in differential dental diagnosis // Gen Dent, 1996 Jul–Aug; 44(4): 328–331.
23. Dula K., Mini R., Van der Stelt P. F., et al. The radiographic assessment of implant patients: Decision making criteria // Int J Oral Maxillofac Implants, 2001; 16: 80.
24. Ella B., Da Costa Noble R., Lauverjat Y., et al. Septa within the sinus: Effect on elevation of the sinus floor // Br J Oral Maxillofac Surg, 2008; 46: 464.
25. Esposito M., Grusovin M. G., Rees J., et al. Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures for the maxillary sinus // Cochrane Database Syst Rev, 2010 Mar 17; 3: CD008397.
26. Felisati G., Borloni R., Maccari A., Portaleone S. Maxillary sinusitis today: a consequence of dental and nasal disease. A case presenting with difficult differential diagnosis // Minerva Stomatol, 2008 Jul–Aug; 57(7–8): 377–388, 380–382.
27. File T. M. Jr. The epidemiology of respiratory tract infections // Semin Respir Infect, 2000; 15(3): 184–194.
28. Garcia B., Penarrocha M., Marti E., et al. Periapical surgery in maxillary premolars and molars; analysis in terms of the distance between the lesion and the maxillary sinus // J Oral Maxillofac Surg, 2008 Jun; 66(6): 1212–1217.

29. Garg A.K. Augmentation grafting of the maxillary sinus for placement of dental implants: anatomy, physiology, and procedures // Implant Dent, 1999; 8(1): 36–46.
30. Giardino L., Pontieri F., Savoldi E., Tallarigo F. Aspergillus mycetoma of the maxillary sinus secondary to overfilling of a root canal // J Endod, 2006 Jul; 32(7): 692–694. Epub 2006 Apr 4.
31. Gibbs J. H. Some dental aspects of rhinology // The J of Laryngol Otology, 1913; 28(3): 138–148.
32. Greenstein G., Cavallaro J., Romanos G., Tarnow D. Clinical recommendations for avoiding and managing surgical complications associated with implant dentistry: a review // J Periodontol, 2008; 79: 1317–1329.
33. Greenstein G., Cavallaro J., Tarnow D. Practical application of anatomy for the dental implant surgeon // J Periodontol, 2008; 79: 1833–1846.
34. Grimes D., Fan K., Huppa C. Case report: dental infection leading to orbital cellulitis // Dent Update, 2006 May; 33(4): 217–218, 220.
35. Guidelines for the provision of dental implants. The Academy of Osseointegration // Int J Oral Maxillofac Implants, 2008; 23(3): 471–473.
36. Haug R. H. The changing microbiology of maxillofacial infections // Oral Maxillofacial Surg N Am, 2003; 15: 1–15.
37. Hauman C. H., Chandler N. P., Tong D. C. Endodontic implications of the maxillary sinus: a review // Int Endod J, 2002 Feb; 35(2): 127–141.
38. Hernández-Alfaro F., Torradeflot M. M., Marti C. Prevalence and management of Schneiderian membrane perforations during sinus-lift procedures // Clin Oral Implants Res, 2008 Jan; 19(1): 91–98. Epub 2007 Oct 23.
39. Huang C. H., Brunsvold M. A. Maxillary sinusitis and periapical abscess following periodontal therapy: a case report using three-dimensional evaluation // J Periodontol, 2006 Jan; 77(1): 129–134.
40. Jackson L. L., Kountakis S. E. Classification and management of rhinosinusitis and its complications // Otolaryngol Clin N Am, 2005; 38: 1143–1153.
41. Karabuda C., Ansan V., Özyuvaci H. Effects of sinus membrane perforations on the success of dental implants placed in the augmented sinus // J Periodontol, 2006; 77: 1991–1997.
42. Katranji A., Fotek P., Wang H. L. Sinus augmentation complications: etiology and treatment // Implant Dent, 2008 Sep; 17(3): 339–349.
43. Kaufman E. Maxillary sinus elevation surgery: an overview // J Esthet Restor Dent, 2003; 15(5): 272–282; discussion 283.
44. Kavanagh C., Taylor I. Inadvertent injection of sodium hypochlorite into the maxillary sinus // Br Dent J, 1998; 185: 336–337.
45. Kim M. J., Jung U. W., Kim C. S., et al. Maxillary sinus septa: prevalence, height, location, and morphology. A reformatted Computed Tomography // J Periodontol, 2006 May; 77(5): 903–908.
46. Koch F., Breil P., Marroquin B. B., et al. Abscess of the orbit arising 48 h after root canal treatment of a maxillary first molar // Int Endod J, 2006 Aug; 39(8): 657–664.
47. Krebs K. A., Clem D. S. 3rd. American Academy of Periodontology: Guidelines for the management of patients with periodontal disease // J Periodontol, 2006 Sep; 77(9): 1607–1611.
48. Krennmair G., Ulm C., Lugmayr H. Maxillary sinus septa: incidence, morphology and clinical implications // J Cranio-Maxillofac Surg, 1999; 25: 261–265.
49. Kretzschmar D. P., Kretzschmar J. L. Rhinosinusitis: Review from a dental perspective // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2003; 96: 128–135.
50. Kuriyama T., Karasawa T., Nakagawa K., et al. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2000 Nov; 90(5): 600–608.
51. Legert K. G., Zimmerman M., Stierna P. Sinusitis of odontogenic origin: pathophysiological implications of early treatment // Acta Otolaryngol, 2004 Aug; 124(6): 655–663.
52. Li J., Wang H. L. Common implant-related advanced bone grafting complications: classification, etiology, and management // Implant Dent, 2008 Dec; 17(4): 389–401.
53. Littlewood A. Searching for evidence: where to find clinical trials // Eur J Oral Implantol, 2009; 2(3): 219–222.
54. Lowe H. J., Barnett G. O. Understanding and using the medical subject heading (MeSH) vocabulary to perform literature searches // JAMA, 1994; 271: 1103–1108.
55. Manor Y., Mardinger O., Bietlitum I., et al. Late signs and symptoms of maxillary sinusitis after augmentation // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010; 110: e1–e4.
56. Momeni A. K., Roberts C. C., Chew F. S. Imaging of chronic and exotic sinonasal disease: review // AJR, 2007; 189: S35–S45.
57. Monsour P. A., Dudhia R. Implant radiography and radiology // Austr Dent J, 2008; 53 (1 Suppl): S11–S25.

58. Mylonas A. I., Tzerbos F. H., Mihalaki M., et al. Cerebral abscess of odontogenic origin // J Craniomaxillofac Surg, 2007; 35: 63–67.
59. Neugebauer J., Ritter L., Mischkowski R. A., et al. Evaluation of maxillary sinus anatomy by cone-beam CT prior to sinus floor elevation // Int J Oral Maxillofac Implants, 2010; 25: 258–265.
60. Oberli K., Bornstein M. M., von Arx T. Periapical surgery and the maxillary sinus: radiographic parameters for clinical outcome // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007 Jun; 103(6): 848–853. Epub 2007 Jan 2.
61. Pignataro L., Mantovani M., Toretta S., et al. ENT assessment in the integrated management of candidate for (maxillary) sinus lift // Acta Otorhinolaryngol Ital, 2008 Jun; 28(3): 110–119.
62. Rodrigues M. T., Munhoz E. D., Cardoso C. L., et al. Chronic maxillary sinusitis associated with dental impression material // Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2009 Apr; 14(4): E163–166.
63. Rosenfeld R. M., Andes D., Bhattacharyya N., et al. Clinical practice guideline: Adult sinusitis // Otolaryngology – Head and Neck Surgery, 2007; 137: S1–S31.
64. Rothamel D., Wahl G., d'Hoedt B., et al. Incidence and predictive factors for perforations of the maxillary antrum in operations to remove upper wisdom teeth: prospective multicentre study // Br J Oral Maxillofac Surg, 2007 Jul; 45(5): 387–391. Epub 2006 Dec 11.
65. Selmani Z., Ashammakhi N. Surgical treatment of amalgam fillings causing iatrogenic sinusitis // J Craniofac Surg, 2006, Mar; 17(2): 363–365.
66. Sethi A., Cariappa K. M., Chitra A. Root fragment in the ostium of the maxillary sinus // Br J Oral Maxillofac Surg, 2009 Oct; 47(7): 572–573. Epub 2009 Feb 20.
67. Slavin R. G., Spector S. L., Bernstein I. L., et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update // J Allergy Clin Immunol, 2005 Dec; 116(6 Suppl): S13–S47.
68. Smith J. L., Emko P. Management of a maxillary sinus foreign body (dental bur) // Ear Nose Throat J, 2007 Nov; 86(11): 677–678.
69. Stewart G., Kuppersmith R. B., Moore A. S. Searching the medical literature on the Internet // Otolaryngol Clin N Am, 2002; 35: 1163–1174.
70. Stübinger S., Leiggener C., Sader R., Kunz C. Intraorbital abscess: a rare complication after maxillary molar extraction // J Am Dent Assoc, 2005 Jul; 136(7): 921–925.
71. Sugerman P. B., Barber M. T. Patient selection for endosseous dental implants: oral and systemic considerations // Int J Oral Maxillofac Implants, 2002 Mar–Apr; 17(2): 191–201.
72. Timmenga N. M., Raghoebar G. M., Boering G., Van Weissenbruch R. Maxillary sinus function after sinus lifts for insertion of dental implants // J Oral Maxillofac Implants, 1997; 55: 936–939.
73. Tonetti M. S., Hämmerle C. H., European Workshop on Periodontology Group C. Advances in bone augmentation to enable dental implant placement: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology // J Clin Periodontol, 2008 Sep; 35(8 Suppl): 168–172.
74. Van den Bergh J. P. A., ten Bruggenkate C. M., Disch F. J. M., et al. Anatomic aspects of sinus floor elevations // Clin Oral Implants Res, 2000; 11: 256.
75. Visscher S. H., van Minnen B., Bos R. R. Closure of oroantral communications: A review of the literature // J Oral Maxillofac Surg, 2010; (article in press).
76. Winther B., Vickery C. L., Gross C. W., et al. Microbiology of the maxillary sinus in adults with chronic sinus disease // Am J Med Sci, 1998; 316: 13–20.
77. Zinner I. D., Small S. A. Sinus-lift graft: Using the maxillary sinuses to support implants // J Am Dent Assoc, 1996; 127: 51–57.
78. Zinnreich S. J. Progress in sinonasal imaging // Ann Otol Rhinol Laryngol, 2006; 196: 61–65 Suppl.
79. Yalçin S., Aybar B., Haznedaroğlu F., Yücel E. Bilateral oroantral fistulas following devitalization of teeth by arsenic trioxide: a case report // J Endod, 2003 Mar; 29(3): 205–207.
80. Yamaguchi K., Matsunaga T., Hayashi Y. Gross extrusion of endodontic obturation materials into the maxillary sinus: A case report // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007 Jul; 104(1): 131–134. Epub 2007 Mar 26.

Aptauja – subjektīvs balss veselības izpētes instruments

Baiba Trinīte, Jānis Sokolovs, Uldis Teibe [1]

Rīgas Stradiņa universitāte, Otorinolaringoloģijas katedra, Latvija
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Fizikas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Anketēšanas metodes izmantošana pētījumos bieži izraisa skepsi, jo iegūtajiem datiem raksturīgs zināms subjektivitātes koeficients, salīdzinot ar objektīvos mērījumos iegūtiem rezultātiem. Taču, par spīti šim uzskatam, aptaujas ir plaši izmantotas datu ieguves metodes epidemioloģiskajos pētījumos, it īpaši balss traucējumu izplatības un riska faktoru izpētes jomā. Balss labskanīgums ir galvenais balss kvalitātes rādītājs. Tas ir subjektīvs, variatīvs un izteikti individuāls lielums, kuru personīgo sajūtu un lietošanas pieredzes aspektā vislabāk var aprakstīt tikai pats balss īpašnieks. Tāpēc aptaujas anketas tiek plaši lietotas balss veselības pētījumos.

Pētījuma mērķis bija izveidot aptaujas anketu, lai noskaidrotu balss problēmu esamību, to sastopamības biežumu un iespējamos balss traucējumu cēloņus skolotājiem. Aptaujas uzdevumos neietilpa noskaidrot balss simptomu dažādību, izpausmes regularitāti un smaguma pakāpi. Aptaujas anketa tika veidota, balstoties uz empīriskiem novērojumiem un literatūras analīzi. Izveidotās aptaujas anketas saturiskā validitāte, kā arī jautājumu un piedāvāto atbilžu variantu formas piemērotība konkrēto mērķu sasniegšanai tika pierādīta aprobācijas procesā, izmantojot ekspertu vērtējumu un pilotpārbaudes metodes. Jaunizveidotās anketas ticamības pārbaudei tika aprēķināta skalu iekšējā saskaņotība, izmantojot Kronbaha alfas koeficientu.

Izveidotajā aptaujas anketā bija četras jautājumu skalas: A skala bija saistīta ar balss lietošanas paradumiem, B skala – apkārtējās vides apstākļiem, C skala – medicīniskiem faktoriem un D skala – balsi ietekmējošiem psihosociāliem faktoriem. Anketā bija iekļauti 34 jautājumi. Kronbaha alfas koeficients visām anketas skalām kopā bija 0,72, kas tiek uzskatīts par labu skalas ticamības rādītāju.

Aprobācijas procesa rezultātu analīze parādīja, ka aptaujas anketā iekļautie panti ir piemēroti, lai noskaidrotu balss problēmu / traucējumu esamību konkrētam indivīdam, identificētu balss problēmu rašanās sākumu, noskaidrotu indivīda balss lietošanas paradumus, apzinātu darba telpu fizisko vidi, t. i., ikdienas darba apstākļus, atklātu indivīda vispārējā veselības stāvokļa saistību ar balss problēmām / traucējumiem, noskaidrotu, vai stress un nogurums var ietekmēt balss problēmu / traucējumu rašanos indivīdam.

Atslēgvārdi: instruments, novērtējums, balss problēmas.

Ievads

Laba, skanīga balss ir ikviena cilvēka un it īpaši balss profesiju pārstāvju ikdienas dzīves resurss. “Starptautiskās funkcionēšanas, nespējas un veselības klasifikācijas” kontekstā balss veselību var

skaidrot ar balsi veidojošo orgānu un sistēmu strukturālu un funkcionālu saglabātību, indivīda spēju veidot labskanīgu balsi un spēju piedalīties dažādās dzīves situācijās, izmantojot savus balss resursus [1]. Cilvēka balsi ietekmē viņa veselības stāvokļa un kontekstuālo iekšējās un ārējās vides faktoru dinamiska mijiedarbība. Atsaucoties uz Pasaules Veselības organizācijas riska faktoru skaidrojumu, balss veselību ietekmējošie riska faktori ir personīgie ieradumi un vides apstākļi, kas palielina traucējuma rašanās iespēju [2, 87. lpp.]. Balss aparāta slodze, telpu fiziskā vide, darba apstākļi, psiholoģisks stress, kā arī indivīda dzimums, vecums un noteiktā profesijā pavadītais laiks ir faktori, kas tieši vai netieši ietekmē balss skanīgumu.

Balss traucējumu izplatības, cēloņu un riska faktoru izpēte ir epidemioloģijas uzdevums. Viens no visbiežāk lietotajiem instrumentiem datu ieguvē epidemioloģiskos šķērsgriezuma pētījumos ir aptauja [2, 44. lpp.]. Ir vairāki aptaujas organizēšanas veidi. Tās var notikt, izmantojot *face-to-face* intervijas, telefonintervijas, kā arī speciālu mērķu sasniegšanai izveidotas aptaujas anketas, kuras respondenti pašrocīgi aizpilda. Pēdējā desmitgadē balss traucējumu epidemioloģiskajos pētījumos aptaujas anketas ir galvenais un bieži arī vienīgais datu ieguves veids [3–11]. Aptaujas anketas ir piemērotas pētījumiem ar lielu dalībnieku skaitu.

Telefonintervijas un *face-to-face* intervijas metodes bija plaši lietotas Jūtas Universitātes (ASV) Komunikācijas zinātnes un traucējumu centra organizētajos balss traucējumu epidemioloģiskajos pētījumos. Pētījumā, ko atbalstīja valsts statistikas pārvalde, izmantojot telefonintervijas metodi, tika aptaujāts 2 531 respondents un iegūtie rezultāti ļāva izdarīt secinājumus par balsi ietekmējošo faktoru tendencēm Amerikas skolotāju populācijā [12]. *Face-to-face* intervijas metodes izmantošana ierobežo respondentu skaitu, taču tā ir daudz personīgāka. Šo metodi, pētot balss traucējumu izplatību vecu cilvēku populācijā, izmantoja Rojs, Stempls un Merrilla, klātienē intervējot 117 respondentus [13].

Daudz mazāk ir pētījumu, kuros, lai rastu atbildes uz šiem epidemioloģiski svarīgajiem jautājumiem, paralēli aptaujas anketām tiek izmantotas objektīvas instrumentālas izmeklēšanas metodes – balss perceptuālā un akustiskā novērtēšana un balsenes videolaringostroboskopiskā izmeklēšana [14–16].

Respondentu skaits šāda tipa pētījumos ir salīdzinoši mazāks nekā iepriekš aprakstītajos. Līdz ar to tiek apdraudēta epidemioloģiskā pētījuma būtība, kas nosaka noteiktu pētījuma izlases un populācijas lieluma attiecību. Kompleksa subjektīvi objektīva izpēte ir piemērota pētījumiem ar salīdzinoši nelielu dalībnieku skaitu, jo instrumentālās metodes plašos epidemioloģiskos pētījumos nosaka ievērojamu cilvēku resursu un finansiālo līdzekļu nodrošinājumu.

Anketēšana pēc būtības ir subjektīva datu ieguves metode. Taču arī balss traucējumi ne vienmēr tiek apstiprināti ar objektīvu patoloģijas atradni balsenē. Flindersa Universitātes (Austrālija) pētniece Rasela atzīmē, ka daudziem cilvēkiem, kuri sūdzas par balss problēmām, balsenes patoloģijas netiek atrastas. Tātad dārgu, klīnisku balss aparāta izmeklējumu veikšana ne vienmēr precīzi noteiks balss traucējumu izplatību populācijā [5, 468. lpp.]. Balss funkcijas traucējumi var izpausties dažādās pakāpēs, sākot no atsevišķiem neregulāriem simptomiem līdz pastāvīgiem balss traucējumiem, kas ierobežo ikdienas dzīves aktivitātes. Terminu "balss traucējumi" vairāk lieto speciālisti, taču jēdziens "balss problēmas" ir ikdienišķāks, un to lieto cilvēki, ja izmainās viņu balss skanējums. Atšķirībā no balss traucējumiem, kuru diagnostika izriet no kompleksas izmeklēšanas rezultātiem, balss problēmas ir subjektīvs jēdziens, kas saistīts ar balss simptomu skaita un atkārtošanās biežuma palielināšanos un galvenokārt balstās uz savas balss novērtējumu vai apkārtējo spriedumu par balss akustisko rādītāju izmaiņām.

Eiropas Laringoloģijas asociācijas izstrādātās balss funkcijas izmeklēšanas vadlīnijas uzsver pacienta subjektīvo balss pašnovērtējuma nozīmi klīniskajā praksē, jo tieši pacientam ir jādzīvo ar savu balsi un kurš gan labāk par viņu pašu savu balsi var novērtēt [17, 80. lpp.]. Īsas, kodolīgas, bet klīniski nozīmīgas balss pašnovērtējuma anketas bieži ir lietotas balss traucējumu izpētē klīniskajā praksē. Tās ļauj iegūt vērtīgu informāciju par funkcionālām spējām un dzīves kvalitāti, ko ne vienmēr ir iespējams noskaidrot, izmantojot objektīvas izmeklēšanas metodes [18, 232. lpp.]. Līdz ar to pašnovērtējuma anketas ir viens no instrumentiem, kas izmantojams fonopēdu, foniatru un arodslimību ārstu praksē. Kardings atzīmē, ka nav vienotas standartizētas aptaujas anketas šo mērķu sasniegšanai, ko varētu izmantot balss traucējumu izpētē [19, 23. lpp.].

Darba mērķis

Ņemot vērā, ka Latvijā nav veikti pētījumi balss traucējumu epidemioloģijā, autoru mērķis bija izveidot un aprobēt aptaujas anketu, kas ļautu noskaidrot balss problēmu sastopamību un to izraisošos riska faktorus plašajā Latvijas pedagogu populācijā.

Materiāls un metodes

Aptaujas anketa tika veidota, balstoties uz empīriskiem novērojumiem un ārvalstu zinātnisko publikāciju analīzi. Aptaujas anketas ticamība un validitāte tika pārbaudīta anketas skalu analīzes kontekstā konkrētajā profesionālajā vidē.

Anketas aprobācijas gaitā tika noteikta satura un acīmredzamā validitāte visām anketas skalām un konstrukta konverģentā validitāte Balss traucējumu izplatības skalai.

Satura validitāte tika noteikta, balstoties uz zinātniskajā literatūrā akceptēto līdzīgu mērījumu instrumentu analīzi un eksperta atzinumu. Aptaujas anketas aprobācijas procesā tika uzaicināts neatkarīgs eksperts ar lielu pieredzi socioloģisku pētījumu veikšanā.

Acīmredzamā validitāte raksturo anketas piemērotības pakāpi noteiktu pazīmju (balss traucējumu izplatība un riska faktori) mērīšanai no anketas lietotāju viedokļa [20, 171. lpp.]. Acīmredzamās validitātes noteikšanai tika organizēti divi pilotpētījumi. Pirmā pilotpētījuma mērķis bija noskaidrot, vai izveidotā anketa tiešām mēra tās pazīmes, kas ir formulētas anketas saturā. Šajā pētījumā piedalījās 17 skolotāji, Liepājas Universitātes (LiepU) nepilna laika studenti, kuru vidējais vecums bija 41 gads (25–58) un vidējais pedagoģiskā darba stāžs – 13 gadi (1–29). Otrās pilotpārbaudes mērķis bija pārstrādātās aptaujas anketas validitātes un ticamības pārbaude. Astoņi arodskolas pedagogi, LiepU nepilna laika studenti, kuru vidējais vecums bija 42 gadi (24–62) un vidējais pedagoģiskā darba stāžs – 18 gadi (1–44), rakstiski atbildēja uz anketas jautājumiem. Pēc anketu aizpildīšanas visi pilotpārbaužu respondenti tika intervēti, lai noskaidrotu viņu viedokli par anketas jautājumiem, to saprotamību.

Konstrukta konverģentā validitāte tika noteikta Balss problēmu izplatības skalai, salīdzinot to ar Balss traucējuma indeksa (BTI) latviešu valodas versiju. BTI atklāj balss traucējumus, nosaka to smaguma pakāpi un ietekmi uz cilvēka funkcionālo, fizisko un psiholoģisko stāvokli. Visi anketas aizpildījušie respondenti tika lūgti aizpildīt BTI, kurš sastāvēja no 30 pantiem. Jāatzīmē, ka šajā pētījumā netika pilnībā novērtēta balss traucējumu izraisošo riska faktoru skalu konstruktu konverģentā validitāte, jo latviešu valodā nav pieejamas salīdzināmas skalas, kas mērītu to pašu konstruktu.

Jaunizveidotās anketas ticamības pārbaudei tika aprēķināts viens no testu un anketu ticamības veidiem – skalu iekšējā saskaņotība, izmantojot Kronbaha alfas koeficientu. Iekšējās saskaņotības ticamību pēc Kronbaha pieejas var interpretēt arī kā visu mainīgo (jautājumu, variantu, pantu) atbilžu saskaņotības rādītāju. Kronbaha alfas formulas modifikāciju var izmantot testiem ar mainīgajiem kārtas skalās un dihotomiskiem mainīgajiem:

$$\alpha = \frac{\kappa\left(\frac{\overline{\mathrm{cov}}}{\overline{\sigma^2}}\right)}{1+(\kappa-1)\times\left(\frac{\overline{\mathrm{cov}}}{\overline{\sigma^2}}\right)},$$

kur κ – mainīgo skaits, $\overline{\mathrm{cov}}$ ir visu pantu vidējā kovariācija un $\overline{\sigma^2}$ – visu pantu vidējā dispersija [20, 159. lpp.].

Datu statistiskai apstrādei tika izmantota programma *SPSS 16.0 for Windows*.

Rezultāti

Aptaujas anketas izveide. Aptaujas anketā bija četras jautājumu skalas: A skala bija saistīta ar balss lietošanas paradumiem, B skala – apkārtējās vides apstākļiem, C skala – medicīniskiem faktoriem un D skala – ar psihosociāliem faktoriem. Anketas A, B, C un D skalu veidoja 34 jautājumi (panti). Turklāt anketai bija arī trīs apakšskalas: sociodemogrāfisko rādītāju skala, balss problēmu izplatības skala un balss problēmu rašanās laika skala.

Balss lietošanas paradumus veido indivīda zināšanas par balss higiēnu un ikdienas profesijas nosacītā balss slodze, kas ir tieši atkarīga no balss aparāta lietošanas ilguma un intensitātes. Aptaujas anketas A skalas konkrētais mērķis bija noskaidrot, kādi ir skolotāju balss lietošanas paradumi un kāda ir to ietekme uz balss kvalitāti. Vai balss higiēnas neievērošana un balss aparāta pārslodze var radīt balss problēmas? Jautājumu iekļaušanu anketā pamatoja ar citu autoru pētījumu rezultātiem par tā vai cita riska faktora statistisko nozīmību balss traucējumu etioloģijā [10, 16, 21–23]. Anketas A skalas jautājumi veidoja divus blokus. Pirmais jautājumu bloks bija saistīts ar balss aparāta slodzes faktoriem [23]. Tas ietvēra konkrētus jautājumus par balss aparāta lietošanas ilgumu un intensitāti, savukārt otrais jautājumu bloks – par balss aparāta higiēnu [10, 16, 21, 22].

Anketas B skalā bija iekļauti jautājumi, kas raksturo vides faktoru ietekmi uz balss aparāta darbību un balss kvalitāti. B skalas konkrētais mērķis bija izpētīt, kāda ir mācību telpas fiziskā vide un kā tā ietekmē pedagoga balss skanējumu. Vai paaugstināts fona trokšņa līmenis un slikta gaisa kvalitāte var radīt balss traucējumus? Kas ir visbiežāk sastopamie klases akustiku un klases gaisa kvalitāti negatīvi ietekmējošie faktori? Līdzīgi kā A skalā, arī šeit jautājumus grupēja divos blokos. Pirmajā blokā iekļāva jautājumus par klases telpas akustiku [10, 16, 21], bet otrajā daļā – jautājumus par klases telpas gaisa kvalitāti [23, 24].

Anketas C skalā bija iekļauti ar cilvēka veselības stāvokli saistīti jautājumi. Balss problēmas (traucējumi) un cilvēka veselība ir savstarpēji saistīti. Šajā aspektā nav iespējams viennozīmīgi runāt par cēloņu un seku attiecībām, jo veselības problēmas var izraisīt balss skanējuma izmaiņas un otrādi, nepareizas balss tehnikas ilgstoša lietošana var ietekmēt veselības stāvokli un fizisko pašsajūtu. Aptaujas anketas C skalas konkrētais mērķis bija noskaidrot, kāds ir respondentu vispārējais veselības stāvoklis, vai konkrētu orgānu vai sistēmu slimības ietekmē balss funkciju [10, 16, 25].

Anketas D skalas konkrētais mērķis bija noskaidrot, kāds ir skolotāju darba psiholoģiskais fons, vai stress un nogurums var ietekmēt balss problēmu rašanos? Šīs skalas jautājumu komplekts attiecās uz psihosociālās vides faktoriem un ietvēra jautājumus, kuros respondentam lūdza novērtēt stresa līmeni darbā un darba radīto noguruma pakāpi. Skalā bija iekļauts arī jautājums, kas konkretizēja stresu izraisošos avotus [10, 21] un skolotāju apmierinātību ar savu darbu.

Lai izpētītu balss problēmu sastopamības biežumu pedagogu profesijā un noskaidrotu balss problēmu sākšanās laiku, anketā iekļāva šādus jautājumus: Vai Jums ir bijušas problēmas ar balsi? Kad pirmo reizi Jums parādījās balss problēmas? [26, 27.] Vai balss problēmas Jums ir – pašreiz, bijušas šī mācību gada laikā, agrāk pedagoģiskās karjeras laikā? [15, 28.]

Katram aptaujas anketas pantam bija sava atbildes skala. Anketā tika izmantotas nominālās un kārtas (rangu) skalas. Jautājumu atbilžu skalas tika veidotas tā, lai turpmākā pētījuma gaitā tās varētu dihotomizēt [3, 10, 11].

Aptaujas anketas validitāte. Aptaujas anketas satura validitāte tika veikta, analizējot septiņas zinātniskajā literatūrā akceptētas, skolotāju populācijai domātas, dažādās valstīs administrētas aptaujas anketas, kuru mērķis bija noskaidrot balss problēmu izplatību un to ietekmējošos riska faktorus [3, 9, 10, 12, 14–16]. Anketas ekspertīzes rezultātā precizēja atsevišķus jautājumu formulējumus, kas uzlaboja pantu atbilstību noteiktajam saturam un veica korekcijas atbilžu skalu noformējumā. Jautājumus, kas neguva augstu eksperta novērtējumu, no anketas izņēma.

Lai iegūtu precīzāku informāciju par skolotāja balss skaļumu mācību stundas laikā un klasē esošā fona trokšņa stiprumu, izmainīja šo jautājumu atbilžu skalas, aizstājot vispārīgus vērtējumus ar konkrētiem, skolas videi atbilstošiem akustiskiem deskriptoriem: ļoti kluss (piemēram, tukša klase),

kluss (klusas balsis, darba troksnis), vidēji skaļš (sarunvaloda), skaļš (troksnis kā bērnudārza grupiņā), ļoti skaļš (skolas gaitenis, ēdamzāle starpbrīdī).

Otrajā pilotpārbaudē astoņi respondenti pēc anketas aizpildīšanas atzina, ka visi jautājumi bija saprotami, piedāvātie atbilžu varianti aptvēra visu pētāmās pazīmes raksturojošo īpašību spektru un atbildes izvēle nesagādāja grūtības.

Viens no galvenajiem aptaujas anketas uzdevumiem ir atklāt balss problēmu izplatību pedagogiem. Šī pētījuma ietvaros analizētā anketas Balss problēmu izplatības skala statistiski nozīmīgi korelē ar Balss traucējuma indeksu, korelācijas keoeficients ir 0,75 ($p < 0,05$). Līdz ar to izveidotajai anketai piemīt augsta konverģentā validitāte šī konstrukta praktiskajā izpētē.

Pamatojoties uz ekspertu atzinumiem, acīmredzamās validitātes apliecinājumiem un konstruktu validitātes pierādījumiem, autori uzskatīja, ka anketa ir izmantojama balss problēmu izplatības un to ietekmējošo riska faktoru mērījumos skolotāju populācijā.

Aptaujas anketas ticamība. Aptaujas anketas skalu ticamības pārbaudei tika aprēķināta skalu iekšējā saskaņotība, izmantojot Kronbaha alfas koeficientu (sk. 1. tab.). Iekšējās saskaņotības ticamību pēc Kronbaha pieejas var interpretēt arī kā visu pantu atbilžu saskaņotības rādītāju [20, 156. lpp.]. Kronbaha alfas koeficients visām anketas skalām kopā bija 0,72, kas tiek uzskatīts par labu skalas ticamības rādītāju. Pēc būtības Kronbaha alfas koeficients raksturo visu anketas daļu kombināciju vidējo ticamību.

1. tabula. Aptaujas anketas skalu iekšējā saskaņotība.
Internal consistency of the survey questionnaire scales.

Skala	Jautājumu skaits (n)	Kronbaha alfas koeficients (α)
A	10	0,40
B	19	–0,20
C	10	0,06
D	10	0,40
A, B, C, D	49	0,72
Balss problēmu izplatība	5	0,75

Diskusija

Balss problēmu epidemioloģiskajos pētījumos plaši izplatīta ir anketēšanas metode. Anketas tiek sastādītas, balstoties uz atrodamo informāciju zinātniskajā literatūrā, skolotāju intervijām un balss speciālistu klīniskajiem novērojumiem [3, 4, 9]. Šīs aptaujas anketas parasti netiek validitētas, un tām nav aprēķināti skalu ticamības koeficienti. Lai arī ārvalstu pētījumos trūkst statistiskā izvērtējuma, šī izpētes metode ļauj iezīmēt raksturīgākās tendences balss problēmu izplatībā noteiktā populācijas grupā, kā arī dod informāciju par balss funkciju ietekmējošajiem faktoriem, kas saistīti ar cilvēka apkārtējo vidi un iekšējiem psihofizioloģiskiem stāvokļiem. Tātad pētījumos, kas saistīti ar balss veselību, subjektīvu, uz pašnovērtējumu balstītu metožu izmantošana pilnībā tiek akceptēta. Kā atzīmē Rasela, anketās iekļautie jautājumi ļauj respondentam pašam izlemt, ir vai nav viņam balss problēmas [5, 470. lpp.]. Teorētiski šāda pieeja varētu izslēgt no pētījuma skolotājus ar balss traucējumiem, kuri neidentificē tos kā esošu problēmu, un iekļaut pētījumā skolotājus, kuri sajūt balss problēmas, taču, speciālistam padziļināti izmeklējot balss aparātu, nekāda novirze no normas netiek atrasta.

Lai arī zinātniskajā literatūrā ir sastopami vairāki izstrādātu un konkrētos praktiskos pētījumos aprobētu aptaujas anketu paraugi, tomēr nebūtu lietderīgi pārņemt citā kultūrvidē izveidotus mērījumu instrumentus un piemērot tos Latvijas situācijai. Darba un dzīves apstākļi skolotāju profesijā dažādās valstīs ir atšķirīgi. Tie var atšķirties pēc darba slodzes rādītājiem (garākas darba stundas valstīs ar zemu ekonomiskās attīstības līmeni), klimatiskajiem faktoriem (dienvidu valstīs nav aktuāls centrālās apkures

izraisītais nepietiekamais gaisa mitrums ziemas sezonas laikā), izglītības procesa organizācija (skolēnu skaits klasēs, izglītības metodes) u. c.

Anketas izveide bija plašāka epidemioloģiska pētījuma obligāts starpposms, kura laikā bija jārada valīds un ticams datu ieguves instruments. Anketas validitātes un ticamības pārbaude būtu uzskatāma par mēģinājumu mazināt paredzamo subjektivitātes koeficientu attiecībā uz vēlāk iegūtajiem datiem. Testa ticamības pārbaude ar Kronbaha alfa metodi demonstrēja zemu atsevišķu skalu iekšējās saskaņotības līmeni, taču jāuzsver, ka balss traucējumu izcelsme ir multifaktoriāla un skatījumam uz šo problēmu ir jābūt kompleksam, nevis tikai vienu faktoru grupu akcentējošam. To pierāda pietiekami augstais Kronbaha alfas koeficients (0,72) visām riska faktoru skalām. Visi balsi ietekmējošie faktori ir jāskata vienotā sistēmā, paredzot vienādu šo dažādo faktoru grupu ietekmes līmeni novērtēšanas sākuma posmos. Padziļinātas izpētes stadijā, izmantojot statistiskus aprēķinus, var noskaidrot, vai konkrētais faktors ietekmē balss funkciju un cik liela ir šī ietekme. Veicot balss traucējumu riska faktoru izpēti, ir jāizmanto vienota jautājumu (pantu) skala, kas ietver balss lietošanas paradumus, apkārtējās vides apstākļus, medicīniskos faktorus un psihosociālos faktorus. Tikai šādas holistiskas izpētes rezultātā iegūtie dati varētu atspoguļot patieso ainu un pretendēt uz noteiktu ticamības līmeni.

Skolotāju profesijas specifika ir tā, ka viņi galvenokārt strādā vienādu slodzi, vienās un tajās pašās telpās, kur fiziskās vides apstākļiem ir sezonāls raksturs, un ar vieniem un tiem pašiem skolēniem. Faktori, kas ietekmē ikdienas uzdevumu veikšanu, ir nemainīgi ilgākā laika periodā. Tāpēc šajā pētījumā netika noteikta anketas ticamība pēc stabilitātes laikā kritērija.

Aptaujas anketā ir apvienoti divi konstrukti – balss problēmu izplatība un balss problēmu izraisošie riska faktori. Balss problēmu izplatības konstrukta konverģentā validitāte tika pierādīta, salīdzinot to ar BTI, kas nozīmē, ka anketā apkopotie jautājumi ļauj atklāt balss problēmu esamību. Ja visas četras balss problēmu izraisošo riska faktoru skalas ir uzskatāmas par vienu konstruktu, tad to pietiekami augsto validitāti apliecina skalu augstā iekšējā saskaņotība. Kā uzskata Raščevska, skalu pietiekami augsta iekšējā saskaņotība vienlaikus raksturo arī konstrukta validitāti [20, 181. lpp.].

Secinājumi

1. Aptaujas anketa ļauj izpētīt balss problēmu izplatību, to rašanās sākumu un balss veselību ietekmējošos riska faktorus skolotājiem.
2. Riska faktoru izpētē anketa ir izmantojama tikai pilnā apjomā, neparedzot atsevišķu, izolētu skalu piedāvājumu.
3. Modificējot atsevišķus jautājumus, anketu var izmantot balss problēmu izraisošo riska faktoru izpētē citās profesijās.
4. Anketēšana kā pētījuma metode ir viegli administrējama, un tai nav vajadzīgi ievērojami finanšu resursi.

Questionnaire as a Subjective Survey Instrument of Vocal Health

Abstract

Introduction. The use of questionnaire survey is met sceptically by many authors. Data gathered by surveys has a known coefficient of subjectivity by the side of objective measurements. However, the survey method is still the most common in epidemiological studies, especially in voice research. The person who uses their own voice can describe it from the point of personal sense and personal experience of using. They can give subjective, variable and individual descriptors that provide important information regarding voice to researchers. Consequently, questionnaires are an integral part of voice investigations.

The purpose of this study was to develop and validate a questionnaire for investigation of teachers' vocal disorders. To establish the prevalence of voice problems and risk factors affecting voicing were the main objectives of this questionnaire.

Methods. The expert analysis and two pilot studies provided for the validation process of questionnaire. The internal consistency was measured with Cronbach's alpha coefficient.

Results. The questionnaire consisted of four separate scales: voice using habits (A), environmental factors (B), medical factors (C) and psycho-social factors affecting voice (D). There were 34 sections. Nominal and rank scales were used for the responses. How loud is loud? How to describe the noise level in the classroom and voice intensity in the most understandable and appropriate way for teachers and so that researchers could objectively use the answers? Clear linguistic descriptors that were transformed in adequate sound pressure level measurements were used for achieving this target. The internal consistency reliability using Cronbach's alpha coefficient was 0.72. Content validity was ensured during design process.

Conclusions. As a result, all items of the questionnaire were appropriate for determination of presence and onset of voice problems or disorders as well as for identification of all factors affecting voice production. Therefore, the current questionnaire is the most suitable for epidemiological studies of teachers' voice quality.

Literatūra

1. Starptautiskā funkcionēšanas, nespējas un veselības klasifikācija. – Pasaules Veselības organizācija, 2001. – 10.–19. lpp.
2. Bonita R., Beaglehole R., Kjelstrom T. Basic epidemiology. – 2nd ed. – World Health Organization, 2006. – P. 213.
3. Thomas G., de Jong F. I. C. R. S., Cremers C. W. R. I., Kooijman P. G. C. Prevalence of voice complaints, risk factors and impact of voice problems in female student teachers // Folia Phoniatrica et Logopaedica, 2006; 58: 65–84.
4. Jones K., Sigmon J., Hock L., et al. Prevalence and risk factors for voice problems among telemarketers // Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002; 128: 571–577.
5. Russel A., Oates J., Greenwood K. M. Prevalence of voice problems in teachers // Journal of Voice, 1998; 12(4): 467–479.
6. Fairfield C., Richards B. Reported voice difficulties in student teachers: a questionnaire survey // British Journal of Educational Studies, 2007; 55: 409–425.
7. McHenry M. A., Carlson H. K. The vocal health of auctioneers // Logopedics Phoniatrics Vocology, 2004; 29: 41–47.
8. Simberg S., Sala E., Vehmas K., Laine A. Changes in the prevalence of vocal symptoms among teachers during a twelve year period // Journal of Voice, 2005; 19(1): 95–101.
9. Mesquita de Medeiros A., Barreto S. M., Assuncao A. A. Voice disorders (dysphonia) in public school female teachers working in Belo Horizonte: prevalence and associated factors // Journal of Voice, 2008; 22(6): 676–687.
10. Kooijman P. G. C., de Jong F. I. C. R. S., Thomas G., et al. Risk factors for voice problems in teachers // Folia Phoniatrica et Logopaedica, 2006; 58: 159–174.
11. de Jong F. I. C. R. S., Kooijman P. G. C., Thomas G., et al. Epidemiology of voice problems in dutch teachers // Folia Phoniatrica et Logopaedica, 2006; 58: 186–198.
12. Roy N., Merrill R. M., Thibeault S., et al. Prevalence of voice disorders in teachers and the general population // Journal of Speech, Language and Hearing, 2004; 47: 281–293.
13. Roy N., Stemple J., Merrill R. M., Thomas L. Epidemiology of voice disorders in the elderly: preliminary findings // The Laryngoscope, 2007; 1–6.
14. Simberg S., Sala E., Laine A., Ronnemaa A. M. A fast and easy screening method for voice disorders among teachers students // Logopedics Phoniatrics Vocology, 2001; 26: 10–16.
15. Sliwinska-Kowalska M., Niebudek-Bogusz E., Fiszer M., et al. The prevalence and risk factors for occupational voice disorders in teachers // Folia Phoniatrica et Logopaedica, 2006; 58: 85–101.
16. Preciado-Lopez J., Perez-Fernandez C., Calzada-Uriondo M., Preciado-Ruiz P. Epidemiological study of voice disorders among teaching professionals of La Rioja, Spain // Journal of Voice, 2008; 22(4): 489–508.
17. Dejonckere P. H., Bradley P., Clemente P., et al. A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficiacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques // Eur Arch Otorhinolaryngol, 2001; 258: 77–82.

18. Deary I. J., Webb A., Mackenzie K., et al. Short, self-report voice symptom scales: psychometric characteristics of the Voice Handicap Index-10 and the Vocal performance questionnaire // Otolaryngology – Head and Neck Surgery, 2004; 131(3): 232–235.
19. Carding P. N. Evaluating voice therapy: Measuring the effectiveness of treatment. – London: Whurr, 2000. – P. 350.
20. Raščevska M. Psiholoģisko testu un aptauju konstruēšana un adaptācija. – Rīga: RaKa, 2005. – 279 lpp.
21. Mattiske J. A., Oates J. M., Greenwoood K. M. Vocal problems among teachers: a review of prevalence, causes, prevention and treatment // Journal of Voice, 1998; 12(4): 489–499.
22. Ilomaki I., Maki E., Laukkanen A. M. Vocal symptoms among teachers with and without voice education // Logopedics Phoniatrics Vocology, 2005; 171–174.
23. Smolander S., Huttunen K. Voice problems expierenced by Finnish comprehensive school teachers and realization of occupational health care // Logopedics Phoniatrics Vocology, 2006; 31: 166–171.
24. Jonsdottir V. The voice an occupational tool. A study of teacher's classroom speech and the effects of amplification. – Tampere: University of Tampere, 2003. – P. 36.
25. Trinīte B. Balss ergonomika skolotāju izglītībā. – Rēzekne: RA izdevniecība, 2009. – 233.–241. lpp.
26. Simberg S. Prevalence of vocal symptoms and voice disorders among teacher students and teachers and a model of early intervention. – Helsinki: Hakapaino Oy, 2004. – Pp. 10–11.
27. Gottliebson R. O., Lee L., Weinrich B., Sanders J. Voice problems of future speech-language pathologists // Journal of Voice, 2007; 2(6): 699–704.
28. Vilkman E. Occupational safety and health aspects of voice and speech professions // Folia Phoniatrica et Logopaedica, 2004; 220–253.

Infekciju kontrole augsta riska pacientu aprūpē Latvijā un Somijā

Diāna Platace, Inga Millere

Rīgas Stradiņa universitāte, Māszinību akadēmiskā skola, Latvija

Kopsavilkums

Infekciju kontrole ir neatņemama pacientu aprūpes sastāvdaļa. Kvalitatīva pacientu aprūpe balstās uz zinātniski pamatotām vadlīnijām infekciju kontrolē, un praksē tiek lietotas efektīvākās un finansiāli izdevīgākās metodes, kas ievērojami ierobežo nozokomiālo infekciju attīstību un izplatību stacionāros.

Pētījums tika veikts Latvijas un Somijas valsts reģionālo daudzprofila slimnīcu reanimācijas, intensīvās terapijas un ķirurģijas nodaļās, lietojot kvalitatīvās pētījuma metodes – strukturētu intervēšanu (n = 10) un klīnisku strukturētu empīrisku pētījumu (n = 468), kā arī kvantitatīvo pētījuma metodi – anketēšanu (n = 72).

Anketējot tika noskaidrotas māsu zināšanas par infekciju kontroles pasākumiem augsta riska pacientu aprūpē, veicot tādas invazīvas procedūras kā perifērās vēnas kanilēšanu un aprūpi, urīnpūšļa katetrizāciju un aprūpi, traheostomas / intubācijas caurulītes aprūpi. Klīnisks strukturēts empīrisks pētījums ietvēra māsas darba vides priekšnoteikumu novērošanu (procedūru materiāli tehniskais nodrošinājums, aprūpes dokumentācijas esamība, invazīvu procedūru tehnika, roku higiēna un iespējas to veikt, aizsarglīdzekļu pieejamība u. c.). Intervijā par infekciju kontroles vadlīnijām un pamatprincipiem augsta riska nodaļās piedalījās augsta riska nodaļu vadošie aprūpes speciālisti un stacionāra infekciju kontroles speciālisti.

Rezultāti par roku apstrādi augsta riska pacientu aprūpē parādīja, ka Latvijas klīnikā atbilstoši prasībām to veica 10 (22,3%) māsas no 47, bet Somijā – 30 (63,8%) māsas no 47. Rotaslietas uz rokām bija 40 (63,8%) Latvijas māsām un 8 (13,8%) Somijas māsām no 58 novērotajām. Latvijā roku apstrādei māsas galvenokārt izmantoja izlietnes specializētajās telpās (procedūru istabā un pārsienamajā telpā), savukārt Somijā augsta riska nodaļās izlietnes bija aprīkotas un tika izmantotas māsu darbam gan specializētajās telpās (procedūru istabā un pārsienamajā istabā), gan ikvienā pacienta palātā, gan palīgtelpās (dezinfekcijas istabā, sanitārajā telpā, personāla ģērbtuvēs u. c.). Pacientu aprūpē ar invazīvām ierīcēm gan Latvijā, gan Somijā urīnpūšļa katetra nomaiņa reizi 72 stundās notika 1 (6,6%) gadījumā no 15 un perifērā vēnu katetra nomaiņa – 6 (25%) gadījumos no 24. Sekrēta atsūkšanas laikā caur traheostomu vai intubācijas caurulīti sejas masku lietoja 1 (4,5%) māsa Latvijā un 22 (100%) novērotās māsas Somijā.

Lai gan Latvijas un Somijas klīnikās infekciju kontroles pasākumi un māsu pienākumi ir līdzīgi, pētījums atklāja būtiskas atšķirības infekciju kontrolē augsta riska pacientu aprūpē Somijas un Latvijas valsts reģionālajās klīnikās.

Atslēgvārdi: pacientu aprūpe, infekciju kontrole, augsta riska pacients, invazīvas procedūras.

Ievads

Ikviens pacients, kurš ir pakļauts veselības aprūpei, vienlaikus ir pakļauts arī nozokomiālās infekcijas (NI) riskam. Šis risks ir īpaši augsts, ja pacienta aprūpe tiek nodrošināta stacionārā un ir saistīta ar biežu aprūpes personāla saskari, invazīvu ierīču lietošanu, kā arī saskari ar citiem pacientiem, kas var būt infekcijas avots [*Wilson*, 2006; *Damani*, 2003]. Kritiski "smagiem" pacientiem ir pavājinātas organisma aizsargspējas, un, veicot invazīvas procedūras, veidojas labvēlīgi apstākļi patogēno mikroorganismu *Staphyloccocus aureus* (*MSSA, MRSA*), *Staphyloccocus epidermidis* (*MSSE, MRSE*), *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Streptococcus pyogenes* kolonizācijai [*Madeo, et al.* 2009; *Graves, et al.*, 2008; *Wilson*, 2006; *Safdar, et al.*, 2002]. Arī pati invazīvās ierīces (urīnpūšļa katetra, perifērā venozā katetra, endotraheālas intubācijas caurulītes vai traheostomas) ievadīšana un ilgstoša atrašanās cilvēka organismā var ietekmēt organisma normālos aizsardzības mehānismus un radīt tādu infekciju draudus kā urīnceļu infekcijas (40%), ar asinsvadu katetriem asociētas infekcijas (15,8%) un nozokomiāla pneimonija (13%) [*Rosenthal, et al.*, 2006; *Peres-Bota, et al.*, 2003; *Maki*, 1998; *Stamm*, 1998].

Somijā jau vairāk nekā 25 gadus Infekciju kontroles dienests stacionārā ir neatņemama veselības aprūpes nodrošināšanas sastāvdaļa. Pēdējos gados arī Latvijas stacionāros arvien lielāka uzmanība tiek pievērsta infekciju kontroles pasākumiem, kas ļauj laikus atklāt un novērst infekcijas izraisītāju izplatību, ievērojami paaugstinot pacientu aprūpes efektivitāti un samazinot ārstēšanas izmaksas [*Dumpis, et al.*, 2003].

Darba mērķis

Darba mērķis bija noskaidrot infekciju kontroles pasākumus augsta riska pacientu aprūpē Latvijas un Somijas reģionālajās klīnikās.

Materiāls un metodes

Pētījums tika veikts valsts reģionālā daudzprofilu slimnīcā Latvijā un valsts reģionālā daudzprofilu slimnīcā Somijā. Slimnīcām bija analogas funkcijas, un katrā ārstniecības iestādē bija nedaudz vairāk nekā 500 pacientu gultu. Respondentu atlase balstījās uz nejaušības un brīvprātības principu. Katrā no valstīm pētījumā tika iesaistīts līdzīgs skaits māsu reanimācijas, intensīvās terapijas (RITN) un ķirurģijas nodaļās un lietotas kvalitatīvās pētījuma metodes – strukturēta intervija (n = 10) un klīnisks strukturēts empīrisks pētījums (n = 468), kā arī kvantitatīvā pētījuma metode – anketēšana (n = 72).

Anketēšanā piedalījās 36 māsas no Latvijas klīnikas augsta riska nodaļām un 36 māsas no Somijas klīnikas augsta riska nodaļām. Strukturētā, autoru izveidotā un aprobētā anketā bija 23 jautājumi ar izvēles atbildēm, lai noskaidrotu māsu zināšanas un viedokli par infekciju kontroles pasākumiem augsta riska pacientu aprūpē, veicot tādas invazīvas procedūras kā perifērās vēnas kanilēšana un aprūpe, urīnpūšļa katetrizācija un aprūpe, traheostomas / intubācijas caurulītes aprūpe. Strukturētas anketas validitāte noteikta pēc Kronbaha alfas testa ticamības aprēķina iekšējās saskaņotības koeficienta un atbilst pieņemamai vērtībai.

Klīnisks strukturēts empīrisks pētījums balstījās uz autoru izveidotu strukturētu novērojuma plānu, kurā bija detalizēta informācija par sešiem novērojuma objektiem un ietvēra māsas darba vides priekšnoteikumu novērošanu (procedūru materiāli tehniskais nodrošinājums, aprūpes dokumentācijas esamība, aizsarglīdzekļu pieejamība u. c.) un to izmantošanu (invazīvu procedūru – perifērās vēnas kanilēšanas un aprūpes, urīnpūšļa katetrizācijas un aprūpes, traheostomas / intubācijas caurulītes aprūpes tehnika, roku higiēna un iespējas to veikt) augsta riska pacientu aprūpē.

Kopumā raksta autori apsekoja divas reanimācijas, intensīvās terapijas nodaļas un četras ķirurģijas nodaļas un katrā valstī novēroja māsas roku higiēnas un cimdu maiņas laikā (n = 47 Latvijā un n = 47 Somijā), traheostomas / intubācijas caurulītes aprūpes laikā (n = 22 Latvijā un n = 22 Somijā), perifērā

vēnu katetra ievadīšanas un aprūpes laikā (n = 24 Latvijā un n = 24 Somijā), urīnpūšļa katetra ievadīšanas un aprūpes laikā (n = 15 Latvijā un n = 15 Somijā), kā arī novēroja māsu vizuālo izskatu (n = 58 Latvijā un n = 58 Somijā) un izlietņu atrašanās vietas un aprīkojumu (n = 70 Latvijā un n = 66 Somijā) augsta riska nodaļās. Ikviens respondents klīniskā strukturētā empīriskā pētījumā piedalījās vienas darba dienas garumā (8–12 stundas).

Strukturēta intervija kopumā ietvēra 25 atvērtus jautājumus par infekciju kontroles vadlīnijām un pamatprincipiem augsta riska nodaļās, kurā piedalījās augsta riska nodaļu vadošie aprūpes speciālisti un stacionāra infekciju kontroles speciālisti. Katrā valsts klīnikā tika intervēti pieci respondenti. Intervija notika atsevišķā telpā, ārpus ārstniecības personas darba laika un ilga vidēji 45 minūtes. Iepriekš notika vienošanās ar respondentu par plānoto intervijas laiku un vietu. Lai neietekmētu pētījuma rezultātus, katrā intervijā piedalījās tikai viena intervējamā ārstniecības persona.

Iegūtie dati tika analizēti, izmantojot datorprogrammas *SPSS 16.0 for Windows, Confidence Interval Analysis* (*CIA*), kā arī datorprogrammas *Microsoft Office Excel* un *Microsoft Office Word.* Iegūto datu statistisko analīzi veica ar datu apstrādes statistikas metodēm. Atbilžu salīdzināšanai izmantoja hī kvadrāta (χ^2) testu, kurā aprēķini tika veikti pēc formulas:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{n} \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i},$$

kur O_i – novērotais biežums, E_i – sagaidāmais biežums, n – kategoriju skaits.

Rezultāti

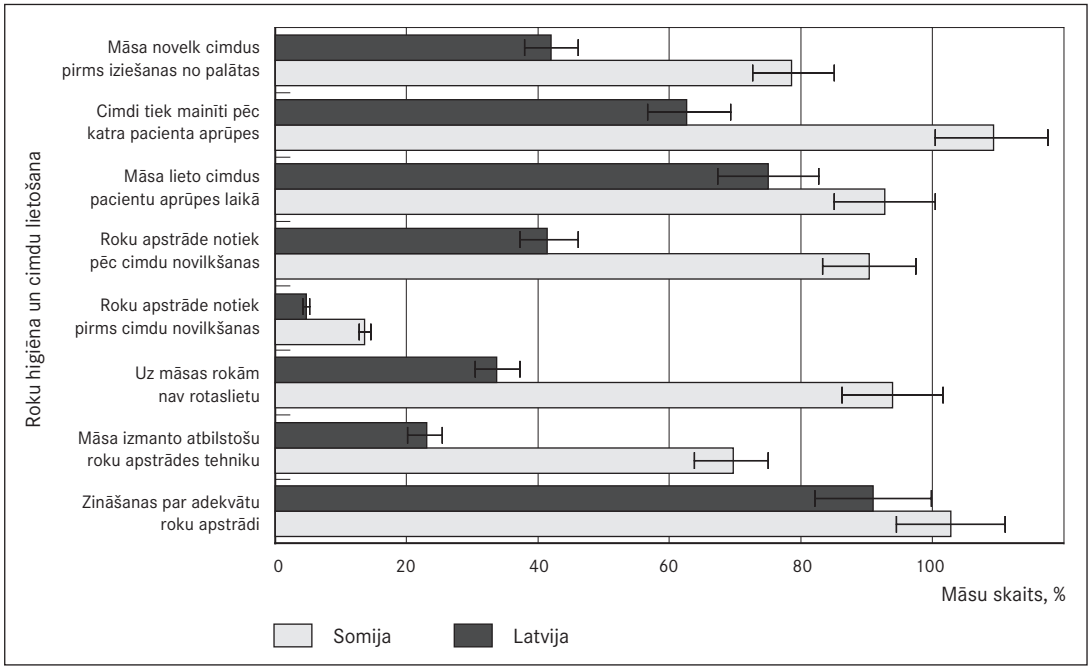
Kopumā pētījumā tika anketētas 72 māsas, veikti 468 objektu un pacientu aprūpes darbību novērojumi un intervēti 10 infekciju kontroles speciālisti un vadošie aprūpes speciālisti augsta riska nodaļās Latvijas un Somijas reģionālajās klīnikās.

Pēc aptaujas datiem 15 no 18 (83,3%; 95% CI 60,8–94,2%) Somijas māsām RITN norādīja, ka ikdienā aprūpē 1–2 pacientus, savukārt 3 no 18 (16,7%; 95% CI 5,8–39,2%) Somijas māsām norādīja, ka ikdienā aprūpē ne vairāk kā vienu pacientu, tajā pašā laikā Latvijas klīnikā 14 no 18 (77,8%; 95% CI 54,8–91,0%) reanimācijas, intensīvās terapijas māsām norādīja, ka aprūpē 3–5 pacientus dienā, bet 4 no 18 (22,2%; 95% CI 9,0–45,2%) Latvijas māsām atzīmēja, ka aprūpē ne vairāk kā trīs pacientus dienā. Ķirurģijas nodaļās Somijas klīnikā 11 no 18 (61,1%; 95% CI 38,6–79,7%) māsām atzīmēja, ka ikdienā aprūpē 10–20 pacientus, bet ķirurģijas nodaļās Latvijas klīnikā 10 no 18 (55,6%; 95% CI 33,7–75,4%) māsām norādīja, ka aprūpē 10–30 pacientus dienā.

Aptaujā par roku higiēniskās apstrādes tehniku 30 Latvijas māsas no 36 (83,3%; 95% CI 68,1–92,1%) un 34 Somijas māsas no 36 (94,4%; 95% CI 81,9–98,5%) atzīmēja atbilstošus roku apstrādes soļus. Novērojuma rezultāti parādīja, ka RITN un ķirurģijas nodaļās 10 no 47 (21,3%; 95% CI 12,0–34,9%) Latvijas māsām rokas apstrādāja atbilstoši prasībām, bet Somijas klīnikā to atbilstoši veica 30 no 47 (63,8%; 95% CI 49,5–76,0%) māsām. Iegūtie novērojuma rezultāti par atbilstošu roku apstrādi pacientu aprūpē atspoguļo statistiski ticamas atšķirības starp abām valsts klīnikām (χ^2 = 17,4; $p < 0,01$). Cimdus pacientu aprūpē lietoja 32 māsas no 47 (68,1%; 95% CI 53,8–79,6%) Latvijā un 40 māsas no 47 (85,1%; 95% CI 72,3–92,6%) Somijā. Cimdi tika mainīti pēc katra pacienta aprūpes 47 (100%; 95% CI 92,4–100%) novērotajos gadījumos Somijā un 27 gadījumos no 47 (57,5%; 95% CI 43,3–70,5%) Latvijā. Iegūtie rezultāti par cimdu maiņu pacientu aprūpē atspoguļo statistiski ticamas atšķirības starp abām valsts klīnikām (χ^2 = 25,4; $p < 0,01$). Vienas vai vairāku rotaslietu nēsāšana (gredzeni, pulkstenis, rokassprādzes) augsta riska nodaļās tika konstatēta 40 māsām no 58 (69,0%; 95% CI 56,2–79,4%) Latvijas klīnikā un 8 māsām no 58 (13,8%; 95% CI 7,2–24,9%) Somijas klīnikā (sk. 1. att.). Iegūtie rezultāti par rotaslietu nēsāšanu augsta riska nodaļās atspoguļo statistiski ticamas atšķirības starp abām valsts klīnikām (χ^2 = 36,4; $p < 0,01$).

1. attēls. Roku higiēna un cimdu lietošana augsta riska pacientu aprūpē (anketēšana Latvijā (n = 36) un Somijā (n = 36) un klīnisks strukturēts empīrisks pētījums Latvijā (n = 47) un Somijā (n = 47)).

Hand hygiene and glove use in high risk patients' care (questionnaire, Latvia, n = 36, and Finland, n = 36, and clinically structured empirical research, Latvia, n = 47, and Finland, n = 47).



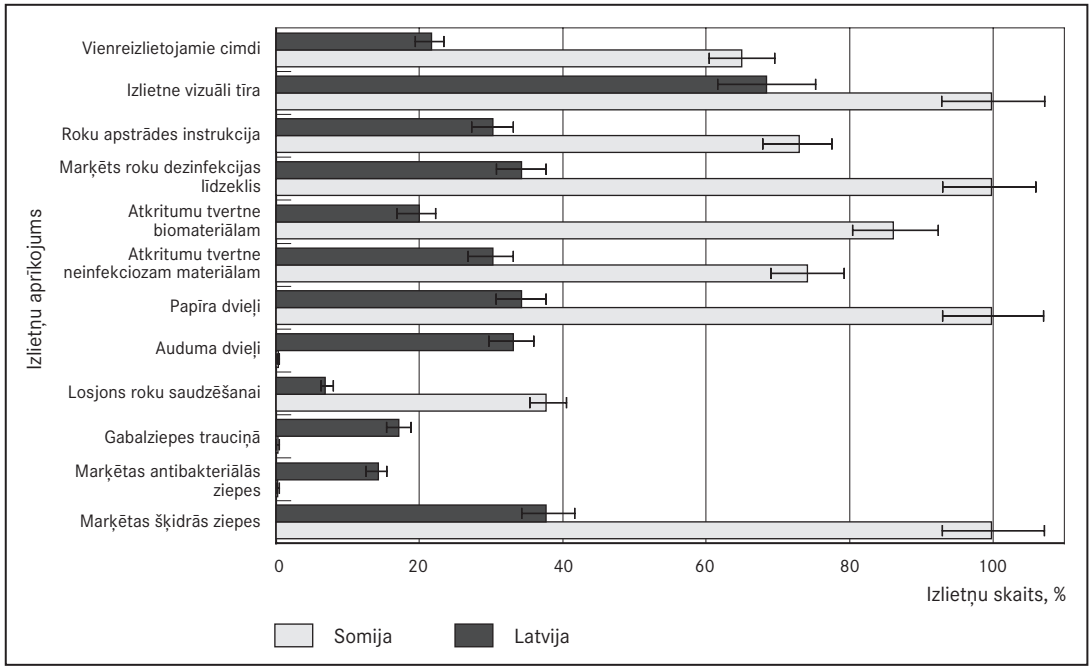
Par biežākajiem iemesliem, kas kavē infekciju kontroles izstrādāto noteikumu (Roku apstrādes plāns, Higiēnas un dezinfekcijas plāns, Atkritumu un aso priekšmetu savākšanas kārtība u. c.) ievērošanu, 31 no 36 (86,1%; 95% CI 71,3–93,9%) Latvijas māsām un 6 no 36 (16,7%; 95% CI 7,9–31,9%) Somijas māsām minēja nepieciešamā aprīkojuma un individuālās aizsardzības līdzekļu trūkumu. Iegūtie rezultāti par nepieciešamā aprīkojuma un individuālās aizsardzības līdzekļu pieejamību no māsu skatpunkta atspoguļo statistiski ticamas atšķirības starp abām valsts klīnikām ($\chi^2 = 34,7$; $p < 0,01$).

Augsta riska nodaļu izlietņu apsekošanas dati parādīja, ka papīra dvieļi bija pieejami pie 24 izlietnēm no 70 (34,3%; 95% CI 24,3–46,0%) Latvijā un pie 66 izlietnēm no 66 (100%; 95% CI 94,5–100%) Somijā; šķidrās ziepes bija pieejamas pie 25 izlietnēm no 70 (35,7%; 95% CI 25,5–47,4%) Latvijā un pie 66 izlietnēm no 66 (100%; 95% CI 94,5–100%) Somijā; roku dezinfekcijas līdzeklis – 24 gadījumos no 70 (34,3%; 95% CI 24,3–46,0%) Latvijā un 66 (100%; 95% CI 94,5–100%) gadījumos Somijā; losjons roku ādas saudzēšanai bija pieejams 5 gadījumos no 70 (7,1%; 95% CI 3,1–15,7%) Latvijā un 25 gadījumos no 66 (37,9%; 95% CI 27,2–49,9%) Somijā. Latvijas klīnikas augsta riska nodaļās pie 12 no 70 (17,1%; 95% CI 10,1–27,6%) apsekotajām izlietnēm bija pieejamas gabalziepes un pie 23 no 70 (32,9%; 95% CI 23,0–44,5%) izlietnēm bija pieejami auduma dvieļi. Savukārt Somijas klīnikas augsta riska nodaļās gabalziepes un auduma dvieļi pie izlietnēm nebija pieejami (0%; 95% CI 0,0–5,5%). Iegūtie rezultāti par izlietņu aprīkojumu augsta riska nodaļās atspoguļo statistiski ticamas atšķirības starp abām valsts klīnikām ($\chi^2 = 270,0$; $p < 0,01$) (sk. 2. att.).

Latvijā māsas savā darbā galvenokārt izmantoja izlietnes specializētajās telpās (procedūru istabā un pārsienamajā telpā), savukārt Somijas klīnikas augsta riska nodaļās izlietnes bija aprīkotas un tika izmantotas māsu darbam gan specializētajās telpās (procedūru istabā un pārsienamajā istabā), gan ikvienā pacienta palātā, gan augsta riska nodaļu palīgtelpās (dezinfekcijas istabā, sanitārajā telpā, personāla ģērbtuvēs u. c.).

2. attēls. Izlietņu aprīkojums augsta riska nodaļās (klīnisks strukturēts empīrisks pētījums Latvijā (n = 70) un Somijā (n = 66)).

Equipment of sinks in high risk units (clinically structured empirical research, Latvia, n = 70, and Finland, n = 66).



Latvijas klīnikā 30 no 36 (83,3%; 95% CI 68,1–92,1%) aptaujātajām māsām, bet Somijā visas (100%; 95% CI 68,1–92,1%) aptaujātās māsas apstiprināja, ka ir informētas par slimnīcā izstrādātajiem infekciju kontroles noteikumiem (Dezinfekcijas un sterilizācijas plāns, Roku dezinfekcijas plāns, Atkritumu šķirošanas un utilizācijas kārtība, MRSA pacientu aprūpes un izolācijas noteikumi). Novērojuma rezultāti parādīja, ka Latvijas klīnikā nevienā augsta riska nodaļā nebija izstrādāta atbilstoša aprūpes dokumentācijas lapa invazīvajām procedūrām, tādējādi urīnpūšļa katetrizācija 1 gadījumā no 15 (6,7; 95% CI 1,2–29,8%), perifērās vēnas kanilēšana 1 gadījumā no 24 (4,2%; 95% CI 0,7–20,2%) un traheostomas / intubācijas caurulītes aprūpe 2 gadījumos no 22 (9,1%; 95% CI 2,5–27,8%) bija atzīmētas kopējā RITN pacientu uzraudzības lapā vai ordināciju lapā. Savukārt Somijas klīnikā bija izstrādāta atbilstoša aprūpes dokumentācija un urīnpūšļa katetrizācija bija dokumentēta 15 gadījumos no 15 (100%; 95% CI 79,6–100%), perifērās vēnas kanilēšana dokumentēta 24 gadījumos no 24 (100%; 95% CI 86,2–100%) un traheostomas / intubācijas caurulītes aprūpe – 22 gadījumos no 22 (100%; 95% CI 85,1–100%). Iegūtie rezultāti par invazīvu ierīču aprūpes dokumentēšanu augsta riska nodaļās atspoguļo statistiski ticamas atšķirības starp abām valsts klīnikām (χ^2 = 107,0; p < 0,01).

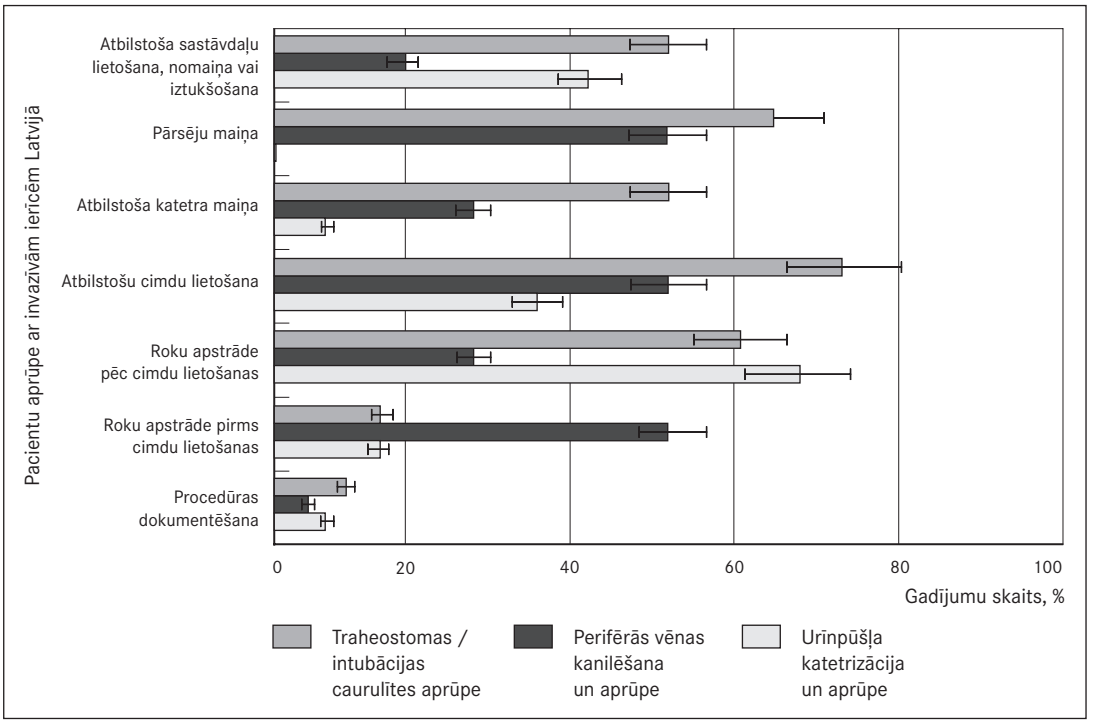
Anketā 27 no 36 (75%; 95% CI 58,9–86,3%) Latvijas māsām un 17 no 36 (47,2%; 95% CI 32,0–63,0%) Somijas māsām apstiprināja, ka urīnpūšļa katetrs jāmaina vismaz reizi 72 stundās. Tajā pašā laikā novērojuma rezultāti parādīja, ka Latvijas klīnikā katetrs tika nomainīts reizi 72 stundās 1 gadījumā no 15 (6,7%; 95% CI 1,2–29,8%), attiecīgi Somijā iegūtie rezultāti bija līdzīgi – katetra nomaiņa reizi 72 stundās notika 1 gadījumā no 15 (6,7%; 95% CI 1,2–29,8%). Slēgtu urīnpūšļa kolektoru lietoja 5 gadījumos no 15 (33,3%; 95% CI 15,2–58,3%) Latvijas klīnikā un visos 15 (100%; 95% CI 79,6–100%) novērotajos gadījumos Somijā (sk. 3. un 4. att.). Iegūtie rezultāti par slēgta urīnpūšļa kolektora lietošanu atspoguļo statistiski ticamas atšķirības starp abām valsts klīnikām (χ^2 = 15,0; p < 0,01).

Anketā 15 no 36 (41,7%; 95% CI 27,1–57,8%) Latvijas māsām un 9 no 36 (25%; 95% CI 13,8–41,1%) Somijas māsām atzīmēja, ka perifērās vēnas katetrs jānomaina ne retāk kā reizi 72 stundās. Novērojuma rezultāti, kas bija līdzīgi Latvijā un Somijā, parādīja, ka perifērā vēnu katetra nomaiņa ne retāk kā reizi

72 stundās notika 6 gadījumos no 24 (25%; 95% CI 12,0–44,9%) novērotajiem gadījumiem katrā valstī. Perifērā vēnu katetra mandrēnu lietoja 24 (100%; 95% CI 86,2–100%) gadījumos Somijas klīnikā un 4 gadījumos no 24 (16,7%; 95% CI 6,7–35,9%) Latvijas klīnikā (sk. 3. un 4. att.). Iegūtie rezultāti par perifērā vēnu katetra mandrēnas lietošanu atspoguļo statistiski ticamas atšķirības starp abām valsts klīnikām (χ^2 = 34,3; p < 0,01).

3. attēls. Pacientu aprūpe ar invazīvām ierīcēm Latvijā: traheostomu / intubācijas caurulīti (n = 22), perifēro vēnu katetru (n = 24) un urīnpūšļa katetru (n = 15) (klīnisks strukturēts empīrisks pētījums).

Patients' care with invasive devices in Latvia: tracheostomy or intubation tube, n = 22, peripheral venous catheter, n = 24, and urinary catheter, n = 15 (clinically structured empirical research).

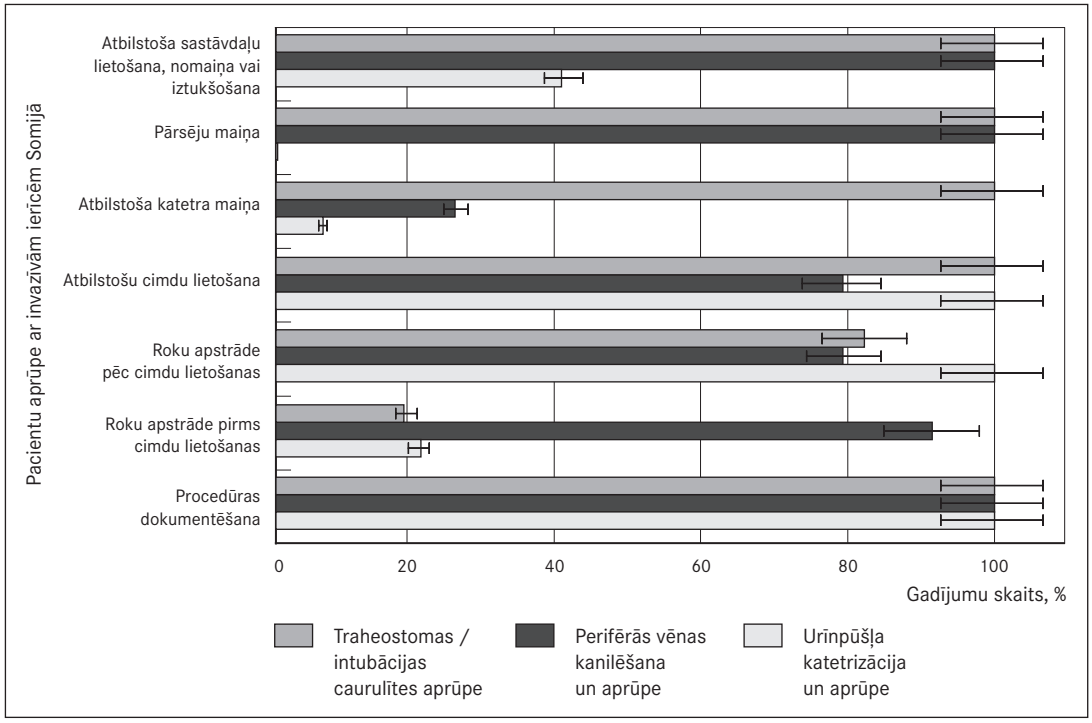


Dati par pacientu ar traheostomas / intubācijas caurulīti aprūpi parādīja, ka 3 no 22 (13,6%; 95% CI 4,8–33,3%) Latvijas māsām un 4 no 22 (18,2%; 95% CI 7,3–38,5%) Somijas māsām veica roku apstrādi pirms cimdu uzvilkšanas. Pirms sekrēta atsūkšanas caur traheostomu vai intubācijas caurulīti pacienta mutes dobuma higiēna tika veikta 1 gadījumā no 22 (4,6%; 95% CI 0,8–21,8%) Latvijā un 16 gadījumos no 22 (72,7%; 95% CI 51,9–86,9%) Somijā. Sejas masku sekrēta atsūkšanas laikā caur traheostomu vai intubācijas caurulīti lietoja 1 māsa no 22 (4,6%; 95% CI 0,8–21,8%) Latvijā un 22 (100%; 95% CI 85,1–100%) māsas Somijā. Aizsargbrilles Latvijā nelietoja neviena no 22 (0%; 95% CI 0,0–14,9%) novērotajām māsām, bet Somijā 1 no 22 (4,6%; 95% CI 0,8–21,8%) māsām lietoja aizsargbrilles sekrēta atsūkšanas laikā caur traheostomu vai intubācijas caurulīti (sk. 3. un 4. att.). Iegūtie rezultāti par mutes dobuma higiēnas veikšanu un sejas maskas lietošanu sekrēta atsūkšanas laikā caur traheostomu vai intubācijas caurulīti atspoguļo statistiski ticamas atšķirības starp abām valsts klīnikām (χ^2 = 62,7; p < 0,01).

Pēc intervijas rezultātiem abās klīnikās bija izveidota Infekciju kontroles komisija. Tomēr Latvijas klīnikā tajā netika iekļauta infekciju kontroles māsa, kaut gan pētāmajā reģionālajā daudzprofilu slimnīcā bija krietni vairāk nekā 250 gultu, savukārt Somijas klīnikā bija izveidota gan infekciju kontroles māsas, gan higiēnas māsas amata vienība. Gan Latvijas, gan Somijas klīnikā bija izstrādāti un ieviesti līdzīgi Infekciju kontroles noteikumi: Dezinfekcijas un sterilizācijas plāns, Roku dezinfekcijas plāns, Atkritumu šķirošanas un utilizācijas kārtība, MRSA pacientu aprūpes un izolācijas noteikumi.

4. attēls. Pacientu aprūpe ar invazīvām ierīcēm Somijā: traheostomu / intubācijas caurulīti (n = 22), perifēro vēnu katetru (n = 24) un urīnpūšļa katetru (n = 15) (klīnisks strukturēts empīrisks pētījums).

Patients' care with invasive devices in Finland: tracheostomy or intubation tube, n = 22, peripheral venous catheter, n = 24, and urinary catheter, n = 15 (clinically structured empirical research).



Somijas klīnikas augsta riska nodaļās bija izstrādātas arī vadlīnijas par darba tērpu un māsas vizuālo izskatu darba laikā (rotaslietas, pulkstenis, nagu garums), kā arī izstrādāta un ieviesta aprūpes dokumentācija, kas saistīta ar invazīvu ierīču (traheostomu / intubācijas caurulīti, perifēro vēnu katetru un urīnpūšļa katetru) aprūpi. Latvijas klīnikā kā aprūpes dokumentācija bija izstrādāta Izgulējumu protokola lapa un Vispārējās aprūpes lapa ķirurģijas nodaļās. Mūsdienīga centralizēta sterilizācijas nodaļa pētāmajā Latvijas klīnikā nebija pieejama, tādējādi instrumentu pilnīga vai daļēja dekontaminācija notika augsta riska nodaļās. Somijas klīnikā instrumentu dekontaminācija notika centralizētā sterilizācijas nodaļā. Centralizēta dezinfekcijas līdzekļu dozēšana nebija iespējama nedz Latvijas, nedz Somijas klīnikā. Medicīnisko atkritumu šķirošana un savākšana atbilstoši prasībām stingri tika ievērota Somijas augsta riska nodaļās (t. sk. aso priekšmetu savākšana), Latvijas klīnikā notika medicīnisko atkritumu šķirošana, tomēr nebija pieejama aso priekšmetu savākšana atbilstošos necaurduramos konteineros – izlietotie asie priekšmeti (injekciju adatas) tika izmesti 1,5 l tilpuma plastikāta pudelēs.

Diskusija

Aprūpes veicēja rokas ir galvenais nozokomiālo infekciju pārnešanas faktors, sevišķi augsta riska pacientu aprūpē [*Allegranzi, et al.*, 2009; *Farmer*, 2009; *Kusachi, et al.*, 2006; *Boyce, et al.*, 2002; *Eggimann, et al.*, 2001]. Pētījuma rezultāti parādīja, ka Somijas klīnikā vairākums novēroto māsu apstrādāja rokas atbilstoši prasībām, salīdzinot ar Latvijas klīniku, kurā atbilstošu roku apstrādi veica mazāk nekā viena ceturtā daļa no novērotajām māsām. Iegūtie rādītāji statistiski ticami atšķiras starp abām valsts klīnikām ($\chi^2 = 17{,}4$; $p < 0{,}01$). Iegūtie rezultāti par rotaslietu nēsāšanu pacientu aprūpes laikā Latvijas māsām būtiski atšķīrās no Somijas māsām ($\chi^2 = 36{,}4$; $p < 0{,}01$). Lai gan par Latvijas un Somijas māsām bija iegūti līdzīgi rezultāti par roku apstrādes biežumu pirms cimdu uzvilkšanas, statistiski būtiskas atšķirības

konstatēja starp abām valsts klīnikām cimdu maiņas biežumā pēc katra pacienta aprūpes (χ^2 = 25,4; p < 0,01). Acīmredzot Latvijas māsas neapzinās roku un cimdu kontaminācijas iespējamību, kā arī vairāk tiek domāts par savu drošību nekā augsta riska pacientu aizsardzību. Netieši to apstiprināja arī novērojumi, ka vairumā gadījumu Latvijas augsta riska pacientu aprūpē cimdi netika novilkti palātā pie pacienta gultas tūlīt pēc pacienta aprūpes, bet gan procedūru telpā, tādējādi pakļaujot inficēšanās riskam apkārtējās vides priekšmetus (durvju rokturus, aprīkojumu, aprūpes dokumentācijas vai ordināciju lapas). Izvērtējot izlietņu aprīkojuma atbilstošu nodrošinājumu augsta riska nodaļās, ieguva rezultātus, kas Latvijas un Somijas klīnikām statistiski ticami atšķirās (χ^2 = 270,0; p < 0,01). Acīmredzot Latvijas klīnikā tika ņemtas vērā citas finansiālā sadalījuma prioritātes nekā Somijā.

Viens no vērā ņemamiem pacienta drošības un aprūpes kvalitātes indikatoriem literatūrā tiek minēts māsu skaits uz noteiktu pacientu skaitu. Dažās valstīs, piemēram, ASV to reglamentē ar likumu. Latvijā netika apstiprināts izpildei gultu profila plāns 2007.–2010. gadam, kas paredzēja noteiktu māsu skaitu atbilstoši noteiktam pacienta aprūpes līmenim un bija izveidots LR Veselības ministrijas programmas "Cilvēkresursu attīstība veselības aprūpē" ietvaros. Daudzos pētījumos ir pierādīts, ka nepietiekams māsu skaits uz noteiktu pacientu skaitu ietekmē ne tikai neparedzētu gadījumu skaita pieaugumu, piemēram, nozokomiālo infekciju pieaugumu, bet arī mirstību un ievērojami palielina medicīniskās izmaksas [*Hugonnet, et al.*, 2007; *Stanton, et al.*, 2004). Izvērtējot aptaujāto māsu atbildes un novērojuma datus, jāsecina, ka, salīdzinot ar Somiju, Latvijas māsu darba slodze RITN ir pietiekami augsta un tā ievērojami pārsniedz 2 pacientu aprūpes slieksni, savukārt ķirurģijas māsām gan Latvijā, gan Somijā pacientu skaits ievērojami pārsniedza 6–7 pacientu aprūpes slieksni.

Būtisks vājais punkts Latvijas klīnikā, salīdzinot ar Somijas klīniku, bija droša medicīnisko atkritumu šķirošana. Nevienā no novērotajām augsta riska nodaļām Latvijas klīnikā nebija pieejamas drošas aso priekšmetu tvertnes, un izlietotie asie priekšmeti (injekciju adatas) tika izmesti 1,5 l tilpuma plastikāta pudelēs. Tāda aso priekšmetu savākšana ievērojami paaugstina personāla savainojumu risku gan injekciju adatas korķīša uzlikšanas laikā, gan plastikāta pudeles sienas caurduršanas laikā. Ņemot vērā Latvijas māsu augsto noslogotību, savainojumu risks var būt nozīmīgs.

Kā liecina vairāki starptautiski pētījumi, būtiska nozīme nozokomiālo infekciju ierobežošanā ir infekciju kontroles vadlīniju un aprūpes dokumentācijas izstrādei un ieviešanai praksē, to skaitā arī saistībā ar invazīvu procedūru veikšanu [*Ahlqvist, et al.*, 2009; *Saint, et al.*, 2009; *Quattrin, et al.*, 2004]. Gan Latvijas, gan Somijas reģionālajā daudzprofilu slimnīcā bija izstrādāti līdzīgi noteikumi infekciju kontrolē, tomēr aprūpes dokumentācijas izstrāde atšķirās: Latvijas klīnikas augsta riska nodaļās, salīdzinot ar Somiju, nebija izstrādāta aprūpes dokumentācija pacientu aprūpei ar invazīvām ierīcēm, tādējādi invazīvas procedūras un pacientu aprūpe ar invazīvām ierīcēm netika atbilstoši dokumentēta (χ^2 = 107,0; p < 0,01).

Dažādos epidemioloģiskos pētījumos pretrunīgi tiek vērtēta katetra atrašanās (urīnpūslī, perifērajā vēnā) ilgāk par 72 stundām bez nomaiņas. Daži autori akcentē, ka pietiek jau ar 24 stundām, lai katetri tiktu kontaminēti ar dažādiem patogēniem mikroorganismiem, kas var būt bakteriēmijas avots [*Saint, et al.*, 2009; *Ferrieres, et al.*, 2007; *Weigel, et al.*, 2007; *Donlan*, 2001]. Tādējādi katetra nomaiņa pirms komplikāciju attīstības (līdz 72 stundām) tiek rekomendēta kā katetru asociētu NI profilakses pasākums. Pacientu aprūpē ar invazīvām ierīcēm (urīnpūšļa katetrs, perifērās vēnas katetrs) gan Latvijas, gan Somijas reģionālajās klīnikās bija vērojamas līdzīgas tendences katetra maiņas biežumā, kas vairumā gadījumu pārsniedza 72 stundas. Dažos pētījumos autori uzsver, ka katetra atrašanās ilgums nebūtu uzskatāms par galveno iemeslu iekaisuma vai citu NI attīstībai, lielāka uzmanība jāpievērš antiseptikas un aseptikas ievērošanai katetra ievadīšanas un aprūpes laikā [*Gotelli, et al.*, 2008; *Morris, et al.*, 2008; *Ramritu, et al.*, 2008].

Mūsu pētījums uzskatāmi parādīja, ka netiek pievērsta pietiekama vērība antiseptikas un aseptikas ievērošanai augsta riska procedūru veikšanas un pacientu aprūpes laikā. Lai gan aizsarglīdzekļu lietošana efektīvi pasargā māsu no kontakta ar pacienta sekrētiem, Latvijas māsas pacientu aprūpē ar invazīvām ierīcēm tos lietoja retāk nekā Somijas māsas (χ^2 = 62,7; p < 0,01). Acīmredzot individuālās aizsardzības līdzekļu lietošanai ir nepieciešama daudz efektīvāku vadlīniju un vienotas aprūpes

dokumentācijas izstrāde un ieviešana Latvijas slimnīcu augsta riska nodaļās. Tā kā Somijas klīnikās ir daudz senāka infekciju kontroles pieredze nekā Latvijā, iespējams, tas ir viens no iemesliem efektīvākam infekciju kontroles pasākumu lietojumam augsta riska pacientu aprūpē. To apstiprina arī ASV pētījumi, kas parāda, cik liela nozīme NI profilaksē ir arī infekciju kontroles māsas amata vienībai uz 250 pacientu gultām stacionārā [*Quattrin, et al.*, 2004].

Secinājumi

Pētījums atklāja statistiski nozīmīgas atšķirības infekciju kontroles pasākumos augsta riska pacientu aprūpē Latvijas un Somijas klīnikās.

1. Roku apstrādē – lielākā daļa māsu Latvijas klīnikā neveica atbilstošu roku apstrādi un cimdu maiņu pacientu aprūpes laikā, salīdzinot ar Somijas klīniku.
2. Aprīkojuma un individuālās aizsardzības līdzekļu pieejamībā – aprīkojumu (perifēro vēnu katetra mandrēnas, urīna kolektorus) un individuālās aizsardzības līdzekļus (cimdus, maskas, aizsargbrilles) Latvijas māsas lietoja retāk nekā Somijas māsas.
3. Izlietņu aprīkojuma nodrošināšanā – Latvijas klīnikā izlietnes augsta riska nodaļu specializētajās telpās (RITN palātā, procedūru telpā, pārsienamajā telpā) nebija pietiekami aprīkotas māsu roku higiēnas nodrošināšanai, savukārt Somijas klīnikā izlietnes bija pietiekami aprīkotas un tika izmantotas māsu darbam gan specializētajās telpās (procedūru istabā un pārsienamajā istabā), gan ikvienā pacienta palātā, gan augsta riska nodaļu palīgtelpās (dezinfekcijas istabā, sanitārajā telpā, personāla ģērbtuvēs u. c.).
4. Aprūpes dokumentācijas izstrādē un ieviešanā – Latvijas reģionālajā klīnikā nebija ieviesta vienota aprūpes dokumentācija pacientu aprūpei ar invazīvām ierīcēm, tādēļ vairumā gadījumu pacientu aprūpe, veicot invazīvas procedūras, netika dokumentēta, salīdzinot ar Somijas klīniku, kurā bija izstrādāta un ieviesta aprūpes dokumentācija.
5. Aso priekšmetu drošā savākšanā – salīdzinot ar Somiju, Latvijas klīnikas augsta riska nodaļās nebija pieejami atbilstoši konteineri aso priekšmetu savākšanai.
6. Instrumentu dekontaminācijā – Somijas klīnikā instrumentu dekontaminācija notika modernizētā sterilizācijas nodaļā, savukārt Latvijas klīnikā sterilizācijas nodaļa nebija modernizēta un instrumentu dekontaminācija notika augsta riska nodaļās.

Pārmērīgu māsu noslogotību, aprūpes dokumentācijas trūkumu, nepietiekamu aprīkojuma un individuālās aizsardzības līdzekļu pieejamību, nedrošu aso priekšmetu savākšanu, kā arī modernizētas sterilizācijas nodaļas neesamību Latvijas reģionālajā daudzprofilu slimnīcā, salīdzinot ar Somijas klīniku, var saistīt ar salīdzinoši neilgo infekciju kontroles pieredzi Latvijas ārstniecības iestādēs un citām finansiālām prioritātēm mainīgajā finansiālajā situācijā valstī un veselības aprūpē Latvijā.

Pateicība

Pētījums veikts ar Eiropas Sociālā fonda projekta finansiālu atbalstu.

Infection Control in High Risk Patients' Care in Latvia and Finland

Abstract

In modern day medicine quality of infection control significantly reduces the economic costs and increases the efficiency of patient care.

In order to study the infection control activities in high risk patients' care of regional multi-profile hospitals in Latvia and Finland, we used a quantitative method, questionnaire (n = 72) and qualitative methods, clinically structured empiric research (n = 468) and structured interview (n = 10).

Survey data showed that nursing knowledge preventing the spread of nosocomial infections and activities of prevention during high risk procedures (peripheral vein cannulation, bladder catheterization, patients' care with tracheostomy or intubation tube) was not significantly different among Finnish and Latvian nurses. Patients' care with invasive devices showed similar trends in frequency of catheter (urinary and peripheral venous catheter) change, which in most cases exceeded 72 hours. In 75% (27/36) of cases Latvian nurses confirmed that the urinary catheter should be changed at least once every 72 hours, however, observational data showed that the catheter was changed every 72 hours only in 6.7% (1/15) cases. In Finland, the results were, respectively, 47.2% (17/36) cases in questionnaire and 6.7% (1/15) cases in observation. In 41.7% (15/36) cases Latvian nurses noted that the peripheral venous catheter is changed every 72 hours, but the observed data showed that the catheter change occurred on the proper time only in 25% (6/24) cases. Accordingly, the results of the study in Finland were 25% (9/36) cases in questionnaire and 25% (6/24) cases in observation. Also, the observation data showed significant differences in the presence of sufficient material and technical means of procedures, the presence of nursing protocols, and invasive procedure techniques.

The study suggests that there are some different and similar trends regarding infection control activities in high risk patients' care in regional multi-profile hospitals of Latvia and Finland.

Literatūra

1. Ahlqvist M., Berglund B., Wiren M., et al. Accuracy in documentation – a study of peripheral venous catheters // Journal of Clinical Nursing, 2009; 18: 1945–1952.
2. Allegranzi B., Pittet D. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention // The Journal of Hospital Infection, 2009; 73: 305–315.
3. Boyce J. M., Pitter D. Guideline for hand hygiene in health-care settings // American Journal of Infection Control, 2002; 30: 1–46.
4. Damani N. N. Manual of infection control procedures. – 2nd ed. – London: Greenwich Medical Media Ltd., 2003. – Pp. 1–9.
5. Donlan R. M. Biofilms and device-associated infections // Emerging Infectious Diseases, 2001; 7: 277–281.
6. Dumpis U., Balode A., Vīgante D., et al. Prevalence of nosocomial infections in two Latvian hospitals // Euro Surveillance, 2003; 8: 73–78.
7. Eggimann P., Pittet D. Infection control in ICU // Critical Care Reviews, 2001; 120: 2059–2093.
8. Farmer J. C. Notice: all employees must wash hands before returning to work // Critical Care Medicine, 2009; 37: 2307–2309.
9. Ferrieres L., Hancock V., Klemm P. Specific selection for virulent urinary tract infectious Escherichia coli strains during catheter-associated biofilm formation // FEMS Immunology and Medical Microbiology, 2007; 51: 212–219.
10. Gotelli J. M., Merryman P., Carr C., et al. A quality improvement project to reduce the complications associated with indwelling urinary catheter // Urology Nursing, 2008; 28: 465–467.
11. Graves N., McGowan J. E. Nosocomial infection, the deficit reduction acts, and incentives for hospitals // Journal of the American Medical Association, 2008; 30: 1577–1579.
12. Hugonnet S., Chevrolet J. C., Pittet D. The effect of workload on infection risk in critically ill patients // Critical Care Medicine, 2007; 35(1): 76–81.
13. Kusachi S., Sumiyama Y., Arima Y., et al. Creating a manual for proper hand hygiene and its clinical effects // Surgery Today, 2006; 36: 410–415.
14. Madeo M., Roodhouse A. J. Reducing the risks associated with urinary catheters // Nursing Standard, 2009; 23(29): 47–55.
15. Maki D. G., Mermel L. A. Infections due to infusion therapy // Hospital infections / Ed. by Bennet J. V., Brachman P. S. – 4th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. – Pp. 689–724.
16. Morris W., Hong Toy M. Strategies for preventing peripheral intravenous cannula infection // British Journal of Nursing, 2008; 10: 14–21.
17. Peres-Bota D., Rodriguez H., Dimploulos G., et al. Are infections due to resistant patogens associated with a worse outcome in critically ill patients? // Journal of Infection, 2003; 47: 307–316.

18. Quattrin R., Peacile A., Conzut L., et al. Infection control nurse: a national survey // Journal of Nursing Management, 2004; 12: 375–380.
19. Ramritu P., Halton K., Cook D., et al. Catheter-related bloodstream infections in intensive care units: a systematic review with meta-analysis // Journal of Advanced Nursing, 2008; 62: 3–21.
20. Rosenthal V. D., Maki D. G., Salomao R., et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries // Annals of Internal Medicine, 2006; 145: 582–593.
21. Safdar N., Makki D. G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant Staphylococcus aureus, Enteroccocus, Gram-negative Bacilli, Clostridium difficile, and Candida // Annals of Internal Medicine, 2002; 136: 834–844.
22. Saint S., Meddings J. A., Calfee D., et al. Catheter-associated urinary tract infection and the medicare rule changes // Annals of Internal Medicine, 2009; 150: 877–884.
23. Stamm W. E. Urinary tract infection // Hospital infections / Ed. by Bennet J. V., Brachman P. S. – 4th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. – Pp. 477–486.
24. Stanton M. W., Rutherford M. K. Hospital nurse staffing and quality of care // Agency for Healthcare Research and Quality, 2004; 14: 1–12.
25. Weigel L. M., Donlan R. M., Shin D. H., et al. High-level vancomycin-resistant Staphylococcus aureus associated with a polymicrobial biofilm // Antimicrobial Agents Chemotherapy, 2007; 51: 231–238.
26. Wilson J. Infection control in clinical practice. – 3rd ed. – Philadelphia: Elsevier, 2006. – Pp. 47–48; 119–131.

Apoptoze smadzeņu audos pēc fatālām galvas traumām

Arta Bārzdiņa, Māra Pilmane [1], Jolanta Vamze [2], Velta Volksone [2], Aigars Pētersons

Rīgas Stradiņa universitāte, Bērnu ķirurģijas katedra, Latvija
[1] Rīgas Stradiņa universitāte, Anatomijas un antropoloģijas institūts, Latvija
[2] Valsts tiesu medicīnas ekspertīzes centrs, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Pēdējos gadu desmitos smagu galvas traumu (GT) gadījumos iezīmējas biomarķieru loma lietotās terapijas atbilstības un slimības iznākuma prognozēšanā. Tomēr nav ziņu par apoptozes procesa pārmaiņām GT gadījumā tiem, kas izdzīvo, un tiem, kas nomirst īsu brīdi pēc traumas, lai gan ir zināms, ka patoloģisku norišu gadījumā šūnu nāvei ir būtiska loma.

Darba mērķis. Apoptozes noteikšana pacientiem ar smagu GT dažādos pēctraumas periodos.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika izmantots Anatomijas un antropoloģijas institūta arhīva materiāls – 16 cilvēku smadzeņu audi no traumas un pretsitiena vietām. I grupā tika iekļauti bērni līdz 18 gadu vecumam, miruši notikuma vietā; II grupā bērni līdz 18 gadu vecumam, kuri bija saņēmuši terapiju ilgāk par 3 dienām; III grupā pieaugušie, miruši notikuma vietā; IV grupā pieaugušie, saņēmuši terapiju ilgāk par 3 dienām.

Viss materiāls tika fiksēts un uzglabāts 10% formalīna šķīdumā, sekojoši deparafinizēts un sagriezts 8 μm plānos griezumos. Audu krāsošanā tika izmantota rutīnā izmeklēšanas metode ar hematoksilīnu / eozīnu, bet apoptozi noteicām ar TUNEL kitu.

Rezultāti. I grupā vidējais apoptotisko šūnu skaits (vAŠS) traumas vietā visiem bērniem, izņemot vienu, bija mazāks nekā pretsitiena vietā. II grupā vAŠS traumas vietā un pretsitiena vietā bija atšķirīgs. III grupā vAŠS bija variabls un bez korelācijas starp traumas un pretsitiena vietām. IV grupā vAŠS bija variabls un tiešu korelāciju starp traumas un pretsitiena vietām nenovēroja. Korelācijas metode datu apstrādē uzrādīja augstu korelāciju starp AŠS traumas un pretsitiena vietā tikai I grupā, kurā bērni bija miruši notikuma vietā.

Secinājumi. 1. Bērniem AŠS galvas smadzeņu traumas vietā ir mazāks nekā pieaugušajiem. 2. Bērniem, kuri pēc smagas GT ir saņēmuši terapiju ilgāk nekā 3 dienas, AŠS ir lielāks nekā bērniem, kuri bija miruši notikuma vietā. 3. Pretsitiena vietā visām grupām AŠS variē. Īslaicīga ārstēšana būtiski neietekmē apoptozes rādītājus traumas un pretsitiena vietās, liecinot par to, ka apoptozes rādītāji, iespējams, atspoguļo smadzeņu patieso programmētās šūnu nāves līmeni bojājuma brīdī.

Atslēgvārdi: programmētā šūnu nāve, galvas trauma, pēctraumas periods, bērni, pieaugušie.

Ievads

Biomarķieru kā bioloģisko stāvokļu indikatoru izpēte ir radījusi progresu daudzās medicīnas jomās, īpaši kardioloģijā, onkoloģijā, sepses un iekaisīgo procesu izpētē. To loma būtiski pieaugs nākotnē, kad biomarķieri tiks izmantoti diagnožu precizēšanā, terapijas izvēles pareizībā un slimības iznākuma prognozēšanā.

Pēdējos gadu desmitos arī smagu galvas traumu jomā arvien vairāk iezīmējas biomarķieru loma lietotās terapijas atbilstības un slimības iznākuma prognozēšanā [*Berger*, 2006]. Attiecībā uz biomarķieru lomu galvas traumas gadījumā pēdējo gadu pētījumos izvirzīti divi darbības virzieni:

1) biomarķieri, kas raksturo strukturālu smadzeņu audu bojājumu – nosakot neironu, aksonu un glijas šūnu bojājumu;
2) nosakot sekundārā smadzeņu bojājuma šūnu mediatorus [*Kochanek*, 2008].

Pēdējo gadu pētījumos ir norādījumi par to, ka galvas smadzeņu neironi pēc galvas traumām var iet bojā gan nekrozes, gan apoptozes ceļā. Nekroze ir sekas smagam, mehāniskam audu bojājumam, kam raksturīga šūnu tūska, smadzeņu šūnu membrānu līdzīsks bojājums un iekaisuma reakcija. Turpretī apoptozes procesam nepieciešama enerģija un olbaltumvielu sintēze. Tai raksturīga heterohromatīna fragmentācija, kondensācija un apoptotisko ķermeņu veidošana [*Kerr*, 1972].

Tomēr praktiski nav ziņu par apoptozes procesa pārmaiņām GT gadījumā tiem, kas izdzīvo, un tiem, kas nomirst īsu brīdi pēc traumas, lai gan ir zināms, ka patoloģisko norišu gadījumā šūnu nāvei ir būtiska loma.

Darba mērķis

Apoptozes noteikšana pacientiem ar smagu GT dažādos pēctraumas periodos.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika izmantots Anatomijas un antropoloģijas institūta (AAI) arhīva materiāls – smadzeņu audi no traumas un pretsitiena vietām16 pacientiem (RSU Ētikas komitejas atļauja Nr. E-9(2) 17.12.2009.). I grupā tika iekļauti pieci bērni, kuri bija miruši notikuma vietā un kuru nāves iemesls bija smaga GT (pacienti ar politraumu tika izslēgti). Šajā grupā tika iekļauti bērni vecumā no 1 gada līdz 18 gadiem (1 gads, 4 gadi, 10 gadi, 15 gadi un 17 gadi). II grupā tika iekļauti divi bērni vecumā līdz 18 gadiem (pacienti ar politraumu netika iekļauti), kuri pēc smagas GT tika hospitalizēti un saņēma terapiju ilgāk nekā 3 dienas (16 un 17 gadus veci). III grupā tika iekļauti pieaugušie, kuri miruši notikuma vietā un kuru nāves iemesls bija smaga GT (pacienti ar politraumu netika iekļauti). Šajā grupā iekļauto pacientu vecums bija no 18 gadiem līdz 53 gadiem. IV grupā tika iekļauti trīs pieaugušie vecumā no 18 gadiem (pacienti ar politraumu netika iekļauti), kuri pēc smagas GT tika hospitalizēti un saņēma terapiju ilgāk nekā trīs dienas. Šajā grupā iekļauto pacientu vecums bija no 36 gadiem līdz 40 gadiem.

Viss materiāls tika fiksēts un uzglabāts 10% formalīna šķīdumā, deparafinizēts un sagriezts 8 μm plānos griezumos. Audu krāsošanā tika izmantota rutīnā izmeklēšanas metode – hematoksilīns / eozīns (*05B1003 Eosin Y alcoholic solution* un *05M06002 Mayers hematoxylin, Bio optica*, Itālija) un TUNEL kits (*terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated biottinylated deoxyuridine triphosphate nick end labelling*) apoptozes noteikšanai (Nr. 11 684 817 910, *Roche diagnostics*, Vācija).

Izpēte tika veikta traumas un pretsitiena vietai pieguļošajai baltajai vielai, saskaitot apoptotisko šūnu kodolus trīs redzes laukos un aprēķinot apoptotisko indeksu.

Turpmākā datu apstrāde tika veikta ar programmu SPSS (*Statistical package for social sciences for Windows 17.0*, ASV), lietojot divas statistikas metodes – grupu un korelāciju metodi.

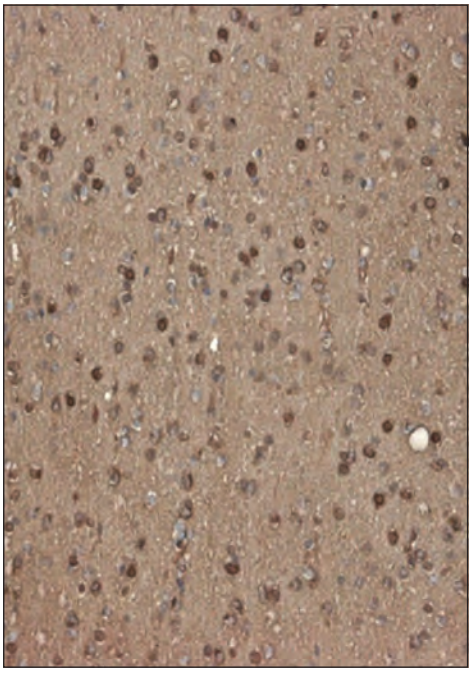
Rezultāti

Pārskata griezumos audi traumas vietā bija relatīvi mazāk bojāti, salīdzinot ar pretsitiena vietu. Izdzīvojušajiem tika novērota asinsvadu pilnasinība un glijas šūnu proliferācija. Visu grupu audos tika konstatēta glijas tūska. Ar grupu statistikas metodi tika salīdzināts apoptotisko šūnu daudzums traumas vietā bērniem 42,57 ± 22,35 (p = 0,002) un pieaugušajiem 59,96 ± 14,05 (p = 0,004) un pretsitiena vietā bērniem 40,95 ± 13,78 (p = 0,028) un pieaugušajiem 53,78 ± 22,80 (p = 0,020).

I grupā vidējais apoptotisko šūnu skaits traumas vietā visiem bērniem, izņemot vienu, bija mazāks nekā pretsitiena vietā (sk. 1. tab.). Vienu gadu vecajam bērnam bija izteikti lielāks apoptotisko šūnu skaits traumas vietā, salīdzinot ar pretsitiena vietu (sk. 1. un 2. att.). Pārējiem četriem bērniem tika novērota korelācija starp bērna vecumu un apoptotisko šūnu skaita pieaugumu traumas un pretsitiena vietā. Sagrupējot bērnus pēc vecuma augošā secībā, tika novērots apoptotisko šūnu skaita pieaugums gan traumas, gan pretsitiena vietā, pieaugot bērna vecumam. Attiecīgi šajā grupā apoptotiskais indekss (AI) traumas vietā bija mazāks nekā pretsitiena vietā (sk. 5. tab.).

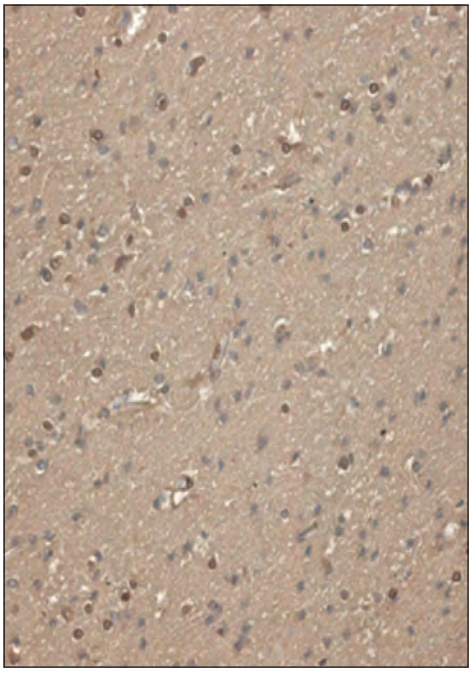
1. attēls. Daudz apoptotisko šūnu smadzeņu baltajā vielā viena gada veca bērna galvas smadzeņu traumas vietā, TUNEL, × 400.

A large number of apoptotic cells in the white matter of one year old child's brain at injured area, TUNEL, × 400.



2. attēls. Maz apoptotisko šūnu smadzeņu baltajā vielā viena gada veca bērna galvas smadzeņu pretsitiena vietā, TUNEL, × 400.

Small number of apoptotic cells in the white matter of one year old child's brain at the contralateral site, TUNEL, × 400.



II grupā vidējais apoptotisko šūnu skaits traumas un pretsitiena vietā abiem pusaudžiem bija dažāds. Pirmajam pusaudzim, kurš terapiju bija saņēmis tikai četras dienas, apoptotisko šūnu skaits traumas vietā bija lielāks nekā pretsitiena vietā (sk. 3. un 4. att.). Pusaudzim, kurš terapiju saņēma septiņas dienas, apoptotisko šūnu skaits pretsitiena vietā bija lielāks nekā traumas vietā (sk. 2. tab.). Šajā grupā AI bija lielāks traumas vietā nekā pretsitiena vietā (sk. 5. tab.).

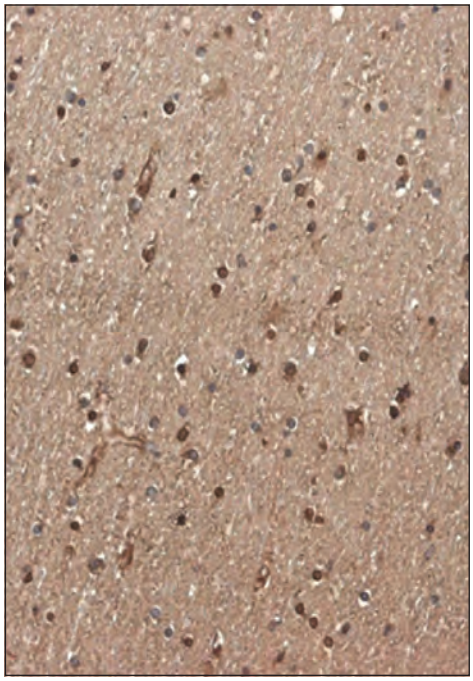
III grupā vidējais apoptotisko šūnu skaits visiem sešiem pacientiem bija variabls un bez korelācijas starp traumas un pretsitiena vietu. Četriem pacientiem, neatkarīgi no vecuma, vidējais apoptotisko šūnu skaits traumas vietā bija lielāks nekā pretsitiena vietā (sk. 5. un 6. att.). Diviem pacientiem bija pretēji –

vidējais apoptotisko šūnu skaits pretsitiena vietā bija lielāks nekā traumas vietā (sk. 3. tab.). AI šajā grupā bija minimāli lielāks pretsitiena vietā, salīdzinot ar traumas vietu (sk. 5. tab.).

IV grupā vidējais apoptotisko šūnu skaits visiem trim pacientiem bija variabls un tiešu korelāciju starp traumas un pretsitiena vietām nenovēroja (sk. 4. tab.). Pacientam, kurš bija saņēmis terapiju četras dienas, salīdzinoši ar pārējiem diviem, kuri tika ārstēti vienpadsmit un piecpadsmit dienas, bija daudz apoptotisko šūnu traumas vietā un maz – pretsitiena vietā (sk. 7. un 8. att.). AI šajā grupā bija lielāks traumas vietā nekā pretsitiena vietā (sk. 5. tab.).

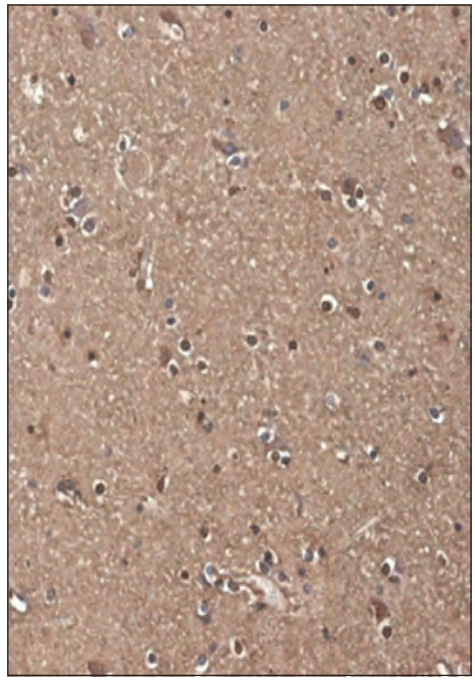
3. attēls. Daudz apoptotisko šūnu smadzeņu baltajā vielā 16 gadus veca cilvēka galvas smadzeņu traumas vietā, TUNEL, × 400.

A large number of apoptotic cells in the white matter of 16 year old man's brain at injured area, TUNEL, × 400.



4. attēls. Vidēji daudz apoptotisko šūnu smadzeņu baltajā vielā 16 gadus veca cilvēka galvas smadzeņu pretsitiena vietā, TUNEL, × 400.

An average number of apoptotic cells in the white matter of 16 year old man's brain at the contralateral site, TUNEL, × 400.



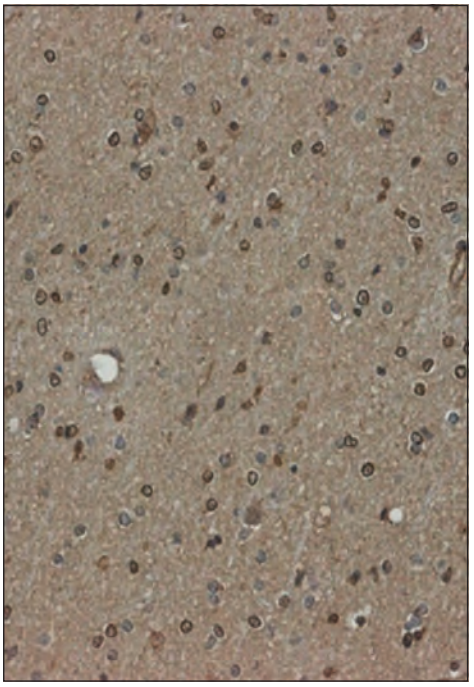
1. tabula. Traumas vietai un pretsitiena vietai atbilstošās smadzeņu baltās vielas vidējais apoptotisko šūnu skaits 3 redzes laukos (r/l) bērniem, kuri miruši notikuma vietā.

Mean number of apoptotic cells in 3 visual fields of brain white matter at traumatic injury area and contralateral site of children who died at the site of accident.

Nr. p. k.	Vecums	Vidējais apoptotisko šūnu skaits traumas vietā (vid. ± SD)	Vidējais apoptotisko šūnu skaits pretsitiena vietā (vid. ± SD)
1.	1 gads	90,000 ± 4,000	62,333 ± 8,622
2.	4 gadi	23,333 ± 4,163	26,667 ± 5,033
3.	10 gadi	25,000 ± 3,000	29,333 ± 2,517
4.	15 gadi	29,667 ± 34,333	34,333 ± 1,532
5.	17 gadi	31,334 ± 5,132	34,000 ± 1,528

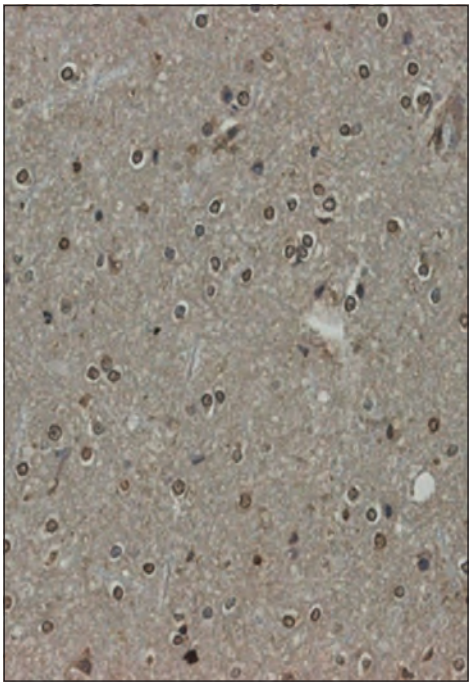
5. attēls. Daudz apoptotisko šūnu smadzeņu baltajā vielā 53 gadus veca cilvēka galvas smadzeņu traumas vietā, TUNEL, × 400.

A large number of apoptotic cells in the white matter of 53 year old man's brain at injured area, TUNEL, × 400.



6. attēls. Vidēji daudz apoptotisko šūnu smadzeņu baltajā vielā 53 gadus veca cilvēka galvas smadzeņu pretsitiena vietā, TUNEL, × 400.

An average number of apoptotic cells in the white matter of 53 year old man's brain at the contralateral site, TUNEL, × 400.



2. tabula. Traumas vietai un pretsitiena vietai atbilstošās smadzeņu baltās vielas vidējais apoptotisko šūnu skaits 3 r/l bērniem, kuri saņēmuši terapiju ilgāk nekā 3 dienas.

Mean number of apoptotic cells in 3 visual fields of brain white matter at traumatic injury area and contralateral site of children who received therapy for more than 3 days.

Nr. p. k.	Vecums	Vidējais apoptotisko šūnu skaits traumas vietā (vid. ± SD)	Vidējais apoptotisko šūnu skaits pretsitiena vietā (vid. ± SD)
1.	16 gadi (ārstēts 4 dienas)	47,333 ± 0,577	44,000 ± 5,568
2.	17 gadi (ārstēts 7 dienas)	48,333 ± 5,686	56,000 ± 4,583

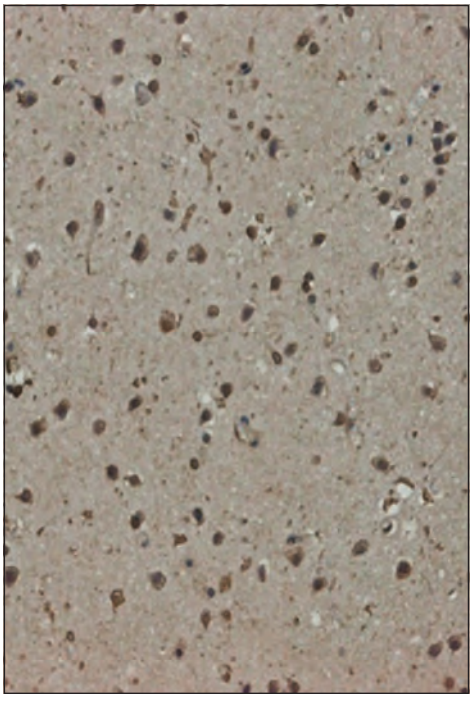
3. tabula. Traumas vietai un pretsitiena vietai atbilstošās smadzeņu baltās vielas vidējais apoptotisko šūnu skaits 3 r/l pieaugušajiem, kuri miruši notikuma vietā.

Mean number of apoptotic cells in 3 visual fields of brain white matter at traumatic injury area and contralateralsite of adults who died at the site of the accident.

Nr. p. k.	Vecums	Vidējais apoptotisko šūnu skaits traumas vietā (vid. ± SD)	Vidējais apoptotisko šūnu skaits pretsitiena vietā (vid. ± SD)
1.	18 gadi	68,000 ± 2,646	59,333 ± 11,676
2.	28 gadi	47,667 ± 4,163	70,667 ± 7,024
3.	38 gadi	50,667 ± 1,155	23,667 ± 5,323
4.	40 gadi	71,000 ± 8,718	68,000 ± 8,083
5.	51 gads	62,000 ± 7,550	67,000 ± 12,166
6.	53 gadi	63,333 ± 13,560	59,333 ± 3,789

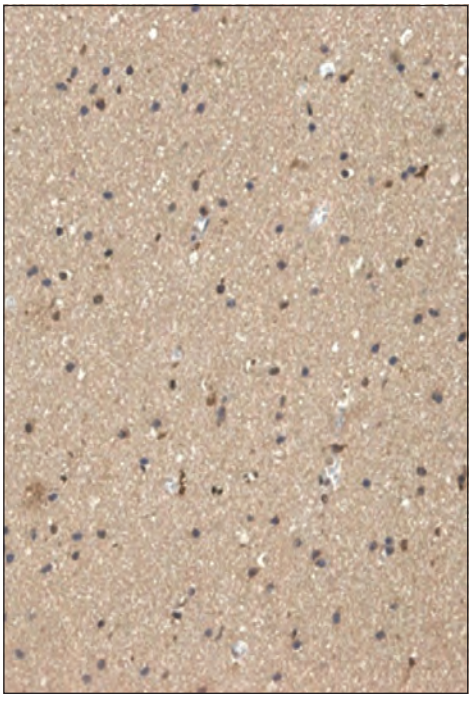
7. attēls. Daudz apoptotisko šūnu smadzeņu baltajā vielā 40 gadus veca cilvēka galvas smadzenēs traumas vietā, TUNEL, × 400.

A large number of apoptotic cells in the white matter of 40 year old man's brain at injured area, TUNEL, × 400.



8. attēls. Maz apoptotisko šūnu smadzeņu baltajā vielā 40 gadus veca cilvēka galvas smadzenēs pretsitiena vietā, TUNEL, × 400.

An average number of apoptotic cells in the white matter of 40 year old man's brain at the contralateral site, TUNEL, × 400.



4. tabula. Traumas vietai un pretsitiena vietai atbilstošās smadzeņu baltās vielas vidējais apoptotisko šūnu skaits 3 r/l pieaugušajiem, kuri saņēmuši terapiju ilgāk nekā 3 dienas.

Mean number of apoptotic cells in 3 visual fields of brain white matter at traumatic injury area and contralateral site in adults who received therapy for more than 3 days.

Nr. p. k.	Vecums	Vidējais apoptotisko šūnu skaits traumas vietā (vid. ± SD)	Vidējais apoptotisko šūnu skaits pretsitiena vietā (vid. ± SD)
1.	36 gadi (ārstēts 15 dienas)	76,333 ± 4,726	73,000 ± 15,524
2.	37 gadi (ārstēts 11 dienas)	35,000 ± 4,359	40,667 ± 4,509
3.	40 gadi (ārstēts 4 dienas)	65,667 ± 11,590	38,333 ± 14,154

5. tabula. Pacientu grupu salīdzinošā tabula.

Comparison of the four patients' groups.

Grupa	Traumas vieta	Pretsitiena vieta	Apoptotiskais indekss (traumas vietā / pretsitiena vietā)
I grupa – bērni, miruši notikuma vietā	40,47 ± 26,31 (p = 0,006)	37,33 ± 14,11 (p = 0,017)	0,34 ± 0,14/ 0,44 ± 0,09 (p = 0,001 / p = 0,001)
II grupa – bērni, ārstēti ilgāk nekā 3 dienas	47,83 ± 3,66 (p = 0,199)	50,00 ± 8,00 (p = 0,940)	0,48 ± 0,04/ 0,40 ± 0,14 (p = 0,001 / p = 0,002)
III grupa – pieaugušie, miruši notikuma vietā	60,44 ± 10,86 (p = 0,013)	55,33 ± 24,51 (p = 0,014)	0,63 ± 0,04/ 0,65 ± 0,05 (p = 0,001 / p = 0,001)
IV grupa – pieaugušie, ārstēti ilgāk nekā 3 dienas	59,00 ± 19,73 (p = 0,133)	50,67 ± 19,92 (p = 0,930)	0,77 ± 0,05/ 0,64 ± 0,11 (p = 0,001 / p = 0,001)

Diskusija

Pēc spēcīgas traumatiskas un / vai išēmiskas iedarbības uz centrālo nervu sistēmu izveidojas šo orgānu šūnu nekroze. Tā tiek salīdzināta ar šūnu "eksploziju", ņemot vērā, kādas reakcijas tajā brīdī notiek smadzeņu šūnās. Bioķīmiska šūnas bojāeja sākas tajā brīdī, kad tiek izlietotas visas šūnas enerģētiskās rezerves. Zaudējot enerģijas avotu, šūna nespēj uzturēt jonu gradientu abpus šūnu membrānai un zaudē savu viengabalainību [*Morganti-Kossmann*, 2002]. Procesam attīstoties, parādās šūnu nekrozes histoloģiskie marķieri. Šūnas tūskas rezultātā notiek šūnas membrānas ruptūra un intersticiālajā telpā nonāk citokīni, kairinošas aminoskābes, kuras saista ap sevi fagocītus un iekaisuma šūnas, tādējādi palielinot bojājuma apmērus. Rezultātā kodola un citoplazmatiskās membrānas izšķīst, DNS tiek fragmentēts atsevišķās molekulās. Kopējais rezultāts ir lokāla iekaisuma reakcija ap bojātajiem audiem, kur aktīvi darbojas plaša spektra iekaisuma mediatori [*Ziebell*, 2010]. Šis process ilgst tikai nedaudz minūšu, tādēļ to ir praktiski neiespējami ārstēt.

Šūnu apoptoze, kas tiek dēvēta arī par programmēto šūnu nāvi, normālos apstākļos noris organismā visas dzīves laikā, kā arī apstākļos, kad noris smags audu bojājums. Orgānam attīstoties, tā dzīves laikā apoptozei ir nozīme šādās situācijās, ja tā ir nepieciešama: šūnu, kuras vairs nefunkcionē vai kurām ir funkciju traucējumi, likvidācija; to šūnu likvidācija, kurām ir neatbilstošs fenotips; kļūdu korekcija – apoptozes ceļā iet bojā neironi ar neatbilstošiem sinaptiskiem savienojumiem; vadīšanas šūnu likvidācija – bojā iet neironi vai glijas šūnas, kuras bija nepieciešamas aksonu vadīšanai augšanas procesā un tad kļuvušas nevajadzīgas; to šūnu likvidācija, kurām ir pārejošas, īslaicīgas funkcijas; neiroprotekcijas nodrošināšana (šūnu likvidācija, kurām ir nepilnīgs DNS vai kuras ir vīrusu inficētas) [*Burke*, 1996].

Kopumā apoptozes apmēri cilvēka smadzenēs ir grūti aptverami. Pētījumos ar grauzējiem atklāts, ka aptuveni 70% no pētāmo reģionu smadzeņu šūnām tiek pakļautas tieši apoptozes procesam. Pretēji nekrozei, apoptoze šūnā noris kā uz iekšu vērsts process, kam raksturīga komplicētu kaskāžu virkne, kur viens proteīns aktivē citu. Procesa beigās iegūtais histoloģiskais apoptozes rezultāts ir hromatīna sabiezēšana, intracelulāro proteīnu degradācija, DNS fragmentācija un, pats svarīgākais, pārmaiņas šūnas virsmā izraisa ātru mirušās šūnas palieku fagocitozi. Šāds skatījums evolūcijas aspektā ir labs izskaidrojums tam, ka konkrētā smadzeņu attīstības stadijā ir konstatētas vairāk nekā 50% apoptozes ceļā bojā gājušas šūnas. Turpretī, ja šūna tiek pakļauta nekrozei, tad tādā gadījumā starpšūnu telpa var tikt pārpludināta ar iekaisuma mediatoriem, kuri nepārtrauktā secībā arvien saasinātāk izraisa šūnu atbildes reakcijas [*Wang*, 2002].

Apkopojot pēdējo 10 gadu ziņojumus par smadzeņu biomarķiera TUNEL pētījumiem gan dzīvniekiem, gan cilvēkiem pēc smagas GT, atrasts, ka dzīvniekiem lielākais skaits TUNEL pozitīvo šūnu tika novērotas traumas vietā gan pelēkajā vielā, gan subkortikāli pieguļošajā baltajā vielā un ipsilaterāli – tajā pašā puslodē, tikai pretēji traumas vietai pelēkajā un baltajā vielā, kā arī kontralaterāli pretējā puslodē [*Conti*, 1998]. Turpretī cilvēku smadzeņu audos pēc smagām GT TUNEL pozitīvas šūnas vairāk ir novērojamas smadzeņu baltajā vielā nekā pelēkajā [*Smith*, 1997].

Arī mūsu pētījumā apoptotiskās glijas šūnas daudz lielākā skaitā konstatētas smadzeņu baltajā vielā nekā pelēkajā. Aplūkojot pētījumā iekļautos pacientus divās lielās grupās – uz vietas mirušie un tie, kuri bija saņēmuši terapiju ilgāk nekā trīs dienas, tikai atsevišķiem pacientiem, kuri bija saņēmuši terapiju, bija daudz apoptotisko šūnu baltajā smadzeņu vielā traumas un pretsitiena vietās. Savukārt, aplūkojot pacientus atsevišķi pa grupām, īpaša vērība jāvelta I grupai, kurā bija novērojama korelācija gan pēc apoptotisko šūnu skaita traumas un pretsitiena vietās, gan pēc apoptotisko šūnu skaita pieauguma attiecībā pret aritmētiski pieaugošo bērnu vecumu. Tikai vienu gadu vecam bērnam bija izteikta atšķirība starp vidējo apoptotisko šūnu skaitu traumas (90 šūnas) un pretsitiena (62 šūnas) vietā.

Balstoties uz literatūras datiem par smadzeņu attīstības etapiem, ir pierādīts, ka līdz divu gadu vecumam bērna centrālās nervu sistēmas (CNS) attīstība un nobriešana ir īpaši aktīva [*Paus*, 2001]. Ja šajā dzīves periodā CNS tiek pakļauta mehāniska spēka iedarbībai, tad gan nekrotiskā, gan apoptotiskā CNS šūnu nāve notiek daudz dinamiskāk nekā bērniem, kuri ir vecāki par diviem gadiem, un pieaugušajiem [*Lenroot*, 2006]. Arī citos pētījumos cilvēkiem, kuri pēc smagas GT saņēmuši terapiju, novērots liels

skaits apoptotisku glijas šūnu smadzeņu baltajā vielā, salīdzinot ar pelēko vielu, kur apoptotisko šūnu skaits samazinās pēc desmitās traumas dienas [*Smith*, 2000]. Apskatot literatūrā pieejamos datus par dzīvniekiem eksperimentālos spinālās traumas modeļos, apoptotiskas TUNEL pozitīvas oligodendroglijas šūnas parādās arī muguras smadzeņu bojājuma gadījumos, sākot no sešām stundām pēc traumas līdz pat trim nedēļām [*Crowe*, 1997]. Tādējādi ar lielu varbūtību var teikt, ka glijas šūnu apoptoze smadzeņu baltajā vielā ilgstošā laika posmā ir smagas GT pazīme salīdzinājumā ar neironu apoptotisko nāvi smadzeņu pelēkajā vielā deģeneratīvu izmaiņu un citu CNS slimību gadījumos.

Tā kā apoptozes process ilgst no dažām stundām līdz vairākām dienām, tad svarīgi ir apzināties šo laika periodu, kurā ir iespējams pasargāt kritiski bojātās šūnas, lietojot atbilstošas terapijas metodes, un gūt labāku terapijas rezultātu. Īpaši tas attiecas uz pediatriskā vecuma pacientiem ar smagu GT, jo traumas izraisīta demielinizācija ir saistāma ar oligodendroglijas zudumu apoptozes ceļā [*Bell*, 2006].

Secinājumi

1. Mūsu pētītajos gadījumos bērniem apoptotisko šūnu skaits traumas iedarbības vietā bija mazāks nekā pieaugušajiem, izņemot pētīto nāves gadījumu bērnam līdz divu gadu vecumam.
2. Bērniem, kuri pēc smagas GT ir saņēmuši terapiju ilgāk nekā trīs dienas, apoptotisko šūnu skaits ir lielāks nekā bērniem, kuri mira notikuma vietā, jo apoptozes procesam nepieciešams laiks – tas ilgst no dažām stundām līdz pat vairākām dienām.
3. Pretsitiena vietā visām grupām apoptotisko šūnu skaits variē. Īslaicīga ārstēšana būtiski neietekmē apoptozes rādītājus traumas un pretsitiena vietā, liecinot par to, ka apoptozes rādītāji, iespējams, atspoguļo smadzeņu patieso programmētās šūnu nāves līmeni bojājuma brīdī.

Brain Tissue Apoptosis after Fatal Traumatic Brain Injuries

Abstract

Introduction. The role of biomarkers in prognosticating therapy and the result of the severe head injuries has increased in the past decades. There are no differences in the process of apoptosis in those who survive, and in those who die shortly after the trauma.

Aim of the study. Determination of apoptosis in patients with severe head injury in different time periods.

Material and methods. We used material from the archive of Institute of Anatomy and Anthropology, brain tissue from the trauma and counterstroke spots of 16 patients (permission of the RSU Committee of Ethics Nr. E-9(2) – 17.12.2009.). Group I consisted of children up to 18 years of age who died on the site of accident, group II – children up to 18 years of age treated for more than 3 days, group III – adults who died on the site of accident, and group IV – adults treated for more than 3 days. The preparations were prepared routinely. The tissues were stained with haematoxillin and eosine, and TUNEL kit.

Results. In group I the mean count of apoptotic cells (MCAC) in the spot of the trauma was less, 40.47 ± 26.31 ($p = 0.006$) than in the site of counterstroke, 37.33 ± 14.11 ($p = 0.017$), except one child. In group II MCAC for adolescents was very varied. In group III MCAC was different in the spot of the trauma and counterstroke. In group IV MCAC also varied greatly. High correlation between apoptotic cell count in the spots of trauma and counterstroke was noted only in group I.

Conclusions. Children always had less apoptotic cells in the spot of the trauma than adults. In children that received therapy after severe HI for more than 3 days the count of apoptotic cells is greater than in children who died in the site of accident. In the spot of counterstroke the apoptotic cell count varies. Short-term treatment does not significantly influence rates of apoptosis in the spots of trauma and counterstroke.

Literatūra

1. Bell M. J., Natale J. E. Neurosciences // Pediatric Critical Care Medicine / Ed. by Slonim A. D., Pollack M. M. – 1st ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – Pp. 349–353.
2. Berger R. P. The use of serum biomarkers to predict outcome after traumatic brain injury in adults and children // J Head Trauma Rehabil, 2006; 21: 315–333.
3. Burke M. J., Oppenheim R. W. Programmed cell death in the developing nervous system // Brain Pathol, 1996; 6: 427–446.
4. Conti A. C., Raghupati R., Trojanowski J. Q., et al. Experimental brain injury induces regionally distinct apoptosis during the acute and delayed postraumatic period // J Neurosci, 1998; 18: 5663–5672.
5. Crowe M. J., Bresnahan J. C., Shuman S. L., et al. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys // Nat Med, 1997; 3: 73–76.
6. Kerr J. F., Wyllie A. H., Currie A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics // Br J Cancer, 1972; 26: 239–257.
7. Kochanek P. M., Berger R. P., Bayir H., et al. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: diagnosis, prognosis, probing mechanisms and therapeutic decision making // Curr Opin Crit Care, 2008; 14: 135–141.
8. Lenroot R. K., Giedd J. N. Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging // Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2006; 30: 718–729.
9. Morganti-Kossmann M. C., Rancan M., Stahel Ph. F., Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword // Curr Opin in Crit Care, 2002; 8(2): 101–105.
10. Paus T., Collins D. L., Evans A. C., et al. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies // Brain Research Bulletin, 2001; 54(3): 255–266.
11. Raghupathi R., Graham D. I., McIntosh T. K. Apoptosis after traumatic brain injury // J of Neurotrauma, 2000; 17(10): 927–938.
12. Smith F. M., Horsburgh K., Nicoll J. A. R., et al. TUNEL staining of contusions after fatal head injury in man // J Neurotrauma, 1997; 15: 54.
13. Smith F. M., Raghupathi R., MacKinnon M. A., et al. TUNEL-positive staining of surface contusions after fatal head injury in man // Acta Neuropathol, 2000; 100: 537–545.
14. Wang C. X., Shuaib A. Involvement of inflammatory cytokines in central nervous system injury // Progress in Neurobiology, 2002; 67(2): 161–172.
15. Ziebell J. M., Morganti-Kossmann M. C. Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury // J American Society for Experimental Neurotherapeutics, 2010; 7: 22–30.

Amiodarona farmakokinētisko īpašību un klīniski terapeitiskās efektivitātes kopsakarības

Juris Doncu, Mārcis Zeibārts [1], Santa Purviņa [1], Oskars Kalējs [2], Sandis Sakne [2], Maija Vikmane [2]

Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas ķīmijas katedra, Latvija
[1] Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija
[2] Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Aritmoloģijas un kardiostimulācijas nodaļa, Latvija

Kopsavilkums

Ātriju fibrilācija ir viens no biežākajiem sirds aritmijas veidiem klīniskajā praksē. Ātriju fibrilācijas izraisīto seku dēļ pacientiem ievērojami pieaug trombembolijas, insulta un nāves risks. Amiodarons ir antiaritmisks līdzeklis, kas joprojām ir viens no efektīvākajiem un biežāk lietotajiem antiaritmiskajiem līdzekļiem sinusa ritma atjaunošanai gan Latvijā, gan pasaulē. Amiodarona farmakokinētiskās īpašības individuāliem pacientiem atšķiras, līdz ar to nozīmīga ir individuāla amiodarona terapijas uzraudzība.

Pētījuma mērķis ir izpētīt amiodarona farmakokinētisko īpašību atšķirības dažādiem pacientiem ar diagnosticētu ātriju fibrilāciju un iespējamās sakarības starp zāļu vielas terapeitisko devu, zāļu vielas koncentrāciju asins plazmā, zāļu vielas terapeitisko efektivitāti un izraisīto blakusparādību biežumu.

Pētījumā iesaistīti 15 pacienti vecumā no 48 līdz 71 gadam, kuri stacionēti P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā sirds ritma traucējumu dēļ sakarā ar diagnosticētu ātriju fibrilāciju un kuriem uzsākta ilgtermiņa amiodarona terapija.

Pētījumā iegūtie rezultāti ļauj secināt, ka ir izteiktas amiodarona un tā metabolīta koncentrācijas atšķirības asins plazmā pētījumā iesaistītajiem pacientiem pēc vienu mēnesi ilgas piesātinošās amiodarona terapijas. Zāļu vielas koncentrācija asins plazmā pieņemto terapeitisko koncentrāciju sasniedz tikai daļai pacientu (sešiem pacientiem). Pieciem pacientiem pēc piesātinošās amiodarona terapijas kursa pabeigšanas amiodarona metabolīta N-desetilamiodarona koncentrācija asins plazmā pārsniedz neizmainītas zāļu vielas koncentrāciju. Tomēr tikai daļai pacientu, kuriem zāļu viela nav sasniegusi terapeitisko koncentrāciju asinīs, nav sasniegts arī vēlamais klīniskais efekts.

Pētījumā iegūtie rezultāti liecina, ka nevar viennozīmīgi apgalvot, ka amiodarona klīniskais efekts ir tieši atkarīgs no zāļu vielas koncentrācijas asins plazmā.

Atslēgvārdi: amiodarons, N-desetilamiodarons, ātriju fibrilācija, amiodarona farmakokinētika.

Ievads

Ātriju fibrilācija ir viens no biežākajiem sirds aritmijas veidiem klīniskajā praksē. Biežākie šīs aritmijas etioloģiskie faktori ir sirds slimības, kas aizvien ir ļoti nozīmīgs saslimstības un mirstības iemesls pasaulē un jo īpaši Latvijā. Ātriju fibrilācijas izraisīto seku dēļ pacientiem statistiski ticami pieaug trombembolijas, insulta un nāves risks [1]. Normāla sirds sinusa ritma atjaunošanai ir liela nozīme, jo ritma atjaunošana uzlabo pacienta hemodinamiskos rādītājus un samazina emboliju risku.

Amiodarons ir III klases antiaritmisks līdzeklis, kas joprojām ir viens no efektīvākajiem un biežāk lietotajiem antiaritmiskajiem līdzekļiem sinusa ritma atjaunošanai gan Latvijā, gan pasaulē [1; 2]. Amiodaronam ir raksturīga laba panesamība, un ir pierādīta tā terapeitiskā efektivitāte sirds ritma traucējumu terapijā [2; 3; 4], taču amiodaronam piemīt arī spēja izraisīt nopietnas, nevēlamas blakusparādības – fotosensibilizāciju, vairogdziedzera darbības traucējumus, plaušu toksicitāti, aknu toksicitāti [2; 4]. Vairākas no blaknēm varētu būt atkarīgas no preparāta devas [2; 3; 5; 6].

Amiodaronam ir raksturīgas sarežģītas un savdabīgas farmakokinētiskās īpašības. Dažādos literatūras avotos minētā amiodarona biopieejamība svārstās plašās robežās no 22 līdz 86% [2; 3; 5; 7]. Amiodaronam, salīdzinot ar citām zāļu vielām, nepieciešams ļoti ilgs laiks (vairāki mēneši), līdz tas sasniedz līdzsvara koncentrāciju asins plazmā [6]. Amiodarona metabolisms organismā noris ar citohroma P450 enzīmu sistēmas izoenzīmu līdzdalību [2; 3; 5; 6; 7]. Šāds metabolisma mehānisms nosaka amiodarona spēju mijiedarboties ar daudzām citām zāļu vielām.

Literatūras avotos atrodamā informācija liecina, ka amiodaronam raksturīgas farmakokinētisko īpašību un blakusparādību izpausmes atšķirības pacientu starpā, līdz ar to ir nepieciešama individuāla pieeja pacientam, piemērojot amiodarona terapiju, proti, jāveic amiodarona terapijas monitorings. Arvien pieaugot pacientu skaitam, kuriem tiek parakstīts amiodarons ilgtermiņa terapijai, palielinās arī nepieciešamība pēc jaunas informācijas par amiodarona farmakokinētisko īpašību atšķirībām dažādiem pacientiem, kas ļautu uzlabot gan ātriju fibrilācijas terapijas efektivitāti, gan amiodarona terapijas drošumu.

Darba mērķis, materiāls un metodes

Pētījuma mērķis ir izpētīt amiodarona farmakokinētisko īpašību atšķirības dažādiem pacientiem ar diagnosticētu ātriju fibrilāciju un iespējamās sakarības starp zāļu vielas terapeitisko devu, zāļu vielas koncentrāciju asins plazmā, zāļu vielas terapeitisko efektivitāti un izraisīto blakusparādību biežumu.

Pētījumā iesaistīti 15 pacienti vecumā no 48 līdz 71 gadam, kuri stacionēti P. Stradiņa KUS sirds ritma traucējumu dēļ sakarā ar diagnosticētu ātriju fibrilāciju un kuriem uzsākta ilgtermiņa amiodarona terapija. Pacientiem paņemti asins paraugi vispārīgo bioķīmisko rādītāju un amiodarona un tā galvenā metabolīta koncentrācijas noteikšanai asinīs pēc vienu mēnesi ilgas piesātinošās amiodarona terapijas, kuras laikā pacienti pirmo nedēļu lieto pa 200 mg amiodarona trīs reizes dienā, vēlāk divas nedēļas pa 200 mg amiodarona divas reizes dienā un turpmāko laiku pa 200 mg amiodarona reizi dienā.

Bioķīmiskie rādītāji noteikti pēc vispārpieņemtām laboratoriskajām bioķīmiskajām analīžu metodēm P. Stradiņa KUS laboratorijā.

Zāļu vielas un tās metabolīta koncentrācija paņemtajos paraugos noteikta Iekšķīgo slimību katedras Farmakoloģijas laboratorijā ar validētu augsti efektīvās šķidruma hromatogrāfijas metodi. Analīžu veikšanai izmantots komerciāli pieejams kompānijas "*ChromSystems*" terapeitiskā zāļu monitoringa reaģentu komplekts amiodarona un tā galvenā metabolīta noteikšanai pacientu asinīs [8].

Zāļu vielas un tās metabolīta noteikšanai pacientu asins paraugos izmantota vienkārša izokrātiska augsti efektīvās šķidruma hromatogrāfijas sistēma ar augstspiediena sūkni, inžektoru un UV detektoru. Zāļu vielas un tās metabolīta noteikšana pacientu asinīs veikta ar augsti efektīvās šķidruma hromatogrāfijas iekārtu *Shimadzu LC-20A Prominence*, kas aprīkota ar UV detektoru SPD-20A.

Analīze veikta termostatējamos apstākļos pie konstantas temperatūras 25 °C un kustīgās fāzes plūsmas ātruma 1 ml/min. Kolonnā ievadāmais analizējamā parauga tilpums bija 20 µl. UV detektoram uzstādītais noteikšanas gaismas viļņa garums – 242 nm [8].

Ar izmantoto analīžu metodi iespējams vienlaikus noteikt gan amiodarona koncentrāciju, gan metabolīta N-desetilamiodarona koncentrāciju vienā sagatavotajā analizējamajā paraugā.

Rezultāti

Šajā pētījumā iesaistītie pacienti ir pabeiguši amiodarona piesātinošo terapiju, pacientiem ir veikta sirds sinusa ritma atjaunošana ar elektriskās kardioversijas metodi un 13 pacienti (87%) turpina ilgtermiņa amiodarona terapiju ar uzturošo dienas devu 200 mg amiodarona dienā. Divi pacienti (13%) amiodarona lietošanu pārtrauca, jo terapijai nebija vēlamā rezultāta – pacientiem neizdodas uzturēt normālu sirds sinusa ritmu pēc elektriskās kardioversijas.

Visiem pacientiem pēc piesātinošās amiodarona terapijas kursa pabeigšanas veikta bioķīmisko rādītāju kontrole, kā arī paņemti asins paraugi amiodarona un tā galvenā metabolīta N-desetilamiodarona koncentrācijas noteikšanai asins plazmā.

No iegūtajiem bioķīmisko rādītāju testēšanas pārskatiem izvērtēti tie rādītāji, kuru noteikšanu un regulāru kontroli iesaka amiodarona terapijas un monitoringa vadlīnijas. Tika izvērtēti šādi rādītāji: brīvais tiroksīns (FT_4), tireotropais hormons (TSH), alanīnaminotransferāze (ALAT), aspartātaminotransferāze (ASAT) un kālija jonu koncentrācija asinīs (K^+).

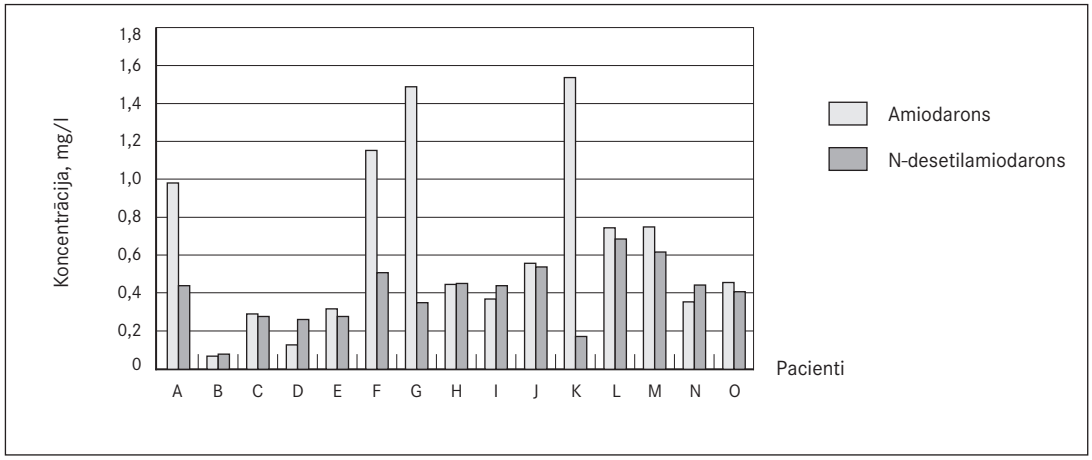
Pēc amiodarona piesātinošās terapijas kursa beigām vienam pacientam konstatēts nedaudz paaugstināts FT_4 līmenis asinīs. Vienam pacientam konstatēts nedaudz paaugstināts TSH līmenis asinīs. Pieciem pacientiem (33%) pēc amiodarona piesātinošās terapijas kursa beigām bija paaugstināts transamināžu līmenis asinīs. Kālija jonu līmenis visiem pacientiem pēc amiodarona piesātinošās terapijas kursa pabeigšanas bija normas robežās.

Astoņiem pacientiem (53%) konstatēts paaugstināts starptautiskās normalizētās attiecības (INR) līmenis, vienam pacientam konstatēts pazeminātsINR līmenis.

Pētījumā iesaistītajiem pacientiem noteikta amiodarona un tā galvenā zināmā metabolīta N-desetilamiodarona koncentrācija pacientu asins paraugos pēc vienu mēnesi ilgas piesātinošās amiodarona terapijas (sk. 1. att.).

1. attēls. Amiodarona un N-desetilamiodarona koncentrācija pacientu asins plazmā pēc vienu mēnesi ilgas piesātinošās terapijas.

Plasma concentration of amiodarone and N-desethylamiodarone after one month loading period.



Sešiem pacientiem (40%) amiodarona koncentrācija asins plazmā pēc vienu mēnesi ilgas piesātinošās terapijas sasniedz pieņemtās terapeitiskās koncentrācijas robežas 0,7–2,5 mg/l [8; 9; 10]. Deviņiem pacientiem (60%) amiodarona koncentrācija ir mazāka par pieņemtās terapeitiskās koncentrācijas zemāko robežu. Zemākā noteiktā amiodarona koncentrācija pacientu asins plazmā pēc piesātinošās terapijas ir 0,071 mg/l, savukārt augstākā – 1,539 mg/l. Augstākā noteiktā amiodarona metabolīta N-desetilamiodarona koncentrācija pacientu asins plazmā ir 0,688 mg/l, savukārt zemākā – 0,080 mg/l (sk. 1. tab.).

1. tabula. Amiodarona un N-desetilamiodarona koncentrācija pacientu asins plazmā pēc vienu mēnesi ilgas piesātinošās terapijas.

Plasma concentration of amiodarone and N-desethylamiodarone after one month loading period.

Pacients	Amiodarona koncentrācija (mg/l)	N-desetilamiodarona koncentrācija (mg/l)
A	0,983	0,442
B	0,071	0,080
C	0,293	0,280
D	0,130	0,264
E	0,320	0,278
F	1,159	0,514
G	1,494	0,352
H	0,448	0,451
I	0,372	0,438
J	0,560	0,536
K	1,539	0,175
L	0,746	0,688
M	0,752	0,619
N	0,348	0,441
O	0,459	0,410

Amiodarona un N-desetilamiodarona koncentrācijas attiecība individuāliem pacientiem ir robežās no 0,1 līdz 2,0. Pieciem pacientiem (33%) pēc piesātinošās amiodarona terapijas kursa pabeigšanas amiodarona metabolīta N-desetilamiodarona koncentrācija asins plazmā pārsniedza neizmainītas zāļu vielas koncentrāciju.

Pacientam, kuram konstatēta visaugstākā amiodarona koncentrācija asins plazmā pēc mēnesi ilgas piesātinošās terapijas, vienlaikus konstatēta arī zema metabolīta koncentrācija asins plazmā. Savukārt pacientam, kuram konstatēta visaugstākā amiodarona metabolīta koncentrācija asins plazmā pēc mēnesi ilgas piesātinošās terapijas, neizmainītas zāļu vielas koncentrācija asinīs atbilst pētījumā iekļauto pacientu vidējam koncentrācijas līmenim.

Diskusija

Nevienam no pētījumā iesaistītajiem pacientiem ātriju fibrilācija nav vienīgā un primārā patoloģija. Visiem pacientiem ir citas nopietnas un smagas kardiovaskulāras patoloģijas – hroniska sirds mazspēja (15 pacientiem, 100%), arteriālā hipertensija (10 pacientiem, 67%), koronārā sirds slimība (4 pacientiem, 27%). Līdz ar to ātriju fibrilācijas attīstība notiek uz šo patoloģiju fona un, iespējams, ir esošā stāvokļa komplikācija, kuras cēlonis ir patoloģiskas pārmaiņas sirdī. Tādēļ neizbēgama ir situācija, kad pacients paralēli amiodaronam ir spiests lietot arī citas zāļu vielas pamatslimību terapijai. Šī iemesla dēļ daudziem pētījumā iesaistītajiem pacientiem konstatējama polifarmācija, kad vienlaikus tiek lietotas pat vairāk nekā piecas dažādas zāļu vielas. Divi pacienti pētījuma gaitā lietoja vienlaikus vairāk nekā sešas dažādas zāļu vielas.

Pētījumā iesaistīto pacientu paralēli lietotie medikamenti ir tādas zāļu vielas, kurām ir mijiedarbības risks ar amiodaronu – varfarīns, β-adrenoblokatori (metoprolols, bisoprolols), HMG-CoA reduktāzes inhibitori (atorvastatīns) [11; 12; 13; 14]. Tiesa gan, amiodarons pats ietekmē šo zāļu vielu metabolismu vai terapeitisko efektu nevis otrādi.

Šeit jāatzīmē, ka 53% pētījumā iesaistīto pacientu konstatēts paaugstināts INR līmenis, kas sasniedz pat skaitļus, lielākus par 5 (norma ir 2–3). Ņemot vērā, ka visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem pēc elektriskās kardioversijas veikšanas medikamentozajai terapijai tiek pievienots arī varfarīns, ir augsts abu zāļu vielu mijiedarbības un līdz ar to asiņošanas risks, ko varētu mazināt efektīva INR kontrole un varfarīna devas pielāgošana turpmākajā terapijas gaitā.

Tikai sešiem pacientiem (40%) amiodarona koncentrācija asinīs pēc piesātinošās terapijas sasniedz pieņemto terapeitisko koncentrāciju 0,7–2,5 mg/l [8; 9; 10], turklāt tikai trim pacientiem tā sasniedz koncentrāciju virs 1 mg/l. Vairāk nekā pusei pacientu terapeitiska zāļu vielas koncentrācija asins plazmā ar piesātinošo terapiju netiek sasniegta.

Iespējams, tas izskaidrojams ar pacientu lielo ķermeņa masu. Visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem ir liekais svars, kas vairumā gadījumu klasificējams kā aptaukošanās ar mērenu vai augstu risku veselībai. Kā zināms, amiodaronam piemīt izteiktas lipofilās īpašības, kas nosaka tā tieksmi izvietoties organisma taukaudos [7; 15]. Iespējams, liela daļa no piesātinošās terapijas laikā uzņemtās amiodarona devas šiem pacientiem izvietojās taukaudos un tādējādi nenodrošināja pietiekamu amiodarona koncentrāciju asins plazmā. Amiodarona eliminācijas pusperiods ir izteikti variabls un turklāt arī visai ilgs – vidēji 58 dienas, taču tas var būt robežās no 20 līdz 100 dienām [7; 14]. Zāļu vielas lēnā atbrīvošanās no organisma audiem, kas bagāti ar lipīdiem, tiek minēta kā viens no ilgā eliminācijas pusperioda iemesliem [14].

Amiodarona izplatīšanās cilvēka organisma audos un šķidrumos joprojām nav pilnīgi aprakstīta, lai varētu izdarīt viennozīmīgus secinājumus [12]. Arī pētījumā iegūtie rezultāti parāda, ka ne vienmēr pacientiem ar lielu ķermeņa masu ir zema amiodarona koncentrācija asinīs, atsevišķiem pacientiem ar relatīvi vienādu ķermeņa masu ir ievērojamas atšķirības zāļu vielas koncentrācijā asins plazmā. Pētījumā nav konstatētas acīmredzamas sakarības starp pacientu ķermeņa masu un amiodarona koncentrāciju asins plazmā.

Visticamāk, šādas zāļu vielas koncentrācijas atšķirības asins plazmā pacientiem skaidrojamas ar amiodarona biopieejamības atšķirībām dažādiem pacientiem. Saskaņā ar literatūrā minētajiem datiem amiodarona biopieejamība ir vidēji 50% [2; 12], taču tā var būt pat 22–86% robežās individuāliem pacientiem [2; 3; 12]. Turklāt, kā liecina atsevišķu pētījumu dati, zināma ietekme uz amiodaronu ir arī tā mijiedarbībai ar pārtiku [16; 14].

Arī amiodarona galvenā zināmā metabolīta N-desetilamiodarona koncentrācija asins plazmā pacientiem svārstās relatīvi plašās robežās, kas ir pretrunā ar līdzīgā pētījumā iegūtajiem rezultātiem japāņu populācijā [6]. Pieciem pacientiem (33%) metabolīta koncentrācija pat pārsniedza neizmainītas zāļu vielas koncentrāciju asins plazmā, turklāt vienam pacientiem pārsniedz ievērojami – metabolīta koncentrācija asins plazmā ir divas reizes augstāka par neizmainītas zāļu vielas koncentrāciju. Arī attiecība starp amiodarona un metabolīta koncentrāciju asins plazmā individuāliem pacientiem atšķiras.

Šādas atšķirības, visticamāk, ir skaidrojamas ar amiodarona metabolisma atšķirībām dažādiem pacientiem. Amiodarona metabolismā vislielākā nozīme ir citohroma P450 enzīmu sistēmai. Būtiskākie izoenzīmi, kas katalizē amiodarona metabolismu, ir CYP3A4 un CYP2C8 [6]. Taču arī CYP1A1, CYP1A2, CYP2D6 piemīt spēja katalizēt amiodarona pārveidošanos par desetilamiodaronu [17]. Līdz ar to šo amiodarona metabolismā iesaistīto enzīmu aktivitātei varētu būt būtiska nozīme zāļu vielas metabolisma atšķirībās dažādiem pacientiem.

CYP3A4 izoenzīms ir dominējošais citohroma P450 enzīmu sistēmas izoenzīms cilvēka aknās [17; 18]. Augsta šī izoenzīma vai CYP2C8 izoenzīma aktivitāte varētu skaidrot faktu, ka vienam pacientam metabolīta koncentrācija ievērojami pārsniedza neizmainītas zāļu vielas koncentrāciju. Savukārt zema minēto enzīmu aktivitāte varētu skaidrot faktu, ka pacientam, kuram konstatēta visaugstākā amiodarona koncentrācija asins plazmā, vienlaikus ir arī ļoti zema metabolīta koncentrācija.

Netieši uz šo enzīmu aktivitātes nozīmi amiodarona metabolismā norāda pētījums, kurā izvērtēta amiodarona mijiedarbība ar greipfrūtu sulu, kas, kā zināms, ir izteikts citohroma P450 enzīmu inhibitors. Pētījumā konstatēts, ka, inhibējot citohroma P450 enzīmus, ievērojami palielinās amiodarona koncentrācija asins plazmā [19].

Lai arī būtiskākā amiodarona metabolisma vieta organismā ir aknas, CYP3A4 izoenzīms nozīmīgā daudzumā ir sastopams arī zarnu sieniņās, kas ar lielu varbūtību ļauj apgalvot, ka amiodarona metabolisms varētu sākties jau gremošanas traktā tā uzsūkšanās laikā [19]. Šādam pirmā loka metabolismam un tajā iesaistīto enzīmu aktivitātei varētu būt būtiska ietekme uz amiodarona biopieejamību.

Diviem pacientiem terapija nedeva vēlamo rezultātu – pacientiem neizdevās saglabāt normālu sirds sinusa ritmu un atjaunojās ātriju fibrilācija. Vienam no šiem pacientiem amiodarona koncentrācija asins plazmā nesasniedza terapeitisko koncentrāciju, savukārt otram tā bija uz terapeitiskās koncentrācijas zemākās robežas. Literatūrā pieejamā informācija gan apstiprina, gan apšauba amiodarona koncentrācijas asins plazmā tiešu saistību ar zāļu vielas terapeitisko efektivitāti [10; 14]. Arī pētījumā iegūtie rezultāti nesniedz viennozīmīgu atbildi uz šo jautājumu, jo astoņiem pacientiem no deviņiem, kuriem amiodarona koncentrācija asins plazmā pēc piesātinošās terapijas kursa nesasniedza pieņemto terapeitisko koncentrāciju, aritmija neatjaunojās un izdevās saglabāt sirds sinusa ritmu.

Amiodarona terapeitisko efektu, šķiet, nosaka daudzu faktoru kopums, kas ir atšķirīgs individuāliem pacientiem. Nevar viennozīmīgi apgalvot, ka vispārpieņemtās terapeitiskās zāļu vielas koncentrācijas sasniegšana asins plazmā ir tieši saistīta ar terapeitiskā efekta sasniegšanu.

Pētnieku uzskatos par amiodarona koncentrācijas asins plazmā saistību ar amiodarona nevēlamajām blakusparādībām un orgānu toksicitāti valda lielāka vienprātība – augstāka zāļu vielas koncentrācija saistīta arī ar augstāku blakusparādību un toksicitātes risku [3; 9].

Amiodarons inhibē tiroksīna (T_4) pārveidošanos par trijodtironīnu (T_3) perifērijā, rezultātā rodas bioķīmiskas pārmaiņas organismā, ko raksturo paaugstināts T_4 daudzums un samazināts T_3 un TSH līmenis [20].

Pēc amiodarona piesātinošās terapijas kursa beigām vienam pacientam konstatēts nedaudz paaugstināts FT_4 līmenis asinīm, kas varētu liecināt par amiodarona ietekmi uz pacienta vairogdziedzera funkcijām un hipertireozes izveidošanās risku.

Pēc amiodarona piesātinošās terapijas kursa beigām vienam pacientam konstatēts nedaudz paaugstināts TSH līmenis asinīs, kas savukārt varētu liecināt par hipotireozes izveidošanās risku.

Pieciem pacientiem (33%) pēc amiodarona piesātinošās terapijas kursa beigām ir paaugstināts aknu transamināžu līmenis, kas ir aknu darbības traucējumu indikators un varētu liecināt par toksisku amiodarona iedarbību uz pacientu aknām.

Taču šajā pētījuma posmā minēto bioķīmisko rādītāju pārmaiņas nevar tieši saistīt ar amiodarona lietošanu, jo rīcības shēma P. Stradiņa KUS Elektrokardiostimulācijas un aritmoloģijas nodaļā neparedz pacienta bioķīmisko rādītāju noteikšanu pirms amiodarona piesātinošās terapijas uzsākšanas. Līdz ar to nevar izslēgt iespēju, ka šiem pacientiem minētie rādītāji jau sākotnēji ir bijuši paaugstināti. Tomēr, ņemot vērā iespējamo amiodarona toksisko iedarbību, šiem pacientiem būtu jāpievērš papildu uzmanība turpmākajā terapijas gaitā.

Secinājumi

Pētījumā iegūtie rezultāti ļauj secināt, ka ir izteiktas amiodarona un tā metabolīta koncentrācijas atšķirības asins plazmā pētījumā iesaistītajiem pacientiem pēc vienu mēnesi ilgas piesātinošās amiodarona terapijas. Zāļu vielas koncentrācija asins plazmā pieņemto terapeitisko koncentrāciju sasniedz tikai daļai pacientu. Tomēr tikai daļai pacientu, kuriem amiodarona koncentrācija asins plazmā piesātinošās terapijas laikā nav sasniegusi pieņemto terapeitisko koncentrāciju vai ir uz terapeitiskās koncentrācijas zemākās robežas, neizdodas sasniegt vēlamo terapijas klīnisko efektu.

Šajā pētījumā iegūtie rezultāti liecina, ka nevar viennozīmīgi apgalvot, ka amiodarona klīniskais efekts ir tieši atkarīgs no zāļu vielas koncentrācijas asins plazmā.

Relationship between Pharmacokinetic Properties and Clinical Effectiveness of Amiodarone

Abstract

Atrial fibrillation is one of the most frequent arrhythmias in clinical practice. Due to consequences of atrial fibrillation, the risk of thrombosis, stroke and death significantly increases. Amiodarone is an anti-arrhythmic drug substance that is still one of the most popular and most effective antiarrhythmics in Latvia and in the world for restoring sinus rhythm of heart. There are significant differences in the pharmacokinetic properties of amiodarone between individual patients, therefore individual monitoring of amiodarone therapy is necessary.

The aim of the research is to study interindividual variations of pharmacokinetic properties of amiodarone among patients with atrial fibrillation and to evaluate possible relationship between therapeutic dose, plasma concentration, clinical effectiveness and frequency of side effects.

There are 15 patients involved in the study aged 48 to 71 years, from different regions of Latvia who are hospitalized in P. Stradins Clinical University Hospital with diagnosed atrial fibrillation and who are assigned for long term amiodarone therapy.

The results of the study show significant differences in amiodarone and N-desethylamiodarone plasma concentrations between individual patients after one month of amiodarone loading period. Only a part of patients (6 people) have reached the therapeutic amiodarone plasma concentration after the loading period. In 5 patients the plasma concentration of N-destethylamiodarone is greater than the plasma concentration of unchanged drug substance. However, only a part of patients, who have not reached the therapeutic amiodarone plasma concentration or have reached its lowest level, do not have the desirable clinical effect.

The results of the study do not allow to declare unambiguously that the clinical effect of amiodarone is directly dependent on amiodarone plasma concentration, since 8 of 9 patients who do not have reached the therapeutic amiodarone plasma concentration during the loading period still have maintained the sinus rhythm.

Literatūra

1. Vikmane M., Kalējs O., Sakne S. Ātriju fibrilācija un tās medikamentozā kardioversija // Doctus, 2002; (4): 19–23.
2. Vassalo P., Trohman R. G. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications // JAMA, 2007; 298(11): 1312–1322.
3. Connolly S. J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety // Circulation, 1999; 100: 2025–2034.
4. Kalējs O., Vikmane M., Jubele K. Ātriju fibrilācijas recidīvu profilakse – ko varam sacīt 2008. gadā? // Latvijas Ārsts, 2008; (9): 44–50.
5. Connolly S. J., et al. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials // The Lancet, 1997; 350(9089): 1417–1424.
6. Kashima A., Funahashi M., Fukumoto K., et al. Pharmacokinetic characteristics of amiodarone in long-term oral therapy in Japanese population // Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2005; 28(10): 1934–1938.
7. Zāļu apraksts. Cordarone 200 mg tablets.
8. Chromsystems. Therapeutic drug monitoring, Amiodarone // http://www.chromsystems.com/Amiodarone.23.0.html?&L=1 (sk. 05.04.2009.).
9. Rotmensch H. H., Belhassen B., Swanson B. N., et al. Steady-state serum amiodarone concentrations: relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity // Annals of Internal Medicine, 1984; 4(101): 462–469.
10. Stäubli M., Bircher J., Galeazzi R. L., et al. Serum concentrations of amiodarone during long term therapy. Relation to dose, efficacy and toxicity // European Journal of Clinical Pharmacology, 1983, 4(24): 485–494.
11. Clinical Effectiveness, Prescribing & Prioritisation Committee (CEPPaC). Guidelines on the Prescription and Monitoring of Amiodarone // http://www.derbyshirecountypct.nhs.uk/guidelines/clinical-guidelines.asp (sk. 11.01.2009.).

12. Hazardous Substance Data Bank (HSDB). Amiodarone hydrochloride // http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~bzcRzI:1 (sk. 11.01.2009.).
13. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Medicines Complete, Stockley's Drug Interactions // http://www.medicinescomplete.com/mc/index.htm (sk. 11.01.2009.).
14. Siddoway L. A., Lyle A. Amiodarone: guidelines for use and monitoring // American Family Physician, 2003; 68(11) // http://www.aafp.org/afp/20031201/2189.html (sk. 04.12.2008.).
15. Bickford C. L., Spencer A. P. Adherence to the NASPE guideline for amiodarone monitoring at a medical university // Journal of Managed Care Pharmacy, 2006; 12(3): 254–259.
16. Meng X., Mojaverian P., Doedee M., et al. Bioavailability of amiodarone tablets administered with and without food in healthy subjects // American Journal of Cardiology, 2001; 87(4): 432–435.
17. Elsherbiny M. E., El-Kadi A. O. S., Brocks D. R. The metabolism of amiodarone by various CYP isoenzymes of human and rat, and the inhibitory influence of ketoconazole // Journal of Pharmact & Pharmaceutical Scieces, 2008; 11(1): 147–159.
18. Eichelbaum M., Burk O. CYP3A genetics in drug metabolism // Nature Medicine, 2001; 7(3): 285–287.
19. Libersa C. C., Brique S. A., Motte K. B., et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice // British Journal of Clinical Pharmacology, 2000; 49: 373–378.
20. Mozayani A., Raymon L. P. Handbook of drug interactions. – Totowa: Humana Press, 2004. – Pp. 219–229.

Galvas un kakla lokalizācijas melanomas raksturojums Latvijā (1998–2007)

Anna Ķempele, Kristīne Azarjana [1]***, Ingrīda Čēma*** [2,3]***,***
Dace Pjanova [4]***, Aleksandrs Rivošs*** [5]

Latvijas Universitātes Pēcdiploma izglītības fakultāte, Dermatovenerolоģijas studiju programma
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Orālās patoloģijas katedra, Latvija*
[3] *Latvijas Onkoloģijas centrs*
[4] *Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs*
[5] *Latvijas Universitāte, Datorikas fakultāte*

Kopsavilkums

Melanomas incidences biežuma un mirstības rādītāji baltādaino populāciju vidū ar katru gadu pieaug ne tikai citur pasaulē, bet arī Latvijā. Ādas melanoma sastopama 3% gadījumu no visiem ādas audzējiem, taču šis ļaundabīgais audzējs ir atbildīgs par lielāko daļu (līdz pat 75%) nāves gadījumu ļaundabīgu ādas jaunveidojumu dēļ [1, 41. lpp.; 2, 26. lpp.; 3, 1562. lpp.].

Darba mērķis bija izanalizēt galvas un kakla lokalizācijas ādas melanomu gadījumus, kas diagnosticēti 10 gadu laikā (1998–2007) indivīdiem, kas ārstējušies Latvijas Onkoloģijas centrā. Tika apkopoti dati no 112 pacientu stacionārajām slimības vēsturēm, pētījuma protokolā atzīmējot tādus rādītājus kā pacienta dzimums un vecums, melanomas lokalizācija, histoloģiskais apakštips, invāzijas dziļums, Breslova (*Breslow*) biezums un izčūlojums.

Tika veikta ticamības intervāla analīze (CI), atrodot mainīgo lielumu 95% ticamības robežas. Par statistiski nozīmīgām atšķirībām tika uzskatītas tās, kur p vērtības bija zemākas par 0,05.

Pētījuma rezultāti liecina, ka sievietēm ādas melanoma sastopama biežāk nekā vīriešiem. Pacientu vidējais vecums ir 67,4 gadi. Gan sievietēm, gan vīriešiem prevalējošā anatomiskā audzēja lokalizācija galvas un kakla apvidū ir vaiga āda. Lentiginozs audzēja apakštips un plānas melanomas sastopamas tikai nedaudzos gadījumos, pārsvarā diagnosticētas nodulāras, izčūlojušas un biezas melanomas. Biezākas un izčūlojušas ādas melanomas nedaudz biežāk sastopamas vīriešiem.

Pētījumā prevalē biezi un izčūlojuši audzēji, kas liecina par vēlīnu melanomas diagnosticēšanu un sliktu slimības prognozi. Pētījumā analizētie indivīdi lielākoties ir sieviešu dzimuma pacientes un pārsvarā konstatētas nodulāras un vaiga ādas lokalizācijas melanomas.

Atslēgvārdi: melanoma, galvas un kakla lokalizācija.

Ievads

Melanoma ir ļaundabīgākais un potenciāli letāls ādas audzējs, kas attīstās no melanocītu jeb pigmentšūnu patoloģiskas proliferācijas. Melanomas incidences biežuma un mirstības rādītāji baltādaino

populāciju vidū ar katru gadu pieaug ne tikai citur pasaulē [4, 1201. lpp.; 5, 383. lpp.; 6, 179. lpp.], bet arī Latvijā. Iespējams, ka būtiskākais iemesls šo rādītāju pieaugumam ir cilvēku ikdienas ieradumu izmaiņas, piemēram, ārpustelpu hobiji, kas galvas un kakla lokalizācijas melanomas gadījumā kvantitatīvi palielina ultravioleto staru ietekmi uz ādu [7, 768. lpp.; 8, 242. lpp.]. Tiek pētīta arī ģenētisko faktoru un indivīda fenotipisko iezīmju ietekme uz melanomas attīstību [9, 247. lpp.].

Pēc pasaules literatūras datiem melanoma, pretēji citiem audzēju veidiem, arvien biežāk skar jaunāka gadagājuma cilvēkus. Tādējādi, vērtējot zaudētos dzīves gadus, šis ir viens no bīstamākajiem audzējiem. Pēc citu autoru datiem pacientu vidējais vecums melanomas diagnosticēšanas brīdī ir 59 gadi [10, 713. lpp.], savukārt Latvijas dati atšķiras ar ievērojami lielāku galvas un kakla lokalizācijas melanomas pacientu vidējo vecumu.

Diagnosticējot melanomu brīdī, kad tā ir plāna (biezums pēc Breslova klasifikācijas < 1 mm), slimības prognoze ir teicama un 95–97% gadījumu raksturīga indivīda piecu gadu dzīvildze. Ja melanoma diagnosticēšanas brīdī ir bieza (4,01–8 mm pēc Breslova klasifikācijas), tad piecu gadu dzīvildze raksturīga 49% gadījumu. Salīdzinoši – tikai 33% gadījumu piecu gadu dzīvildze ir pacientiem, kuru audzēja biezums pēc Breslova klasifikācijas > 8,0 mm [11, 63. lpp.], turklāt pacientiem ar vēlīnas stadijas melanomu (audzēja biezums pēc Breslova klasifikācijas > 4 mm) krasi paaugstinās metastāžu rašanās risks.

Darba mērķis

Izanalizēt 10 gadu laikā diagnosticētu un ārstētu galvas un kakla lokalizācijas primāru ādas melanomu klīniskos un histoloģiskos rādītājus, kā arī to korelācijas.

Materiāls un metodes

Retrospektīvā, aprakstošā pētījumā apkopoti un izanalizēti dati no 112 stacionārajām slimības vēsturēm par pacientiem ar histoloģiski verificētu primāru galvas vai kakla lokalizācijas ādas melanomu, kuri laikposmā no 1998. gada 1. janvāra līdz 2007. gada 31. decembrim ārstējušies Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centrā.

Galvenie jautājumi, kuriem tika pievērsta uzmanība, bija audzēja anatomiskā lokalizācija, melanomas biezums pēc Breslova klasifikācijas, invāzijas līmenis pēc Klarka (*Clark*) klasifikācijas, audzēja izčūlojuma esamība un apakštips, kā arī tādi demogrāfiski mainīgie lielumi kā pacienta vecums un dzimums. Pacienti tika sadalīti divās grupās – līdz 60 gadu vecumam un pēc 60 gadu vecuma, kā arī atsevišķi analizētas divas piecgades: 1998.–2002. gads un 2003.–2007. gads.

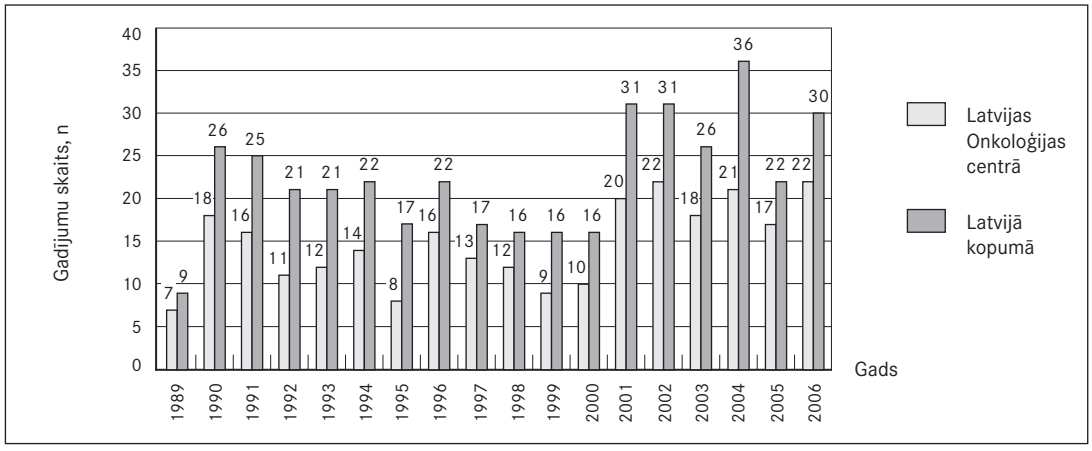
Rezultātu apstrādei lietotas aprakstošās un secinošās statistikas metodes, bet datu analīzei lietots Stjūdenta tests. Statistiskā ticamība starp grupām ir noteikta ar t-testu datu normāla sadalījuma gadījumā. Darbā veikta ticamības intervāla analīze (CI), atrodot mainīgo lielumu 95% ticamības robežas. Par statistiski nozīmīgām atšķirībām tika uzskatītas tās, kur p vērtības bija zemākas par 0,05.

Rezultāti

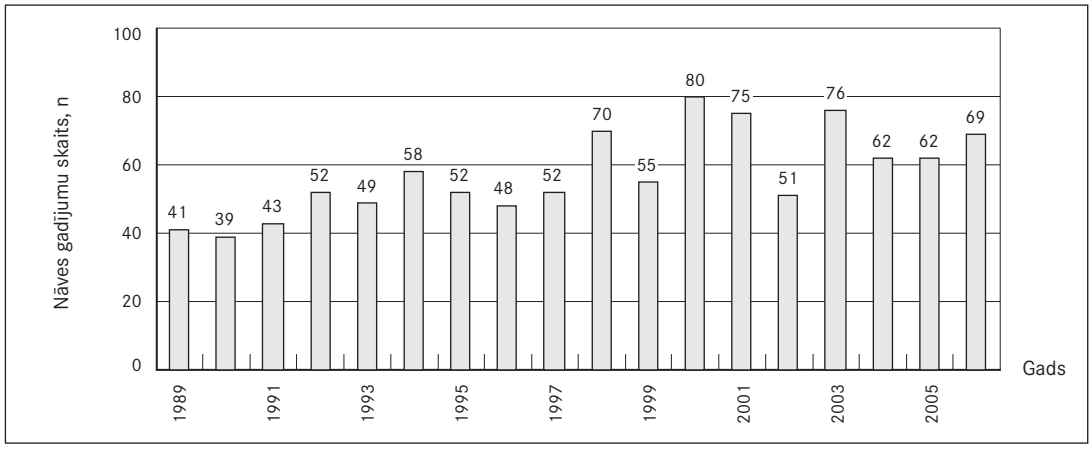
Apkopojot datus par melanomu gadījumu skaitu (sk. 1. att.), kā arī nāves gadījumiem šī ļaundabīgā audzēja un tā komplikāciju dēļ Latvijas iedzīvotājiem (sk. 2. att.), novērojām, ka šie rādītāji 17 gadu laikā pieaug nevienmērīgi.

Pētījumā tika iekļauti un analizēti dati par 37 vīriešiem (33%) un 75 sievietēm (67%) ar diagnosticētu galvas vai kakla apvidus melanomu. Pacientu vidējais vecums bija 67,4 gadi (diapazonā no 25 līdz 93 gadiem, standarta novirze ± 15,13 gadi). Sievietēm vidējais vecums diagnozes noteikšanas brīdī bija lielāks par vīriešu vecumu, attiecīgi 69,85 pret 63,75 gadiem. Statistiski nozīmīgas atšķirības netika konstatētas (p > 0,05).

1. attēls. Melanomu gadījumu skaits.
Incidence of melanoma over time.



2. attēls. Nāves gadījumu skaits melanomas un tās komplikāciju dēļ.
Mortality rate due melanoma and its complications over time.

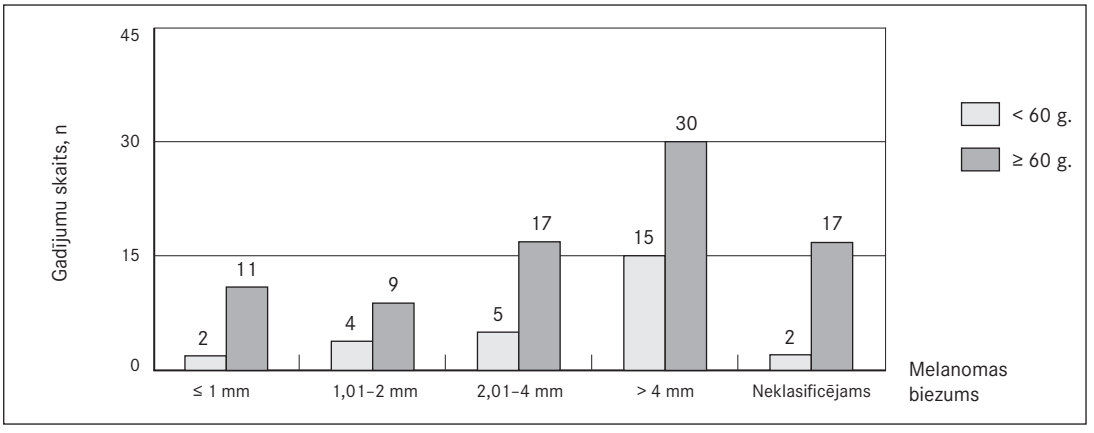


Rezultāti liecina, ka pirmās pētījumā analizētās piecgades (1998–2002) laikā sieviešu dzimuma pacientu (n = 30) vidējais vecums bija 71,0 gads, bet otrajā piecgadē (2003–2007), kuras laikā galvas un kakla apvidus ādas melanoma diagnosticēta 45 sievietēm, vidējais vecums bija 68,7 gadi. Izanalizējot datus par vīriešiem, redzams, ka pirmajā piecgadē vidējais vecums bijis lielāks, attiecīgi 65,5 gadi pret 62,0 gadiem. Konstatējām, ka šie dati statistiski ticami neatšķiras ($p > 0,05$).

Sievietēm pēc 60 gadu vecuma novērojams izčūlojušu melanomu pārsvars (n = 25; 29,76%), savukārt vecumā līdz 60 gadiem tikai 7 gadījumos (25%) histoloģiski konstatēts izčūlojums. Vīriešu dzimuma pacientiem vecuma grupā līdz 60 gadiem izčūlojušas melanomas konstatētas 9 gadījumos (32,14%), bet pēc 60 gadu vecuma – 12 gadījumos (14,29%). Analizējot šīs divas pacientu grupas, statistiski ticamas atšķirības nav konstatētas ($p > 0,05$).

Biezas melanomas (> 4 mm) pacientiem vecumā ≥ 60 gadiem diagnosticētas pārsvarā sievietēm – 45,67% gadījumu (n = 22), bet vīriešiem – 33,33% gadījumu (n = 8). Šie mainīgie lielumi statistiski ticami neatšķiras (95% CI $p > 0,05$). Sievietēm pirms 60 gadu vecuma biezas melanomas diagnosticētas 46,67% gadījumu (n = 7), vīriešiem – 61,54% (n = 8). Kopējais biezu ādas melanomu (> 4 mm pēc Breslova klasifikācijas) skaits bija 45, 16 gadījumos jeb 35,56% tās konstatētas vīriešiem, bet 29 – sievietēm (64,44%) (sk. 3. att.).

3. attēls. Pacientu sadalījums vecuma grupās atkarībā no melanomas biezuma pēc Breslova klasifikācijas.
Patients' distribution in age groups according to the thickness of melanoma (by Breslow).

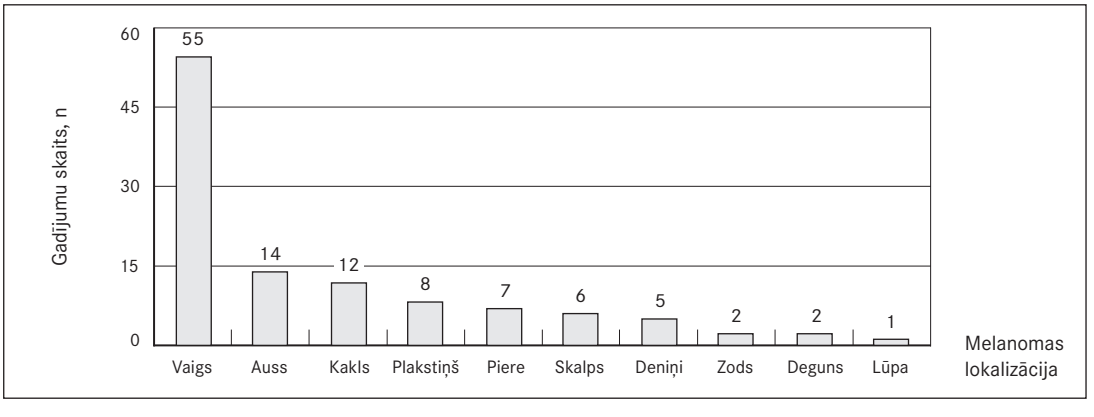


Plānas melanomas (≤ 1 mm) vecuma grupā < 60 gadiem sastopamas ļoti reti – sievietēm 6,67% gadījumu (n = 1) un vīriešiem – 7,72% gadījumu (n = 1). Sievietēm vecumā grupā pēc 60 gadiem plānas melanomas bija 13,33% gadījumu (n = 8), bet vīriešiem – 12,5% gadījumu (n = 3).

Pārsvarā gadījumu (28%, n = 32) abu dzimumu pacientiem bija III melanomas invāzijas līmenis pēc Klarka klasifikācijas. Analizējot abus dzimumus atsevišķi, secinājām, ka vīriešiem 29% gadījumu (n = 11) ir IV invāzijas līmenis pēc Klarka klasifikācijas.

Vaiga ādas melanoma konstatēta 49% pacientu, savukārt 13% pacientu – auss ādas, bet 11% – kakla ādas melanoma (sk. 4. att.).

4. attēls. Gadījumu skaits atkarībā no melanomas lokalizācijas.
Number of cases in relation to the primary lesion site.

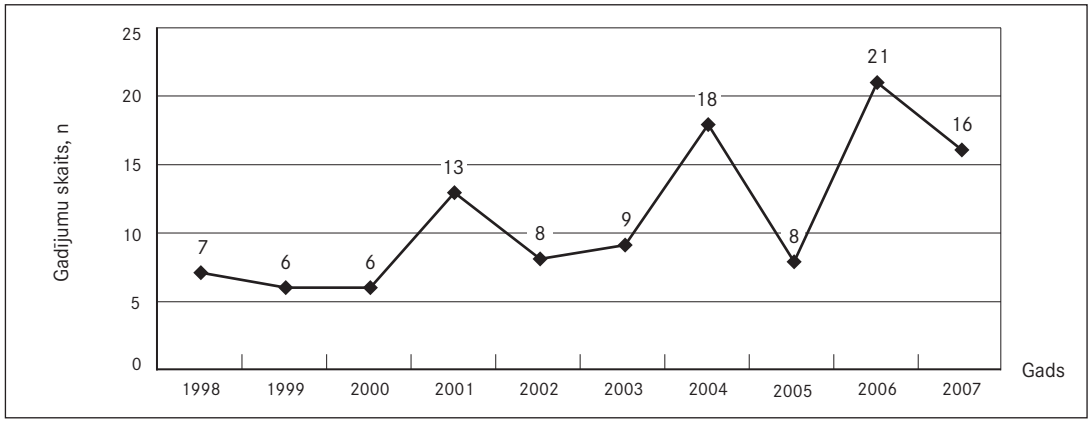


Skalpa ādas audzēju kopējais slimnieku skaits bija 6 jeb 5% gadījumu no visām galvas un kakla apvidus melanomām, savukārt vīriešiem tā diagnosticēta 83,33% gadījumu (n = 5).

Šajā pētījumā kopējais nāves gadījumu skaits melanomas dēļ bija 29, no kuriem vīriešu dzimuma pacienti – 9 gadījumos, bet sievietes – 20, attiecīgi 31,03% pret 68,97%. Šie rādītāji atšķiras statistiski ticami (p < 0,05).

Izanalizējot galvas un kakla lokalizācijas ādas melanomas gadījumu skaitu, secināts, ka abu dzimumu pacientiem šis rādītājs laika posmā no 1999. gada pieaug nevienmērīgi un statistiski ticami neatšķiras (p > 0,05) (sk. 5. att.).

5. attēls. Galvas un kakla lokalizācijas primāras ādas melanomas gadījumu skaits.
Number of cases of primary cutaneous head and neck melanoma over time.



Analizējot vairākus melanomas gadījumu raksturojošos rādītājus, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības, kas varētu būt saistītas ar salīdzinoši nelielu pētījumā iekļauto indivīdu skaitu.

Diskusija

Melanoma ir potenciāli letāls, ļaundabīgs audzēja veids, kura incidences biežuma un mirstības rādītāji palielinās. Tā kā agrīna melanomas diagnostika būtiski uzlabo slimības prognozi, neatsverama nozīme ir laikus atklātai ļaundabīgai slimībai. Tādējādi, pārzinot melanomas epidemioloģijas tendences, var tikt uzlabota primārā un sekundārā profilakse.

Galvas un kakla anatomiskā apvidus ādas melanoma varētu tikt diagnosticēta laikus, ņemot vērā to, ka šī audzēja lokalizācija ļauj to pamanīt jebkuras specialitātes ārstam, pie kura pacients ir vērsies ar jebkuru citu sūdzību.

Līdzīgi kā citu valstu autoru darbos, arī šajā pētījumā pārsvarā melanoma diagnosticēta vaiga ādā, bet diemžēl uz nodulāru nevis lentiginozu un plānu melanomu rēķina, kā tas minēts citu valstu pētījumos [12, 701. lpp.].

Visstraujākais melanomas prevalences pieaugums konstatēts laikā no 20. gadsimta otrās puses [13, 205. lpp.], iemesls tam, iespējams, ir biežāka cilvēku pakļautība galvenajam riska faktoram – ultravioletajam starojumam [14, 45. lpp.]. Analizējot Latvijas Vēža slimnieku reģistra datus, secināts, ka 2009. gadā vīriešiem melanomas incidences biežums bija 6,2 uz 100 000 iedzīvotāju, savukārt sievietēm – 7,7. Salīdzinājumam – 1988. gadā šis rādītājs bija 3,3 gadījumi uz 100 000 abu dzimumu iedzīvotāju.

Mazāks melanomas gadījumu skaits vīriešu vidū, iespējams, saistāms ar retāku pašizmeklēšanos, kā arī mazāk izteiktu iesaistīšanos melanomas primārās un sekundārās profilakses pasākumos.

Arī mirstības rādītāji krasi pieauguši pēdējo 20 gadu laikā. 2008. gadā vīriešiem reģistrēti 34 nāves gadījumi, bet sievietēm – 45 nāves gadījumi. Attiecīgi 1988. gadā vīriešiem 11 nāves gadījumi, bet sievietēm – 22.

Ādas pašizmeklēšana, ģimenes locekļu ādas apskate un ārsta veikta ādas diagnostika ir metodes, kuras ievērojami samazina ādas melanomas izraisītos mirstības rādītājus [15, 51. lpp.].

Secinājumi

Pētījumā iekļauto pacientu vidū prevalē sieviešu dzimums; ādas melanomas lielākoties diagnosticētas vēlīni, par ko liecina histoloģiski verificētu izčūlojušu un biezu audzēju pārsvars. Tādējādi var secināt, ka pārsvarā gadījumu melanomas prognoze attiecībā uz pacienta dzīvildzi, lokāliem recidīviem un metastāzēm ir slikta.

Mūsu pētījumā vairumā gadījumu melanoma diagnosticēta vaiga ādā, bet diemžēl uz nodulāru nevis lentiginozu melanomu rēķina, kā tas raksturīgs citu valstu epidemioloģiskos pētījumos.

Šādiem pētījumiem ir būtiska nozīme, jo tie palīdz labāk saprast ādas melanomas raksturojošos epidemioloģisko rādītāju lielumus, kā arī var ietekmēt klīnisko lēmumu pieņemšanu un uzlabot sabiedrības veselības profilaktisko un skrīninga kampaņu efektivitāti.

Pateicība

Darbu atbalsta grants Nr. EEZ09AP-38/08 un Eiropas Sociālais fonds Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009.

The Epidemiology of Head and Neck Melanoma in Latvia

Abstract

The incidence and mortality rates of melanoma rise with each year among Caucasian population not only in other countries of the world, but also in Latvia. Cutaneous melanoma only accounts for 3% of skin tumors, however, mortality rates are high, accounting for 75% of deaths due to complications of melanoma [1, 41; 2, 26; 3, 1562].

The aim of the study was to analyze the epidemiological variables for primary cutaneous head and neck melanoma diagnosed during a period of 10 years (year 1998–2007) for patients treated in Latvian Oncology centre. Records from 112 stationary case histories were analyzed, specifying in the study protocol such factors as patient's gender and age, location of melanoma, histological subtype, depth of invasion, *Breslow* thickness and ulceration.

The confidence intervals (CI) were determined, finding the 95% validity borderlines of the variables, considering the difference statistically significant for those for which p-value was under 0.05.

The results of the study show that cutaneous melanoma is more frequently diagnosed in women than in men. The mean age of patients is 67.4 years. Both for women and men head and neck melanoma is predominantly found in the skin of the cheek. Only in few cases superficial spreading and thin melanoma was found, however, nodular, ulcerated and thick melanomas were diagnosed in most of the cases. Thicker and ulcerated melanomas were slightly more frequently found in men.

The study mostly presented thick and ulcerated tumors, designating to late diagnosis and poor prognosis. The sample was characterized by notable predominance of female patients, as well as nodular and cheek location melanoma.

Literatūra

1. Ferrari N. M. J., Muller H., Ribeiro M., et al. Cutaneous melanoma: descriptive epidemiological study // Sao Paulo Medical Journal, 2008; 126(1): 41–47.
2. Weinstock M. A. Cutaneous melanoma: public health approach to early detection // Dermatologic Therapy, 2006; 19: 26–31.
3. Schwartz J. L., Wang T. S., Hamilton T. A., et al. Thin primary cutaneous melanomas // Cancer, 2002; 95: 1562–1568.

4. Katalinic A., Kunze U., Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer) // British Journal of Dermatology, 2003; 149: 1200–1206.
5. Tucker M. A. Melanoma epidemiology // Hematology / Oncology Clinics of North America, 2009; 23: 383–395.
6. Lens M. B., Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma // British Journal of Dermatology, 2004; 150: 179–185.
7. Clark L. N., Shin D. B., Troxel A. B., et al. Association between the anatomic distribution of melanoma and sex // Journal of American Academy of Dermatology, 2007; 56: 768–773.
8. Kienstra M. A., Padhya T. A. Head and neck melanoma // Cancer Control, 2005; 12(4): 242–247.
9. Richtig E., Berghold A., Schwantzer G., et al. Clinical epidemiology of invasive cutaneous malignant melanoma in the Austrian province Styria in the years 2001–2003 and its relationship with local geographical, meteorological and economic data // Dermatology, 2007; 214: 246–252.
10. Doben A. R., MacGillivray D. C. Current concepts in cutaneous melanoma: malignant melanoma // Surgical Clinics of North America, 2009; 89: 713–725.
11. Zettersten E., Shaikh L., Ramirez R., Kashani-Sabet M. Prognostic factors in primary cutaneous melanoma // Surgical Clinics of North America, 2003; 83: 61–75.
12. Moncrieff M. D., Thompson J. F., Quinn M. J., Stretch J. R. Reconstruction after wide excision of primary cutaneous melanomas: part I – the head and neck // The Lancet Oncology, 2009; 10: 700–708.
13. Berwick M., Erdei E., Hay J. Melanoma epidemiology and public health // Clinics in Dermatology, 2009; 27: 205–214.
14. Pruthi D. K., Guilfoyle R., Nugent Z., et al. Incidence and anatomic presentation of cutaneous malignant melanoma in central Canada during a 50-year period: 1956 to 2005 // Journal of the American Academy of Dermatology, 2009; 61: 44–50.
15. Rhodes A. R. Cutaneous melanoma and intervention strategies to reduce tumor related mortality: what we know, what we don't know, and what we think we know that isn't so // Dermatologic Therapy, 2006; 19: 50–69.

Veselības aprūpē strādājošo medicīnas māsu stresa pārvarēšanas veidi un apmierinātība ar darbu

Liāna Deklava, Inga Millere, Kristaps Circenis, Sarmīte Ozola

Rīgas Stradiņa universitāte, Māszinību fakultāte, Māszinību akadēmiskā skola, Latvija

Kopsavilkums

Pētījuma mērķis ir noskaidrot sakarības starp stresa pārvarēšanas veidiem un apmierinātību ar darbu veselības aprūpē strādājošajiem. Pētījums tika veikts trijās Latvijas veselības aprūpes iestādēs, respondentu grupā iekļaujot 210 medicīnas māsas, kuras strādāja dažādu medicīnas profilu nodaļās un struktūrvienībās. Pētījuma mērķa sasniegšanai tika lietotas divas pētnieciskās metodes – *R. S. Lazarus* un S. Folkmana stresa pārvarēšanas veidu tests un P. E. Spektora aptauja, kura tiek izmantota, lai noteiktu respondentu apmierinātību ar darbu.

Pētījuma rezultāti liecina, ka visbiežāk māsas izvēlas uz emocijām vērstu stresa pārvarēšanas veidu. Paaugstinoties respondentu izglītībai un pieaugot respondentu vecumam, pieaug uz problēmu vērsta stresa pārvarēšanas veida izmantošanas biežums un samazinās uz emocijām vērsta stresa pārvarēšanas veida biežums. Apmierinātībai ar darbu ir augstāki rādītāji tām māsām, kuras izmanto uz problēmu vērstu stresa pārvarēšanas veidu. Darbā iegūtie sakarību rādītāji norāda, ka nav statistiski nozīmīgas sakarības starp respondentu vecumu, izglītību un apmierinātību ar darbu, kā arī starp stresa pārvarēšanas veidiem un respondentu vecumu, darba stāžu. Tomēr iegūtie dati rāda, ka, pieaugot darba stāžam, pieaug apmierinātība ar darbu. Nozīmīgi ir rezultāti, kas liecina, ka ir negatīva cieša sakarība starp apmierinātību ar darbu un uz emocijām vērstu stresa pārvarēšanas veidu veselības aprūpē strādājošajiem – pieaugot uz emocijām vērsta stresa pārvarēšanas veida biežumam, samazinās rādītāji apmierinātībai ar darbu. Sakarība starp apmierinātību ar darbu un uz problēmu orientēta stresa pārvarēšanas veida biežumu ir vidēji cieša un liecina par to, ka, pieaugot uz problēmu vērstam stresa pārvarēšanas veidam, pieaug arī rādītāji apmierinātībai ar darbu.

Atslēgvārdi: uz emocijām vērsts stresa pārvarēšanas veids, uz problēmu vērsts stresa pārvarēšanas veids, apmierinātība ar darbu.

Ievads

Arvien biežāk gan pasaulē, gan Latvijā vairākas veselības aprūpes sistēmas problēmas saista ne tikai ar organizācijas vai darba vides faktoriem – darba apstākļiem, darba saturu, motivāciju un sociāli psiholoģiskajiem faktoriem, bet tieši ar individuālajiem faktoriem – medicīnas darbinieka psiholoģiskajām kompetencēm, personības iezīmēm un profesionāli relevantu uzvedību.

Vērtējot medicīniskā pakalpojuma kvalitāti un medicīnas darbinieku darba izpildi, lielu nozīmi sāk piešķirt ne tikai profesionālajām iemaņām vai tehnoloģiskajām iespējām, bet arī darbinieka personības iezīmēm, spējai un prasmei pārvarēt stresu, attieksmei pret izvēlēto profesiju un apmierinātībai ar darbu. Apmierinātība ar darbu ir viens no profesionāli nozīmīgas uzvedības rādītājiem.

Strauju reformu laiks, dinamiskais dzīves temps, laika deficīts, sabiedrībā valdošās sociālekonomiskās problēmas māsu ikdienas darbā rada lielu psiholoģisku, emocionālu un arī fizisku slodzi, kas izraisa stresu. Stresa mācības pamatlicējs H. Selje definē stresu kā nespecifisku organisma atbildi uz jebkuru tam izvirzīto prasību. Zviedru zinātnieks L. Levi, balstoties uz Selje teoriju, izveidoja koncepciju, kas nosaka, ka stress ir organisma reakcijas veids uz slodzi, kas var izraisīt psihiskus, bioloģiskus un fizioloģiskus līdzsvara traucējumus. Savukārt amerikāņu psihologs *R. S. Lazarus*, kuru var uzskatīt par modernās psiholoģiskās stresa teorijas pamatlicēju, uzskata stresu par ilgstošu procesu, kas iekļauj dažāda veida novērtējumus, stresora pārvarēšanas darbības un, ja nepieciešams, jaunu uzvedības stratēģiju izstrādāšanu stresa situācijā [5; 7].

Ilgstošā spriedze darbā var izraisīt profesionālo izdegšanu vai dažādus psihosomatiskus traucējumus un psihosomatiskas slimības. Bieži vien īstais iemesls neveiksmīgai komunikācijai un sadarbībai, konfliktsituācijām ar pacientiem vai kolēģiem un neapmierinātībai ar darbu ir darbinieka pārslodze, ilgstoša spriedze un neprasme vai nespēja tikt galā ar to, galvenokārt, tieši izvēloties nepiemērotu stresa pārvarēšanas stratēģiju.

Galvenie darba stresa faktori iedalāmi individuālajos un organizācijas faktoros. Kopings (*coping*) jeb stresa pārvarēšanas stratēģija ir iekšējas trauksmes vai diskomforta samazināšanas veids, kuru cilvēks ir apguvis un lieto atkarībā no noteiktām personības īpašībām. Vieni un tie paši stresa stimuli var izraisīt atšķirīgas reakcijas dažādiem indivīdiem. Tas atkarīgs no tā, kā šie indivīdi uztver un novērtē situāciju, kādi stresa pārvarēšanas resursi ir viņu rīcībā. Stresa pārvarēšana var tikt orientēta vai nu uz problēmu vai emocijām [4]. Uz problēmu orientēta stresa pārvarēšana tiecas tikt galā ar vides prasībām un izpaužas konkrētā uzvedībā – reālas palīdzības meklēšanā, mēģinājumā tikt galā ar draudiem. Šai gadījumā stresa pārvarēšanas stratēģijas ir mērķu un pretenziju mainīšana, efektīvāka laika plānošana, izmaiņu veikšana situācijā.

Uz emocijām orientēta stresa pārvarēšana tiek izmantota tad, ja indivīds ir pārliecināts, ka nespēj mainīt situāciju. Šai gadījumā indivīds mēģina regulēt savas emocijas, kā stresa pārvarēšanas stratēģijas izmantojot dusmu izlādēšanu, emocionāla atbalsta meklēšanu, situācijas uztveres sagrozīšanu. Pārvarēšanas uzvedība var būt atklāta vai slēpta. Tā var būt vērsta vai nu uz kontroles nodrošināšanu vai arī uz izvairīšanos. Ja izvēlētā stresa pārvarēšanas stratēģija izrādās nepiemērota, stress saglabājas vai pat pastiprinās [2].

Stresa pārvarēšanas resursi māsu darbā ir saistīti gan ar pašu organizāciju (darba apstākļiem, darba saturu, sociālpsiholoģiskajiem faktoriem u. c.), gan ar māsas personību (psiholoģiskās aizsardzības mehānismiem, iekšējās saskaņotības izjūtu, kontroles lokusu, neirotismu u. c.).

Zinātniskos pētījumos pasaulē pierādīts, ka apmierinātība ar darbu cieši saistīta ar cilvēka personības un rakstura iezīmēm, kā arī stresa pārvarēšanas stratēģijām [4].

Literatūrā sastopamas trīs dažādas pieejas apmierinātības ar darbu jēdziena skaidrojumam. Zinātnieki *F. M. Andrews* un *S. G. Withey* apmierinātību ar darbu skaidro kā vienotu jēdzienu, kā konkrētas darba situācijas pozitīvu novērtējumu, kas ietver gan patīkamo, gan nepatīkamo darba aspektu psiholoģisko apkopojumu (*F. M. Andrews* & *S. G. Withey,* 1976) [4]. Apmierinātība ar darbu kā daudzpusīgs, daudzdimensionāls jēdziens ir balstīta uz pieņēmumu, ka apmierinātība ar darbu var mainīties neatkarīgi no dažādiem darba situācijas aspektiem, un katrs aspekts jāvērtē atsevišķi (*P. C. Smith*, *L. M. Kendall* & *C. L. Hulin,* 1969) [4].

Lielākā daļa pētnieku, kuri pēta apmierinātību ar darbu kā daudzdimensionālu jēdzienu, mēģina noskaidrot tos darba aspektus, kuri ir kopīgi visiem darba veidiem un uzdevumiem. Šādi darba aspekti ir darba apstākļi un slodze, darba drošība, atalgojums, loma, statuss un prestižs, attiecības ar kolēģiem, vadības stils, darba devēja un padoto attiecības, iespēja lietot savas zināšanas un prasmes, izaugsmes un attīstības iespējas.

Ir arī skaidrojums, kurā apmierinātība ar darbu traktēta kā indivīda noteikta atšķirīga attieksme pret dažādiem darba aspektiem (*W. L. Porter*, 1961) [5]. Šī pieeja vairāk balstīta uz motivācijas teorijām un apgalvojumiem, kuri skar drošību, cieņu, autonomiju, kā arī sociālās un pašaktualizācijas vajadzības.

Ir divi galvenie teorētiskie faktori, kas ir cieši saistīti ar apmierinātību ar darbu. Objektīvie faktori ir darba vide, apstākļi un situācijas, subjektīvie faktori – personības iezīmes (gan iedzimtās, gan iegūtās), pieredze, kognitīvās un afektīvās reakcijas. Pētījumi pierāda, ka cilvēkiem piemīt noturīgas iezīmes, kas predisponē tos apmierinātībai vai neapmierinātībai ar savu darbu neatkarīgi no faktiskās darba situācijas [1].

Darba mērķis

Noskaidrot sakarības starp stresa pārvarēšanas veidiem un apmierinātību ar darbu veselības aprūpē strādājošajiem.

Materiāls un metodes

Pētījums veikts trijās Latvijas veselības aprūpes iestādēs, respondentu grupu veidojot pēc brīvprātības principa no 210 medicīnas māsām, kuras strādā dažādu medicīnas profilu nodaļās un struktūrvienībās. Izlases respondentu vidējais darba stāžs ir 17,3 gadi, vidējais vecums – 37,8 gadi, 44% respondentu ir augstākā izglītība, 40% ir beigušas medicīnas koledžas un 16% – medicīnas skolas.

Darba izstrādē tika lietotas divas pētnieciskās metodes.

1. *R. S. Lazarus* un S. Folkmana stresa pārvarēšanas veidu noteikšanas tests. Testā iekļauti 67 apgalvojumi par iespējamo rīcību, kas raksturo indivīda rīcību un izjūtas stresa situācijā. Respondentam jānovērtē vai un cik bieži viņš lieto šo stresa pārvarēšanas paņēmienu. Atbildes sakārtotas Likerta skalā no 0–3, kur 0 nozīmē "neizmantoju nekad", 1 – "izmantoju dažreiz", 2 – "izmantoju pietiekami bieži", 3 – "izmantoju ļoti bieži". Atbildes uz konkrētiem apgalvojumiem veido sadalījumu pa astoņām skalām un ļauj noskaidrot respondenta stresa pārvarēšanas orientāciju. Uz problēmu orientēta stresa pārvarēšanas stratēģiju raksturo trīs skalas – konfrontējošā pārvarēšana, plānveida problēmrisināšana un sociālā atbalsta meklēšana. Uz emocijām orientētu stresa pārvarēšanu raksturo astoņas skalas – distancēšanās, paškontrole, atbildības uzņemšanās, bēgšana jeb izvairīšanās un pozitīva pārvērtēšana.

2. P. E. Spektora aptauju izmanto, lai noteiktu respondentu apmierinātību ar darbu. Tā ir veidota no 36 apgalvojumiem, uz kuriem atbildes sakārtotas Likerta skalā no 1 līdz 6. Respondentam jānorāda uz vienu no atbildēm, kura visprecīzāk raksturo viņa uzskatus. 1 nozīmē, ka respondents šim apgalvojumam pilnībā nepiekrīt; 2 – daļēji nepiekrīt; 3 – drīzāk nepiekrīt, nekā piekrīt; 4 – drīzāk piekrīt, nekā nepiekrīt; 5 – daļēji piekrīt; 6 – pilnībā piekrīt. Apgalvojumi veido deviņas skalas, kuras analizējot iespējams noteikt respondenta kopējo apmierinātību ar darbu vai apmierinātību ar kādu no rādītājiem – darba samaksu, karjeras attīstību, pārraudzību, novērtējumu un atzinību, papildu materiālo atzinību, darba vides apstākļiem, kolēģiem, darba specifiku, komunikāciju.

Rezultāti

Pētījumā iegūtie rezultāti par stresa pārvarēšanas veidu liecina, ka lielākā daļa respondentu (67%) biežāk lieto stresa pārvarēšanas veidus, kas orientēti uz emocijām, bet katrs trešais respondents (33%) biežāk lieto uz problēmu orientētu stresa pārvarēšanas veidu. Iegūtie skalu rezultāti rāda, ka visbiežāk lietotais stresa pārvarēšanas paņēmiens ir atbildības uzņemšanās (23% respondentu) un mazāk lietotais ir konfrontējošā pārvarēšana (3%). Uz emocijām vērstu stresa pārvarēšanas veidu raksturo šādi skalu rādītāji: atbildības uzņemšanās (23%), paškontrole (19%), pozitīva pārvērtēšana (14%), bēgšana jeb izvairīšanās (12%) un distancēšanās (9%). Skalu rādītāji, kas raksturo uz problēmu vērsto stresa pārvarēšanas veidu, ir sociālā atbalsta meklēšana (12%), plānveida problēmrisināšana (8%) un konfrontējošā pārvarēšana (3%).

Pētot sakarības starp stresa pārvarēšanas veidu un respondentu vecumu, noskaidrots, ka nav statistiski nozīmīgas sakarības starp vecumu un uz emocijām vērstu stresa pārvarēšanas veidu (r = 0,142, p = 0,01), kā arī uz problēmu orientētu stresa pārvarēšanas veidu (r = 0,131, p = 0,01). Noskaidrojot sakarības starp respondentu darba stāžu un stresa pārvarēšanas orientāciju, iegūtie rezultāti liecina, ka statistiski nozīmīgas sakarības nav, jo sakarības ciešums starp darba stāžu un uz emocijām vērstu stresa pārvarēšanas veidu ir r = 0,133, p = 0,01, bet starp darba stāžu un uz problēmu orientētu stresa pārvarēšanas veidu r = 0,114, p = 0,01.

Vērtējot rezultātus, kas saistīti ar respondentu izglītību un izvēlēto stresa pārvarēšanas veidu, redzams, ka 57% respondentu ar augstāko izglītību, 49% ar koledžas izglītību un 44% ar vidējo speciālo izglītību izvēlas uz problēmu orientētu stresa pārvarēšanu. Savukārt uz emocijām vērstu stresa pārvarēšanu lieto 43% respondentu ar augstāko izglītību, 51% – ar koledžas un 56% – ar vidējo speciālo izglītību.

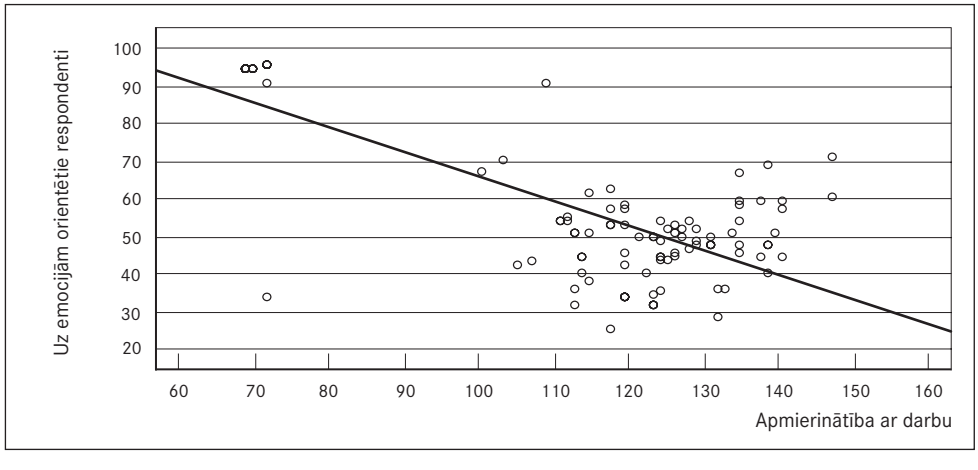
Iegūtie rezultāti par respondentu apmierinātību ar darbu liecina, ka izlases 45% respondentu ir neapmierināti ar darbu, 35% ir apmierināti, bet 19% respondentu atbildes jāvērtē kā ambivalentas. Pētot sakarības starp respondentu vecumu (r = 0,159, p = 0,01), izglītību (r = 0,124, p = 0,01) un apmierinātību ar darbu, noskaidrojās maznozīmīga sakarība. Starp respondentu darba stāžu un apmierinātību ar darbu bija maznozīmīga sakarība (r = 0,376, p = 0,01).

Pētījuma rezultāti liecina, ka respondenti, kuri lieto uz problēmu vērstu stresa pārvarēšanu, ir vairāk apmierināti ar darbu, jo 80% no tiem, kas stresa situācijās izvēlas uz problēmu vērstu stresa pārvarēšanu, atbildējuši, ka ir apmierināti ar darbu, neapmierināti ir 11%. Savukārt tie, kuri lieto uz emocijām orientētu stresa pārvarēšanu, biežāk ir neapmierināti ar darbu – 61%.

Darbā tika noskaidrots, vai ir sakarības starp stresa pārvarēšanas veidiem un apmierinātību ar darbu māsu praksē. Aprēķinātais Pīrsona korelācijas koeficients parāda ciešu sakarību starp respondentu apmierinātību ar darbu un stresa pārvarēšanas orientāciju uz emocijām (r = 0,749, p = 0,01). Korelācijas koeficienta vērtība ir negatīva, kas norāda, ka, pieaugot stresa pārvarēšanas orientācijai uz emocijām, apmierinātība ar darbu samazinās (sk. 1. att.).

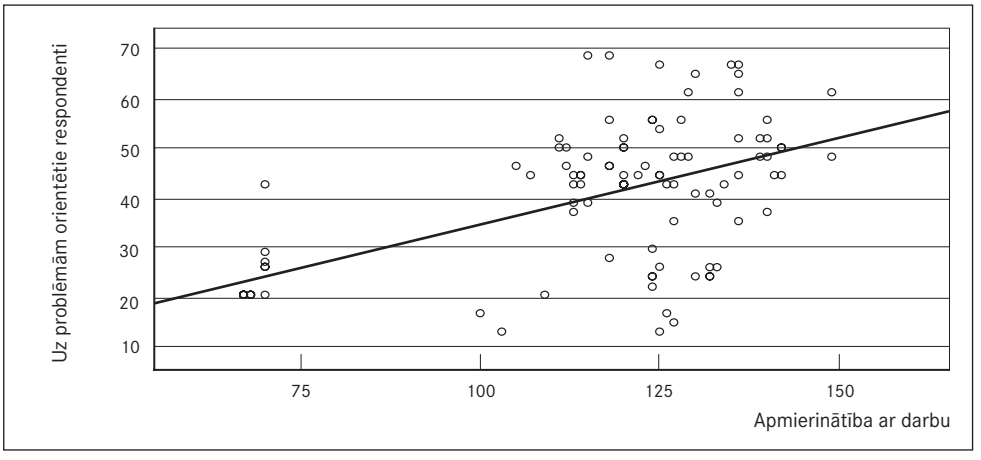
1. attēls. Korelācijas diagramma starp apmierinātību ar darbu un uz emocijām vērstu stresa pārvarēšanas veidu.

Correlation between emotion coping and job satisfaction.



Ir arī vidēji cieša sakarība starp respondentu apmierinātību ar darbu un uz problēmu vērstu stresa pārvarēšanas veidu (r = 0,572, p = 0,01) (sk. 2. att.).

2. attēls. Korelācija starp apmierinātību ar darbu un uz problēmu vērstu stresa pārvarēšanas veidu.
Correlation between task coping and job satisfaction.



Diskusija

Izmantojot *Lazarus* un Folkmana piedāvāto stresa pārvarēšanas veidu astoņu skalu modeli, redzams, ka pavisam neliela daļa respondentu (3%) izmanto konfrontējošo pārvarēšanu – pastāvēšanu par sevi, cīnīšanos par sev svarīgo, bet visbiežāk tiek lietota atbildības uzņemšanās (23%), – tā ir viena no skalām, kas raksturo uz emocijām vērstu stresa pārvarēšanas veidu. Plānveida problēmas risinājumu izvēlas 8% respondentu, un 12% respondentu izvēlas sociālā atbalsta meklēšanu. Šo divu skalu rādītāji raksturo uz problēmu vērstu stresa pārvarēšanas veidu un liecina, ka tas tiek izmantots samērā reti.

9% respondentu stresa pārvarēšanai izmanto distancēšanos jeb psiholoģiski attālinās no problēmas un tās risināšanas. Bēgšanu vai izvairīšanos, novēršoties no problēmas, izvēlas 12% respondentu. Tas liek domāt par šo grupu respondentu zemo stresa toleranci (pēc *Rodham* & *Bell*, 2002) [8].

Rezultāti liecina, ka māsas, izvēloties stresa pārvarēšanas veidus, biežāk izvēlas uz emocijām orientētu stresa pārvarēšanu, turklāt visbiežāk tiek izmantota atbildības uzņemšanās un paškontrole. Šie rezultāti atbilst Tailefora, Lī un Ašfora (*P. Thylefor*, *Lee* & *Ashforth*) domām, kuri šo tendenci saista ar māsas psiholoģiskajām kompetencēm, māsas lomai atbilstošu paštēlu, profesionāli nozīmīgu uzvedību un personības iezīmēm [10]. Rodhams un Bells savos vairāku gadu pētījumos secinājuši, ka māsu praksē stresa pārvarēšanā ir tendence pāriet no stresa pārvarēšanas, orientējoties uz problēmu, uz stresa pārvarēšanu, orientējoties uz emocijām. Šīs pārmaiņas un grūtības stresa pārvarēšanā māsas darbā zinātnieki saista ar kardinālām pārmaiņām māsu praksē – mainījusies māsas loma, nākuši klāt jauni pienākumi, nepieciešamas jaunas zināšanas, bet spējas un prasmes bieži palikušas iepriekšējās [8].

Noskaidrojot sakarības starp respondentu vecumu un izvēlēto stresa pārvarēšanas veidu, aprēķināts korelācijas koeficients sakarībai starp respondentu vecumu un stresa pārvarēšanas orientāciju uz emocijām (r = 0,142, p = 0,01), kas liecina, ka korelācija starp mainīgajiem ir vāja un ar statistiski zemu būtiskuma līmeni. Aprēķinot korelācijas koeficientu sakarībai starp respondentu vecumu un stresa orientāciju uz problēmu (r = 0,131, p = 0,01), iegūtie rādītāji norāda uz vāju un statistiski nenozīmīgu saistību starp mainīgajiem.

Noskaidrojot sakarības starp respondentu darba stāžu un stresa pārvarēšanas orientāciju, tika aprēķināts korelācijas koeficients sakarībai starp respondentu darba stāžu un stresa pārvarēšanas orientāciju uz problēmu (r = 0,114, p = 0,01) un korelācijas koeficients sakarībai starp respondentu darba stāžu un stresa pārvarēšanas orientāciju uz emocijām (r = 0,133, p = 0,01). Abi šie rādītāji norāda uz vāju

un statistiski nenozīmīgu sakarību starp mainīgajiem, tomēr ir šāda tendence: pieaugot darba stāžam, pieaug stresa pārvarēšanas orientācija uz problēmu un samazinās stresa pārvarēšanas orientācija uz emocijām.

Analizējot rezultātus, kas saistīti ar respondentu izglītību un izvēlēto stresa pārvarēšanas veidu, redzams, ka 57% respondentu ar augstāko izglītību, 49% ar koledžas izglītību un 44% ar vidējo speciālo izglītību izvēlas uz problēmu orientētu stresa pārvarēšanu. Savukārt uz emocijām vērstu stresa pārvarēšanu lieto 43% ar augstāko izglītību, 51% – ar koledžas un 56% – ar vidējo speciālo izglītību.

Analizējot pētījuma rezultātus par respondentu izglītību un to, kādus stresa pārvarēšanas veidus respondenti izvēlas, iespējams izdarīt secinājumus par pastāvošo tendenci – pieaugot respondentu izglītībai, pieaug uz problēmu orientēta stresa pārvarēšanas veida biežums. To varētu saistīt ar izglītības lomu ne tikai jaunu profesionālu zināšanu apguvē, bet arī tādu zināšanu apguvi, kuras palīdz iepazīt sevi, izprast izveidojušos stresa situāciju, attīsta stresa situāciju izvērtēšanas spējas un prasmes, kā efektīvi un produktīvi pārvarēt stresa situācijas.

Analizējot pētījumā iegūtos rezultātus par respondentu apmierinātību ar darbu, redzams, ka 45% ir neapmierināti ar darbu, 35% ir apmierināti, bet 19% atbilžu jāvērtē kā ambivalentas. Jāņem vērā, ka pētījuma posms, kas saistīts ar respondentu aptauju, sakrita ar strukturālo reformu laiku veselības aprūpē, kas nenoliedzami iespaidoja atbildes par apmierinātību ar darbu. Tomēr, balstoties uz literatūras atziņām un pētījumiem (*P. Thylefor, Judkins & Ingram, Rodham & Bell, R. D. Arvey, T. J. Bouchard, N. L. Segal & L. M. Abraham*, 1989; *I. Levin & J. P. Stokes*, 1989; *D. Watson & A. K. Slack* u. c.) [10], var secināt, ka galvenie iemesli neapmierinātībai ar darbu varētu būt individuālie personības faktori, psiholoģiskā atbilstība profesijai, lomas nenoteiktība, pretruna starp darba vides prasībām un indivīda stresa pārvarēšanas resursiem, nepietiekama izpratne un zināšanas par stresa pārvarēšanu un stresa pārvarēšanas metodēm un to izmantošanu praksē.

Pētot sakarības starp respondentu vecumu, izglītību un apmierinātību ar darbu, rezultāti rāda ļoti vāju korelāciju. Lai gan šī pētījuma rezultāti bija atšķirīgi, pētot literatūru par apmierinātību ar darbu, nācās sastapties ar pētījuma aprakstu, kur konstatēts, ka apmierinātība ar darbu saistīta ar indivīda vecumu (visaugstākā apmierinātība ir 30–50 gadu vecumā), un secināts, ka tas saistīts ar cilvēka vēlmi pašizpausties un reālajām iespējām [9].

Noskaidrojot sakarības starp respondentu darba stāžu un apmierinātību ar darbu, aprēķinātais korelācijas koeficients šiem mainīgajiem ($r = 0,376$, $p = 0,01$) liecina par vāju savstarpēju saistību, tomēr iegūtie statistiskie rādītāji izlasē norāda uz tendenci: pieaugot darba stāžam, pieaug apmierinātība ar darbu.

Pētījumā iegūtie rezultāti liecina, ka respondenti, kuri lieto uz problēmu vērstu stresa pārvarēšanas veidu, ir vairāk apmierināti ar darbu, jo 80% aptaujāto, kas stresa situācijās izvēlas uz problēmu vērstu stresa pārvarēšanas veidu, atbildējuši, ka ir apmierināti ar darbu, neapmierināto ir 11%. Savukārt tie, kuri lieto uz emocijām orientētu stresa pārvarēšanas veidu, biežāk ir neapmierināti ar darbu – 61% respondentu. No šīs grupas apmierināti ar darbu ir 25% respondentu. Interesanti, ka kopējais respondentu skaits, kuri izvēlējušies uz problēmu vērstu stresa pārvarēšanu (69), ir divas reizes mazāks nekā to, kuri izvēlējušies uz emocijām vērstu stresa pārvarēšanu (141), tomēr uz problēmu vērsta stresa pārvarēšanas veida respondentu grupā ar darbu apmierināto skaits (55) ir vairāk nekā divas reizes lielāks nekā uz emocijām vērsto grupā (20). Šajā pētījumā iegūtie dati atbilst angļu zinātnieku Rodhema un Bella (*Rodham & Bell,* 2002) vairāku gadu gaitā veikto pētījumu rezultātiem: māsas, kuras bija izvēlējušās uz problēmu fokusēto stresa pārvarēšanu, spēja veiksmīgi pretoties stresam un efektīvi pārvarēt to un izrādīja lielāku apmierinātību ar darbu [8]. Darbā aprēķinātais korelācijas koeficients sakarībai starp respondentu apmierinātību ar darbu un stresa pārvarēšanas orientāciju uz emocijām ($r = 0,749$, $p = 0,01$) liecina par ciešu negatīvu sakarību starp šiem mainīgajiem. Tas norāda, ka, pieaugot stresa pārvarēšanas orientācijai uz emocijām, apmierinātība ar darbu samazinās. Korelācijas koeficients sakarībai starp respondentu apmierinātību ar darbu un stresa pārvarēšanas orientāciju uz problēmu ($r = 0,572$, $p = 0,01$) liecina par ciešu sakarību starp šiem mainīgajiem, kas norāda uz to, ka, pieaugot uz problēmu orientētam stresa pārvarēšanas veidam, pieaug apmierinātība ar darbu.

Secinājumi

Darbs veselības aprūpē ir saistīts ar augstu izdegšanas sindroma risku, kura profilaksē būtiska nozīme ir kopingam. Ja izvēlētā stresa pārvarēšanas stratēģija ir nepiemērota, darbinieks cieš no hroniska stresa un stresa izraisītām reakcijām ir kumulatīva tendence. Tas kopumā būtiski ietekmē gan māsas darba izpildi, gan apmierinātību ar darbu, gan medicīniskā pakalpojuma kvalitāti.

Pētījuma rezultāti norāda uz to, ka visbiežāk māsas izvēlas uz emocijām orientētu stresa pārvarēšanas veidu. Paaugstinoties respondentu izglītībai un pieaugot respondentu vecumam, pieaug uz problēmu orientēta un samazinās uz emocijām orientēta stresa pārvarēšanas veida biežums. Augstāki rādītāji apmierinātībai ar darbu ir māsām, kuras izmanto uz problēmu orientētus stresa pārvarēšanas veidus.

Darbā iegūtie sakarību rādītāji norāda, ka nav statistiski nozīmīgas sakarības starp respondentu vecumu, izglītību un apmierinātību ar darbu. Līdzīgi netiek novērota cieša sakarība starp stresa pārvarēšanas veidiem un respondentu vecumu, kā arī to darba stāžu. Tomēr iegūtajos datos ir tendence, kas norāda, ka, pieaugot darba stāžam, pieaug apmierinātība ar darbu.

Nozīmīgi ir rezultāti, kas liecina, ka ir negatīva cieša sakarība starp apmierinātību ar darbu un uz emocijām orientētu stresa pārvarēšanas veidu veselības aprūpē strādājošajiem. Tātad, pieaugot stresa pārvarēšanas orientācijai uz emocijām, samazinās rādītāji apmierinātībai ar darbu. Attiecībā uz sakarību starp apmierinātību ar darbu un uz problēmu orientētu stresa pārvarēšanu, novēro vidēji ciešu sakarību, kas liecina par to, ka, pieaugot stresa pārvarēšanas orientācijai uz problēmu, pieaug arī rādītāji apmierinātībai ar darbu.

Coping Strategies and Job Satisfaction in Health Care

Abstract

The aim of the paper is to study coping strategies and job satisfaction of health care workers.

The respondents were 210 nurses from different areas of hospitals and out-patient health care services. The study used such tools as Lazarus and Folkman's Ways of Coping Checklist and Questionnaire Job satisfaction survey by Paul E. Spector.

Research results reflect that health care workers use the emotion-focused coping types.

The research was performed to clarify, what ways of coping the nurses are choosing the most often, do there exist statistically important connections between the ways of coping and job satisfaction in nursing, and whether job satisfaction indicators are higher for nurses who use problem-orientated ways of coping.

Our research has proved strong negative correlation between emotion coping and job satisfaction and average strong positive correlation between task coping and job satisfaction. Statistically reliable correlation was found between job satisfaction and age plus education. Practically the same reliable correlation exists between the ways of coping and age. The research shows that the nurses most often choose to overcome stress by emotion-orientated strategy. As the education level and the age of the respondent increases, the stress prevention method changes from emotion-based to problem-oriented strategy. Job satisfaction levels are higher for nurses who use the problem-oriented stress overcome strategy.

Literatūra

1. Artjuhova J. Personāla vadības rokasgrāmata. – 1. sēj. – Rīga: Dienas Bizness, 2007.
2. Borns L. E., Ruso N. F. Psiholoģija. – 3. daļa. – Rīga: RaKa, 2001. – 208. lpp.
3. Garleja R. Darbs, organizācija un psiholoģija. – Rīga: RaKa, 2003. – 200. lpp.
4. Reņģe V. Mūsdienu organizāciju psiholoģija. – Rīga: Zvaigzne ABC, 2007. – 43.–46. lpp., 50.–66. lpp.
5. Blumberga S., Grundmane I. Apmierinātība ar darbu un to ietekmējošie faktori // Psiholoģijas Pasaule, 2006; (2): 31–35.
6. Krasnā A. Problēma. Risināt, pārdzīvot vai bēgt? // Psiholoģijas Pasaule, 2005; (4): 25–28.
7. Lazarus R. S., Folkman S. Stress, appraisal and coping. – NY: Springer Publishing & Co, 1984. – Pp. 328–333.
8. Lazarus R. S. Stress and emotion. – London: A New Synthesis Free Association Books, 1999.
9. Shirey M. R. Stress and coping in nurse managers: two decades of research // Nursing Economic, 2006; (4).
10. Ронгинская Т. И. Синдром выгорания в социальных профессиях // Психологический Журнал, 2002.

Spoguļterapijas iespējas apakšējās ekstremitātes motorās funkcijas uzlabošanā pacientiem pēc insulta

Alīna Šilvāne, Dace Stirāne [1]

SIA "Neirožu klīnika", Latvija
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Rehabilitācijas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Insults ir viens no biežākajiem paliekošas nespējas un invaliditātes cēloņiem, izraisot ilgstošus funkcionālus traucējumus. Insulta slimnieku motoro funkciju traucējumu mazināšanā ir iespējams izmantot spoguļterapiju.

Darba mērķis. Izpētīt spoguļterapijas efektivitāti apakšējās ekstremitātes motorās funkcijas atjaunošanā pacientiem pēc insulta stacionāras rehabilitācijas laikā.

Materiāls un metodes. Pētījumā piedalījās 30 pacienti 1–6 mēnešus pēc pirmreizēja insulta, ar hemiparēzi un ierobežotām funkcionālajām spējām. Pētījuma instrumenti: motorās atjaunošanas stadijas pēc Brunstroma klasifikācijas (*Brunnstrom Motor Recovery Stages*); *Foot-tap* tests; funkcionālās neatkarības mērījums (FIM); goniometrija; *Fugl-Meyer* motorās novērtēšanas mērījums apakšējai ekstremitātei (*Fugl-Meyer motor assessment*); Ašvorda skala (*Ashworth scale*), dozētas soļošanas tests (*TWT – Timed Walking Test*).

Pētījuma norise. Pētījuma grupas dalībniekiem (n = 15) rehabilitācijas kursa laikā trīs nedēļas, piecas dienas nedēļā, vienu stundu dienā notika konvencionāla fizioterapijas nodarbība un 30 minūtes dienā – spoguļterapijas nodarbība. Kontroles grupas dalībniekiem (n = 15) rehabilitācijas laikā trīs nedēļas, piecas dienas nedēļā, vienu stundu 30 minūtes dienā notika konvencionāla fizioterapijas nodarbība.

Rezultāti. Ievērojamāku parētiskās ekstremitātes motorās funkcijas uzlabošanos novēroja pētījuma grupas dalībniekiem, kuriem fizioterapijas nodarbību laikā tika iekļauta spoguļterapija. Visiem pētījuma dalībniekiem novēroja funkcionālās neatkarības, pārvietošanās, parētiskās ekstremitātes aktīvās un pasīvās mobilitātes palielināšanos pēdas un potītes locītavās, kā arī pēdas kustību koordinācijas uzlabošanos, taču neatkarīgi no terapijas nenovēro muskulatūras tonusa izmaiņas.

Secinājumi. 1. Spoguļterapijas iekļaušana agrīnā rehabilitācijā pacientiem ar hemiparēzi sekmē šo pacientu funkcionālo neatkarību ikdienas aktivitāšu veikšanā, kā arī pēdas kustību koordinācijas uzlabošanos. 2. Spoguļterapija ir efektīva aktīvās un pasīvās mobilitātes uzlabošanā pēdas un potītes locītavās, kā arī gaitas ātruma palielināšanā pacientiem pēc insulta. 3. Spoguļterapija insulta slimniekiem ar hemiparēzi stacionāras rehabilitācijas laikā neietekmē parētiskās ekstremitātes pēdas fleksoru tonusu.

Atslēgvārdi: insults, fizioterapija, spoguļterapija.

Ievads

Insults ir viens no biežākajiem paliekošas nespējas un invaliditātes cēloņiem, izraisot ilgstošus funkcionālus traucējumus [*Warlow C., et al.*, 2003]. 80–90% pacientu pēc insulta ir hemiplēģija vai hemiparēze, kas ir galvenais nespējas cēlonis [*O'Sullivan S. B.*, 2007]. Pacientiem pēc insulta novēro samazinātu funkcionālo spēju līmeni. Centrālās nervu sistēmas (CNS) bojājums izraisa neiromuskulāras darbības traucējumus – parēzi, muskuļu tonusa izmaiņas, muskuļu aktivizēšanas traucējumus (kustību koordinācija laikā un telpā). Insulta slimniekiem novēro aizkavētu kustības iniciāciju, kā arī var tikt traucēta agonistu un antogonistu muskuļu koordinēta darbība [*Lundy-Ekman L.*, 1998].

Insulta slimnieku motoro funkciju traucējumu mazināšanā ir iespējams izmantot spoguļterapiju. Tā ir fizioterapijas metode, kuras pamatā ir aktīvu kustību veikšana ar veselo un parētisko ekstremitāti, parētisko ekstremitāti turot aiz parasagitāli novietota spoguļa tā, lai spoguļattēlā varētu vērot otras ekstremitātes kustības [*Sathian K., et al.*, 2000; *Stevens J. A., et al.*, 2003].

Vizuālas ilūzijas izmantošana spoguļterapijas laikā ietekmē pacienta parētiskās ķermeņa puses kustību motorās atmiņas veidošanu [*Saito K., et al.*, 2007]. Atkārtotu apzināto kustību veikšana ar parētisko ekstremitāti veicina neirotransmiteru darbības pastiprināšanos, kas uzlabo aktīvo kustību veikšanu [*Govender P., et al.*, 2007; *Kavahira K., et al.*, 2004]. Motorās sistēmas organizācija, ieskaitot primāro motoro garozu, var tikt modulēta, veicot kustības ar parētisko ekstremitāti un pasīvi novērojot pretējas veselās ekstremitātes kustības [*Saito K., et al.*, 2007].

Galvas smadzenēm raksturīga spēja atjaunot zaudētās funkcijas pēc insulta [*Kalra L.*, 2005]. Nozīmīgs jēdziens rehabilitācijā ir galvas smadzeņu plasticitāte, – tas nozīmē, ka ir iespējams modulēt vai facilitēt smadzeņu procesu reorganizāciju [*Hodics T., et al.*, 2006]. Pacientiem pēc insulta galvas smadzenēs notiek centrālās adaptācijas procesi gan parētiskās, gan veselās apakšējās ekstremitātes kustību kontrolēšanas laikā. Novērojot veselās ekstremitātes kustību spoguļattēlā, tiek facilitēta galvas smadzeņu motorā aktivitāte ipsilaterāli skartās ekstremitātes kustībām. Galvas smadzeņu neirālā darbība kustību iedomāšanās un kustības izpildīšanas laikā daļēji pārklājas galvas smadzeņu premotorajā un parietālajā zonā, bazālajos ganglijos un smadzenītēs [*Sutbeyaz S., et al.*, 2007].

Spoguļterapijas ietekme uz cerebrālo kortikālo aktivizēšanu ir maz pētīta [*Imai I., et al.*, 2008]. Motorā potenciāla (*motor evoked potential* (MEP)) amplitūda spoguļterapijas laikā ir lielāka nekā bez tās. MEP amplitūdu palielināšanās ir saistīta ar aferentās informācijas sinerģisko efektu un kustību iedomāšanos (*motor imagery*). MEP amplitūda ievērojami palielinās, veicot aktīvas asistējošas kustības ar parētisko ekstremitāti [*Fukumura K., et al.*, 2007]. Ir uzskats, ka optiskai ilūzijai ir būtiska nozīme galvas smadzeņu stimulācijā [*Amimoto K.*, 2008].

Konvencionālas terapijas metodes iedarbojas tieši uz paralizēto ķermeņa pusi un mēģina atjaunot motoro aktivitāti, stimulējot jaunu neirālo saišu veidošanos. To veic ar aktīviem un pasīviem fiziskiem vingrinājumiem parētiskajai ķermeņa pusei. Savukārt spoguļterapija atjauno zudušās motorās spējas, iesaistot tiešo vizuālo stimulāciju (vizuālo atgriezenisko saiti), tā veicinot pareizu parētiskās ekstremitātes darbību. Ja spoguļterapijas laikā pacients mēģina veikt kustības ar parētisko ekstremitāti aiz parasagitāli novietota spoguļa, novēro būtiskāku motorās funkcijas uzlabošanos, nekā tikai paļaujoties uz hemiparētiskās ekstremitātes kustību iedomāšanos (*motor imagery*) [*O'Sullivan S. B.*, 2007; *Amimoto K.*, 2008]. Parētiskās ķermeņa puses motoro funkciju uzlabošanās ir ievērojamākas, lietojot spoguļterapiju, nekā veicot hemiparētiskās ekstremitātes kustības konvencionālās fizioterapijas laikā [*Amimoto K.*, 2008].

Darba mērķis

Izpētīt spoguļterapijas efektivitāti apakšējās ekstremitātes motorās funkcijas atjaunošanā pacientiem pēc insulta stacionāras rehabilitācijas laikā.

Materiāls un metodes

Pētījumā piedalījās 30 pacienti (vidējais vecums – 63 ± 9 gadi) 1–6 mēnešus pēc pirmreizēja insulta (diagnosticēts ar CT vai MRI izmeklējumiem), ar hemiparēzi un ierobežotām funkcionālajām spējām, kuriem bija iespējamas aktīvas kustības parētiskajā apakšējā ekstremitātē (3.–6. motorās atjaunošanas stadija pēc Brunstroma klasifikācijas (*Brunnstrom Motor Recovery Stages*)).

Uzsākot piedalīšanos pētījumā, iekļautie pacienti pēc nejaušības principa tika sadalīti divās grupās. Pētījuma grupas dalībniekiem (n = 15) rehabilitācijas kursa laikā trīs nedēļas, piecas dienas nedēļā, vienu stundu dienā notika konvencionāla fizioterapijas nodarbība un 30 minūtes dienā – spoguļterapijas nodarbība. Kontroles grupas dalībniekiem (n = 15) rehabilitācijas laikā trīs nedēļas, piecas dienas nedēļā, vienu stundu 30 minūtes dienā notika konvencionāla fizioterapijas nodarbība.

Fizioterapijas nodarbību mērķis bija palīdzēt pacientam atgūt maksimāli iespējamo funkcionālo neatkarību ikdienas aktivitātēs, motorajās iemaņās, mobilitātē un pārvietošanās un veicināt kvalitatīvu kustību veikšanu pareizos kustību paternos. Nodarbību pamatā bija šādas terapijas tehnikas: pasīvās kustības, aktīvi asistējoši, bilaterāli, aktīvi dinamiski un izometriski vingrinājumi, vingrinājumi ar manuālu pretestību, elpošanas vingrinājumi, proprioceptīvās neiromuskulārās facilitācijas (PNF) elementi, Bobota terapijas elementi, gaitas un funkcionālo aktivitāšu treniņš, līdzsvara un kustību koordinācijas treniņš.

Spoguļterapijas laikā pacients sēdēja uz kušetes garensēdē, mugura atbalstīta pret atzveltni, nepieciešamības gadījumā zem jostas daļas tika likts spilvens. Ceļa locītavas atradās vieglā fleksijas stāvoklī (zem ceļa locītavām – spilventiņi), nodrošinot apakšstilba muskuļu relaksāciju. Spoguļterapijas laikā pacienti veica aktīvas kustības (pēdu dorsālfleksiju, plantārfleksiju; inversijas, eversijas, dorsālfleksijas un plantārfleksijas kombināciju) ar veselo un parētisko ekstremitāti, parētisko ekstremitāti turot aiz parasagitāli novietota spoguļa tā, lai spoguļattēlā varētu vērot veselās kājas kustības. Kustības veica ar abām kājām vienlaikus.

Pētījumā iekļautie pacienti tika novērtēti rehabilitācijas sākumā un beigās, izmantojot motorās atjaunošanas stadijas pēc Brunstroma klasifikācijas; *Foot-tap* testu pēdas kustību koordinācijas novērtēšanai; funkcionālās neatkarības mērījumu (*FIM*) (*A–F, I–M* sadaļas); kustību apjoma novērtēšanu pēdas un potītes locītavās, izmantojot goniometriju; *Fugl-Meyer* motorās novērtēšanas mērījumu apakšējai ekstremitātei (*Fugl-Meyer motor assessment*); spasticitātes noteikšanu *m. gastrocnemius* pēc Ašvorda skalas (*Ashworth scale*); dozētas soļošanas testu (*TWT – Timed Walking Test*).

Pētījuma rezultātu apstrāde un statistiskā analīze tika veikta, izmantojot *SPSS for Windows 14.0* un *Microsoft Excel* programmas. Pētījuma rezultāti tika apkopoti un analizēti, izmantojot matemātiskās statistikas metodes. Tika izmantota aprakstošā statistika (vidējie lielumi, standarta novirze, minimālās un maksimālās vērtības). Lai analizētu sakarības starp diviem neatkarīgiem lielumiem, tika izmantota korelāciju analīze (Pīrsona korelācijas koeficienti). Lai noteiktu vidējo vērtību atšķirības ticamību izlasēs, tika izmantota Stjūdenta t-testa analīze. Izlašu mērījumu vidējo aritmētisku lielumu atšķirības ticamība novērtēta ar Stjūdenta t-testu. Nozīmības līmenis noteikts $p < 0,05$.

Rezultāti

Pētījumā piedalījās 30 pacienti ar hemiparēzi un ierobežotām funkcionālajām spējām pēc pirmreizēja išēmiska vai hemorāģiska insulta (vidējais vecums – 63 ± 9 gadi), kuri pēc nejaušības principa tika sadalīti divās grupās (sk. 1. tab.). Rehabilitācijas sākumā abas pētījuma dalībnieku grupas var raksturot kā homogēnas un savstarpēji salīdzināmas gan pēc dalībnieku vecuma, dzimuma, smadzeņu bojājuma veida un lokalizācijas, saslimšanas laika un diagnosticētajām blakusslimībām, gan arī pēc rehabilitācijā lietotajām konvencionālajām terapijas metodēm.

Pētījuma un kontroles grupu dalībnieku "Mini mentālā stāvokļa izmeklēšanas testa" vidējie rādītāji atbilst normai, tas nozīmē, ka pētījumā ar nolūku tika iesaistīti pacienti bez būtiskiem kognitīvajiem traucējumiem, kas varētu ietekmēt dalībnieku novērtēšanu un pētījuma norisi.

1. tabula. Pētījumā iekļauto pacientu raksturojums.
Characteristics of study population.

Pacientu raksturojums	Pētījuma grupa (n = 15)	Kontroles grupa (n = 15)
Dzimums: sievietes vīrieši	 8 (53,3%) 7 (46,7%)	 8 (53,3%) 7 (46,7%)
Vecums (gadi)	Vid. – 61,8 ± 7,8, minim. – 42, maks. – 75	Vid. – 63,9 ± 10,1, minim. – 42, maks. – 75
Insulta veids: išēmisks hemorāģisks	 11 (73,3%) 4 (26,7%)	 12 (80%) 3 (20%)
Hemiparēze: labā ķermeņa puse kreisā ķermeņa puse	 10 (66,7%) 5 (33,3%)	 12 (80%) 3 (20%)
Laiks no saslimšanas brīža līdz rehabilitācijas uzsākšanai (mēneši)	4,0 ± 1,1	4,7 ± 1,0
Mini mentālā testa (*MMSE*) vidējā vērtība (punkti)	Vid. – 24,13 ± 3,8	Vid. – 24,60 ± 3,1
Motoro atjaunošanās stadiju pēc Brunstroma klasifikācijas vidējā vērtība	Vid. – 4,3 ± 0,6	Vid. – 4,4 ± 0,9
Funkcionālās neatkarības mērījuma motorā daļa (*FIM – A-F, I-M*) (procenti no maksimālā punktu skaita *A-F, I-M* sadaļām)	Vid. – 56,6 ± 16,0%	Vid. – 57,8 ± 18,5%
Spasticitāte (*m. gastrocnemius*) pēc Ašvorda skalas (balles)	Vid. – 0,40 ± 0,63, minim. – 0, maks. – 2	Vid. – 0,2 ± 0,60, minim. – 0, maks. – 2

Pētījuma dalībnieku parētiskās apakšējas ekstremitātes motorās funkcijas tika novērtētas rehabilitācijas sākumā un beigās, izmantojot Brunstroma motorās atjaunošanas stadijas, *Fugl-Meyer* motorās funkcijas novērtēšanas mērījumu apakšējai ekstremitātei un *Foot-tap* testu.

Pētījuma grupas dalībniekiem *Fugl-Meyer* motorās funkcijas novērtēšanas mērījuma rezultātu vidējā aritmētiskā vērtība rehabilitācijas laikā palielinājās par 9,9 ± 6,4% ($p < 0,001$), bet kontroles grupas dalībniekiem – par 4,1 ± 3,0% ($p < 0,001$). Pētījuma un kontroles grupas dalībniekiem ir statistiski ticama atšķirība starp vidējo rādītāju izmaiņām ($t = 1,76$; $p = 0,04$) (sk. 2. tab.).

Rehabilitācijas sākumā un beigās pētījuma un kontroles grupas dalībniekiem tika novērtēts parētiskās ekstremitātes aktīvās dorsālfleksijas kustību skaits talokrurālajā locītavā 30 sekunžu laikā, izmantojot *Foot-tap* testu. Pētījuma grupas dalībniekiem pēc spoguļterapijas parētiskajai ekstremitātei *Foot-tap* testa rezultāti uzlabojās par 4,6 ± 2,8 kustībām 30 sekunžu laikā, bet kontroles grupas dalībniekiem – par 1,9 ± 1,2 kustībām 30 sekunžu laikā. *Foot-tap* testa vidējo rādītāju izmaiņas pētījuma un kontroles grupas dalībniekiem rehabilitācijas laikā statistiski ticami atšķirās ($t = 6,4$; $p < 0,001$) (sk. 2. tab.).

Novērtējot pētījuma dalībnieku parētiskās ekstremitātes motoro funkciju, novērots, ka pētījuma grupas dalībniekiem vidējā motorās atjaunošanas stadijas vērtība pēc Brunstroma klasifikācijas rehabilitācijas laikā ir palielinājusies par 0,3 ± 0,5, bet kontroles grupai – par 0,1 ± 0,3. Pētījuma grupas dalībnieku vidējo rādītāju izmaiņas statistiski ticami atšķirās ($p = 0,019$), bet kontroles grupas dalībnieku vidējo rādītāju izmaiņas neatšķirās ($p = 0,334$) (sk. 2. tab.).

Novēro vidēji ciešu sakarību starp *Fugl-Meyer* motorās funkcijas novērtēšanas mērījuma rezultātiem apakšējai ekstremitātei rehabilitācijas laikā un motorās atjaunošanas stadijām pēc Brunstroma klasifikācijas (rehabilitācijas sākumā $r = 0,51$; rehabilitācijas beigās $r = 0,43$; $p < 0,05$), kā arī vidēji ciešu sakarību starp *Foot-tap* testa novērtēšanas rezultātiem rehabilitācijas laikā un motorās atjaunošanas stadijām pēc Brunstroma klasifikācijas (rehabilitācijas sākumā $r = 0,42$; rehabilitācijas beigās $r = 0,61$; $p < 0,05$).

2. tabula. Pētījuma dalībnieku apakšējās parētiskās ekstremitātes motorās funkcijas uzlabošanās rehabilitācijas laikā (motorās atjaunošanas stadijas pēc Brunstroma klasifikācijas, *Fugl-Meyer* motorās funkcijas novērtēšanas mērījums, *Foot-tap* tests).

Improvement of paretic lower extremity motor function for study participants during rehabilitation (the Brunnstrom stages of motor recovery, the Fugl-Meyer Assessment (FMA), the Foot-tap test).

Apakšējās ekstremitātes motorās funkcijas novērtējums	Pētījuma grupas dalībnieki (n = 15)			Kontroles grupas dalībnieki (n = 15)			t, p
	Pirms rehab.	Pēc rehab.	p	Pirms rehab.	Pēc rehab.	p	
Motoro atjaunošanas stadiju pēc Brunstroma klasifikācijas vidējā vērtība	4,3 ± 0,6,	4,4 ± 0,9	p = 0,019	4,7 ± 0,9	4,5 ± 0,9	p = 0,334	p < 0,001
Fugl-Meyer motorās funkcijas novērtēšanas mērījuma vidējā vērtība, % no maksimālā punktu skaita	54,7 ± 11,0	64,6 ± 10,4	p < 0,001	54,7 ± 11,3	58,8 ± 11,0	p < 0,001	t = 1,76, p = 0,04
Foot-tap testa aktīvās dorsālfleksijas kustību skaits talokrurālajā locītavā 30 sekunžu laikā	15 ± 8,9	19,6 ± 8,9	p < 0,001	15,3 ± 4,9	17,2 ± 5,6	p < 0,001	t = 6,4, p < 0,001

Novērtējot aktīvo un pasīvo mobilitāti parētiskās ekstremitātes pēdas un potītes locītavās, konstatēja statistiski ticamu kustību apjoma uzlabošanos pētījuma un kontroles grupas dalībniekiem. Pētījuma grupas dalībniekiem novērota tendence, ka aktīva un pasīva mobilitāte parētiskās ekstremitātes pēdas un potītes locītavās uzlabojās ievērojamāk nekā kontroles grupas dalībniekiem (sk. 3. tab.).

3. tabula. Pasīvas un aktīvas mobilitātes izmaiņas parētiskās ekstremitātes pēdas un potītes locītavās pētījuma grupu dalībniekiem rehabilitācijas laikā.

The changes of passive and active range of ankle motion in experimental and control group during rehabilitation.

Pēdas un potītes locītavu mobilitāte		Pētījuma grupa (n = 15)			Kontroles grupa (n = 15)			p
		Pirms rehab.	Pēc rehab.	Izmaiņas, p	Pirms rehab.	Pēc rehab.	Izmaiņas, p	
Dorsāl-fleksija	aktīva	8,5 ± 3,2	14,9 ± 4,4	6,4 ± 3,4, p < 0,001	10,4 ± 6,0	13,6 ± 6,6	3,2 ± 3,0, p = 0,001	p = 0,543
	pasīva	16,53 ± 4,8	21,80 ± 4,5	4,3 ± 3,6, p < 0,001	16,73 ± 5,6	19,6 ± 6,0	2,9 ± 2,6, p = 0,001	p = 0,263
Plantār-fleksija	aktīva	38,0 ± 13,0	41,7 ± 13,4	4,3 ± 3,6, p < 0,001	45,2 ± 8,6	48,9 ± 11,4	2,9 ± 2,6, p = 0,001	p = 0,263
	pasīva	48,4 ± 6,6	51,8 ± 6,8	3,4 ± 3,5, p = 0,002	51,1 ± 8,4	53,7 ± 9,8	2,6 ± 3,3, p = 0,009	p = 0,549
Inversija	aktīva	8,6 ± 8,4	11,8 ± 10,7	3,2 ± 4,2, p = 0,011	13,5 ± 7,4	15,7 ± 8,7	2,3 ± 3,8, p = 0,035	p = 0,279
	pasīva	20,2 ± 8,0	24,0 ± 8,1	3,8 ± 3,1, p < 0,001	19,5 ± 5,1	21,1 ± 5,8	1,6 ± 2,7, p = 0,036	p = 0,273
Eversija	aktīva	5,0 ± 6,5	9,1 ± 8,7	4,2 ± 3,8, p = 0,001	10,2 ± 8,6	11,4 ± 8,6	1,2 ± 1,8, p = 0,023	p = 0,479
	pasīva	17,3 ± 5,4	21,2 ± 5,7	3,9 ± 2,3, p < 0,001	17,9 ± 6,3	18,8 ± 6,1	0,9 ± 1,5, p = 0,029	p = 0,277

Visiem pētījuma dalībniekiem tika novērtēta parētiskās kājas *m. gastrocnemius* spasticitāte pēc Ašvorda skalas. Vidējā aritmētiskā vērtība pētījuma grupas dalībniekiem bija 0,4 balles, kontroles grupas dalībniekiem – 0,3 balles. Viena balle bija četriem pētījuma grupas dalībniekiem un diviem kontroles grupas dalībniekiem, divas balles – vienam pētījuma un vienam kontroles grupas dalībniekam. Spasticitātes vidējie rādītāji statistiski ticami neatšķīrās pētījuma un kontroles grupas dalībniekiem rehabilitācijas sākumā un beigās ($p > 0,05$).

Novēro vidēji ciešu sakarību starp *m. gastrocnemius* spasticitāti pirms rehabilitācijas un parētiskās ekstremitātes pēdas kustību koordināciju rehabilitācijas sākumā, novērtējot ar *Foot-tap* testu ($r = 0,35$, $p < 0,05$).

FIM vidējie rādītāji abām pētījuma dalībnieku grupām rehabilitācijas sākumā statistiski ticami neatšķīrās ($p > 0,05$). Vidējā mērījuma vērtība rehabilitācijas sākumā pētījuma grupai bija 56,6 ± 15,9% no maksimāli iespējamo novērtēšanas punktu skaita, bet kontroles grupai – 57,8 ± 18,5% no maksimāli iespējamā punktu skaita. Rehabilitācijas beigās pētījuma grupai vidējā mērījuma vērtība bija 66,0 ± 12,6 % no maksimāli iespējamā punktu skaita, bet kontroles grupai – 64,7 ± 15,8% no maksimāli iespējamā punktu skaita. Pētījuma grupas dalībniekiem FIM vidējā aritmētiskā vērtība uzlabojās par 9,47 ± 6,1%, bet kontroles grupas dalībniekiem – par 6,9 ± 3,9%. Pētījuma un kontroles grupu dalībniekiem novēroja funkcionālās neatkarības mērījuma vidējo rādītāju statistiski ticamu atšķirību ($t = 6,118$, $p < 0,001$).

Dozētas soļošanas testu (*TWT – Timed Walking Test*) pētījuma laikā veica 12 pētījuma un 12 kontroles grupas dalībnieki, jo trīs dalībnieki no katras grupas rehabilitācijas sākumā nebija spējīgi veikt 10 m distanci motoro funkciju traucējumu dēļ. Šie pacienti kā pārvietošanās palīglīdzekli izmantoja riteņkrēslu.

Gaitas ātruma vidējā aritmētiskā vērtība pētījuma grupas dalībniekiem rehabilitācijas sākumā bija 0,30 ± 0,14 m/s, bet kontroles grupas dalībniekiem – 0,41 ± 0,26 m/s. Statistiski ticama atšķirība starp pētījuma un kontroles grupas vidējiem rādītājiem pirms rehabilitācijas nav novērojama ($p > 0,05$). Rehabilitācijas beigās pētījuma grupas dalībniekiem gaitas ātruma vidējā vērtība bija 0,41 ± 0,16 m/s, bet kontroles grupas dalībniekiem – 0,48 ± 0,30 m/s. Pētījuma grupas dalībniekiem vidējā aritmētiskā gaitas ātruma vērtība rehabilitācijas laikā ir statistiski ticami palielinājusies par 0,11 ± 0,08 m/s ($p = 0,001$), bet kontroles grupas pacientiem – par 0,07 ± 0,07 m/s ($p = 0,007$). Starp pētījuma un kontroles grupas dalībnieku vidēja gaitas ātruma izmaiņām rehabilitācijas laikā nav statistiski ticamas atšķirības ($p = 0,452$).

Diskusija

Izmantojot spoguļterapiju pētījuma dalībniekiem parētiskajai apakšējai ekstremitātei, novēroja motoro funkciju un pēdas kustību koordinācijas uzlabošanās tendenci rehabilitācijas laikā, tomēr saglabājas mēreni motorās funkcijas traucējumi Motoro funkciju uzlabošanās rezultāti, kurus ieguva šajā pētījumā, izmantojot spoguļterapiju parētiskajai ekstremitātei, salīdzinot ar medicīnas literatūrā aprakstītiem pētījumu datiem par motoro funkciju atjaunošanas iespējām, ir līdzīgi kā citu autoru pētījumos, kur tika izmantota spoguļterapija pacientiem pēc saslimšanas ar insultu [*Sathian K., et al.*, 2003].

Kaut arī spoguļterapijas nodarbību laikā netika akcentēta kustību veikšana maksimāli iespējamā kustību apjomā, šajā pētījumā iegūtie rezultāti liecina par aktīvas un pasīvas mobilitātes uzlabošanos parētiskās ekstremitātes pēdas un potītes locītavās. Iespējams, ka maza pētījuma dalībnieku skaita un goniometrijas kā neprecīzas kustību apjoma novērtēšanas metodes izvēles dēļ iegūtās atšķirības starp pētījuma un kontroles grupas mērījumu rezultātiem rehabilitācijas sākumā un beigās nav statistiski ticamas.

Novērtējot pētījuma dalībnieku parētiskās ekstremitātes muskulatūras tonusu rehabilitācijas sākumā un beigās, abām pētījuma dalībnieku grupām nenovēro *m. gastrocnemius* spasticitātes izmaiņas. Līdzīgi kā citu autoru klīniskajos pētījumos var konstatēt, ka spoguļterapijas izmantošana apakšējai ekstremitātei neietekmē spasticitāti pacientiem pēc insulta [*Sathian K., et al.*, 2000; *Stevens J. A., et al.*, 2003]. Spasticitātei ir sarežģīta patofizioloģija, un vizuālās atgriezeniskās saites uzlabošanās, lietojot spoguļterapiju, var būt nepietiekama, lai to ietekmētu vai kontrolētu [*Sutbeyaz S., et al.*, 2007]. Analizējot parētiskās apakšējās ekstremitātes muskulatūras tonusu un pēdas kustību koordināciju rehabilitācijas laikā, pacientiem ar izteiktāku *m. gastrocnemius* spasticitāti novēro sliktāku pēdas kustību koordināciju.

Tas var būt izskaidrojams ar to, ka *m. gastrocnemius* spasticitāte ietekmē aktīvu kustību veikšanu pēdas un potītes locītavās, samazinot pēdas kustību koordināciju. Šī pētījuma ierobežojošs faktors ir Ašvorda skalas izvēle spasticitātes novērtēšanai. Objektīvākai spasticitātes novērtēšanai būtu nepieciešams izvēlēties precīzākas novērtēšanas metodes, piemēram, dinamisku daudzkanālu elektromiogrāfiju [*Gelber D. A., et al.*, 2002].

Nav iespējams spriest par vispārējā funkcionālā neatkarības līmeņa uzlabošanos spoguļterapijas ietekmē, jo šī terapija nav vērsta uz sfinkteru kontroles spēju uzlabošanu, komunikācijas un intelektuālo traucējumu mazināšanu. Šo aspektu novērtējums ir vispārējās funkcionālās neatkarības novērtēšanas sastāvdaļa.

Pētījuma dalībnieku pārvietošanās spējas šajā pētījumā tika novērtētas, izmantojot dozētas soļošanas testu. Citu autoru pētījumos pētījuma dalībnieku pārvietošanās spējas tika novērtētas, izmantojot funkcionālo pārvietošanās mērījumu (*Functional Ambulation Categories* (*FAC*)), bet kopumā gaitas kvantitatīvo rādītāju uzlabošanās rezultāti ir līdzīgi šajā pētījumā iegūtajiem datiem [*Alexander N. B.*, 2005]. Gaitas ātruma palielināšanās novērojama gan tiem pētījuma dalībniekiem, kuriem rehabilitācijas laikā tika iekļauta spoguļterapija apakšējām ekstremitātēm, gan arī tiem pētījuma dalībniekiem, kuri rehabilitācijas laikā saņēma konvencionālu fizioterapiju. Tomēr spoguļterapijas izmantošana, neskatoties uz motoro funkciju uzlabošanos, nav devusi statistiski ticamus labākus gaitas ātruma uzlabošanās rezultātus, salīdzinot ar kontroles grupas pacientu gaitas ātrumu. To var izskaidrot tā, ka veiksmīgai motorai apmācībai, lai varētu veikt vēlamu motoro uzdevumu, ir nepieciešams ne tikai muskuļu spēks, koordinācija, līdzsvars un izturība, bet arī ilgstošs, intensīvs normālu kustību paternu treniņš. Spoguļterapijas laikā netiek akcentēts noteiktu kustību paternu treniņš [*Sutbeyaz S., et al.*, 2007].

Secinājumi

1. Spoguļterapijas iekļaušana agrīnā rehabilitācijā pacientiem ar hemiparēzi sekmē šo pacientu funkcionālo neatkarību ikdienas aktivitāšu veikšanā, kā arī pēdas kustību koordinācijas uzlabošanos.
2. Spoguļterapija ir efektīva aktīvās un pasīvās mobilitātes uzlabošanā pēdas un potītes locītavās, kā arī gaitas ātruma palielināšanā pacientiem pēc insulta.
3. Spoguļterapija neietekmē parētiskās ekstremitātes pēdas fleksoru tonusu insulta slimniekiem ar hemiparēzi stacionāras rehabilitācijas laikā.

Mirror Therapy for Improving Motor Recovery of Lower Extremity for Patients after Stroke

Abstract

Background. Stroke is the leading cause of long-term motor impairment inducing disability among adults. Mirror therapy is a method for motor recovery of an impaired lower extremity.

The aim. To explore the effectiveness of mirror therapy on lower-extremity motor recovery of patients after stroke in stationary rehabilitation.

Methods and participants. A total of 30 inpatients with stroke (16 female and 14 male), all within 1–6 months of first-ever post stroke with hemiparesis and with restriction of functional abilities were enrolled in this study.

Measures. The Brunnstrom stages of motor recovery, the Foot-tap test, spasticity assessed by the Ashworth Scale, Functional Independence Measure (FIM), goniometry, the Fugl-Meyer Assessment (FMA), Timed Walking Test (TWT).

Procedure. The participants were randomly divided into two groups. The control group participants (n = 15) received 1 hour 30 minutes of conventional physiotherapy per day, 5 days a week for

3 weeks, whereas the experimental group participants (n = 15) received 1 hour of conventional physical therapy and 30 minutes of mirror therapy per day, 5 days a week for 3 weeks.

Results and analysis. There was significant improvement of paretic lower extremity motor function for patients who received mirror therapy in addition to conventional physiotherapy. Both groups demonstrated improvement in functional abilities, passive and active range of ankle motion, co-ordination of ankle movements, but no decreasing of muscle tone for both groups during rehabilitation was found.

Conclusions

1. Mirror therapy combined with conventional physioterapy promotes functional independence and improvement of co-ordination of ankle movements.
2. Mirror therapy is an effective method for improvement of passive and active range of ankle motion and walking velocity for patients after stroke.
3. Mirror therapy does not affect the muscle tone of paretic foot flexors for stroke patients with hemiparesis during rehabilitation course.

Keywords: stroke, physiotherapy, mirror therapy.

Literatūra

1. Alexander N. B. Clinical evaluation of gait disorders: no-tech and low-tech // Gait disorders evaluation and management / Ed. by Hausdorff J. M., Alexander N. B. – London: Taylor & Francis, 2005. – Pp. 19–30.
2. Amimoto K. Mirror therapy successful in treating stroke induced paralysis. – Vienna, 6th World Stroke Congress, 2008. – P. 274 (abstr).
3. Fukumura K., Sugawara K., Tanabe S., et al. Influence of mirror therapy on human motor cortex // Intern J Neuroscience, 2007; 117: 1039–1048.
4. Gelber D. A., Jeffery D. R. Clinical evaluation and management of spasticity. – Totowa: Humana press, 2002. – Pp. 93–94.
5. Govender P., Kalra L. Benefits of occupational therapy in stroke rehabilitation // Neurotherapeutics, 2007; 7(8): 1013–1019.
6. Hodics T., Cohen L. G., Cramer S. C. Functional imaging of intervention effects in stroke motor rehabilitation // Arch Phys Med Rehabil, 2006; 87 (12 Suppl. 2): S36–S42 (abstr).
7. Imai I., Takeda K., Shiomi T., et al. Sensorimotor cortex activation during mirror therapy in healthy right-handed subjects: a study with near-infrared spectroscopy // J Phys Ther Sci, 2008; 20: 141–145.
8. Kalra L. Stroke rehabilitation // Principles and practice of geriatric medicine / Ed. by Pathy M. S. J., Morley J. E., Sinclair A. – Chichester: John Wiley, 2005. – Pp. 849–858.
9. Kavahira K., Shimodozono M., Ogata A., Tanaka N. Addition of intensive repetition of facilitation exercise to multidisciplinary rehabilitation promotes motor functional recovery of the hemiplegic lower limb // J Rehabil Med, 2004; 36: 159–164.
10. Lundy-Ekman L. Clinical disorders of the motor system // Neuroscience: fundamentals for rehabilitation / Ed. by Lundy-Ekman L. – Pennsylvania: Harcourt Brace & Company, 1998. – Pp. 175–205.
11. O'Sullivan S. B. Stroke // Physical rehabilitation / Ed. by O'Sullivan S. B., Schmitz T. J. – Philadelphia: F. A. Davis company, 2007. – Pp. 705–775.
12. Saito K., Sugawara K., Fukui Y., et al. The immediate exercise effect of voluntary facilitation at lower limb by mirror therapy // Physiotherapy, 2007; 93(S1): 4–24.
13. Sathian K., Greenspan A. I., Wolf S. L. Doing it with mirrors: a case study of a novel approach to neurorehabilitation // Neurorehabilitation and Neural Repair, 2000; 14: 73–76.
14. Stevens J. A., Stoykov M. E. Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis // Arch Phys Med Rehabil, 2003; 84: 1090–1092.
15. Sutbeyaz S., Yavuzer G., Sezer N., Koseoglu B. F. Mirror therapy enhances lower extremity motor recovery and motor functioning after stroke: a randomized controlled trial // Arch Phys Med Rehabil, 2007; 88(5): 555–559.
16. Warlow C., Sudlow C., Dennis M., et al. Stroke // Lancet, 2003; 362: 1211–1224.

Urīna nesaturēšana pirmajos mēnešos pēc smadzeņu infarkta

Illa Mihejeva, Anita Vētra

Rīgas Stradiņa universitāte, Rehabilitācijas katedra, Latvija
Nacionālais rehabilitācijas centrs "Vaivari", Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Insults ir viena no biežākajām slimībām, kas rada nespēju gados vecākiem cilvēkiem, un tas var ietekmēt personas fizisko, emocionālo un sociālo stāvokli. Urīna nesaturēšana pēc insulta ir nopietna medicīniska problēma, tās incidence svārstās no 39 līdz 79% un ilgst no dažām dienām, nedēļām vai pat kļūst par paliekošu veselības problēmu. Gadu pēc insulta urīna nesaturēšana ir vidēji trešdaļai izdzīvojušo pacientu. Ņemot vērā insulta radīto seku smagumu un biežumu, turpinās pētījumi gan insulta akūtajā, gan vēlīnajā periodā, kuru mērķis ir jau agrīni noteikt ticamas pazīmes, kas ļautu prognozēt atveseļošanās un rehabilitācijas rezultātus.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Pētījuma uzdevums ir noskaidrot, vai urīna nesaturēšana, tās ilgums ir saistīts ar rehabilitācijas rezultātiem un personas funkcionēšanu dažādos laika posmos pēc insulta. Pētījumā tika iekļauti pacienti pēc insulta, kas ārstējās Insulta vienībā Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā no 2009. gada februāra līdz jūnijam. Pacienti tika aptaujāti par funkcionēšanu pirms insulta, blakusslimībām, tika novērtēti insulta radītie neiroloģiskie bojājumi un funkcionēšanas traucējumi, urīna nesaturēšanas simptomi, kā arī veikta urīna analīze, novērtēta nespēja (Bartela indekss) un kognitīvie procesi (Mini mentālā stāvokļa tests). Novērtēšana notika stacionārā un trīs mēnešus pēc insulta.

Rezultāti. Pētījumā tika iekļauti 180 pacienti (102 vīrieši un 78 sievietes). Urīna nesaturēšanas pazīmes bija 70,6% pacientu, 64% bija radušies jauni urīna nesaturēšanas traucējumi, 6,5% pastiprinājās pirmsinsulta urīna nesaturēšana (stresa / neatliekamā). Biežākie urīna nesaturēšanas veidi akūtajā periodā pēc insulta bija neatliekamā, jauktā (funkcionālā un neatliekamā urīna nesaturēšana). Sešpadsmit pacientiem izveidojās urīna retence (atlieku urīns virs 150 ml). 46% izveidojās kombinēta (urīna un fēču) nesaturēšana. Pacientiem ar zemu Bartela indeksu bija augstāka urīna nesaturēšanas incidence. Negatīvi urīna nesaturēšanu ietekmē kognitīvie traucējumi. Trīs mēnešus pēc insulta urīna nesaturēšana bija 42% pacientu, kombinēta – 30% pacientu. Salīdzinot pacientu grupas ar un bez urīna nesaturēšanas, biežāk urīna nesaturēšana ir pacientiem pēc 75 gadu vecuma ($p = 0,013$), ar zemu Bartela indeksu ($p = 0,001$), ar kognitīviem traucējumiem ($p = 0,001$).

Secinājumi. Pēcinsulta urīna nesaturēšana ir ticami saistīta ar vecumu, funkcionāliem un kognitīviem traucējumiem.

Atslēgvārdi: insults, rehabilitācija, pēcinsulta urīna nesaturēšana.

Ievads

Urīna nesaturēšana ir nopietns veselības stāvokļa traucējums pēc pārciesta smadzeņu infarkta, kas sastopams no 37 līdz 79% gadījumu pirmajās dienās un nedēļās pēc saslimšanas [1]. Virkne faktoru veicina urīna nesaturēšanas rašanos pēc smadzeņu infarkta (insulta), piemēram, pacienta vecums pēc 65 gadiem, detrusora sfinktera pastiprināta uzbudināmība, kas klīniski izpaužas kā neatliekama urinācijas vajadzība vai urīna nesaturēšana [2]. Citi autori precizējuši tādus urīna nesaturēšanu veicinošus faktorus kā bojājumu mikcijas kontroles mehānismā. Rezultātā rodas hiperreflektors urīnpūslis, urīnpūšļa hipotonija no "smadzeņu šoka" pacientiem, kas saņem antiholīnerģiskus medikamentus, strukturālas pārmaiņas urīnceļos pēc insulta, kā arī mobilitātes, komunikācijas un sapratnes traucējumi [3].

Līdz šim uz pierādījumiem balstītu pētījumu skaits par pēcinsulta urīna nesaturēšanas klīniskajiem veidiem ir neliels. Vairākos urodinamikas pētījumos biežākā sastopamā disfunkcija ir hiperaktīvs detrusors, bet pierādīts, ka pēc smadzeņu infarkta ir iespējama arī normāla urodinamika [4]. Pievienojoties tādiem insulta slimniekiem raksturīgiem simptomiem kā kustību, valodas un kognitīvajiem traucējumiem, var samazināties spēja sajust un atpazīt pamatvajadzības. Informācija par urīna retenci vai steidzamu urinācijas vajadzību un mikciju biežumu ir plaši pieejama, bet zināšanas par to īsto izcelsmi un lomu atveseļošanās rezultātu prognozēšanā ir minimālas. Ja persona zaudē urīnpūšļa kontroles sajūtu smadzeņu vai impulsa pārvades ceļu bojājuma rezultātā, tas norāda ne tikai uz sliktu uztveri, bet arī uz sliktu sapratni par notiekošo [5].

Literatūrā aprakstīti trīs galvenie urīna nesaturēšanas veidi, kas pacientiem pēc insulta visbiežāk konstatēti rehabilitācijas laikā: neatliekamā urīna nesaturēšana, funkcionālā urīna nesaturēšana un stresa urīna nesaturēšana. Neatliekamās urīna nesaturēšanas gadījumā pacienti sūdzas par patvaļīgu urīna noplūdi reizē ar steidzamības sajūtu, kas parasti ir smadzeņu bojājuma vai smadzeņu tūskas sekas, kā rezultātā veidojas mikcijas kontroles traucējumi. Funkcionālā urīna nesaturēšana ir nespēja saturēt urīnu tādu funkcionālo traucējumu dēļ kā pārvietošanās un komunikācijas deficīts, kas nereti kombinējas ar ierobežotu vides pieejamību. Stresa urīna nesaturēšanas gadījumā pacienti sūdzas par patvaļīgu urīna noplūdi, ko provocē klepus vai šķavas [6], kas bieži vien tikusi novērota jau pirms insulta, bet tagad sūdzības pastiprinās, īpaši, ja ir klepus, kas saistīts ar aspirāciju un rīšanas traucējumiem [7]. Lielai daļai pacientu ar kustību un kognitīviem traucējumiem ir dažādi urīna nesaturēšanas iemesli un veidi, kas var mazināties vai izzust, uzlabojoties funkcionālajam un vispārējam veselības stāvoklim [8].

Urīna nesaturēšanas incidence akūtajā periodā pēc insulta sasniedz pat 40–60%, izrakstīšanās laikā no stacionāra tā ir 25%, un tāda var saglabāties līdz pat vienam gadam pēc insulta. Dažādo urīna nesaturēšanas veidu incidence un prevalence nav pietiekami izpētīta, kas apgrūtina vadlīniju veidošanu pacientu rutīnas novērtēšanai, ārstēšanai un rezultātu prognozēšanai [9].

Darba mērķis

Noskaidrot, vai pēcinsulta urīna nesaturēšana, tās ilgums un klīniskais veids ir saistīts ar rehabilitācijas rezultātiem un personas funkcionēšanas pakāpi trīs mēnešus pēc smadzeņu infarkta.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika iekļauti 180 pacienti (78 sievietes un 102 vīrieši), kas tika stacionēti Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Insulta vienībā laikposmā no 2009. gada 1. janvāra līdz 1. jūnijam. Visi pacienti tika izmeklēti, un insulta diagnoze noteikta saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas definīciju: "Insults ir lokāli vai vispārēji galvas smadzeņu funkciju traucējumi, kas attīstās strauji, vērojami 24 stundas vai ilgāk vai arī izraisa nāvi, un ir skaidrojami ar vaskulāriem cēloņiem, bet nav saistīti ar citiem konstatējamiem cēloņiem."

Urīna nesaturēšana tika definēta kā patvaļīga urīna noplūde vairāk nekā vienu reizi dienā un ne mazāk kā divas dienas. Saskaņā ar Starptautiskās saturēšanas biedrības (*International Continence Society*)

vadlīnijām urīna nesaturēšana tika klasificēta kā stresa urīna nesaturēšana, neatliekamā urīna nesaturēšana, jaukta urīna nesaturēšana, funkcionālā urīna nesaturēšana, kā arī urīnpūšļa iztukšošanas grūtības – urīna retence. Urīna analīze tika veikta visiem pacientiem akūtajā periodā, lai noteiktu urīnceļu infekciju. Pacientiem tika noteikts atlieku urīns; ja tā daudzums pārsniedza 150 ml, tas tika vērtēts kā urīna retence.

Pētījuma dalībnieki tika aptaujāti par funkcionēšanu pirms insulta, blakusslimībām, tika novērtēti insulta radītie neiroloģiskie bojājumi un funkcionēšanas traucējumi, urīna nesaturēšanas simptomi, kā arī veikta urīna analīze, novērtēta nespēja (Bartela indekss) un kognitīvie procesi (Mini mentālā stāvokļa tests). Novērtēšana notika Insulta vienībā desmit dienu laikā kopš stacionēšanas un trīs mēnešus pēc akūtās saslimšanas ambulatori vai Nacionālajā rehabilitācijas centrā "Vaivari".

Iegūtie dati tika apstrādāti SPSS programmā, lietojot aprakstošās statistikas metodi, hī kvadrāta testu (χ^2) un neatkarīgo izlašu t-testu.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 180 pacienti (78 sievietes un 102 vīrieši). Vidējais vecums bija 68,0 gadi (minim. – 36, maks. – 92). Vidējais vecums pētījumā iekļautajām sievietēm ir 70,8 gadi (SD ± 9,94), vidējais vecums vīriešiem ir 65,9 gadi (SD ± 13,1). Pārbaudot statistisko hipotēzi par vīriešu un sieviešu vidējo vecumu vienādību ar neatkarīgu izlašu t-testu, tika iegūts, ka vidējie vecumi atšķiras statistiski ticami ($t = 2,740$; $p = 0,007$). Pētījumā tika iekļauti 149 pacienti ar cerebrālu infarktu (68 sievietes (87,2%) un 81 vīrietis (79,4%)) un 31 pacients ar spontānu intracerebrālu hemorāģiju (10 sievietes (12,8%) un 21 vīrietis (20,6%)). Pārbaudot statistisko hipotēzi par vīriešu un sieviešu sadalījumu pēc insulta veida vienādību ar hī kvadrāta testu, noteikts, ka sadalījumi statistiski ticami neatšķiras ($\chi^2 = 1,871$; $df = 1$; $p = 0,171$).

Trīspadsmit (7,2%) pacienti nomira pirmajā nedēļā pēc insulta un 37 (20,6%) – pirmajos trīs mēnešos pēc saslimšanas. 43% pacientu ar urīna nesaturēšanu un 80% pacientu bez urīna nesaturēšanas tika izrakstīti no stacionāra, 49,8% pacientu ar urīna nesaturēšanu un 14% bez urīna nesaturēšanas pārvesti uz citu stacionāru ar zemāku aprūpes intensitātes līmeni.

Pētījumā iekļauto pacientu īss raksturojums ir atspoguļots 1. tabulā.

1. tabula. Pētījuma populācijas statistisks apraksts.
Descriptive statistics of the study population.

Rādītāji	Pacientu skaits, n (%)
Dzimums:	
vīrieši	102 (56,7)
sievietes	78 (43,3)
Blakusslimības:	
arteriāla hipertensija	157 (88,2)
cukura diabēts	30 (16,9)
sirds ritma traucējumi	31 (30,4)
smēķēšana	52 (28,2)
alkoholisms	16 (9,0)
aptaukošanās	39 (38,2)
Atkārtots insults	13 (7,2)
Ģimenes anamnēze:	
dzīvo viens	44 (21,5)
dzīvo ģimenē	136 (78,4)
Bojājuma lokalizācija:	
labā puslode	88 (46,1)
kreisā puslode	86 (45,1)
vertebrobazilārais baseins	16 (8,8)

Urīna nesaturēšanas biežums akūtajā periodā bija 127 (70,6%) pacientiem, pēc trim mēnešiem urīna nesaturēšana saglabājās 63 (35%) pacientiem; 16 pacientiem akūtajā periodā izveidojās urīna retence (atlieku urīns vairāk par 150 ml), no tiem 11 pacientiem bija cerebrāls infarkts un 5 – spontāna intracerebrāla hemorāģija. No 149 pacientiem ar cerebrālu infarktu urīna nesaturēšana izveidojās 95 pacientiem: 26 pacientiem – neatliekamā urīna nesaturēšana, 3 – stresa urīna nesaturēšana, 4 – jaukta, 11 – neatliekamā un funkcionālā urīna nesaturēšana, 51 – funkcionālā urīna nesaturēšana. No trīsdesmit pacientiem ar spontānu intracerebrālu hemorāģiju urīna nesaturēšana izveidojās septiņpadsmit pacientiem: diviem pacietiem – neatliekamā urīna nesaturēšana, trīs – neatliekamā un funkcionālā, divpadsmit – funkcionālā urīna nesaturēšana, savukārt pieciem pacientiem izveidojās urīna retence. Pārbaudot ar hī kvadrāta testu statistisko hipotēzi par urīna nesaturēšanas veidu sadalījumu vienādību pēc insulta veida, konstatēts, ka sadalījumi statistiski ticami neatšķiras ($c^2 = 6,121$; df = 6; p = 0,410). Analizējot urīna nesaturēšanu 78 pētījumā iekļautajām sievietēm, urīna nesaturēšana izveidojās 59 gadījumos: 15 – neatliekamā, 2 – stresa, 4 – stresa un neatliekamā, 5 – neatliekamā un funkcionālā, 28 – funkcionālā urīna nesaturēšana. No 102 pētījumā iekļautiem vīriešiem urīna nesaturēšana izveidojās 68 gadījumos: 13 – neatliekamā, 1 – stresa, 9 – neatliekamā un funkcionālā, 36 – funkcionālā urīna nesaturēšana. Pārbaudot ar hī kvadrāta testu statistisko hipotēzi par urīna nesaturēšanas veidu sadalījumu vienādību pēc dzimuma, konstatēts, ka sadalījumi statistiski ticami neatšķiras ($c^2 = 8,944$; df = 6; p = 0,177). Netika atrasta arteriālās hipertensijas ($\chi^2 = 2,428$; df = 6; p = 0,876), cukura diabēta ($\chi^2 = 5,381$; df = 6; p = 0,496), sirds ritma traucējumu ($\chi^2 = 6,088$; df = 6; p = 0,413), alkohola lietošanas ($\chi^2 = 9,349$; df = 6; p = 0,155), smēķēšanas ($\chi^2 = 5,530$; df = 6; p = 0,478) saistība ar noteiktu urīna nesaturēšanas veidu.

Analizējot Bartela indeksa rezultātus pacientiem ar dažādiem urīna nesaturēšanas veidiem, ticama atšķirība tika iegūta pacientiem ar funkcionālo urīna nesaturēšanu (p = 0,000), neatliekamo (p = 0,197) un stresa urīna nesaturēšanu (p = 0,09) (sk. 2. tab.).

Analizējot Bartela indeksa rezultātus pacientiem ar dažādiem urīna nesaturēšanas veidiem, ticama uzlabošanās bija pacientiem ar funkcionālo (p = 0,000), stresa (p = 0,016) un neatliekamo urīna nesaturēšanu (p = 0,580). Mazāks pacientu skaits atkārtotajā novērtējumā ir saistīts ar pacientu nāvi (sk. 3. tab.).

2. tabula. Bartela indeksa rādītāji akūtajā periodā.
Bartel index in acute phase after stroke.

Urīna nesaturēšanas veids	Pacientu skaits (n)	Vidējais Bartela indeksa rezultāts	SD
Nav	50	62,4	± 26,7
Neatliekamā	28	54,8	± 20,4
Funkcionālā	63	14,7	± 17,5
Stresa	3	35,0	± 26,5

SD – standartdeviācija.

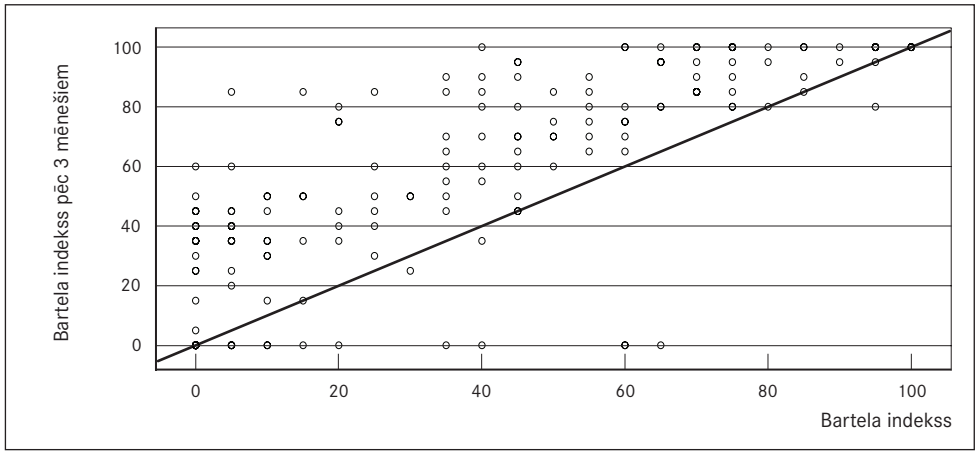
3. tabula. Bartela indeksa rādītāji trīs mēnešus pēc insulta.
Bartel index in 3 months after acute stroke.

Urīna nesaturēšanas veids	Pacientu skaits (n)	Vidējais Bartela indeksa rezultāts	SD
Nav	50	81,5	± 22,7
Neatliekamā	28	78,6	± 23,8
Funkcionālā	3	46,7	± 40,7
Stresa	59	35,7	± 25,3

SD – standartdeviācija.

Salīdzinot Bartela indeksa rezultātus akūtajā periodā un trīs mēnešus pēc insulta, iegūts rezultāts, kas norāda uz funkcionālo spēju uzlabošanos, izņemot pacientus ar sekojošu atkārtotu insultu vai nāvi (sk. 1. att.).

1. attēls. Funkcionālās nespējas dinamika trijos mēnešos pēc insulta.
Dynamics of functional disability 3 months after stroke.



Salīdzinot pacientu grupas ar un bez urīna nesaturēšanas pēc insulta, iegūta ticama atšķirība vecuma (p = 0,013), funkcionālo spēju (p = 0,001) un kognitīvo traucējumu (p = 0,001) pakāpē (sk. 4. tab.).

4. tabula. Pētījuma grupu īss raksturojums.
Descriptive statistics of the study groups.

Rādītājs	Visi pacienti (n = 180)		Pacienti ar UN (n = 130)		Pacienti bez UN (n = 50)		p	t
	Vidēji	SD	Vidēji	SD	Vidēji	SD		
Vecums	69	11,2	80,0	11,7	65,6	9,1	0,013	2,531
Bartela indekss	42,1	31,9	31,6	27,1	68,3	25,9	0,001	7,7038
MMSE	16,7	8,0	15,1	8,0	21,4	5,4	0,001	4,463

UN – urīna nesaturēšana.
SD – standartdeviācija.
MMSE – Mini mentālā stāvokļa tests.

Pacientu vecums ticami korelē ar kognitīvajiem traucējumiem (p = 0,001), bet nav atrasta ticama korelācija ar dzimumu, urīna nesaturēšanu un funkcionālo nespēju, tomēr pēcinsulta urīna nesaturēšana ir biežāk sastopama pacientiem vecumā pēc 75 gadiem. Mēs atradām korelāciju starp funkcionālo nespēju (Bartela indekss) un kognitīvajiem traucējumiem (MMSE) (p = 0,000) un pēcinsulta urīna nesaturēšanu (p = 0,000).

Funkcionālās nespējas un kognitīvo traucējumu salīdzinājums dažādās vecuma grupās atspoguļots 5. tabulā. Analizējot rezultātu, zemāki rādītāji, kas raksturo funkcionālo nespēju un kognitīvos traucējumus, ir pacientiem vecumā pēc 75 gadiem.

5. tabula. Funkcionālās nespējas un kognitīvo traucējumu salīdzinājums.
Comparison between disability and cognition in different age groups.

Rādītājs	Vecums	N	Vidēji	SD
Bartela indekss	≤ 75	13	44,0	± 32,7
	> 75	67	32,2	± 29,0
MMSE	≤ 75	113	17,7	± 7,8
	> 75	67	1,6	± 7,9

SD – standartdeviācija.
MMSE – Mini mentālā stāvokļa tests.

Mēs neatradām ticamu korelāciju starp urīna nesaturēšanu un dažādu medikamentu grupu lietošanu akūtajā periodā pēc insulta: AKE inhibitori (p = 0,41), beta blokatori (p = 0,59), kalcija kanālu blokatori (p = 0,530), sedatīvie līdzekļi (p = 0,77), izņemot diurētiskos līdzekļus (p = 0,007), kas pastiprināja urīna nesaturēšanas simptomus.

Diskusija

Insulta slimnieku ārstēšanā nedz akūtajā stacionārā, nedz arī vēlāk rehabilitācijas vidē nav izplatīta rutīnas pieeja urīna nesaturēšanas novērtēšanā. Šo veselības problēmu bieži uzskata par otršķirīgu, un atbildība tiek prasīta no aprūpes personāla. Urīna nesaturēšana būtu jāvērtē ne tikai kā medicīniska, bet arī sociāla problēma, kuras risinājumā jāiesaista multiprofesionāla speciālistu komanda. Agrīna urīna nesaturēšanas novērtēšana ļautu laikus identificēt medicīnisku un sociālu problēmu risku. *Tómense*, *Patel*, *Tilling*, *van Kuijk, et al.* secināja, ka urīna nesaturēšana ir prognostiski negatīvs funkcionālās atveseļošanās rādītājs pacientiem pēc insulta [*Tómense*, 1999; *Patel*, 2001; *Tilling*, 2001; *van Kuijk, et al.*, 2001].

Vangs ar līdzautoriem 2003. gadā izveidoja priekšvēstnešu modeli lietošanai klīniskajā praksē mirstības prognozēšanai pirmajā gadā pēc insulta. Šajā modelī tika iekļautas astoņas pazīmes. Pēc izvērtēšanas urīna nesaturēšana tika ievietota saraksta augšgalā, jo ieguva visaugstāko rādītāju – 9, nākamajā vietā – disfāgija – 7, kamēr citi rādītāji ieguva 4 un mazāk. Apkopojot šos datus, pēcinsulta urīna nesaturēšana tiek uzskatīta par ticamu prognostisku faktoru, kas liecina par negatīvu funkcionālo rezultātu pēc insulta. Mūsu pētījuma rezultāti ļauj secināt, ka funkcionālā uzlabošanās ir sliktāka pacientiem ar funkcionālo urīna nesaturēšanu, kas saistīta ar kustību un kognitīvajiem traucējumiem.

Secinājumi

1. Pēcinsulta urīna nesaturēšanas biežums ir lielāks personām vecumā pēc 75 gadu vecuma ar smagu funkcionālo nespēju un kognitīvajiem traucējumiem.
2. Slikta funkcionālā atveseļošanās notiek pacientiem ar funkcionālo urīna nesaturēšanu, kas saistīta ar kustību un kognitīvajiem traucējumiem.
3. Dzimumam un insulta veidam nav saistības ar pēcinsulta urīna nesaturēšanu akūtajā periodā pēc insulta.
4. Lietotie medikamenti akūtajā periodā neietekmē pēcinsulta urīna nesaturēšanu, izņemot diurētiskos līdzekļus, kas pastiprināja urīna nesaturēšanas simptomus.

Post-Stroke Urinary Incontinence Few Months After Acute Phase

Abstract

Introduction. Urinary incontinence can affect 40–60% of stroke patients during acute hospitalization, with 25% still having problems on hospital discharge and remaining incontinent at one year. But the incidence and prevalence of different clinical types of urinary incontinence are still unclear, which makes it difficult to create particular guidelines for routine evaluation, treatment and prognosis.

Objectives of the study. To investigate the frequency, clinical types of urinary incontinence and relationship between functional recovery for patients with urinary incontinence and without urinary incontinence 3 months after stroke.

Matherial and methods. Patients after stroke with urinary incontinence admitted in Stroke unit of Clinical hospital Gailezers and 3 months later in Rehabilitation Centre Vaivari(outpatient and inpatient departaments) were included in the study. They were assessed by questionnaire about premorbid activities of daily living, mental functioning, comorbidities, previous and actual micturition symptoms, stroke syndromes, medication use, poststroke mobility (Rivermead Mobility Index), disability (Barthel Index), and cognition (MMSE), urine analysis (leucocyte and nitrite test). SPSS software was used for data analysis.

Results. From 180 patients after stroke (female/male 78/102) enrolled in investigation 6.5% patients had preexisting urinary incontinence (stress / urgency), 64% developed new symptoms. 149 patients had ishemic stroke and 31 had hemorrhagic stroke. There were three types of urinary incontinence: urge, urinary incontinence with impaired awareness and mixed (urge and functional urinary incontinence). 16 patients had urinary retention and long-term catheterization (postvoiding residual volume was 150 ml and more). Stroke increased preexisting urinary incontinence simptoms (their frequency). Patients with low Barthel Index presented a higher incidence of urinary incontinence. Cognition disturbance had a negative effect on urinary incontinence. Three months after the stroke urinary incontinence had decreased to 35%. Cognitive and motor functions were significantly related to urinary incontinence.

Conclusion. The incidence of post-stroke urinary incontinence was significantly increased in patients older than 75 years. Age, functional and cognitive factors were related to incontinence.

Literatūra

1. Van Kuijk A. A., Van der Linde H., Van Limbeek J. Urinary incontinence in stroke patient after admission to a post acute inpatient rehabilitation program // Arch Phys Med Rehabil, 2001; 82: 1407–1411.
2. Abrams P., Blaivas J. G., Stanton S. L., Andersen J. T. Standardization of terminology of urinary tract function // Neurol Urodyn, 1998; 7: 403–427.
3. Ween J. E., Alexander M., D'Esposito M., Roberts M. Incontinence after stroke in a rehabilitation setting: outcomes association and predictive factors // Neurology, 1996; 47: 659–663.
4. Gelber D. A., Good D. C., Laven L. J., Verhulst S. J. Causes of urinary incontinence after acute hemispheric stroke // Stroke, 1993; 24: 378–382.
5. Pettersen R., Stien R., Wyller T. B. Post-stroke urinary incontinence with impaired awareness of the need to void: clinical and urodynamic features // BJU Intern, 2007; 99: 1073–1077/ doi:10.1111/j.1464-410X.2007.06754.x
6. Abrams P., Cordozo L., Fall M., et al. The standardization of terminology of urinary tract function: report from the standardization subcommittee of International Continence Society // Neurol Urodyn, 2002; 21: 167–178.
7. Olsen-Vertland P. Urinary incontinence after a cerebro-vascular accident // Nursing Standards, 2003; 17: 37–41.
8. Turhan N., Atalay A., Atabek H. K. Impact of stroke etiology, lesion location and aging on post-stroke urinary incontinence as a predictor of functional recovery // Intern Jour of Rehab Research, 2006; 29(4): 335–338.
9. Barret J. A. Bladder and bowel problems after stroke // Reviews in Clinical Gerontology, 2001; 12: 253–267.

Funkcionālā elektriskā stimulācija rokas funkcijas atjaunošanā pacientiem pēc insulta

Evita Kiukucāne, Anita Vētra, Dace Stirāne

Rīgas Stradiņa universitāte, Rehabilitācijas katedra, Latvija
Nacionālais rehabilitācijas centrs "Vaivari", Latvija

Kopsavilkums

Pacientiem, kuriem insulta rezultātā veidojas hemiparēze, novēro parētiskās augšējās ekstremitātes funkcionālo spēju samazināšanos vai pilnīgu to zudumu. Tikai 5–20% pacientu pilnībā atjaunojas rokas funkcijas, pārējiem tās lielākā vai mazākā mērā paliek ierobežotas, kas būtiski ietekmē ikdienas aktivitāšu veikšanu un pacientu pašaprūpi [*Nakayama, et al.*, 1994].

Darba mērķis. Noskaidrot funkcionālās elektriskās stimulācijas (FES) lietošanas efektivitāti rokas funkcijas atjaunošanā pacientiem pēc insulta agrīnas stacionāras rehabilitācijas laikā.

Materiāls un metodes. Piecdesmit septiņiem dalībniekiem pēc insulta ar hemiparēzēm un funkciju ierobežojumu augšējā ekstremitātē tika novērtētas funkcionālās spējas, augšējās ekstremitātes motorā funkcija un kustību veiklība, spasticitāte, kustību apjoms. Nejaušinātas izvēles veidā izveidotas trīs pētījuma dalībnieku grupas:

1. grupa – papildus fizioterapijai (FT) rehabilitācijā tika lietota funkcionālā elektrostimulācija (30 minūtes dienā, 5 reizes nedēļā, 4 nedēļas) un procedūras laikā pacienti veica aktīvu ekstensiju plaukstas pamatnes locītavā;
2. grupa – tika lietota FT bez funkcionālās elektrostimulācijas (FES);
3. grupa – papildus FT tika lietota FES (30 minūtes dienā, 5 reizes nedēļā, 4 nedēļas) bez aktīvas kustības. Tika izmantota simetriska bipolāra divfāžu taisnstūrveida impulsu strāva, ar pulsa frekvenci 3–60 Hz, strāvas stiprumu 0–50 mA un pulsa garumu 300 μs.

Rezultāti. Visiem pētījuma dalībniekiem novēroja līdzīgu funkcionālo spēju uzlabošanos. Augstāku motoro funkciju un kustību veiklības uzlabošanos rehabilitācijas laikā novēroja grupā, kur papildus FT tika lietota FES ar aktīvu ekstensijas kustību plaukstas pamatnes locītavā.

Secinājumi. FES rokas funkcijas uzlabošanā pacientiem pēc insulta agrīnas rehabilitācijas laikā ir efektīva un uzlabo motorās funkcijas plaukstas pamatnes locītavā. Labāki rezultāti sasniedzami, ja FES laikā pacients veic aktīvas kustības parētiskajā ekstremitātē.

Atslēgvārdi: insults, funkcionāla elektrostimulācija.

Ievads

Insults ir trešais galvenais nāves iemesls pasaulē pēc sirds-asinsvadu un onkoloģiskajām slimībām [*Radomski, et al.*, 2008]. Galvas smadzeņu asinsrites traucējumi kā paliekošas funkcionālas nespējas izraisītāji ir ceturtajā vietā pasaulē un otrajā vietā – Eiropas Savienībā, turklāt pēc insulta jau pirmā gada laikā nomirst aptuveni 40% slimnieku [*Andlin-Sobocki, et al.*, 2005; *Hardie, et al.*, 2003].

Funkciju traucējumi pēc saslimšanas ar insultu katram pacientam ir individuāli atšķirīgi atkarībā no insulta veida, lokalizācijas galvas smadzenēs un bojājuma pakāpes, to rezultātā var tikt traucēta motorā, sensorā funkcija, redze, valoda, sapratne un domāšana. Šādi būtiski traucējumi savukārt ietekmē mobilitāti (pārvietošanās spējas), pašaprūpi (mazgāšanos, tualetes lietošanu, ģērbšanos), komunikācijas un darbaspējas [*Randall*, 2007].

Daļai pacientu pēc insulta novēro parētiskās augšējās ekstremitātes funkcionālo spēju samazināšanos vai pilnīgu to zudumu. Tikai 5–20% pacientu pilnībā atjaunojas rokas funkcijas, pārējiem tās lielākā vai mazākā mērā paliek ierobežotas [*Nakayama, et al.*, 1994]. Ilgstoši funkciju traucējumi augšējā ekstremitātē veicina kompensatoro mehānismu attīstīšanos un aizvien retāku parētiskās rokas izmantošanu ikdienas un darba aktivitātēs.

Lai uzlabotu rokas funkcijas, īpaši svarīgi ir agrīni uzsākt atbilstošu terapiju ar dažādām rehabilitācijas metodēm. 3–6 mēnešus pēc pārciesta insulta novēro visstraujāko funkciju atjaunošanos [*Radomski, et al.,* 2008]. Daudzos gadījumos kustību sensorās un motorās kontroles atjaunošanās procesi noris patoloģiski.

Plaukstas un pirkstu ekstensoru muskuļu kontrole ir patiess izaicinājums augšējās ekstremitātes funkciju atjaunošanās periodā [*Cauraugh, et al.*, 2000]. Vājie parētiskās rokas plaukstas un pirkstu ekstensoru muskuļi nespēj pārspēt spēcīgākos vai spastiskos fleksoru muskuļus, rezultātā plaukstas pamatnes locītava un pirksti nokļūst ilgstošā piespiedu fleksijas pozā.

Viena no metodēm, kuru lieto insulta slimnieku rehabilitācijā, ir parētiskās rokas muskuļu funkcionālā elektrostimulācija (FES), kas darbojas stimulējoši uz neiromuskulāro sistēmu, tādējādi iespējams uzlabot rokas funkcijas pacientiem ar hemiparēzi. FES ir viens no elektrostimulācijas veidiem, un šīs metodes pamatā ir nevis viena konkrēta muskuļa stimulēšana, bet gan vienas vai pat vairāku muskuļu grupu stimulēšana, lai uzlabotu kustību kopumu, kas nepieciešams kādas funkcijas veikšanai. Elektrostimulācija palēnina un aizkavē atrofisku procesu attīstīšanos muskuļaudos tajos gadījumos, ja ir nervu struktūru vai muskuļa audu bojājums. FES uzlabo asinsriti un metaboliskos procesus, kā arī muskuļa kontraktilās īpašības [*Vitenzon, et al.*, 2005; Gütenbruners u. c., 2008].

Pētījumi liecina, ka parētisko muskuļu funkcionālās elektrostimulācijas iekļaušana kopējā rehabilitācijas plānā ir efektīva un nodrošina labāku rokas funkcionālo spēju atjaunošanos. Elektrostimulācija veicina parētisko muskuļu pareizu kustību stereotipu atjaunošanos, muskuļu spēka palielināšanos, nodrošina locītavu kontraktūru profilaksi, kustību koordinācijas un veiklības uzlabošanos [*Shu-Shuan, et al.*, 2002].

Elektrostimulācija tiek lietota vairākās medicīnas nozarēs: rehabilitācijā, neiroloģijā, uroloģijā, ginekoloģijā, ortopēdijā un dermatoloģijā [*Randall*, 2007].

Liels nopelns efektīvā funkcionālas elektrostimulācijas lietošanā ir Libersonam [*Liberson*, 1961], kurš to izmantoja *n. peroneus* stimulēšanai, lai veicinātu pēdas pamata locītavas dorsālfleksiju gaitas vēziena fāzē pacientiem ar hemiplēģiju.

Par FES lietošanas sākumu uzskata 20. gadsimta 60. gadus. Terminu "funkcionālā elektrostimulācija" lieto, lai aprakstītu dažādus neiromuskulārās elektriskās stimulācijas (NMES) lietošanas veidus pareizu un koordinētu kustību atjaunošanā [*Darcy, et al.*, 2007]. NMES laikā tiek stimulēts apakšējais motoneirons un elektriskie kairinātāji tieši ietekmē šūnas membrānas potenciālu maiņu (notiek šūnas membrānas depolarizācija), izraisot nervu un muskuļu receptoru uzbudinājumu, kam seko parētiskā muskuļa kontrahēšanās. Mērķtiecīgi tiek izraisīta nervu stimulācija, izraisot darbības potenciālu nervu šūnu membrānās, muskuļu stimulācija, izraisot darbības potenciālu neiromuskulārajās sinapsēs [*Vitenzon, et al.*, 2005]. Tādēļ NMES ir piemērota augšējā motoneirona sindroma gadījumos insulta slimniekiem. Šīs metodes pamatā ir nevis viena konkrēta muskuļa stimulācija, bet gan vienas vai pat vairāku muskuļu grupu stimulācija, lai uzlabotu kustību kopumu, kas nepieciešams kādas funkcijas veikšanai. NMES galvenokārt lieto terapeitiskiem mērķiem: kustību apjoma palielināšanai locītavās, vājā muskuļa funkciju facilitēšanai, muskuļu spēka palielināšanai, nepareizu kustību stereotipu inhibīcijā, pareizu kustību stereotipu facilitēšanā, spasticitātes inhibīcijā (antagonistu muskuļos), kontraktūru profilaksē [*Glanz, et al.*, 1996; *Darcy, et al.*, 2007].

FES lieto pacientiem pēc galvas un muguras smadzeņu traumām, pacientiem pēc insulta un citām centrālās nervu sistēmas slimībām. FES var lietot, gan lai uzlabotu pleca locītavas motorās funkcijas un nepieļautu pleca locītavas subluksāciju vai skoliozes ārstēšanā, gan jau sarežģītāku funkciju uzlabošanā, piemēram, izveidojot datorizētu gaitas ciklu. Pie šādām programmām impulsi darbojas sinhroni ar paša pacienta kustībām, lai veicinātu pareizu kustību veikšanu [*Darcy, et al.*, 2007].

FES ir metode, ko lieto neiromuskulārajā apvidū vai arī tieši uz parētisko muskuli vai atbilstošo perifēro nervu.

Motoro funkciju atjaunošanās pacientiem pēc insulta augšējā ekstremitātē noris lēnāk nekā apakšējā ekstremitātē. Visbiežāk FES lieto pacientiem ar hemiplēģiju augšējā ekstremitātē pleca locītavas subluksācijas un tās izraisīto sāpju ārstēšanā un profilaksē [*Randall*, 2007; *Glanz, et al.*, 1996].

Lai novērtētu funkcionālās elektrostimulācijas efektivitāti agrīnajā insulta pacientu rehabilitācijā, NRC "Vaivari" Neirorehabilitācijas nodaļā tika veikts biomedicīnisks pētījums, lai novērtētu pacienta motorās spējas, noteiktu funkcionālās neatkarības līmeni, kustību koordināciju un veiklību un kustību apjomu locītavās. Tika salīdzināta pacientu grupa, kurā papildus konvencionālajai fizioterapijai tika lietota funkcionālā elektrostimulācija, ar pacientu grupu, kur funkcionāla elektrostimulācija netika lietota, un izvērtēta metodes efektivitāte.

Darba mērķis

Izpētīt funkcionālās elektriskās stimulācijas efektivitāti rokas funkcijas atjaunošanā pacientiem pēc insulta stacionārās rehabilitācijas laikā.

Materiāls un metodes

Pētījumā iekļāva visu vecumu sievietes un vīriešus pēc pirmreizēja insulta ar labās vai kreisās puses hemiparēzi, funkciju traucējumiem augšējā ekstremitātē (Brunstroma skala ≥ 4) [*Cuccurullo*, 2004], spasticitāti plaukstas un pirkstu fleksoru muskuļos (Ašvorda skala ≤ 2 ballēm) [*Vetra,* 2002], bez izteiktiem jušanas traucējumiem parētiskajā augšējā ekstremitātē, kuri spēj sadarboties ar pētnieku (Mini mentālā stāvokļa izmeklēšanas tests (*MMSE*) 17–30 punkti) [*Folstein*, 1975].

No pētījuma tika izslēgti pacienti ar citām plaukstas pamatnes locītavas traumām vai slimībām, kā arī pilnībā saglabātām motorām funkcijām parētiskās puses rokā.

Pētījuma dalībnieki nejaušinātas izvēles veidā tika sadalīti trīs grupās:

1. grupa – pacienti, kuriem papildus fizioterapijas nodarbībām tika lietota funkcionālā elektrostimulācija uz parētiskās plaukstas un pirkstu ekstensoru muskuļiem, kuras laikā pacientiem tika lūgts veikt aktīvu ekstensijas kustību plaukstas pamatnes locītavā;

2. grupa – pacienti, kuriem papildus fizioterapijai funkcionāla elektrostimulācija netika lietota;

3. grupa – pacienti, kuriem papildus fizioterapijas nodarbībām tika lietota funkcionāla elektrostimulācija uz parētiskās plaukstas ekstensoru muskuļiem, kuras laikā roka atradās relaksētā stāvoklī un aktīvas kustības netika veiktas.

Pētījuma dalībnieku novērtēšana tika veikta rehabilitācijas sākumā un rehabilitācijas beigās. Funkcionālo spēju novērtēšanai tika izmantots Funkcionālais neatkarības mērījums (FIM) [*Granger, et al.*, 1994; *Dodds, et al.*, 1993], motoro funkciju novērtēšanai augšējā ekstremitātē (*The Fugl Meyer test*) [*Fugl-Meyer*, 1975; *Platz*, 2005], kustību veiklības noteikšanai augšējā ekstremitātē (*The Box and Blocks Test*) [*Platz*, 2005; *Mathiowetz*, 1985], spasticitātes novērtēšanai (*The Ashwort scale*), kustību apjoma novērtēšanai locītavās (*Goniometrija*) [*Norkin*, 1995].

Visi pētījuma dalībnieki piedalījās fizioterapijas nodarbībās, kuru mērķis ir uzlabot pacientu funkcionālās spējas, atvieglot pašaprūpi un ikdienas aktivitāšu veikšanu, pareizu gaitas un stājas paternu atjaunošana. Nodarbības pamatā bija pasīvu, aktīvu-asistējošu, aktīvu un aktīvu ar pretestību vingrinājumu veikšana, līdzsvara un kustību koordinācijas treniņš, kā arī ikdienas aktivitāšu treniņš. Nodarbībās tika izmantoti arī proprioceptīvās neiromuskulārās facilitācijas un Bobota (*Bobath*) terapijas

pamatprincipi. Nodarbības laikā tika pievērsta uzmanība pacienta pašsajūtai un noguruma pakāpei un nepieciešamības gadījumā tika piedāvāta atpūtas pauze vai nodarbība tika pārtraukta.

Funkcionālas elektrostimulācijas procedūrā tika izmantots elektroterapijas aparāts *STIWELL med4,* kas paredzēts neiromuskulārās sistēmas stimulācijai pacientiem pēc insulta vai galvas smadzeņu traumām. Elektrostimulāciju lieto muskuļu un nervu stimulēšanai, izmantojot elektrisko impulsu strāvu, lai uzlabotu muskuļu spēku, palielinātu asinscirkulāciju, atslābinātu un atjaunotu muskuļu funkcijas, mazinātu sāpes un palīdzētu atjaunot pareizus kustību paternus. *STIWELLmed4* paredzēts lietošanai slimnīcās un rehabilitācijas centros, bet pacienti to var izmantot arī mājās, ja funkcionālais speciālists pacientu ir iepriekš apmācījis par tā lietošanu. Uz parētiskās rokas apakšdelma dorsālās virsmas (plaukstas un pirkstu ekstensoru muskuļu lokalizācijas vietā) gareniskā virsādas aplikācijā tika novietoti divi 5 × 5 centimetrus lieli pretēji lādēti elektrodi. Muskuļi (*m. ekstenzor digitorum comunis, m. ekstenzor carpi radialis et ulnaris*) tika stimulēti, izmantojot bipolāru simetrisku divfāžu taisnstūrveida impulsu strāvu ar pulsa frekvenci 3–60 Hz, pulsa garumu 300 μs, strāvas stiprumu 0–50 mA.

Rezultāti

Pētījuma norises laikā pacienti, kas atbilda pētījuma iekļaušanas kritērijiem, tika uzaicināti piedalīties pētījumā. Pētījums tika veikts rehabilitācijas centra Neirorehabilitācijas nodaļā. Pētījumā piedalījās 57 dalībnieki (26 sievietes un 31 vīrietis) vecumā no 43 līdz 82 gadiem (vidējais vecums – 64,3 ± 11,5 gadi). Nejaušinātas izvēles veidā tika izveidotas trīs grupas. Pētījumā iekļauto dalībnieku raksturojums atspoguļots 1. tabulā.

1. tabula. Pētījuma dalībnieku raksturojums.
Physical characteristics of the study participants.

Parametri	1. grupa (n = 20)	2. grupa (n = 20)	3. grupa (n = 17)
Dzimums:			
sievietes	7 (35,0%)	10 (50,0%)	9 (52,9%)
vīrieši	13 (65,0%)	10 (50,0%)	8 (47,1%)
Vecums gados	62,05 ± 10,8	65,6 ± 11,7	65,24 ± 12,31
Insulta veids:			
išēmisks	12 (60,0%)	13 (65,0%)	13 (76,5%)
hemorāģisks	8 (40,0%)	7 (35,0%)	4 (23,5%)
Insulta lokalizācija:			
labā smadzeņu puslode	9 (45,0%)	9 (45,0%)	9 (52,9%)
kreisā smadzeņu puslode	11 (55,0%)	11 (55,0%)	8 (47,1%)

Rezultāti katrā grupā izteikti vidējās vērtības punktos ar standarta novirzi (± SD). Noteikta korelācija starp rezultātiem sākumā un beigās (r – korelācijas koeficents) un statistiskā ticamība (p). Grupas var raksturot kā homogēnas, un savā starpā tās statistiski ticami neatšķiras ($p < 0,05$). Rehabilitācijas beigās visās grupās novēroja funkcionālo spēju palielināšanos ($p < 0,05$). Ir cieša korelācija starp funkcionālo spēju vidējiem rādītājiem rehabilitācijas sākumā un beigās (sk. 2. tab.).

2. tabula. Funkcionālā neatkarības mērījuma (FIM) izmaiņas rehabilitācijas laikā.
Functional independence measure (FIM) during rehabilitation.

Grupa	FIM sākumā ± SD	FIM beigās ± SD	Korelācijas koeficients (r), statistiskā ticamība (p)
1.	108,8 ± 7,61	117,3 ± 5,26	r = 0,913; p = 0,01
2.	106,2 ± 8,28	114,9 ± 6,85	r = 0,872; p < 0,01
3.	106,9 ± 9,53	115,0 ± 8,39	r = 0,916; p < 0,01

Visās trīs grupās novēroja motoro funkciju uzlabošanos. Vislabāk motorās funkcijas vidējie rezultāti uzlabojās 1. grupai (par 24,5 punktiem), kur papildus konvenciālajai fizioterapijai tika lietota funkcionāla elektrostimulācija ar aktīvu ekstensiju plaukstas pamatnes locītavā. Savukārt 2. un 3. grupai motorās funkcijas uzlabojās mazāk – attiecīgi par 20,05 un 17,12 punktiem. Rezultāti ir statistiski ticami ($p < 0,05$). Ir cieša korelācija starp *Fugl-Meyer* testa rezultātiem rehabilitācijas sākumā un beigās (sk. 3. tab.).

3. tabula. *Fugl-Meyer* testa izmaiņas pētījuma laikā augšējai ekstremitātei.
Fugl-Meyer assessment for upper extremity before and after treatment.

Grupa	*Fugl-Meyer* sākumā ± SD	*Fugl-Meyer* beigās ± SD	Korelācijas koeficients (r), statistiskā ticamība (p)
1.	66,35 ± 13,8	90,85 ± 13,9	r = 0,9; p < 0,05
2.	76,7 ± 13,4	96,75 ± 11,8	r = 0,742; p < 0,05
3.	71,41 ± 20,2	88,53 ± 21,1	r = 0,816; p < 0,05

Rehabilitācijas beigās visās trīs grupās novēroja motoro funkciju un kustību veiklības uzlabošanos. Vislabākais uzlabojums bija 1. grupā, kur pārcelto kubu skaits grupā vidēji palielinājies par 10,4, bet vismazākais uzlabojums ir 2. grupā – vidēji grupā tikai par 6,3 kubiem. Savukārt 3. grupā uzlabojums ir par 6,6 kubiem. Ir cieša korelācija starp vidējiem rezultātiem sākumā un beigās visās trīs grupās, un rezultāti ir statistiski ticami (sk. 4. tab.).

4. tabula. *The Box and Blocks* testa izmaiņas pirms un pēc terapijas.
The Box and Blocks test before and after treatment.

Grupa	*The Box and Blocks* sākumā ± SD	*The Box and Blocks* beigās ± SD	Korelācijas koeficients (r), statistiskā ticamība (p)
1.	31,1 ± 15,7	41,7 ± 17,6	r = 0,889; p < 0,05
2.	40,8 ± 16,6	47,1 ± 17,2	r = 0,949; p < 0,05
3.	37,2 ± 17,3	43,8 ± 16,3	r = 0,98; p < 0,05

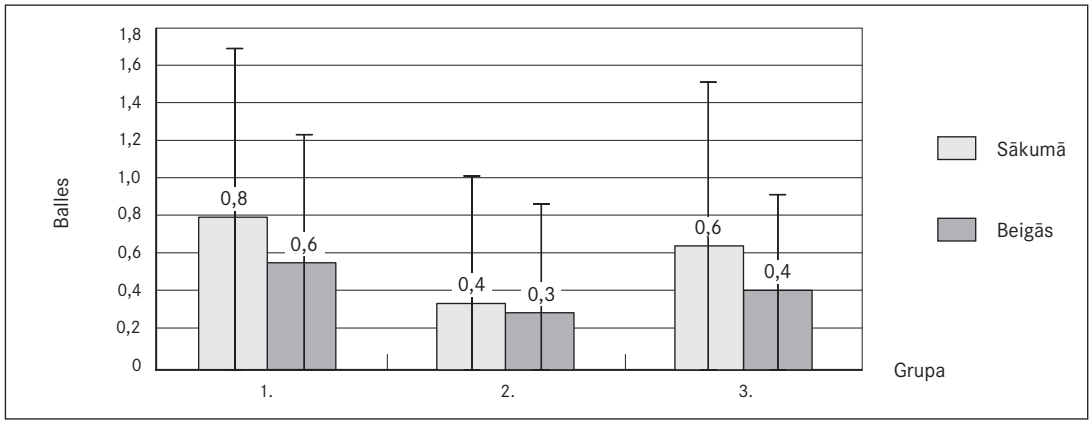
Pētījuma beigās visās grupās novēroja aktīvo kustību apjoma palielināšanos. Apskatot vidējos rādītājus, būtisku uzlabošanos novēroja 1. grupā – par 24,2 grādiem, bet vismazāk kustības apjoms ir palielinājies 2. grupā (FES netika lietota) – tikai par 8,7 grādiem, 3. grupā aktīvo kustību apjoms palielinājās par 14,3 grādiem. Ir vidēji cieša korelācija starp vidējiem rezultātiem parētiskajā rokā sākumā un beigās, un rezultāti ir statistiski ticami (sk. 5. tab.).

5. tabula. Aktīvas ekstensijas kustības apjoma izmaiņas parētiskajā plauktas pamatnes locītavā pirms un pēc terapijas.
Changes in active range of motion in wrist joint before and after treatment.

Grupa	Aktīvs kustību apjoms plaukstas pamatnes locītavā sākumā ± SD	Aktīvs kustību apjoms plaukstas pamatnes locītavā beigās ± SD	Korelācijas koeficients (r), statistiskā ticamība (p)
1.	30,9 grādi ± 16,1	55,1 ± 11,9	r = 0,425; p < 0,05
2.	40,9 grādi ± 16,0	49,6 ± 14,5	r = 0,894; p < 0,05
3.	42,1 grādi ± 17,3	56,4 ± 13,5	r = 0,623; p < 0,05

Pētījumā tika iekļauti pacienti ar spasticitāti plaukstas un pirkstu fleksoru muskuļos līdz 2 ballēm pēc Ašvorda skalas. Visās grupās novēroja spasticitātes samazināšanos: 1. grupā, kur spasticitāte vidēji bija vislielākā (0,8 ± 0,9 balles), tā samazinājās par 0,2 ballēm, 2. grupā spasticitāte bija vidēji 0,4 ± 0,7 balles un pētījuma laikā samazinājās par 0,1 balli, un 3. grupā, kur spasticitāte vidēji bija 0,6 ± 0,9 balles, tā samazinājās par 0,2 ballēm (sk. 1. att.).

1. attēls. Spasticitātes izmaiņas parētiskajā rokā rehabilitācijas laikā.
Upper extremity spasticity assessment before and after therapy.

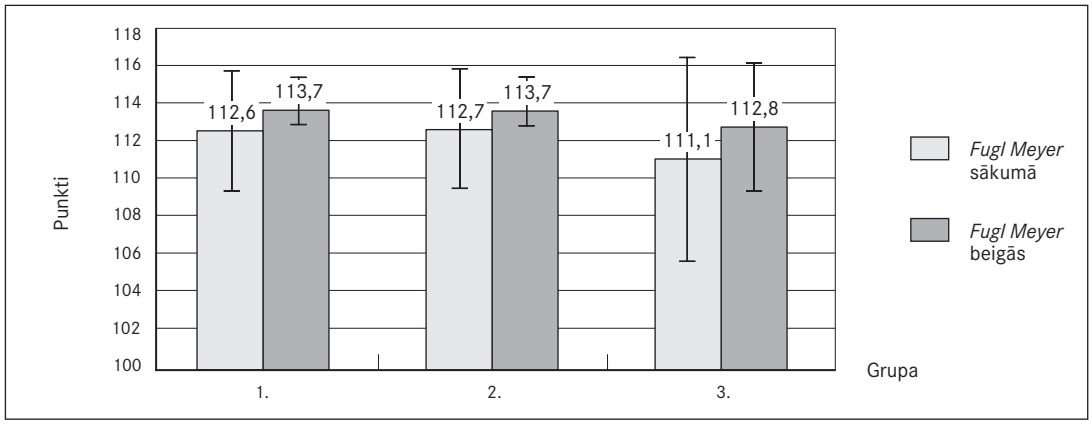


Diskusija

Funkcionāla elektrosimulācija kā papildu terapijas metode var tikt sekmīgi lietota insulta slimnieku rehabilitācijā. Uzsākot rehabilitāciju, funkcionālos traucējumus visās trīs pētījuma dalībnieku grupās var raksturot kā mērenus vai būtiskus (FIM, *Fugl-Meyer* tests). *Fugl-Meyer* testa vidējie rezultāti bija < 50% no maksimālā punktu skaita, kas atbilst būtiskiem motorās funkcijas traucējumiem [*Platz, et al.*, 2005; *Fugl-Meyer, et al.*,1975]. Rehabilitācijas beigās *Fugl-Meyer* testa vidējie rezultāti visās grupās atbilda mērenas vai minimālas funkcijas traucējumiem (punktu skaits > 50%).

Salīdzinot *Fugl-Meyer* testa rezultātus parētiskajai un veselajai ekstremitātei, parētiskajai ekstremitātei novēroja daudz zemākus motoro funkciju rezultātus nekā veselajā pusē (sk. 2. att.).

2. attēls. *Fugl-Meyer* testa izmaiņas pētījuma laikā veselajā pusē.
Fugl-Meyer test results for the unaffected extremity.



Vidējie rādītāji visās vecuma grupās insulta slimniekiem (parētiskajā pusē) ir salīdzinoši zemāki nekā vidējie rādītāji veselu cilvēku grupās [*Mathiowetz, et al.*, 1985]. Šī testa rādītāji liecina, ka pacientiem pēc insulta ir samazinātas motorās funkcijas un kustību veiklība parētiskajā rokā. Salīdzinot *The Box and blocks* rezultātus parētiskajā un veselajā pusē, var secināt, ka veselajā pusē testa rādītāji ir daudz augstāki visās grupās un veselajā pusē kustību veiklības un motoro funkciju līmenis ir daudz augstāks. Rehabilitācijas sākumā novēro būtiskas atšķirības aktīvajā kustību apjomā veselajai un parētiskajai rokai. Salīdzinot aktīvu kustību apjomu parētiskajā un veselajā ekstremitātē, veselajā ekstremitātē novēroja lielākus kustību apjoma vidējos rādītājus visās grupās.

Secinājumi

1. Funkcionālā elektrostimulācija rokas funkcijas uzlabošanā pacientiem pēc insulta agrīnas rehabilitācijas laikā ir efektīva un uzlabo motorās funkcijas plaukstas pamatnes locītavā.
2. Labāki rezultāti tiek sasniegti, ja funkcionālās elektrostimulācijas laikā pacients veic aktīvas kustības parētiskajā ekstremitātē.

Functional Electrostimulation (FES) of Muscles as a Method for Restoring Arm Motor Functions in Stroke Patients

Abstract

Background. After stroke many individuals have chronic unilateral motor dysfunction of the upper extremity with impact on daily activities. Recent advance in clinical medicine and biomedical engineering shows that FES can be useful in stroke rehabilitation in decreasing the effects of upper motor neuron syndrome.

The aim. To investigate the effectivity of FES for stroke patients with upper limb motor dysfunction.

Matherial and methods. 57 stroke patients with hemiparesis and upper-limb motor impairment of upper extremity 1–6 months after the stroke were enrolled in the study and randomly distributed in 3 groups. All participants recieved conventional stroke rehabilitation 5 days a week 1.5 hours a day for 4 weeks. Group 1 and group 3 received bipolar symmetric biphasic rectangular impulse current stimulation of wrist extensor muscles on paretic upper extremity as a part of conventional stroke rehabilitation 30 minutes daily 5 days a week for 4 weeks.

Fugl-Meyer Assessment, Modified Ashworth Scale (MAS), Functional independence measure, The Box and Blocks Test, active and passive ROM were used to assess the participants' condition.

Results. The functional independence level increased similarly in all groups. The motor functions and dexterity in the first group increased more than in other groups. The least increase of motor functions was observed in the 2nd group, to which FES was not applied. All results are demonstred as means with standart deviation (SD). All results are statistically credible ($p < 0.05$) and firmly correlate.

Conclusions. FES of muscles combined with conventional physiotheraphy programme is effective and enhances upper-extremity motor recovery and motor functioning in stroke patients. Better results are achieved when patients do active movement in paretic upper extremity during the FES procedure.

Keywords: stroke, functional electrostimulation, physiotherapy, upper extremity.

Literatūra

1. Andlin-Sobocki P., Jonson B., Wittchen H.-U., Olesen J. Cost of disorders of the Brain in Europe // Eur J Neurol, 2005; 12(suppl.1): 1–27.
2. Cauraugh J., Lihgt K., Sangbum K. Chronic motor dysfunction after stroke. Recovering wrist and finger extension by electromyography-triggered neuromuscular stimulation // Stroke, 2000; 31: 1360–1364.
3. Cuccurullo J. S. Physical medicine and rehabilitation. – Board review, 2004.
4. Dodds T. A., Matrin D. P., Stolov W. C., Deyo R. A. A validation of the Functional Independence Measurement and its performance among rehabilitation inpatients // Arcs Phys Med Rehabil, 1993; 74(5): 531–536.
5. Darcy A. U., Gordon U. B., Rolando T. L. Neurological rehabilitation. – 5th ed. – 2007; 31: 1005–1031.
6. Fugl-Meyer A. R., Jaasko L., Leyman I., et al. The post-stroke hemiplegic patient. I: A method for evaluation of physical performance // Scand J Rehabil Med, 1975; 7: 13–31.
7. Folstein M., Folstein S., McHugh P. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psych Res, 1975; 12: 189–198.
8. Gūtenbruners K., Glēzeners Z. Z. Rehabilitācija, fizikālā medicīna un dabas dziedniecība. – Nacionālais apgāds, 2008. – 62.–67. lpp.
9. Glanz M., Klawansky S., Stason W., et al. Functional electrostimulation in post-stroke rehabilitation: a meta-analysis of the randomized controlled trials // Arch Phys Med Rehabil, 1996; 77: 549–553.
10. Granger C. V., Mann V. C., Ottenbacker K. J., et al. Functional measures of geriatric subjects in the community // Top Geriatr Rehabil, 1994; 10: 7–21.
11. Hardie K., Henkey K., Jamrozik K., et al. Ten-year survival after first ever stroke in the Perth community stroke study // Stroke, 2003; 34: 1842–1846.
12. Liberson W. T., Holmquest H. J., Scot D., et al. Functional electrotherapy: stimulation of the peroneal nerve synchronized with the swing phase of gait of hemiplegic patient // Arch Phys Med Rehabil, 1961; 42: 101–105.
13. Mathiowetz V., Volland G., Kashman N., Weber K. Adult norms for the Box and Blocks Test of manual dexterity // Am J Occup Ther, June 1985; 39(6): 386–391.
14. Norkin C. C., White J. D. Measurement of joint motion: a guide to goniometry. – 2nd ed. – Philadelphia, 1995. – Pp. 3–10.
15. Nakayama H., Jorgensen H. S., Raaschore H. O., Olsen T. S. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen stroke study // Arch Phys Med Rehabil, 1994; 75: 394–398.
16. Platz T., Wijck van F., Pinkowski C., Johnson G. R. ARM – Arm rehabilitation measurement. 2005. – Pp. 1–20.
17. Radomski M., Catherine A. Trombly Latham. Occupational therapy for physical dysfunction. – 6th ed. – Wolter Kluwer, 2008. – Pp. 1008–1019.
18. Randall L. Braddom. Physical medicine and rehabilitation. –3rd ed. – 2007. –22: 479–491; 51: 1175–1191.
19. Shu-Shuan Hsu, Ming Hsia Hu, Yen-Ho Wang. Dose response of functional electrical stimulation on upper extremity function in stroke patients // Arch Phys Med Rehabil, 2002; 83(11): 1514–1523.
20. Vitenzon A. S., Mironov E. M., Petrushanskaya K. A. Functional electrostimulation of muscles as a method for restoring motor functions // Neuroscience and Behavioral Physiology, 2005; 7: 709–714.
21. Vetra A., Keris V., Mihejeva I., et al. Neurological rehabilitation. Botulinum toxin in the lower limbs in cerebral palsy: Experience in Latvia. Proceedings of the 3rd World Congress. – Venice (Italy), April 2–6, 2002. – Pp. 69–73.

Kaulaudu biomehānisko īpašību izmaiņas mioskeletālās sistēmas slodzes apstākļos pacientiem pēc insulta

Dace Stirāne, Anita Vētra

Rīgas Stradiņa universitāte, Rehabilitācijas katedra, Latvija
Nacionālais rehabilitācijas centrs "Vaivari", Latvija

Kopsavilkums

Insulta radītie neiroloģiskie bojājumi rada virkni funkcionālu traucējumu un ierobežo personas ikdienas aktivitātes. Ilgstoša piespiedu imobilitāte var būt iemesls muskuļu atrofijai un kaulaudu biomehānisko īpašību izmaiņām. Pierādīts, ka mehānisks kaulaudu slogojums (fizisku aktivitāšu laikā) uzlabo kaulaudu biomehāniskās īpašības un palielina to izturību.

Darba mērķis. Izpētīt ultraskaņas izplatīšanās ātruma izmaiņas kaulaudos pacientiem 1–6 mēnešus pēc insulta stacionāras intensīvas rehabilitācijas laikā.

Materiāls un metodes. Pētījumā piedalījās 30 pacienti 1–6 mēnešus pēc insulta ar hemiparēzēm un ierobežotām apakšējās ekstremitātes funkcionālajām spējām. Dalībnieku novērtēšanai rehabilitācijas sākumā un beigās tika izmantoti šādi pētījuma instrumenti: *Fugl-Meyer* motorās funkcijas novērtēšanas mērījums apakšējai ekstremitātei (*Fugl-Meyer Motor Assesment*), Hausera pārvietošanās indekss (*Hauser Ambulation Index*), dozētas soļošanas tests (*TWT – Timed Walking Test*), kā arī ultrasonometrija abu apakšējo ekstremitāšu lielā liela kaula kaulaudu akustisko īpašību novērtēšanai katru dienu trīs reizes dienā rehabilitācijas kursa laikā.

Rezultāti un secinājumi. Novēro ciešu sakarību starp ultraskaņas izplatīšanās ātrumu kaulaudos gan parētiskajā, gan parēzes neskartajā ekstremitātē un pētījuma dalībnieku vecumu, kā arī motorajām funkcionālajām spējām. Ultraskaņas izplatīšanās ātrums pētījuma dalībnieku kaulaudos piespiedu imobilitātes apstākļos samazinājās gan parētiskajā, gan parēzes neskartajā ekstremitātē (mazāk nekā parētiskajā). Kaulaudu biomehānisko īpašību atjaunošanās pēc piespiedu imobilizācijas ir labāka, ja ātrāk uzsāk kaula vertikālo slogošanu un muskuļu darbības atjaunošanu.

Atslēgvārdi: rehabilitācija, insults, fiziskās aktivitātes, kaulaudu biomehāniskā adaptācija.

Ievads

Insultu uzskata par vienu no biežākajiem paliekošas nespējas un invaliditātes cēloņiem [*Asplund*, 1993]. Insulta radītie neiroloģiskie bojājumi rada funkcionālus traucējumus un ierobežo personas ikdienas aktivitātes. Pirmajās nedēļās pēc insulta 63% pacientu parēzes, līdzsvara, kustību koordinācijas un citu traucējumu dēļ nespēj pārvietoties vai arī to dara ar citas personas palīdzību. Trīs mēnešus pēc insulta 29% pacientu joprojām ir pārvietošanās grūtības un gaitas traucējumi [*Jorgensen*, 1995]. 78–85% insulta slimnieku atgūst pārvietošanas spējas ar vai bez pārvietošanās palīgierīcēm [*Brenda*, 2006; *Martin*, 2007; *Zorovitz*, 2004].

Kustību ierobežojumi pacientiem pēc insulta ir viens no galvenajiem iemesliem muskuļu atrofijai un kaulaudu masas samazinājumam. Pierādīts, ka funkcionāli ierobežotajās ķermeņa daļās salīdzinoši ātri rodas osteoporoze ar izmainītu kaulaudu strukturālo organizāciju un kaulaudu biomehānisko īpašību un mehāniskās stiprības samazināšanos. Kaulaudu blīvuma izmaiņas galvenokārt izskaidro ar kaulu mehāniskā slogojuma samazināšanos vai izslēgšanu, un tās ir specifiskas katram skeleta rajonam, kā arī atkarīgas no kustību ierobežojuma pakāpes, ilguma un arī no organisma vispārējā veselības stāvokļa, ķermeņa masas indeksa, iepriekšējām slimībām, dzīvesveida, ēšanas paradumiem u. tml. [*Del Puente*, 1996].

Pacientiem ar hemiplēģiju lielākas izmaiņas kaulaudu blīvumā pierādītas augšējās ekstremitātēs, salīdzinot ar apakšējām. To varētu izskaidrot ar parētiskās pēdas noslogošanu stāvot un ejot [*Iversen*, 1989; *Hamdy*, 1995]. Pētījumos noskaidrots, ka pacientiem pēc insulta kaulaudu blīvums visvairāk samazinās lielā liela kaula proksimālajā galā (gada laikā par 17,4%) un gūžas kaula proksimālajā galā (par 12,2%) [*Ramnemark*, 1999].

Insulta slimnieku kaulaudu biomehānisko īpašību izmaiņas un mehāniskās stiprības samazināšanās būtiski palielina kaulu lūzumu riska pakāpi. Lūzumi, kas rodas pēc insulta, visbiežāk lokalizējas gūžas kaula proksimālajā galā, lielā liela kaula proksimālajā galā un spieķa kaula proksimālajā galā, it sevišķi parētiskajā pusē [*Ramnemark*, 1998]. Lūzumus pēc hemiplēģijas izraisa divi galvenie faktori: paaugstināta kritiena iespēja un progresējošas kaulaudu biomehānisko īpašību izmaiņas pirmā gada laikā pēc saslimšanas ar insultu [*Nyberg*, 1995].

Kaula minerālvielu blīvuma izmaiņas ietekmē arī citi apstākļi – vecums, dzimums, laiks, kas pagājis no saslimšanas brīža, muskuļu spēks un muskuļu attīstība pirms insulta, kā arī rehabilitācijas procesa intensitātes pakāpe [*Ramnemark*, 1998; *Liu*, 1999].

Ultraskaņas izplatīšanās ātruma mērījumi kaulaudos, kas atspoguļo kaula akustisko neviendabību, uzskatāmi raksturo kaula biomehāniskās īpašības. Tādējādi, izmantojot ultrasonometriju (ultrasonovelosimetriju), var spriest par mioskeletālās sistēmas biomehāniskajām īpašībām patoloģiskas pārbūves apstākļos [*Ramnemark*, 1998].

Veicot ultraskaņas izplatīšanās ātruma mērījumus kaulaudos, ir pierādīts, ka lielajā liela kaulā ultraskaņas izplatīšanās ātrums spēj mainīties pat 10 minūšu laikā, tam ir ritmisks raksturs diennakts laikā [*Jansons*, 1990].

Ultraskaņas izplatīšanās ātrumu kaulā iespaido asinsplūsmas izmaiņas, piemēram, žņauga uzlikšana ekstremitātei uz 10 minūtēm. Tik īsā laika periodā kaulaudu blīvuma izmaiņas netiek novērotas [*Mertens*, 1988].

Ir veikti pētījumi par kaulaudu mehāniskā slogojuma (fizisku aktivitāšu laikā) nozīmi kaulaudu biomehānisko īpašību uzlabošanā [*Ramnemark*, 1998]. Labi attīstīta ķermeņa muskulatūra un agrīna ekstremitāšu kaulu slogošana ir galvenais kaulaudu veidošanās un formēšanās faktors. Ir arī noskaidrots, ka vertikāls kaulu slogojums būtiski ierobežo demineralizācijas procesus [*Iversen*, 1989; *Hamdy*, 1995].

Pacientiem pēc saslimšanas ar insultu hemiparēzes radīto kustību traucējumu dēļ novēro izmainītu kustību stereotipu pamatkustību veikšanas laikā, kam pamatā ir nevienmērīgs ķermeņa svara sadalījums lokomociju laikā. Izmantojot ultrasonovelosimetriju kaulaudu biomehānisko īpašību novērēšanā, jāņem vērā, ka indivīda kustību stereotips veido kaula ultraskaņas ātruma topogrāfiskā sadalījuma struktūru [*Del Puente*, 1996]. Tādējādi ultraskaņas izplatīšanās ātruma mērījumi ļauj noteikt kaula maksimālā slogojuma (sprieguma) zonas, kas radušās, atkārtojot kustības, un tas savukārt ļauj novērtēt kaula adaptācijas līmeni dažādām slodzēm [*Mertens*, 1986].

Darba mērķis

Izpētīt ultraskaņas izplatīšanās ātruma izmaiņas kaulaudos pacientiem 1–6 mēnešus pēc insulta stacionāras intensīvas rehabilitācijas laikā.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika iekļautas personas pēc pirmreizēja išēmiska vai hemorāģiska insulta (diagnosticēts ar datortomogrāfijas vai magnētiskās rezonanses izmeklējumu) ar labās vai kreisās puses hemiparēzi, kas pētījuma veikšanas laikā ārstējās Nacionālā rehabilitācijas centra "Vaivari" Neirorehabilitācijas nodaļā un atbilda šādiem iekļaušanas kritērijiem:

- < 75 gadus veci;
- rehabilitācija uzsākta ne vēlāk kā 6 mēnešus pēc saslimšanas ar insultu un paredzamais ārstēšanās ilgums nav mazāks par 21 dienu;
- bez izteiktiem kognitīvajiem traucējumiem un ar spēju adekvāti sadarboties ar rehabilitācijas komandu (Mini mentālā stāvokļa izmeklēšanas testa (*MMSE*) rezultāti – 18–30 punkti));
- pirms saslimšanas bijuši funkcionāli neatkarīgi, nav bijuši mobilitātes, motoro iemaņu un gaitas traucējumi;
- ir mobilitātes un motoro iemaņu traucējumi, kas radušies saslimšanas rezultātā un ietekmē pārvietošanās spējas (Hausera pārvietošanās indekss (*Hauser Ambulation Index*) 2–6 punkti – spēj noiet 8 m ar vai bez pārvietošanās palīgierīces);
- nav bijuši iepriekšēji osteoporotiski lūzumi vai ilgstoša glikokortikosteroīdu lietošana;
- ar normāliem ēšanas paradumiem, nav lietojuši pretosteoporozes terapiju – papildu kalcija preparātus un D vitamīnu.

Trīs nedēļu ilgas stacionāras rehabilitācijas laikā pētījuma dalībnieki tika iesaistīti konvencionālā rehabilitācijas programmā ar dažāda veida mioskeletālās sistēmas slogošanu vidēji vienu stundu dienā (minim. 0,5 stundas, maks. 1,5 stundas), piecas dienas nedēļā.

Pētījuma dalībnieki tika novērtēti, uzsākot rehabilitāciju, un rehabilitācijas beigās ar *Fugl-Meyer* motorās funkcijas novērtēšanas mērījumu apakšējām ekstremitātēm, Hausera pārvietošanās indeksu un dozētas soļošanas testu.

Ultrasonovelosimetrijas metodi izmanto apakšējo ekstremitāšu lielo liela kaulu diafīzes vidusdaļas akustisko īpašību noteikšanai ar ultraskaņas osteodensitometru (*Sunlight Omnisense 8000S*), kas ir neinvazīva ierīce skaņas izplatīšanās ātruma mērīšanai kaulos. Ņemot vērā kaulu ģeometrijas lielās individuālās īpatnības, ultraskaņas izplatīšanās ātrumu (m/s) nosaka paralēli kaula gareniskajai asij noteiktā vietā – lielā liela kaula anatomiskajā vidusdaļā. Kaulaudu akustisko īpašību novērtēšana visiem pētījuma dalībniekiem tika veikta trīs reizes dienā (no rīta pirms jebkādām fiziskām aktivitātēm, dienas vidū un dienas beigās) katru dienu visa rehabilitācijas kursa laikā.

Divu grupu mērījumu aritmētisko lielumu atšķirības ticamība novērtēta ar Stjūdenta t-testu un hī kvadrāta testu. Nozīmības līmenis noteikts $p < 0,05$. Sakarību noteikšanai starp dažādu mērījumu kopām un pašās mērījumu kopās izmantotas regresijas analīzes metodes.

Rezultāti

Pētījumā tika iesaistītas 30 personas (14 vīrieši un 16 sievietes) ar hemiparēzi pēc akūtiem smadzeņu asinsrites traucējumiem vecumā no 35 līdz 75 gadiem (vidējais vecums – 59,2 ± 12,6 gadi). Līdz rehabilitācijas uzsākšanai visi pacienti bija ārstējušies kādā slimnīcā, visbiežāk neiroloģijas vai neiroķirurģijas nodaļā. No 30 pētījuma dalībniekiem 16 pacienti rehabilitācijas laikā lietoja kvadripodu vai spieķi kā pārvietošanās palīgierīci, 6 pacienti gaitas laikā izmantoja funkcionālu pēdas apakšstilba ortozi parētiskajai kājai. Atbilstoši vispārpieņemtajai praksei pētāmos pacientus sadalīja grupās:

I grupa – pacienti, kas uzsākuši rehabilitāciju līdz 3 mēnešiem pēc saslimšanas;

II grupa – pacienti, kas uzsākuši rehabilitāciju 3–6 mēnešus pēc saslimšanas.

Abas grupas var raksturot kā homogēnas un savstarpēji salīdzināmas pēc dalībnieku vecuma, dzimuma, smadzeņu bojājuma veida un lokalizācijas, saslimšanas laika, blakusslimībām un pārvietošanās spējām rehabilitācijas sākumā. Pētījumā iekļauto pacientu raksturojums atspoguļots 1. tabulā.

1. tabula. Pētījumā iekļauto pacientu raksturojums.
Demographic characteristics of study participants.

Parametri	Visi pētījuma dalībnieki (n = 30)	I grupa, rehabilitācija uzsākta 1–3 mēnešus pēc saslimšanas (n = 14)	II grupa, rehabilitācija uzsākta 4–6 mēnešus pēc saslimšanas (n = 16)	p, t, χ^2
Vīrieši Sievietes	14 (46,7%) 16 (53,3%)	7 (50,0%) 7 (50,0%)	7 (43,8%) 9 (56,2%)	p = 0,639
Vidējais vecums (gadi) ± standartdeviācija	59,2 ± 12,6 (minim. 35, maks. 75)	58,3 ± 12,9 (minim. 35, maks. 74)	59,9 ± 12,6 (minim. 36, maks. 75)	t = 0,624 p = 0,516
Išēmisks insults Hemorāģisks insults	23 (76,7%) 7 (23,3%)	11 (78,5%) 3 (21,5%)	12 (75,0%) 4 (25,0%)	p = 0,334
Labās puses hemiparēze Kreisās puses hemiparēze	12 (40,0%) 18 (60,0%)	6 (42,9%) 8 (57,1%)	6 (37,5%) 10 (63,5%)	p = 0,409 χ^2 = 0,652
Laiks pēc saslimšanas (mēn.)	3,7 ± 1,7 (minim. 1, maks. 6)	2,0 ± 0,9 (minim. 1, maks. 3)	5,1 ± 0,8 (minim. 4, maks. 6)	
Ķermeņa masas indekss	25,9 ± 3,3 (minim. 20,2, maks. 33,2)	26,3 ± 3,4 (minim. 20,2, maks. 33,2)	25,7 ± 3,2 (minim. 21,1, maks. 30,2)	t = 0,524 p = 0,349
Mini mentālā stāvokļa noteikšanas tests	23,7 ± 3,4 (minim. 18, maks. 30)	23,4 ± 3,1 (minim. 18, maks. 29)	24,0 ± 3,7 (minim. 18, maks. 30)	p = 0,931
Blakusslimības: • hipertensija • 2. tipa cukura diabēts • vecs miokarda infarkts • hroniskas sirds mazspējas II funkcionālā klase • koronārā sirds slimība • dislipidēmija	 23 (76,7%) 7 (23,3%) 4 (13,3%) 11 (36,6%) 12 (40,0%) 2 (6,7%)	 11 (78,5%) 3 (21,4%) 2 (14,2%) 5 (35,7%) 6 (42,9%) 1 (7,1%)	 12 (75,0%) 4 (25,0%) 2 (12,5%) 6 (37,5%) 6 (37,5%) 1 (6,25%)	 p = 0,629 p = 0,721 p = 0,645 p = 0,551 p = 0,609 p = 0,559
Hausera pārvietošanās indekss	4,6 ± 1,5 (minim. 2, maks. 6)	4,5 ± 1,6 (minim. 2, maks. 6)	4,8 ± 1,2 (minim. 2, maks. 6)	p = 0,429
Fugl-Meyer motorās funkcijas novērtējums apakšējai ekstremitātei (maks. = 100)	87 ± 8 (minim. 63, maks. 98)	84 ± 6 (minim. 63, maks. 94)	88 ± 9 (minim. 68, maks. 98)	p = 0,287
Patstāvīgi spēj pārvietoties: • tikai istabā (20 m dienā) • iekštelpās un pa kāpnēm • telpās un ārpus telpām	 16 (53,3%) 8 (26,7%) 6 (20,0%)	 8 (57,2%) 4 (28,6%) 2 (14,2%)	 8 (50,0%) 4 (25,0%) 4 (25,0%)	 p = 0,345 p = 0,607 p = 0,076

Izvērtējot ultraskaņas izplatīšanās ātrumu pētījuma dalībnieku parētiskās un veselās ķermeņa puses lielajā liela kaulā, tika meklētas sakarības starp ultraskaņas izplatīšanās ātrumu kaulaudos un pētījuma dalībnieku demogrāfiskajiem rādītājiem, gaitu un pārvietošanās spēju raksturojošiem parametriem (sk. 2. un 3. tab.). Šīs sakarības tika analizētas, ņemot vērā pacientu sadalījumu pa grupām

gan pēc laika perioda no saslimšanas brīža (1–3 mēneši un 4–6 mēneši), gan pēc pētījuma dalībnieku pārvietošanās spējām.

Netika atrasta cieša korelācija starp ultraskaņas izplatīšanās ātrumu parētiskās un veselās ķermeņa puses lielajā liela kaulā un pētījuma dalībnieku ķermeņa masas indeksu, gaitas ātrumu un soļu garumu ne pētījuma dalībnieku grupā, kas uzsāka rehabilitāciju ne vēlāk kā 3 mēnešu pēc saslimšanas, ne arī pētījuma dalībnieku grupā, kas uzsāka rehabilitāciju 4–6 mēnešus pēc saslimšanas.

2. tabula. Sakarība starp ultraskaņas izplatīšanās ātrumu lielajā liela kaulā un pētījuma dalībnieku demogrāfiskajiem rādītājiem, gaitu un pārvietošanās spēju raksturojošiem parametriem pacientiem, kas uzsāk rehabilitāciju 1–3 mēnešus pēc saslimšanas ar insultu. Nozīmības līmenis noteikts $p < 0,05$.

Correlation coefficients for demographic and gait-related parameters versus ultrasound velocity in tibia in patients who initiate rehabilitation 1–3 months after stroke. Parameters in bold indicate significant correlations ($p < 0.05$).

Parametri	**Ultraskaņas izplatīšanās ātruma lielajā liela kaulā korelāciju koeficienti (r) un būtiskuma līmeņi (p)**			
	Parētiskā ekstremitāte		**Veselā ekstremitāte**	
	r	**p**	**r**	**p**
Vecums (gadi)	0,350	0,048	0,194	0,037
Ķermeņa masas indekss (kg/m²)	0,060	0,739	0,067	0,712
Fugl-Meyer apakšējai ekstremitātei	0,333	0,058	0,393	0,024
Gaitas ātrums (m/s)	0,178	0,321	0,191	0,287
Soļu garums (m)	0,182	0,311	0,229	0,227
Pārvietošanās pa istabu (20 m dienā)	0,060	0,739	0,067	0,712
Pārvietošanās iekštelpās un kāpnēs	0,376	0,031	0,253	0,156
Pārvietošanās telpās un ārpus telpām	0,399	0,022	0,399	0,022

3. tabula. Sakarība starp ultraskaņas izplatīšanās ātrumu lielajā liela kaulā un pētījuma dalībnieku demogrāfiskajiem rādītājiem, gaitu un pārvietošanās spēju raksturojošiem parametriem pacientiem, kas uzsāk rehabilitāciju 4–6 mēnešus pēc saslimšanas ar insultu. Nozīmības līmenis noteikts $p < 0,05$.

Correlation coefficients for demographic and gait-related parameters versus ultrasound velocity in tibia in patients who initiated rehabilitation 4–6 month after stroke. Parameters in bold indicate significant correlations ($p < 0.05$).

Parametri	**Ultraskaņas izplatīšanās ātruma lielajā liela kaulā korelāciju koeficienti (r) un būtiskuma līmeņi (p)**			
	Parētiskā ekstremitāte		**Veselā ekstremitāte**	
	r	**p**	**r**	**p**
Vecums (gadi)	0,348	0,034	0,245	0,037
Ķermeņa masas indekss (kg/m²)	0,058	0,759	0,062	0,679
Fugl-Meyer apakšējai ekstremitātei	0,333	0,031	0,393	0,024
Pārvietošanās iekštelpās un kāpnēs	0,343	0,029	0,253	0,156
Gaitas ātrums (m/s)	0,178	0,298	0,203	0,340
Soļu garums (m)	0,231	0,267	0,221	0,298
Pārvietošanās istabā (20 m dienā)	0,060	0,739	0,067	0,712
Pārvietošanās telpās un ārpus telpām	0,370	0,019	0,289	0,025

Tika atrasta cieša sakarība starp ultraskaņas izplatīšanās ātrumu un veselās ekstremitātes *Fugl-Meyer* motorās funkcijas novērtēšanas mērījuma rezultātiem abām pētījuma dalībnieku grupām, kā arī starp ultraskaņas izplatīšanās ātrumu un apakšējās parētiskās ekstremitātes motorās funkcijas novērtējumu pētījuma dalībniekiem, kas uzsāka rehabilitāciju 4–6 mēnešus pēc saslimšanas. Izvērtējot pētījuma dalībnieku pārvietošanās spējas, tika atrasta sakarība, ka lielāks ultraskaņas izplatīšanās ātrums gan parētiskās, gan veselās ekstremitātes lielajā liela kaulā ir tiem pētījuma dalībniekiem, kas pētījuma veikšanas laikā pārvietojas ne tikai pa savu istabu, bet ārpus tās.

Vidējie ultraskaņas izplatīšanās ātruma mērījuma rezultāti pētījuma dalībnieku lielajā liela kaulā un attiecīgi T-rādītāju vidējie rādītāji ir atspoguļoti 4. tabulā. Ultraskaņas izplatīšanās ātruma mērījumu rezultātu atbilstība normālajam varbūtību sadalījumam tika izvērtēta ar Kolmogorova-Smirnova testu, un tika gūta pārliecība, ka dati atbilst normālajam varbūtību sadalījumam statistiski ticami būtiskuma (nozīmības) līmenī $p = 0,05$.

Salīdzinot mērījumu rezultātus pētījuma dalībnieku parētiskajā un veselajā ķermeņa pusē, pēc pāru izlašu t-testa, lielā liela kaula ultraskaņas izplatīšanās ātruma mērījuma rezultātiem un T-rādītāju vidējām vērtībām, uzsākot rehabilitāciju, abām pētījuma dalībnieku grupām ir statistiski ticama atšķirība ($p < 0,05$).

Ultraskaņas izplatīšanās ātruma mērījumu un T-rādītāju rezultātu vidējo vērtību statistiski ticamu atšķirību ($p < 0,05$) pētījuma dalībnieku parētiskās un veselās ķermeņa puses lielajā liela kaulā pēc 3 nedēļu ilgas rehabilitācijas novēroja pētījuma dalībnieku grupai, kas bija uzsākuši rehabilitāciju 4–6 mēnešus pēc saslimšanas ar insultu.

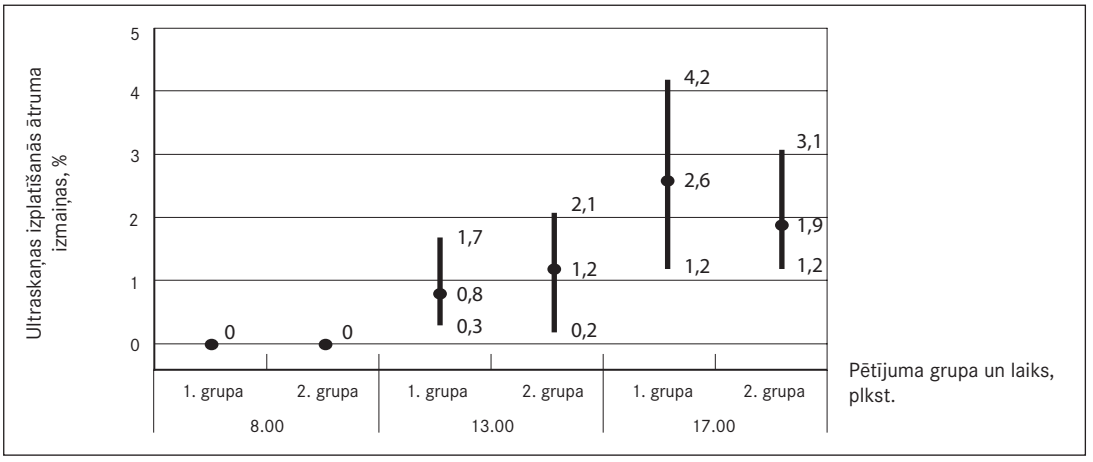
4. tabula. Ultraskaņas izplatīšanās ātrums un T-rādītāji lielajā liela kaulā pētījuma dalībniekiem rehabilitācijas laikā. Nozīmības līmenis noteikts $p < 0,05$.

Values of ultrasound velocity and T-score in study participants. Parameters in bold indicate significant side-to-side differences ($p < 0.05$).

Ultraskaņas (US) izplatīšanās ātrums lielā liela kaulā		**I grupa – uzsāka rehabilitāciju 1–3 mēnešus pēc saslimšanas (n = 14)**			**II grupa – uzsāka rehabilitāciju 4–6 mēnešus pēc saslimšanas (n = 16)**		
		Parētiskā	**Veselā**	**p**	**Parētiskā**	**Veselā**	**p**
Rehabilitācijas sākumā	US ātrums (m/s)	3887 ± 104	4063 ± 118	0,039	3795 ± 121	4008 ± 105	0,041
	T-rādītājs	–2,7 ± 1,0 minim. –3,9 maks. 0,5	–1,6 ± 0,5 minim. –2,9 maks. 0,5	0,032	–2,4 ± 1,1 minim. -4,1 maks. 0,7	–1,6 ± 0,9 minim. –3,1 maks. 0,2	0,017
Rehabilitācijas beigās	US ātrums (m/s)	3999 ± 109	4098 ± 113	0,075	3895 ± 98	4101 ± 113	0,049
	T-rādītājs	–2,5 ± 1,2 minim. –3,1 maks. 0,5	–1,5 ± 0,7 minim. –2,5 maks. 0,7	0,062	–2,3 ± 1,0 minim. –3,9 maks. 0,9	–1,3 ± 0,7 minim. –2,6 maks. 0,5	0,041

Veicot ultraskaņas izplatīšanās ātruma mērījumus pētījuma dalībnieku parētiskās un veselās ķermeņa puses lielajā liela kaulā dažādos diennakts laikos, konstatēja ultraskaņas izplatīšanās ātruma vidējo rādītāju izmaiņas diennakts laikā (sk. 1. att.). Pētījuma dalībnieku ultraskaņas izplatīšanās ātruma izmaiņas parētiskās ķermeņa puses lielajā liela kaulā, salīdzinot no rīta veikto mērījumu rezultātus un vakarā veikto mērījumu rezultātus, bija robežās no 1,2 līdz 4,2%. Pētījuma dalībniekiem, kas uzsāka rehabilitāciju 1–3 mēnešus pēc saslimšanas ar insultu, ultraskaņas izplatīšanās ātruma vidējo rādītāju izmaiņas dienas laikā statistiski ticami atšķīrās ($p = 0,039$). Arī pētījuma dalībnieku grupai, kas uzsāka rehabilitāciju 4–6 mēnešus pēc saslimšanas, novēroja vidējo rādītāju izmaiņas dienas laikā, tomēr šīs izmaiņas nebija statistiski ticamas ($p = 0,334$).

1. attēls. Ultraskaņas izplatīšanās ātruma mērījumu vidējo izmaiņu atšķirības pētījuma dalībnieku grupām.
Values of mean ultrasound velocity differences during variouus times of the day in study participant groups.



Diskusija

Ultraskaņas izplatīšanās ātrums kaulaudos ir viens no kaulaudu funkcionālās adaptācijas īpašību raksturojošiem parametriem [*Liu M.*, 1999; *Iwamoto* J., 1999]. Līdzīgi kā citu autoru veiktajos pētījumos, apkopojot šajā pētījumā gūtos rezultātus, tika konstatētas kaulaudu akustisko īpašību un funkcionālās adaptācijas atšķirības pētījuma dalībnieku parētiskās un veselās ekstremitātes lielajā liela kaulā [*Bachrach*, 2005; *Del Puente*, 1996; *Takamoto*, 1995; *Ramnemark*, 1999].

Tika atrasta sakarība starp ultraskaņas izplatīšanās ātrumu parētiskās un veselās ekstremitātes kaulaudos un pētījuma dalībnieku vecumu, kā arī ar apakšējās ekstremitātes motorās funkcijas spējām (*Fugl-Meyer* motorās novērtēšanas mērījums) gan 1–3 mēnešus, gan 4–6 mēnešus pēc saslimšanas ar insultu. Tas liecina, ka piespiedu imobilizācijas laikā kaulaudu biomehānisko īpašību pārmaiņu norisē nozīme ir ne tikai vecumam un dzimumam, bet arī parētisko ekstremitāšu mobilitātes un motorajām spējām. Citi autori papildus šim atzīmē, ka nozīme ir ne tikai pacientu aktivitātes iespējām, bet arī skeleta slogošanas īpatnībām dzīves laikā [*Bachrach*, 2005].

Pētījuma dalībnieku parēzes neskartās ķermeņa puses kaulu akustisko īpašību izmaiņas pacientiem pēc piespiedu imobilizācijas izpaužas diezgan lielā mērā, bet ne tik ievērojami kā parētiskajā ķermeņa pusē. Funkcionāli izmantojot un slogojot apakšējās ekstremitātes, parēzes neskartās ķermeņa puses kauli ātrāk atgūst labas biomehāniskās adaptācijas pazīmes, par ko liecina kaulu akustisko īpašību uzlabošanās [*Bachrach*, 2005; *Del Puente*, 1996].

Salīdzinot ultraskaņas izplatīšanās ātruma izmaiņas pēc trīs nedēļas ilgas rehabilitācijas, mērījumu vidējo rādītāju atšķirības parētiskās ekstremitātes lielajā liela kaulā nozīmīgas un statistiski ticamas saglabājās tiem pētījuma dalībniekiem, kas bija uzsākuši rehabilitāciju 4–6 mēnešus pēc saslimšanas ar insultu, kā arī pētījuma dalībniekiem, kuru motoro spēju līmenis un līdz ar to gaitu raksturojošie parametri bija salīdzinoši sliktāki.

Ultraskaņas izplatīšanās ātruma atšķirības parētiskajā un veselajā lielajā liela kaulā pēc trīs nedēļu ilgas rehabilitācijas pacientiem, kas uzsāka rehabilitāciju 1–3 mēnešus pēc saslimšanas, bija niecīgas un statistiski nenozīmīgas, salīdzinot mērījumu vidējiem rezultātiem pētījuma grupai, kas uzsāka rehabilitāciju 4–6 mēnešus pēc saslimšanas. Tas liecina par labām kaula biomehāniskās struktūras izmaiņām, pēc iespējas agrīnāk uzsākot statisku slodzi un gaitas apmācību insulta slimniekiem.

Literatūras avotos ir pieminēts kaulu adaptācijas process – starpšūnu šķidruma daudzuma palielināšanās kaulaudos mehāniska slogojuma rezultātā, līdz ar to kaulaudu iekšējā spriedze veicina kaula

lokālās mineralizācijas izmaiņas [*Martin*, 2007]. Tādējādi var izskaidrot ultraskaņas izplatīšanās ātruma izmaiņas pētījuma dalībnieku parētiskās ekstremitātes lielajā liela kaulā, kur novēroja mērījuma vidējo rādītāju palielināšanos par 1,2–4,2% dienas laikā un šo mērījumu vidējo rādītāju relatīvu samazināšanos, salīdzinot mērījumu rezultātus vakarā un nākamajā rītā.

Pētnieki ir atklājuši, ka, stāvot un pārvietojoties maziem soļiem un lēnā tempā, lieces un vērpes spēki uz kaulu ir minimāli, kauls tiek noslogots tikai gareniskā virzienā, kas nav pietiekami kaula adaptācijas procesu aktivizēšanai. Kaula slogojumu horizontālā virzienā nodrošina aktīvs muskuļu darbs [*Perry*, 1995]. Tādējādi, prognozējot kaulu biomehānisko adaptācijas procesu atjaunošanos pēc piespiedu imobilizācijas, nozīmīga ir pēc iespējas ātrāka vertikāla kaulu slogojuma un aktīvas muskuļu darbības atjaunošana [*Turner*, 1998; *Currey*, 2003].

Secinājumi

1. Ultraskaņas izplatīšanās ātrums kaulaudos gan parētiskajā, gan parēzes neskartajā ekstremitātē ir atkarīgs no indivīda vecuma.
2. Ultraskaņas izplatīšanās ātrums kaulaudos gan parētiskajā, gan parēzes neskartajā ekstremitātē ir atkarīgs no personas motorajām funkcionālajām spējām.
3. Ultraskaņas izplatīšanās ātrums kaulaudos piespiedu imobilitātes apstākļos samazinās gan parētiskajā, gan parēzes neskartajā ekstremitātē (mazāk nekā parētiskajā).
4. Kaulaudu biomehānisko īpašību atjaunošanās pēc piespiedu imobilizācijas ir labāka, ja ātrāk tiek uzsākta kaula vertikālā slogošana un muskuļu darbības atjaunošana.

Bone Biomechanical Characteristic in Stroke Patients During Musculoskeletal Loading

Abstract

Introduction. The reduced level of physical activity and functional use of paretic leg following a stroke may lead to bone loss and muscle atrophy. Physical activities and exercise has been shown to have positive effects on bone density and strength.

The aim of this study was to evaluate changes in tibia bone mineral density in patients 1–6 months after stroke during in-patient rehabilitation.

Material and methods. 30 patients with hemiparesis 1–6 months after stroke with lower-limb motor impairment were enrolled in the study. All participants recieved conventional stroke rehabilitation 5 days a week for 3 weeks. Main outcome measures were Fugl-Meyer Motor Assesment for lower-extremity, Hauser Ambulation Index (HAI), Timed Walking Test (TWT), and Ultrasonometry – the measure of ultrasound velocity in tibia bone tissue in paretic and non-paretic lower-limb every day 3 times a day throughout a period of three week active rehabilitation.

Results and conclusions. Study results showed significant side-to-side difference (paretic < non-paretic) in ultrasound velocity in study participants' tibial bone tissue. The ultrasound velocity in the tibia of the paretic side was lower than that in the nonparetic side. Results showed significant correlations between ultrasound velocity in tibia bone tissue and study particpants' age and motor recovery variables. Bone biomechanical adaptation appears to be dependent on early vertical load and muscle activity.

Keywords: rehabilitation, stroke, physical activity, bone biomechanic adaptation.

Literatūra

1. Asplund K., Marke L., Terent A., et al. Costs and gains in stroke prevention: European perspective // Cerebrosvase Dis, 1993; 3(1): 34–42.
2. Bachrach L. K., Hastie T., Wang M. C., Narasimhan B. Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, Black and Caucasian youth: a longitudinal study // J Clin Endocrinol Metab, 1999; 84: 4702–4712.
3. Brenda S. Mallory. Stroke // Essential physical medicine and rehabilitation / Ed. by Grant Cooper G., Nancy M. D., Strauss E. – New York: Humana Press, 2006. – Pp. 33–39.
4. Currey J. D. How well are bones designed to resist fracture? // J Bone Miner Res, 2003; 18: 591–598.
5. Del Puente A., Pappone N., Mandes M. G., et al. Determinants of bone mineral density in immobilization: a study on hemiplegic patients // Osteoporos Int, 1996; 6: 50–54.
6. Hamdy R. C., Moore S. W., Cancellaro V. A., Harvill L. M. Long-term effects of strokes on bone mass // Am J Phys Med Rehabil, 1995; 74: 351–356.
7. Iversen E., Hassager C., Christiansen C. The effect of hemiplegia on bone mass and soft tissue body composition // Acta Neurol Scand, 1989; 79: 155–159.
8. Iwamoto J., Tsukimura T., Takeda T. Bone mineral density of metatarsus in hemiplegic subjects // Am J Phys Med Rehabil, 1999; 78: 202–207.
9. Jansons H., Tatarinovs A., Dzenis V., Kregers A. Constructional peculiarities of the human tibia defined by reference to ultrasound measurement data // Biomaterials, 1990; 5: 221–226.
10. Jorgensen H. S., Nakayama H., Raaschou H. O., Olsen T. S. Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study // Arch Phys Med Rehabil, 1995; 76: 27–32.
11. Liu M., Tsuji T., Higuchi Y., et al. Osteoporosis in hemiplegic stroke patients as studied with dual-energy X-ray absorptiometry // Arch Phys Med Rehabil, 1999; 80: 1219–1226.
12. Liu M., Tsuji T., Higuchi Y., et al. Osteoporosis in hemiplegic stroke patients as studied with dual-energy X-ray absorptiometry // Arch Phys Med Rehabil, 1999; 80: 1219–1226.
13. Martin R. B. J. Musculoskelet neuronal interact The importance of mechanical loading. – Saunders Elsevier, 2007. – Pp. 282–349.
14. Nyberg L., Gustafson Y. Using the Downton Index to predict those prone to falls in stroke rehabilitation // Stroke, 1996; 27: 1821–1824.
15. Perry J., Garrett M., Gronley J. K., Mulroy S. J. Classification of walking handicap in the stroke population // Stroke, 1995; 26(6): 982–989.
16. Ramnemark A., Nyberg L., Lorentzon R., Englund U. Progressive hemiosteoporosis on the paretic side and increased bone mineral density in the non-paretic arm the first year after severe stroke // Osteoporos Int, 1999; 9(3): 269–275.
17. Ramnemark A., Nyberg L., Borssen B., et al. Fractures after stroke // Osteoporos Int, 1998; 8: 92–95.
18. Stegmayr B., Asplund K., Kuulasmaa K., Rajakangas A. M. Stroke incidence and mortality correlated to stroke risk factors in the WHO MONICA Project. An ecological study of 18 populations // Stroke, 1997; 28: 1367–1374.
19. Takamoto S., Masuyama T., Nakajima M., et al. Alterations of bone mineral density of the femurs in hemiplegia // Calcif Tissue Int, 1995; 56(4): 259–262.
20. Turner C. H. Three rules for bone adaptation to mechanical stimuli. – IUPUI, Indianopolis, 1998. – Pp. 54–64.
21. Zorowitz R., Baerga E., Cuccurullo S. J. Stroke // Physical medicine and rehabilitation board review / Ed. by Cuccurullo S. J. – New York: Demos Medical Publishing, 2004. – Pp. 47–80.

Vincenta no Paulas apvienības žēlsirdīgo māsu darbība Latvijas teritorijā XVIII–XIX gadsimtā

Olga Odiņa [1]***, Inga Millere*** [2]

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija
[1] *Medicīnas fakultāte, Doktorantūras nodaļa*
[2] *Māszinību fakultāte*

Kopsavilkums

Priesteris Vincents (1575–1660) no Paulas (Francijā) 1633. gada 29. novembrī Parīzē nodibināja žēlsirdīgo māsu apvienību. Viņš pulcināja ap sevi vidussšķiras jaunavas ar nevainojamu pagātni un labu raksturu, kuras palīdzēja slimiem cilvēkiem, balstoties uz žēlsirdību. Tad pirmo reizi arī tika minēti vārdi "žēlsirdīgā māsa". Žēlsirdīgās māsas veltīja savu darbu nabagiem un cietējiem, iegūstot vispārēju sabiedrības cieņu. Šis darbs ieguva popularitāti un atzinību ne tikai Francijā, bet arī citās valstīs, nonākot arī Latvijas teritorijā. Priestera Vincenta no Paulas (*Vincent a Paulo*) apvienības žēlsirdīgo māsu misija turpinājās Latvijas teritorijā (Krāslavā) 75 gadus (no 1789. līdz 1864. gadam).

Žēlsirdīgo māsu Ordeņa fondu Krāslavā nodibināja Auguste Plātere (1724–1791), toreizējā Krāslavas valdnieka māte, veltot māsu uzturēšanai 100 000 zlotu. Māsas strādāja saskaņā ar pieņemtiem un apstiprinātiem noteikumiem (Regulu). Žēlsirdīgo māsu dzīvesveids nesakrita ar klostera dzīves noteiktiem principiem. Līdz ar to "žēlsirdīgās māsas bija vairāk pakļautas pasaules draudiem nekā mūķenes" (atbilstoši Regulai). Māsu darbībai bija divi virzieni: labdarība un audzināšana. Tomēr, atbalstot nemierniekus un piedaloties revolūcijas kustībā, māsas pārkāpa savas darbības noteikumus, tādēļ tika izsūtītas no Krāslavas.

Atslēgvārdi: žēlsirdība, sieviete, žēlsirdīgā māsa, kopšana.

Ievads

Priesteris Sv. Vincents (1575–1660) no Paulas (Francijā) 1633. gada 29. novembrī Parīzē nodibināja žēlsirdīgo māsu apvienību. Viņš pulcināja ap sevi vidussšķiras jaunavas ar nevainojamu pagātni un labu raksturu, kuras palīdzēja slimiem cilvēkiem, balstoties uz žēlsirdību. Tad pirmo reizi arī tika minēti vārdi "žēlsirdīgā māsa" [1, 6. lpp.].

Žēlsirdīgās māsas darbs vislabāk atbilst sievietei, jo uzupurēšanās un pakļaušanās ir sievietes dabā [2, 27. lpp.].

Pēc kāda laika radās nepieciešamība sagatavot šīs jaunavas slimnieku kopšanai. Sākumā jaunavu apmācība tika uzticēta žēlsirdīgajām dāmām. Tā M. Grasa kundze mācīja slimnieku kopšanu gan slimnīcas, gan mājas apstākļos, slimnieku ēdināšanu un to, kā pareizi veikt mājas darbus. Vēlāk arī pats Vincents no Paulas lasīja lekcijas ētikā [1, 6. lpp.].

Žēlsirdīgās māsas veltīja savu darbu nabagiem un cietējiem, iegūstot vispārēju sabiedrības cieņu. Šīs darbs ieguva popularitāti un atzinību ne tikai Francijā, bet arī citās valstīs, nonākot arī Latvijas teritorijā [3, 11. lpp.].

Žēlsirdīgo māsu kārta bija uzaicināta uz Krāslavu (senākais pilsētas nosaukums ir "miesta Kreslava"), Latvijas teritorijā, misionāru priesteru valdē Valdības patvērumā un Eparhālas priekšniecības vadībā [3, 11. lpp.].

1754. gadā bīskaps Antonijs Ostrovskis uz Krāslavu uzaicināja tēvus lazaristus, katoļu priesteru kongregāciju, kuru 17. gadsimtā Parīzē Svētā Lazara baznīcā bija nodibinājis priesteris Vincents no Paulas. 1789. gadā Krāslavā tika nodibināts arī sieviešu klosteris [4, 143. lpp.].

1789. gada 4. septembrī no Varšavas uz Krāslavu atbrauca pirmās trīs māsas: Juzefa Krasnodembska, Marja Skurevičuvna un Rozalja Kubešovska [4, 144. lpp.]. Tās bija priestera Vincenta no Paulas sieviešu kongregācijas māsas (sauktas par lazaristēm vai arī vincentīnēm) [5, 79. lpp.].

1843. gadā Krāslavas klosterī strādāja jau astoņas žēlsirdīgās māsas: klostera priekšniece Anna Rogojska, Konstancija Mihailova Kvintovna, Joganna Aleksandrova Taguševska, Jozefa Petrova Mikulovska, Tekla Iosifovna Malinovska, Bogumila Antonova Berthovičevna, Benigna Teogileva Karazovska, Faustinja Giljarova Stefanovičevna [6, 23. lpp.].

Žēlsirdīgo māsu Ordeņa fondu Krāslavā nodibināja Auguste Plātere (1724–1791), toreizējā Krāslavas valdnieka māte, veltot māsu uzturēšanai 100 000 zlotu. Kā viņas pilnvarotais pārstāvis oficiālās attiecībās ar Ordeni darbojās viņas otrais dēls Konstantīns Plāteris (1749–1807). Savukārt pats dibināšanas dokuments tika parakstīts 1789. gadā Varšavā [4, 145. lpp.].

Darba mērķis, materiāls un metodes

Darbs tika veikts, lai sniegtu pārskatu par priestera Vincenta no Paulas žēlsirdīgo māsu apvienības darbību Latvijas teritorijā XVIII–XIX gadsimtā. Pētījums ir retrospektīvs, darba izstrādei tika izmantoti materiāli no Lietuvas Valsts arhīva (604. f., 694. f.), Baltkrievijas Nacionālā vēstures arhīva (2638. f.) fondiem, P. Stradiņa Medicīnas vēstures muzeja fonda (164. f.), Latvijas, Lietuvas un Polijas bibliotēku resursi. Datu iegūšanai tika lietota kvalitatīva, aprakstoša pētījuma metode, dokumentu kontentanalīze.

Vincenta no Paulas apvienības žēlsirdīgo māsu darbības un uzvedības noteikumi

Māsas strādāja saskaņā ar 1672. gadā 5. augustā Parīzes arhibīskapa pieņemtajiem un apstiprinātajiem noteikumiem (Regulu) [7, 14. lpp.].

Regula sastāv no 11 nodaļām, kurās bija aprakstītas māsas uzvedības un darbības noteikumi. Pirmajā nodaļā "Par tikumību" uzsvērtas trīs tikumības, kuras māsām bija jāievēro: miers, vienkāršība un mīlestība [8, 147. lpp.].

Nākamā nodaļā "Par nabadzību" teikts, ka māsām jāslavē Jēzus Kristus nabadzība, jādzīvo trūkumā un jāuzskata sevi par nabaga ļaužu kalponēm. Tādēļ nevienai no viņām nedrīkst piederēt māja un nekas cits, ko gribētu saglabāt un izmantot [8, 148. lpp.]. Nodaļā "Par tīrību" māsas tiek aicinātas saglabāt sava ķermeņa un dvēseles tīrību, dzīt projām no sevis visas domas, kuras ir pretrunā ar nevainīgumu, un stingri jāsargājas no tādām lietām, kuras varētu kļūt par pārkāpuma iemeslu. Māsām jāizvairās no tādas rīcības, kura varētu būt iemesls cilvēku domām par to, ka māsas nepieturas nevainīguma principam, un tādējādi traucēt savienības darbību [8, 149v. lpp.]. Nodaļā "Par paklausību" tika aprakstīti paklausības noteikumi priekšniecībai: māsām ir jāpakļaujas savai ģenerālajai priekšniecībai – Kongregācijas Misijai, jo tā ir savienības primārā priekšniecība, direktoriem, grēku sūdzētājiem, vecākajai māsai [8, 152. lpp.]. Nodaļā "Par mīlestību un draudzību savā starpā" norādīts, ka māsām visiem spēkiem jācenšas saglabāt savā starpā vienotību, saskaņu un abpusēju mīlestību [8, 153. lpp.]. Nākamajā nodaļā, "Par kalpotāju

mīlestību un kopējas vienotības saglabāšanu", noteikts, ka māsām jāizvairās no pārāk ciešas draudzības savā starpā, jo tam var būt nelabvēlīgas sekas [8, 153v. lpp.]. Nodaļā "Par mīlestību pret ubagiem un slimiem" noteikts, ka māsām pašām ir jādod ubagiem ēdiens, zāles, jāizturas pret tiem ar žēlastību, maigumu, cieņu un dievišķumu, pat pret tādiem, kuri ir ļauni un nepatīkami [8, 154v. lpp.]. Par māsu garīgo audzināšanu, lai saņemtu Dieva mīlestību aprakstīts nodaļā "Par garīgiem ieradumiem" [8, 155v. lpp.]. Tas, kādai jābūt māsu dienas kārtībai, ir aprakstīts nodaļā "Par dienas kārtību" [8, 157. lpp.].

Regulas nodaļā "Par slimnīcām un pakalpojumiem nabagiem un slimiem" bija noteikts žēlsirdīgo māsu darba uzdevums slimnīcās: Kunga Jēzus Kristus slavēšana un Viņa goda celšana, kurš ir Tēvs nabagiem un slimiem, kā arī sevis veltīšana kalpošanai, slimajiem un ubagiem, pievēršot uzmanību gan dvēselei, gan arī ķermenim. Kas attiecas uz dvēseli, māsas pienākums bija mācīt slimos un nabagos cilvēkus tādām lietām, kuras ir nepieciešamas grēku izpirkšanai, sagatavojot tos mūžīgai grēku sūdzēšanai. Rūpējoties cilvēka ķermeni, māsas nodrošināja slimniekus ar ēdienu, zālēm un apmierināja citas vajadzības slimības un vājuma laikā [8, 158v. lpp.]. Nodaļā "Par vecākās māsas pienākumiem slimnīcā" tika aprakstīti vecākās māsas pienākumi un nostādnes: vecākajai māsai vienmēr jātur prātā savas apvienības noteikumi, lai viņa būtu piemērs citām savām māsām; dodot rīkojumus citiem, viņa pati pirmā sāk darīt visu, kas ir nepieciešams – nomazgā slimnieku traukus, sakārto gultas, izslauka palātas [8, 160. lpp.]. Regula ietver arī nodaļu "Noteikumi par ubagu un bāreņu apmācību", kurā bija teikts, ka bāreņu un ubagu kopšana, apmācība un audzināšana ir žēlsirdīgo māsu apvienības pienākums, tāpat kā ubagu un slimnieku kopšana [8, 160v. lpp.].

Liela uzmanība bija pievērsta māsu morālajai un garīgajai audzināšanai. Lai zinātu gavēņa, svētās komūnijas dienas un baznīcas svētkus, bija izveidots garīgais kalendārs, kurš tika pārtulkots poļu valodā un pielāgots vietējiem svētku noteikumiem un ieradumiem [9, 164v. lpp.].

Māsas dzīvoja saskaņā ar baznīcai nezināmu mūķeņu apvienības garīgo dzīvesveidu, kuru viņām bija radījis Pamatlicējs [10, 105. lpp.].

Māsām bija jāvalkā vienāds tērps: pelēka kleita ar platām piedurknēm, balta auduma cepurīte, dēvēta par korneti [4, 144. lpp.].

Māsu darbība

Atbilstoši Regulai māsu darbībai bija divi virzieni: labdarība un audzināšana [11, 51. lpp.].

1789. gadā grāfiene Auguste Plātere Krāslavā uzcēla pirmo slimnīcu, kurā žēlsirdīgās māsas nodarbojās ar labdarību [12, 34. lpp.]. Tā bija skaista mūra ēka ar kapliču [13, 40. lpp.]. Slimnīca bija paredzēta zemniekiem, pilsētas iedzīvotājiem un bāreņiem. Sākotnēji tika pieņemti 60 pacienti [11, 52. lpp.].

Slimnīcu apmeklēja vietējā priekšniecība un slaveni cilvēki, kuri, konstatējot kārtību un šai iestādei atbilstošo iekārtojumu, kā arī atbalstu cietējiem, slimnīcu apdāvināja [3, 11. lpp.].

Slimnīcā māsām bija jācenšas atpazīt īstus slimniekus un atšķirt no tiem, kuri izlikās par slimiem. Māsām bija jāzina slimnieku skaits palātās, lai neaizmirstu nevienu slimnieku. Gadījumā, ja kāds nevarēja ēst piedāvāto ēdienu [8, 159. lpp.], māsām noteiktā laikā vajadzēja dot viņam citu ēdienu. Slimnieka miršanas brīdī māsām bija jāatrodas tā tuvumā, lai varētu pa brīdim apslacināt viņu ar svēto ūdeni un palīdzēt sagatavoties nāvei, atgādinot viņam Jēzus Kristus un Dieva Marijas vārdu. Pēc slimnieka nāves māsai bija jānolasa lūgšana, jānovieto līķis uz salmiem, jānomaina drēbes un jānovieto mirušā rokas atbilstoši ieražai. Darba laikā māsām bija jāatceras par to, lai nekalpotu vienam slimniekam biežāk nekā citam – jākalpo visiem vienādi un pēc vajadzības [8, 159v. lpp.].

Otra cēla lieta, ar ko nodarbojās Krāslavas labdarības māsas, bija meiteņu izglītošana un audzināšana [11, 53. lpp.]. 1793. gadā Krāslavā klostera paspārnē tika nodibināta meiteņu skola [14, 48. lpp.].

Skolā bija divas nodaļas. Pirmā nodaļa bija domāta meitenēm, kuru vecāki gribēja, lai viņu meitas apgūtu ticības mācību [7, 15. lpp.]. Māsu svarīgākais uzdevums bērnu audzināšanā bija apgaismot viņu prātu: galvenokārt pievērst bērnus Dieva lūgšanām, Dieva un Baznīcas bauslim, Kristiešu ticības Rakstiem, Svētajam Sakramentam un citām mācībām, kuras ir nepieciešamas grēku izpirkšanai

[8, 161. lpp.]. Bērnus gatavoja Svētā Sakramenta pieņemšanai, grēku sūdzēšanai, mācīja, kā pieņemt Svēto Sakramentu, kā klausīties Svēto Mesu, kā lūgt Dievu, kādas lūgšanas ir jālasa no rīta un kādas vakarā, lai jau no jaunības bērni pierastu pie svētām lietām. Visu to māsas mācīja no Katehīzu Grāmatas, bet ne no galvas, lai nepieļautu kļūdas un neviltos [18, 161. lpp.].

Otra skolas nodaļa bija domāta meitenēm, kuras pēc iepriekš minēto mācību priekšmetu apguves turpināja mācības, lai apgūtu mājturību. Meitenēm pasniedza arī vēsturi, aritmētiku, poļu valodu, kā arī atsevišķi franču un vācu valodu, ģeogrāfiju, vispārējo vēsturi, klavieru un ģitāras spēli [7, 15. lpp.]. Māsu pienākums bija radināt meitenes darbam virtuvē, mājturībai, šūt, izšūt, lai katra zinātu, kā patstāvīgi darīt šos darbus [8, 161. lpp.].

Par skolotājām strādāja žēlsirdīgās māsas [11, 54. lpp.]. 1808. gadā Krāslavā audzināšanā un mācībās uzturējās 42 jaunkundzes, no kurām tikai 22 par mācībām samaksāja aptuveni 100 rubļus asignācijās par vienu personu. Pārējās pilnībā uzturēja Ordenis. Mācību priekšmetus pasniedza māsas, bet franču un vācu valodas pasniegšanai tika algoti speciālisti. 1809. gadā māsu darbību vadīja māsa Marja Skurevičuvna [4, 145. lpp.].

Pie apvienības nepiederēja vācu valodas skolotāja Anna Venckas kundze un franču valodas skolotāja Elžbeta Pidē kundze [4, 146. lpp.].

Vēlāk skolā mācījās 52 audzēknes. Tikai 24 no viņām maksāja par mācībām, bet pārējās, kuru vidū bija arī trīs pilsētas iedzīvotājas, uzturēja māsas. Visas meitenes bija cēlušās no muižnieku dzimtām, turklāt iestādē mācījās aptuveni desmit zemnieku izcelsmes meitenes, kas apguva lasīšanas un pareizrakstības iemaņas, kā arī vienkāršus sieviešu darbus [4, 147. lpp.].

Blakus skolai labdarības māsas uzturēja konviktu (internātu) meitenēm no aristokrātiskām aprindām [11, 55. lpp.]. Jāatzīmē, ka bagāto ģimeņu meitenēm nebija sniegtas lielākas rūpes un uzmanība nekā nabagiem. Bija pievērsta īpaša uzmanība tam, lai bagātās meitenes neatstumtu un nepazemotu nabadzīgās [15, 163. lpp.].

Apmeklētāji, kuri 19. gadsimta pirmajos 15 gados ieradās Viļņas akadēmijas uzdevumā, ar atzinību atsaucās par māsu veikto audzināšanas darbu. Skola darbojās līdz likvidēšanai 1842. gadā, savukārt slimnīcā, kalpojot cietējiem, māsas strādāja līdz 1864. gadam (līdz Kongregācijas likvidēšanai) [4, 147. lpp.].

Iestādes augstais līmenis bija zināms jau sen, jo 1805. gadā, kad Gatčinā pie Pēterburgas (Krievijā) tika nodibināts jauns Žēlsirdīgo māsu nams, viena no vietējām māsām (māsa Antoņina Ksienžorovska) piedalījās šajā pasākumā, lai dalītos pieredzē [4, 148. lpp.].

1826. gadā Krāslavā izcēlās liels ugunsgrēks, sadega daudzas mājas un arī meiteņu skola, tādēļ iespējas uzņemt skolā samazinājās [13, 40. lpp.].

1843. gada 17. jūlijā Krievijas imperators izdeva šādu pavēli: "Ar Sabiedriskās aizgādības maģistratūras rīkojumu nodrošināt māsas ar atbilstošām telpām, apkuri, apgaismojumu un ēdamo, iedot māsām naudas līdzekļus. No tiem līdzekļiem māsas var tagad atstāt sev naudu drēbēm vai izlietot citiem nolūkiem. Pielaist viņas pie slimo, ubago un veco apgādības, kuri ar rīkojumu tiks uzņemti labdarības iestādēs. Sakarā ar to un saskaņā ar katras māsas audzināšanu un kārtu uzlikt viņām šādus pienākumus: uzraudzes, atslēgu glabātājas, slimnieku kopējas un citus amatus apmaiņā pret nepieciešamo apkalpotāju skaitu labdarības iestādē. Tās māsas, kuras negribēs izmantot šo Monarha augstsirdību, kļūst par nederīgām, un tām būs pārtraukts jebkurš atbalsts no valdības" [16, 1. lpp.]. Tādēļ no katras žēlsirdīgās māsas bija jāpaņem rakstisks ziņojums, kur māsai bija jāuzrāda, kurā no Sabiedriskās aizgādības maģistratūras iestādēm viņa vēlēsies strādāt, un paziņot par to līdz 1843. gada 1. oktobrim, lai laikus plānotu māsu uzturēšanai nepieciešamo naudas summu, kuru saņems no 1844. gada 1. janvāra. Šis rīkojums bija aizsūtīts visiem klosteriem [17, 2. lpp.].

Pamatojoties uz noteikumiem, žēlsirdīgās māsas pēc zvēresta nevarēja izstāties no kongregācijas bez speciālas atļaujas (bija nepieciešams Konsistorijas rīkojums) [18, 1. lpp.]. Līdz ar to visas Krāslavā strādājošās žēlsirdīgās māsas atteicās strādāt labdarības iestādēs pēc Sabiedriskās aizgādības maģistratūras rīkojuma [19, 13. lpp.].

Pamatojoties uz 1843. gada rīkojumu, viņām pārstāja maksāt algu, bet māsas darbs slimnīcā turpinājās. Iestādes plašā ēka kļuva tukša. Daļu telpu māsas iznomāja privātpersonām, tā iegūstot iztikas līdzekļus [4, 149. lpp.]. Viena no māsām (Jozefa Petrova Mikulovska) nebija apmierināta ar esošo situāciju un aizbrauca uz Podoļskas guberņu [20, 71. lpp.].

Žēlsirdīgās māsas 1863. gada janvāra sacelšanās laikā aktīvi piedalījās revolūcijas kustībā, pievienojot reliģiski sociālajam garam darbu dzimtenes labā [10, 106. lpp.].

Māsu atklātā darbība, kura bija saistīta ar nemiernieku atbalstīšanu, kļuva zināma krievu žandarmērijai. 1864. gada augustā uz pārbaudi Krāslavā bija deleģēts Viļņas Iekšlietu ministrijas ierēdnis speciālajās lietās Storoženko, kurš konstatēja, ka tikai piecas no septiņām māsām šeit uzturas legāli [4, 149. lpp.].

Apspriežot visus notikumus, 1864. gada 31. oktobrī Viļņas Romas Katoļu garīgajā konsistorijā bija pieņemts rīkojums "Par Krāslavas Žēlsirdīgās māsas mājokļa likvidēšanu". Māsas bija nosūtītas uz tām vietām, no kurām tās bija ieradušās Krāslavas klosterī [21, 1. lpp.]. 1864. gada 16. novembrī Viļņas policistu pavadībā uz Varšavu tika aizsūtītas žēlsirdīgās māsas Franciška Služko-Cjapinska (Služko-Uspenska) un Ustinija Mižlevičuvna [22, 6. lpp.].

Mūķenes Benigna Kornezuvna un Tekla Malinovska bija izmitinātas klosterī Viļņā [23, 9. lpp.].

Pārējās žēlsirdīgās māsas, Anna Rogaiska (63 gadi) un Joganna Tarušelevna (70 gadi), 1864. gada 16. oktobrī vecuma un slimības dēļ tika ievietotas hospitālī Savičā (Viļņā) [24, 19. lpp.], jo viņām bija vajadzīga citu māsu uzraudzība [23, 9. lpp.].

Māsu mītnē Krāslavā iekārtojās krievu policija, bet kapliča tika pārvērsta par pareizticīgo baznīcu [25, 324. lpp.].

Diskusija

Priestera Vincenta no Paulas apvienības žēlsirdīgo māsu misija Latvijas teritorijā (Krāslavā) turpinājās 75 gadus (no 1789. līdz 1864. gadam).

Žēlsirdīgās māsas no Varšavas (Polijā) bija uzaicinātas, pateicoties misionāru priesteru darbībai, kura piederēja pie katoļu reliģiskās konfesijas un bija viena no dominējošām reliģijām šajā teritorijā XVIII–XIX gadsimtā. Šeit žēlsirdīgās māsas saņēma gan garīgo, gan materiālo atbalstu. Žēlsirdīgo māsu apvienības nodibināšana bija viens no soļiem, lai izietu no klosteru ēnas. Žēlsirdīgās māsas dzīvoja saskaņā ar baznīcai nezināmu mūķeņu apvienības garīgo dzīvesveidu. Māsu darbība un uzvedība bija stingri pakļauta izstrādātajiem noteikumiem (Regulai). Atbilstoši Regulai māsu pienākums bija slimo apraudzīšana mājās. Šī darbība nesakrita ar klostera dzīves principiem, tādēļ žēlsirdīgās māsas bija vairāk pakļautas grēka iespējai nekā mūķenes, kuras dzīvoja klosteros.

Lai arī apvienības dibinātājs Vincents no Paulas uzskatīja, ka žēlsirdīgās māsas neesot mūķenes, tomēr arhīvu dokumentos (piemēram, Baltkrievijas Valsts vēstures arhīvā 2638. fondā, 1. aprakstā, 772. lietā, kā arī Lietuvas Valsts vēstures arhīvā 694. fondā, 5. aprakstā, 5002. lietā) māsas tika sauktas par žēlsirdīgo māsu mūķenēm vai par mūķenēm. Tas ir izskaidrojams ar to, ka māsu darbs tomēr bija cieši saistīts ar klosteru darbu, jo, pamatojoties uz Regulu, "kalpot ubagiem nozīmēja kalpot Dievam", līdz ar to sabiedrībai nebija izpratnes, ar ko atšķiras žēlsirdīgās māsas no mūķenēm.

Māsu apmācībai tika lasītas lekcijas ētikā, kā arī bija mācības par slimnieku kopšanu. Regulas X nodaļā "Par slimnīcām un pakalpojumiem nabagiem un slimiem" noteikts, ka māsām darbā slimnīcā ir "jācenšas atpazīt īstus slimniekus un atšķirt no tiem, kuri izliekas par slimiem". Māsu uzdevums slimnīcā bija arī "apmazgāt slimo kājas ar siltu ūdeni, attīrīt no tārpiem, apgriezt matus, nepieciešamības gadījumā dot viņiem baltu kreklu un citas drēbes; sākumā sasildīt viņus, pēc tam noguldīt gultā un padot ēdamo". Šī māsu darbība liecina par praktisko nodarbību pirmo soli slimo kopšanā, bet slimo apraudzīšana mājās lika pamatu mājas aprūpei.

Strādājot slimnīcā, māsas veica arī izglītojošo darbu – "māca slimu un nabagu cilvēku lietām, kuras ir nepieciešamas grēku izpirkšanai". Māsas veica izglītojošo darbību ne tikai slimnīcā, bet arī ārpus tās, izglītojot un audzinot bērnus. Māsu izglītojošais darbs bija viens no darba pienākumiem, kuri aprakstīti

Regulas nodaļā "Noteikumi par ubagu un bāreņu apmācību", kuros bija teikts, ka "bāreņu un ubago kopšana, apmācība un audzināšana ir žēlsirdīgo māsu apvienības pienākums tāpat kā ubago un slimo kopšana". Izglītojošo darbu veic arī mūsdienu māsas.

Žēlsirdīgās māsas, atbalstot nemierniekus un piedaloties revolūcijas kustībā, pārkāpa savas darbības noteikumus, tādēļ tika izsūtītas no Krāslavas.

Secinājumi

1. Kristietība, balstoties uz žēlsirdību, ietekmēja veselības aprūpes attīstību. Tādējādi 18. gadsimtā priestera Vincenta no Paulas žēlsirdīgo māsu kārta bija uzaicināta darboties Latvijas teritorijā (Krāslavā) no Polijas (Varšavas), pateicoties misionāru priesteru darbībai.
2. Žēlsirdīgo māsu dzīvesveids nesakrita ar klostera dzīves noteiktiem principiem. Līdz ar to "žēlsirdīgās māsas bija vairāk pakļautas pasaules draudiem nekā mūķenes" (atbilstoši Regulai).
3. Māsas strādāja, stingri ievērojot noteikumus, kuri bija aprakstīti Regulā. Kalpot slimiem un ubagiem nozīmēja kalpot Dievam. Darbs bija balstīts uz žēlsirdību, kā arī virzīts uz bāreņu audzināšanu un izglītošanu.
4. Šajā laika periodā māsu profesija bija tikai savā sākumposmā, bet Vincenta no Paulas apvienības darbība lika pamatu māsu profesijas turpmākai attīstībai.

Vincent a Paulo Charity Nurses' Activities in the Territory of Latvia in 18th–19th Century

Abstract

The priest St. Vincent (1575–1660) from Paulo, on the 29th of November, 1633 founded a charity sisters unit in Paris. He gathered young girls with faithful past and good character from the middle class. The priest introduced reforms in patient care, and that was the time when the word "charity sister" was mentioned for the first time. Charity sisters from women's congregations were invited to Latvia (Kraslava town) due to mission activity of the priest.

The mission of the charity sisters had been held for 75 years in this territory (from 1789 till 1864).

The work is aimed at exploring the activities of the charity sisters' unit named after Vincent a Paulo in the territory of Latvia in 18th–19th century. The research is retrospective. In order to obtain the data the author used the describing method of good quality and analysis of the content of issues.

August Plater (1724–1791) founded the fund of the charity sisters' Order; mother of the governor of Kraslava donated 100 thousands of zlots. The sisters worked following the accepted regulations (Regula). The lifestyle of the charity sisters did not coincide with the life principles of a monastery because they "were threatened by the world to a bigger extent than nuns" (according to regulations for charity sisters). The work of the charity sisters consisted of two kinds: charity and up-bringing. In 1789 the countess Auguste Platere built the first hospital in Kreslava (Kraslava) where the sisters worked for charity. The second honourable event was that the sisters were involved in education and up-bringing of girls in Kraslava. The first students of Vilnius Academy in the beginning of the 19th century highly appreciated the contribution of the sisters to the up-bringing of girls. However, the charity sisters broke the regulations of their work by supporting rebels and revolution which was why they were sent away from Kraslava.

Literatūra

1. P. Stradiņa Medicīnas vēstures muzejs 164. f., 52636.l., 164. f., 6. lpp.
2. Celmiņa M. Žēlsirdīgo māsu psihotehniskā pārbaude // Žēlsirdīgā Māsa, 1936; (2): 27.
3. Lietuvos Valstybes istorijos archyvas, 604. f., 1. apr., 11490.B, Nr. 11.
4. Rosiak S. Prowincja Litewska siȯstr miloserdzia, Wilno: A. Stankiewicza, 1933. – 143.–149. lpp.
5. Škutāns St.: Misionaru darbeiba Latgolā . – Minchenē: V. Locš, 1953. – 79. lpp.
6. Нацыянальны гістарычны архіў Беларусі (НГАБ), 2638. ф, 1. оп, 772. д., 23. л.
7. Sienczak B. Zgromadzenie Siȯstr Milosierdzia sw. Wincentego a Paulo w Polsce (1652–2002). Instytut Wydawniczy Księży Misjonarzy "Nasza Przeszlosc". – Kraków: A. Dzieržak SM, S. Motyka SM, W. Bomba CM, J. Dukala CM, 2002. – 14.–15. lpp.
8. Lietuvos Valstybes istorijos archyvas, 604. f., 1. apr., 11720.B., Nr. 147–161.
9. Lietuvos Valstybes istorijos archyvas, 604. f., 1. apr., B 11720., Nr. 164.
10. Schletz A. Nasza przeszlosc. – Kraków: A. Schletz, 1960. – 105.–106. lpp.
11. Schletz A. Zarys historyczny Zgromadzenia Siȯstr Miloserdzia w Polsce. – Kraków: A. Schletz, 1960. – 51.–55. lpp.
12. Gedroyc F. Zapisi do dziejow szpitalnictwa w dawnej Polsce. – Warszawa: F. Gedroyc, 1908. – 34. lpp.
13. Broel-Plater L. Kraslaw, Nakladem autora. – Londyn, 1975. – 40. lpp.
14. Vīksna A. Latgales ārsti un ārstniecība 1772–1918. – Latvijas Universitāte, 2004. – 48. lpp.
15. Lietuvos Valstybes istorijos archyvas, 604. f., 1. apr., 11720.B, Nr. 163.
16. Нацыянальны гістарычны архіў Беларусі, 2638 ф., 1 оп., 772 д., 1 л.
17. Нацыянальны гістарычны архіў Беларусі, 2638 ф., 1 оп., 772 д., 2 л.
18. Lietuvos Valstybes istorijos archyvas, 604. f., 1. apr., 11488. B, Nr. 1.
19. Нацыянальны гістарычны архіў Беларусі, 2638 ф., 1. оп., 772 д., 13 л.
20. Нацыянальны гістарычны архіў Беларусі, 2638 ф., 1 оп., 772 д., 71 л.
21. Lietuvos Valstybes istorijos archyvas, 694. f., 5. apr., 5002.B, Nr. 1.
22. Lietuvos Valstybes istorijos archyvas, 694. f., 5. apr., 5002.B, Nr. 6.
23. Lietuvos Valstybes istorijos archyvas, 694. f., 5. apr., 5002.B, Nr. 9.
24. Lietuvos Valstybes istorijos archyvas, 694. f., 5. apr., 5002.B, Nr. 19.
25. Zeile P. Latgales kultūras vēsture. – Rēzekne: Latgales Kultūras centra izdevniecība, 2006. – 324. lpp.

Izdegšanas sindroms, trauksme un depresija garīgās veselības aprūpes māsām

Kristaps Circenis, Liāna Deklava, Inga Millere

Rīgas Stradiņa universitāte, Māszinību fakultāte, Latvija

Kopsavilkums

Izdegšanas sindroms kļuva aktuāls 20. gadsimta 70. gados; to definēja kā psiholoģisku stāvokli speciālistiem, kas sniedz profesionālu palīdzību, strādā intensīvi un smagi. Šī pētījuma mērķis bija noskaidrot, vai stacionārā praktizējošām garīgās veselības aprūpes māsām vērojams izdegšanas sindroms, kā arī noteikt trauksmes un depresijas rādītājus. Pētījuma respondenti bija 200 praktizējošas garīgās veselības aprūpes māsas. Kā pētījuma instrumenti tika lietoti Maslačas izdegšanas aptauja, Spīlbergera trauksmes skala un Beka depresijas aptauja. Visas respondentes bija sievietes vecumā no 22 līdz 45 gadiem ar vidējo darba stāžu psihiatrijā 13,97 (± 7,08) gadi. Vidējie izlases rādītāji Beka depresijas aptaujā ir 9,89 (± 6,41), vidējie izlases rādītāji Spīlbergera trauksmes skalā situatīvās trauksmes apakšskalā ir 43,35 (± 10,35), bet bāziskās trauksmes apakšskalā ir 44,42 (± 9,87). Vidējos izlases rādītājus Maslačas izdegšanas aptaujā pa apakšskalām dala šādi – emocionālā izsīkuma apakšskala 24,9 (± 10,86), depersonalizācijas apakšskala 8,46 (± 4,03) un personīgo panākumu redukcijas apakšskala 32,69 (± 8,13). Pētījuma gaitā iegūtie dati parāda izdegšanas sindroma, trauksmes un depresijas vidējos rādītājus garīgās veselības aprūpes māsām.

Atslēgvārdi: izdegšanas sindroms, trauksme, depresija, garīgās veselības aprūpes māsa.

Ievads

Veselības aprūpes profesionāļu darbs ir emocionāli piesātināts, ikdienā jāsastopas ar daudzām situācijām, kas izraisa stresu, bet ārstniecības personas ir arī sabiedrības daļa, ko tikpat lielā mērā kā pārējos skar vispārējā sociāli ekonomiskā situācija valstī. Māsas bieži vien strādā vairāk nekā vienu darba slodzi, ir pastāvīgā emocionālās spriedzes stāvoklī, fiziski un garīgi nogurušas. Ilgstošs darba radīts nogurums var izraisīt virkni somatisku simptomu [*Aldwin*, 2000], kam ir negatīvs iespaids uz profesionālās darbības kvalitāti un uz pašas ārstniecības personas psihisko dzīvi [*Tselebis, Moulou, Ilias*, 2001]. Tādēļ aktuālas problēmas veselības aprūpē strādājošajiem ir izdegšanas sindroms, trauksme, depresija.

Izdegšanas sindromu veicina virkne negatīvu darba vides faktoru, kas var radīt māsai fizisku un garīgu pārslodzi. Darba vides faktori var būt ļoti spēcīgi un ilgstoši stresori, kas ietekmē māsas ikdienas darbaspējas un darba produktivitāti.

Psihiatrijas māsām izdegšanu veicinošie faktori atšķiras no citās jomās strādājošo māsu izdegšanas faktoriem, galvenokārt darba specifikas dēļ. Visas dienas garumā saskaroties ar pacientu sašķelto priekšstatu par īstenību, viņu trauksmi, bailēm un depresiju, rodas pretreakcija tajos aprūpētājos, kas nevēlas sistemātiski izslēgt savas jūtas un tikai izpildīt vadības norādījumus. Ikdienā izjust draudus, ka kāds pacients var kļūt agresīvs un varmācīgs, vai aprūpēt pacientu, kurš intensīvi ievirzīts uz pašnāvniecisku rīcību, parasti nozīmē atrasties ilgstošas, hroniskas spriedzes stāvoklī [*Kulbergs*, 2001].

Mūsdienās ir daudzas izdegšanas sindroma definīcijas. Saskaņā ar Maslačas piedāvāto definīciju, izdegšanas sindroms ir emocionālā izsīkuma un cinisma sindroms, kas ir bieži sastopams indivīdiem, kuri veic dažādu veidu darbu ar cilvēkiem [*Maslach*, *Leiter*, 1997].

Literatūrā ir atšķirīgi viedokļi par depresijas saistību ar izdegšanas sindromu. Vairāki autori, piemēram, Freudenbergers un Ričelsons [*Freudenberger*, *Richelson*, 1990], uzskata, ka reaktīvo depresiju ļoti bieži pavada vainas apziņa, turpretim izdegšanu pārsvarā pavada dusmas. Izdegšanas simptomu attīstībā ir vērojama saistība ar profesionālo darbību, un tiem piemīt situācijas specifiskums. Agrīnajās stadijās cilvēks var justies pietieksmi produktīvs citās savas dzīves jomās, kas neskar profesionālo darbību, turpretī depresijas izpausmes skar visas cilvēka dzīves sfēras. Savukārt Hallstens un Osvins [*Hallsten*, 1993; *Oswin*, 1978] apraksta izdegšanu kā īpašu depresijas veidu un apgalvo, ka izdegšana ir rezultāts atkārtotiem, savstarpēji mijiedarbīgiem trauksmaini depresīviem reakciju modeļiem [*Shaufeli*, *Enzmann*, 1998].

Glass un Maknaits [*Glass*, *McKnight*, 1996], veicot pētījumu, kurā aptaujāja 4 800 respondentu attiecībā uz izdegšanu un depresiju, konstatēja, ka 25% respondentu ir gan emocionālā izsīkuma komponents, gan depresija; savukārt depersonalizācija un personīgo panākumu komponents apvienojumā ar depresiju sastopams tikai 10% gadījumu. No iepriekšminētā tika secināts, ka depresijai ir visai cieša saistība ar vienu no izdegšanas sindroma komponentiem – emocionālo izsīkumu, savukārt ar pārējiem komponentiem saistība nav tik cieša [*Shaufeli*, *Enzmann*, 1998].

Darba mērķis

Šī pētījuma mērķis bija noskaidrot, vai stacionārā praktizējošām garīgās veselības aprūpes māsām vērojams izdegšanas sindroms, kā arī noteikt trauksmes un depresijas rādītājus.

Materiāls un metodes

Dati tika ievākti vairākās Latvijas psihiatriskajās slimnīcās ar iestādes vadītāju atļauju. Pētījumā iekļautas 200 respondentes. Katra respondente tika iepazīstināta ar pētījuma mērķi, tika saglabāta konfidencialitāte, ievēroti ētikas normu principi, piedalīšanās aptaujā bija brīvprātīga. Faktori iekļaušanai pētījumā: darbs psihiatriskajā slimnīcā ir pamatdarbs, darba stāžs psihiatrijā nav mazāks par 1 gadu.

Pētījumā lietotas trīs metodes.

1. Maslačas izdegšanas aptauja (*Maslach Burnout Inventory*, *MBI*, 1981) sastāv no 22 jautājumiem, kas veido 3 apakšskalas. Šo aptauju ļoti plaši izmanto izdegšanas pētījumos arī šodien. Tā lietota 473 pētījumos, kuru rezultāti publicēti grāmatās, žurnālos un 538 disertācijās laikposmā no 1978. līdz 1996. gadam [*Shaufeli*, *Enzmann*, 1998].
2. Spīlbergera trauksmes skala (*State-Trait Anxiety Inventory*, *STAI*), ko Latvijā tulkojusi un adaptējusi D. Škuškovnika [*Škuškovnika*, 2004].
3. Beka depresijas aptauja (*Beck Depression Inventory, BDI*) sastāv no 21 jautājuma. Tā ir pašnovērtējuma aptauja, ko izveidoja un sāka lietot Ārons Beks (*Aaron T. Beck*) un līdzautori (*Beck*, *Ward*, *Mendelson*, *Mock* & *Erbaugh*). Latvijā aptauju adaptēja S. Miezīte un S. Voitkāne [Voitkāne, 2004].

Rezultāti

Kopumā tika aptaujātas 200 stacionāros praktizējošas garīgās veselības aprūpes māsas. Respondentu vecums bija no 22 līdz 45 gadiem, vidējais vecums – 33,67 gadi (SN = 6,63). Visas pētījumā iesaistītās māsas bija sievietes ar darba stāžu psihiatrijā no 2 līdz 29 gadiem, vidējais darba stāžs – 13,97 gadi (SN = 7,08).

Beka depresijas aptaujas kopējie un apakšskalu aprakstošās statistikas rādītāji apkopoti 1. tabulā. Spīlbergera trauksmes aptaujas apakšskalu aprakstošās statistikas rādītāji apkopoti 2. tabulā.

1. tabula. Beka depresijas aptaujas aprakstošās statistikas rādītāji.
Descriptive statistic parameters of Beck depression inventory.

Parametri	Kopējie rādītāji	Kognitīvi afektīvās apakšskalas rādītāji	Somatiski produktīvās apakšskalas rādītāji
Izlase (n)	200	200	200
Minimālā vērtība	1	0	0
Maksimālā vērtība	34	26	12
Vidējais aritmētiskais	9,89	6,51	3,38
Standartnovirze (SN)	6,41	4,92	2,27

2. tabula. Spīlbergera trauksmes aptaujas aprakstošās statistikas rādītāji.
Descriptive statistics parameters of State-Trait Anxiety Inventory.

Parametri	Trauksmes aptaujas situatīvās trauksmes apakšskalas rādītāji	Trauksmes aptaujas bāziskās trauksmes apakšskalas rādītāji
Izlase (n)	200	200
Minimālā vērtība	26	23
Maksimālā vērtība	69	70
Vidējais aritmētiskais	43,35	44,42
Standartnovirze (SN)	10,35	9,87

Garīgās veselības aprūpes māsām vidējie rādītāji Maslačas izdegšanas aptaujā (MIA) emocionālā izsīkuma apakšskalā ir 24,9 balles, depersonalizācijas apakšskalā – 8,46 balles, bet personīgo panākumu redukcijas apakšskalā – 32,69 balles (sk. 3. tab.).

3. tabula. Maslačas izdegšanas aptaujas (MIA) aprakstošās statistikas rādītāji.
Descriptive statistics parameters of Maslach burnout inventory (MBI).

Parametri	Emocionālā izsīkuma apakšskalas rādītāji	Depersonalizācijas apakšskalas rādītāji	Personīgo panākumu redukcijas apakšskalas rādītāji
Izlase (n)	200	200	200
Minimālā vērtība	8	0	13
Maksimālā vērtība	52	20	48
Vidējais aritmētiskais	24,9	8,46	32,69
Standartnovirze (SN)	10,86	4,03	8,13

Diskusija

Izvērtējot un analizējot pētījuma rezultātus, var secināt, ka lielai daļai no aptaujātajām psihiatrijas māsām ir vērojamas kādas izdegšanas sindroma pazīmes, jo apmēram pusei respondentu visās izdegšanas aptaujas apakšskalās rezultāti ir virs vidējiem rādītājiem izlasē. Saskaņā ar Maslačas izdegšanas teoriju svarīgākais un parasti dominējošais izdegšanas sindroma aspekts ir pieaugoša emocionālā izsīkuma sajūta [*Maslach*, *Leiter,* 1997]. Šīs izlases māsām izdegšanas pazīmes bija vērojamas visās trijās apakšskalās.

Izvērtējot rezultātu sadalījumu izlasē, atklājas, ka Beka depresijas aptaujā kopējie rādītāji virs vidējā ir 43% respondentu, savukārt, apskatot apakšskalās iegūtos rezultātus, var secināt, ka 41,5% respondentu ir augstāki rādītāji par vidējo kognitīvajā apakšskalā un 40% respondentu ir augstāki rādītāji par vidējo somatiski produktīvajā apakšskalā.

Apskatot un izvērtējot rezultātu sadalījumu Spīlbergera trauksmes skalas apakšskalās, atklājas, ka situatīvās trauksmes apakškalā 42,5% respondentu rādītāji ir virs vidējā, savukārt nedaudz lielākam skaitam – 47,5% respondentu – bāziskās trauksmes apakšskalas rezultāti ir virs vidējās izlases vērtības. Tā kā šī metode ir Latvijā standartizēta, tad iespējams analizēt datus arī pēc trauksmes smaguma pakāpes jeb līmeņa. Paaugstināta bāziskā trauksmainība (augsta un izteikti augsta) ir konstatēta 45,5% respondentu, savukārt augsta un izteikti augsta situatīvā trauksme konstatēta 33,5% respondentu.

Līdzīgi analizējot rezultātu sadalījumu Maslačas izdegšanas aptaujā, atklājas, ka emocionālā izsīkuma apakšskalā 49,5% respondentu rezultāti ir augstāki par vidējo, depersonalizācijas apakšskalā 52% respondentu rezultāti ir augstāki par vidējo rādītāju izlasē un 55% respondentu ir augstāki rādītāji par vidējo personīgo panākumu redukcijas apakšskalā.

Apskatot iespējamās sakarības (lietojot korelāciju analīzi) starp depresijas, trauksmes un izdegšanas rādītājiem un respondentu vecumu, netika atklātas statistiski nozīmīgas sakarības, tāpat netika atklātas arī statistiski nozīmīgas sakarības ar respondentu darba stāžu.

Secinājumi

Apkopojot pētījuma rezultātus, var secināt, ka ievērojamai daļai no aptaujātajām garīgās veselības aprūpes māsām, kuras praktizē stacionāros, Maslačas izdegšanas aptaujas rezultāti ir augstāki par vidējiem, kas varētu liecināt par iespējamu izdegšanas sindromu.

Ievērojamai daļai aptaujāto respondentu situatīvās un bāziskās trauksmes rādītāji ir augstāki par vidējiem, kas liecina par paaugstinātu trauksmes līmeni, 45,5% aptaujāto respondentu ir paaugstināta bāziskā trauksmainība, un 33,5% respondentu ir paaugstināta situatīvā trauksmainība.

Ievērojamai daļai aptaujāto respondentu Beka depresijas aptaujas rādītāji ir augstāki par vidējiem, kas liecina par iespējamu depresivitāti.

Burnout Syndrome, Anxiety and Depression among Psychiatry Nurses

Abstract

The subject of burnout syndrome is considered to be one of the most critical problems in the 21st century. The objective of the research was to identify the presence of the burnout syndrome, anxiety and depression among psychiatry nurses.

The research instruments were Maslach Burnout Inventory (MBI), State-Trait Anxiety Inventory (STAI) and Beck Depression Inventory (BDI). Maslach Burnout Inventory helped to assess three burnout components: emotional exhaustion, depersonalization and rank of personal success for psychiatric nurses. The participants of the study were 200 psychiatric nurses from several psychiatric hospitals in Latvia.

All participants were women aged from 22 to 45 years, with work experience in psychiatry for 13.97 ± 7.08 years on average. The average score for Beck Depression Inventory was 9.89 ± 6.41; the average for State-Trait Anxiety Inventory in state anxiety subscale was 43.35 ± 10.35, and for trait subscale the average was 44.42 ± 9.87. The averages for Maslach Burnout Inventory by subscales were assessed for Emotional Exhaustion subscale – 24.9 ± 10.86, for Depersonalization subscale – 8.46 ± 4.03 and for the rank of personal success subscale – 32.69 ± 8.13.

Results of the research indicate burnout presence among psychiatric nurses, as well as elevated levels of anxiety and depression.

Literatūra

1. Aldwin M. C. Stress, coping and development. An integrative perspective. – New York: The Guilford Press, 2000. – Pp. 21–43.
2. Bratis D., Tselebis A., Sikaras C., et al. Alexithymia and its association with burnout, depression and family support among Greek nursing staff // Human Resources for Health, 2009; 7: 72 (http://www.human-resources-health.com/content/7/1/72).
3. Edwards D., Besseling E. Relationship between depression, anxiety, sense of coherence, social support and religion // South African Journal of Psychology, 2001 (Nov). Database: Academic Search Premier.
4. Kulbergs J. Dinamiskā psihiatrija. – Rīga: Jumava, 2001. – 17. lpp., 204. lpp.
5. Levert T., Lucas M., Ortlepp K. Burnout in Psychiatric nurses: Contributions of the work environment and a Sense of Coherence // South African Journal of Psychology, 2000 (Jun). Database: Academic Search Premier.
6. Maslach C., Leiter M. P. The truth about burnout: how organizations cause personal stress and what to do about it. – San Francisco: Jossey-Bass, 1997. – Pp. 178–179.
7. Schaufeli W., Enzmann D. The burnout companion to study and practice: a critical analysis. – Philadelphia: Taylor & Francis, 1998. – Pp. 220–222.
8. Škuškovnika D. Trauksme latviešiem un Latvijā dzīvojošiem krieviem. Promocijas darbs. Latvijas Universitāte, Pedagoģijas un psiholoģijas fakultāte. Rīga, 2004.
9. Tselebis A., Moulou A., Ilias I. Burnout versus depression and sense of coherence: study of Greek nursing staff // Nursing and Health Sciences, 2001; (3): 69–71.
10. Voitkāne S. Pašcieņas, pašpaļāvības saistības ar psiholoģisko labklājību un depresiju studentēm studiju sākuma posmā // Latvijas Universitātes Raksti, 682. sējums "Psiholoģija". – Rīga, 2004. – 41.–51. lpp.

Y hromosomas 17 īso fragmentu atkārtojumu lokusu alēļu frekvenču izplatības biežums un haplotipu daudzveidība Latvijas populācijā

Sandra Rožāne [1,2], ***Liāna Pliss*** [3], ***Areta Sabule*** [1,2]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Patoloģijas katedra, Latvija*
[2] *Valsts tiesu medicīnas ekspertīzes centrs, Latvija*
[3] *Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs*

Kopsavilkums

Tiesu ģenētikā viens no svarīgākajiem izmeklējumiem ir īso fragmentu atkārtojumu jeb STR (*short tandem repeats*) noteikšana konkrētu cilvēku identifikācijai. Pateicoties jaunu tehnoloģiju un reaktīvu pieejamībai, paveras arvien plašākas iespējas atbildēt uz civillietas vai kriminālprocesa virzītāja uzdotajiem jautājumiem, risinot jautājumus par konkrētu vīriešu identifikāciju. Kopš 2003. gada par pamata standartu Y hromosomālo STR (turpmāk: Y-STR) izmeklējumiem pieņemts uzskatīt deviņu lokusu haplotipu, bet pasaules Y-STR datu bāzes arvien tiek pilnveidotas, paplašinot datus līdz 17 lokusiem. Valsts tiesu medicīnas ekspertīzes centra (turpmāk - VTMEC) Tiesu medicīniskā laboratoriju departamenta Tiesu medicīnas ģenētikas un seroloģijas laboratorijā kopš 2007. gada veic Y-STR 17 lokusu izmeklējumus. Darba mērķis bija apkopot Y-STR 17 lokusu alēļu izplatības biežumu Latvijas populācijā, kā arī noteikt haplotipu ģenētisko daudzveidību. Darba rezultāti norāda, ka Latvijas populācijas dati ir unikāli un atspoguļo Latvijas populācijas Y hromosomālo līniju lielu ģenētisko daudzveidību.

Atslēgvārdi: Y-STR 17 lokusi, alēļu frekvence, haplotipi, Latvijas populācija.

Ievads

Tiesu medicīna ir zinātnes nozare, kurā tiek apvienotas medicīnas, dabaszinātņu, fizikas, ķīmijas, matemātikas, kriminālistikas, jurisprudences un citu disciplīnu zināšanas, pētījumi un to praktiskā izmantošana cilvēka tiesību un veselības aizsardzībai [*Teteris*, 2004]. Visplašāk lietotie izmeklējumi tiesu ģenētikā ir īso fragmentu atkārtojumu jeb STR (*short tandem repeats*) lokusu alēļu noteikšana konkrētu cilvēku identifikācijai.

Attīstoties jaunām tehnoloģijām, arī tiesu ģenētikas praksē ienāk arvien modernākas metodes un paveras plašākas iespējas atrisināt civillietas vai kriminālprocesa virzītāja uzdotos jautājumus. Kopš pieejami arī Y-STR noteikšanai paredzētie polimerāžu ķēdes reakcijas komplekti, iespējams atrisināt jautājumus par konkrētu vīriešu identifikāciju, kas atsevišķos gadījumos iepriekš nebija iespējams.

Cilvēka Y hromosomas DNS sastāv no aptuveni 59 miljoniem bāzu pāru [*Kayser*, 2003]. Citoloģiski Y hromosoma sastāv no eihromatīna un heterohromatīna reģioniem. Eihromatīns parasti ir konstanta lieluma (28 Mb), ietverts īsajā plecā (Yp), centromērā un proksimālajā daļā garajā plecā. Eihromātiskie rajoni sastāv no četru veidu secībām: secības, kas ir homologas ar X hromosomu, atkārtojošās sekvences,

kas aptver un satur centromēras, Y specifiskas atkārtojošās sekvences, Y specifiskas atsevišķas sekvenču kopijas. Y hromosoma nav pilnīgi nerekombinanta, jo tās terminālos galos ir X–Y identiski rajoni, t. s. pseidoautosomālie reģioni, 2,7 Mb lieli, kas rekombinē ar X hromosomu [*Roewer*, 1998]. Y hromosoma tiek pārmantota tikai pa tēva līniju – no tēva dēlam, un katrā lokusā parasti var noteikt vienu alēli [*Kayser, et al.*, 1998], izņemot lokusu DYS385, kurā ir divi amplifikācijas fragmenti DYS385a un DYS385b [*Gusmão, et al.*, 2006] un var noteikt vienu vai divas alēles.

1992. gadā tika publicēts pirmais Y–STR ar nosaukumu 27H39LR, kas tagad zināms kā lokuss DYS19 [*Roewer*, 2004]. Nosakot Y–STR lokusu alēles, iegūst alēļu kopumu jeb haplotipu, kas ir vienāds visiem vienas vīriešu līnijas radiniekiem. Y–STR haplotipu analīzi var veiksmīgi izmantot paternitātes noteikšanai un vīriešu pēcnācēju noteikšanai vairākās paaudzēs [*Kayser*, 2003], seksuālas vardarbības gadījumos un personu identifikācijai [*Butler*, 2003]. VTMEC Tiesu medicīniskā laboratoriju departamenta Tiesu medicīnas ģenētikas un seroloģijas laboratorijā kopš 2007. gada veic Y–STR 17 lokusu izmeklējumus.

Darba mērķis

Apkopot VTMEC laboratorijā veikto Y–STR 17 lokusu izmeklējumus, lai noteiktu alēļu izplatības biežumu Latvijas populācijā, kā arī noteikt haplotipu ģenētisko daudzveidību.

Materiāls un metodes

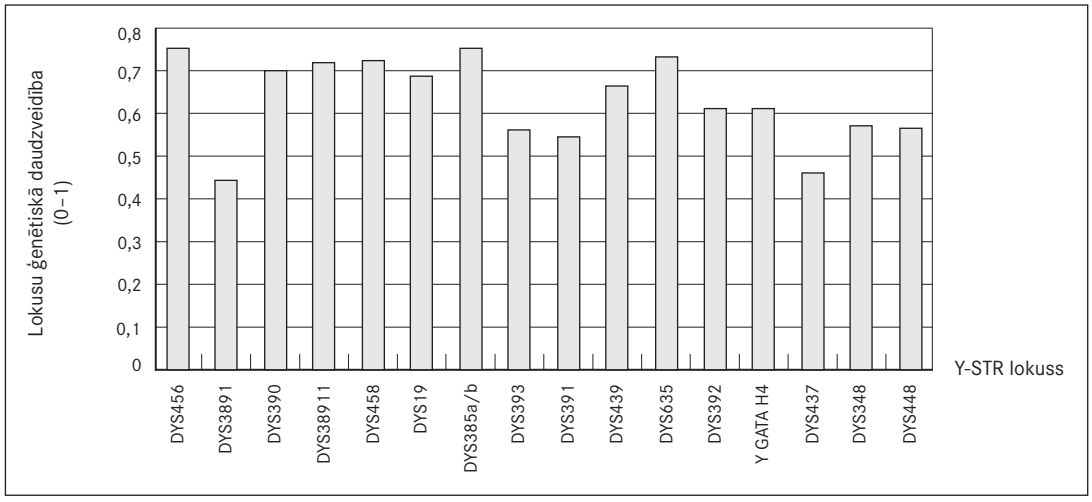
VTMEC laboratorijas arhīva anonīmiem paraugiem tika noteiktas Y–STR 17 lokusu alēles un 113 paraugu haplotipi, kopumā iegūti 100 vīriešu līniju haplotipi. DNS tika izdalīta ar *Chelex 100* DNS ekstrakcijas metodi [*Walsh, et al.*, 1991]. DNS amplifikāciju veica, izmantojot firmas *Applied Biosystems AmpFlSTR® Y-filer™* polimerāžu ķēžu reakcijas komplektu 17 Y–STR lokusu (DYS456, DYS389I, DYS390, DYS389II, DYS458, DYS19, DYS385a/b, DYS393, DYS391, DYS439, DYS635, DYS392, Y GATA H4, DYS437, DYS438, DYS448) noteikšanai (*Applied Biosystems*, 2006). Rezultātu detekciju veica ar *ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer*. Kapilāru elektroforēzes rezultātus analizēja, izmantojot programmu *GeneMapper® ID Software Version 3.2.* Paraugu izmeklējumu rezultāti tika apkopoti un analizēti, izmantojot *SPSS 11.0 for Windows* datu statistiskās apstrādes programmu un *Microsoft Excel*, un noteikts katras alēles sastopamības biežums procentos atbilstoši katrā lokusā zināmajām un standarta alēļu marķieros iekļautajām alēlēm, kuras savā starpā atšķiras ar atkārtojumu skaitu un tam atbilstošu alēles numuru. Katra lokusa un haplotipu ģenētiskā daudzveidība tika noteikta, izmantojot populāciju ģenētiskās datu analīzes programmu *Arlequin ver. 2.000* [*Schneider, et al.*, 2000].

Rezultāti un diskusija

Analizējot 100 vīriešu līniju Y–STR 17 lokusu alēļu sastopamības biežumu (%) noteikts, ka Latvijas populācijai lokusos DYS635 un DYS437 ir sastopamas visas zināmās alēles, pārējos lokusos pētījumā nav konstatētas no vienas līdz desmit iespējamām alēlēm. Visizplatītākās lokusu alēles: DYS456 – 14 (34%), DYS389I – 13 (72%), DYS390 – 23 (47%), DYS389II – 29 (36%), DYS458 – 17 (39%), DYS19 – 15 (46%), DYS385a/b – iespējamas viena vai divas alēles – 11 (63%) un 14 (55%), DYS393 – 13 (54%), DYS391 – 11 (52%), DYS439 – 10 (50%), DYS635 – 23 (37%), DYS392 – 11 (56%), Y GATA H4 – 12 (53%), DYS437 – 14 (71%), DYS438 – 10 (58%), DYS448 – 19 (46%) (sk. 1. tab.).

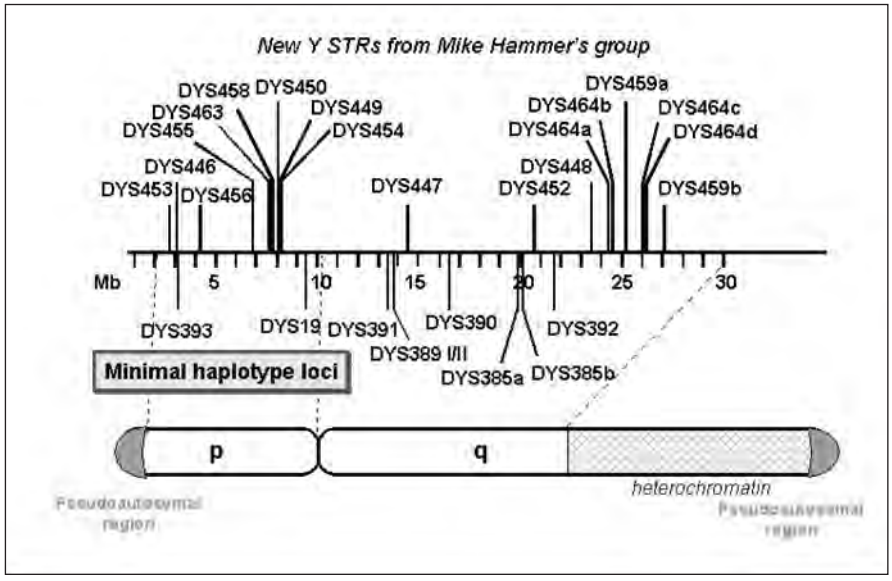
Noteikta katra Y–STR lokusa ģenētiskā daudzveidība (sk. 1. att.), un, jo tā ir tuvāka skaitlim 1, jo informatīvāka. Vismazākā tā ir lokusam DYS389I – 0,4451, kur arī ir vismazākais iespējamo konstatēto alēļu skaits – trīs. Vislielākā ģenētiskā daudzveidība ir lokusam DYS385a/b – 0,7566, kurā iespējamas viena vai divas alēles un no deviņpadsmit iespējamām alēlēm ir noteiktas deviņas, kā arī lokusam DYS456 – 0,7549, kurā no sešām iespējamām alēlēm ir noteiktas piecas.

1. attēls. Y-STR 17 lokusu ģenētiskā daudzveidība (no 0 līdz 1).
Genetic variability of 17 Y-chromosomal STR loci in Latvian population (0–1).



1997. gadā Eiropas tiesu medicīnas sabiedrība (*European forensic community*) noteica Y-STR marķieru pamatlokusus vai t. s. minimālo haplotipu: DYS19, DYS389I,II, DYS390, DYS391, DYS392, DYS393, DYS385a/b (sk. 2. att.). 2003. gada sākumā SWGDAM (*U.S. Scientific Working Group* no *DNA Analysis Methods*) – DNS analīzes metodes ASV zinātnieku darba grupa – noteica papildus minimālajam haplotipam vēl divus lokusu marķierus: DYS438 un DYS439 [*Butler*, 2003]. Minimālais haplotips Eiropas Y-STR datubāzei noteikts par pasaules standartu. Šie lokusi ļauj noteikt augstu haplotipu dažādību – 98% [*Budowle, et al.*, 2003].

2. attēls. Minimālā haplotipa lokusu shematiskais izvietojums Y hromosomā (www.cstl.nist.gov/biotech/strbase/index.htm).
Minimal haplotype loci positions along Y chromosome [www.cstl.nist.gov/biotech/strbase/index.htm].



1. tabula. Y-STR 17 lokusu alēļu sastopamības biežums (%) un katra lokusa ģenētiskā daudzveidība Latvijas populācijā.

Allele frequencies and genetic variability of 17 Y-chromosomal STR loci in Latvian population.

Y-STR lokuss	Iespējamās alēles	Alēles numurs	Sastopamības biežums (%)	Lokusa ģenētiskā daudzveidība
1	2	3	4	5
DYS456	13–18	13 14 15 16 17	9 34 30 17 10	0,7549 ± 0,0200
DYS389I	10–15	12 13 14	11 72 17	0,4451 ± 0,0518
DYS390	18–27	22 23 24 25 26	11 47 18 21 3	0,6966 ± 0,035
DYS389II	24–34	28 29 30 31 32	7 36 35 16 6	0,7210 ± 0,0230
DYS458	14–20	14 15 16 17 18	1 26 23 39 11	0,7224 ± 0,0202
DYS19	10–19	13 14 15 16 17	6 22 46 23 3	0,6895 ± 0,0287
DYS385a/b	7–25	10 11 12 13 14 15 16 17 18	1 65 2 22 59 23 9 3 5	0,7566 ± 0,0171
DYS393	8–16	12 13 14 15	7 54 38 1	0,5646 ± 0,0278
DYS391	7–13	8 9 10 11 12	2 1 43 52 1	0,5495 ± 0,0231

1	2	3	4	5
DYS439	8–15	9 10 11 12 13	1 50 24 16 9	0,6653 ± 0,0334
DYS635	20–26	20 21 22 23 24 25 26	2 30 19 37 10 1 1	0,7337 ± 0,0215
DYS392	7–8	10 11 12 13 14 15	1 56 2 8 25 8	0,6168 ± 0,0407
Y GATA H4	8–13	10 11 12 13	5 31 53 11	0,6145 ± 0,0333
DYS437	13–17	13 14 15 16 17	1 71 14 13 1	0,4638 ± 0,0533
DYS438	8–13	9 10 11 12	6 58 29 7	0,5768 ± 0,0384
DYS448	17–24	18 19 20 21 22	1 46 47 5 1	0,5705 ± 0,0228

Tiesu medicīnā ir pieejamas vairākas Y-STR datu bāzes, kurās ir informācija par konkrētu valstu populāciju haplotipiem. Populārākā no tām ir Eiropas Y-STR datu bāze *Y-HRD* (*Y-chromosome haplotype reference database*), kuru izveidoja un uztur Humbolta Universitātes Tiesu medicīnas institūts Berlīnē [*Corach, et al.*, 1998; *Roewer*, 1998; *Roewer and Willuweit*, 2007]. Lai arī šajā datu bāzē iekļauti 2001. gadā publicētie dati par deviņu Y-STR lokusu alēļu frekvencēm un haplotipiem, kas iegūti, analizējot 145 Latvijas vīriešu paraugus, ir svarīgi papildināt esošos datus ar lielāku izmeklēto paraugu un plašāku Y-STR lokusu skaitu [*Lessig*, 2003]. Lai varētu izmantot Y-STR pierādījumu ticamības izvērtēšanai, nosakot iespēju sastapt vēl vienu tādu pašu haplotipu populācijā, ir nepieciešama plaša datu bāze.

Salīdzinot analizējamo haplotipu ar datu bāzē esošajiem neradinieku haplotipiem, var redzēt, vai tāds ir novērots, un ja ir, tad cik reižu. Tipiskās datu bāzēs ir iekļauts no 100 līdz 1000 paraugu. Teorētiskais datu bāzē iekļauto indivīdu skaits ir n, augstākā haplotipu dažādība (*diversity*) ir (n–1)/n, piemēram, trīs lielākajām ASV populācijām tā ir šāda: afroamerikāņi (n = 535) – 99,78%, ASV baltie iedzīvotāji (n = 583) – 98,79%, Amerikas spāņi (n = 244) – 99,32%. Tas norāda, ka gandrīz visi haplotipi ir prezentēti tikai vienu reizi, bet tikai daži vairākas reizes. Tātad zināma testētā references parauga nejaušas sakrišanas iespēja ar DNS uz lietiskā pierādījuma ir maz ticama [*Budowle*, 2003]. Dažādām populācijām dažādos ģeogrāfiskos rajonos Y-STR salīdzinoši augstā mutāciju līmeņa dēļ ir dažāda alēļu vai haplotipu frekvence [*Kayser*, 2003].

Analizējot šajā pētījumā iegūtos 100 vīriešu līniju haplotipus pēc izmeklētajiem 17 lokusiem, tika noteikts, ka 99 no tiem ir atšķirīgi un tikai divi ir vienādi. Latvijas populācijas haplotipu ģenētiskā daudzveidība ir 0,9998 ± 0,0015, tātad, izmantojot lielāka skaita Y-STR lokusu noteikšanai paredzētos polimerāžu ķēžu reakcijas reaktīvu komplektus, palielinās arī iespēja noteikt atšķirīgus haplotipus. Iegūtie rezultāti norāda, ka Latvijas populācijas dati, kas iegūti šajā pētījumā, ir unikāli un atspoguļo Latvijas populācijas Y hromosomālo līniju lielu ģenētisko daudzveidību. Šī pētījuma rezultāti var noderēt kā bāze turpmākiem pētījumiem, kuru mērķis būtu salīdzināt iegūtos datus ar etniskiem latviešiem raksturīgiem haplotipiem un noteikt filoģenētisko piederību jeb haplogrupas, lai spriestu par atšķirībām vai līdzību ar citām populācijām, noteiktu Latvijas iedzīvotāju filoģenētisko statusu un izpētītu šī reģiona mikroevolūciju.

Secinājumi

1. Latvijas populācijas Y-STR 17 lokusu visizplatītākās alēles ir DYS456 – 14 (34%), DYS389I – 13 (72%), DYS390 – 23 (47%), DYS389II – 29 (36%), DYS458 – 17 (39%), DYS19 – 15 (46%), DYS385a/b – 11 (63%) un 14 (55%), DYS393 – 13 (54%), DYS391 – 11 (52%), DYS439 – 10 (50%), DYS635 – 23 (37%), DYS392 – 11 (56%), Y GATA H4 – 12 (53%), DYS437 – 14 (71%), DYS438 – 10 (58%), DYS448 – 19 (46%).
2. Latvijas populācijas Y-STR 17 lokusu ģenētiskā daudzveidība vismazākā ir lokusam DYS389I – 0,4451, vislielākā ir lokusam DYS385a/b – 0,7566 un lokusam DYS456 – 0,7549.
3. Latvijas populācijas 100 vīriešu līniju haplotipu ģenētiskā daudzveidība ir augsta – 0,9998.

Pateicība

Pētījums veikts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu, tā līdzfinansētā projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” ietvaros.

Pateicamies Valsts tiesu medicīnas ekspertīzes centra direktorei Veltai Volksonei par sniegto iespēju izmantot darba izstrādei Valsts tiesu medicīnas ekspertīzes centra Tiesu medicīniskā laboratoriju departamenta Tiesu medicīnas ģenētikas un seroloģijas laboratorijas arhīva datus.

Allele Frequencies of 17 Y-chromosomal Short Tandem Repeat Loci and Haplotype Variability in Latvian Population

Abstract

Short tandem repeats (STR) are one of the most important issues for human identification in forensic genetics. With new technologies forensic genetics can improve identification techniques and help finding more precise answers to any questions risen. Since Y-chromosomal STR identification kits are available, male identification is possible. The goals of this work were to investigate and present the genetic variability of detected alleles from 17 Y-chromosomal STR loci and observed haplotypes in Latvian population. The paper includes analysis of anonymous samples from 113 individuals, who were citizens of the Republic of Latvia investigated at the DNA Laboratory of Latvia State Centre for Forensic Medical Examination. 100 Y-chromosomal haplotypes were determined using AmpFlSTR® Y-filer™ (Applied Biosystems). Statistical analysis was performed by SSPS, Microsoft Excel and Arlequin softwares. Genetic variability of analysed 17 Y-chromosomal STR loci and haplotypes were calculated. Results demonstrated the usefulness and informative power of this Y-STR set and showed the individuality of Latvian population. Novelty of the research is that it is the first investigation of allele frequencies for 17 Y-chromosomal STR loci in Latvian population.

Literatūra

1. Applied Biosystems. AmpF*l*STR® Y-filer™ PCR Amplification Kit // User's manual Part Number 4358101 Rev.C 08/2006 USA. – Applied Biosystems, 2006. – P. 186.
2. Budowle B., Sinha S. K., Lee H. S., et al. Utility of Y-chromosome short tandem repeat haplotypes in forensic applications // Forensic Science Review, 2003; 15(2): 154–164.
3. Butler J. M. Recent developments in Y-short tandem repeat and Y-single nucleotide polymorphism analysis // Forensic Science Review, 2003; 15(2): 92–111.
4. Corach D., Penacino G., Sala A., et al. Validation studies of Y-specific STRs: Forensic casework evaluation // Progress in Forensic Genetics 7 / Ed. by Olaisen B. – Elsevier, 1998. – Pp. 418–420.
5. Gusmão L., Butler J. M., Carracedo A., et al. DNA Commission of the International Society of Forensic Genetics (ISFG): An update of the recommendations on the use of Y-STR in forensic analysis // Forensic Science International, 2006; 157: 187–197.
6. Kayser M., Krüger C., Nagy M., et al. Y-chromosomal DNA-analysis in paternity testing: Experiences and recommendations // Progress in Forensic Genetics / Ed. by Olaisen B. – Elsevier: 1998. – Pp. 494–496.
7. Kayser M. The human Y-chromosome: introduction into genetics and applications // Forensic Science Review, 2003; 15(2): 78–89.
8. Lessig R. Forensic applications of Y-chromosome short tandem repeat // Forensic Science Review, 2003; 15(2): 181–188.
9. Lessig R., Edelmann J., Krawczak M. Population genetics of Y-chromosomal microsatellites in Baltic males // Forensic Science International, 2001; 118: 153–157.
10. Roewer L. The Y chromosome: Forensic application and evolutionary aspects // Progress in Forensic Genetics 7 / Ed. by Olaisen B. – Elsevier, 1998. – Pp. 407–411.
11. Roewer L. Die Haplotypisierung des Y-Chromosoms – Grundlagen und Anwendungen einer neuen molekulargenetischen Identifizierungsmethode // Zertifizierter Dokumentserver der Humbolt-Univerität zu Berlin, DiML DTD Version 3.0, HTML–Version erstellt am 13.12.2004. 31 S.
12. Roewer L., Willuweit V. Y chromosome haplotype reference database (YHRD): Update // Forensic Science International, 2007; 1(2): 83–87.
13. Schneider S., Roessli D., Excoffer L. Arlequin ver. 2.000: A software for population genetics data analysis // Genetics and Biometry Laboratory, University of Geneva, Switzerland, 2000.
14. Teteris O. Tiesu medicīnas esence. – Rīga: Rasa ABC, 2004. – 13. lpp.
15. Walsh P. S., Metzger D. A., Higuchi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material // BioTechniques, 1991; 10(4): 506–513.
16. www.cstl.nist.gov/biotech/strbase/index.htm (sk. 30.09.2007.).

Pasaules literatūras datu par multiplās sklerozes izplatības tendencēm salīdzinājums ar multiplās sklerozes epidemioloģisko situāciju Latvijā

Liene Elsone [1]***, Ardis Platkājis*** [2]***, Guntis Karelis*** [3]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Radioloģijas katedra, Latvija*
[3] *Rīgas Stradiņa universitāte, Neiroloģijas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Multiplā skleroze (MS) ir hroniska slimība, kas izraisa augstu netraumatisku invaliditāti jauniem cilvēkiem. Šī darba mērķis ir noskaidrot Latvijas perspektīvas pasaules MS epidemioloģisko sasniegumu virzienā. Veikts literatūras apskats par MS izplatības pētījumiem pasaulē, īpašu uzmanību pievēršot analizētās populācijas lielumam, ģeogrāfiskajam novietojumam, rasei, MS aprūpes specifikai. Iegūtā informācija salīdzināta ar Latvijas datiem, kas iegūti no Latvijas MS slimnieku datu bāzes, kur dati vākti jau kopš 1997. gada. Latvijas MS epidemioloģiskie pētījumi liecina par samērā augstu slimības izplatību ar tendenci pieaugt. 2007. gadā tā bija 62,7/100 000, savukārt 2009. gadā – jau 70,5/100 000 kopējā populācijā un 89,9/100 00 sievietēm. Tomēr nepieciešami turpmāki plaši pasaules nozīmes epidemioloģiskie pētījumi, kas noteiktu slimības izplatību un īpatnības dažādos laika periodos, kur Latvijai ir perspektīvas sniegt lielu ieguldījumu.

Atslēgvārdi: multiplā skleroze, epidemioloģija, izplatība, prevalence, demielizējošas slimības.

Ievads

Multiplā skleroze (MS) ir hroniska progresējoša slimība, kas ir galvenais iemesls netraumatiskai invaliditātei gados jauniem cilvēkiem daudzās valstīs Eiropā, Ziemeļamerikā, Austrālijā, bet ne Austrumos, Arābu pussalā, Āfrikā, Dienvidamerikā, Āzijā [*Compston*, 1999]. Tā skar vairāk nekā 2 miljonus cilvēku visā pasaulē un izraisa nopietnus neiroloģiskus traucējumus. Slimības ārstēšanas un sociālās izmaksas ir ļoti augstas, jo tai raksturīga ilgstoša norise un plaša izplatība starp darbspējīga vecuma pacientiem. Ieguldīti milzīgi līdzekļi slimības izraisītāju un patoģenētisko mehānismu atklāšanā, tomēr joprojām nav iegūta precīza atbilde uz šiem jautājumiem. Epidemioloģiskie pētījumi palīdz interpretēt atklājumus par mijiedarbību starp ģenētiskiem un ārējās vides faktoriem un to lomu MS patoģenēzē [*Goodin*, 2009].

MS klīniski izpaužas ar dažādas pakāpes redzes, jušanas, kustību, koordinācijas, mazā iegurņa orgānu darbības recidivējošiem vai progresējošiem traucējumiem. Diagnozi apstiprina, vadoties no klīniskiem simptomiem un papildu izmeklējumu rezultātiem [*Polman*, 2009]. Ārstēšana jāuzsāk pēc iespējas agrīnākā slimības stadijā, taču, arī laikus nodrošināta, tā tikai attālina invaliditātes rašanos. Tas ir būtisks iemesls, lai arvien plašāk meklētu jaunus virzienus etiopatoģenētiskas terapijas izstrādē.

Latvijā kopš 1997. gada darbojas zinātniskā un praktiskā līmenī labi organizēts multiplās sklerozes centrs, kā arī MS slimnieku reģistrs, kas nodrošina savlaicīgu slimības diagnostiku un ārstēšanu MS slimniekiem visā Latvijas teritorijā.

Darba mērķis

Apkopot un analizēt pieejamos pasaules literatūras datus par MS izplatības tendencēm un salīdzināt tos ar MS epidemioloģisko situāciju Latvijā, vadoties no valstu ģeogrāfiskā novietojuma, analizētās populācijas raksturojuma, MS aprūpes specifikas, tādējādi noskaidrojot Latvijas perspektīvas pasaules MS epidemioloģisko sasniegumu virzienā.

Materiāls un metodes

Darba gaitā veikts sistemātisks apskats par MS izplatības nozīmīgākajiem pētījumiem pasaulē, kas publicēti *PubMed* un *EMBASE* datu bāzē. Kopā pārskatīti 230 (gan kopsavilkumi, gan pilna apjoma) zinātniskie raksti. Rezultāti atspoguļoti, vadoties no pētījuma autora, publicēšanas gada, pētāmā reģiona, informācijas par pētījuma metodēm (pētāmā populācija, gadījumu definīcija, izmantotie MS diagnostiskie kritēriji), pētījuma rezultātiem (kopējie slimības izplatības rādītāji, dzimumu, vecuma grupu, rasu raksturojums), materiāla citēšanas citos nozīmīgos darbos.

Izpētītie MS dati pasaulē salīdzināti ar Latvijas MS centra datiem par slimības izplatību laikposmā no 1997. gada līdz 2009. gada 31. decembrim. Dati par MS slimniekiem iegūti Latvijas Jūras medicīnas centrā, Multiplās sklerozes centrā, izmantojot MS slimnieku datu bāzi, kurā reģistrēti 1 585 pacienti. Pacientu dati, kas ievadīti datu bāzē, iegūti no pacientu ambulatorajām kartēm. Rezultāti apstrādāti ar programmu *Microsoft Excel*.

Rezultāti

Multiplās sklerozes izplatība un saslimstība, reģionālās īpatnības dažādās valstīs joprojām tiek plaši pētītas, apkopotas un analizētas. Pēdējo 30 gadu laikā publicēts vairāk nekā 400 ziņojumu, kas atspoguļo plašu, samērā nevienmērīgu multiplās sklerozes ģeogrāfisko izplatību gan visā pasaulē, gan arī atsevišķos vienas valsts reģionos. Epidemioloģiskā situācija dažādos pasaules reģionos analizēta jau salīdzinoši sen, tomēr šo datu precizitāti ietekmē gan MS reģistru izveide, esošo pilnveidošana, gan jaunu sensitīvāku diagnostisko kritēriju ieviešana laika gaitā. Vairāku iepriekšējo dekāžu laikā MS diagnozi noteica pēc *Poser*, bet šobrīd – koriģētajiem *McDonald* kritērijiem [*Polman*, 2009]. Šajos pētījumos galvenokārt analizēta prevalence, incidence, vecuma grupas, dzimumu attiecība, slimības norise.

Lielākie MS slimnieku reģistri ir: Dānijas MS reģistrs, Norvēģijas MS reģistrs, Zviedrijas MS reģistrs, Itālijas MS datubāze, Ziemeļamerikas *NARCOMS* reģistrs, Vācijas MS reģistrs [*Flachenecker*, 2008]. Tā kā daudzās valstīs ir vairāki MS centri, ne visi speciālisti strādā pēc kopīgām izstrādātām metodēm, MS slimnieku medicīniskā informācija nav standartizēta un visos gadījumos vienādi analizēta un apkopota. Pieejamie dati var sniegt tikai visaptverošu informāciju par slimības izplatību konkrētā valstī, bieži – tikai nelielā tās teritorijā. Dažādos periodos atšķirīgu diagnostisko kritēriju izmantošana arī apgrūtina epidemioloģisko pētījumu salīdzinošo analīzi dažādās populācijās.

Aprakstot MS izplatību un saslimstību, visbiežāk literatūras avotos valstis tiek sagrupētas.

Skandināvija. Skandināvijas valstis MS izplatības ziņā ir neviendabīgas. Šajās valstīs ieviesti arī MS slimnieku reģistri, kas izmanto starptautisko MS slimnieku elektronisko datu bāzi, izveidoti vairāki specializēti MS centri. Visplašākā informācija pieejama par Dāniju, kur jau kopš 1948. gada darbojas vienots MS reģistrs un epidemioloģiskie dati pieejami par 50 gadu periodu. 1999. gadā slimības izplatība konstatēta 122/100 000. Pēdējos gados Dānijas MS reģistrs ir pārskatīts, tomēr visi slimnieki tajā nav iekļauti [*Koch-Henriksen*, 1999]. Līdzīgi dati ir arī par pārējām Skandināvijas valstīm. Novērotas

ievērojamas atšķirības MS izplatībā dažādām etniskajām grupām – tā ir mazāka imigrantiem no Āzijas vai Āfrikas [*Smestad*, 2008].

Apvienotā Karaliste un Īrija. Ir bijuši vairāki pētījumi par slimības izplatību Lielbritānijā, taču pārsvarā nelielu reģionu robežās. Ir izveidots MS slimnieku reģistrs, tomēr tas neaptver visus MS slimniekus, nav arī specializētu MS centru. Ir ziņojumi par dažādiem MS izplatības apmēriem: 187/100 000 Skotijas dienvidaustrumos; Anglijā un Velsā pētījumi pēdējās divās dekādēs uzrāda MS izplatību no 84 līdz 112 uz 100 000 bez būtiskas atšķirības starp ziemeļu un dienvidu rajoniem [*Pugliatti*, 2006; *Forbes*, 1999]; Īrijā slimības izplatību apraksta no 121 līdz 185/100 000 [*McGuigan*, 2004], citi autori norāda to robežās no 51 līdz 230/100 000 ziemeļu daļā.

Vācija, Šveice un Austrija. Vācijā MS reģistrs izveidots tikai 2001. gadā. Datus ievada un regulāri pārskata kvalificēti speciālisti. Analizējot lielas populācijas datus, vidējā izplatība fiksēta no 83 līdz 108/100 000 bez platuma grādu atšķirībām, tā drīzāk ir homogēna. Nesen veiktā pētījumā Vācijā konstatēta nedaudz augstāka MS izplatība – 127/100 000 [*Compston*, 2006].

Šveicē pēdējā epidemioloģiskajā aptaujā 1986. gadā konstatēta slimības izplatība 110/100 000 Bernē.

Austrijā MS izplatības rādītāji 98/100 000 iegūti, aptaujājot pacientus [*Baumhackl*, 2002].

Nīderlande, Beļģija un Francija. Nīderlandē 1992. gadā Groningenā noteikta slimības prevalence 76/100 000, savukārt Beļģijā Flandrijas dienvidos 1991. gadā – 88/100 000.

Francijā novērota mazāka MS izplatība nekā citās Eiropas valstīs tajos pašos platuma grādos, vidēji 37–65,5/100 000. Līdzīga situācija novērota Spānijā un Itālijā [*Debouverie*, 2007; *Pugliatti*, 2006].

Polija, Čehija, Ungārija, bijusī Dienvidslāvija, Bulgārija, Rumānija. Par šīm valstīm ziņojumi ir pārsvarā kā kopsavilkumi, tāpēc samērā grūti interpretēt iegūtos datus epidemioloģisko pētījumu sliktās organizēšanas dēļ. Pārsvarā pētījumi veikti kā aptaujas. MS izplatība šajās valstīs ir nevienmērīga un svārstās no 55/100 000 Polijā līdz 83/100 000 Slovēnijā.

Zemāka izplatība konstatēta Horvātijā; pēdējo 10 gadu novērojumos sasniedzot 25–53/100 000, Rumānijā – 26/100 000, Bulgārijā – 39/100 000. Retāk MS novērota čigāniem. Pirmajā aptaujā Albānijā, kas veikta 1988. gadā, konstatēta izplatība 10/100 000 [*Pugliatti*, 2006].

Ibērijas reģions, Itālija un Malta. Balstoties uz esošo informāciju, Spānija un Portugāle ir zemas līdz vidējas MS izplatības zonas valstis. Prevalences pētījumi ar lielu populāciju veikti ziemeļu, austrumu un centrālajā Spānijā, augstāko izplatību – 58/100 000 – konstatējot valsts ziemeļos.

Portugālē MS epidemioloģija nav plaši analizēta; riski ir līdzīgi kā Spānijā.

Vairākas reizes un detalizēti epidemioloģiskie pētījumi veikti Itālijā pēdējās divās dekādēs, kur izveidots arī MS reģistrs, 26 specializēti MS centri. Valsts sauszemē izplatība ir 40–70/100 000. Nozīmīgāki pētījumi ziņo par 81/100 000 gadījumu Padujā 1999. gadā un 152/100 000 Sardīnijā 1997. gadā, kur novēroti vieni no augstākajiem rādītājiem pasaulē [*Grimaldi*, 2001]. Rādītāju pieaugumu skaidro ar diagnostikas un epidemioloģisko metožu uzlabošanos.

Maltā 1999. gadā MS izplatība bija 17/100 000. Ģenētiskā ietekme no Āfrikas, kas ir zema riska zona, veicina zemo MS izplatību Maltā [*Dean*, 2002].

Grieķija un Turcija. Grieķijā Evros provincē 1999. gadā MS izplatības rādītāji bija 39/100 000. Nav pieejami precīzi dati un visaptveroši pētījumi. Kiprā 1988. gadā prevalence fiksēta 45/100 000 dzimto kipriešu vidū, nedaudz zemāka – turku populācijā. Turcijā dati ievākti ziemeļrietumu daļā, kur MS izplatība ir 30/100 000 [*Papathanasopoulos*, 2008].

Igaunija, Lietuva. Šajās kaimiņvalstīs MS aprūpe joprojām ir sadrumstalota, nav arī MS slimnieku reģistru, līdz ar to dati ir tikai aptuveni. Aptuvenā prevalence Igaunijā ir 51/100 000 (1989. gadā), kas saglabājas arī pēdējos gados. Lietuvā reģistrēta prevalence 35/100 000 20. gadsimta 80. gados, bet pēdējos gados tā ir augstāka.

Baltkrievija, Ukraina un Krievija. Ir samērā grūti interpretēt iegūtos datus par šo tik milzīgo teritoriju lielo etnisko, ģeogrāfisko, sociālo atšķirību, kā arī lielās migrācijas un epidemioloģisko pētījumu sliktās organizēšanas dēļ. Baltkrievijā saslimstība ir no 20–55/100 000 (20. gadsimta 80. gadu sākumā).

Iespējams spriest par rādītājiem centrālajā un dienvidrietumu Ukrainā, kur 2001. gadā MS saslimstība bija 41/100 000.

Plašā MS izplatības pētījumā Krievijā fiksēti 31–60 gadījumi uz 100 000 [*Pugliatti*, 2006].

Amerikas Savienotās Valstis. Ļoti plaša populācija, daudz pētījumu, taču galvenokārt par atsevišķiem reģioniem. Augstākā MS izplatība (109/100 000) konstatēta ziemeļrietumu daļā, zemākā (47/100 000) – dienvidaustrumu štatos. Lielā teritorija un kultūras vēsture ar nozīmīgām un etniski dažādām migrācijām apgrūtina iegūt skaidru epidemioloģisku priekšstatu un interpretēt iegūtos datus par MS Ziemeļamerikā [*Noonan*, 2002].

Kanāda. Veikti vieni no plašākajiem epidemioloģiskiem pētījumiem un sistemātisks datu apkopojums dažādās provincēs ar milzīgu populāciju. Tādēļ Kanādu var uzskatīt par pasaules nozīmes MS epidemioloģisko pētījumu centru. Kopējais pētījumu apskats norāda uz zemu MS izplatību (55/100 000) Ņūfaunlendā un Labradorā, bet augstu (350/100 000) – Atlantijas provincēs. Tomēr rādītājus ietekmē dažāds etniskais sastāvs, migrācija [*Poppe*, 2008].

Austrālija un Jaunzēlande. Austrālijā un Jaunzēlandē pēdējo 30 gadu laikā veikti vairāki pētījumi par MS epidemioloģiju, arī migrāciju. Dati pārskatīti un atjaunoti turpmākos gados, uzrādot vidēju izplatību (57/100 000) galvaspilsētā, novērojot ģeogrāfiskās un etniskas atšķirības [*Hammond*, 2000].

Jaunzēlandes dienvidu salās 1984. gadā novērota MS prevalence 69/100 000, bet ziemeļu – tikai 24/100 000 [*Fawcett*, 1998].

Āfrika. Kontinentu viscaur apdzīvo Āfrikas melnādainie iedzīvotāji, bet ar nozīmīgu arābu izcelsmes iedzīvotāju piejaukumu ziemeļos un austrumos. Šī slimība reti izplatīta Āfrikas melnādaino iedzīvotāju vidū, salīdzinot ar augstajiem rādītājiem starp imigrantiem. Daži ziņojumi liecina par augstāku MS izplatību Āfrikas kontinenta piekrastes reģionos un arī dažās salās, kur sociālo apstākļu dēļ vērojams lielāks ģenētiskais piejaukums nekā kontinentālajā Āfrikā. Lībijā MS izplatība ir 6/100 000 un Tunisijā – 10/100 000. Pārējos pētījumos minēti līdzīgi dati [*Ruth Ann Marrie*, 2004].

Āzija un Tālie Austrumi. MS aptaujās Indijā konstatēta atšķirība starp etniskās izcelsmes cilvēkiem. MS izplatība 1988. gadā Bombejā un Pūnē ir 26 un 58/100 000, ar augstākiem rādītājiem ziemeļos starp indoeiropiešiem. Ļoti reti MS novērota Japānā un Ķīnā. Augstāka prevalence konstatēta Japānas ziemeļos 2001. gadā – 8,6/100 000, savukārt 2004. gadā Honkongā konstatēta MS izplatība 1,9/100 000 [*Tsai*, 2004].

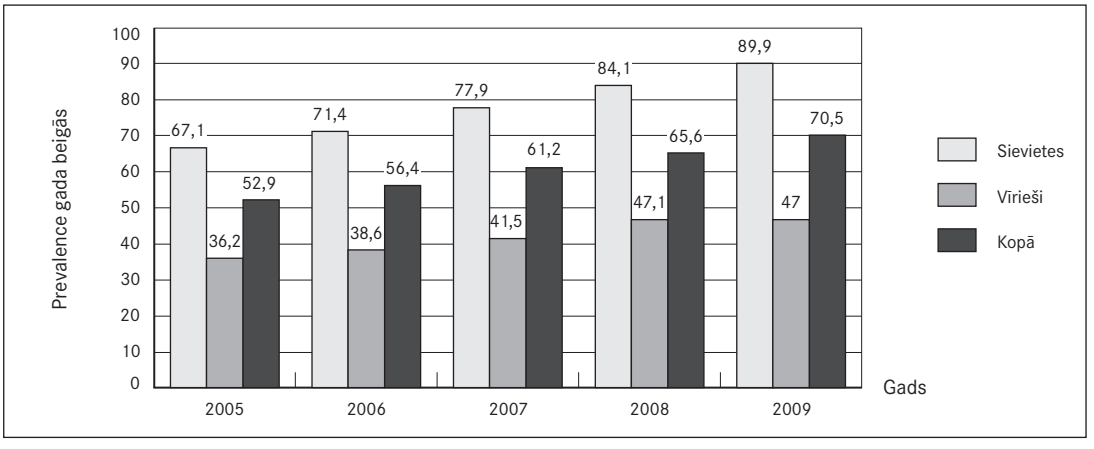
Latvija. Tā ir valsts Eiropas ziemeļos, viena no trijām Baltijas valstīm. Latvijas teritorija atrodas mērena klimata joslā Baltijas jūras un Rīgas jūras līča piekrastē. Valsts platība ir 64 589 km², un tajā pēc Latvijas Centrālās statistikas pārvaldes un Pilsonības un imigrācijas lietu pārvaldes datiem 2009. gadā reģistrēts 2248,4 tūkstoši iedzīvotāju. Iedzīvotāju etniskais sastāvs: 59,2% latviešu, 27,79% krievu, 3,62% baltkrievu, 2,5% ukraiņu, 2,35% poļu, 1,34% lietuviešu, 0,44% ebreju, 0,37% čigānu, 0,19% vāciešu, 0,10% igauņu, 2,04% citi.

1997. gadā Latvijā izveidots pastāvīgs MS centrs un pacientu reģistrs, uz kuru jānosūta visi MS slimnieki. Pacientu dati un slimības vēsture tiek pierakstīta pacientu ambulatorajās kartēs, pirmreizējās pacientu apsekošanas kartēs un pēc tam reģistrēti elektroniskajā MS slimnieku datu bāzē. Laika periodā no 1997. gada līdz 2009. gada 31. decembrim Latvijas multiplās sklerozes slimnieku datu bāzē reģistrēja 1 585 slimniekus, neieskaitot šajā laika periodā mirušos pacientus. Pēdējais epidemioloģiskais pētījums veikts 2008. gadā. Rēķinot uz kopējo Latvijas populāciju, MS kopējie izplatības rādītāji, kas fiksēti 2007. gadā, ir vidēji 62,7/100 000. Sadalot pa dzimumiem, slimības izplatība sievietēm ir 79/100 000, vīriešiem – 45,3/100 000, kas turpmākos gados turpina pieaugt diagnostikas iespēju un aprūpes uzlabošanās dēļ. Visvairāk MS slimnieku reģistrēts Rīgā vai Rīgas rajonā ar slimības izplatību 91,6/100 000 iedzīvotāju. 2009. gadā MS izplatības kopējie rādītāji Latvijā ir 70,5/100 000, bet sievietēm – 89,9/100 000 (sk. 1. att.).

Pirmreizēji reģistrēto pacientu skaits laika periodā no 1997. līdz 2002. gadam ir augstāks centra un MS slimnieku aprūpes sistēmas izveides dēļ, un turpmākajos gados (2003–2007) tas ir ar tendenci mazināties un nostabilizēties. Tādēļ par objektīvākiem rādītājiem var spriest tikai apmēram no 2002. gada. Konstatēts, ka MS slimnieku vidū sieviešu ir vairāk nekā vīriešu, attiecība vidēji ir 2,3, kas saglabājas

vienmērīga visā aplūkojamā laika periodā. Vislielākais kopējais MS slimnieku skaits ir 40–55 gadu vecumā. Visvairāk MS slimnieku reģistrēts Rīgā vai Rīgas rajonā (46%).

1. attēls. Latvijas MS prevalence dažādos laika periodos.
MS prevalence in Latvia during different periods of time.



Diskusija

MS izplatība pasaulē ir samērā plaši pētīta dažādās populācijās, taču literatūrā atrodamie pētījumi vairāk raksturo MS situāciju par periodu no 20. gadsimta 50. līdz 90. gadiem. Tikai dažos pētījumos atainota MS epidemioloģiskā situācija par pēdējo gadu periodu. Iegūtie rezultāti parāda neviendabīgu MS izplatību.

Šobrīd pasaulē reģistrēts vairāk nekā 2,5 miljoni MS slimnieku, no kuriem augstākā kopējā prevalence (> 30/100 000, dažos reģionos – Dienvidskotijā, Ziemeļīrijā u. c. – vairāk nekā 200/100 000) ir Ziemeļeiropas valstīs, ASV ziemeļos, Kanādā, Austrālijas dienvidos, Jaunzēlandē. Savukārt zema (< 5/100 000) MS izplatība konstatēta Āzijā un Dienvidamerikā. Šos rādītājus zināmā mērā ietekmē teritorijas etniskais sastāvs, kā arī iedzīvotāju migrācija. Latvija ietilpst vidējas MS saslimstības un izplatības zonā.

Visplašākie MS epidemioloģiskie pētījumi veikti Kanādā, Skandināvijas valstīs, Itālijā, Vācijā, kur izveidoti arī nozīmīgi MS slimnieku aprūpes centri un reģistri. Latvijas rādītāji ir līdzīgi kā šajās valstīs pēc slimnieku izplatības un raksturojuma. Latvija atrodas līdzīgā klimatiskajā joslā un ģeogrāfiskā platuma zonā.

Ar MS pārsvarā slimo baltās rases pārstāvji, mazāk aziāti, afrikāņi, kas liecina par noteiktu ģenētisku predispozīciju dažādām etniskām iedzīvotāju grupām. Latvijas populācija, atšķirībā no citām Eiropas un pasaules valstīm, ir samērā nemainīga daudzu desmitu gadu laikā.

Aprēķinot izplatību, visbiežāk ņemts vērā MS diagnozes apstiprināšanas nevis pirmo simptomu rašanās periods. Ar to izskaidrojams slimības izplatības pieaugums pēdējo gadu desmitu laikā lielākajā daļā valstu. Pārsvarā šo tendenci izskaidro ar to, ka strauji progresē un attīstās diagnostikas iespējas, kas ļauj pilnvērtīgi un laikus izmeklēt vairāk pacientu, ātrāk noteikt pareizu diagnozi. Šie rādītāji pēdējo gadu laikā pieaug pārsvarā tajās valstīs, kur MS pievērsta lielāka uzmanība, izveidoti speciāli centri pacientu apsekošanai, savlaicīgai diagnostikai. Šajās valstīs lielākoties izveidots arī MS slimnieku reģistrs, kurā apkopoti diezgan detalizēti dati par MS slimniekiem, līdz ar to iegūtā informācija ir precīzāka un plašāka. Lai gan plašāk pētītajās valstīs katrā ir vairāki MS centri, tie bieži nav savstarpēji pietiekami cieši saistīti, kas apgrūtina precīzas informācijas ieguvi par visu teritoriju kopumā.

MS izplatība nereti ir cieši saistīta ar valsts sociālekonomiskās attīstības pakāpi, līdz ar to arī akurātāku informācijas apkopošanu un analīzi. Ja kopējie slimības izplatības un saslimstības rādītāji pieaug, tad izlīdzinās atšķirības starp dažādām valstīm, īpaši vienas valsts dažādām teritorijām.

Nav veikti plaši pētījumi par kopējo slimības izplatību no pirmo simptomu rašanās brīža. Tomēr būtu nepieciešami plašāki epidemioloģiskie pētījumi, kas ļautu noskaidrot, kuros periodos vērojama augstāka slimības attīstība. Šādi pētījumi ļautu atklāt jaunas slimības attīstības tendences un salīdzināt dažādu ārējo faktoru iedarbību dažādos periodos.

Secinājumi

Izanalizējot dažādus epidemioloģiskos pētījumus par MS izplatību pasaulē, var secināt, ka ar MS pārsvarā slimo baltās rases pārstāvji, reti dzeltenās rases pārstāvji vai afrikāņi un MS izplatību lielā mērā ietekmē iedzīvotāju migrācija konkrētajā reģionā dažādos laika periodos. Mainīgais iedzīvotāju sastāvs un lielās ģenētiskās atšķirības starp dažādām etniskajām grupām apgrūtina precīzas MS izplatības noskaidrošanu ilgstošā laika posmā, vadoties no ģeogrāfiskā novietojuma kā riska faktora.

Latvija, līdzīgi kā Kanāda, Skandināvija, kur veikti vieni no plašākajiem MS epidemioloģiskajiem pētījumiem, atrodas vidējos ģeogrāfiskajos platuma grādos, mērenā klimata joslā un vidējā MS riska zonā, bet ar salīdzinoši nemainīgu un stabilu tautas sastāvu, ko neietekmē iedzīvotāju migrācija no zema riska MS valstīm – tādām kā Āzija, Āfrika.

Latvijā MS slimnieku dati atšķirībā no daudzām citām valstīm vākti pēc vienotiem parametriem un atrodas vienuviet par vairāk nekā 10 gadu periodu, kas ir ļoti būtiski epidemioloģiskās situācijas analīzei. Tomēr, lai gūtu precīzus datus par MS izplatības rādītājiem valstī, Latvijas MS reģistra pacientu dati, iekļaušanas kritēriji, rezultātu analīze ir jāpārskata.

Lai noteiktu slimības izplatību un īpatnības dažādos laika periodos, nepieciešami plaši, ar samērā stabilu populāciju papildu epidemioloģiskie pētījumi no saslimšanas sākuma, kur Latvijai ir iespēja sniegt lielu ieguldījumu.

Review of World Literature about Epidemiological Tendencies of Multiple Sclerosis and Comparison with the Epidemiological Profile of Multiple Sclerosis in Latvia

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease which causes nontraumatic disability in young, mostly white adults. The aim of this study is to review the evidence relevant to MS epidemiology in Latvia. We have conducted a systematic review of prevalence studies of MS to assess the main tendencies and characteristics of MS prevalence in the world with special emphasis on the size of analized population, geographic distribution, racial and ethnic groups as well as national MS care structure. Also, the retrospective data from repeated and summarized information in hospital surveys of MS patients in Latvian MS database in the period from 1997 to January 2010 was analyzed and compared to the literature data. MS epidemiological studies in Latvia show a rather high prevalence rate of 62.7 per 100 000 in 2007 with increase to 70.5 per 100 000 in overall population and 89.9 among women in 2009. Further epidemiological investigations are encouraged and opportunities to use data from existing studies as well as the design of new studies should be pursued.

Literatūra

1. Baumhackl U., Eibl G., Ganzinger U., Hartung H. P. Prevalence of multiple sclerosis in Austria. Results of a nationwide survey // Neuroepidemiology, 2002; 21: 226–234.
2. Beck C. A., Metz L. M., Svenson L. W., Patten S. B. Regional variation of multiple sclerosis prevalence in Canada // Multiple Sclerosis, 2005; 11(5): 516–519.
3. Compston A. The genetic epidemiology of multiple sclerosis // Phil Trans R Soc Lond B, 1999; 354: 1623–1634.
4. Compston A., Confavreux C., Lassmann H., et al. The distribution of multiple sclerosis // McAlpine's multiple sclerosis. – 4th ed. – London: Churchill Livingston, 2006. – Pp. 71–111.
5. Dean G., Elian M., Galea de Bono A., et al. Multiple sclerosis in Malta in 1999: an update // J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002; 73: 256–260.
6. Debouverie M., Rumbach L., Clavelou P. The organisation in health care and epidemiology of multiple sclerosis in France // Rev Neurol (Paris), 2007; 163(6–7): 637–645.
7. Ebers G. C. Environmental factors and multiple sclerosis // Lancet Neurol, 2008; 7(3): 268–277.
8. Fawcett G., Skegg D. Geographic distribution of MS in New Zealand: Evidence from hospital admissions and deaths // Neurology, 1988; 38: 416.
9. Flachenecker P., Stuke K. National MS registries // J Neurol, 2008; 255(6): 102–108.
10. Forbes R. B., Swingler R. J. Estimating the prevalence of multiple sclerosis in the United Kingdom by using capture-recapture methodology // Am J Epidemiol, 1999; 149(11): 116–124.
11. Goodin D. S. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis // http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2644781/pdf/pone.0004565.pdf (sk. 03.03.2010.).
12. Hammond S. R., English D. R., McLeod J. G. The age-range of risk of developing multiple sclerosis. Evidence from a migrant population in Australia // Brain, 2000; 123(5): 968–974.
13. Koch-Henriksen N. The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up // Mult Scler, 1999; 5(4): 293–296.
14. McGuigan C., McCarthy A., Quigley C., et al. Latitudinal variation in the prevalence of multiple sclerosis in Ireland, an effect of genetic diversity // J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004; 75(4): 572–576.
15. Noonan C. W., Williamson D. M., Henry J. P., et al. The prevalence of multiple sclerosis in 3 US communities // http://www.cdc.gov/pcd/issues/2010/jan/08_0241.htm (sk. 03.04.2010.).
16. Papathanasopoulos P., Gourzoulidou E., Messinis L., et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey // Neuroepidemiology, 2008; 30: 167–173.
17. Polman C. H., Reingold S. C., Edan G., Filippi M. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria" // Annals of Neurology, 2009; 58(6): 840–846.
18. Poppe A. Y., Wolfson C., Zhu B. Prevalence of multiple sclerosis in Canada: a systematic review // Can J Neurol Sci, 2008; 35: 593–601.
19. Pugliatti M., Rosati G., Carton H., et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe // Eur J Neurol, 2006; 13(7): 700–722.
20. Ruth A. M. Environmental risk factors in multiple sclerosis etiology // The Lancet Neurology, 2004; 3(12): 709–718.
21. Smestad C., Sandvik L., Holmoy T., et al. Marked differences in prevalence of multiple sclerosis between ethnic groups in Oslo, Norway // J Neurol, 2008; 255(1): 49–55.
22. Sundstrom P., Nystrom L., Forsgren L. Prevalence of multiple sclerosis in Vasterbotten County in northern Sweden // Acta Neurologica Scandinavica, 2001; 103: 214–218.
23. http://www.pmlp.gov.lv/lv/statistika/Ird_arhivs.html (sk. 05.02.2010.).
24. http://www.csb.gov.lv/csp/content/?cat=2269 (sk. 05.02.2010.).
25. http://lv.wikipedia.org/wiki/Latvija (sk. 09.03.2010.).

Nefroblastoma Latvijā – prognoze un imūnhistoķīmiskais profils

Ivanda Franckeviča [1,2], Regīna Kleina [1], Ivars Melderis [2]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Patoloģijas katedra, Latvija*
[2] *Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Bērnu patoloģijas birojs, Latvija*

Kopsavilkums

Biežākais ļaundabīgais nieru audzējs bērniem ir Vilmsa tumors jeb nefroblastoma, kura izcelsme saistīta ar nefrogēnās blastēmas šūnām.

Darba mērķis ir analizēt nefroblastomu materiālu, noteikt to imūnfenotipu, prognostiski svarīgo imūnhistoķīmisko marķieru ekspresiju un to saistību ar klīniskajiem rādītājiem.

Materiāls un metodes. Tika analizēti laika posmā no 2005. līdz 2009. gadam Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā (BKUS) diagnosticētie nefroblastomas gadījumi; imūnhistoķīmiski izmeklēti 9 gadījumi; noteikta WT1, vimentīna, CK, EMA, e-kadherīna ekspresija, rezultāts izteikts semikvantitatīvi; Ki67 un p53 ekspresija izteikta procentuāli; asinsvadu struktūras vizualizētas ar CD34 (*DacoCytomation*).

Rezultāti. 70,58% gadījumu diagnosticētie nieru audzēji bija nefroblastomas. To izmeklēšanas rezultāti analizēti, izmantojot Pīrsona lineārās korelācijas tabulu, kur konstatēta negatīva korelācija starp preoperatīvi izdarītu ķīmijterapiju un audzēja stadiju ($p \leq 0,05$), negatīva korelācija starp preoperatīvu ķīmijterapiju un e-kadherīna ekspresiju, pozitīva korelācija starp asinsvadu struktūru skaitu un ķīmijterapiju ($p \leq 0,01$), pozitīva korelācija starp audzēja stadiju un e-kadherīna ekspresiju ($p \leq 0,05$), negatīva korelācija starp audzēja stadiju un vizualizēto asinsvadu skaitu ($p \leq 0,01$), negatīva korelācija starp vizualizēto asinsvadu skaitu un e-kadherīna ekspresiju ($p \leq 0,05$).

Secinājumi. 1. Piecu gadu laika periodā Latvijā biežāk diagnosticētais nieru audzējs bērniem ir nefroblastoma. 2. Netika konstatēta WT1 antigēna ekspresijas saistība ar nefroblastomas histoloģiskajiem tipiem, tas atbilst pieņēmumam, ka Vilmsa tumoram nav specifiska imūnfenotipa. 3. Angioģenēzes un e-kadherīna ekspresijas atradne norāda, ka nepieciešams izdalīt regresīva tipa nefroblastomas. 4. Netika konstatēta saistība starp Ki67 un p53 ekspresijas līmeni, kas liecina par šo marķieru dažādo nozīmīgumu audzēja malignitātes izvērtēšanā.

Atslēgvārdi: nefroblastoma, imūnhistoķīmija.

Ievads

Biežākais ļaundabīgais nieru audzējs bērniem ir Vilmsa tumors jeb nefroblastoma – to konstatē vairāk nekā 80% gadījumu no visiem bērnu vecuma pacientu nieru audzējiem [1, 511. lpp.]. Nefroblastoma ir ļaundabīgs embrionāls audzējs, kura izcelsme ir saistīta ar nefrogēnām blastēmas šūnām [2, 48. lpp.]. Tā sastopamība ir viens gadījums uz 10 000 bērnu vecumā līdz 15 gadiem [3, 172. lpp.].

Visbiežāk nefroblastoma rodas bērniem vecumā no 2 līdz 4 gadiem (zēniem vidēji 37 mēnešu vecumā, bet meitenēm – 43 mēnešu vecumā). Relatīvi reti šis audzējs sastopams pirmajos sešos dzīves

mēnešos un bērniem pēc sešu gadu vecuma. Ir pierādīta šī audzēja saistība ar iedzimtām dzimumsistēmas attīstības anomālijām, piemēram kriptorhismu un hipospādiju, kā arī ar tādām attīstības anomālijām kā hemihipertrofija un aniridija. Paaugstināts risks Vilmsa tumora attīstībai ir arī Bekvita-Vīdemana (*Becwith-Wiedemann*) un Draša (*Drash*) sindroma gadījumā [1, 511. lpp.].

Parasti audzējs lokalizējas nierēs, turklāt 5–10% gadījumu ir iespējams sinhrons vai metahrons abu nieru bojājums. Taču ir aprakstītas arī morfoloģiski tipiska Vilmsa tumora atradnes ekstrarenāli retroperitoneālajā telpā, jostas-krustu reģionā, sēkliniekos, dzemdē, ingvinālajā kanālā un videnē [4, 1240. lpp.].

Histoloģiski Vilmsa tumors sastāv no trim komponentiem – blastēmas šūnām, epitēlija un stromas, kas pārstāvētas dažādās proporcijās. Ir iespējams arī, ka audzējs sastāv tikai no diviem vai viena histoloģiskā komponenta. Blastematozā daļa sastāv no blīvi izvietotām sīkām šūnām ar neizteiktu citoplazmu un tumši krāsotu kodolu. Tajā bieži redzamas mitotiskās figūras. Šis histoloģiskais komponents ir jādiferencē no citiem bērnu vecuma "sīko zilo šūnu audzējiem". Blastēmas šūnas var būt izvietotas nodulāri, lentveidīgi un difūzi. Biežāk sastopami un arī vieglāk diagnosticējami ir audzēji ar nodulāru un lentveidīgu blastēmas šūnu izvietojumu. Šajā gadījumā tumorozie audi sastāv no lentveidīgiem vai sferoidāliem anastomozējošiem audzēja šūnu agregātiem, kuri labi norobežoti no apkārt esošajiem stromas elementiem. Difūzam blastēmas šūnu izvietojumam raksturīga agresīva audzēja šūnu invāzija apkārt esošajos saistaudos un asinsvados [2, 49. lpp.]. Epiteliālais komponents sastāv no sīkām tubulārām struktūrām un cistām, kuras izklātas ar primitīvām cilindriskām vai kubiskām šūnām. Šis komponents var sastāvēt gan no primitīvām, grūti atpazīstamām rozetēm līdzīgām tubulārām struktūrām, gan no labi diferencētiem tubulāriem un papillāriem elementiem, kuri atbilst metanefrītiskajiem kanāliņiem [2, 50. lpp.; 4, 1242. lpp.]. Retāk novērojama glomerulāru struktūru veidošanās. Ir iespējama arī gļotas veidojoša plakanšūnu un pārejas tipa epitēlija šūnu atradne [4, 1242. lpp.]. Vilmsa tumora stroma visbiežāk sastāv no irdeniem miksoīdiem vai fibroblastiskiem audiem, bet ir iespējama gludās un šķērssvītrotās muskulatūras, taukaudu, skrimšļaudu un kaulaudu, kā arī neirālo elementu atradne [1, 513. lpp.].

Imūnhistoķīmiski nefroblastomai nav specifiska imunofenotipa. Tipiski blastemālais komponents uzrāda vimentīna pozitivitāti, parasti sastopama arī desmīna pozitivitāte. Reakcijas ar pārējiem muskulāriem marķieriem – kā miogenīnu un *Myo-D1* – parasti ir negatīvas blastematozajā daļā, bet var būt pozitīvas stromālajā daļā rajonos ar skeleta muskulatūras diferenciāciju. Reakcija ar WT1 ir pozitīva audzēja blastematozajā daļā un agrīnas epiteliālas diferenciācijas rajonos (par pozitīvu uzskatāma reakcija audzēja šūnu kodolos). Vairāk diferencētie epiteliālie audi uzrāda pozitīvu reakciju ar citokeratīnu, CD 56 un CD 57. Blastēmas šūnas tāpat uzrāda fokālu pozitīvu reakciju ar neirospecifisko enolāzi (NSE) un citokeratīnu. Vilmsa tumoram ar neirālu diferenciāciju konstatē NSE, sinaptofizīna un hromogranīna pozitivitāti [5, 627. lpp.].

Prognostiski nefroblastomas gadījumā ir svarīgi vairāki morfoloģiskie un klīniskie parametri. Klīniski svarīga ir audzēja stadija un izmēri, kā arī pacienta vecums [4, 1244. lpp.]. Pacientiem, kuri ir jaunāki par diviem gadiem, metastāzes ir ievērojami retāk, un viņiem ir arī labāki piecu gadu dzīvildzes rādītāji [4, 1244. lpp.; 6, 1579. lpp.]. Svarīgs rādītājs ir arī audzēja lielums, kuru vislabāk raksturo jau ekscidētā audzēja svars – sevišķi I stadijas tumoru gadījumā [7, 2352. lpp.].

Histoloģiski svarīgs prognostisks faktors ir audzēja anaplāzijas esamība un tās izplatība. Histoloģiski Vilmsa tumorus iedala divās grupās – audzēji ar labvēlīgu un nelabvēlīgu histoloģisko atradni. Labvēlīgas histoloģiskās atradnes gadījumā nekonstatē audzēja anaplāziju, to savukārt konstatē nelabvēlīgas histoloģiskās atradnes gadījumā. Audzēja šūnu anaplāziju atrod aptuveni 6% Vilmsa tumora gadījumu, tā ir reti sastopama pacientiem, kas jaunāki par vienu gadu, bet 80% anaplastisko audzēju rodas pacientiem, kas vecāki par diviem gadiem [1, 514. lpp.].

Diagnozes noteikšanai ir svarīgi trīs histoloģiskie kritēriji: 1) audzēja šūnu kodolu izmēri – anaplastiska audzēja gadījumā blastematozā, epiteliālā vai stromālā komponenta šūnu kodoli ir ievērojami palielināti; tie ir vismaz trīs reizes lielāki nekā atbilstošā šūnu tipa kodoli parasti; 2) hiperhromāzijas esamība – anaplastiska audzēja šūnu kodolos ir izteikti hiperhromatiski; 3) mitotisko figūru esamība –

anaplastiskam audzējam raksturīgas multipolāras mitotiskas figūras [4, 1244. lpp.]. Anaplāzijas klīniskā nozīme ir atkarīga no tās izplatības. Ja tā ir fokāla, tad prognoze ir laba [1, 514. lpp.].

Pēc Starptautiskās pediatru onkologu savienības (*International Society of Paediatric Oncology/ SIOP*) 2001. gada klasifikācijas pacientiem, kuri saņēmuši preoperatīvu ķīmijterapiju, nefroblastomas ar fokālu anaplāziju ir iekļautas vidēja riska tumoru grupā. Šajā grupā iekļautas arī stromāla, epiteliāla, jaukta un regresīva tipa nefroblastomas. Savukārt blastematoza tipa nefroblastomas un nefroblastomas ar difūzu anaplāziju ir iekļautas augsta riska tumoru grupā [8, 102. lpp.]. Pacientiem, kuri nav saņēmuši preoperatīvu ķīmijterapiju, augsta riska audzēju grupā ir iekļauta tikai nefroblastoma ar difūzu anaplāziju [2, 48. lpp.].

Prognostiski svarīgs ir arī p53 gēna mutāciju daudzums. p53 mutācijas parasti tiek noteiktas netieši ar imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas metodi, nosakot p53 proteīna ekspresiju – paaugstināta ekspresijas pakāpe korelē ar anaplāzijas pakāpi un sliktāku prognozi [9, 139. lpp., 10, 54. lpp.]. Ir aprakstīti arī tādi histoloģiskie prognostiskie kritēriji kā tubulārā diferenciācija, skeleta muskuļu diferenciācija un mucīna produkcija. Izteikta tubulāra diferenciācija, tāpat kā glomerulāra diferenciācija, tiek uzskatīta par labu prognostisku kritēriju [4, 1245. lpp., 11, 1125. lpp.]. Tāpat arī par labu prognostisku faktoru tiek uzskatīta izteikta diferenciācija skeleta muskulatūras virzienā, bet par sliktu mucīna produkcija [4, 1245. lpp.].

Daži autori atzīmē arī kadherīnu grupas proteīnu ekspresijas saistību ar Vilmsa tumora stadiju un prognozi. Kadherīni ir šūnu virsmas glikoproteīni, kuri ir iesaistīti Ca^{2+} atkarīgajā šūnu adhēzijas mehānismā [12, 641. lpp.]. Kadherīniem ir nozīmīga loma embrionālo audu attīstībā un morfoģenēzē, kā arī nobriedušu audu normālajā funkcijā un struktūrā. Šūnu adhēzijas molekulas var darboties arī kā tumora supresori. Piemēram, e-kadherīns (uvomorulīns) var būt nozīmīgs dažu audzēju invāzijas kavētājs. Ir novērots, ka nediferencēta krūts vēža šūnu invāzija kolagēna gēlā var tikt novērsta, pievienojot e-kadherīnam atbilstošu DNS, bet atkal var tikt atjaunota, pievienojot anti kadherīna antivielas [13, 3097. lpp.].

Runājot par nefroblastomu, ir pētījumi, kuros aprakstīta samazinātas e-kadherīna ekspresijas korelācija ar lielāku audzēja stadiju [14, 348. lpp.] un zemāku e-kadherīna ekspresiju metastātiskos audzējos [15, 225. lpp.]. Diskutabls ir jautājums par proliferācijas indeksa (Ki67/MIB-1) klīnisko nozīmi nefroblastomas gadījumā. Daļa autoru uzskata, ka nav saistības starp proliferācijas indeksa lielumu un pacienta dzīvildzi [16, 492. lpp.; 17, 6. lpp.]. Savukārt dažos pētījumos ir viedoklis, ka proliferācijas indeksa lielums ir svarīgs prognostisks marķieris blastematozas preoperatīvi ārstētas nefroblastomas gadījumā [18, 113. lpp.; 19, 596. lpp.]. Potenciāli prognostiska loma ir arī angioģenēzes marķieriem, sevišķi vaskulārajam endoteliālajam augšanas faktoram (*vascular endothelial growth factor*), kura ekspresija ir asociēta ar sliktāku prognozi [5, 628. lpp.; 20, 1. lpp.].

Darba mērķis

Histoloģiski un imūnhistoķīmiski analizēt pēdējo gadu laikā Latvijā diagnosticēto nefroblastomu histoloģisko materiālu, lai noteiktu to imūnfenotipu un prognostiski svarīgo imūnhistoķīmisko marķieru ekspresijas biežumu, to savstarpējo korelāciju, kā arī saistību ar klīniskajiem rādītājiem.

Materiāls un metodes

Tika veikts retrospektīvs pētījums, analizējot VSIA "Bērnu klīniskās universitātes slimnīca" Bērnu patoloģijas birojā laika posmā no 2005. gada janvāra līdz 2009. gada augustam diagnosticēto nefroblastomu histoloģisko materiālu un slimnieku klīnisko vēsturu datus un histoloģiski un imūnhistoķīmiski izmeklējot audu paraugu parafīna blokus.

Visi audu paraugi bija fiksēti 10% buferētā formalīnā, ieguldīti parafīna blokos un rutīnas veidā krāsoti ar hematoksilīnu eozīnu, imunohistoķīmiski izmantojot antivielas Vilmsa tumora antigēna (WT1), vimentīna, citokeratīna AE1/AE3 (CK), epiteliālā membrānu antigēna (EMA), p53, e-kadherīna, Ki67 un

CD34 antigēnu noteikšanai (visas antivielas *DacoCytomation*, Dānija). Materiāls tika izmeklēts gaismas mikroskopā.

WT1, vimentīna, citokeratīna AE1/AE3 (CK), EMA un e-kadherīna ekspresija tika izvērtēta semikvantitatīvi, raksturojot pozitivitāti kā vāju (+/1), vidēju (++/2) vai izteiktu (+++/3). Negatīvs rezultāts tika atzīmēts kā nulle. Iepriekšminēto imunohistoķīmisko marķieru ekspresijas pakāpe tika izvērtēta, ņemot vērā blastematozā un epiteliālā komponenta reakciju. Lai izslēgtu nespecifisku pozitivitāti, netika ņemta vērā stromālā komponenta reakcija. p53 un Ki67 pozitivitāte tika izvērtēta, skaitot pozitīvās šūnas gaismas mikroskopā (palielinājums × 1000) un procentuāli izsakot pozitīvi reaģējušo šūnu attiecību pret visām redzes laukā esošajām šūnām. Tāpat p53 un Ki67 pozitivitāte tika izvērtēta konkrētā audzēja paraugos ar vizuāli visizteiktāko pozitīvo reakciju, neizdalot atsevišķi reakciju blastematozajā, epiteliālajā vai stromālajā komponentā; kontrolei izmantoja reakciju neizmainītas nieres audos. Praktiski šo antigēnu pozitivitāte tika izvērtēta epiteliālajā un blastematozajā audzēja komponentā. Veicām arī asinsvadu struktūru vizualizāciju ar CD34 un noteicām asinsvadu struktūru skaitu vienā redzes laukā gaismas mikroskopā audu paraugos ar visizteiktāko reakciju palielinājumā × 100. Gaismas mikroskopā palielinājumā × 100 noteicām arī epiteliālo struktūru skaitu vienā redzes laukā audu paraugos ar visizteiktāko reakciju. Epiteliālās struktūras tika vizualizētas ar citokeratīnu AE1/AE3.

Audzēja lielumu salīdzinājām, izmantojot klīniskajās slimības vēsturēs esošos ultrasonogrāfijas datus. Tika izmantoti mērījumi divās dimensijās, kuri izteikti milimetros. Turpmākai datu statistiskai apstrādei izmantojām audzēja laukumu, kurš tika iegūts, sareizinot iepriekšminētos mērījumus un izsakot rezultātu kvadrātmilimetros.

No klīniskajām slimības vēsturēm tika iegūti dati par ķīmijterapijas veikšanu pirms vai pēc operācijas, audzēja stadiju un pavadošajām slimībām.

Iegūtie dati tika apstrādāti ar datorprogrammām *Microsoft Excel* un SPSS.

Rezultāti

Retrospektīvi analizējot laika posmā no 2005. gada janvāra līdz 2009. gada augustam VSIA BKUS Bērnu patoloģijas birojā diagnosticētos primāra nieru audzēja gadījumus, tika konstatēts, ka primāra nieres audzēja diagnoze pavisam tika noteikta 17 gadījumos, no kuriem 12 jeb 70,58% gadījumu histoloģiski tika diagnosticēta nefroblastoma. Diagnosticēto audzēju sadalījums pa gadiem bija šāds: 2009. gadā – trīs audzēja gadījumi, 2008. gadā – četri audzēja gadījumi, 2007. gadā – divi audzēja gadījumi, 2006. gadā netika diagnosticēta neviena nefroblastoma, 2005. gadā – trīs audzēja gadījumi (sk. 1. att.).

Turpinot retrospektīvi padziļināti histoloģiski izmeklēt jau diagnosticēto audzēju histoloģisko materiālu, turpmākai histoloģisko, imūnhistoķīmisko un klīnisko datu padziļinātai analīzei tika izvēlēti deviņi gadījumi, kuros histoloģiski konstatējama klasiska nefroblastomas aina, kura nerada diferenciāldiagnostiskas problēmas un diagnozes precizēšanai nav nepieciešama papildu imūnhistoķīmiskā verifikācija.

Analizēto nefroblastomas slimnieku vecums ir no 8 līdz 215 mēnešiem (vidējais vecums – 57 mēneši). Seši jeb 67% no analizētajiem deviņiem nefroblastomas slimniekiem bija zēni, trīs jeb 33% – meitenes. Audzēju sadalījums pēc histoloģiskajiem apakštipiem bija šāds (sk. 2. att.): blastematozas nefroblastomas diagnoze tika noteikta 4 pacientiem jeb 44,44% gadījumu, epiteliāla nefroblastoma tika konstatēta 3 pacientiem jeb 33,33% gadījumu, bet jaukta epiteliāli blastematoza Vilmsa tumora atradne konstatēta 2 pacientiem jeb 22,22% gadījumu.

Tikai vienā gadījumā audzējs bija anaplastisks. Šis tumors histoloģiski piederēja pie blastematozā apakštipa, un šajā gadījumā 5 mēnešus pēc primārā audzēja ekscīzijas sākās recidivējošs process, kurš arī bija vienīgais nefroblastomas recidīvs pētītajā laika posmā.

Visbiežāk tika noteikta 2. audzēja stadija. Otrā audzēja stadija konstatēta 5 pacientiem (56%), 2 pacientiem (22%) bija 3. stadijas tumors, bet 2 pacientiem (22%) – 4. stadijas tumors. Pirmā audzēja stadija netika konstatēta nevienā gadījumā. Abos 4. stadijas audzēja gadījumos bija diseminēts metastātisks process (metastāzes plaušās un aknās). Preoperatīvu ķīmijterapiju pirms primārā audzēja

ekscīzijas pēc SIOP 2001. gada protokola bija saņēmuši 4 pacienti (44%), primāra tumora ekscīzija ar sekojošu ķīmijterapiju bija izdarīta 5 pacientiem (56%).

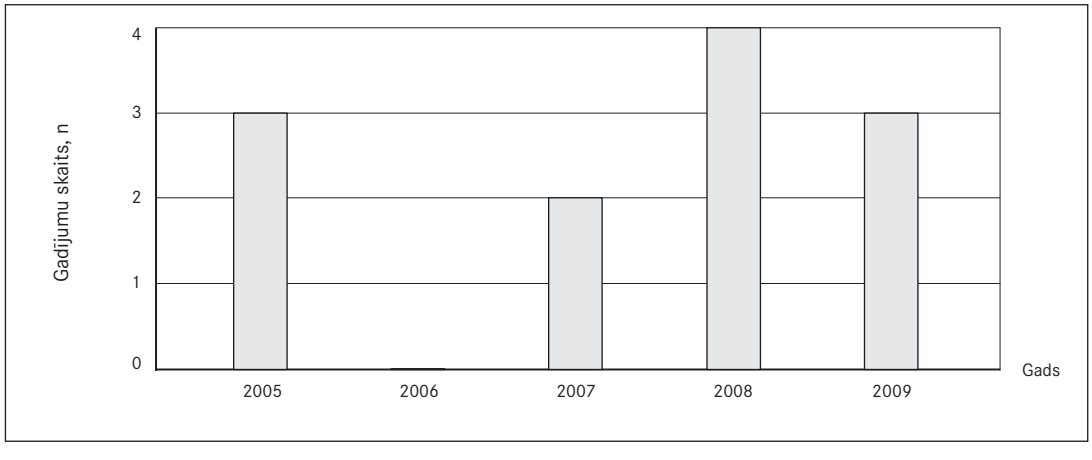
Pārskatot pacientu klīniskās slimības vēstures, netika atrastas pavadošas anoģenitālās sistēmas iedzimtas anomālijas, bet vienā gadījumā pacientam bija iedzimta sirdskaite – perimembranozs ventrikulu starpsienas defekts, vienā gadījumā – recidivējošs HLA B27 pozitīvs artrīts un vienā gadījumā – celiakija. No komplikācijām, kuras saistītas ar paša audzēja attīstību, jāmin paraneoplastisks sindroms ar izteiktām koagulogrammas izmaiņām, pēcoperācijas saaugumu ileuss, sekundāra arteriāla hipertensija un jatrogēns dobās vēnas bojājums. Proliferācijas indekss Ki67 nefroblastomām ar labvēlīgu histoloģisko ainu bija no 3,10 līdz 37,83% (vidēji 26,76%, standartkļūda 11,67%), anaplastiskās nefroblastomas gadījumā Ki67 pozitīvās šūnas sastādīja 22,3%. p53 audzējiem ar labvēlīgu histoloģisko atradni bija no 4,14 līdz 0,51% (vidēji 1,95%, standartkļūda 1,37%). Anaplastiskās nefroblastomas gadījumā p53 bija 13,84%.

Atsevišķi analizējot histoloģisko audzēja materiālu recidīva gadījumā, p53 bija 16,92% un Ki67 – 39,50%. Imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas rezultāti, kā arī histoloģiskie un klīniskie dati apkopoti 1. tabulā.

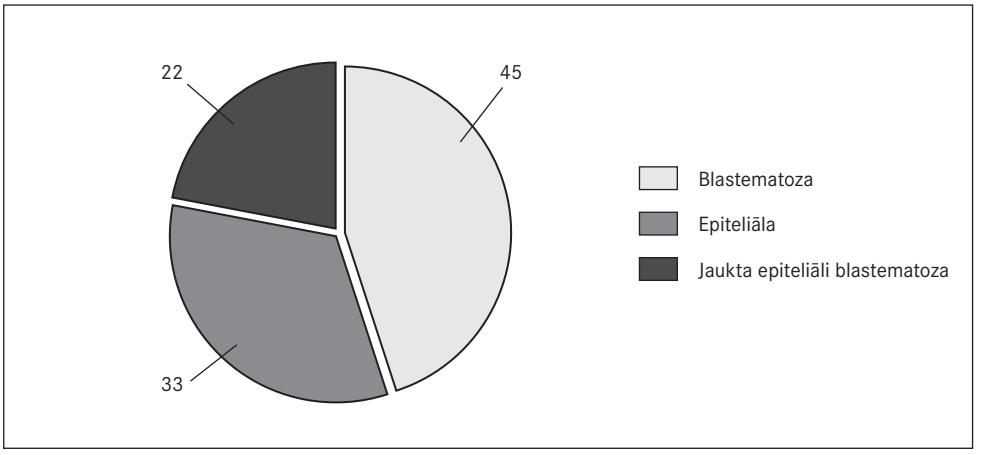
Turpmākā datu apstrāde notika, izmantojot datorprogrammu *SPSS Statistics 17*. Tā kā datu sadalījums atbilst normālajām, lai izpētītu lineārās sakarības starp konstatētajiem mainīgajiem, tika lietota Pīrsona parametriskā korelāciju analīze. Iegūtie rezultāti atspoguļoti 2. tabulā.

Analizējot Latvijā diagnosticēto un operēto nefroblastomu gadījumus minētajā laika posmā, datu statistiskā analīze pierādīja dažas nozīmīgas korelācijas, kurām būtu vēlams pievērst uzmanību ikdienas patologa darbā, kā arī turpinot darbu pie bērnu vecuma pacientu nieru audzēju imūnhistoķīmiskā profila Latvijā. Apskatot Pīrsona korelāciju analīzē iegūtos rezultātus, redzams, ka ir statistiski nozīmīga negatīva korelācija starp preoperatīvi izdarītu ķīmijterapiju un pēc operācijas noteikto audzēja stadiju (būtiskuma līmenis $p \leq 0,05$), kā arī negatīva korelācija starp preoperatīvas ķīmijterapijas esamību un e-kadherīna ekspresiju ($p \leq 0,01$). Ir arī pozitīva korelācija starp preoperatīvi izdarītu ķīmijterapiju un vimentīna ekspresijas pakāpi pēcoperācijas histoloģiskajā materiālā ($p \leq 0,05$) un pozitīva korelācija starp asinsvadu struktūru skaitu un ķīmijterapiju ($p \leq 0,01$). Konstatējām pozitīvu korelāciju starp blastematozu audzēja histoloģisko apakštipu un audzēja laukumu un negatīvu korelāciju starp blastematozu audzēja histoloģisko apakštipu un CK ekspresijas pakāpi, savukārt starp epiteliālu audzēja apakštipu un CK ekspresijas pakāpi ir pozitīva saistība ($p \leq 0,05$). Pozitīva saistība ir arī starp CK ekspresijas pakāpi un epiteliālo struktūru skaitu redzes laukā ($p \leq 0,05$). Klīniski noteiktā audzēja stadija pozitīvi korelē ar e-kadherīna ekspresijas pakāpi ($p \leq 0,05$) un negatīvi korelē ar vizualizēto asinsvadu skaitu ($p \leq 0,01$). Starp vizualizēto asinsvadu skaitu un e-kadherīna ekspresijas pakāpi ir negatīva saistība ($p \leq 0,05$).

1. attēls. Diagnosticēto nefroblastomu sadalījums pa gadiem.
Cases of nephroblastoma diagnosed in year 2005–2009.



2. attēls. Diagnosticēto nefroblastomu sadalījums pēc histoloģiskajiem tipiem (%).
Histological variations of nephroblastomas.



1. tabula. Analizēto nefroblastomu imūnhistoķīmisko un klīnisko izmeklējumu rezultāti.
The results of immunohistochemical and clinical examinations of nephroblastomas.

Nr. p. k.	Dzimums	Vecums (mēneši)	Ķīmijter. ir/nav bijusi	Histoloģiskais variants				Stadija	Audzēja izmēri USG (mm^2)	Recidīvs vai metastāzes	Vimentīns	CK	EMA	Ki 67 (%)	p53 (%)	E-kadherīns	WT1	CD34 asinsvadu skaits	Epiteliālo strukt. skaits
				blastematozs	epiteliāls	jaukts	anaplastisks												
1.	M	41	-		+			4	3 588	+	0	++/2	+/1	29,64	2,67	+/1	++/2	40	25
2.	Z	8	+	+			+	2	15 600	+	++/2	+/1	+/1	22,30	13,84	0	0	310	0
3.	Z	215	-			+		2	672	-	0	++/2	0	24,84	1,35	+/1	+++/3	160	190
4.	Z	18	-			+		4	18 700	+	+/1	++/2	+++/3	37,83	2,09	++/2	0	29	22
5.	Z	22	-	+				3	14 300	-	+/1	+/1	+/1	3,10	0,51	+/1	+/1	114	7
6.	Z	45	-	+				3	27 200	-	++/2	++/2	++/2	42,05	0,59	++/2	+++/3	85	26
7.	Z	70	+		+			2	3 150	-	+++/3	+++/3	++/2	27,30	0,80	0	+/1	270	220
8.	M	70	+		+			2	10 000	-	+++/3	+++/3	+/1	21,76	4,14	0	+++/3	220	480
9.	M	24	+	+				2	20 400	-	++/2	+/1	+/1	27,59	3,47	0	0	180	2

M – meitenes.
Z – zēni.

2. tabula. Nefroblastomu imūnhistoķīmisko un klīnisko izmeklējumu rezultātu Pīrsona korelāciju tabula.
Pearson correlation table of immunohistochemical and clinical examination results of nephroblastomas.

		Vecums	Ķīmij-terapija	Blaste-matozs	Epiteliāls	Jaukts	Stadija	Audz. lauk. USG	Recidīvi, metastāzes	VIM	CK	EMA	Ki67	p53	E-kadherīns	WT1	CD34 asins-vadu skaits	Epiteliālo strukt. sk.
Vecums	Pīrsona korelācija	1	-,210	-,484	,040	,534	-,359	-,612	-,411	-,322	,362	-,537	,000	-,315	,012	,628	,075	,453
	Sig. (2-tailed)		,587	,187	,920	,139	,343	,080	,271	,398	,339	,136	,998	,408	,976	,070	,848	,221
Ķīmij-terapija	Pīrsona korelācija	-,210	1	,100	,316	-,478	-,730*	-,036	-,158	,793*	,135	-,091	-,132	,521	-,885**	-,316	,852**	,394
	Sig. (2-tailed)	,587		,798	,407	,193	,025	,928	,685	,011	,729	,815	,735	,150	,001	,407	,004	,295
Blaste-matozs	Pīrsona korelācija	-,484	,100	1	-,632	-,478	-,183	,715*	-,158	,163	-,775*	-,091	-,216	,303	-,032	-,316	,152	-,579
	Sig. (2-tailed)	,187	,798		,068	,193	,638	,031	,685	,675	,014	,815	,576	,429	,936	,407	,696	,103
Epiteliāls	Pīrsona korelācija	,040	,316	-,632	1	-,378	,000	-,589	,000	,295	,746*	,000	-,002	-,133	-,400	,312	,154	,616
	Sig. (2-tailed)	,920	,407	,068		,316	1,000	,095	1,000	,441	,021	1,000	,995	,734	,286	,413	,693	,077
Jaukts	Pīrsona korelācija	,534	-,478	-,478	-,378	1	,218	-,186	,189	-,529	,081	,109	,261	-,211	,491	,024	-,356	-,007
	Sig. (2-tailed)	,139	,193	,193	,316		,573	,632	,626	,143	,837	,780	,498	,585	,179	,952	,347	,986
Stadija	Pīrsona korelācija	-,359	-,730*	-,183	,000	,218	1	,166	,577	-,553	-,062	,500	,295	-,312	,751*	-,072	-,881**	-,462
	Sig. (2-tailed)	,343	,025	,638	1,000	,573		,669	,104	,122	,875	,170	,441	,413	,020	,854	,002	,210
Audz. lauk. USG	Pīrsona korelācija	-,612	-,036	,715*	-,589	-,186	,166	1	,001	,273	-,438	,470	,314	,106	,368	-,271	-,209	-,454
	Sig. (2-tailed)	,080	,928	,031	,095	,632	,669		,999	,477	,239	,201	,410	,786	,330	,481	,589	,219
Recidīvi, meta-stāzes	Pīrsona korelācija	-,411	-,158	-,158	,000	,189	,577	,001	1	-,369	-,213	,289	,250	,527	,200	-,438	-,229	-,426
	Sig. (2-tailed)	,271	,685	,685	1,000	,626	,104	,999		,329	,582	,451	,517	,145	,606	,239	,553	,253
VIM	Pīrsona korelācija	-,322	,793*	,163	,295	-,529	-,553	,273	-,369	1	,361	,298	,043	,196	-,516	-,101	,642	,457
	Sig. (2-tailed)	,398	,011	,675	,441	,143	,122	,477	,329		,339	,436	,914	,613	,155	,795	,062	,216
CK	Pīrsona korelācija	,362	,135	-,775*	,746*	,081	-,062	-,438	-,213	,361	1	,246	,324	-,369	-,043	,533	,069	,785*
	Sig. (2-tailed)	,339	,729	,014	,021	,837	,875	,239	,582	,339		,523	,394	,329	,913	,140	,860	,012
EMA	Pīrsona korelācija	-,537	-,091	-,091	,000	,109	,500	,470	,289	,298	,246	1	,543	-,194	,462	-,361	-,317	-,199
	Sig. (2-tailed)	,136	,815	,815	1,000	,780	,170	,201	,451	,436	,523		,131	,617	,211	,340	,406	,608
Ki67	Pīrsona korelācija	,000	-,132	-,216	-,002	,261	,295	,314	,250	,043	,324	,543	1	-,107	,456	,120	-,317	-,113
	Sig. (2-tailed)	,998	,735	,576	,995	,498	,441	,410	,517	,914	,394	,131		,784	,217	,759	,405	,772
p53	Pīrsona korelācija	-,315	,521	,303	-,133	-,211	-,312	,106	,527	,196	-,369	-,194	-,107	1	-,469	-,397	,586	-,115
	Sig. (2-tailed)	,408	,150	,429	,734	,585	,413	,786	,145	,613	,329	,617	,784		,203	,289	,098	,768
E-kadhe-rīns	Pīrsona korelācija	,012	-,885**	-,032	-,400	,491	,751*	,368	,200	-,516	-,043	,462	,456	-,469	1	,213	-,841**	-,404
	Sig. (2-tailed)	,976	,001	,936	,286	,179	,020	,330	,606	,155	,913	,211	,217	,203		,583	,004	,281
WT1	Pīrsona korelācija	,628	-,316	-,316	,312	,024	-,072	-,271	-,438	-,101	,533	-,361	,120	-,397	,213	1	-,166	,554
	Sig. (2-tailed)	,070	,407	,407	,413	,952	,854	,481	,239	,795	,140	,340	,759	,289	,583		,669	,122
CD34 asinsvadu skaits	Pīrsona korelācija	,075	,852**	,152	,154	-,356	-,881**	-,209	-,229	,642	,069	-,317	-,317	,586	-,841**	-,166	1	,377
	Sig. (2-tailed)	,848	,004	,696	,693	,347	,002	,589	,553	,062	,860	,406	,405	,098	,004	,669		,318
Epiteliālo strukt. skaits	Pīrsona korelācija	,453	,394	-,579	,616	-,007	-,462	-,454	-,426	,457	,785*	-,199	-,113	-,115	-,404	,554	,377	1
	Sig. (2-tailed)	,221	,295	,103	,077	,986	,210	,219	,253	,216	,012	,608	,772	,768	,281	,122	,318	

* Būtiskuma līmenis 0,05.

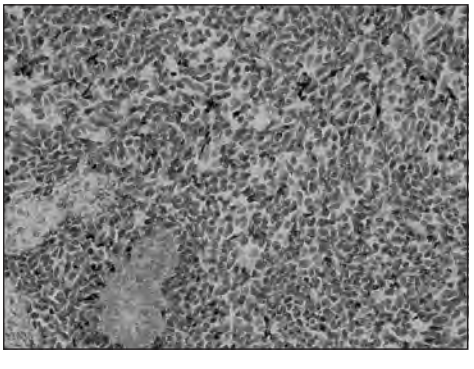
** Būtiskuma līmenis 0,01.

Diskusija

Lai gan, rēķinot Vilmsa tumora sastopamību absolūtajos skaitļos, tas ir reti sastopams audzējs, tomēr primāri nieru audzēji ir piektā biežākā bērnu vecuma pacientu un otrā biežākā pediatrisko vēdera dobuma ļaundabīgo audzēju kategorija. Tā ir patoloģija, ar ko sastopas katrs bērnu ķirurgs, patologs un onkologs. Pasaulē liela uzmanība tiek pievērsta šīs entitātes kompleksai analīzei. Šajā procesā viens no svarīgākajiem posmiem ir apzināt un apkopot nefroblastomas gadījumus, jo lielākā daļa atsevišķo institūciju, kuras nodarbojas ar to diagnostiku, nespēj apkopot pietiekami daudz materiāla, lai sniegtu atbildes uz kompleksām jautājumu grupām. Pasaulē nefroblastomu izpēti veic lielas pētnieciskās grupas, no kurām nozīmīgākās ir Vilmsa audzēja izpētes grupa ASV (*National Wilms Tumor Study Group/NWTSG*) un multinacionālā SIOP izpētes grupa Eiropā. Tāpat dažas Vilmsa tumora pētnieciskās grupas ir Itālijā, Lielbritānijā un Brazīlijā [21, 1. lpp.]. Lai arī esošo gadījumu skaits ir neliels, mēs uzskatām, ka jāizvērtē arī Latvijā diagnosticēti audzēji, lai varētu salīdzināt ar citu valstu pētījumu rezultātiem, jo pagaidām nenotiek sadarbība ar lielajiem nefroblastomas izpētes centriem un bērnu vecuma pacientu nieru audzēju izpēte pēc būtības netiek veikta. Analizējot šajā pētījumā iegūtos rezultātus, jāsaka, ka tos ir grūti statistiski analizēt mazā gadījumu skaita dēļ, taču tie iezīmē vairākas vērā ņemamas saistības. Runājot par audzēja imūnfenotipu, iezīmējas loģiskas sakarības kā, piemēram, pozitīva CK ekspresijas pakāpes korelācija ar epiteliālu histoloģisko audzēja apakštipu un epiteliālo struktūru skaitu, taču, runājot par WT1 antigēna ekspresiju, atradne nav tik viennozīmīga. Izmeklējot materiālu, neatrodam nekādu saistību ar noteiktu audzēja histoloģisko apakštipu, lai gan, interpretējot literatūrā pieejamos datus, varētu domāt (un klīniskajā praksē ir arī sastopams viedoklis), ka WT1 antigēnam būtu jābūt obligāti ekspresētam blastematoza Vilmsa tumora gadījumā, un bieži vien tiek piešķirta pārāk liela nozīme šī antigēna atradnes interpretācijai.

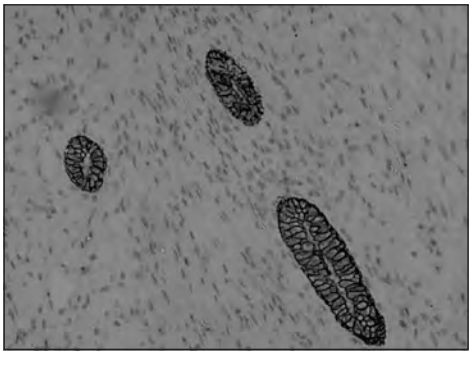
3. attēls. Vilmsa tumora epiteliāli blastematozais tips. WT1 ekspresija blastematozās daļas šūnu kodolos, epiteliālo struktūru negativitāte. *DakoCytomation* × 200.

Wilms' tumour of epithelial-blastemal pattern. WT1 immunoexpression is positive in blastemal cells nuclei but negative in epithelial structures of neoplasm. DakoCytomation × 200.



4. attēls. Vilmsa tumora epiteliāli blastematozā tipa tubulāra diferenciācija. Izteikta citokeratīna ekspresija epiteliālajās šūnās. *DakoCytomation* × 200.

Tubular differentiation of epithelial-blastemal pattern of Wilms' tumour. Strong expression of cytokeratin in epithelial cells. DakoCytomation × 200.



Mūsu pētījuma rezultāti atbilst aksiomai, ka nefroblastomai nav specifiska imūnfenotipa, kas praktiski strādājošam patologam nozīmē to, ka negatīva reakcija uz WT1 antigēnu audzēja histoloģiskajā materiālā neizslēdz Vilmsa tumora diagnozi. Lai arī WT1 antigēna lietošanai nefroblastomu diagnostikā ir liela nozīme, tomēr grūti diferencējamu, blastematozu audzēju gadījumā diagnostiskos nolūkos obligāti lietojamas plašas, kompleksas imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas shēmas, kas izslēdz citus bērnu vecuma "sīko zilo šūnu audzējus", piemēram, neiroblastomu, PNET un hematoloģiskas izcelsmes audzējus.

Atsevišķi aplūkojams jautājums par preoperatīvas ķīmijterapijas ietekmi. Pašlaik pasaulē ir divas galvenās pieejas nefroblastomas ārstēšanā. Lielākajā daļā Eiropas valstu pacienti tiek ārstēti atbilstoši SIOP protokolam, kurš ietver preoperatīvu ķīmijterapiju, kurai seko postoperatīva ārstēšana, kura tiek izvēlēta, pamatojoties uz jau ārstētu audzēju histoloģisko ainu. Izņēmums ir Lielbritānija, kurā tiek izdarīta transkutāna audzēja biopsija, noteikta diagnoze un tad veikta ķīmijterapija un nefrektomija [8, 103. lpp.]. Atšķirībā no Eiropas, Ziemeļamerikas kolēģi dod priekšroku primārai nefrektomijai un uz ķīmijterapijas neietekmēta audzēja histoloģisko ainu pamatotai postoperatīvai terapijai. Lai gan ir ļoti sarežģīti salīdzināt šīs divas pieejas, klīniskajā praksē abas tiek lietotas ļoti sekmīgi [22, 320. lpp.].

Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā tiek lietota gan preoperatīva ķīmijterapija, gan primāra nefrektomija ar sekojošu ķīmijterapiju (dotajā materiālā 56% gadījumu izdarīta primāra nefrektomija ar sekojošu ķīmijterapiju, bet 44% – preoperatīva ķīmijterapija). Analizējot rezultātus, redzams, ka ir negatīva korelācija starp audzēja stadiju un preoperatīvu ķīmijterapiju, kas varētu likt domāt, ka klīniskā audzēja stadija kļūst mazāka ķīmijterapijas ietekmē, taču, kā jau iepriekš teikts, ļoti grūti salīdzināt abas ārstēšanas metodes, jo ir jāņem vērā arī citi ar klīnisko praksi saistīti faktori. Mūsu gadījumā – kad klīniskajā praksē lieto abas terapijas pieejas – rezultāts var būt saistīts ar to, ka 4. stadijas audzēju gadījumā un pacientiem iestājoties ar akūtu simptomātiku kā ārstēšanas metode tiek izvēlēta primāra nefrektomija, kas, analizējot datus, rada iespaidu, ka preoperatīva ķīmijterapija samazina audzēja stadiju.

Histoloģiski interesanti ir tas, ka preoperatīvas ķīmijterapijas esamība stingri korelē ar asinsvadu struktūru skaitu mikropreparātā un vimentīna ekspresijas pakāpes paaugstināšanos. Iespējams, ka asinsvadu struktūru skaita palielināšanās ir saistīta ar ķīmijterapijas izraisītām regresīvām izmaiņām, kuras ietver arī pastiprinātu saistaudu un asinsvadu veidošanos, taču Latvijas apstākļos reti veic nieres biopsiju pirms operācijas un praktiski nav iespējams salīdzināt nefroblastomas histoloģisko materiālu pirms un pēc ķīmijterapijas. Taču minētā atradne liek domāt, ka būtu lietderīgi gan praktiskajā darbā, gan pētnieciskajos nolūkos atsevišķi izdalīt tādu histoloģisko nefoblastomas apakštipu kā regresīva nefroblastoma, kas pagaidām Latvijā praktiski netiek darīts, lai gan, spriežot pēc literatūras datiem, pašlaik regresīva nefroblastoma ir visbiežākais (37,6%) preoperatīvi ārstētas nefroblastomas histoloģiskais tips [8, 103. lpp.].

Turpinot pētījumus un izvērtējot angioģenēzes saistību ar citiem klīniskajiem rādītājiem, to skaitā pacienta dzīvildzi, svarīgi būtu atsevišķi analizēt preoperatīvi ārstētos un neārstētos gadījumus un izdalīt regresīvo nefroblastomas tipu, lai objektivizētu rezultātus un izprastu angioģenēzes rādītāju klīnisko nozīmi. Ar ķīmijterapijas inducētām izmaiņām saistīta arī paaugstināta vimentīna ekspresijas pakāpe. Lai gan pētījumā netika atsevišķi vērtēta imūnhistoķīmisko reakciju intensitāte stromā, tomēr iespējams, ka vimentīna ekspresijas pakāpes paaugstināšanās preoperatīvi ārstētas nefroblastomas gadījumā saistīta ar saistaudu komponenta daļas palielināšanos.

Par ķīmijterapijas izraisīto regresīvo izmaiņu ietekmi ir jādomā, komentējot e-kadherīna atradni. Mūsu pētījumā konstatējama izteikti negatīva korelācija starp preoperatīvu ķīmijterapiju un e-kadherīna ekspresiju. Savukārt klīniski noteiktā audzēja stadija izteikti pozitīvi korelē ar e-kadherīna ekspresijas pakāpi un izteikti negatīvi korelē ar vizualizēto asinsvadu skaitu. Starp vizualizēto asinsvadu skaitu un e-kadherīna ekspresijas pakāpi ir izteikti negatīva saistība. Minētā aina ļauj spriest par ķīmijterapijas inducēto izmaiņu ietekmi uz rezultātu, jo e-kadherīna ekspresija pozitīvas ekspresijas gadījumā parādās epiteliālajās struktūrās, kuru skaits samazinās regresīvu izmaiņu rezultātā.

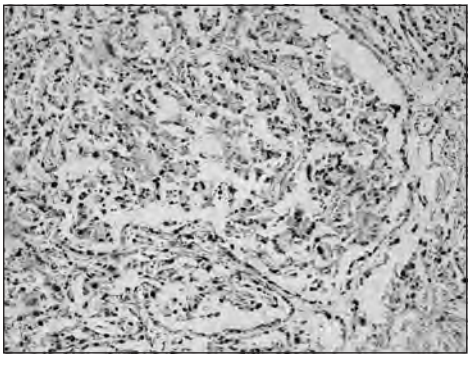
Pašlaik šajā pētījumā konstatētā negatīvā saistība starp e-kadherīna ekspresijas pakāpi un tumora stadiju, kā arī preoperatīvas terapijas esamību neatbilst literatūras datiem un, turpinot darbu Latvijas bērnu vecuma pacientu nieru audzēju izpētē, šim jautājumam būtu jāpievērš papildu uzmanība, apzinot jaunus nefroblastomas gadījumus un atsevišķi izdalot audzējus ar un bez ķīmijterapijas inducētas patomorfozes.

Plaši izmantots daudzu audzēju malignitāti raksturojošs rādītājs ir p53 un Ki67. Mūsu pētījumā nav konstatēta saistība starp Ki67 un p53, kas ļauj domāt, ka šiem rādītājiem ir dažāda ietekme uz nefroblastomas malignitātes pakāpi, kas atbilst literatūras datiem, kur p53 tiek vērtēts kā nozīmīgs malignitātes rādītājs, bet Ki67 nozīme vēl joprojām ir diskutabla. Arī mūsu analizētās anaplastiskās nefroblastomas

gadījumā Ki67 līmenis atbilst vidējam lielumam labvēlīga tipa audzēju gadījumā (vidējais līmenis – 26,76%, anaplastiskam audzējam – 22,3%), bet p53 līmenis ir ievērojami paaugstināts (vidējais līmenis – 1,95%, anaplastiskam audzējam – 13,84%).

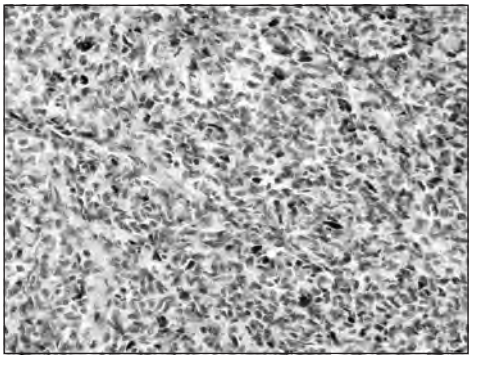
5. attēls. Vilmsa tumora epiteliālā tipa glomerulāra diferenciācija. Ki67 ekspresija audzēja šūnās. *DakoCytomation* × 100.

Wilms' tumour of epithelial pattern and glomerular differentiation. Expression of Ki67 in tumor cells. DakoCytomation × 100.



6. attēls. Anaplastisks Vilmsa tumora blastematozais tips. P53 ekspresija audzēja šūnās. *DakoCytomation* × 200.

Wilms' tumour of blastemal pattern with anaplasia. Expression of p53 in tumor cells. DakoCytomation × 200.



Jāatzīmē, ka pētījumā p53 atradne atbilst literatūrā aprakstītajai ainai – rezultāts, kas ir mazāks nekā 5%, tiek traktēts kā negatīvs un labvēlīga tipa nefroblastomu gadījumā visbiežāk sastopama negatīva p53 ekspresija [23, 315. lpp., 316. lpp.]. Savukārt recidīva gadījumā, pieaugot tumora malignitātes potenciālam, novērojams gan Ki67, gan p53 pieaugums (attiecīgi 39,50% un 16,92%).

Secinājumi

1. Pētāmajā 5 gadu laika periodā Latvijā biežāk diagnosticētais bērnu vecuma pacientu nieru audzējs ir nefroblastoma, kas atbilst pasaules datiem.
2. Netika konstatēta WT1 antigēna ekspresijas saistība ar kādu no nefroblastomas histoloģiskajiem tipiem, kas atbilst pieņēmumam, ka Vilmsa tumoram nav specifiska imūnfenotipa.
3. Angioģenēzes un e-kadherīna ekspresijas atradne norāda, ka rezultātu objektivizēšanai klīniskajā praksē un pētījumos nepieciešams atsevišķi izdalīt regresīva tipa nefroblastomas pēc ķīmijterapijas.
4. Mūsu pētījumā netika konstatēta saistība starp Ki67 un p53 ekspresijas līmeni, kas liecina par šo marķieru dažādo nozīmīgumu audzēja malignitātes izvērtēšanā.

Nephroblastoma in Latvia: Prognosis and Immunohistochemical Profile

Abstract

The aim of this work is to analyze cases of nephroblastoma (Wilms' tumor) in Latvia, to determine its immunophenotype, the expression of prognostic immuno-histochemical markers and its relationship with clinical data.

Material and methods. Nephroblastoma cases diagnosed in Children's Clinical University Hospital were analyzed during the period of 2005 to 2009. Nine cases of nephroblastoma were immunohistochemi-

cally investigated for WT1, Vim, CK, EMA, E-cadherin. Results were expressed semi-quantitatively. Ki67 and p53 were marked in percentage. Vascular structures were visualized with CD34 (DacoCytomation).

Results. 70.58% of cases of diagnosed renal tumors were nephroblastoma. The results were analyzed using Pearson's linear correlation table. A negative correlation between preoperative chemotherapy and tumor stage was found ($p \leq 0.05$). Negative correlation was proved between preoperative chemotherapy and E-cadherin expression ($p \leq 0.01$). Clinically interesting was a positive correlation between the number of vascular structures and the presence of chemotherapy ($p \leq 0.01$) as well as the positive correlation between tumor stage and E-cadherin expression ($p \leq 0.05$). Our analysis showed negative correlation between tumor stage and number of visualized blood vessels ($p \leq 0.01$) and negative correlation between the number of blood vessels (CD34) and E-cadherin expression ($p \leq 0.05$).

Conclusions.

1. In 5-year period the most frequently diagnosed pediatric kidney tumor in Latvia is nephroblastoma.
2. WT1 antigen did not show any association with histological types of nephroblastoma, which corresponds to the assumption, that it does not have a specific immunophenotype.
3. Angiogenesis and E-cadherin expression indicates the need to classify nephroblastomas of regressive type.
4. Lack of correlation between the amount of Ki67 and p53 showed they are differently significant in evaluating the malignancy level of the tumour.

Keywords: nephroblastoma, immunohistochemistry.

Literatūra

1. Eble J. N., Young R. H. Renal tumors in children // Diagnostic histopathology of tumors / Ed. by Fletcher C. D. M. – 3rd ed. – Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2007. – Pp. 510–519.
2. Perlman E. J., Grosfeld J. L., Togashi K., Boccon-Gibod L. Nephroblastoma // World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs / Ed. by Eble J. N., Sauter G., Epstein J. I., Sesterhenn A. I. – Lion: IARC Press, 2004. – Pp. 48–52.
3. Breslow N., Olshan A., Beckwith J. B., Green D. M. Epidemiology of Wilms tumor // Medical and Pediatric Oncology, 1993; 21(3): 172–181.
4. Rosai J. Pediatric tumors and tumorlike conditions // Rosai and Ackerman's Surgical pathology / Ed. by Rosai J. – 9th ed. – Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Mosby, 2004. – Pp. 1240–1251.
5. Coffin C. M., Belchis D. Immunohistology of pediatric neoplasms // Diagnostic immunohistochemistry / Ed. by Dabbs D. – 2nd ed. – Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006. – Pp. 611–637.
6. Breslow N. E., Palmer N. F., Hill L. R., et al. Wilms' tumor: prognostic factors for patients without metastases at diagnosis. Results of the National Wilms' Tumor Study // Cancer, 1978; 41(4): 1577–1589.
7. Breslow N. E., Sharples K., Beckwitch J. B., et al. Prognostic factors in non-metastatic, favourable histology Wilms tumor. Results of the Third National Wilms Tumor Study // Cancer, 1991; 68(11): 2345–2353.
8. Vujanic G. M., Sandsted B. The pathology of Wilms tumor (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach // Journal of Clinical Pathology, 2010; 63(2): 102–109.
9. Beniers A. J., Efferth T., Füzesi L., et al. p53 expression in Wilms tumor: a possible role as prognostic factor // International Journal of Oncology, 2001; 18(1): 133–139.
10. Cheah P. L., Loii L. M., Chan L. L. Immunohistochemical expression of p53 proteins in Wilms' tumour: a possible association with the histological prognostic parameter of anaplasia // Histopathology, 1996; 28(1): 49–54.
11. Lawler W., Marsden H. B., Palmer M. K. Wilms tumor – histological variations and prognosis // Cancer, 1975; 36(5): 1122–1126.
12. Takeichi M. The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis // Development, 1998; 102(4): 639–655.
13. Maw A. M., Grundy P. E., Millow J. L., et al. Third Wilms tumor locus on Chromosome 16q // Cancer Research, 1992: 52(9): 3094–3098.

14. Safford S. D., Freemerman A. J., Langdon S., Bentley R. Decreased E-cadherin expression correlates with higher stage of Wilms' tumors // Journal of Pediatric Surgery, 2005; 40(2): 341–348.
15. Alami J., Williams B. R., Yeger H. Differential expression of E cadherin and beta catenin in primary and metastatic Wilms' tumours // Molecular Pathology, 2003; 56(4): 218–225.
16. Juric I., Pogorelic Z., Prusac-Kuzmic I., et al. Expression and prognostic value of the KI-67 in Wilms tumor: experience with 48 cases // Pediatric Surgery International, 2010; 26(5): 487–493.
17. Berrebi D., Leclerc J., Schleiermacher G., et al. High cyclin E staining index in blastemal, stromal or epithelial cells is correlated with tumor aggressiveness in patients with nephroblastoma // www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0002216;jsessionid=9742F6594205B3908266F8CA51549F0B (sk. 22.05.2010.).
18. Juszkievicz P., Tuziak T., Zbislawski W., et al. Tumour cell proliferation rate as determined by MIB-1 antibody in Wilms tumor // Polish Journal of Pathology, 1997; 48(2): 113–119.
19. Ghanem A. M., Van der Kwast H. T., Sudaryo K. M., et al. MIB-1 (Ki-67) proliferation index and cyclin-dependent kinase inhibitor $p27^{Kip1}$ protein expression in nephroblastoma // Clinical Cancer Research, 2004; 10(3): 591–597.
20. Sköldenberg E. G., Christiansson J., Sandsted B., et al. Angiogenesis and angiogenetic growth factors in Wilms tumor // www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B7XMT-4HJX445-H&_user=4371335&_coverDate=06%2F30%2F2001&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1354391153&_rerunOrigin=google&_acct=C000062947&_version=1&_urlVersion=0&_userid=4371335&md5=d82d537fa75e0414e67fd4d7378e0a69 (sk. 22.05.2010.).
21. Tamaro P. Wilms tumor: reached progress and future prospects // http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9417294 (sk. 25.05.2010.).
22. Perlman J. E. Paediatric renal tumours: practical updates for the pathologist // Paediatric and Developmental Pathology, 2005; 8(3): 320–338.
23. Govender D., Harilal P., Hadley G. P., Chetty R. p53 protein expression in nephroblastomas: a predictor of poor prognosis // British Journal of Cancer, 1998; 77(2): 314–318.

Multimodāla datortomogrāfiska izmeklēšana agrīna akūta insulta diagnostikā un terapijas taktikas plānošanā

Maija Radziņa, Gaida Krūmiņa [1], Kārlis Kupčs [1], Evija Miglāne [2], Sarmīte Dzelzīte [3], Andrejs Millers [2], Zanda Priede [2]

Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, Latvija
[1] Rīgas Stradiņa universitāte, Radioloģijas katedra, Latvija
[2] Rīgas Stradiņa universitāte, Neiroloģijas un neiroķirurģijas katedra, Latvija
[3] Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Diagnostiskās radioloģijas institūts, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Insulta sastopamība Latvijas populācijā ir augsta. Laikus diagnosticēta agrīna akūta insulta ārstēšanai tiek izmantota trombolīze vai minimāli invazīva terapija. Par tās lietderību lemj, pamatojoties uz virkni kritēriju, to skaitā radioloģijas diagnostikas izmeklējumu (datortomogrāfijas (CT)) atradni, taču šīs metodes bezkontrasta modalitātes iespējas agrīnā insulta diagnostikā ir ierobežotas.

Darba mērķis. Izstrādāt multimodālu CT izmeklēšanas protokolu, papildinot bezkontrasta CT izmeklējumu galvai ar CT angiografijas (CTA) un CT perfūzijas (CTP) metodēm, un novērtēt tā lomu agrīna akūta išēmiska insulta diagnostikā un trombolīzes plānošanā.

Materiāls un metodes. Divdesmit pacientiem ar akūtu išēmisku neiroloģisku deficītu (12 stundas no simptomu sākuma) tika veikti trīs izmeklējumi noteiktā secībā: bezkontrasta CT galvai, CTA brahiocefāliem asinsvadiem un CTP galvas smadzenēm ar 64 rindu daudzslāņu datortomogrāfijas iekārtu. Datu apstrāde tika veikta speciālās attēlu pēcapstrādes stacijās. CTP datiem izmantoja dekonvolūcijas matemātisko aprēķinu standartizētu programmu. Tika veikta išēmisko jeb atgriezenisko smadzeņu audu bojājumu vai nekrotisko audu diferenciācija.

Rezultāti. Visi trīs izmeklējumi (CT, CTA, CTP) ir veicami kā vienots, ātrs izmeklējums agrīna akūta insulta slimnieka stacionēšanas etapā. Metodes jutība akūta išēmiska bojājuma diagnostikā pieaug, ja tiek lietots multimodāls CT protokols. Ja radioloģiski prevalē nekrozes zona vai ir hemorāģijas risks, trombolīzes terapija nav lietderīga, savukārt, ja ir aktīva reperfūzija, trombolīze var sniegt vēlamo uzlabojumu.

Secinājumi. Multimodāli CT izmeklējumi ir precīzi, pieejami un ātri veicami akūta insulta slimnieku diagnostikā, papildus izmantojot CT angiografiju un CT perfūziju, tie sniedz nozīmīgu papildu informāciju par smadzeņu vielas funkcionālo stāvokli agrīna akūta insulta gadījumos, līdz ar to palīdz laikus plānot terapiju.

Atslēgvārdi: akūts insults, smadzeņu perfūzija, CT.

Ievads

Katru gadu insults pasaulē piemeklē 15 miljonus cilvēku [*WHO*, 2005]. Invaliditāte kā sekas pēc insulta ievērojami pārsniedz letālo gadījumu skaitu. Tas rada nopietnu sociāli ekonomisko problēmu, kas prasa papildu izdevumus valsts budžetā, jo katrs trešais pacients kļūst par invalīdu. Latvijā 2007. gadā bija reģistrēti 375 jauni insulta gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju. Salīdzinot ar vidējiem Eiropas valstu rādītājiem – 200–250/100 000 ekonomiski augsti attīstītās valstīs un pat līdz 380–500/100 000 t. s. Austrumeiropas valstīs, t. sk. Latvijā, insulta sastopamība ir augsta [Eiropas Insulta organizācijas vadlīnijas, 2008]. Augsti ir arī mirstības rādītāji – vidēji Eiropā 25–45%, Latvijā – 30% [*EROS*, 2009]. Mirušo skaits ar insultu 2007. gadā bija 5 203 jeb 229 mirušie uz 100 000 iedzīvotāju, kas ir trešajā vietā pēc koronārās sirds slimības un onkoloģiskajām slimībām [VSMTVA, 2007].

Biežāk sastopams išēmisks smadzeņu asinsrites traucējumu veids (vidēji 60–80%), kas ietver cerebrālu infarktu (CI) un tranzitoru išēmisku lēkmi (TIL) [*Yu*, 2009]. Išēmisku smadzeņu asinsrites traucējumu rašanās pamatā galvenā nozīme ir brahiocefālo un intrakraniālo artēriju aterosklerozei / aterotrombozei. Šo stāvokļu diagnostikā vispāratzīta loma ir datortomogrāfijai (CT), taču šīs metodes iespējas agrīnā insulta diagnostikā ir ierobežotas [*Mullins*, 2006].

Pašreiz aktuāli ir pēc iespējas agrīnāk noteikt smadzeņu perfūzijas raksturu un paredzamo bojājuma apjomu, lai varētu lemt par ārstēšanas iespējām. Jaunākie smadzeņu hemodinamikas pētījumi akūta insulta slimniekiem ir vērsti uz arteriālās apasiņošanas teritoriju lomas izpēti smadzeņu vielas perfūzijā. Pašreiz pieejamās jaunās diagnostiskās radioloģijas tehnoloģijas – CT angiogrāfija (CTA) un perfūzija (CTP) – paver iespēju noteikt smadzeņu perfūzijas teritorijas un raksturu agrīnāk nekā iepriekš, tādējādi paplašinot specifiskas terapijas iespējas. CT perfūzija ir jauna tipa funkcionāls radioloģisks izmeklējums, kuru, pievienojot jau līdz šim esošajam izmeklēšanas protokolam, ir papildus iegūstami teorētiski un klīniski nozīmīgi dati par smadzeņu audu vaskularizāciju, perfūziju un funkciju [*Luca*, 2008].

Laikus (4,5–6 stundu laikā) diagnosticēta atgriezeniska galvas smadzeņu audu bojājuma (*penumbra*) ārstēšanai tiek izmantota trombolīze (līdz 4,5 stundām – intravenoza, līdz 6 stundām – intraarteriāla, selektīva) vai minimāli invazīva terapija (digitālās subtrakcijas angiogrāfijā). Par to lietderību lemj, pamatojoties uz virkni kritēriju, to skaitā – radioloģijas diagnostikas izmeklējumu atradni [*Hacke*, 2008; *Wahlgren*, 2008; *Hennerici*, 2008]. Nesaņemot savlaicīgu ārstēšanu, autoregulācijas un kompensācijas mehānismi išēmiskajos audos (*penumbra*) izsīkst un veidojas neatgriezenisks galvas smadzeņu audu bojājums – nekroze (*core*).

Darba mērķis

Izstrādāt multimodālu CT izmeklēšanas protokolu, papildinot bezkontrasta CT galvas izmeklējumu ar CT angiogrāfijas (CTA) un CT perfūzijas (CTP) metodi, un novērtēt tā nozīmi agrīna akūta išēmiska insulta diagnostikā un trombolīzes plānošanā.

Materiāls un metodes

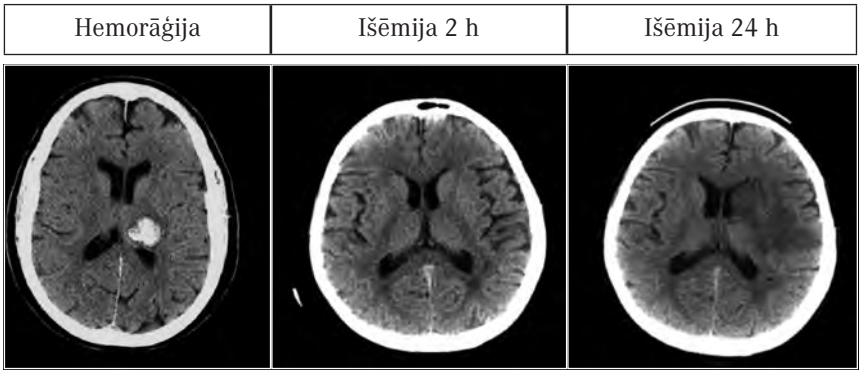
Pētījumā tika iekļauti 20 pacienti (vecumā no 52 līdz 78 gadiem) ar akūtu neiroloģisku deficītu 12 stundu laikā kopš simptomu sākuma akūtajā stacionēšanas etapā P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS) Insulta vienībā.

Tika izstrādāts multimodāla CT izmeklējuma protokols un veikti trīs izmeklējumi noteiktā secībā – CT galvai, CTA un CTP PSKUS Diagnostiskās radioloģijas institūtā ar 64 rindu daudzslāņu datortomogrāfijas iekārtu (*General Electric, Light Speed VCT XT 64*). Tika izmantoti standartizēti izmeklējuma parametri: bezkontrasta CT galvai no C2 mugurkaula kakla skriemeļa līmeņa līdz galvas augšējai virsmai, CTA brahiocefālajiem un intrakraniālajiem asinsvadiem no aortas loka līdz galvas augšējai virsmai arteriālajā fāzē, izmeklējuma laikā intravenozi (i.v.) ievadot 80 ml jodu saturošu, ūdenī šķīstošu kontrastvielu (k.v.) ar ātrumu 5 ml/sek. Pirms tam veica testa kontrastēšanu aortas loka līmenī, lai izvērtētu optimālo

kontrastējumu, CTP (i.v. k.v. 40 ml, ar ātrumu 5 ml/sek.) potenciālajam išēmijas apvidum pēc klīniski radioloģiskajiem datiem 4 cm biezā slānī virs *sella turcica*, ietverot bazālos ganglijus – dinamiski tika reģistrēta kontrastēšanās asinsvados gan arteriālajā, gan venozajā fāzē (sk. 2. att.).

Multimodāla izmeklējuma kopējais laiks nebija ilgāks par 15 minūtēm. Visiem pacientiem veikts arī kontroles CT izmeklējums galvai pēc 24 stundām. Pētījumā tika izmantoti iegūtie attēli: CT galvai – agrīnu išēmisku izmaiņu vai hemorāģijas agrīnai diagnostikai (sk. 1. att.).

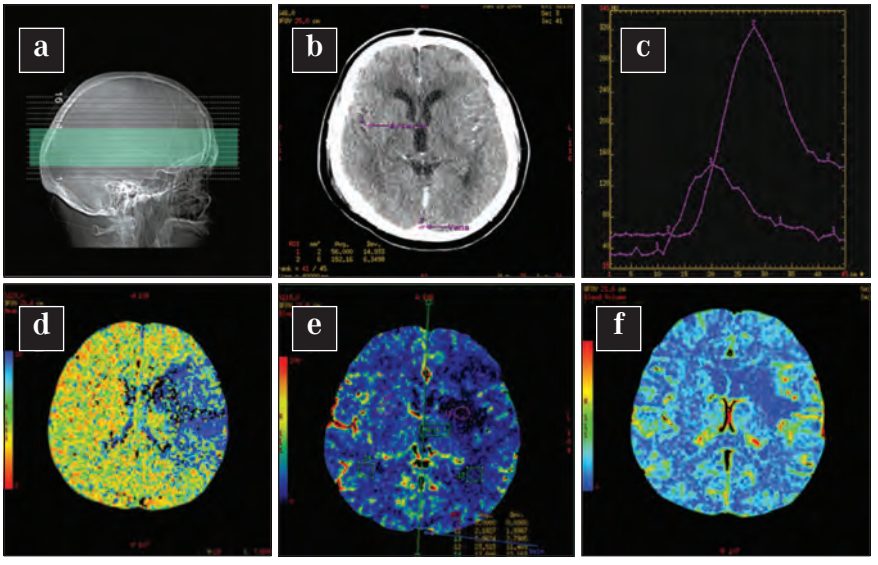
1. attēls. Bezkontrasta CT izmeklējums galvai.
Non-enhanced brain CT.



CT apstiprina / izslēdz hemorāģiju, nav jutīga metode agrīniem išēmiskiem bojājumiem.
CT reveals / exclude haemorrhage, it is not a sensitive method for showing early ischemic lesions.

CTA – asinsvadu gaitas un stāvokļa izvērtēšanai un CTP – paredzamās išēmijas zonas audu perfūzijas izvērtēšanai.

2. attēls. Galvas smadzeņu CT perfūzijas metodika.
Brain CT perfusion methodology.

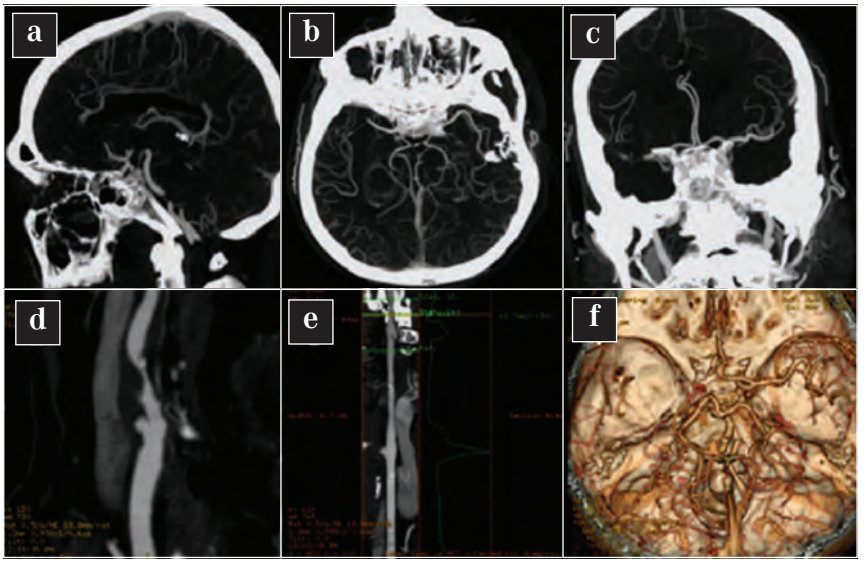


a – izmeklējuma zona; b, c – dinamiska kontrastvielas līkne references asinsvados (artērijā, vēnā);
d, e, f – perfūzijas kartes (d – MTT, e – CBF, f – CBV) – parāda hipoperfūziju kreisajā smadzeņu puslodē 52 gadus vecai sievietei ar labās puses hemiparēzi.

a – examination area; b, c – dynamic contrast curve in reference blood vessels (artery, vein);
d, e, f – perfusion maps (d – MTT, e – CBF, f – CBV) – show hypoperfusion in left hemishphere, F, 52y, right side hemiparesis.

Iegūto attēlu apstrāde tika veikta speciālās pēcapstrādes darba stacijās (*GE Advantage Workstation, 4.4*), izmantojot primāros CT un CTA attēlus aksiālā plaknē, kā arī multiplanāras rekonstrukcijas programmas CTA attēliem: MIP (maksimālās intensitātes projekcijas), VR (tilpuma rekonstrukcijas) un CR (rekonstrukcijas pa asinsvada gaitu un lūmena analīze) (sk. 3. att.).

3. attēls. CTA multiplanāras rekonstrukcijas metodika.
CTA multiplanar reconstruction methodology.



Augšējā rinda: a – sagitālā, b – aksiālā un c – koronārā plakne, MIP (maksimālās intensitātes projekcija); apakšējā rinda: d – rekonstrukcija pa asinsvada gaitu (CR) – izčūlota panga, e – asinsvada lūmena analīze – multisegmentālas stenozes, f – 3D rekonstrukcijas – oklūzija *a. cerebri media dxt* proksimāli.

Upper row: a – sagittal, b – axial and c – coronal plane, MIP (maximum intensity projection); lower row: d – curved reconstructions (CR) – ulcerated plaque, e – vessel lumen analysis – multisegmental stenoses, f – 3D reconstruction – proximal occlusion of the right middle cerebral artery.

CTP attēliem tika izmantota dekonvolūcijas matemātisko aprēķinu standartizēta programma, kur tiek iezīmēta references artērija intrakraniāli (*a. cerebri anterior* vai bojājumam kontralaterālā *a. cerebri media*) un vēna intrakraniāli (*sinus sagittalis superior*), pēc tam automātiski aprēķinot perfūzijas kartes izmeklētajam galvas smadzeņu apvidum. Perfūziju raksturo trīs parametri – CBF (cerebrālā asins plūsma) ml/min/100 g, CBV (cerebrālo asiņu tilpums) ml/100 g un MTT (vidējais tranzīta laiks) sekundēs (sk. 2. att.), pēc tam, veicot salīdzinošus un kvantitatīvus mērījumus, tiek izvērtēta smadzeņu audu perfūzija un audu reperfūzijas kritēriji, kā arī veikta išēmisko jeb atgriezenisko smadzeņu audu bojājumu (*penumbra*) vai nekrotisko audu (*core*) diferenciācija. Visi pētījumā iekļauto izmeklējumu attēli ir arhivēti radioloģisko izmeklējumu attēlu arhīvā stacionārā, kā arī datu nesējos CD-R, DVD-R specializētā radioloģisko attēlu arhivācijas (*DICOM*) formātā.

Iegūto datu statistiskā apstrāde veikta, izmantojot *MS Office Excel* programmu.

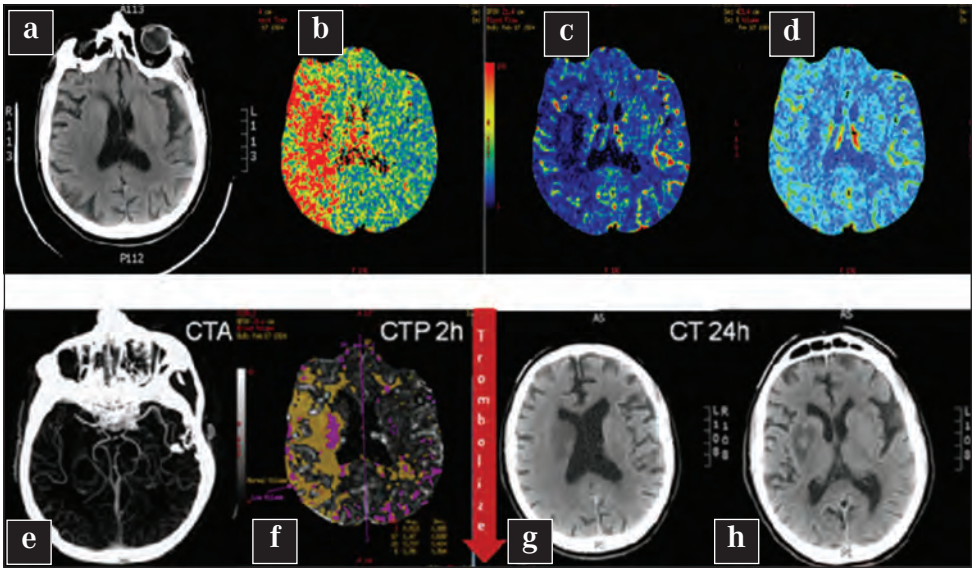
Rezultāti

Visi izmeklējumi (CT galvai, CTA, CTP) ir veicami kā vienots, ātrs izmeklējums agrīna akūta insulta slimnieku stacionēšanas etapā. Izstrādātā multimodālā protokola jutība tika noteikta *a. cerebri media* apasiņošanas baseinam akūta išēmiska bojājuma diagnostikā, un dati apstiprina jutību metodes apakšmodalitātēm: bezkontrasta CT galvai – 56%, CTA – 75%, CTP – 83%. Tas norāda uz metodes jutības pieaugumu, lietojot papildu modalitātes. CT veic primāru išēmijas diagnostiku, kā arī izslēdz hemorāģiju.

CTA primārajiem attēliem ir būtiska nozīme agrīnas išēmijas zonas noteikšanā, taču pamatuzdevums ir precizēt asinsvadu oklūzijas vietu, kolaterālo asinsplūsmu. Šajā pētījumā 38% pacientu bija proksimāls iekšējās miega artērijas slēgums.

CTP dati agrīni parāda bojājuma apjomu un palīdz diferencēt išēmisko un nekrotisko audu zonas. Izvērtējot CTP datus, primārā perfūzijas karte akūtas išēmijas gadījumā ir MTT (tranzīta laiks pagarināts) – tā apstiprina bojājuma esamību un korelē ar klīnisko atradni, sekojoši tiek novērtēta CBF karte, kura uzrāda samazinātu plūsmu, CBV var būt normāls vai nedaudz palielināts, savukārt nekrozes zonā MTT ir izteikti pagarināts, CBF un CBV – izteikti samazināti (sk. 4. att.).

4. attēls. Vīrietis, 69 gadus vecs, ar kreisās puses hemiparēzi divas stundas kopš simptomu sākuma.
M, 69 y, left side hemiparesis, 2 h from onset.



Multimodāls izmeklējums. Augšējā rinda: a – CT pēc 2 stundām neuzrāda bojājumu; b, c, d – CTP kartes (MTT, CBF, CBV) uzrāda išēmiju labajā smadzeņu puslodē, *a. cerebri media dxt.* apasiņošanas baseinā. CBF plašāks bojājums nekā CBV – tas liecina par atgriezeniska tipa bojājumu. Bazālajos kodolos neatgriezenisks bojājums.
Apakšējā rinda: e – CTA – 2 stundas – uzrāda *a. cerebri media dxt* oklūziju M2 segmentā, f – CTP 2 stundas – prognostiskā karte par bojājumu diferenciāciju (atgriezenisks – dzeltens, neatgriezenisks – rozā). Dati korelē ar pamatkartēm; g, h – kontroles CT pēc 24 stundām uzrāda nelielu defektu bazālo kodolu apvidū ar hemorāģiju 22 stundas pēc trombolīzes.

Multimodal examination. Upper row: a – CT after 2 h shows no evidence of ischemia; b, c, d – CTP maps (MTT, CBF, CBV) show right hemisphere ischemia in middle cerebral artery supply territory. CBF lesion is larger than CBV lesion – reversible lesion. Irreversible lesions of basal nuclei.
Lower row: e – CTA after 2 h shows middle cerebral artery occlusion at M2 segment, f – CTP after 2 h – predictive map of penumbra and core differentiation (penumbra (yellow), core (pink)), data correlate; g, h – follow-up CT after 24 h reveals small defect in basal ganglia with 22 h post-thrombolytic local haemorrhage.

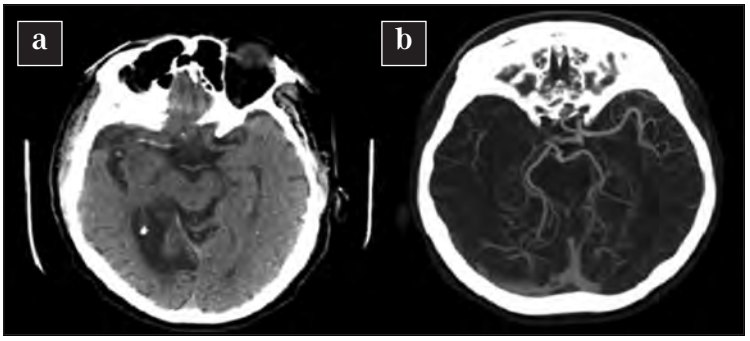
Diskusija

Būtiskākais agrīna akūta insulta slimnieka aprūpē ir savlaicīga minētā stāvokļa diagnostika un nogādāšana stacionārā Insulta vienībā. Šeit svarīgi veidot "tuneļa" principu – lai visas aprūpē iesaistītās puses (ģimenes ārsts, neatliekamās palīdzības dienests, stacionāra uzņemšanas nodaļas personāls, radioloģijas un neiroloģijas dienests) sekmētu pacienta ātrāku virzību līdz ārstēšanai. Ja pacients ierodas laikā līdz 4,5 stundām kopš simptomu sākuma, tiek apsvērta iespēja veikt intravenozu trombolīzi, taču

ar katru minūti tuvāk laika limitam novājinās pacienta kompensācijas un autoregulācijas mehānismi, tādēļ nereti, par spīti it kā savlaicīgai stacionēšanai, pacienta klīniskais stāvoklis un radioloģiskā atradne izslēdz trombolīzes iespēju. Ja stacionēšana notiek līdz 6 stundām kopš simptomu sākuma, tiek apsvērta intraarteriāla trombolīze vai arī iespēja ārstēt ar invazīvās radioloģijas metodēm (tromba aspirācija u. c.) – šai pieejai ir augstāks hemorāģisko komplikāciju risks, tādēļ būtiska ir pacientu atlase [*Zoppo*, 2009].

Bezkontrasta galvas CT var ne tikai izslēgt vai apstiprināt hemorāģiju, bet arī netieši norādīt uz akūtu išēmisku bojājumu, vislabāk *a. cerebri media* apasiņošanas baseinā – piemēram, hiperdensas artērijas simptoms var liecināt par tās oklūziju (sk. 5. att.) [*Mullins*, 2006].

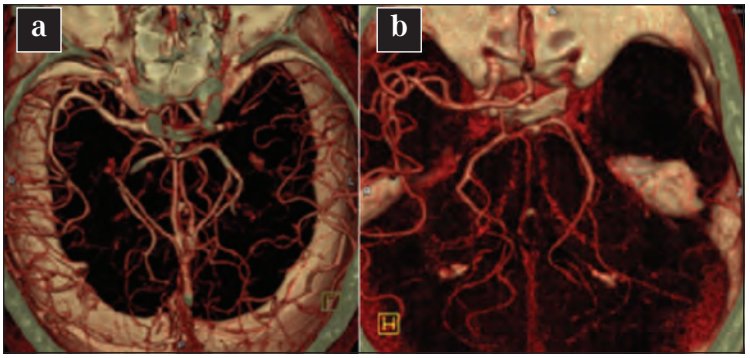
5. attēls. Bezkontrasta CT un CTA korelācija.
Correlation between non-enhanced CT and CTA.



Vīrietis, 62 gadus vecs, kreisās puses hemiparēze, trīs stundas kopš simptomu sākuma.
a – bezkontrasta CT – hiperdensa *a. cerebri media dxt.* sākumdaļa M1 segmentā, b – CTA apstiprina asinsvada oklūziju.
M, 62 y, left side hemiparesis, 3 h from onset.
a – NECT shows hyperdense artery at the origin of middle cerebral artery M1 segment, b – CTA confirms lumen occlusion.

CTA ir noderīga emboliska insulta gadījumā un var sniegt informāciju par paredzamo bojājuma apjomu, īpaši a. *cerebri media* apasiņošanas baseinā [*Srinivasan*, 2008]. Tā precīzi norāda stenozes / oklūzijas lokalizāciju un kolaterālās asinsrites individuālās īpatnības (sk. 6. att.).

6. attēls. CTA 3D attēls, intrakraniālie asinsvadi.
CTA, 3D image, intracranial blood vessels.

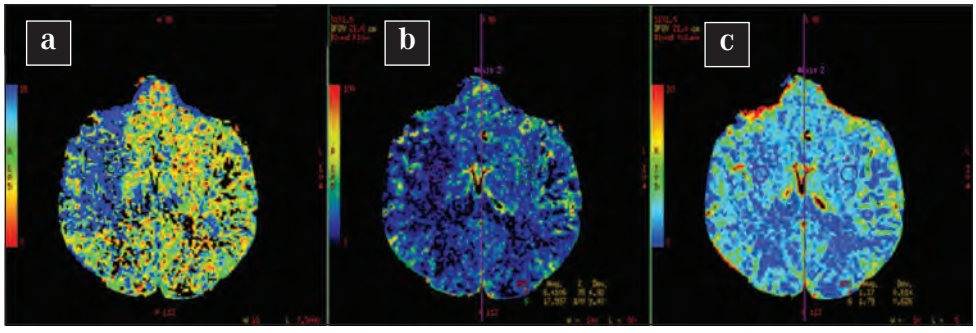


a. cerebri media sin. oklūzija M1/M2 segmentā: a – labas kolaterāles kreisajā puslodē, b – nav kolaterāles kreisajā puslodē.
Left middle cerebral artery occlusion at M1/M2 segment: a – good collaterals, b – no collaterals in the left hemisphere.

Izvērtējot CT perfūzijas kartes, pareizi veikta izmeklējuma metodoloģija ir svarīga, lai izmeklējuma slāņi ietvertu gan references asinsvadus, gan bojājuma zonu, turklāt maksimāli jānovērš iespējamās pacienta kustības, kas var radīt attēla artefaktus un ietekmēt rezultātu. Tāpat CTP ir ierobežota diagnostiskā informācija galvaskausa mugurējās bedres smadzeņu daļās, t. s. vertebrobazilārajā baseinā [*Luca*, 2008].

CTP smadzeņu audu bojājuma pakāpe tiek noteikta, pamatojoties uz izmaiņu atšķirībām perfūziju kartēs. MTT (vidējais tranzīta laiks) parāda potenciāli lielāko hipoperfūzijas zonu, pagarināts laiks apstiprina bojājuma esamību un liecina par kavētu asinsapgādi noteiktā išēmijas zonā, taču šī pazīme var būt arī kļūdaini pozitīva, piemēram, ja ir izteikta miega artēriju ekstrakraniālās daļas stenoze vai oklūzija [*Klosaka*, 2004] (sk. 7. att.).

7. attēls. CTP kartes akūta insulta gadījumā (MTT, CBF, CBV).
CTP maps in acute stroke (MTT, CBF, CBV).



Sieviete, 67 gadus veca, kreisās puses hemiparēze, 1,5 stundas no simptomu sākuma.
a – MTT karte parāda perfūzijas kavējumu *a. cerebri media dxt.* apasiņošanas teritorijā, b – CBF karte uzrāda trīs reizes samazinātu plūsmu skartajā puslodē, bet mazāku bojājumu nekā MTT – paredzamo išēmijas apjomu, c – CBV karte atbilstoši parāda neizmainītu vērtību – apstiprina atgriezenisku išēmisku bojājumu.
F, 67 y, left side hemiparesis, 1.5 h from onset.
a – MTT map shows perfusion delay in the right middle cerebral artery area, b – CBF map shows flow decreased threefold in the affected hemisphere, but a smaller lesion than MTT – predictive ischemic area, c – CBV map demonstrates normal values – corresponding to reversible ischemia.

CBF (cerebrālo asiņu plūsmas) karte norāda uz smadzeņu parenhīmas asinsapgādes deficītu (sk. 7. att.).

CBV (cerebrālo asiņu tilpuma) karte vislabāk novērtē kolaterālo plūsmu. Veicot kvantitatīvus mērījumus, ja CBV vērtības samazinātas, tas korelē ar paredzamo iznākuma bojājuma apjomu, piemēram, absolūtās vērtības, vienādas vai mazākas par 2 ml/100 g, liecina par neatgriezenisku bojājumu [*Wintermark*, 2002] (sk. 1. tab.).

1. tabula. Normāli galvas smadzeņu perfūzijas parametri [*Wintermark, et al.*].
Normal brain perfusion parameters.

Smadzeņu audi	CBF	CBV	MTT
Pelēkā viela	60 ml/100 g/min	4 ml/100 g	4 s
Baltā viela	25 ml/100 g/min	2 ml/100 g	4,8 s

Ja CBF patoloģijas zona ir lielāka nekā CBV patoloģijas zona, tas liecina par labām kolaterālēm, bet nepieciešama aktīva terapija.

Ja patoloģijas zonas sakrīt, tas liecina par kolaterālās asinsapgādes deficītu un nekrotisku bojājumu. Mūsu pētījumā šādi gadījumi bija 38%, kas korelēja ar proksimālu iekšējās miega artērijas oklūziju.

Akūta atgriezeniska išēmiska bojājuma gadījumā pagarināts MTT laiks apstiprina bojājuma esamību vai hipoperfūziju, CBF karte uzrāda samazinātu plūsmu, neizmainīts vai nedaudz palielināts CBV apstiprina reperfūziju.

Šajā pētījumā 32% gadījumu bija labas kolaterāles, bet iznākums bija atšķirīgs atkarībā no lietotajām terapijas metodēm un individuālām intrakraniālās asinsrites īpatnībām Villīzija loka un ekstrakraniālos asinsvados (piemēram, ateroskleroze).

Nekrozes zonā MTT izteikti pagarināts, CBF un CBV izteikti samazināti.

Ja prevalē nekrozes zona – trombolīzes terapija nav lietderīga; ja ir hemorāģijas risks (plaša bojājuma zona ar vājām kolaterālēm) – trombolīzes terapija ir kontrindicēta.

Akūta insulta variablie iznākumi ir atkarīgi ne tikai no savlaicīgas diagnostikas, pacienta virzības un adekvātas ārstēšanas, bet arī individuāliem hemodinamiskiem kompensācijas mehānismiem, kurus ietekmē virkne papildu faktoru (citas slimības, aterosklerotisko izmaiņu plašums u. c.) – visi šie elementi kopumā veido pacienta turpmāko prognozi un paver iespējas plašākiem pētījumiem.

Secinājumi

Izstrādātais vienotais multimodālais CT protokols – CT galvai, CTA brahiocefālajiem asinsvadiem un CT perfūzija galvas smadzenēm – ir pieejams, ātrs izmeklējums, kura ieviešana uzlabo agrīna akūta insulta savlaicīgu atklāšanu un paredzamā bojājuma apjoma noteikšanu, salīdzinot ar bezkontrasta CT.

CTA ļauj pilnvērtīgi novērtēt asinsvadu stāvokli: oklūzijas lokalizāciju un kolaterāles, CTP paver plašākas iespējas nekrozes zonu un potenciāli dzīvotspējīgus smadzeņu audu diferenciācijai, jo īpaši *a. cerebri media* apasiņošanas teritorijā.

Šiem izmeklējumiem ir būtiska nozīme agrīnas išēmijas diagnostikā, un tie ir noderīgi Insulta vienības darba plānošanai un pacientu atlasei savlaicīgai ārstēšanai.

Multimodal CT Imaging in Diagnostics and Treatment Planning of Acute Stroke

Abstract

Introduction. Acute stroke incidence rate in Latvia is high. Specific thrombolysis or interventional therapy methods are used in the treatment of early acute stroke. Evaluation of treatment option efficiency is based on a series of criteria, including radiology imaging findings (e. g. computed tomography (CT)), but the routine method, non-enhanced CT of the head, has limitations in early acute stroke detection.

The aim. To develop multimodal CT imaging protocol, improved by CT angiography (CTA) and CT perfusion (CTP) imaging, and evaluate the role of these methods in diagnostics and therapy planning of acute stroke.

Material and methods. 20 patients with ischemic neurological symptoms (12 h after onset) were examined by 3 subsequent CT imaging modalities in a row: non-enhanced head CT (NECT), CTA of extracranial and intracranial vessels and brain CTP using 64 row multislice CT scanner. Specific workstations were used for imaging data processing, including standardized deconvolution analysis method for evaluation of CTP maps – where reversible brain tissue defect and necrotic lesions were differentiated.

Results. Sequent three imaging modalities (NECT, CTA, CTP) can be a unified, fast, one series examination during early hospitalization of acute stroke patients. Multimodal CT protocol increases the sensitivity of the method and detection rate of acute ischemic brain lesions. Imaging may change patient management and thrombolysis may not always be the appropriate decision – e. g. if necrotic lesions predominate or if haemorrhage risk is high, besides, signs of active reperfusion in combination with treatment may result in improvement of the patients' condition.

Conclusions. Multimodal CT imaging is accurate, widely available and fast diagnostic method in acute stroke. CT angiography and CT perfusion offer significant additional information about the functional condition of brain tissue in acute stroke and improve early treatment management.

Keywords: acute stroke, brain perfusion, CT.

Literatūra

1. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., et al. for the ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke // New Engl J Med, 2008; 359: 1317–1329.
2. The European Registers of Stroke (EROS) investigators. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century // Stroke, 2009; 40: 1557–1563.
3. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack, 2008 // http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO%20 Guidelines_update_Jan_2009.pdf (sk. 01.02.2010.).
4. Klosaka S. P., Nabavi D. G., Gaus C., et al. Acute stroke assessment with CT: do we need multimodal evaluation? // Radiology, 2004; 233(10): 79–86.
5. Luca E. M., Sanchez E., Gutierrez A., et al. CT protocol for acute stroke: tips and tricks for general radiologists // RadioGraphics, 2008: 28: 1673–1687.
6. Mullins M. E. Modern emergent stroke imaging: pearls, protocols, and pitfalls // Radiol Clin N Am, 2006; 44: 41–62.
7. Srinivasan A., Goyal M., Al Azri F., et al. State of the art imaging of acute stroke // RadioGraphics, 2006; 26(10): S75–S95.
8. Yu E. H., et al. The use of diagnostic tests in patients with acute ischemic stroke // J Stroke Cerebrovasc Diseases, 2009; 18(3): 178–184.
9. Veselības statistikas un medicīnas tehnoloģiju valsts aģentūra (VSMTVA), Latvijas iedzīvotāju veselības un veselības aprūpes pārskats, 2007 // http://www.vsmtva.gov.lv/v/lv/departamenti/statistikas/statistika/index.aspx (sk. 01.02.2009.).
10. Wahlgren N., Ahmed N., Dávalos A., et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study // Lancet, 2008; 372: 1303–1309.
11. Wahlgren N., Ahmed A., Eriksson N., et al. for the SITSMOST investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST) // Stroke, 2008; 39: 3316–3322.
12. WHO, Health statistics and health information systems // http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html (sk. 19.05.2010.).
13. Wintermark M., Reichhart M., Thiran J. P., et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients // Ann Neurol, 2002; 51: 417–432.
14. Zoppo J., et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator // Stroke, 2009; 40: 2945–2948.

Potenciāli zaudētie dzīves gadi cukura diabēta slimniekiem

Santa Rozīte [1,2], *Lelde Kļaviņa* [2], *Ieva Strēle* [2], *Ģirts Briģis* [2]

[1] *Veselības ekonomikas centrs, Latvija*
[2] *Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Potenciāli zaudētie dzīves gadi (turpmāk tekstā – PZDG) ir viens no sabiedrības veselības priekšlaicīgas nāves indikatoriem, ko plaši izmanto visā pasaulē, lai noteiktu dažādu slimību un citu mirstības cēloņu relatīvo nozīmību. Šis indikators raksturo priekšlaicīgu mirstību un novēršamus nāves cēloņus un ir izmantojams valsts sociāli ekonomiskā zaudējuma novērtēšanai.

Darba mērķis. Analizēt, kādu daļu no kopējā potenciāli zaudēto dzīves gadu rādītāja veido pacienti, kuri slimo ar cukura diabētu, kā arī izvērtēt atšķirības starp potenciāli zaudēto dzīves gadu rādītājiem vispārējā populācijā un cukura diabēta populācijā.

Materiāls un metodes. Pētījumā izmantoti Veselības ekonomikas centra "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra par pacientiem, kuri slimo ar cukura diabētu" (turpmāk tekstā – Reģistrs) dati, Nāves cēloņu datu bāzes dati par 2006.–2008. gadu, kā arī Centrālās statistikas pārvaldes dati par vidējo Latvijas iedzīvotāju skaitu 2006.–2008. gadā pa dzimumiem un vecuma grupām. Potenciāli zaudēto dzīves gadu rādītāja aprēķināšanai izmantota ASV zinātnieka *McDonnell* 1998. gadā aprakstītā rēķināšanas metode.

Rezultāti. Cukura diabēta slimnieku PZDG ir vidēji 3,6% no kopējiem PZDG Latvijas populācijā. Vidēji pēdējo trīs gadu laikā ir 19 115 PZDG uz 100 000 cukura diabēta slimnieku. Vīriešiem, kuri slimo ar cukura diabētu, vidēji ir 2,6 reizes vairāk PZDG nekā sievietēm. Vīriešiem pēdējo trīs gadu laikā ir vidēji 29 879 PZDG uz 100 000 cukura diabēta slimnieku, savukārt sievietēm tikai 11 398 PZDG uz 100 000 cukura diabēta slimnieku. Cukura diabēta slimnieku populācijā vidēji tiek zaudēts 2,5 reizes vairāk dzīves gadu nekā vispārējā Latvijas populācijā.

Secinājumi. Vairāk PZDG ir cukura diabēta populācijā nekā vispārējā Latvijas populācijā. Priekšlaicīga nāve biežāk tiek novērota vīriešu populācijā, salīdzinot ar sieviešu populāciju.

Atslēgvārdi: potenciāli zaudētie dzīves gadi, cukura diabēts, priekšlaicīga nāve.

Ievads

Visā pasaulē pieaug saslimstība ar cukura diabētu. Līdz ar to mirstība no cukura diabēta izraisa arvien nozīmīgākas problēmas. Daudzās attīstītajās valstīs pēdējā desmitgadē tiek novērota cukura diabēta cēloņspecifiskās mirstības pieauguma tendence. Piemēram, Dānijā, Vācijā, Itālijā, Luksemburgā, Nīderlandē un Portugālē ir vērojams straujš mirstības pieaugums no cukura diabēta [1]. Eiropas reģionā cukura diabēts ir ceturtajā, piektajā vietā nāves cēloņu struktūrā [2]. Tiek uzskatīts, ka agrīna diabēta

slimnieku mirstība ir saistāma ar nepilnīgiem un nekvalitatīviem veselības aprūpes un specifiskās diabēta aprūpes standartiem [3]. Vēsturiski mirstības rādītājs ir bijis galvenais sabiedrības veselības stāvokļa indekss.

Mūsdienās, lai noteiktu dažādu slimību un citu mirstības cēloņu relatīvo nozīmību, pasaulē par vienu no sabiedrības veselības rādītājiem plaši izmanto priekšlaicīgas nāves indikatoru – potenciāli zaudētos dzīves gadus (turpmāk tekstā – PZDG). Tas raksturo priekšlaicīgu mirstību un novēršamus nāves cēloņus, kā arī ir izmantojams valsts sociāli ekonomiskā zaudējuma novērtēšanai [4]. Nāve tiek uzskatīta par priekšlaicīgu, ja cilvēks nomirst pirms konkrēta vecuma, piemēram, pirms vecuma, kas atbilst jaundzimušo vidējā paredzamā mūža ilgumam pētāmajā populācijā. PZDG pamata pieņēmums ir: jo biežāk nāve ir priekšlaicīga, jo lielāks ir dzīves zaudējums. PZDG ir papildu dzīves gadu kopskaits ar specifisku nāves cēloni mirušu cilvēku populācijā, ko cilvēki varētu būt nodzīvojuši līdz noteikta paredzētā mūža ilgumam. Šī indikatora mērķis ir piedāvāt plašāku skatījumu uz visbūtiskāko priekšlaicīgas nāves cēloņa relatīvo nozīmi un to lietot veselības aprūpes plānošanā un tās prioritāšu definēšanā [5].

Latvijā 2008. gadā zaudēts vairāk nekā 132 000 potenciālo dzīves gadu, jo nomira Latvijas iedzīvotāji vecumā līdz 65 gadiem (2007. gadā – 151 tūkstotis, 2006. gadā – 153 tūkstoši). Analizējot situāciju sadalījumā pa dzimumiem, PZDG skaits vīriešiem ir gandrīz trīs reizes lielāks nekā sievietēm. 2008. gadā vīriešiem bija 96 619 potenciāli zaudēti dzīves gadi jeb 73% no visiem, bet sievietēm – 35 456 jeb 27%. Šī proporcija saglabājas nemainīga ik gadu. Visvairāk potenciālo dzīves gadu zaudēts no ārējiem nāves cēloņiem, otrs biežākais PZDG iemesls ir asinsrites sistēmas slimības, un nākamais – ļaundabīgie audzēji [4]. Latvijā līdz šim nav aprēķināti PZDG cukura diabēta slimniekiem un nav zināms, kādu proporciju kopējā PZDG struktūrā veido cukura diabēta slimnieku priekšlaicīga nāve. Piemēram, Turcijā veiktā pētījumā tika secināts, ka vidēji PZDG visiem cukura diabēta slimniekiem ir 12,5 gadi, no tiem 13,9 gadi – sievietēm, bet vīriešiem – 10,4 gadi [6].

Darba mērķis

Analizēt, kādu daļu no kopējā potenciāli zaudēto dzīves gadu rādītāja veido slimnieki ar cukura diabētu, kā arī izvērtēt atšķirības starp potenciāli zaudēto dzīves gadu rādītājiem vispārējā populācijā un cukura diabēta populācijā.

Materiāls un metodes

Pētījums veikts ar kvantitatīvu statistisko datu analīzes metodi. Pētījumā izmantoti Veselības ekonomikas centra "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra par pacientiem, kuri slimo ar cukura diabētu" (turpmāk tekstā – Reģistrs) dati, Nāves cēloņu datu bāzes dati par 2006.–2008. gadu, kā arī Centrālās statistikas pārvaldes dati par vidējo Latvijas iedzīvotāju skaitu 2006.–2008. gadā pa dzimumiem un vecuma grupām. Pētījumā iekļauti visi mirušie cukura diabēta slimnieki pētāmajā laika periodā neatkarīgi no nāves cēloņa. Šāda pieeja izvēlēta, ņemot vērā iepriekšējo pētījumu pieredzi un zinot Nāves cēloņu apliecību aizpildīšanas neprecizitātes, piemēram, ārstniecības personas bieži nenorāda cukura diabētu kādā no nāves cēloņiem, līdz ar to, izvēloties par mērķa populāciju tikai tos cukura diabēta slimniekus, kuriem Nāves cēloņu apliecībās ir atzīmēts cukura diabēts, ir liela varbūtība neiegūt patiesus rezultātus par reālajiem potenciāli zaudētajiem dzīves gadiem cukura diabēta slimniekiem. Ir varbūtība, ka pētījumā netiktu iekļauta liela daļa cukura diabēta slimnieku, kuri miruši no cukura diabēta izraisītām komplikācijām.

Potenciāli zaudēto dzīves gadu rādītājs cukura diabētu slimniekiem Latvijā aprēķināts sadalījumā pa dzimumiem no 15 līdz 65 gadu vecumam. Šis vecums izvēlēts, ņemot vērā Latvijas iedzīvotāju salīdzinoši īso paredzamā mūža ilgumu (2007. gadā Latvijā tas bija 71 gads, vidēji ES valstīs – 79 gadi; tādēļ arī citās valstīs to aprēķina līdz lielākam (69 vai 75 gadu) vecumam) [4].

Potenciāli zaudēto dzīves gadu rādītāja aprēķināšanai izmantota ASV zinātnieka *McDonnell* 1998. gadā aprakstītā rēķināšanas metode [7]:

$$\frac{\Sigma(64{,}5 - \text{mirušā vecums gados}) \times \text{mirušo skaits konkrētajā vecumā} \times 100\,000}{\text{personu skaits līdz 65 gadu vecumam}}$$

Pētījumā tiek veikti PZDG rādītāja aprēķini trīs populācijās:

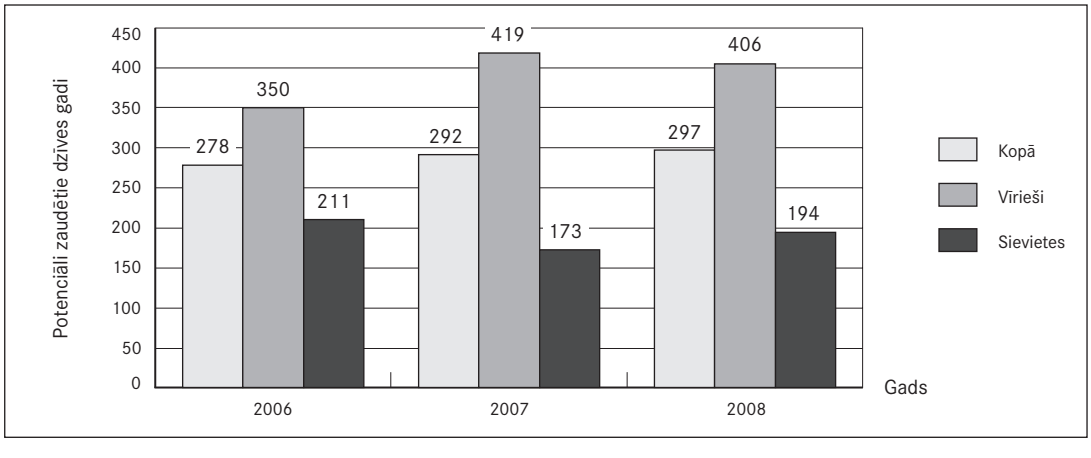
1) PZDG rādītājs vispārējā Latvijas populācijā: skaitītājā – mirušo personu skaitu no 15 līdz 65 gadu vecumam, bet saucējā – Latvijas iedzīvotāju skaitu no 15 līdz 65 gadu vecumam konkrētajā gadā;
2) PZDG rādītājs cukura diabēta slimniekiem vispārējā Latvijas populācijā: skaitītājā – mirušo cukura diabēta slimnieku skaitu no 15 līdz 65 gadus vecumam, bet saucējā – Latvijas iedzīvotāju skaitu no 15 līdz 65 gadu vecumam konkrētajā gadā;
3) PZDG rādītājs cukura diabēta slimnieku populācijā: skaitītājā – mirušo cukura diabēta slimnieku skaitu no 15 līdz 65 gadus vecumam, bet saucējā – Reģistra uzskaitē esošo cukura diabēta slimnieku skaitu no 15 līdz 65 gadu vecumam konkrētajā gadā.

Rezultāti

I. Potenciāli zaudētie dzīves gadi cukura diabēta slimniekiem vispārējā populācijā. Analizējot potenciāli zaudētos dzīves gadus cukura diabēta slimniekiem vispārējā populācijā, 1. attēlā redzams, ka kopējam PZDG rādītājam ir tendence ar katru gadu nedaudz palielināties. Lai gan kopumā tendence kopējam PZDG rādītājam palielināties ir neliela, tomēr dzimumu grupās šīs izmaiņas ir dažādas. Vīriešiem PZDG rādītājs 2008. gadā ir samazinājies par 59,7 gadiem uz 100 000 iedzīvotāju, salīdzinot ar 2006. gadu. Sievietēm PZDG rādītājā trīs gadu periodā nav vērojamas būtiskas atšķirības.

1. attēls. Potenciāli zaudētie dzīves gadi cukura diabēta slimniekiem vispārējā Latvijas iedzīvotāju populācijā 2006.–2008. gadā uz 100 000 iedzīvotāju.

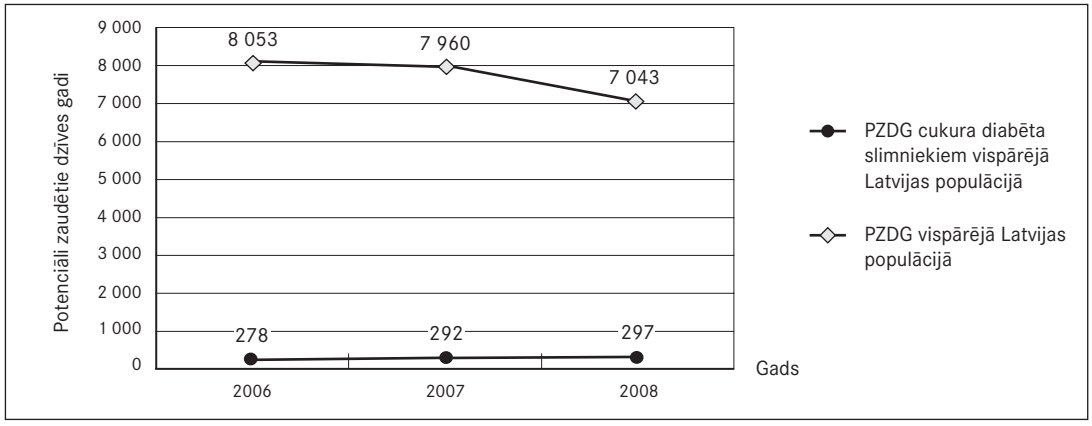
Years of potential life lost for patients with diabetes, per 100.000 Latvian inhabitants, 2006–2008.



Salīdzinot PZDG cukura diabēta populācijā un kopējā Latvijas populācijā, secināts, ka cukura diabēta slimnieku PZDG ir vidēji 3,6% no kopējiem PZDG (2006. gadā – 3,2%, 2007. gadā – 3,6%, 2008. gadā – 4,19%). Kā redzams 2. attēlā, PZDG rādītājs kopējā populācijā pēdējo trīs gadu laikā samazinās, savukārt cukura diabēta slimniekiem vispārējā populācijā tas nedaudz pieaug.

2. attēls. Potenciāli zaudētie dzīves gadi kopējā Latvijas populācijā un cukura diabēta slimniekiem vispārējā Latvijas populācijā 2006.–2008. gadā uz 100 000 iedzīvotāju.

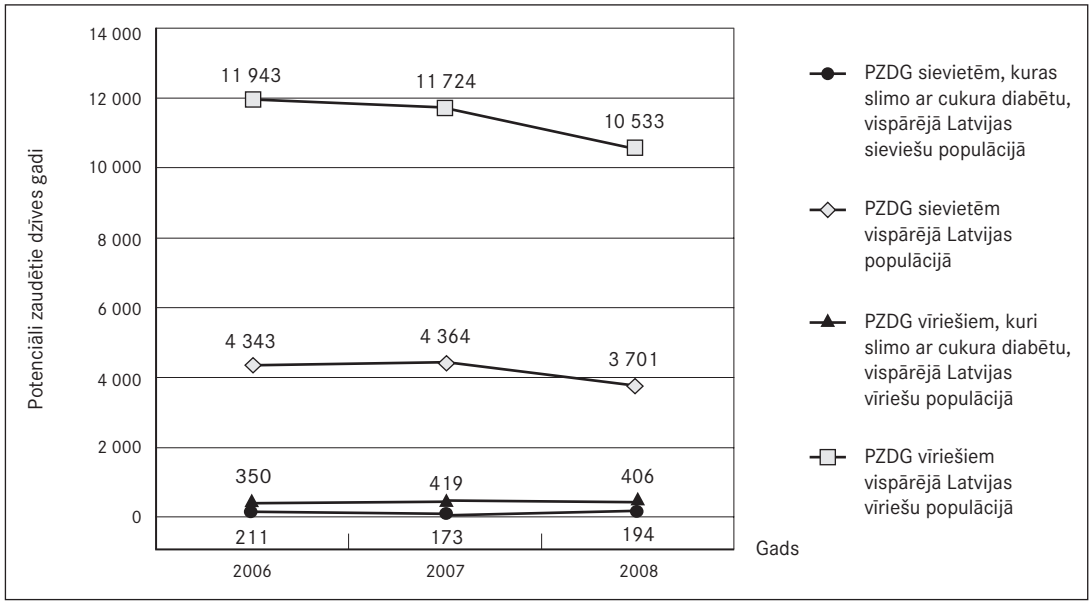
Years of potential life lost for the total population of Latvia and for patients with diabetes in the general population of Latvia, per 100.000 inhabitants, 2006–2008.



Sieviešu populācijā no visiem PZDG pēdējos trīs gados vidēji 4,55% PZDG veidoja sievietes, kuras slimo ar cukura diabētu, vīriešu populācijā šī proporcija ir tikai 2,98%. Kā redzams 3. attēlā, kopumā vīriešu populācijā PZDG rādītājs ir augstāks nekā sieviešu populācijā, arī cukura diabēta slimniekiem vispārējā populācijā ir vērojamas līdzīgas tendences – vīriešiem PZDG rādītājs ir augstāks nekā sievietēm.

3. attēls. Potenciāli zaudētie dzīves gadi kopējā Latvijas populācijā un cukura diabēta slimniekiem vispārējā populācijā 2006.–2008. gadā sadalījumā pa dzimumiem uz 100 000 iedzīvotāju.

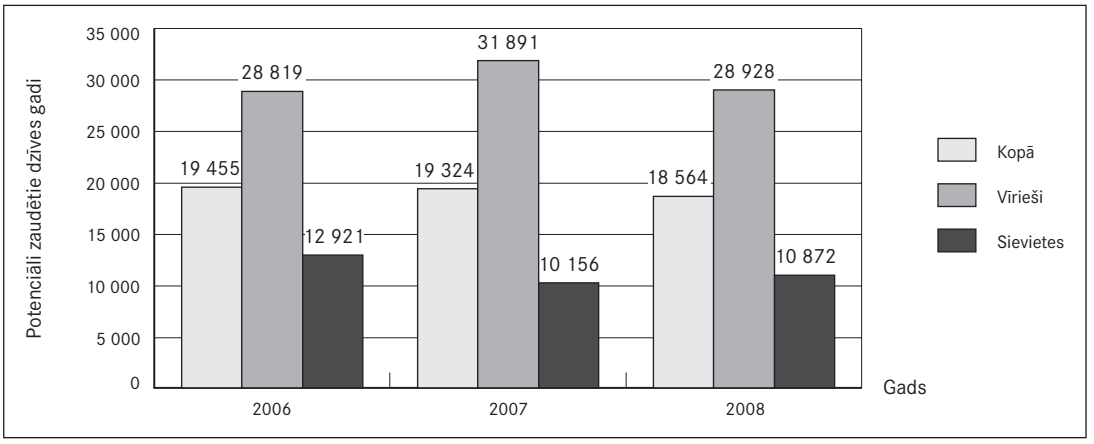
Years of potential life lost for the total population of Latvia and for patients with diabetes in the general population of Latvia, per 100.000 inhabitants, 2006–2008, by gender.



II. Potenciāli zaudētie dzīves gadi cukura diabēta populācijā. Analizējot PZDG rādītāju cukura diabēta populācijā, 4. attēlā redzams, ka kopējais PZDG rādītājs cukura diabēta slimnieku populācijā pēdējo trīs gadu laikā ir samazinājies (2006. gadā – 19 455 uz 100 000 cukura diabēta slimnieku, 2007. gadā – 19 324 uz 100 000 cukura diabēta slimnieku, 2008. gadā – 18 564 uz 100 000 cukura diabēta slimnieku). Vidēji pēdējo trīs gadu laikā ir 19 115 PZDG uz 100 000 cukura diabēta slimnieku. Analizējot PZDG rādītāju pa dzimumiem, var secināt, ka vīriešiem vidēji ir 2,6 reizes vairāk PZDG nekā sievietēm. Vīriešiem pēdējo trīs gadu laikā ir vidēji 29 879 PZDG uz 100 000 cukura diabēta slimnieku, savukārt sievietēm tikai 11 398 PZDG uz 100 000 cukura diabēta slimnieku.

4. attēls. Potenciāli zaudētie dzīves gadi cukura diabēta slimniekiem 2006.–2008. gadā uz 100 000 cukura diabēta slimnieku.

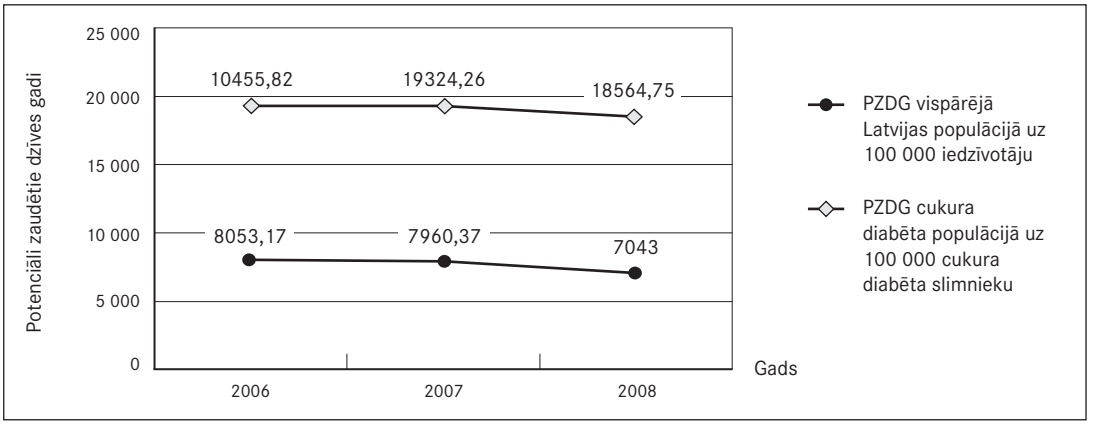
Years of potential life lost for patients with diabetes, per 100.000 diabetes patients, 2006–2008.



Salīdzinot PZDG cukura diabēta slimnieku populācijā un PZDG vispārējā populācijā, 5. attēlā redzams, ka cukura diabēta populācijā vidēji tiek zaudēts 2,5 reizes vairāk dzīves gadu nekā vispārējā populācijā. Abās populācijās ir vērojama tendence, ka samazinās PZDG rādītājs. Diabēta populācijā 2008. gadā bija par 891 PZDG uz 100 000 diabēta slimnieku mazāk nekā 2006. gadā, vispārējā populācijā – 1 010 PZDG uz 100 000 iedzīvotāju mazāk, salīdzinot ar 2006. gadu.

5. attēls. Kopējie potenciāli zaudētie dzīves gadi cukura diabēta populācijā un vispārējā Latvijas populācijā 2006.–2008. gadā.

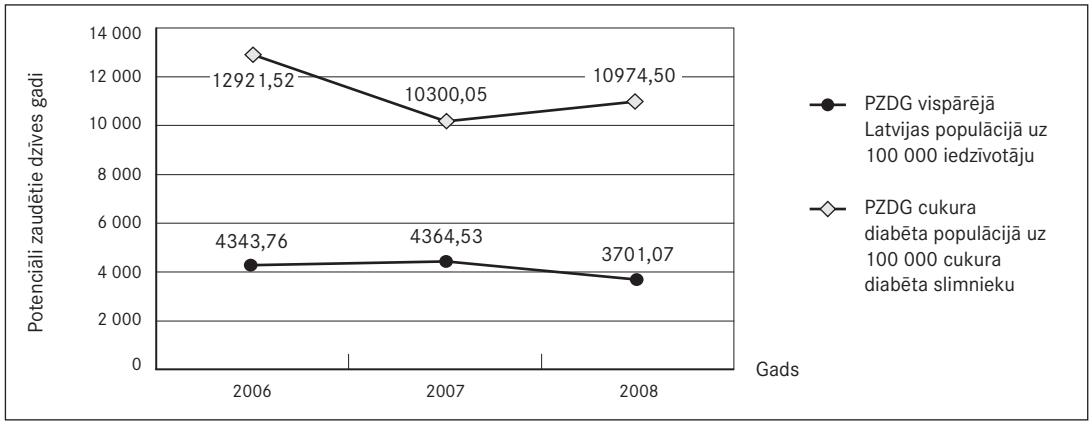
Total number of years of potential life lost for the population with diabetes and for the general population of Latvia, per 100.000 inhabitants, 2006–2008.



Analizējot PZDG pa dzimumiem abās populācijās, secināts, ka sievietēm diabēta populācijā ir vidēji 2,9 reizes vairāk PZDG nekā sievietēm vispārējā populācijā, savukārt vīriešu populācijā šī atšķirība ir vidēji 2,6 reizes. Kā redzams 6. attēlā, sievietēm diabēta populācijā 2008. gadā bija 10 974 PZDG uz 100 000 diabēta slimnieku, kas ir par 1 947 PZDG uz 100 000 diabēta slimnieku mazāk nekā 2006. gadā, tomēr, salīdzinot ar 2007. gadu, ir nedaudz pieaudzis zaudēto gadu skaits. Arī kopējā populācijā 2008. gadā ir vērojams PZDG samazinājums sieviešu populācijā salīdzinājumā ar 2006. gadu – 2008. gadā sievietēm vispārējā populācijā bija par 642 PZGD mazāk uz 100 000 iedzīvotāju.

6. attēls. Potenciāli zaudētie dzīves gadi cukura diabēta sieviešu populācijā un vispārējā Latvijas sieviešu populācijā 2006.–2008. gadā.

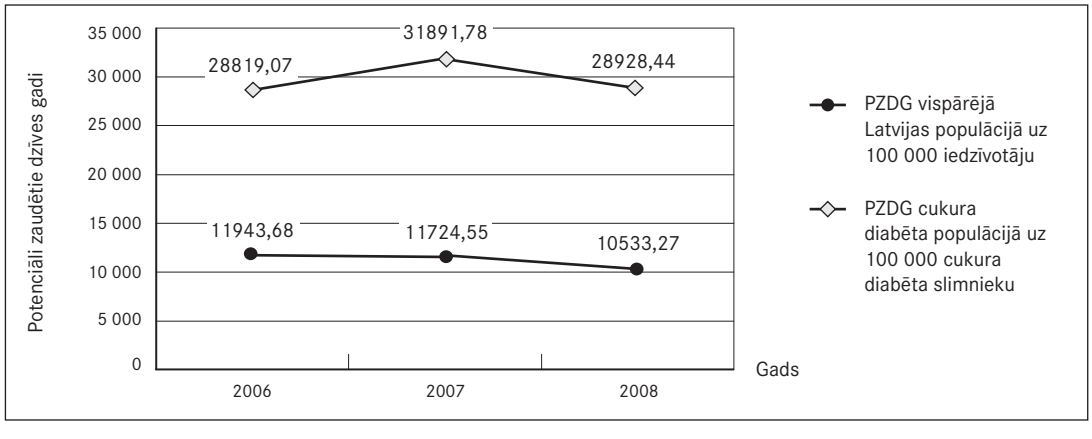
Years of potential life lost for the female population with diabetes and for the general female population in Latvia, per 100.000 female inhabitants, 2006–2008.



Vīriešiem gan cukura diabēta populācijā, gan vispārējā populācijā ir vairāk PZDG nekā sievietēm. Kā redzams 7. attēlā, vīriešiem diabēta populācijā pat nedaudz ir pieaudzis PZDG rādītājs 2008. gadā, salīdzinot ar 2006. gadu, tomēr vēl augstāks tas ir bijis 2007. gadā. Savukārt vīriešiem vispārējā populācijā PZDG rādītājs pēdējo trīs gadu laikā ir samazinājies par 1 410 PZDG uz 100 000 iedzīvotāju, un samazinājums ir vērojams gan 2007., gan 2008. gadā.

7. attēls. Potenciāli zaudētie dzīves gadi cukura diabēta slimnieku vīriešu populācijā un vispārējā Latvijas vīriešu populācijā 2006.–2008. gadā.

Years of potential life lost for the male population with diabetes and for the general male population in Latvia, per 100.000 male inhabitants, 2006–2008.



Diskusija

Šajā pētījumā, balstoties uz "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistru par pacientiem, kuri slimo ar cukura diabētu", tika aprēķināti potenciāli zaudētie dzīves gadi cukura diabēta slimniekiem vispārējā populācijā, kā arī potenciāli zaudētie dzīves gadi cukura diabēta populācijā Latvijā laika posmā no 2006. līdz 2008. gadam.

Kopumā Latvijā pēdējos trīs gados PZDG rādītājs ir samazinājies [4], savukārt vispārējā cukura diabēta slimnieku populācijā PZDG rādītājs pēdējo trīs gadu laikā ir nedaudz pieaudzis. Iespējams, tas varētu būt saistīts ar to, ka palielinās saslimstība ar cukura diabētu, kā arī ar to, ka cukura diabēts tiek diagnosticēts arvien jaunākiem cilvēkiem, līdz ar to agrīnākā vecumā rodas cukura diabēta komplikācijas un slimnieki priekšlaicīgi mirst. Amerikas Savienotajās Valstīs veiktā pētījumā tika secināts, ka arvien jaunākiem cilvēkiem tiek diagnosticēts 2. tipa cukura diabēts [10]. Arī Latvijā pēc Reģistra datiem nedaudz samazinās vidējais slimnieku vecums 2. tipa cukura diabēta diagnosticēšanas brīdī. 2008. gadā vidējais 2. tipa cukura diabēta slimnieku vecums cukura diabēta diagnosticēšanas brīdī bija 62 gadi (95% TI [61,75–62,25]), savukārt 1997. gadā – 65 gadi (95% TI [64,78–65,22]).

Palielinoties cukura diabēta slimnieku skaitam, palielinās arī mirstība cukura diabēta slimnieku populācijā, un tādēļ varētu palielināties arī PZDG rādītājs. Vīriešiem vispārējā Latvijas populācijā ir vairāk PZDG nekā sievietēm. Līdzīgas PZDG rādītāja tendences ir novērojamas arī cukura diabēta slimniekiem vispārējā Latvijas populācijā. Vīriešiem, kuri slimo ar cukura diabētu, ir vairāk PZDG nekā sievietēm, kuras slimo ar cukura diabētu. Iespējams, tas varētu tikt skaidrots ar to, ka vīrieši mazāk rūpējas par savu veselību, izvēlas riskantākus uzvedības modeļus un līdz ar to mirst priekšlaicīgāk nekā sievietes. Tomēr ir vērojams PZDG rādītāja samazinājums gan vispārējā Latvijas vīriešu populācijā, gan vīriešiem, kuri slimo ar cukura diabētu. Kopējā PZDG struktūrā cukura diabēta slimnieki veido tikai 3,6%, tomēr arī šim rādītājam būtu jāpievērš uzmanība, jo ar cukura diabētu sāk slimot arvien jaunāki cilvēki, līdz ar to pieaug iespējamība, ka palielināsies cukura diabēta nozīme PZDG struktūrā.

Sieviešu populācijā no visiem PZDG pēdējos trīs gados vidēji 4,5% veidoja sievietes, kuras slimo ar cukura diabētu, savukārt no visiem PZDG vīriešu populācijā 2,9% veidoja vīrieši, kuri slimo ar cukura diabētu. Interesanti, ka cukura diabēta slimnieki vīrieši vispārējā populācijā zaudē vairāk dzīves gadu nekā sievietes, tomēr sievietes, kuras slimo ar cukura diabētu, veido lielāku proporciju PZDG struktūrā nekā vīrieši. Iespējams, ka tas ir skaidrojams ar to, ka sievietes biežāk slimo ar cukura diabētu nekā vīrieši. Pēc Reģistra datiem no visiem 2009. gada beigās uzskaitē esošajiem cukura diabēta slimniekiem 66% ir sievietes (67 533 – kopējais reģistrēto slimnieku skaits, no tiem 44 559 ir sievietes).

Pētījumā tika secināts, ka cukura diabēta populācijā ir vidēji 2,5 reizes vairāk PZDG nekā vispārējā Latvijas populācijā. Tomēr, līdzīgi kā vispārējā populācijā, arī cukura diabēta populācijā pēdējo trīs gadu laikā ir vērojams PZDG rādītāja samazinājums (2006. – 19 455 uz 100 000 cukura diabēta slimnieku, 2007. – 19 324 uz 100 000 cukura diabēta slimnieku, 2008. – 18 564 uz 100 000 cukura diabēta slimnieku). Pētāmajā laika periodā vidēji bija 19 114 PZDG uz 100 000 cukura diabēta slimnieku. Vīriešiem, kuri slimo ar cukura diabētu, ir vidēji 2,6 reizes vairāk PZDG nekā sievietēm (vīriešiem trīs gadu periodā ir vidēji 29 879 PZDG uz 100 000 cukura diabēta slimnieku, savukārt sievietēm – 11 398 PZDG uz 100 000 cukura diabēta slimnieku). Salīdzinot PZDG sievietēm vispārējā populācijā un sievietēm cukura diabēta populācijā, secināts, ka sievietēm cukura diabēta populācijā ir vidēji 2,9 reizes vairāk PZDG nekā sievietēm vispārējā populācijā, savukārt vīriešu populācijā šī atšķirība ir 2,6 reizes.

Kopumā cukura diabēta slimniekiem ir 2–4 reizes augstāks mirstības risks nekā pacientiem bez diabēta [8; 9], līdz ar to arī atšķirības PZDG rādītājā starp šīm divām populācijām nav nekas ārkārtējs un negaidīts, tomēr tam ir jāpievērš uzmanība, jo šie slimnieki priekšlaicīgi mirst un tiek zaudēti daudzi potenciālie dzīves gadi, kurus viņi būtu vēl nodzīvojuši un devuši savu ieguldījumu ģimenes un valsts labklājībā. Tāpat būtu jāpievērš uzmanība faktam, ka pasaulē tiek uzskatīts, ka agrīna diabēta slimnieku mirstība ir saistāma ar nepilnīgiem un nekvalitatīviem veselības aprūpes un specifiskās diabēta aprūpes

standartiem [3], tādēļ papildu pētījumā būtu jāizvērtē diabēta slimnieku veselības aprūpes kvalitāte un tās ietekme uz diabēta slimnieku priekšlaicīgu mirstību.

Secinājumi

1. Potenciāli zaudētie dzīves gadi cukura diabēta slimniekiem vispārējā populācijā veido 3,6% no visiem priekšlaicīgi zaudētajiem dzīves gadiem vispārējā Latvijas populācijā.
2. Potenciāli zaudēto dzīves gadu rādītājs kopējā populācijā samazinās, savukārt cukura diabēta slimniekiem vispārējā Latvijas populācijā tas nedaudz pieaug.
3. Cukura diabēta slimnieku populācijā tiek zaudēts 2,5 reizes vairāk potenciālo dzīves gadu nekā vispārējā Latvijas populācijā.
4. Gan sievietes, gan vīrieši cukura diabēta populācijā zaudē vairāk potenciālo dzīves gadu nekā sievietes un vīrieši vispārējā Latvijas populācijā.
5. Cukura diabēta slimnieku populācijā, līdzīgi kā kopējā populācijā, vīrieši zaudē vairāk potenciālo dzīves gadu nekā sievietes.

Years of Potential Life Lost for Patients with Diabetes Mellitus

Abstract

The Years of Potential Life Lost (hereafter – YPLL), one of the public health indicators for premature deaths, is currently widely used in the world to define the relative importance of mortality caused by different diseases and other causes of death. This indicator characterizes the premature death and preventable causes of death, and could be used for assessment of socio-economical loss of the country.

Aims. To establish the proportion of patients with diabetes in the total ratio of YPLL. Also, to evaluate the difference of YPLL for the general population of Latvia and the population affected by diabetes.

Material and methods. The data for the study was obtained from the sources of the Centre of Health Economics, namely The Register of Patients Suffering with Certain Diseases, regarding patients with diabetes mellitus and the Database of Death Causes for the period of 2006–2008. The average number of the population of Latvia divided in gender and age groups for 2006–2008 was taken from the Central Statistical Bureau of Latvia. The McDonnell method (described in 1998) for the calculation of YPLL was used.

Results. The YPLL for patients with diabetes was on average 3.6% from the total YPLL of the general population of Latvia. On average there were 19.115 YPLL per 100.000 patients with diabetes during the last three years. Males who suffer from diabetes lost on average 2.6 times more YPLL than females. The males lost an average of 29.879 YPLL per 100.000 patients with diabetes over the last three years, while females lost only 11.398 YPLL per 100.000 patients with diabetes. On average there were 2.5 times more YPLL in population with diabetes than in the general population of Latvia.

Conclusions. YPLL is higher in the population with diabetes than in the general population of Latvia. Premature death is more prevalent among males than among females.

Literatūra

1. The health of older people in the European Union: current state and future trends / Appendix 2. Trends in cause specific mortality in the EU amongst older people. – Athens, 1999. – Pp. 155–160.
2. Health at a glance. – OECD indicators, 2009. – P. 38.
3. Daneman D. Diabetes-related mortality // Diabetes care, 2001; 24(5): 801–802.
4. Rozentāle G., Rutks A., Skrule J., Štāle M. Potenciāli zaudētie dzīves gadi Latvijā 2008. gadā. – Veselības ekonomikas centrs, 2009.
5. Gardner J. W., Sanborn J. S. Years of potential life lost (YPLL) – what does it measure? // http://journals.lww.com/epidem/Abstract/1990/07000/Years_of_Potential_Life_Lost__YPLL__What_Does_it.12.aspx.
6. Eser E. Premature mortality and years of potential life lost due to diabetes mellitus // http://www.turkjem.org/sayilar/36/231-238.pdf.
7. McDonnell S., Vossberg K., Hopkins R. S., Mittan B. Using YPLL in health planning // Public Health Reports, 1998 Jan-Feb; 113(1): 55–61.
8. Mulnier H. E., Seaman H. E., Raleigh V. S. Mortality in people with type 2 diabetes in the UK // Diabet Med, 2006; 23(5): 516–521.
9. Roper N. A., Bilous R. W., Kelly W. F., et al. Cause-specific mortality in a population with diabetes // Diabetes care, 2002; 25(1): 43–48.
10. Koopman R. J., Mainous A. G., Diaz V. A., Geesey M. E. Changes in age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus in the United States, 1988 to 2000 // Annals of Family Medicine, 2005; (3): 60–63.

Oksidatīvais stress un tā iespējamā korekcija, izmantojot antioksidantus

Līga Lārmane [1], *Georgijs Moisejevs* [1], *Ņina Rusakova* [1], *Alise Silova* [1], *Andrejs Šķesters* [1], *Tija Zvagule* [2]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Bioķīmijas laboratorija, Latvija*
[2] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Aroda un radiācijas medicīnas centrs, Latvija*

Kopsavilkums

Oksidatīvais stress rodas situācijā, kad organismā dažādu apstākļu rezultātā vērojama oksidantu (brīvo radikāļu, peroksīdu u. c.) pārprodukcija un antioksidatīvā sistēma nespēj pilnvērtīgi novērst to pārmērīgu veidošanos un arī radītos efektus. Jonizējošā radiācija ir viens no faktoriem, kas ierosina intensīvu brīvo radikāļu veidošanos organismā, tāpēc cilvēkiem, kas tikuši pakļauti radiācijas ietekmei, piemēram, Černobiļas AES avārijas seku likvidētājiem, organismā vērojamas redukcijas-oksidācijas (red-oks) sistēmas funkciju negatīvas izmaiņas.

Virkne pētījumu liecina, ka papildu antioksidantu lietošana uzturā var pozitīvi ietekmēt red-oks stāvokli organismā un mazināt oksidatīvo stresu. Černobiļas AES avārijas seku likvidētāji gada garumā papildterapijā lietoja dažādus antioksidantus (selēnu, E vitamīnu, CoQ_{10}). Rezultāti, kas iegūti, nosakot vairākus red-oks sistēmu raksturojošus rādītājus (Se, GSH, E vitamīnu, MDA) pirms un pēc papildterapijas, liecina, ka vērojama red-oks uzlabošanās tendence visām pacientu grupām. Papildus lietotie antioksidanti, iespējams, kavē pārmērīgo skābekļa aktīvo formu veidošanos un līdzsvaro red-oks sistēmas darbību pacientu organismā.

Atslēgvārdi: oksidatīvais stress, antioksidanti, selēns, vitamīns E, CoQ_{10}.

Ievads

Termins "oksidatīvais stress" (OS) raksturo stāvokli organismā / šūnās, kad tiek izjaukts līdzsvars starp oksidantu (skābekļa / slāpekļa aktīvo formu – brīvo radikāļu, peroksīdu u. c.) daudzumu un bioloģiskās sistēmas spēju tos neitralizēt (reducēt), respektīvi, ir vērojama oksidantu pārprodukcija [1]. Lielākajā daļā gadījumu skābekļa aktīvās formas (*reactive oxygen species* – ROS), it sevišķi gadījumos, kad to veidošanās intensitāte organismā ir paaugstināta, tiek saistītas ar negatīvu efektu radīšanu (bojājumi šūnu membrānās, proteīnos, DNS u. c.), tomēr nedrīkst aizmirst, ka ROS ir būtiska loma arī normālos fizioloģiskajos procesos – imūnatbildes reakcijās, signālu transdukcijā, apoptozes regulācijā u. c.

Homeostāzes stāvoklī ROS tiek producētas kā metabolisko procesu blakusprodukts, un to veidošanās intensitāti un daudzumu regulē organisma antioksidatīvā sistēma (AS). Antioksidantus – vielas, kas spēj mazināt vai novērst citu vielu oksidēšanos – organisms sintezē pats vai arī tie tiek uzņemti gatavā veidā ar pārtiku. Katra antioksidanta (AO) aizsargājošais efekts ir atkarīgs no tā koncentrācijas organismā, kā arī spējas reaģēt ar brīvajiem radikāļiem. Izšķir enzimātiskos (superoksīddismutāzi – SOD,

peroksidāzes, katalāzi) un neenzimātiskos (glutationu – GSH, vitamīnus (E, C, A), selēnu u. c.) antioksidantus. Ja organismā producētās ROS pārsniedz AO daudzumu, neatgriezenisks kaitējums var tikt nodarīts šūnas kodola un mitohondriālajam DNS, proteīniem, lipīdiem, kas savukārt veicina mutagēnu un kancerogēnu procesu attīstību, šūnu nāves un novecošanās paātrināšanu. Šī iemesla dēļ OS saista ar neirodeģeneratīvām slimībām, diabētu, koronāro sirds slimību, ļaundabīgo audzēju rašanos u. c. [2, 3, 4].

OS var izraisīt gan ārējie vides faktori (ķīmisku vielu nonākšana organismā, radiācija), gan iekššūnas procesi (piemēram, iekaisuma reakcijas) – ROS pārprodukcija. Vispārzināms un pierādīts ir fakts, ka eikariotisko šūnu pakļaušana jonizējošai radiācijai izraisa brīvo radikāļu intensīvu veidošanos un turpmākie iekššūnas procesi ir atkarīgi no šo brīvo radikāļu radītajiem oksidatīvajiem bojājumiem [5].

Gan no ārēja avota saņemta, gan iekšējas kontaminācijas rezultātā (ar radioaktīvām vielām) radusies jonizējošā radiācija, mijiedarbojoties ar cilvēka ķermeni, rada bioloģiskus efektus, kas vēlāk var izpausties kā klīniski simptomi. Simptomu dažādība un izpausme, kā arī to rašanās laiks ir atkarīgs no absorbētās radiācijas daudzuma un intensitātes, kādā tā tika saņemta [6].

Aptuveni 5 000 Latvijas iedzīvotāju, kas piedalījās Černobiļas AES avārijas seku likvidēšanā, tika pakļauti radiācijai, un saņemtās radiācijas devas neizbēgami radīja oksidatīvo stresu šo cilvēku organismā, kas, iespējams, ir viens no iemesliem veselības traucējumiem ilgtermiņā. Pētījumi liecina, ka Černobiļas AES avārijas seku likvidētāju saslimstība turpina pieaugt un tā ir salīdzinoši izteiktāka nekā tāda paša vecuma cilvēkiem vidēji populācijā, ir vērojams arī oksidatīvais stress saistībā ar pazeminātu antioksidatīvās aizsardzības aktivitāti [7, 8]. Organisma red-oks statusa un dažādu antioksidantu papildterapijas efekta izvērtējums šai cilvēku grupai ir ne tikai informatīvs, bet arī lietderīgs pētījums, jo, lai arī antioksidanti ir visā pasaulē aktuāls pētījumu objekts, tomēr līdzšinējie rezultāti nav viennozīmīgi – tiek slavēts antioksidantu pozitīvais efekts veselības uzlabošanā, ir viedoklis, ka tiem nav nekāda pozitīva efekta, kā arī apgalvojums, ka pārmērīgās devās antioksidanti var pat negatīvi ietekmēt veselību.

Darba mērķis

Noteikt oksidatīvo stresu un antioksidatīvo sistēmu raksturojošus rādītājus Černobiļas AES avārijas seku likvidētājiem pirms un pēc antioksidantu papildterapijas.

Materiāls un metodes

Černobiļas AES avārijas seku likvidētāji – 40–65 gadus veci vīrieši, kas brīvprātīgi piekrita piedalīties pētījumā, tika sadalīti grupās un papildterapijā lietoja dažādus antioksidantus (sk. 1. tab.).

1. tabula. Antioksidantu devas pacientu grupām.
Patient groups and doses of antioxidants they received.

Pacientu grupa	E vitamīns (mg)	Selēns (µg)	Koenzīms Q_{10} (mg)
I (n = 25 cilvēki)	–	200	–
II (n = 11 cilvēki)	350	200	–
III (n = 16 cilvēki)	350	200	100

Papildterapijai tika izvēlēti uzturā lietojami, komerciāli pieejami preparāti ar spēcīgu antioksidatīvo darbību:

1) organiskais selēns – darbojas netieši, esot enzīma glutationperoksidāzes (GPx) sastāvā, realizējot antioksidatīvo darbību caur šo enzīmu [9];
2) E vitamīns (α tokoferols), kas tieši iesaistās brīvo radikāļu neitralizēšanā un kavē taukskābju oksidāciju, pasargā šūnu membrānas no iespējamās sairšanas [10];

3) koenzīms Q_{10} (ubihinons) – vitamīniem līdzīga viela, kas ir nozīmīga elektronu transporta ķēdes sastāvdaļa. Tā kā CoQ_{10} darbojas elektronu pārnesē, tam tiek piedēvētas arī antioksidatīvas spējas [11].

Gan preparātu ordinēšanu, gan pacientu uzraudzību visa pētījuma laikā veica P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Aroda slimību un radiācijas medicīnas centra ārsts. Pētījums tika veikts saskaņā ar Latvijas likumdošanu un atbilstoši noteiktajām ētikas normām.

Antioksidanti tika lietoti gada garumā, ārsta pārbaudi un laboratoriskos izmeklējumus veica pētījuma sākumā un gadu pēc papildterapijas. Pacientu drošībai un papildu kontrolei pārbaudes tika veiktas arī terapijas laikā.

Laboratoriskie izmeklējumi tika veikti Rīgas Stradiņa universitātes Bioķīmijas laboratorijā. Pacientu plazmā un asinīs tika noteikts selēns (Se), E vitamīns (E vit.), malondialdehīds (MDA) un reducētais glutations (GSH). Analīžu veikšanai vakutaineros ar antikoagulantu Li-heparīnu tika ņemtas pacientu venozās asinis. GSH noteica asinīs uzreiz pēc parauga paņemšanas. Pārējām analīzēm tika izmantota plazma, ko līdz analīžu veikšanai uzglabāja –20 °C temperatūrā.

Izmantotās metodes:

1) Se – fluorimetriska reakcija – plazmā esošā Se reducēšana ar 2,3-diaminonaftalēnu līdz IV-vērtīgiem savienojumiem [12];
2) E vit. – fluorimetriska reakcija – ekstrakcija ar heksānu [13];
3) GSH – kolorimetriska reakcija ar 5,5'-ditiobis 2-nitrobenzoskābi (DTNB) [14];
4) MDA – kolorimetriska reakcija ar tiobarbitūrskābi (TBS) [15].

Rezultāti apkopoti un statistiski apstrādāti, izmantojot *MS Excel* un *SPSS* programmu.

Rezultāti

Pētījumā piedalījās 52 Černobiļas AES avārijas seku likvidētāji. Pirms un pēc antioksidantu papildterapijas pacientu asinīs un plazmā tika noteikts Se, GSH, E vit. un MDA daudzums (sk. 2. tab.).

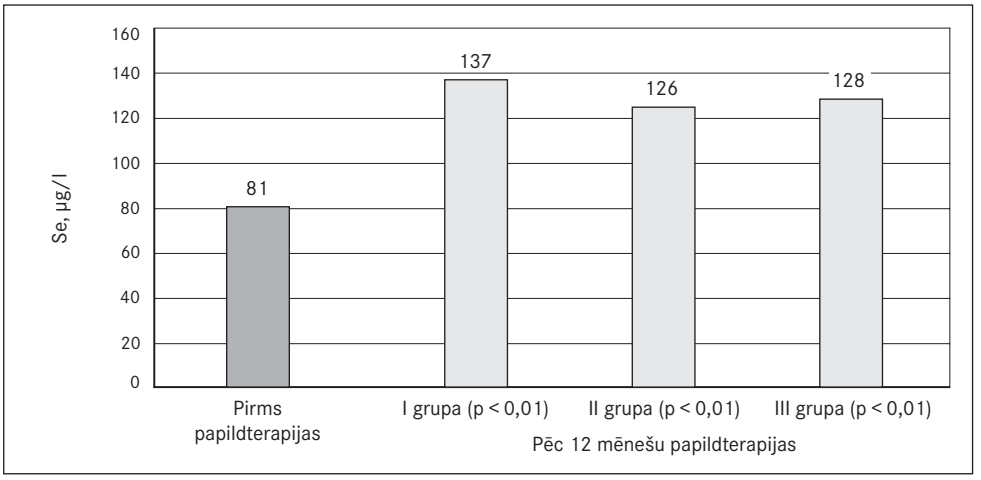
2. tabula. Rezultātu apkopojums* pacientu grupām pirms un pēc antioksidantu lietošanas.
Summary of the results for all patient groups before and after supplementation of antioxidants.

Nosakāmais rādītājs	Pirms papildterapijas	Pēc 12 mēnešu papildterapijas		
		I grupa (Se)	II grupa (Se + E vit.)	III grupa (Se + E vit. + Q10)
Se (μg/l)	81 ± 16	137 ± 42	126 ± 32	128 ± 36
GSH (mg/dl)	38,65 ± 4,57	46,29 ± 7,10	48,54 ± 6,87	46,54 ± 6,30
E vit. (μg/ml)	14,17 ± 6,02	17,11 ± 4,62	18,05 ± 3,91	23,83 ± 7,89
MDA (nmol/ml)	3,36 ± 0,60	3,26 ± 0,42	3,35 ± 0,49	3,42 ± 0,42

* Visas vērtības uzrādītas kā vidējais aritmētiskais ± standartnovirze (*mean* ± *SD*).

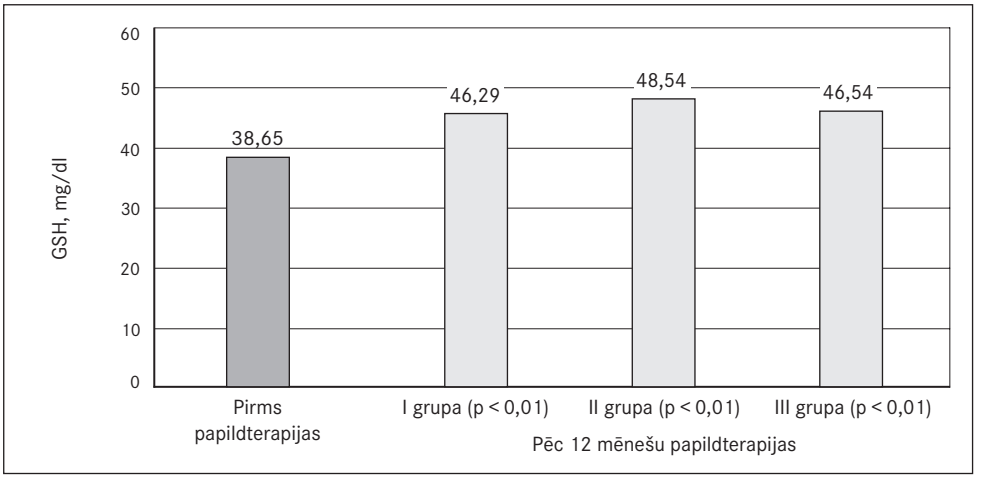
Pētījuma sākumā Se daudzums plazmā bija vidēji 81 μg/l, kas pēc 12 mēnešu Se papildterapijas būtiski paaugstinājās visās pacientu grupās (sk. 1. att.): I grupa – 137 μg/l, II grupa – 126 μg/l un III grupa – 128 μg/l, ko varētu saistīt ar eksogēnu organiskā Se uzņemšanu un veiksmīgu iekļaušanos metabolismā, tā paaugstinot organisma reduktīvās spējas. Praktiski iespējams runāt par to, ka visās grupās ir sasniegts optimāls Se līmenis, kuru būtu vēlams uzturēt, papildterapijā lietojot mazu Se devu preparātus.

1. attēls. Selēna daudzums pirms un pēc antioksidantu lietošanas.
Selenium levels in plasma before and after supplementation of antioxidants.



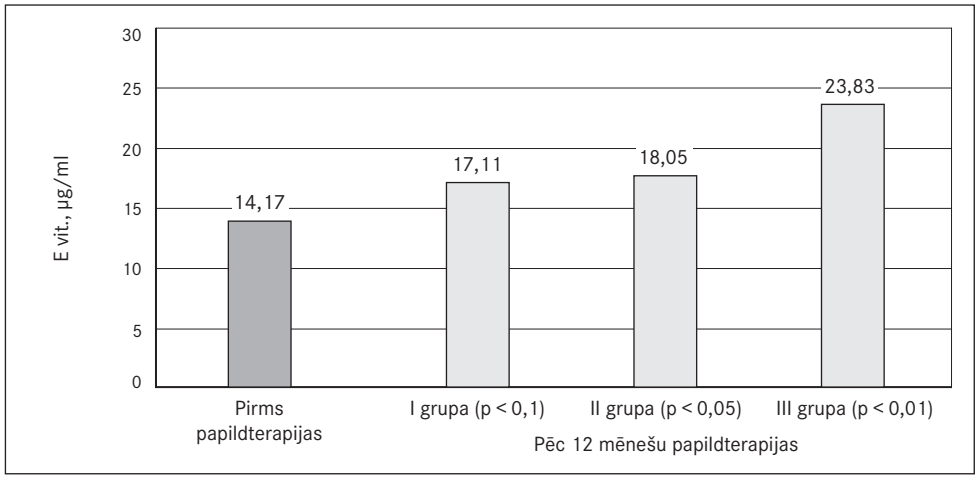
Arī GSH sākotnējais līmenis (38,65 mg/dl) 12 mēnešu laikā bija būtiski paaugstinājies visās pacientu grupās (sk. 2. att.). I grupā – 46, 29 mg/dl, II grupā – 48,54 mg/dl un III grupā – 46, 54 mg/dl. Ņemot vērā izmaiņas visās pētījuma grupās, var secināt, ka lietotie antioksidanti veiksmīgi metabolizējās – GSH sistēma tika atslogota, uz ko norāda būtisks red-oks sistēmas reduktīvās komponentes pieaugums.

2. attēls. GSH daudzums pirms un pēc antioksidantu lietošanas.
GSH levels in plasma before and after supplementation of antioxidants.



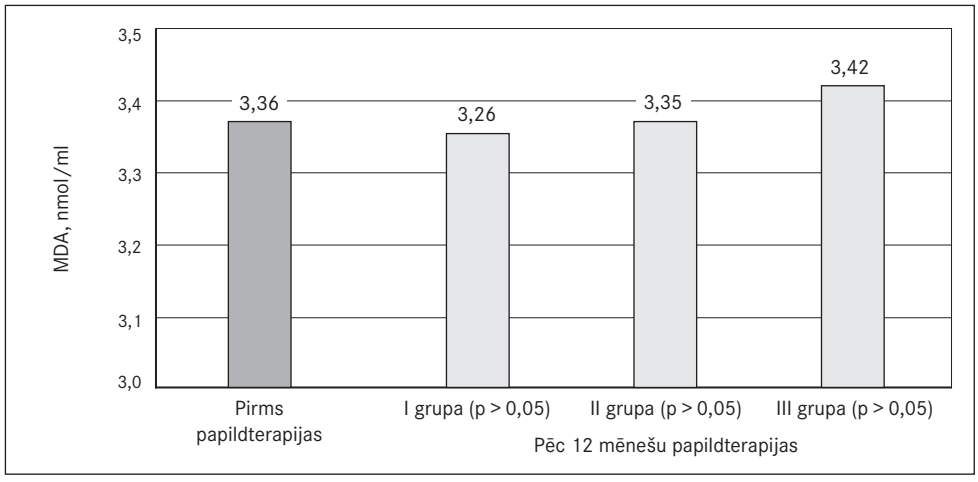
Interesants ir fakts, ka E vitamīna līmenis (sk. 3. att.) no sākotnējiem 14,17 µg/ml 12 mēnešu laikā būtiski pieauga visās pacientu grupās (I grupa – 17,11 µg/ml, II grupa – 18,05 µg/ml, III grupa – 23,83 µg/ml), arī tajā grupā, kurā E vitamīns papildus netika lietots. Iespējams, ka šāds rezultāts skaidrojams ar oksidācijas procesu (šūnu membrānās) mazināšanos un arī ar E vitamīna izmantošanas samazinājumu, tā saglabājot augstāku kopējo E vitamīna līmeni plazmā. Protams, lielāks E vitamīna daudzuma pieaugums vērojams grupās, kurās tas tika iekļauts papildterapijā.

3. attēls. E vitamīna daudzums pirms un pēc antioksidantu lietošanas.
Vitamin E levels in plasma before and after supplementation of antioxidants.



Savukārt MDA līmenis pētījuma laikā būtiski nemainījās, tomēr tendence samazināties, salīdzinot ar sākotnējo rezultātu, ir vērojama pirmajā pacientu grupā.

4. attēls. MDA daudzums pirms un pēc antioksidantu lietošanas.
MDA levels in plasma before and after supplementation of antioxidants.



Diskusija

Izmaiņas organisma red-oks stāvoklī un tendence uzlaboties vērojama visās pacientu grupās. Izmaiņas I grupā ir mazāk izteiktas, ja salīdzina ar II un III grupu, kuras papildus Se lietoja vēl citus antioksidantus (E vitamīnu un / vai CoQ_{10}).

Interesanti, ka MDA samazinājums pirmajā grupā (lietoja Se) ir salīdzinoši izteiktāks, varētu domāt, ka nemainīgs MDA daudzums II un III grupā ir saistāms ar papildu lietotajiem taukos šķīstošajiem antioksidantiem (E vitamīnu un CoQ_{10}). Iespējams, aktivizējoties atindēšanās procesiem organismā, viena no lipīdu peroksidācijas galaproduktiem (MDA) līmenis nedaudz paaugstinās un tam ir transitīvs raksturs. Pakāpeniski, lietojot antioksidantus, tiks sekmēti ne tikai atindēšanās procesi, bet kavēta arī ROS veidošanās, līdz ar to ievērojamāk mazināsies arī lipīdu peroksidācija.

Runājot par GSH līmeņa izmaiņām gada laikā, var atzīmēt, ka tā daudzums asinīs ir paaugstinājies visās grupās (17–20% pieaugums, salīdzinot ar pirmsterapijas rezultātu) un grupu starpā praktiski neatšķiras. Šādas izmaiņas varētu liecināt, ka GSH aktivitāti pārsvarā ietekmē Se un taukos šķīstošajiem antioksidantiem uz to būtiskas ietekmes nav.

E vitamīna būtisku paaugstinājumu III grupā (40% pieaugums), salīdzinot ar II grupu (22%), iespējams, varētu skaidrot ar to, ka papildus E vitamīnam III grupa lietoja arī CoQ_{10}, kas ir taukos šķīstošs antioksidants un, iespējams, daļēji pilda E vitamīna kā antioksidanta funkciju bioloģisko membrānu integritātes saglabāšanā.

Se ir efektīvs antioksidants pats par sevi, tomēr kopā ar citiem AO tā efektivitāte nenoliedzami ievērojami paaugstinās.

No analizētajām antioksidantu kombinācijām neviena nav ideāla. Pētījums būtu jāturpina, izmēģinot jaunas AO kombinācijas, kā arī mēģinot noskaidrot detalizētu AO metabolismu.

Secinājumi

1. Se labi iekļaujas metabolismā un, aktivējot GPx darbību, paaugstina GSH daudzumu, tā labvēlīgi ietekmējot red-oks statusu organismā. Par to liecina gan Se, gan GSH daudzuma būtisks pieaugums.
2. Lai gūtu pilnīgāku priekšstatu par reducētā glutationa metabolismu un no tā atkarīgajām red-oks pārmaiņām organismā, būtu jāanalizē arī oksidētā glutationa, glutationperoksidāzes un glutationreduktāzes daudzums [4].
3. E vitamīna līmeņa izteiktākais pieaugums III grupā liecina par koenzīma Q_{10} antioksidatīvo efektivitāti.

Pateicība

Izsakām pateicību kompānijai “Pharma Nord” par sniegto palīdzību, nodrošinot preparātus pētījuma realizācijai.

Possible Correction of Oxidative Stress by Using Antioxidants

Abstract

Oxidative stress is caused by an imbalance between production of reactive oxygen and biological systems’ ability to readily detoxify the reactive intermediates or easily repair the resulting damage. Disturbances in this normal redox state can cause toxic effects through the production of peroxides and free radicals that damage all components of the cell, including proteins, lipids and DNA.

Ionizing radiation is one of the factors that induce intensive forming of reactive oxygen species (ROS), therefore people who have been exposed to radiation (for example Chernobyl NPS catastrophe clean-up workers) have negative changes in the redox state of organism.

Antioxidants in biological systems have multiple purposes, including defending against oxidative damage and participating in the major signalling pathways of the cells. One major action of antioxidants in cells is to prevent damage due to the action of reactive oxygen species (ROS).

Selenium, vitamin E and CoQ_{10} were used as one year long additional therapy for Chernobyl NPS catastrophe clean-up workers.

Se, GSH, vitamin E and MDA levels in plasma were determined to evaluate changes in the redox status before and after therapy.

The results show that there is tendency to improve in all patient groups. Additional therapy of antioxidants can inhibit excessive ROS formation and stabilize the work of the redox system.

Literatūra

1. Tirzītis G., Šķesters A. Skābekļa atvasinājumu un brīvo radikāļu bioķīmiskie aspekti bioloģijā. – Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2007. – 60.–65., 83.–84. lpp.
2. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Free radicals in biology and medicine. – 3rd ed. – Oxford: University Press, 1999. – Pp. 36–39, 105–107, 246–250.
3. Valko M., Rhodes C. J., Moncol M., et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer // Chemico-Biological Interactions, 2006; 160(1): 1–40.
4. Banerjee R. Redox biochemistry. – New Jersey: John Wiley and Sons, Inc, 2008. – Pp. 27–35.
5. Spitz D. R., Azzam E. I., Jian Jian Li, Gius D. Metabolic oxidation / reduction reactions and cellular responses to ionizing radiation: a unifying concept in stress response biology // Cancer and Metastasis Reviews, 2004; 23: 311–322.
6. Martin A., Harbison S. An introduction to radiation protection. – 5th ed. –London: Hodder Arnold, an imprint of Hodder Education and a member of the Hodder Headline Group, 2006. – Pp. 27–28.
7. Zvagule T. Veselības traucējumu dinamika Černobiļas avārijas seku likvidētājiem vēlīnā periodā pēc darba piesārņotajā vidē (1996–2001) // Promocijas darba kopsavilkums. – Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2004.
8. Kumerova A., Lece A., Skesters A., et al. Antioxidant defense and trace elements imbalance on patients with postradiation syndrome // Biological Trace Element Research, 2000; 77(1): 1–12.
9. Lyn P. Selenium biochemistry and cancer: a review of the literature // Alternative Medicine Review, 2004; 9(3): 239–258.
10. Traber M. G., Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more // Free Radic Biol Med, 2007; 43(1): 4–15.
11. Sohal R. S., Kamzalov S., Sumien N., et al. Effect of coenzyme Q10 intake on endogenous coenzyme Q content, mitochondrial electron transport chain, antioxidative defenses, and life span of mice // Free Radic Biol Med, 2006; 40(3): 480–487.
12. Alfthan G. A micromethod for the determination of selenium in tissues and biological fluids by single-test-tube fluorimetry // Analytical Chimica Acta, 1984; 165: 187–194.
13. Thompson J. N., Erdody P., Maxwell W. B. Simultaneous fluorimetric determinations of vitamins A and E in human serum and plasma // Biochemical Medicine, 1973; 8: 403–414.
14. Beutler E., Duron O., Kelly B. M. Improved method for the determination of blood glutathione // J Lab & Clin Med, 1963; 61(5): 882–888.
15. Гаврилов В. Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Л. М. Мажуль // Вопр. мед. химии; 1987; 1: 118–122.

Augšējās ekstremitātes amputētās daļas kaulaudu īpašību izmaiņas ilgstošas išēmijas apstākļos

Laura Logina, Dainis Krieviņš [1]

Rīgas Stradiņa universitāte, Zinātniskās iniciatīvas centrs, Latvija
[1] *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Asinsvadu ķirurģijas centrs, Latvija*

Kopsavilkums

Kaulu stāvoklis, veicot augšējās ekstremitātes pirkstu replantāciju, ir ļoti svarīgs, jo tā stāvoklis vēlākā laika periodā nosaka pirksta funkcionalitāti. Bieži vien pirms asinsrites atjaunošanas amputētajā segmentā paiet vairākas stundas. Pētījumā noteicām augšējās ekstremitātes amputētās daļas kaulaudu īpašību izmaiņas ilgstošas išēmijas apstākļos, lietojot ultrasonometriju (USM). Mērījumus veica 17 pacientiem. Mērījumi veikti amputētajā daļā kaulā, kas atrodas distāli no lūzuma skartā kaula, bet kontroles mērījumi – veselās ekstremitātes simetriskajā vietā. Kopā veica 116 mērījumus amputētajā kaulā un 116 mērījumus veselās ekstremitātes kaulos 14 lokalizācijās.

Ultraskaņas izplatīšanās ātruma (UIĀ) vidējā vērtība veselajos kaulos bija 2 171 ± 68 m/s, bet UIĀ vidējā vērtība amputētajos kaulos bija 2 451 ± 55 m/s. Darba rezultāti ļauj secināt, ka UIĀ izmaiņas ir atkarīgas no išēmijas laika – pieaugot išēmijas laikam, pieaug UIĀ starpība (UIĀ amputētajā daļā – UIĀ veselajā kaulā). UIĀ palielināšanās, visticamāk, ir saistīta ar izmaiņām kaulaudu organiskajā daļā – kolagēnā.

Atslēgvārdi: replantācija, ultrasonometrija, kauli, amputācija, augšējā ekstremitāte, pirksti, išēmija, kolagēns, ultraskaņas izplatīšanās ātrums, kaulaudi.

Ievads

Kauli kopā ar skrimšļiem un blīviem saistaudiem veido cilvēka skeletu, kas ir viena no svarīgākajām cilvēka kustību un balsta aparāta sastāvdaļām [*Njeh*, 1999]. Izmaiņas kaulos, kā arī slimības, kas saistītas ar mehānisku bojājumu, piemēram, traumu gadījumos, vai dažādu slimību rezultātā radušās kaula struktūras izmaiņas pēta un ar tām nodarbojas galvenokārt traumatologi un ortopēdi [*Cowin*, 2009].

Kopš ievērojami attīstījusies plastikas ķirurģija, tajā skaitā viena no tās svarīgākajām apakšnozarēm – rekonstruktīvā un plaukstas ķirurģija un ir radusies iespēja veikt pilnīgi amputētu daļu replantāciju, šīs nozares speciālistiem ir radusies interese par pētījumiem saistībā ar kaulaudiem. Gadījumā, kad traumas rezultātā tiek bojātas visas pirkstā atrodošās struktūras – kauli, cīpslas, asinsvadi, nervi, vienīgā iespēja veikt traumētās daļas vismaz daļēju funkcionālu atjaunošanu ir izdarīt replantāciju [*Buncke*, 1991]. Replantācijas laikā izdara kaulu savienošanu jeb osteosintēzi, veido cīpslu, saišu un asinsvadu un nervu šuves. Agrīnā pēcreplantācijas periodā vissvarīgākā ir replantētās daļas asinsrite [*Tanner*, 1982]. Tomēr vienmēr jāatceras mērķis – funkcionējoša ķermeņa daļa. Plaukstas un pirksta funkcionalitātei ir nepieciešams stabils kauls, laba kustību apjoma cīpslas un apmierinoša asinsrite un inervācija [*Buncke*, 1991].

Kaula spēja ilgāk par citiem audiem tolerēt attiecībā uz asinsrites traucējumiem ir novērota jau sen. Tomēr ir ļoti grūti diagnosticēt brīdi, kad kaulaudos jau notikušas neatgriezeniskas izmaiņas. Avaskulārās nekrozes gadījumos tieši agrīna stāvokļa diagnostika varētu būtiski uzlabot ārstēšanu un prognozi [*Cowin*, 2009]. Kaulu stāvokļa noteikšana ir ļoti svarīga pirkstu replantācijas gadījumā [*Buncke*, 1991]. Pirms replantācijas tiek veikta rentgenoloģiska izmeklēšana, kā arī kaula un citu audu bojājumi tiek novērtēti operācijas laikā makroskopiski [*Tanner*, 1982]. Vai un kādas izmaiņas ir notikušas kaulaudos pirms replantācijas un kā tas ietekmē replantētās daļas funkcionalitāti – pētījumu par kaulaudiem saistībā replantāciju ir ļoti maz.

Savā pētījumā izvērtējām amputēto augšējo ekstremitāšu pirkstu kaulaudus pirms replantācijas, izmantojot ultrasonometrijas aparatūru. Veicām ultraskaņas izplatīšanās ātruma mērījumus gan amputētās daļas kaulaudos distāli no bojājuma vietas, gan veselās ekstremitātes kaulaudos simetriskās vietās. Iespēja noteikt kaulaudu stāvokli pirms replantācijas var palīdzēt izvēlēties pareizāku operācijas taktiku, kā arī prognozēt vēlīno rezultātu.

Darba mērķis

Jau iepriekš esam veikuši pētījumu, kurā ultrasonometrijas metodi lietojām eksperimentāli uz dzīvniekiem, veicot mērījumus ekstremitātes kaulos pēc pilnīgas asinsrites pārtraukšanas. Eksperimentālā pētījuma rezultāti parādīja, ka, izmantojot ultrasonometrijas metodi, iespējams konstatēt ilgstošās išēmijas rezultātā radušās izmaiņas kaulaudos. Balstoties uz eksperimentālā darba rezultātiem, veicām pētījumu par metodes izmantošanu klīniskajā praksē pacientiem ar augšējās ekstremitātes pirkstu amputāciju. Darba mērķis ir izpētīt augšējās ekstremitātes amputētās daļas kaulaudu īpašību izmaiņas ilgstošas išēmijas apstākļos, lietojot ultrasonometriju.

Materiāls un metodes

Pētījums veikts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnikas "Gaiļezers" klīniskajā bāzē un sadarbībā ar Latvijas Plastiskās rekonstruktīvās un mikroķirurģijas centru. Mērījumi veikti 17 pacientiem, kuri augšējās ekstremitātes viena vai vairāku pirkstu totālas traumatiskas amputācijas dēļ stacionēti un ķirurģiski ārstēti laika posmā no 2006. līdz 2008. gadam. Pacientu vecums bija no 19 līdz 69 gadiem (vidējais vecums – 41,4 ± 14,4 gadi), no tiem 14 vīrieši (82,4%) un 3 sievietes (17,6%). Deviņiem pacientiem traumēta labā roka, bet kreisā – astoņiem pacientiem.

Mērījumi veikti pēc pacienta uzņemšanas klīnikā, pēc rentgenoloģiskās izmeklēšanas un klīnisko analīžu veikšanas, kad pacients tika nogādāts uz operāciju zāli, pirms operācijas sākuma. Mērījumi veikti amputētajā kaula daļā, kas atrodas distāli no lūzuma skartā kaula, bet kontroles mērījumi – veselās ekstremitātes simetriskajā vietā. Amputētajā daļā mērījumi veikti tikai traumas tieši neskartiem kauliem, kas atrodas distāli no lūzumā skartā kaula. Pētījumā iekļauti tikai tādi pacienti, kuriem bija pilnīga augšējās ekstremitātes viena vai vairāku pirkstu, plaukstas daļu amputācija, kas nozīmē, ka kopš traumas notikšanas brīža amputētā daļa nav bijusi saistīta ar amputācijas stumbru, ar struktūrām, kas amputētajā daļā var nodrošināt asinsriti. Amputētajā daļā kopš traumas brīža bija siltā išēmija.

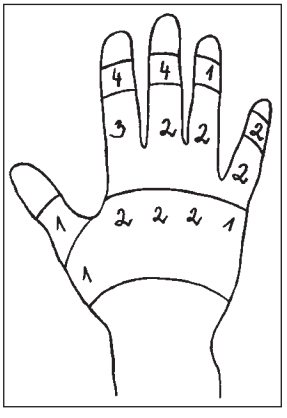
Pētījumā iekļāva tikai tādus pacientus, kuriem mērījuma līmenī netika konstatēti makroskopiski redzami mīksto audu bojājumi. Pētījumā iekļauti pacientu dati, kuri mērījumu veikšanas brīdī ir vecāki par 18 gadiem un kuriem trauma ir vienā līmenī – rentgenoloģiskā izmeklējuma mērījumā kaulā netika konstatēts lūzums, kā arī nav būtiskas blakusslimības un agrāk nav bijušas pirkstu kaulu lūzuma vai būtiskas mīksto audu traumas.

Atkarībā no mērījumu lokalizācijas pacienti tika iedalīti trīs lielās grupās un piecās apakšgrupās. Grupas atspoguļoja kaulu, kurā tika veikts mērījums: metakarpālais, proksimālās falangas vai vidējās falangas kauls; apakšgrupas indekss norāda uz pirkstu, kurā veikts mērījums. Kopā veica 116 mērījumus

amputētos plaukstas kaulos un attiecīgi 116 veselās ekstremitātes kaulos 14 lokalizācijās. Sadalījums grupās un mērījumu skaits katrā grupā atspoguļots 1. attēlā.

Mērījumus veica ar USM aparatūru – "Osteo-1", kura darbības principā tiek izmantoti garenviļņi ar darba frekvenci 250 kHz, mērījumu bāze 10 mm. Mērījumus veica ar zondi ar koncentratoru, pa kaula garenasi, mērījumu bāze 10 mm. Mērījumi tika veikti caur ādu, un labāka mērījuma kontrakta nodrošināšanai tika lietots ultraskaņas gēls. Pirms katra mērījuma aparāts tika pārbaudīts, veicot mērījumu uz standarta materiāla – organiskā stikla. Mērījumus veica plaukstas metakarpālos, proksimālās un vidējās falangas kaulu vidējā trešdaļā, mērījuma zondi novietojot 45° leņķī attiecībā pret garenasi, jo šajā lokalizācijā kaulam apkārt ir vismazāk mīksto audu. Šāda UIĀ mērīšanas metodika aprakstīta vairākos literatūras avotos [*Bridget*, 1999; *Mele*, 1997]. Katrā lokalizācijā mērījumu atkārtoja četras reizes.

1. attēls. Mērījumu sadalīšana pa zonām un mērījumu skaits attiecīgi katrā zonā.
Measurement numbers in each measurement place.



Visus eksperimentālā un klīniskā pētījuma kaulaudu UIĀ mērījumu datus sistematizēja *Microsoft Excel* datu apstrādes programmā. Atkarībā no mainīgā lieluma veida aprēķināja centrālās tendences rādītājus (vidējo aritmētisko) un izkliedes rādītājus (standartnovirzi un standartkļūdu).

Grupu datu salīdzināšanai izmantoja neatkarīgu izlašu Stjūdenta t-testu, un savstarpējās saistības meklētas ar parametriskām un neparametriskām korelācijas analīzes metodēm. Attiecību skalas lielumiem lietots t-tests vai dispersijas analīze (ANOVA) atkarībā no salīdzināmo grupu skaita.

Statistiskā datu apstrāde veikta ar datorprogrammu *SPSS 16.0* (SPSS, ASV). Iegūto datu apstrādē izmantotas atbilstošas medicīniskās un bioloģiskās statistiskās metodes, kuras ļāva novērtēt sakarību tendences un izkliedes. Rezultātu statistisko hipotēžu izvērtēšanai visos gadījumos izmantots būtiskuma līmenis $p = 0,05$ vai $p < 0,05$.

Rezultāti

Pētījuma rezultātus sākotnēji pārbaudot ar Kolmogorova-Smirnova testu, secinājām, ka mērījumi veselam ($Z = 1,115$; $p = 0,166$) un amputētam ($Z = 1,096$; $p = 0,181$) kaulam atbilst normālam sadalījumam. Tādējādi turpmākos aprēķinos izmantoja parametriskās statistikas metodes (t-testu, dispersiju analīzi u. c.).

UIĀ vidējā vērtība veselajos kaulos bija no 2 003 m/s līdz 2 317 m/s, tā vidējā vērtība bija 2 171 ± 68 m/s. Savukārt UIĀ amputētajos kaulos bija no 2 290 m/s līdz 2 550 m/s, tā vidējā vērtība bija 2 451 ± 55 m/s.

Pēc Livena (*Levene's*) testa abu izlašu izkliedes ir vienādas ($F = 3,255$; $p = 0,073$), un pēc neatkarīgu izlašu t-testa ultraskaņas ātrumu vidējās vērtības atšķiras statistiski ticami ($t = 34,497$; $p = 0,001$).

UIĀ starpība amputētajā un veselajā kaulā (UIĀ starpība = UIĀ amputētajā kaulā – UIĀ veselajā kaulā) bija no 162 m/s līdz 436 m/s, un vidējā vērtība bija 279 ± 58 m/s.

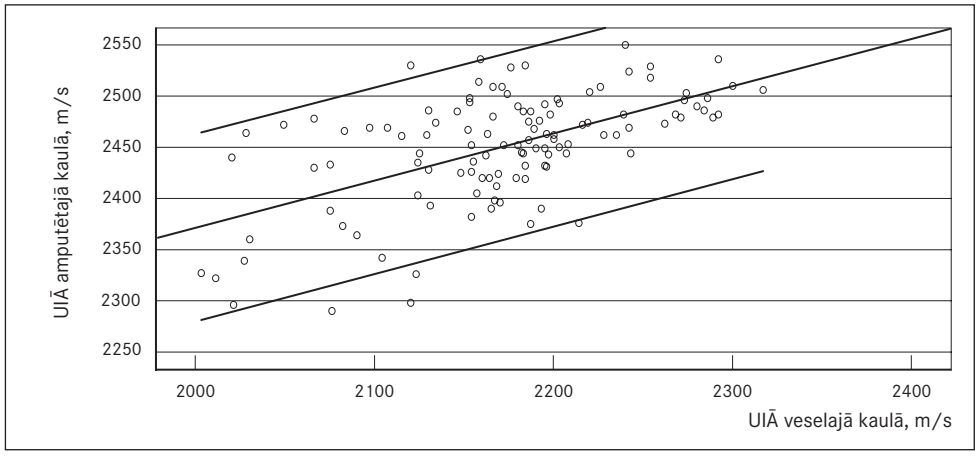
Analizējot UIĀ atkarībā no kauliem, secinājām, ka visu lokalizāciju kauliem novēro līdzīgas izmaiņas. Analizējot UIĀ izmaiņas atkarībā no mērījumu veikšanas dažādos pirkstos, visiem pirkstiem novēroja līdzīgas izmaiņas. Vislielākā UIĀ starpība novērota II–1 (I. p. PF), I–4 (IV. p. MKK), III–5 (V. p. VF), bet vismazākā UIĀ starpība novērota I–1 (I. p. MKK), I–2 (II. p. MKK), III–4 (IV. p. VF).

Ir novērojama korelācija starp UIĀ amputētajā un UIĀ veselajā kaulā (sk. 2. att.).

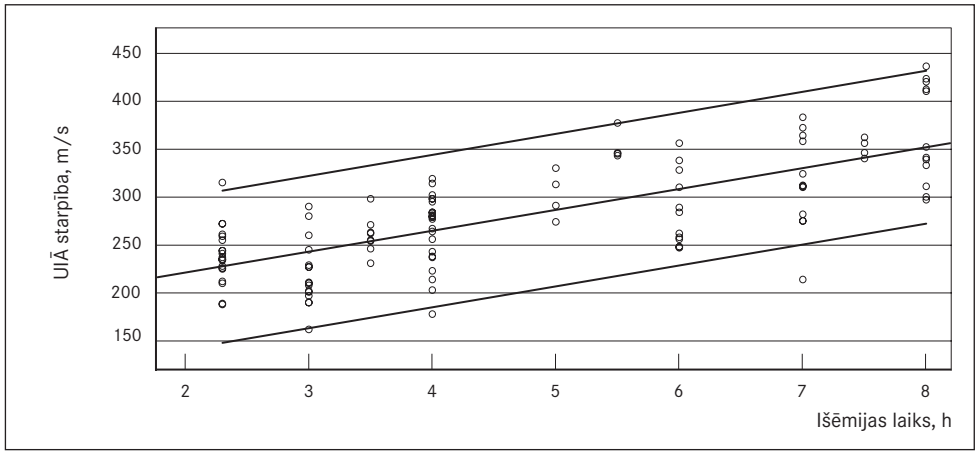
Analizējām arī UIĀ izmaiņu atkarību no išēmijas laika – pieaugot išēmijas laikam, pieaug UIĀ starpība (UIĀ amputētajā daļā – UIĀ veselajā daļā) (sk. 3. att.).

Pēc dispersiju analīzes (ANOVA) veseliem kauliem UIĀ vidējās vērtības dažādiem pirkstiem atšķiras statistiski ticami būtiskuma (nozīmības) līmenī p = 0,004, F = 4,065, bet amputētajiem kauliem UIĀ vidējās vērtības dažādiem pirkstiem statistiski ticami neatšķiras – p = 0,052, F = 2,424.

2. attēls. Korelācija starp UIĀ amputētās daļas un veselajos kaulos.
Correlation between ultrasound velocity in the amputated part and healthy bones.



3. attēls. UIĀ starpības korelācija atkarībā no išēmijas laika.
Ultrasound velocity in dependence on ischemia time.



Pacientus sadalījām pa vecuma grupām un atkarībā no dzimuma (sk. 1. tab.).

1. tabula. Pacientu sadalījums pa vecuma grupām un atkarībā no dzimuma.
Number of patients in each age group.

Vecuma grupa	30–39 g.	40–49 g.	50–59 g.	60–69 g.
Mērījumi	12	11	4	2
Sievietes	0	5	1	0
Vīrieši	12	6	3	2

Analizējot rezultātus, nebija iespējams salīdzināt UIĀ atšķirības vīriešiem un sievietēm un atkarībā no išēmijas laika visās vecuma grupās, jo lielākā daļa (82,4%) pacientu bija vīrieši un vecuma grupā 30–39 gadi un 60–69 gadi nebija nevienas sievietes.

Aprēķinot UIĀ starpību (UIĀ amputētajā daļā – UIĀ veselajā daļā) pa vecuma grupām, ir redzams, ka vismazākā starpība ir vecuma grupā līdz 39 gadiem, bet vislielākā starpība ir vecumā no 50 līdz 59 gadiem (sk. 2. tab.).

2. tabula. UIĀ veselajā un amputētajā daļā pa vecuma grupām.
Ultrasound velocity changes in each age group.

Vecuma grupa	30–39 g.	40–49 g.	50–59 g.	60–69 g.
UIĀ amputētajā daļā	2 458	2 454	2 429	2 431
UIĀ veselajā daļā	2 198	2 167	2 120	2 135
UIĀ starpība (amputētajā daļā – veselajā daļā)	259	287	310	296

Diskusija

Replantācija ietver pēc struktūras un funkcijas ļoti atšķirīgu struktūru – asinsvadu, nervu, cīpslu, muskuļu un kaulu rekonstrukciju. Ilgstoša išēmija neapšaubāmi rada izmaiņas visās šajās struktūrās [*Tanner*, 1982]. Traumas mehānisms, amputētās daļas audu stāvoklis nenoliedzami ietekmē replantācijas rezultātu un arī komplikāciju rašanos. Venozā stāze ir viena no biežāk sastopamajām komplikācijām [*Buncke*, 1991]. Kaulaudu nozīme amputētās daļas veiksmīgā replantācijā, kā arī venozās stāzes attīstībā līdz šim nav plaši pētīta un ir grūti izvērtējama. Kaulaudi ir grūti pētāmi, jo tiem piemīt specifiskas īpašības – izteikta cietība, kā arī sarežģīta uzbūve, kas apvieno neorganisko un organisko daļu [*Njeh*, 1999]. Kaulaudu izpēte amputētajā daļā ir vēl apgrūtinošāka, jo tikai atsevišķas kaulaudu izmeklēšanas metodes iespējams izmantot šādā klīniskajā situācijā.

Kā jau iepriekš minējām, USM kā metode izveidota un tiek izmantota dažādu stāvokļu un slimību kaulaudu izmaiņu noteikšanai. Ultraskaņas izplatīšanās kaulaudos ir atkarīga no kaulu uzbūves – mikrostrukturālām un kompozicionālām īpatnībām, kaulaudu bioķīmiskā sastāva, blīvuma, elasticitātes [*Njeh*, 1999]. Šī metode ir piemērota mērījumu veikšanai kauliem amputētajā daļā – mērījumi nav invazīvi, aparāts ir portatīvs, nav kaitīgs, var novērot stāvokli dinamikā un tas nav dārgs. Taču līdz šim nebija izveidota un aprakstīta UIĀ mērījumu veikšana ilgstošas išēmijas radīto izmaiņu noteikšanai kaulaudos augšējās ekstremitātes pirkstu amputāciju gadījumā.

Ir zināms, ka UIĀ mērījumu veikšanu kaulos var ietekmēt mīkstie audi, kas atrodas starp mērījuma zondi un kaulaudiem, tāpēc rekomendē mērījumu veikšanai izvēlēties reģionus, kur kaulaudus neklāj biezs audu slānis [*Wüster*, 2000]. Mērījumus veicām pirkstu laterālajā vai mediālajā malā, kur starp ādu un kaulu neatrodas cīpslas, kā tas ir dorsālajā un palmārajā pusē, kā arī šajā reģionā mīksto audu daudzums

ir salīdzinoši vismazākais. Šāda UIĀ mērīšanas metodika aprakstīta arī citos pētījumos [*Wüster*, 2000]. Mērījumu veikšanai izmantoja speciālu gēlu. Lai samazinātu mīksto audu ietekmi uz veikto mērījumu rezultātiem, lietojām zondes galu ar koncentratoru.

Klīniskais pētījums veidots, amputētas daļas kaulu USM mērījumus attiecinot pret otras – veselās ekstremitātes simetriskas vietas mērījumiem. Veselās ekstremitātes UIĀ vērtību pieņēmām par konkrētā indivīda UIĀ normu. Ir zināms, ka UIĀ vērtība indivīdiem plaši variē. Atšķirības arī starp viena indivīda kauliem var būt pat divas reizes atkarībā no kaula izmēriem, struktūras un funkcijas. Atšķirības var būt un var arī nebūt. Ir noskaidrots, ka UIĀ ietekmē kaulaudu tips, kā arī izmantotās aparatūras parametri, mērījumu veikšanas metodika, mērījuma veikšanas orientācija attiecībā pret kaula asi un arī citi parametri [*Njeh*, 1999].

Līdz šim veiktos pētījumos ir noteikts, ka UIĀ kaulaudos ietekmē vairāki faktori. UIĀ kaulos nosaka gan kaula blīvums, gan cietība, izturība un elasticitāte. Ir arī zināms, ka mērījumi ir jutīgi attiecībā uz kaula anizatropiju. UIĀ ļauj spriest ne tikai par kaulaudu kvantitatīvām īpašībām, piemēram, kaula blīvumu, bet arī kvalitatīvām īpašībām, piemēram, elasticitāti un kaula morfoloģiju [*Wei*, 2001]. Šis aspekts ir ļoti svarīgs situācijā, ja tas skar kaulaudu izmaiņas amputētajā daļā, jo būtiskas kvantitatīvas kaulaudu izmaiņas amputētajā daļā pēc pilnīgas asinsrites pārtraukšanas nav sagaidāmas. Pirms traumas bijušais kalcija līmenis saglabāsies kaulaudos arī pēc amputācijas. Kaulaudu izmaiņas amputētajā daļā varētu būt kvalitatīvas, piemēram, saistītas ar audu elasticitāti, morfoloģiju vai izturību. Pēc asinsrites atjaunošanas amputētajā segmentā, kā arī iespējamo komplikāciju rezultātā kaulaudos varētu norisināties gan kvalitatīvas, gan kvantitatīvas izmaiņas. Tieši tāpēc USM metode būtu uzskatāma par atbilstošu un piemērotu šāda pētījuma veikšanai.

Salīdzinot pētījumā iegūtos UIĀ lielumus ar literatūras datiem par vidējo UIĀ roku falangās, redzams, ka tie ir līdzīgi. UIĀ vērtība galvenokārt ir atkarīga no mērījuma veikšanas metodikas un izmantotās aparatūras [*Mele*, 1997; *Wüster*, 2000]. Datus par UIĀ kaulaudos, kas pakļauti ilgstošai išēmijai augšējās ekstremitātes pirkstu vai to daļu amputācijas gadījumā, mums nav iespējams salīdzināt, jo līdzvērtīgi pētījumi nav veikti.

Literatūrā aprakstīti pētījumi, kas norāda uz UIĀ izmaiņām kaulaudos izžūšanas procesu kaulaudos dēļ, kas var ietekmēt kaulaudu biomehāniskās īpašības. Tā, piemēram, ir zināms, ka pēc izžūšanas par 55% samazinās kaulu cietība, par 31% pieaug maksimālā stieples izturība un par 17% pieaug Junga modulis, kas savukārt ietekmē UIĀ. Tāpēc ir ieteikts šādos pētījumos kaulus iespēju robežās mitrināt, rekomendējot pētāmo materiālu turēt fizioloģiskajā šķidrumā vai ietīt ar NaCl piesūcinātā drānā [*Broz*, 1993; *Turner*, 2009].

Pētījumā iesaistītie pacienti, izņemot divus, no notikuma vietas tika sākotnēji nogādāti kādā Latvijas rajona slimnīcā, kur saņēma pirmo palīdzību un pēc tam nosūtīti uz RAKUS klīniku "Gaiļezers". Pirmās palīdzības sniegšanā ietilpst arī amputētās daļas pareizas transportēšanas noteikumi – amputētās daļas ietīšana mitrā ar 0,9% NaCl piesūcinātā marles plāksnītē, kuru parasti ievieto polietilēna maisiņā. Nevienam no pētījumā iekļautajiem pacientiem iestāšanās brīdī stacionārā netika konstatēts pareizas transportēšanas noteikumu pārkāpums, piemēram, tieša amputētās daļas novietošana uz ledus, ilgstoša atrašanās fizioloģiskajā šķīdumā, kas varētu radīt ievērojamu audu macerāciju. Jāatzīst, ka klīniskajā praksē ir sastopami pareizas transportēšanas noteikumu pārkāpumi. Ir zināms, ka pareizi ievēroti amputētās daļas sagatavošanas, transportēšanas un glabāšanas noteikumi var būtiski ietekmēt replantācijas rezultātu. Mīksto audu macerācija var būtiski ietekmēt replantācijas rezultātu [*Tanner*, 1982]. Tādējādi uzskatāms, ka arī pacientu amputētās daļas ir maksimāli pasargājamas no izžūšanas. Pētījumos iegūto rezultātu interpretācijā šis faktors noteikti būtu jāņem vērā.

Nav šaubu, ka ilgstošas išēmijas rezultātā amputētās daļas kaulaudos rodas izmaiņas. Pētījumu rezultāti norāda, ka pat vienu stundu ilga išēmija rada kaulu šūnu bojāeju [*Akahane*, 2001]. Izmaiņas būs novērojamas arī ekstracelulārajā matriksā, kura galvenā organiskā sastāvdaļa ir I tipa kolagēns [*Zioupos*, 1999]. Izdaloties lītiskiem enzīmiem un notiekot ķīmisko saišu pārtrūkšanai, sākas izmaiņas kaulaudu organiskajā matriksā. Sākotnēji notiek izmaiņas kolagēna organizācijā [*Miles*, 2000], kas izraisa želatīnveida (*gelatinization*) izmaiņas, un pēc tam jau rodas pilnīga kolagēna sadalīšanās [*Collins*, 1995].

Išēmijas rezultātā kolagēna struktūra kļūst trausla [*Bailey*, 1998], notiek arī kolagēna ķīmiska hidrolīze un kompaktizācija [*Collins*, 2002]. Pēc izmaiņām organiskajā matriksā sākas izmaiņas arī minerālvielu struktūrā un sastāvā.

Tieši iepriekš minēto izmaiņu rezultātā var novērot pētījumā iegūto UIĀ pieaugumu kaulaudos. Minerālvielu izmaiņas, kas aprakstītas vairākos pētījumos par izmaiņām kaulā pēc lūzuma, šeit nav iespējams attiecināt, jo amputētajā daļā ir pilnīgi pārtraukta asinsrite, arī minerālvielu pārvietošanās ar asins vai audu šķidrumu palīdzību nav iespējama. Notiekošās izmaiņas var būt saistītas tikai ar kaulaudu organisko daļu – kolagēna uzbūves izmaiņām.

Izmaiņas kaulaudu organiskajā matricē, kolagēna uzbūvē ietekmē kaulu elasticitāti un arī ultraskaņas izplatīšanās ātrumu kortikālajā kaulā [*Mehta*, 1998]. USM iespējas noteikt kaulaudu organiskās matricas izmaiņas ir pierādījis *Hoffmeister B. K.* ar līdzautoriem, veicot UIĀ mērījumus dekolagenizētā kaulā un konstatējot izmaiņas par 10–12% [*Hoffmeister*, 2002]. Eksperimentālā pētījumā maksimālās izmaiņas pie išēmijas laika 16,5 ± 0,5 stundas ir 10,8%. Tādējādi mēs varam secināt, ka pētījumos konstatētās izmaiņas UIĀ ir saistāmas ar organiskās kaulaudu matricas izmaiņām.

Secinājumi

USM metodiku iespējams lietot klīniskajā praksē kaulaudu mērījumiem augšējās ekstremitātes amputēto daļu kaulos.

Konstatētas akustisko īpašību izmaiņas augšējās ekstremitātes pirkstu kaulaudos ilgstošas išēmijas laikā. UIĀ izmaiņas ir atkarīgas no išēmijas laika – pieaugot išēmijas laikam, pieaug UIĀ starpība (UIĀ amputētajā daļā – UIĀ veselajā kaulā).

Konstatētā UIĀ palielināšanās, visticamāk, ir saistīta ar izmaiņām kaulaudu organiskās daļas – kolagēna organizētās uzbūves izmaiņām.

Changes in the Bone of Upper Limb Amputated Part after Long Ischemia

Abstract

Condition of bone is one of the factors which determine treatment strategy in cases of amputation or multilated trauma and the result of replantation. Measurements of ultrasound velocity were done in the bones of the amputated fingers before replantation distal to the level of injury. We used healthy side symmetrical bone measurements as control. Ultrasound velocity in the healthy side bones were 2.003 m/s to 2.317 m/s (mean velocity 2.171 ± 68 m/s) but in the amputated part bones it was 2.290 m/s to 2.550 m/s (mean velocity 2.451 ± 55 m/s, t = 34.497; p = 0.001). Healthy side bone mean ultrasound velocity in different fingers and bones were with credible difference (p = 0.004, F = 4.065). Amputated part bone mean ultrasound velocity in different fingers and bones did not present credible difference (p = 0.052, F = 2.424). Ultrasound velocity changes in the amputated part bone are correlated to the ischemia time. Mean ultrasound velocity difference between amputated and healthy side after 3 h of ischemia is 30.9 m/s, after 4 h – 64.9 m/s, after 6 h – 102.15 m/s, after 7 h – 115 m/s and after 8 h of ischemia it is 161.1 m/s. (Fig. 1.)

We think that the observed increase of sound velocity is related to the change of elastic properties rather than a decrease in density. Most likely the increase of elasticity is due to ordering of the collagen molecules.

Bone as an important part of the replanted finger can play an important role in the case of venous congestion. Some experimental and clinical studies showed possible venous outflow through the bone as a possible way of solving this problem. We suggest that bone changes after long time ischemia can decrease the possibility of the bone to participate as venous outflow way in case of venous congestion.

Literatūra

1. Akahane M., Ono H., Ohgushi H., Tamai S. Viability of ischemia / reperfused bone determined at the gene expression level // J Reconstr Microsurg, 2001; 17(3): 203–209.
2. Bailey J. A., Paul R. G., Knott L. Mechanisms of maturation and ageing of collagen // Mech Ageing Developm, 1998; 106: 1–56.
3. Bridget M. I. Ultrasound in clinical practice // Njeh C. F. Quantitative ultrasound: assessment of osteoporosis and bone status. – 1st ed. – London: Martin Dunitz Ltd, 1999. – Pp. 325–337.
4. Broz J. J., Simske S. J., Greenberg A. R., et al. Effects of rehydratation state on the flexural properties of whole mouse long bones // J Biomech Eng, 1993; 115: 447–449.
5. Buncke H. J. Microsurgery: transplantation-replantation. – London: Lea and Febiger, 1991. – Pp. 1–812.
6. Collins M. J., Nielsen-Marsh C. M., Hiller J., et al. The survival of organic matter in bone: a review // Archaemetry, 2002; 44(3): 383–394.
7. Collins M. J., Riley M. S., Child A. M., et al. A basic mathematical simulation of the chemical degradation of ancient collagen // J Archeol Science, 1995; 22: 175–183.
8. Cowin S. C. Bone mechanics handbook. – New York: Informa Healthcare USA, Inc, 2009. – Pp. 20–24.
9. Hoffmeister B. K., Whitten S. A., Kaste S. C., Rho J. Y. Effect of collagen and mineral content on the high-frequency ultrasonic properties of human cancellous bone // Osteoporos Int, 2002; 13: 26–32.
10. Mehta S. S., Oz O. K., Antich P. P. Bone elasticity and ultrasound velocity are effected by subtle changes in the organic matrix // J Bone Miner Res, 1998; 13: 114–121.
11. Mele R., Masci G., Ventura V. Three-year longitudinal study with quantitative ultrasound at the hand phalanx in a female population // Osteoporos Int, 1997; 7: 550–557.
12. Miles C. A., Sionkowska A., Hulin S. L., et al. Identification of an intermediate state in the helix-coil degradation of collagen by ultraviolet light // J Biolog Chemistry, 2000; 257(33): 14–20.
13. Njeh C. F. The physics of ultrasound applied to bone // Quantitative ultrasound: assessment of osteoporosis and bone status. – 1st ed. – London: Martin Dunitz Ltd, 1999. – Pp. 67–77.
14. Tanner N. S. B., McGrouther D. A., Webster M. H. C. Survival after replantation // Br Medical J, 1982; 285: 1481–1483.
15. Turner C. H., Burr D. B. Experimental techniques of bone mechanics // Bone mechanics handbook / Ed. by Cowin S. C. – 1st ed. – New York: Informa Healthcare USA, Inc, 2009. – Pp. 7–35.
16. Wei L., Qin Y., Rubin C. Load-induced intracortical flow pathway and its potential role in bone adaptation // Bioengineering Conference ASME, 2001; BED – Vol. 50: 337–338.
17. Wüster C., Albanese C., Aloysio D., et al. Phalangeal osteosonogrammetry study: age related changes, diagnostic sensitivity and discrimination power // J Bone Mineral Research, 2000; 15(8): 1603–1614.
18. Zioupos P., Currey J. D., Hamer A. J. The role of collagen in the declining mechanical properties of aging human cortical bone // J Biomed Mat Research, 1999; 45: 108–116.

Iegurņa pamatizmēru savstarpējo sakarību dzimumatšķirības

Oksana Koļesova, Jānis Vētra

Rīgas Stradiņa universitāte, Anatomijas un antropoloģijas institūts, Latvija

Kopsavilkums

Iegurnim piemīt dzimumatšķirības, kas izpaužas daudzos iegurņa parametros. Mazkustīgums, liekais svars un ķeizargriezienu skaita pieaugums sievietēm divdesmit pirmajā gadsimtā, iespējams, turpmāk ietekmēs iegurņa kaulus. Iegurņa izmēru savstarpējo sakarību pētīšana ļautu labāk izprast dzimumatšķirības un iegūt datus turpmāko tendenču novērtējumam.

Darba mērķis bija analizēt sieviešu un vīriešu lielā un mazā iegurņa pamatizmēru savstarpējās sakarības.

Darbā tika apkopoti dati par iegurņa pamatizmēriem 68 vīriešiem un 81 sievietei. Mērījumi tika veikti, analizējot trīsdimensiju datortomogrāfijas iegurņu attēlus.

Visizteiktākās dzimumatšķirības tika konstatētas izmēros: *interspinosus*, *intertuberositus* un *angulus subpubicus*. *Distantia interspinosa* dzimumatšķirības netika konstatētas. Svarīga savstarpējo sakarību dzimumatšķirība konstatēta starp šaurāko vietu iegurnī, *interspinosus* un attālumu starp diviem lielajiem grozītājiem, kas ir vidēji cieša sievietēm un nav konstatēta vīriešiem. Sievietēm lielā iegurņa pamatizmēri ciešāk saistīti ar mazā iegurņa pamatizmēriem nekā vīriešiem, ko var skaidrot ar dzemdību ietekmi uz sieviešu iegurni evolūcijas laikā. Savstarpējo sakarību analīze ļauj izvirzīt pieņēmumu par iegurņa parametru dažādu biomehānisko saistību.

Atslēgvārdi: iegurnis, pelvimetrija.

Ievads

Iegurņa dzimumatšķirību pētīšanai izsenis bija pievērsta liela uzmanība, jo iegurnis ir skeleta daļa, kurā dzimumatšķirības ir ļoti izteiktas. Šīs atšķirības sievietēm evolūcijas laikā ir radījusi mehāniska dzemdību ietekme. Cilvēku iegurņa uzbūves īpatnības ietekmējusi arī vertikālā slodze. Sievietēm iegurnis ir īsāks un kauli ir gludāki nekā vīriešiem. Abiem dzimumiem iegurņa ieejas izmēri ir līdzīgi, bet sievietēm iegurņa dobums ir platāks un cilindrisks, izejas izmēri ir platāki gan priekšēji mugurējā izmērā, gan šķērsizmērā [*Snell*, 2003]. Vīriešiem ir raksturīga androīda un antropoīda tipa ieejas forma, bet baltajām sievietēm visbiežāk ir ginekoīdais, retāk androīdais tips [*Moore*, 2006].

Iegurņa dzimumatšķirības bērniem sāk veidoties no astoņu gadu vecuma un intensīvāk izpaužas pubertātes vecumā [*LaVelle*, 1995]. Šajā vecumā zēniem aktīvi aug *acetabulum* zona, bet meitenēm – iegurņa dobuma izmēri. Turklāt daži iegurņa parametri abiem dzimumiem aug vienādi, bet daži ne. Rezultātā astoņpadsmit gadu vecumā ir raksturīgs iegurņa dobuma ieejas un vidējās plaknes priekšēji mugurējais dimorfisms [*LaVelle*, 1995].

Augšanas laikā veidojas kaulu izmēru savstarpējās sakarības. Ir savstarpējās sakarības gan starp ķermeņa šķērsizmēriem, gan starp gareniskajiem izmēriem, kas kopumā izpaužas noteiktās ķermeņa uzbūves proporcijās. Dzimumatšķirības iegurņa parametros, iespējams, ir arī iegurņa izmēru savstarpējās sakarībās, kas nav pietiekami atspoguļotas aplūkotajos literatūras avotos.

Sieviešu iegurņu parametru savstarpējās sakarības ir vairāk izpētītas, jo pelvimetrijai ir klīniska nozīme dzemdniecībā. Sievietēm iegurņa dobums ir dzemdību ceļu kaulainā daļa. Tā uzbūves īpatnības var kļūt par dzemdību gaitas traucējumu iemeslu, tāpēc svarīgi novērtēt iegurņa dobuma izmērus vēl pirms dzemdību sākuma.

Kopš Gustava Mihaelisa laikiem (1798–1848) ir zināma dažu lielā iegurņa orientieru nozīme iegurņa deformāciju diagnostikā [*Kapandji*, 2008]. Pagājušā gadsimta 40. gados klīniskajā praksē plaši tika izmantota rentgenpelvimetrija, kas ļāva izvērtēt iegurņa dobuma anatomiskās īpatnības un plānot dzemdību vadīšanu tūpļa guļas gadījumā, kā arī augļa un iegurņa izmēru neatbilstības gadījumā [*Bottcher*, 2001]. Kopš tā laika daļa zinātnisko darbu tika veltīti sieviešu lielā un mazā iegurņa izmēru savstarpējām sakarībām, lai atbildētu uz klīniski svarīgu jautājumu: vai lielā iegurņa izmēri atspoguļo īpatnības iegurņa dobuma izmēros? Atbildot uz šo jautājumu, tika konstatēts [*Čerepanov*, 1971], ka korelācijas starp lielā iegurņa pamatizmēriem un mazā iegurņa ieejas izmēriem ir zemas un nav statistiski ticamas, toties tika atrastas dažas nozīmīgas korelācijas starp lielā iegurņa papildu izmēriem un dažiem dobuma izmēriem – ārējo un īsto konjugātu. Autors savā pētījumā atzīmē, ka līdzīgi dati ar zemiem korelācijas koeficientiem starp lielā un mazā iegurņa parametriem tika iegūti arī citos pētījumos.

Kopumā pētījumu atzinumi pamatoja ārējās pelvimetrijas datu nepietiekami informatīvu nozīmi dobuma parametru prognozē, nepieciešamības gadījumos dodot priekšroku rentgenpelvimetrijai pēc noteiktām indikācijām. Divdesmitā gadsimta 80. gados rentgenpelvimetriju aizvietoja datortomogrāfijas (CT) pelvimetrija, kas mazināja staru slodzi izmeklēšanas laikā. Šodien CT pelvimetrija ir "zelta standarts", lai novērtētu iegurņa izmērus nelielai grūtnieču grupai: tūpļa guļas un augļa un iegurņa izmēru neatbilstības gadījumā [*Awonuga*, 2007].

Savukārt vīriešu iegurņu parametru pētīšana nav plaši veikta. Nav īpaši analizētas sakarības starp iegurņa izmēriem vīriešiem, jo klīniskā nozīme tam ir maza. Tomēr no antropoloģijas viedokļa dati par vīriešu iegurņa izmēru savstarpējām sakarībām un to salīdzinājums ar sieviešu grupu ļautu labāk izprast iegurņa dzimumatšķirības populācijas šķērsgriezumā un iegūt datus turpmāko tendenču novērtējumam. Tas ir svarīgi arī tādēļ, ka 21. gadsimta populācijā pieaug mazkustīgums un liekais svars, savukārt sievietēm – ķeizargrieziena operācijas. Piemēram, Latvijā pēdējo 30 gadu laikā ķeizargriezienu skaits dažādu indikāciju dēļ ir pieaudzis gandrīz astoņas reizes [*European HFA Database*, 2010]. Līdzīga tendence ir arī citās valstīs. Tas nozīmē, ka mūsdienās uz iegurņa kauliem kopumā ir cita mehāniskā slodze, un iespējams, ka iegurnī turpmāk notiks adaptācijas izmaiņas, kas skars iegurņa parametrus abu dzimumu cilvēkiem. Šie pieņēmumi ir iemesls mūsdienu cilvēku iegurņa parametru un dzimumatšķirību pētīšanai.

Arvien lielāks ķeizargriezienu skaits Zviedrijā pievērsa uzmanību iegurņa izejas parametru atšķirībām starp sieviešu grupām, kas bija dzemdējušas dabīgā ceļā un kurām tika veikts akūts ķeizargrieziens distocijas (traucētas dzemdību norises) dēļ. Statistiski ticami tika pierādīts, ka šaura iegurņa izeja ir saistīta ar akūta ķeizargrieziena riska pieaugumu prolongētu dzemdību dēļ [*Stalberg*, 2006]. Zviedrijas sieviešu pētījumā iegurņa izeja tika novērtēta pēc taisnā izejas izmēra, *intertuberositus* un *interspinosus*.

Ņemot vērā, ka sieviešu iegurni evolūcijas laikā ir ietekmējusi reproduktīvā funkcija, var izvirzīt hipotēzi, ka ir iegurņa izmēru savstarpējo sakarību dzimumatšķirības un sievietēm tās būs ciešākas nekā vīriešiem. Iegurņa savstarpējo sakarību noteikšanai un salīdzināšanai starp divām grupām ir priekšrocība gadījumā, kad nav zināms izmeklējamo personu augums, kas ļauj mazināt grupu neviendabīgumu.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis ir analizēt iegurņa pamatizmēru savstarpējo sakarību dzimumatšķirības. Darbam ir divi uzdevumi: 1) noteikt lielā un mazā iegurņa ieejas un izejas izmēru dzimumatšķirības; 2) noteikt lielā un mazā iegurņa parametru savstarpējās sakarības un to dzimumatšķirības.

Materiāls un metodes

Darbā tika izmantots Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnikas "Gaiļezers" Radioloģijas nodaļas arhīva materiāli (Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja). Pētījumā tika iekļauti 149 pieaugušu cilvēku (81 sieviete un 68 vīrieši, vidējais vecums sievietēm bija 45,5 ± 19,0 gadi, vīriešiem – 45,0 ± 14,0 gadi) vēdera dobuma datortomogrāfijas uzņēmumi, kuros pilnībā iekļauts iegurnis. Izlase tika veikta pēc gadījumu atlases principa, un tajā tika iekļauti uzņēmumi, kas veikti slimnīcā no 2009. gada novembra līdz 2010. gada aprīlim. Pētījuma grupā netika iekļauti cilvēki ar kaulu traumām, izteiktu osteoporozi, skoliozi, politraumu un vēdera dobuma tilpumprocesiem, kas var ietekmēt mērījumu rezultātus. Datortomogrāfijas izmeklēšanas laikā visi cilvēki atradās guļus stāvoklī ar iztaisnotām kājām. Visus mērījumus veica viens ārsts. Ņemot vērā, ka datortomogrāfijas izmeklēšanas laikā cilvēks saņem staru slodzi, arhīva materiāla izmantošana ļauj iegūt jaunus datus, papildus neapstarojot cilvēkus.

Darbam tika izmantoti daudzslāņu datortomogrāfijas aksiālie griezumi (ar slāņa biezumu 1,2 mm) sagitālās, koronārās un trīs dimensiju tilpumrekonstrukcijas kaulu programmas algoritmā. Pelvimetrija tika veikta pēc trīsdimensiju datortomogrāfijas attēliem, kas nodrošina labu vizualizāciju un mērījumu precizitāti [*Anderson*, 2005]. Pēc iegurņu datortomogrāfijas attēliem tika noteikti lielā iegurņa pamatizmēri, ieejas un izejas pamatizmēri (sk. 1. att.).

Lielā iegurņa pamatizmēri tika noteikti frontālā plaknē no priekšpuses:

- *distantia intercristalis* (DC) – attālums starp *crista iliaca* tālākajiem punktiem;
- *distantia interspinosa* (DS) – attālums starp *spina iliaca anterior superior* tālākajiem punktiem;
- *distantia intertrochanterica* (DT) – attālums starp *trochanter major* tālākajiem punktiem;
- *angulus subpubicus* – leņķis starp kaunumkaulu apakšējiem zariem.

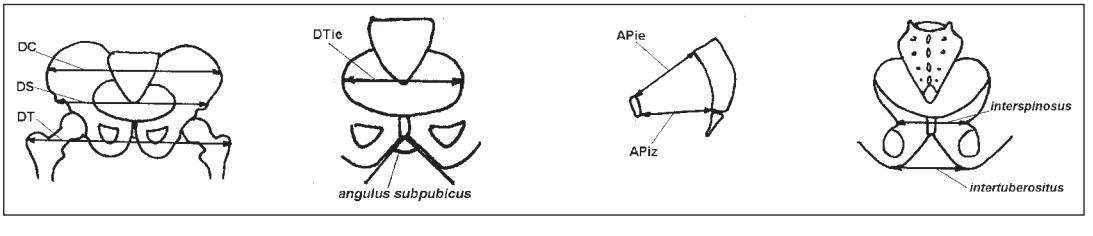
Iegurņa ieejas pamatizmēri:

- ieejas taisnais izmērs (AP_{ie}) – attālums starp *promontorium* un *symphysis pubica* augšējo iekšējo malu, kas tika noteikts sagitālā plaknē;
- šķērsizmērs (DT_{ie}) – attālums starp *linea arcuata* tālākajiem punktiem, kas tika noteikts frontālā plaknē no priekšpuses.

Iegurņa izejas pamatizmēri tika izvēlēti pēc analoģijas ar Zviedrijas sieviešu pētījumu [*Stalberg*, 2006]:

- izejas taisnais izmērs (AP_{iz}) – attālums starp *symphysis pubica* apakšējo malu un krustu un astes kaula savienojumu, kas tika noteikts sagitālā plaknē;
- šķērsizmērs, *interspinosus* – vismazākais attālums starp divām *spina ischiadica*, kas tika noteikts frontālā plaknē no mugurpuses;
- šķērsizmērs, *intertuberositus* – vislielākais attālums starp *tuber ischiadicum* iekšējiem punktiem, kas tika noteikts frontālā plaknē no mugurpuses.

1. attēls. Iegurņa pamatizmēru shēma.
Diagram of pelvimetry measurements.



Datu statistiskai apstrādei izmantota *SPSS 15.0* programma, noteikti izmēru vidējie rādītāji un veikta Pīrsona korelācijas analīze.

Rezultāti

Lai atbildētu uz pirmo darba jautājumu, dzimumatšķirību noteikšanai tika izmantots t kritērijs (sk. 1. tab.), jo visi rādītāji abās izlasēs bija sadalīti atbilstoši normālam sadalījumam.

1. tabula. Pelvimetrijas aprakstošās statistikas rādītāji un dzimumatšķirības.
Descriptive statistics and sexual dimorphism of pelvic dimensions.

Parametri	Sieviešu grupa (n = 81)		Vīriešu grupa (n = 68)		t kritērijs
	M (mm)	SD (mm)	M (mm)	SD (mm)	
Iegurņa ieejas izmēri					
AP_{ie}	125	10	119	16	2,9*
DT_{ie}	134	8	127	7	5,7**
Iegurņa izejas izmēri					
AP_{iz}	124	8	117	7	5,2**
interspinosus	112	10	94	10	11,9**
intertuberositus	119	19	101	10	11,2**
Lielā iegurņa izmēri					
DC	281	17	288	16	2,6*
DS	236	18	242	19	1,9
DT	301	14	315	17	5,4**
angulus subpubicus	130°	12°	93°	11°	19,2**

Piezīmes: AP_{ie} – iegurņa ieejas taisnais izmērs; DT_{ie} – iegurņa ieejas šķērsizmērs; AP_{iz} – iegurņa izejas taisnais izmērs; DC – *distantia intercristalis*; DS – *distantia interspinosa*; DT – *distantia intertrochanterica*; M – aritmētiskais vidējais; SD – standartnovirze.

* $p < 0,01$.

** $p < 0,001$.

Izmērītajiem iegurņa parametriem dzimumatšķirības ir visos izmēros, izņemot attālumu starp diviem *spina iliaca anterior superior* (DS). Visizteiktākās atšķirības ir *angulus subpubicus* ($t = 19,2$, $p < 0,001$), *interspinosus* ($t = 11,9$, $p < 0,001$) un *intertuberositus* ($t = 11,2$, $p < 0,001$) mērījumos, kas skar izejas plakni. No ieejas izmēriem gan sievietēm, gan vīriešiem šķērsizmērs ir platāks nekā taisnais. Izejas plaknē abiem dzimumiem lielāks ir taisnais izmērs.

Lielā iegurņa parametri vīriešiem ir lielāki, kas var būt saistīts ar lielākiem vispārējiem antropometriskajiem rādītājiem (vidējo augumu) nekā sievietēm. Ieejas un izejas izmēri lielāki ir sievietēm, jo sievietes iegurņa dobumu evolūcijas laikā ietekmējušas dzemdības.

Sievietēm lielā iegurņa parametri nav saistīti ar visiem dobuma ieejas un izejas parametriem. Tie ir cieši un vidēji cieši saistīti ar mazā iegurņa ieejas šķērsizmēru, vidēji cieši ar šaurāko vietu iegurnī – *interspinosus* – īpaši DT un nav saistīti ar ieejas taisno izmēru un izejas izmēru – *intertuberositus*.

Vīriešiem lielā iegurņa parametri ir vidēji cieši saistīti ar mazā iegurņa ieejas šķērsizmēru, vājāk ar izejas taisno izmēru, bet nav saistīti ar *interspinosus* un *intertuberositus*. Vāja korelācija parādās starp lielā iegurņa DT un ieejas taisno izmēru, ko nenovēro sievietēm.

Abiem dzimumiem ir atrastas līdzīgas iegurņa izmēru sakarības: lielā iegurņa izmēri pozitīvi un vidēji cieši korelē ar mazā iegurņa ieejas šķērsizmēru un vājāk ar izejas taisno izmēru. Abiem dzimumiem lielā iegurņa šķērsizmēri nav saistīti ar *intertuberositus* platumu. Sievietēm lielā iegurņa šķērsizmēri nav saistīti arī ar ieejas taisno izmēru, bet vīriešiem ieejas taisnajam izmēram ir vāja korelācija tikai ar DT.

Visizteiktākās dzimumatšķirības izpaužas sakarībās starp DT, DC un *interspinosus*. Sievietēm šīs sakarības ir, bet vīriešiem neviens lielā iegurņa pamatizmērs nav saistīts ar *interspinosus*.

2. tabula. Lielā un mazā iegurņa izmēru savstarpējās sakarības.
Correlations between greater and lesser pelvic dimensions.

Parametri	AP_{ie}	DT_{ie}	*Interspinosus*	*Intertuberositus*	AP_{iz}
Sievietes (n = 81)					
DT	–0,11	0,68***	0,52***	0,13	0,37***
DC	–0,14	0,63***	0,25*	–0,13	0,20
DS	–0,18	0,58***	0,07	–0,18	0,27*
Vīrieši (n = 68)					
DT	0,26*	0,51***	0,16	0,11	0,20
DC	0,24	0,64***	0,17	0,17	0,37**
DS	0,21	0,41***	–0,16	0,11	0,39**

Piezīmes: AP_{ie} – iegurņa ieejas taisnais izmērs; DT_{ie} – iegurņa ieejas šķērsizmērs; AP_{iz} – iegurņa izejas taisnais izmērs; DC – *distantia intercristalis*; DS – *distantia interspinosa*; DT – *distantia intertrochanterica*.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

Salīdzinot korelācijas koeficientus sieviešu un vīriešu grupās, var secināt, ka sievietēm lielā iegurņa izmēri ir ciešāk saistīti ar iegurņa dobuma ieejas un izejas parametriem (korelācijas koeficienti ir augstāki un to ir vairāk) nekā vīriešiem, kas apstiprina izvirzīto hipotēzi. Vīriešiem pie lielākiem vidējiem lielā iegurņa parametriem, vidējie dobuma parametri ir šaurāki. Kopumā sakarības ir citas, jo vīrieša bioloģiskā funkcija nav augļa iznēsāšana un dzemdēšana.

Diskusija

Pēc pētījumā iegūtajiem datiem var konstatēt dzimumatšķirības gan mazā iegurņa ieejas, gan izejas izmēros. Visvairāk tās skar izeju, un vīriešiem raksturīgs piltuvveida iegurņa dobums, kas ir aprakstīts klīniskās anatomijas grāmatās [*Snell*, 2003; *Moore*, 2006].

Statistiski ticamas dzimumatšķirības *distantia interspinosa* nav konstatētas; tas prasa papildu analīzi lielākās cilvēku grupās. Iespējams, tā ir jauna tendence, un pēc šī izmēra par dzimumatšķirībām nevajadzētu spriest.

Pētījumā ar CT pelvimetrijas metodi iegūtie sieviešu lielā iegurņa DS un DC izmēri ir vidēji par diviem centimetriem mazāki nekā iegurņa izmēri latviešu sievietēm, kas tika iegūti antropoloģijas pētījumā [*Kažoka*, 2009] ar ārējas pelvimetrijas metodi. Savukārt iegūtie iegurņa dobuma izmēri ir vidēji par 1 cm lielāki nekā izmēri, kas iegūti pētījumā pēc iegurņa dobuma ģipša modeļiem [*Čerepanov*, 1971]. Atšķirības var būt skaidrojamas gan ar mērījumu metožu atšķirībām, gan ar to, ka mūsu pētījumā netika ņemts vērā personu augums. Veicot ārējo pelvimetriju, lielā iegurņa parametri ir lielāki uz mīksto audu rēķina, bet ar CT pelvimetriju tiek noteikts attālums tikai starp kaulu punktiem, un mērījumus neietekmē mīkstie audi. Nosakot izmērus pēc ģipša modeļiem, mīksto audu klātbūtne dobumā ietekmē attālumu starp kaulu punktiem, to mazinot. Mazākas atšķirības dobuma izmēros sievietēm tika konstatētas, salīdzinot tos ar Zviedrijas sieviešu pētījuma datiem [*Stalberg*, 2006]. Dobuma rādītāji atšķiras vidēji par 5 mm un vairāk atbilst sieviešu grupai ar platāku ieeju un izeju.

Atklātās sieviešu iegurņa izmēru savstarpējās sakarības tika salīdzinātas ar savstarpējām sakarībām pētījumā, kas tika veikts pēc iegurņa ģipša modeļiem ar ārējo pelvimetriju sievietēm pēc autopsijas un grūtnieču grupai ar rentgenpelvimetriju [*Čerepanov*, 1971]. Čerepanovs akcentē iegurņa ģipša modeļa mērīšanas priekšrocību salīdzinājumā ar rentgenpelvimetriju, jo ģipsis ir materiāls, kurš

labi atkārto formu un ļauj pētīt iegurni visās plaknēs, ko nevar izdarīt pēc rentgenpelvimetrijas. Viņš konstatēja, ka korelācijas sakarības starp lielā iegurņa un mazā iegurņa pamatizmēriem ir zemas un nav statistiski ticamas, un secināja, ka zems korelācijas koeficients neļauj spriest par ieejas formu sievietēm pēc ārējās pelvimetrijas datiem.

Mūsu pētījumā ir pierādītas savstarpējās sakarības starp iegurņa pamatizmēriem ar augstākiem korelācijas koeficientiem un augstu ticamības līmeni. Lielā iegurņa izmēru ciešas korelācijas ar ieejas šķērsizmēru sievietēm un korelāciju trūkums ar ieejas taisno izmēru ļauj secināt, ka pēc lielā iegurņa pamatizmēriem varētu prognozēt ieejas formu – šķērsizmērā. Pētījumos konstatētie dažādie korelācijas koeficenti var būt saistīti gan ar dažādu grupu lielumu, jo lielākā grupā labāk parādās korelācijas, gan ar dažādām pelvimetrijas metodēm. Datu par vīriešu iegurņu izmēru savstarpējām sakarībām citos pētījumos nav.

Abu dzimumu iegurņu izmēru savstarpējās sakarībās tiek novērotas atšķirības, kaut gan abās grupās ir apstiprinātas pozitīvas korelācijas starp dažiem lielā un mazā iegurņa izmēriem. Klīniski svarīga ir sakarība starp lielā iegurņa izmēriem un *interspinosus* sievietēm, kur augstākais korelācijas koeficients parādās starp DT un *interspinosus.* Ir pētījumi, kuros ir apstiprināta DT izmēra [*Liselele*, 2000] vai šauras izejas [*Stalberg*, 2006] prognostiskā nozīme dzemdību iznākumā, bet abi faktori nav vienlaikus analizēti. Var domāt, ka gan DT, gan *interspinosus* ietekmē dzemdību iznākumu, ņemot vērā abu izmēru korelāciju. Lai pierādītu DT nozīmi šauras iegurņa vietas prognozē, nepieciešams veikt regresijas analīzi.

Sievietēm nav atrastas korelācijas starp lielā iegurņa pamatizmēriem un ieejas taisno izmēru (AP_{ie}), vīriešiem ieejas taisnais izmērs ir vāji saistīts tikai ar DT, ko var attiecināt uz vertikālas slodzes ietekmi ontoģenēzes procesā. Ķermeņa svars vertikālas slodzes laikā visvairāk spiež uz krustu kaula pamatni, izraisot nelielu krustu kaula rotāciju uz priekšu un uz mugurpusi atkarībā no ķermeņa stāvokļa [*Kapandji*, 2008]. Tāpēc lielā mērā attālums starp *symphysis pubica* augšējo malu un *promontorium* ir atkarīgs no jostas un krustu daļas īpatnībām un mazāk – no lielā iegurņa šķērsizmēriem.

Abiem dzimumiem nav korelācijas starp lielā iegurņa pamatizmēriem un *intertuberositus*, kas, iespējams, ir saistīts ar sēdēšanas ietekmi uz iegurņa kauliem. Stāvot uz abām kājām, ķermeņa augšdaļas svars tiek sadalīts un lielākā slodze ir uz *acetabulum*, bet sēdēšanas laikā – uz *tuber ischiadicum* [*Pauwel*, 1948]. Ņemot vērā, ka sēdēšana ir poza, kurā ķermenis kopumā atrodas bieži, var pieņemt, ka dzīves laikā šis attālums individuāli spēj mainīties neatkarīgi no citiem iegurņa parametriem. Savstarpējo sakarību analīze ļauj izvirzīt pieņēmumu par parametru dažādu biomehānisko saistību un izdalīt sakarības, kuras var skaidrot ar reproduktīvās funkcijas atšķirībām, un sakarības, kas, iespējams, ir saistītas ar vertikālo slodzi un sēdēšanu.

Secinājumi

1. Iegurņa dzimumatšķirības ir konstatētas visos iegurņa izmēros, izņemot *distantia interspinosa*. Visvairāk dzimumatšķirības skar iegurņa izejas šķērsizmērus un *angulus subpubicus*. Sievietēm iegurņa dobuma izmēri ir platāki nekā vīriešiem.
2. Sievietēm lielā iegurņa izmēri ir ciešāk saistīti ar iegurņa dobuma ieejas un izejas parametriem nekā vīriešiem. Svarīgākā savstarpējo sakarību dzimumatšķirība ir starp šaurāko vietu iegurnī un attālumu starp diviem lielajiem grozītājiem. Tā ir vidēji cieša sievietēm un nav atrasta vīriešiem.

Korelācijas starp lielā iegurņa izmēriem un ieejas taisno izmēru, kā arī *intertuberositus* abiem dzimumiem netika konstatētas, kas, visticamāk, ir skaidrojams ar vertikālas un sēdēšanas slodzes ietekmi uz iegurņa kauliem un nav saistīts ar dzemdību ietekmi evolūcijas procesā.

Sexual Dimorphism in the Relationships between the Main Pelvic Dimensions

Abstract

Pelvic dimensions demonstrate high sexual dimorphism. Hypodynamia, obesity, and increase in cesarean sections in females in the twenty first century, probably, will have an impact on pelvic bones. The study on the relationships between the dimensions in males and females provides a possibility to understand cross-sectional sexual dimorphism in pelvic dimensions and a basis for the evaluation of future tendencies.

The aim of this study was an analysis of the relationship between the greater and lesser pelvic dimensions.

Pelvimetric data of 61 males and 81 females were collected by three-dimensional computed tomography.

The most expressed differences were detected on *interspinosus*, *intertuberositus*, and *angulus subpubicus.* However, there were no significant differences on *distantia interspinosa*. An important difference was detected on the relationship between *interspinosus* and the distance between greater trochanters. The correlation was moderately high and significant in females and not significant in males. The correlations between greater and lesser pelvic dimensions are higher in females than in males. This difference can be explained by an evolutionary impact of childbirth on females' pelvis. The analysis of the correlations allows hypothesizing about different biomechanical relationships between pelvic parameters.

Literatūra

1. Anderson N., Humphries N., Wells J. Measurement error in computed tomography pelvimetry // Australasian Radiology, 2005; 49: 104–107.
2. Awonuga A., Merhi Z., Awonuga M., et al. Anthropometric measurements in the diagnosis of pelvic size: an analysis of maternal height and size and computer tomography pelvimetric data // Arch Gynecol Obstet, 2007; 276: 523–528.
3. Bottcher B., Radley S. Pelvimetry: changing trends and attitudes // Journal of Obstetric and Gynaecology, 2001; 21(5): 459–462.
4. Čerepanov V. Anatomičeskie osobennosti taza v sovremennih uslovijah // Autoreferat, 1971. – Pp. 23–24.
5. Kapandji A. The spinal column, pelvic girdle and head / The physiology of the joint. – 6th ed. – Edinburg: Elselver Limited, 2008. – Pp. 60–62.
6. Kažoka D. Sievietes bioloģiskā statusa izvērtējums Latvijā // Promocijas darba kopsavilkums, 2009. – 25.–26. lpp.
7. LaVelle M. Natural selection and developmental sexual variation in the human pelvis // Am J Phys Antropol, 1995; 98(1): 59–72.
8. Moore K., Dalley A. Clinically oriented anatomy. – 5th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – Pp. 360–363.
9. Pauwels F. Betrag zur Klärung der Beanspruchung des Beckens, inbesondere der Beckenfugen // Zeitschrift für Anatomie und Entwiklungsgeschichte, 1948; 114(1–2): 167–180.
10. Stalberg K., Bodestedt A., Lyrenas S., Axelsson O. A narrow pelvic outlet increases the risk for emergency cesarean section // Acta Obstetrica et Gynecologica, 2006; 85: 821–824.
11. Snell R. Clinical anatomy. – 7th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – Pp. 334–335.
12. WHO / Europe, European HFA Database. Caesarean section per 1000 live births in Latvia (Line chart), January 2010 // http://data.euro.who.int/hfadb/linecharts/linechart.php?w=1280&h=1024 (sk.15.04.2010.).

Koniska stara datortomogrāfijas izmantošana zobu protezēšanā: literatūras apskats

Baiba Ozola, Una Soboļeva

Rīgas Stradiņa universitāte, Zobu protezēšanas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Izmantojot divdimensionālos rentgena uzņēmumus zobu protezēšanas plānošanā, nav iespējams veikt pilnvērtīgu interesējošo struktūru analīzi, jo nav informācijas par trešo dimensiju. Koniska stara datortomogrāfija sniedz plašas diagnostikas un ārstēšanas novērošanas iespējas ne tikai zobu protezēšanā, bet arī mutes, sejas un žokļu ķirurģijā, ortodontijā, endodontijā un periodontoloģijā.

Darba mērķis. Šī darba mērķis ir apkopot un analizēt zinātniskās literatūras datus par koniska stara datortomogrāfijas izmantošanu zobu protezēšanā.

Materiāls un metodes. Literatūra par koniska stara datortomogrāfiju tika meklēta gan manuāli, gan elektroniski *Medline* un citās datu bāzēs, iekļaujot publikācijas angļu valodā no 1996. līdz 2010. gadam.

Rezultāti. Pavisam tika atrasti 60 raksti, no kuriem literatūras apskatā iekļauti 34. Šajā rakstā apkopoti un analizēti literatūras dati par dažādiem tehniskiem koniska stara datortomogrāfijas parametriem, starojuma devu un klīnisko pielietojumu.

Diskusija. Lai arī koniska stara datortomogrāfijas izmeklējuma metodei ir daudz priekšrocību, salīdzinājumā ar citām rentgenoloģiskām izmeklēšanas metodēm, literatūrā tiek plaši diskutēts par attēla kvalitāti, mērījumu precizitāti, kā arī starojuma devu.

Secinājumi. Koniska stara datortomogrāfijas izmantošanai zobu protezēšanā ir priekšrocības ne tikai precīzas diagnozes noteikšanai, bet arī kvalitatīvai un interdisciplinārai ārstēšanas plānošanas pieejai. Tomēr būtiski ir izvērtēt izvēlētās rentgenoloģiskās izmeklējuma metodes atbilstību katrai konkrētajai situācijai, ņemot vērā risku un ieguvumu.

Atslēgvārdi: koniska stara datortomogrāfija, koniska stara volumetriskā tomogrāfija, trīsdimensionāli attēli, zobu implantoloģija, mutes, sejas un žokļu ķirurģija, zobu rentgenoloģija, mutes, sejas un žokļu rentgenoloģija, rentgena starojuma deva.

Ievads

Uzsākot zobu protezēšanu, ļoti būtiska ir pacienta rūpīga izmeklēšana un atbilstoša ārstēšanas plāna izveidošana. Līdz ar vizuālo apskati, dentālā statusa noteikšanu, žokļu anatomisko nospiedumu diagnostisko veiduļu un fotogrāfiju analīzi svarīga loma ir arī rentgenoloģiskajiem izmeklējumiem. Izmantojot konvencionālos rentgena uzņēmumus, nav iespējams iegūt pilnvērtīgu informāciju, kas nepieciešama, piemēram, plānojot zobu implantātu ievadīšanu žokļa kaulā, jo nav informācijas par šī kaula parametriem trešajā dimensijā, kas ir aktuāla problēma gan zobu protezēšanā, gan arī citās zobārstniecības specialitātēs.

Interese par rentgena uzņēmumu šķērsgriezumu analīzi radās jau aptuveni pirms piecdesmit gadiem, kad tika atklāta konvencionālā datortomogrāfija, ko 1972. gadā pirmo reizi klīniski izmantoja

G. Hounsfields [1]. Attīstoties medicīnas tehnoloģijām, 1989. gadā konvencionālā datortomogrāfija tika aizstāta ar jaunu – spirāles datortomogrāfiju, kas ļāva iegūt daudzslāņainus attēlus [1; 2]. Tomēr zobārstniecībā trīsdimensionālu attēlu iegūšana vēl ilgu laiku bija limitēta dārgo izmaksu, apgrūtinātās pieejamības un salīdzinoši lielās radiācijas devas dēļ [3], līdz 1998. gadā strauji kļuva populāra koniska stara datortomogrāfija, kas pieļauj telpisku attēla analīzi un ir salīdzinoši lēta, ērti lietojama un ar mazāku radiācijas devu [4; 5; 6; 7; 8].

Mūsdienās koniska stara datortomogrāfijas uzņēmumi sniedz plašas diagnostikas un ārstēšanas monitorēšanas iespējas gan zobu protezēšanā, mutes, sejas un žokļu ķirurģijā, ortodontijā, endodontijā, periodontoloģijā, gan arī vispārējā zobārstniecības praksē [9; 10; 11]. Viens no galvenajiem ieguvumiem, izmantojot šo tehnoloģiju, ir tas, ka ar vienu trīsdimensionālo uzņēmumu iespējams iegūt maksimāli daudz precīzas informācijas ar mazāku starojuma devu, kā tas būtu nepieciešams, izmantojot konvencionālo vai spirāles datortomogrāfiju vai ierastos divdimensionālos rentgenogrammu uzņēmumus [10].

Darba mērķis

Šī darba mērķis ir apkopot un analizēt zinātniskās literatūras datus par koniska stara datortomogrāfijas izmantošanu zobu protezēšanā.

Materiāls un metodes

Literatūra par koniska stara datortomogrāfiju tika meklēta gan manuāli, gan elektroniski (*PubMed*, *ScienceDirect*, *EBSCO* u. c.), iekļaujot publikācijas no 1996. līdz pat 2010. gadam. Tika apskatīta angļu valodā pieejamā literatūra, kas tika meklēta pēc šādiem atslēgas vārdiem: koniska stara datortomogrāfija (*cone beam computerized tomography*), koniska stara volumetriskā tomogrāfija (*cone beam volumetric tomography*), trīsdimensionāli attēli (*3D imaging*), zobu implantoloģija (*dental implantology*), mutes, sejas un žokļu ķirurģija (*oral and maxillofacial surgery*), zobu rentgenoloģija (*dental radiology*), mutes, sejas un žokļu rentgenoloģija (*oral and maxillofacial radiology*), starojuma deva (*radiation dose*).

Rezultāti

Pavisam tika atrasti 60 raksti angļu valodā. Pēc iegūto datu analīzes literatūras apskatā tika iekļauti 34 raksti. Neiekļautajiem 26 rakstiem bija zema ticamība (ekspertu viedokļi vai gadījuma analīzes), vai arī tie nebija saistīti ar zobu protezēšanu un šajā literatūras apskatā aplūkotajiem parametriem.

Tehniskie parametri. Koniska stara datortomogrāfijā tiek izmantots konisks rentgena stars, kurš, pacientam esot sēdus stāvoklī, 9–40 sekunžu laikā veic 360° rotāciju ap galvas centrālo asi, līdzīgi kā tas ir, veicot ortopantomogrammas rentgena uzņēmumu [12; 13; 14]. Tikmēr sinhroni pretējā virzienā rotē digitālais divdimensionālais detektors. Rezultātā pēc atbilstoša algoritma iegūst multiplu projekciju attēlus, kurus pēc tam izmanto telpisku datu iegūšanai. Šos trīsdimensionālos rentgena uzņēmumus iespējams aplūkot ārstam vēlamajā formā, piemēram, šķērsgriezuma vai panorāmas projekcijā, kā arī analizēt interesējošos parametrus trīs ortogonālajās plaknēs – aksiālajā, koronālajā un sagitālajā [3; 12; 15; 16].

Koniska stara volumetriskajai datortomogrāfijai, salīdzinājumā ar konvencionālo koniska stara datortomogrāfiju, attēlu iegūšanai nav jāveic simtiem rentgena uzņēmumu, bet gan tikai maksimāli vienpadsmit, kurus apstrādājot iegūst daudzslāņainu attēlu [17].

Izmeklējamais anatomiskais rajons nosaka skata lauka izmēru, kas raksturo datortomogrāfijas rekonstruējamo attēlu izmēru un formu. Tādējādi pēc vajadzības šo skata lauka lielumu iespējams piemērot individuāli katram pacientam. Jo tas ir lielāks, jo lielāka ir saņemtā starojuma deva, kas vēl ir atkarīga no tādiem koniska stara datortomogrāfa tehniskajiem parametriem kā ekspozīcijas laika, mA, kVp un citiem. Kopā šie faktori tieši ietekmē attēla kvalitāti [6; 11; 15].

Koniska stara datortomogrāfijas attēlu izšķirtspēju raksturo individuāli tilpuma elementi jeb vokseļi, kas trīsdimensionālā attēlā aizstāj divdimensionālo attēlu pikseļus un primāri ir atkarīgi no lauka detektora pikseļu izmēriem, nevis no slāņa biezuma, kā tas ir konvencionālajā datortomogrāfijā [18]. Koniska stara datortomogrāfijā vokseļi ir vienādi pēc izmēriem gan augstumā, gan platumā, gan biezumā, tādējādi nodrošinot attēlam izotropisku vokseļu matricu, kas rada labu attēla izšķirtspēju visās plaknēs [12]. Vokseļu izmērs dažādām ierīcēm atšķiras un variē no 0,09 mm līdz 0,4 mm, tomēr, jo tas ir mazāks, jo labāka ir iegūtā attēla izšķirtspēja [11; 15; 19]. Salīdzinoši konvencionālajai datortomogrāfijai vokseļi pārsvarā ir neizotropiski – aptuveni 0,25 mm × 0,25 mm × 1 mm [20], tomēr jaunāko paaudžu spirāles datortomogrāfa aparātiem ir arī izotropisku vokseļu matricas, kā rezultātā iespējams iegūt attēlus ar augstāku izšķiršanas spēju un iegūto datu kopas augstāku informativitāti patoloģijas kopējā izvērtēšanā.

Koniska stara datortomogrāfijas uzņēmumiem dažkārt ir iespējams novērot attēla troksni, kas radies no rentgena staru sadursmes ar atomiem [11]. Tomēr kopumā šai izmeklējuma metodei, salīdzinājumā ar konvencionālo datortomogrāfiju, ir mazāks attēla izkropļojuma risks projekciju ģeometrijas īpatnību un ātrās attēla iegūšanas dēļ, kas savukārt samazina rentgena starojuma devu un iespējamos kustību izraisītos attēla traucējumus, kas varētu rasties ilgākā uzņēmuma veikšanas gaitā [11; 14; 15].

Rentgena starojuma deva. Attīstoties digitālajai rentgena tehnoloģijai, strauji ir palielinājies tās izmantošana arī zobārstniecībā. Kā galvenos ieguvumus var minēt ērtas un daudzveidīgas iegūtā attēla manipulāciju iespējas dažādās programmatūrās, kā arī samazinātu starojuma devu, jo, lai uzņemtu vienu un to pašu attēlu, digitālajai rentgenogrāfijai ir nepieciešams mazāks starojums, salīdzinājumā ar filmas rentgenogrāfiju [2].

Koniska stara datortomogrāfijas starojuma deva variē atkarībā no pašas ierīces un tās uzstādītajiem parametriem [6; 11]. Kopējais koniska stara datortomogrāfijas starojums ir aptuveni tāds pats, kā veicot visu zobu periapikālos rentgena uzņēmumus [7].

Salīdzinājumā ar digitālo panorāmas rentgenogrāfiju, koniska stara datortomogrāfija rada aptuveni 3–7 reizes lielāku starojumu, tomēr tas var būtiski mainīties atkarībā no jau iepriekš minētajiem koniska stara datortomogrāfa uzstādītajiem parametriem [6; 21; 22].

Salīdzinājumā ar spirāles datortomogrāfiju, koniska stara datortomogrāfijai ir mazāka starojuma absorbcijas deva, jo šīm abām ierīcēm ir atšķirīgi lietojuma mērķi. Piemēram, spirāles datortomogrāfijā, kas tiek plaši lietota dažādu medicīnisku patoloģiju diagnostikai, ir nepieciešams panākt arī mīksto audu kontrastu, kas savukārt nav mērķis koniska stara datortomogrāfijai, jo, piemēram, plānojot zobu implantātus, būtiski ir analizēt kaula struktūru [23]. Tādējādi koniska stara datortomogrāfija rada aptuveni 5 līdz pat 70 reizes mazāku starojumu, kā tas ir, veicot pilnu mutes datortomogrāfiju [7; 21; 22; 24]. Tomēr ir jāņem vērā, ka spirāles datortomogrāfijas staru deva var būtiski atšķirties atkarībā no tā, kādas paaudzes aparatūra tiek izmantota, kā arī no uzstādītajiem tehniskajiem parametriem un izmeklēšanas algoritmiem.

Salīdzinoši, veicot digitālo ortopantomogrammas rentgenu, starojuma deva ir aptuveni 2,5–10 μSv, koniska stara datortomorāfiju – aptuveni 36–74 μSv, bet spirāles datortomogrāfiju – aptuveni 500–2000 μSv. No apkārtējās vides dienā cilvēks uzņem aptuveni 7 μSv dabīgo starojumu, kas ir aptuveni 2400–2700 μSv gadā [22; 25].

Klīniskais pielietojums. Koniska stara datortomogrāfijas uzņēmumā zobārstam vienlaikus ir iespējams iegūt maksimālu informāciju par zobu periapikālajiem un panorāmas rentgena uzņēmumiem, cefalogrammu, okluzālā skata, kā arī žokļu-deniņkaula locītavas uzņēmumiem. Šos iegūtos attēlus iespējams analizēt gan koronālā, gan arī aksiālā un sagitālā plaknē.

Tā kā koniska stara datortomogrāfijā rodas attēli ar augsti kontrastējošām struktūrām, tas ir ļoti labi piemērots kaulu un zobu analīzei [15].

Pēc literatūras datiem visplašāk koniska stara datortomogrāfija tiek izmantota tieši zobu protezēšanā [12; 26; 27; 28]. Biežākās indikācijas ir zobu implantātu [24] un žokļa kaula augmentācijas plānošana, zobu implantātu pozicionēšanas kapju un citu ķirurģisko orientieru veidošana, izmantojot stereolitogrāfijas vai epoksīdsveķu modeļus [8; 15], svarīgu anatomisko struktūru, piemēram, augšžokļa dobuma, apakšžokļa kanāla vai zoda atveres lokalizācija, alveolārā izauguma resorbcijas pakāpes un

citu žokļa kaula kvalitatīvo un kvantitatīvo parametru noteikšana gan zobu, gan bezzobu žokļos [18] un devitālu zobu un ar to saistīto rekonstrukciju analīze.

Arnheiter un viņa kolēģu veiktajā pētījumā tika konstatēts, ka koniska stara datortomogrāfija visbiežāk tiek veikta zobu implantātu plānošanai (40%), ja ir aizdomas par kādu ķirurģisku patoloģiju (24%), žokļu-deniņkaula analīzei (16%) un citos gadījumos (cistas vai audzēji, alveolārā kaula atrofija, neizšķīlušies zobi, deguna blakusdobumu slimības u. c.) (20%). Turklāt zobu implantātu plānošanai, izmantojot koniska stara datortomogrāfijas izmeklēšanas metodi, vislielākā pacientu grupa (42%) ir 60–69 gadus veci pacienti [8].

Koniska stara datortomogrāfijas pielietojums ir ļoti plašs ne tikai zobu protezēšanā [12; 26; 27; 28], bet arī citās zobārstniecības specialitātēs, piemēram, mutes, sejas un žokļu ķirurģijā [28; 29], ortodontijā [30; 31], endodontijā [32] un periodontoloģijā [33].

Šai rentgenogrāfijas metodei ir plaša spektra pielietojums, sākot no diagnostikas un ārstēšanas plānošanas līdz pat pašas ārstēšanas gaitas monitorēšanai un rezultātu kontrolei. Līdz ar iepriekš minētajām indikācijām zobu protezēšanā ar koniska stara datortomogrāfiju iespējams analizēt arī neizšķīlušos zobus, periapikālas vai žokļu kaulu patoloģijas, elpceļus, dentoalveolārās un skeletālās anomālijas [18].

Izvēloties veikt koniska stara datortomogrāfiju, ārstam ir iespēja izvēlēties, vai veikt pilnu uzņēmumu, kas ietver volumetriskos rentgena uzņēmumus no orbītas apakšējās robežas līdz apakšžokļa apakšējai malai, vai arī daļēju uzņēmumu, kas ietver konkrētu interesējošo rajonu, tādējādi samazinot starojuma devu [13]. Ir arī iespēja izvēlēties griezumu slāņu biezumu, kas var būt atšķirīgs atbilstoši mērķim, kādēļ tiek veikts šis uzņēmums, piemēram, zobu implantātu plānošanai, periapikālu patoloģiju vai žokļu-deniņkaula locītavas analīzei.

Diskusija

Mūsdienās arvien biežāk dažādi zobu rindas defekti tiek aizvietoti, izmantojot zobu implantātus, kurus ķirurģiski ievada žokļu kaulā. Tomēr, lai veiksmīgi integrētu zobu protēzista un ķirurga optimālos ārstēšanas plānus, ir nepieciešama tāda rentgenoloģiska žokļa kaula analīze, kas ļautu izvērtēt tā struktūru visās trijās dimensijās. Ilgu laiku ortopantomogrammas rentgena uzņēmums bija standarta izmeklējums, plānojot zobu implantātus, salīdzinoši mazās starojuma devas, ērtās izmantošanas un zemo izmaksu dēļ. Tomēr, izmantojot šo metodi ikdienas praksē, nākas saskarties ar dažādiem būtiskiem ierobežojumiem, piemēram, neskaidru attēla palielinājumu, diagnostikas nepilnībām priekšzobu rajonā, relatīvi mazo izšķirtspēju, kā arī informācijas neesamību par šķērsgriezumu jeb trešo dimensiju [14; 21]. Turpretim koniska stara datortomogrāfija ļauj iegūt maksimāli daudz precīzas informācijas, ko iespējams analizēt vēlamajā projekcijā [3; 12; 15; 16].

Tā kā koniska stara datortomogrāfijas uzņēmums tiek veidots caur izotropisku vokseļu matricu [12], tiek iegūts attēls, kuram nav palielinājuma, un tas atbilst reālajiem objekta izmēriem ar attiecību 1:1 [5; 11; 16]. Tas uzreiz pēc attēla iegūšanas ļauj veikt precīzus nepieciešamos mērījumus sagitālā, koronālā vai aksiālā plaknē [14].

Ņemot vērā faktu, ka lineārajiem mērījumiem koniska stara datortomogrāfijas uzņēmumos ir būtiska loma preprotētiskajā plānošanā, literatūrā var atrast dažādus datus par šo mērījumu precizitāti. *Ballrick* un viņa kolēģu pētījumā tika atrasta tendence, ka koniska stara datortomogrāfijas uzņēmumos veiktie mērījumi 94,4% gadījumu ir mazāki nekā realitātē [11]. Līdzīga mērījumu neatbilstība tika atrasta arī *Mozzo* un viņa kolēģu pētījumā [4]. Arī *Lascala* un viņa kolēģu publicētajā pētījumā tika atklāts, ka īsto galvaskausa anatomisko struktūru lineārie mērījumi ir lielāki nekā koniska stara datortomogrāfijas uzņēmumos, tomēr mērījumu starpība bija mazāka par 0,1 mm, kas, pēc autoru domām, nav klīniski nozīmīga, kā arī šie rezultāti nebija statistiski ticami [34]. *Cederlund* un viņa kolēģi atklāja, ka koniska stara volumetriskās datortomogrāfijas uzņēmumu lineāro mērījumu maksimālā kļūda salīdzinājumā ar īstiem galvaskausa lineārajiem mērījumiem ir mazāka par 0,47 mm un relatīvā mērījumu kļūda mazāka par 2,7% visās mērījumu plaknēs [17].

Savukārt *Hilgers* un viņa kolēģu veiktajā pētījumā netika atrasta statistiski ticama atšķirība starp koniska stara datortomogrāfijas uzņēmumu un reālajiem lineārajiem mērījumiem, kas norāda uz to savstarpēju atbilstību [30].

Apkopojot šos rezultātus, var secināt, ka lielākajā daļā pētījumu tika atrasta lineāro mērījumu neatbilstība starp koniska stara datortomogrāfijas uzņēmumu un reālo objektu, kas galvenokārt bija 0,1 mm robežās [4; 11; 17; 34]. Šos rezultātus varētu interpretēt tā, ka šī mērījumu niecīgā atšķirība ir datora programmatūras iespējamā kļūda, kas lielākajai daļai aparatūras ir pieļaujama līdz 0,1 mm [5]. Tomēr, ja atšķirība starp šiem mērījumiem aplūkotajos pētījumos bija statistiski ticama, lielākajā daļā pētījumu tā tika uzskatīta par klīniski nenozīmīgu. Bet, interpretējot šos datus, jāpatur prātā, kurās klīniskajās situācijās 0,1 mm kļūda ir būtiska un kur tā tiešām ir klīniski nenozīmīga.

Cits svarīgs parametrs ir koniska stara datortomogrāfijas attēlu izšķirtspēja. Amerikas Orālās un maksillofaciālās radioloģijas akadēmija 2001. gadā rekomendēja, ka pirms drošas zobu implantātu ievadīšanas attiecīgajā rentgena izmeklējumā ir nepieciešams skaidri lokalizēt anatomiskās struktūras, no kurām jāuzmanās operācijas gaitā. Pie tām pieder augšžokļa dobums, apakšžokļa kanāls, zoda atvere, priekšzoba kanāla atvere u. c. *Dreiseidler* un viņa kolēģi savā pētījumā salīdzināja šo anatomisko struktūru izšķirtspēju dažādos izmeklējumos – ortopantomogrammas rentgena uzņēmumos, konvencionālās datortomogrāfijas un koniska stara datortomogrāfijas uzņēmumos. Vislabākā izšķirtspēja tika konstatēta koniska stara un konvencionālās datortomogrāfijas uzņēmumos, savukārt ortopantomogrammas rentgena uzņēmumos dažādas anatomiskās struktūras nebija pilnībā lokalizējamas [21]. Arī *Angalopoulus* un viņa kolēģi atklāja, ka apakšžokļa kanāla gaitu vislabāk precizēt, izmantojot koniska stara datortomogrāfijas attēlus, nevis panorāmas rentgena uzņēmumus [16].

Lai arī koniska stara datortomogrāfijai ir daudz priekšrocību salīdzinājumā ar divdimensionālajiem rentgena izmeklējumiem, vienmēr būtisks ir rentgena starojuma jautājums. Katram pacientam individuāli ir jāpielāgo tāda rentgenoloģiska izmeklējuma metode, kurai ir vismazākais iespējamais starojums, bet ir pietiekama, lai noteiktu precīzu diagnozi. Aizvietojot spirāles datortomogrāfiju ar koniska stara datortomogrāfiju, pacienti saņem ievērojami mazāku starojuma devu, savukārt, aizvietojot periapikālos rentgena uzņēmumus, pacienti saņem lielāku starojumu. Tāpēc ir svarīgi kritiski analizēt un izlemt, kurās situācijās kāda izmeklējuma metode ir vispiemērotākā.

Secinājumi

Ieguvums, izmantojot koniska stara datortomogrāfiju zobu protezēšanā, ir neapšaubāmi liels, ļaujot pilnvērtīgi analizēt interesējošās struktūras un interpretēt iegūtos attēlus vienlaikus gan koronālā, gan sagitālā, gan aksiālā plaknē.

Koniska stara datortomogrāfija zobu protezēšanā piedāvā ne tikai augstvērtīgu diagnozes noteikšanu, bet arī kvalitatīvu un interdisciplināru ārstēšanas plānošanas pieeju.

Neraugoties uz straujo trīsdimensionālo izmeklēšanas metožu popularitāti un attīstību, būtiski ir vienmēr izvērtēt izvēlētās rentgenoloģiskās izmeklējuma metodes atbilstību katrai konkrētajai situācijai, ņemot vērā risku un ieguvumu.

The Use of Cone Beam Computerized Tomography in Prosthetic Dentistry: a Literature Review

Abstract

Introduction. A significant problem in prosthetic dentistry is treatment planning with lack of information about the third dimension, when dealing with conventional x-rays. So it is impossible to conduct a complete analysis of anatomical structures. Cone beam computerized tomography presents

great potential in diagnostic and treatment monitoring procedures not only in prosthodontics but also in other specialities like oral and maxillofacial surgery, orthodontics, endodontics and periodontics.

Purpose. The aim of this article is to analyse the literature about the use of cone beam computerized tomography in prosthetic dentistry.

Material and methods. Literature about cone beam computerized tomography was searched manually and electronically in Medline and other databases. Included atricles were in English and published between 1996 and 2010.

Results. This search revealed 60 articles, which were screened in detail, and 26 of them were excluded. This study reviewed the literature about clinical applications of cone beam computerized tomography, some technical parameters and the radiation dose.

Discussion. Although cone beam computerized tomography has a lot of advantages comparing with other x-ray examinations, there is a vast discussion in the literature on the quality of the image, precision of the measurements and the radiation dose.

Conclusions. The use of cone beam computerized tomography in prosthetic dentistry is beneficial not only because of precise diagnostics but also because of qualitative and interdisciplinar treatment planning approach. It is essential to estimate, which x-ray examination should be used in every situation, considering patient risk and benefit.

Keywords: cone beam computerized tomography, cone beam volumetric tomography, cone beam, 3D imaging, dental implantology, oral and maxillofacial surgery, dental radiology, oral and maxillofacial radiology, radiation dose.

Literatūra

1. Keeve E., Kusch J., Hey J., Ritter L. Fundamentals of cone beam volumetric imaging technology // Cone-beam Volumetric Imaging in Dental, Oral and Maxillofacial Medicine – Fundamentals, Diagnostics and Treatment Planning / Neugebauer J., Zöller E. J. Illinois, USA: Quintessence Publishing, 2008. – Pp. 3–22.
2. Orpe E., MacDonald-Jankowski D. Some current legal issues that may affect oral and maxillofacial radiology: Part 1. Basic principles in digital dental radiology // J Can Dent Assoc, 2007; 73(5): 409–414.
3. Farman A., Sukovic P., Scarfe W. Clinical applications of cone beam computed tomography in dental practice // Journal of the Canadian Dental Association, 2006; 72(1): 75–80.
4. Tacconi A., Martini P. T., Andreis I. A., Mozzo P. A new volumetric CT mashine for dental imaging based on the cone beam technique // European Radiology, 1998; 8: 1558–1564.
5. Miles D. A. The future of dental and maxillofacial imaging // The Dental Clinics of North America, 2008; 52(4): 917–928.
6. Davies-Ludlow L. E., Brooks S. L., Howerton B., Ludlow J. B. Dosimetry of 3 CBCT devices for oral and maxillofacial radiology: CB Mercuray, NewTom 3G, and i-CAT // Dentomaxillofacial Radiology, May 2006; 35: 1–19.
7. Danforth R. A., Baumann A., Mah J. K. Radiation absorbed in maxillofacial imaging with a new dental computed tomography device // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology, 2003; 96: 508–513.
8. Scarfe W. C., Farman A. G., Arnheiter C. Trends in maxillofacial cone-beam computed tomography usage // Oral Radiology, 2006; 22(2): 80–85.
9. Casselman J., Swennen G. R. J., De Vos W. Cone-beam computerized tomography imaging of the oral and maxillofacial region: A systematic review of the literature // International Journal of Oral Maxillofacial Surgery, 2009; 38: 609–625.
10. Harrell W. E. Three-dimensional diagnosis and treatment planning: The use of 3D facial imaging and 3D cone beam CT in orthodontics and dentistry // Australian Dental Practice, July/August 2004; 102–113.
11. Palomo J. M., Ruch E., Amberman B. D., et al. Image distortion and spatial resolution of a commercially available cone-beam computed tomography machine // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2008; 134: 573–582.
12. Yajima A., Otonari-Yamamoto M., Sano T., et al. Cone-beam CT (CB Throne) applied to dentomaxillofacial region // The Bulletin of Tokyo Dental College, 2006; 47(3): 133–141.
13. Dus I., Mah J., Danforth R. A. 3-D volume imaging for dentistry: a new dimension // Journal of the California Dental Association, 2003; 31(11): 817–823.

14. Whyte A., Boeddinghaus R. Current concepts in maxillofacial imaging // European Journal of Radiology, 2008; 66: 396–418.
15. Levato C. M., Scarfe W., Farman A. G. A primer on cone beam CT // Inside Dentistry, January 2007; 90–93.
16. Angelopoulos C., Thomas S., Hechler S., et al. Comparison between digital panoramic radiography and cone-beam computed tomography for the identification of the mandibular canal as part of presurgical dental implant assessment // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008; 66: 2130–2135.
17. Kalke M., Welander U., Cederlund A. Volumetric tomography – a new tomographic technique for panoramic units // Dentomaxillofacial Radiology, 2009; 38: 104–111.
18. Kau C. H., Hans L., Palomo J. M. Three-dimensional cone beam computerized tomography in dentistry // Dentistry today, 2006; 11: 1–15.
19. Farman A. G., Scarfe W. C. Cone beam computed tomography: a paradigm shift for clinical dentistry // Australian Dental Practice, July/August 2007; 102–110.
20. Chandler B., Reynolds A., Harkison B. Comparison between conventional CT and i-CAT (cone beam CT) // Australasian Dentist, 2005; 74–75.
21. Dreiseidler T., Mischowski R. A., Neugebauer J., et al. Comparision of cone-beam imaging with orthopantomography and computerized tomography for assessment in presurgical implant dentistry // The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants, 2009; 24(2): 216–225.
22. Holroyd J. R., Gulson A. D. The radiation protection implications of the use of cone beam computed tomography (CBCT) in dentistry – what you need to know. – Health Protection Agency, Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, Radiation Protection Division, 2009. – Pp. 1–10.
23. Pasini A., Casali F., Bianconi D., et al. A new cone-beam computed tomography system for dental applications with innovative 3D software // International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 2007; 1: 255–273.
24. Ivanovic M., Hill C., Ludlow J. B. Comparative dosimetry of dental CBCT devices and 64-slice CT for oral and maxillofacial radiology // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology, 2008; 106(1): 106–114.
25. Report to the general assembly. Report of the United Nations Scientific Committee // Report of the United Nations Scientific Committee to the General Assembly, 1996. – Pp. 1–17.
26. Zel J. M. Implant planning and placement using otical scanning and cone beam CT technology // Journal of Prosthodontics, 2008; 17: 476–481.
27. Ganz S. D. Restoratively driven implant dentistry utilizing advanced software and CBCT // Dentistry Today, July 2008; 122–127.
28. Eitner S., Nickenig H. J. Reliability of implant placement after virtual planning of implant positions using cone beam CT data surgical (guide) templates // European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery, 2007; 35: 207–211.
29. Woertce R., Brief J., Hassfeld S., Ziegler C. M. Clinical indications for digital volume tomography in oral and maxillofacial surgery // Dentomaxillofacial Radiology, 2002; 31: 126–130.
30. Scarfe W. C., Scheetz W. C., Farman J. P., Hilgers M. L. Accuracy of linear temporomandibular joint measurements with cone beam computed tomography and digital cephalometric radiography // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2005; 128: 803–811.
31. Richmond S., Palomo J. M., Hans M. G., Kau C. H. Three-dimensional cone beam computerized tomography in orthodontics // Journal of Orthodontics, 2005; 32: 282–293.
32. Levin M. D., Gane D., Farman A. G., Scarfe W. C. Use of cone beam computed tomography in endodontics // International Journal of Dentistry, 2009; 2009: 1–20.
33. Yi E. S., Sarment D. P., Misch K. A. Accuracy of cone beam computed tomography for periodontal defect measurements // Journal of Periodontology, 2006; 77: 1261–1266.
34. Panella J., Marques M. M., Lascala C. A. Analysis of the accuracy of linear measurements obtained by cone beam computed tomography (CBCT-NewTom) // Dentomaxillofacial Radiology, 2004; 33: 291–294.

Sakņu kanālu skalojamo līdzekļu un kalcija hidroksīda antibakteriālā iedarbība uz pārārstējamu sakņu kanālu mikrofloru

Anda Mindere [1], *Rita Kundziņa* [2], *Vizma Nikolajeva* [3], *Daina Eze* [3], *Zaiga Petriņa* [3], *Anna Babarikina* [3]

[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Stomatoloģijas fakultāte, Terapeitiskās stomatoloģijas katedra, Latvija*
[2] *Tromso Universitāte, Klīniskās zobārstniecības institūts, Norvēģija*
[3] *Latvijas Universitāte, Bioloģijas fakultāte, Latvijas Mikroorganismu kultūru kolekcija*

Kopsavilkums

Darba mērķis. Noteikt nātrija hipohlorīda, hlorheksidīna glikonāta un kalcija hidroksīda antibakteriālās iedarbības efektivitāti uz pārārstējamu sakņu kanālu mikrofloru.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika izmantota mikroflora, kas iegūta no pārārstējamiem sakņu kanāliem. Izmantojot agara difūzijas testu, tika noteikta mikroorganismu jutība pret 2,0% nātrija hipohlorīda, 0,2% hlorheksidīna glikonāta šķīdumu un kalcija hidroksīda pastu. Tika mērīti antibakteriālo līdzekļu radīto mikroorganismu inhibīcijas zonu rādiusi un veikta statistiskā dispersiju analīze.

Rezultāti. Nātrija hipohlorīda šķīduma radītie inhibīcijas zonu rādiusi variēja no 0 līdz 42 mm (vidēji 17,9 ±14,4 mm), hlorheksidīna šķīduma radītie inhibīcijas zonu rādiusi variēja no 0 līdz 26 mm (vidēji 8,5 ± 8,0 mm), kalcija hidroksīda pastas – no 0 līdz 6 mm (vidēji 1,8 ±1,4 mm). Antibakteriālo līdzekļu iedarbība bija statistiski atšķirīga ($p < 0,05$). *Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Actinomyces naeslundii* dažādiem celmiem bija atšķirīga jutība pret antibakteriālajiem līdzekļiem. Viens *Actinomyces naeslundii* celms neuzrādīja nekādu jutību pret pārbaudītajām antibakteriālajām vielām.

Secinājumi. Nātrija hipohlorīda un hlorheksidīna glikonāta šķīdumam ir antibakteriāla iedarbība uz pārārstējamu sakņu kanālu mikrofloru. Kalcija hidroksīdam ir vāja antibakteriāla iedarbība *in vitro* apstākļos. Pārārstējamu sakņu kanālu mikrofloras dažādiem celmiem var būt atšķirīga jutība pret kanālu skalojamiem līdzekļiem un kalcija hidroksīdu.

Atslēgvārdi: mikroflora, nātrija hipohlorīds, hlorheksidīna glikonāts, kalcija hidroksīds.

Ievads

Kontrolēti klīniskie pētījumi pierāda, ka, veicot kvalitatīvu primāru endodontisku ārstēšanu, vairāk nekā 90% gadījumu ir iespējams sasniegt veiksmīgu rezultātu. Epidemioloģiskie pētījumi liecina par veiksmīga ārstēšanas rezultāta sasniegšanu tikai 60–75% gadījumu [*Eriksen*, 2007]. Šie dati norāda uz potenciāli augstu sakņu kanālu pārārstēšanas nepieciešamību populācijā. Par galveno periapikālas patoloģijas rašanās vai nedzīšanas iemeslu tiek uzskatīta mikroorganismu esamība sakņu kanālu sistēmā.

Pārārstējamu sakņu kanālu mikroflora ir atšķirīga no primāri inficētu sakņu kanālu mikrofloras. Persistentā sekundārā infekcijā iesaistīto mikroorganismu sugu skaits parasti ir mazāks nekā primārā infekcijā vai ir tikai viena suga, pārsvarā dominē grampozitīvie mikroorganismi [*Siren*, 1997; *Molander*,

1998; *Sundqvist*, 1998; *Peciuliene*, 2000]. Endodontiskas pārārstēšanas gadījumos bieži tiek izolēts *Enterococcus faecalis* [*Peciuliene*, 2000; *Pinheiro*, 2003].

Sakņu kanālu pārārstēšana zobiem ar hronisku periodontītu ir saistīta ar esošā pildījuma izņemšanas un infekcijas eliminēšanas grūtībām. Mikroorganismu eliminēšanai lieto dažādas sakņu kanālu preparēšanas tehnikas, skalojamos līdzekļus un sakņu kanālu medikamentus. Sakņu kanālu mehāniska apstrāde nenodrošina sterilu sakņu kanālu sistēmu. Daļa sakņu kanālu sistēmas sienu paliek mehāniski neskartas, un pilnīga infekcijas eliminācija nav iespējama [*Bystrom*, 1981; *Peters*, 2001]. Mikroorganismi saglabājas sakņu kanālu apikālajā daļā, sašaurinājumos un laterālajos kanālos. Infekcijas eliminēšanas grūtības rada arī tādi faktori kā dentīna buferkapacitāte, baktēriju invāzija dentīnā un biofilma. Lai aizvāktu audu atliekas, dentīna skaidiņas un dezinficētu sakņu kanālu sistēmu, preparēšanas laikā tiek lietoti antibakteriāli skalojamie līdzekļi. Zobārstniecībā ilgstoši ir bijis populārs uzskats, ka sakņu kanālu infekcijas eliminēšanai nepieciešams starpseansu antibakteriāls līdzeklis.

Vispopulārākais sakņu kanālu skalošanas līdzeklis ir nātrija hipohlorīda (NaOCl) šķīdums. Tas ir efektīvs antimikrobiāls aģents un organisko vielu šķīdinātājs. Nātrija hipohlorīda antimikrobiālo darbību nodrošina šķīduma spēja oksidēt un hidrolizēt šūnu proteīnus un osmotiski veicināt šķidruma izplūšanu no šūnām [*Pashley*, 1985]. Nātrija hipohlorīda iedarbības rezultātā atbrīvojas hlorīns. Hlorīns ir izteikts antioksidants un inhibē baktēriju enzīmu sulfhidrilgrupas. Hlorīnam savienojoties ar proteīnu aminogrupām, rodas hloramīns, kas ietekmē baktēriju šūnu metabolismu [*Estrela*, 2002]. Nātrija hipohlorīds šķīdina arī pulpas audus un strutas. Bet šo īpašību ietekmē augstā koncentrācijā šķīdums ir izteikti toksisks tiešā kontaktā ar audiem. Sakņu kanālu ārstēšanā tiek lietota dažāda NaOCl koncentrācija, piemēram, 0,5%, 1%, 2,5% un 5,25%. Lai samazinātu potenciālo risku, iesaka lietot mazākas koncentrācijas (0,5–2%) šķīdumu.

Hlorheksidīna glikonāts ir otrs plaša spektra antiseptisks līdzeklis, kuru izmanto sakņu kanālu skalošanai. Hlorheksidīns ir katjonu bis-guanīds. Viens no mehānismiem, kas izskaidro hlorheksidīna iedarbību, ir saskarsme starp tā pozitīvi lādētajām molekulām un negatīvi lādētajām fosfātu grupām baktēriju šūnapvalkā, kas ļauj hlorheksidīna molekulai iekļūt baktērijā un realizēt savu oksidatīvo darbību [*Gomes*, 2003]. Zemas koncentrācijas hlorheksidīns ir bakteriostatisks, izraisa vielu izdalīšanos no šūnām, bet lielākā koncentrācijā (2%) hlorheksidīns rada baktēriju šūnu citoplazmas satura precipitāciju un bojāeju [*Gomes*, 2003].

Visplašāk lietotais un efektīvākais sakņu kanālu starpseansu medikaments ir kalcija hidroksīds. Kalcija hidroksīds sakņu kanālos darbojas kā nespecifisks baktericīds aģents, tam ir destruktīva iedarbība uz šūnu membrānām un proteīnu struktūrām [*Gordon*, 1985]. Tā darbība galvenokārt tiek skaidrota ar augsto pH [*Tronstad*, 1981]. Lielākā daļa mikroorganismu destruējas, ja pH ir 9,5, bet daži izdzīvo, ja pH ir 11 un vairāk. Augsta pH (11,5) apstākļos var izdzīvot *Enterococcus faecalis* [*Safavi*, 1990]. Kalcija hidroksīda antibakteriāla iedarbība uz sakņu kanālu infekciju ir pētīta laboratorijas un klīniskos apstākļos. Daļā pētījumu pierādīts, ka kalcija hidroksīdam ir efektīva iedarbība uz primāru sakņu kanālu mikrofloru, starpseansa laikā tas samazina kultivējamo mikroorganismu skaitu [*Estrela*, 2008]. Tīra kalcija hidroksīda pasta veic dažādu mikroorganismu sugu inaktivāciju 12–42 stundu laikā *in vitro* [*Stuart*, 1991; *Estrela*, 2001]. Kalcija hidroksīda pastas aplikācija pēc sakņu kanālu preparēšanas eliminē lielāko daļu mikroorganismu septiņu dienu, viena mēneša un trīs mēnešu laika periodā [*Bystrom*, 1985; *Sjogren*, 1991]. Pētījumos pierādīts, ka kalcija hidroksīds nav tik efektīvs uz pārārstējamu sakņu kanālu mikrofloru, nespēj nogalināt fakultatīvos anaerobus un raugus [*Orstavik*, 1990; *Waltimo*, 1999].

Darba mērķis

Noteikt pārārstējamu sakņu kanālu ar apikālu periodontītu mikrofloras jutību pret nātrija hipohlorīdu, hlorheksidīna glikonātu un kalcija hidroksīdu.

Materiāls un metodes

Klīniskais materiāls. Pētījumā tika izmantota mikroflora, kura iegūta no pārārstējamiem sakņu kanāliem. Pētījumā tika iekļauti 33 pacienti vecumā no 18 līdz 70 gadiem, kuri apmeklēja Rīgas Stradiņa universitātes Stomatoloģijas institūtu un ARK zobārstniecības klīniku, un tika veikta endodontiska pārārstēšana zobiem ar hronisku apikālu periodontītu. Pārārstēšanu un mikrobioloģisko paraugu paņemšanu veica viens speciālists (AM).

Mikrobioloģisko paraugu paņemšana un identifikācija. Endodontiska ārstēšana tika veikta aseptiskos apstākļos. Pēc pieejas kavitātes veidošanas zobi tika izolēti ar koferdamu un dezinficēti ar 5,25% Na hipohlorīdu. Pēc pildījuma daļējas izņemšanas un pieejas radīšanas kanāla apikālajai daļai visos gadījumos tika ņemts mikrobioloģiskais uzsējums. Kanāls tika skalots ar sterilu fizioloģisko šķīdumu, lai samitrinātu pirms parauga paņemšanas. Kanālā tika ievietotas sterilas papīra torundas un atstātas vienu minūti. Vēlreiz paraugs tika paņemts arī no kanāla apikālās daļas. Papīra torundas nekavējoties tika ievietotas transporta mēģenē (*Port-A-cul-tube, Becton, Dickinson*, ASV). Laboratorijā paraugu apstrāde notika četru stundu laikā.

Mikroorganismu kultivēšanai izmantoja R2A (*LAB M*, Lielbritānija) un aitas asins agara (Nacionālais diagnostikas centrs) barotni. Uzsējumi tika inkubēti aerobos, kā arī anaerobos apstākļos CO_2 atmosfērā (*Gas Pak, Becton Dickinson*, ASV) 37 °C 14 dienas. Izaugušo mikroorganismu morfoloģija tika pētīta mikroskopā "Leica", palielinājums 600 reižu. Mikroorganismu tīrkultūru identifikācijai tika izmantota testsistēma "BBL Crystal ™" (*Becton Dickinson*, ASV) ar *Gram-positive ID*, *Enteric/Nonfermenter ID* un *Anaerobe ID* kitiem. Papildus tika veikta krāsošana pēc Grama metodes, kā arī oksidāzes un indola reakcijas noteikšana gramnegatīvajām baktērijām un katalāzes un indola reakcijas noteikšana anaerobajām baktērijām. Visi izolētie mikroorganismu celmi ir reģistrēti un tiek uzglabāti Latvijas Mikroorganismu kultūru kolekcijā.

Agara difūzijas tests. Antibakteriālo vielu iedarbības noteikšanai tika izmantots 27 sugām piederošs 31 baktēriju celms. Tie tika izvēlēti nejaušas izlases rezultātā no mikroorganismu celmiem, kas izolēti no pārārstējamiem sakņu kanāliem. Mikroorganismu jutība tika noteikta pret nātrija hipohlorīdu (2,5%, Dzirciema aptieka, Rīga), hlorheksidīna glikonātu (0,2%, Dzirciema aptieka, Rīga) un kalcija hidroksīdu (*UltraCal ™*, *Ultradent Products Inc.*, ASV). Mikroorganismu jutības noteikšanai pret antibakteriāliem līdzekļiem tika izmantota agara difūzijas metode.

Aizskrūvējamās stikla mēģenēs tika pagatavota mikroorganismu suspensija. Tā tika izlieta sterilos Petri traukos ar agarizēto barotni un vienmērīgi nopludināta pa visu virsmu. Liekais šķidrums tika uzmanīgi nosūkts ar sterilu pipeti. Kad barotnes virsma bija nožuvusi (pēc 20–30 minūtēm), ar metāla cilindru (diametrs – 5 mm) agarā tika izveidotas trīs apaļas dobītes. Dobītēs tika iepildīts antibakteriālais līdzeklis. Paraugi tika inkubēti 37 °C temperatūrā 1–3 diennaktis, anaerobi tika kultivēti anaerobajā kamerā. Šķidrumi difundēja agarā un nomāca mikroorganismu augšanu. Tika mērīts inhibīcijas zonas rādiuss (mm).

Rezultāti

Antibakteriālo līdzekļu radīto mikroorganismu inhibīcijas zonu rādiusu mērījumu rezultāti aprakstīti 1. tabulā. Nātrija hipohlorīda šķīduma radītais inhibīcijas zonas rādiuss (sk. 1. att.) variēja no 0 līdz 42 mm (vidēji 17,9 ± 14,4 mm), hlorheksidīna šķīduma radītais inhibīcijas zonas rādiuss (sk. 2. att.) variēja no 0 līdz 26 mm (vidēji 8,5 ± 8,0 mm), kalcija hidroksīda pastas (sk. 3. att.) – no 0 līdz 6 mm (vidēji 1,8 ± 1,4 mm). Tika veikta minēto antibakteriālo līdzekļu radīto inhibīcijas zonu rādiusu rezultātu statistiskā dispersiju analīze (ANOVA) un atrasta ticama atšķirība ($F = 22,1$; $p = 0,001$). Nātrija hipohlorīds bija visefektīvākais dezinfektants.

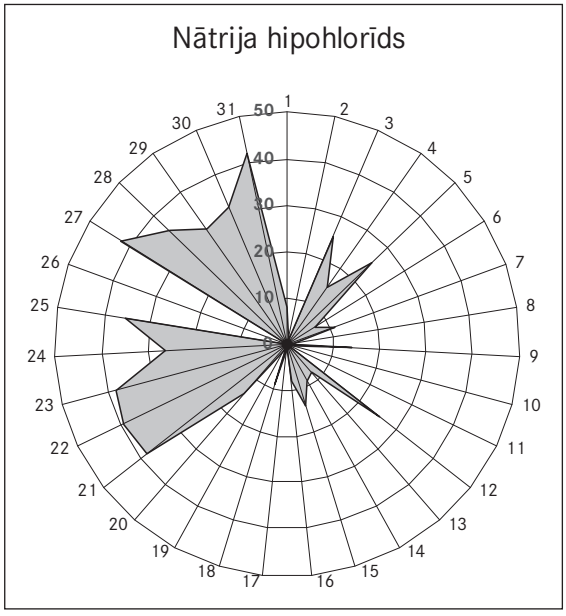
1. tabula. Antibakteriālo līdzekļu radītā inhibīcijas zona dažādām baktēriju sugām.
Inhibition zone of antibacterial agents for various bacterial species.

Baktērijas suga	Inhibēšanas zonas rādiuss (mm)		
	Antibakteriālā viela		
	Hlorheksidīns (0,2%)	Nātrija hipohlorīds (2,0%)	Kalcija hidroksīds (pasta)
Actinomyces israelii	16	26	0
A. haemolyticum	26	42	0
A. naeslundii (6)*	19	35	0
A. naeslundii (13)*	0	0	0
A. odontolyticus	18	38	1
Arcanobacterium pyogenes	20	32	2
Bacteroides caccae	8	30	0
Campylobacter gracilis	21	38	0
Corynebacterium aquaticum	2	9	6
Enterobacter cloacae (2)*	2	9	2
E. cloacae (17)*	4	1	3
Enterococcus faecalis	5	1	2
E. faecium	3	8	3
Escherichia coli (16)*	2	8	3
E. coli (4)*	3	1	1
Fusobacterium nucleatum	22	39	1
Gemella morbillorum	5	14	1
Lactococcus garvieae	5	25	4
Peptostreptococcus anaerobius	9	25	1
P. tetradius	0	0	3
Prevotella disiens	19	42	2
Propionibacterium avidum	21	35	1
Rhodococcus sp.	4	14	3
Staphylococcus capitis (23)*	7	15	1
S. capitis (26)*	4	11	2
S. epidermidis	4	7	2
S. lentus	2	1	2
S. kloosii	4	14	2
S. saccharolyticus	1	25	1
S. saprophyticus	5	2	3
Streptococcus intermedius	2	8	4

* Baktēriju celmi no dažādiem paraugiem (iekavās – paraugu numuri).

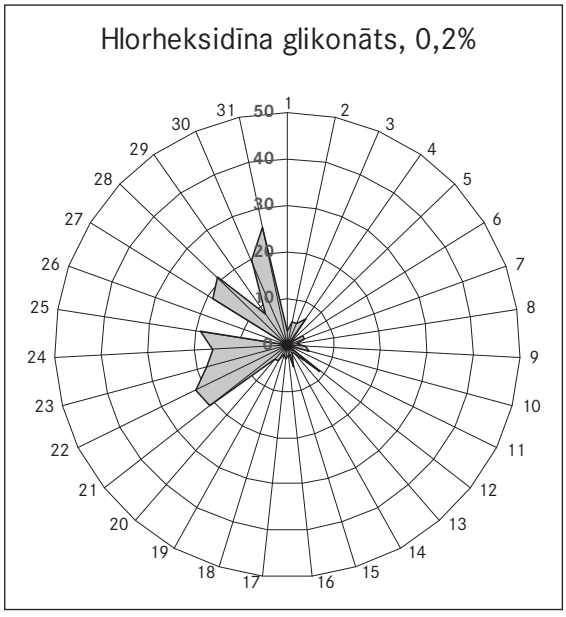
1. attēls. Mikroorganismu celmu jutība pret nātrija hipohlorīdu (1–31 – celmu numuri; 0–50 – inhibīcijas zonas rādiuss, mm).

The susceptibility of microorganisms to sodium hypochlorite (1–31 – number of strain; 0–50 – radii of zones of bacterial inhibition, mm).



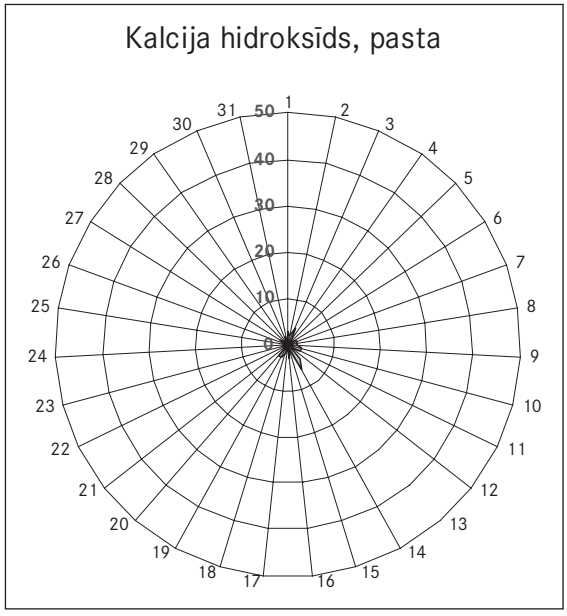
2. attēls. Mikroorganismu celmu jutība pret hlorheksidīnu (1–31 – celmu numuri; 0–50 – inhibīcijas zonas rādiuss, mm).

The susceptibility of microorganisms to chorhexidine gluconate (1–31 – number of strain; 0–50 – radii of zones of bacterial inhibition, mm).



3. attēls. Mikroorganismu celmu jutība pret kalcija hidroksīdu (1–31 – celmu numuri; 0–50 – inhibīcijas zonas rādiuss, mm).

The susceptibility of microorganisms to calcium hydroxide (1–31 – number of strain; 0–50 – radii of zones of bacterial inhibition, mm).



Nātrija hipohlorīdam laba inhibēšanas iedarbība bija uz *Actinomyces, Arcanobacterium* baktēriju ģintīm, *Prevotella disiens, Propionibacterium avidum, Bacteroides caccae, Lactococcus garvieae, Streptococcus saccharolyticus, Peptostreptococcus anaerobius* sugām.

Hlorheksidīna glikonāta šķīdums visizteiktāk inhibēja tādas baktēriju ģintis kā *Actinomyces, Arcanobacterium* un *Campylobacter gracilis, Fusobacterium nucleatum, Prevotella disiens, Propionibacterium avidum* sugas.

Kalcija hidroksīda pasta radīja vismazāko inhibējošo iedarbību, lielākā daļa baktēriju turpināja augt. Tā nedaudz iedarbojās tikai uz *Corynebacterium aquaticum, Streptococcus intermedius* un *Lactococcus garvieae* sugām.

No pārārstējamiem sakņu kanāliem izolēto mikroorganismu sugu dažādiem celmiem bija atšķirīga jutība uz antibakteriālajiem līdzekļiem. Baktēriju sugu *Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Actinomyces naeslundii* celmi tika ņemti no dažādiem paraugiem. No 16. parauga izdalītās *Escherichia coli* inhibēšanas zonas rādiusi bija lielāki nekā 4. parauga celmam. Līdzīga situācija bija baktērijas *Enterobacter cloacae* inhibīcijas zonu rezultātos, no 2. parauga izdalītais celms bija jutīgāks pret nātrija hipohlorīdu nekā 17. parauga celms. No 13. parauga izdalītais *Actinomyces naeslundii* celms neuzrādīja nekādu jutību pret pārbaudītajām antibakteriālajām vielām.

Diskusija

Pētījumā izmantoto antibakteriālo līdzekļu iedarbības efektivitāte uz mikroorganismiem bija atšķirīga. Nātrija hipohlorīda un hlorheksidīna glikonāta šķīdumi efektīvāk inhibē mikroorganismus *in vitro* apstākļos nekā kalcija hidroksīda pasta. Līdzīgi rezultāti ir pētījumā, kur testēta antimikrobiālo līdzekļu efektivitāte pret primāru sakņu kanālu mikrofloru, kā arī tika konstatēts, ka visefektīvāk mikroorganismus inhibē paramonohlorkamparfenola šķīdums [*Barbosa*, 1997]. Kalcija hidroksīda pastas baktēriju inhibīcijas zonu rādītāji tiek skaidroti ar pastas zemo difūziju agarā vai agara spēju buferēt kalcija hidroksīda pH līmeni [*Siqueira*, 1996]. Sistemātiskā literatūras analīzē konstatēts, ka arī klīniskos pētījumos kalcija hidroksīda pastai ir ierobežota efektivitāte inficētos sakņu kanālos, jo daļā gadījumu

tiek atrasta kultivējama mikroflora pēc kalcija hidroksīda pastas starpseansu aplikācijas [*Waltimo*, 1999; *Estrela*, 2008; *Sathorn*, 2007].

Pētījumu dizaini sakņu kanālu līdzekļu darbības un antibakteriālās efektivitātes noteikšanai ir ļoti atšķirīgi, tiek izmantoti gan *in vitro* un *in vivo* apstākļi, gan dzīvnieku un cilvēku zobi, gan dažāda mikroflora. Pēdējos gados pētījumos antibakteriālo līdzekļu efektivitātes noteikšanai laboratorijas apstākļos modelē un izmanto mikroorganismu biofilmu. Konstatēts, ka nātrija hipohlorīda un hlorheksidīna glikonāta šķīdums 30 sekundēs nogalina 7 anaerobu sugu mikroorganismus biofilmas modelī [*Sena*, 2006].

Darbā tika izmantoti tikai no pārārstējamiem sakņu kanāliem izolēti mikroorganismi un konstatēts, ka *Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Actinomyces naeslundii* dažādiem celmiem bija atšķirīga jutība pret antibakteriālajiem līdzekļiem. Viens *A. naeslundii* celms neuzrādīja nekādu jutību pret pārbaudītajām antibakteriālajām vielām, bet šo atradni nevar vispārināt. *In vitro* pētījumos parasti tiek izmantots mazāks mikroorganismu sugu skaits, kas ne vienmēr ir iegūtas no sakņu kanāliem. Bieži tiek iekļauts *Enterococcus faecalis* un *Candida albicans*, bet nav pētīti vienas sugas dažādi celmi. Šajā darbā hlorheksidīna glikonāts radīja lielāku *E. faecalis* inhibīcijas zonu nekā pārējie līdzekļi. Līdzīga atradne ir Šveicē veiktā pētījumā – hlorheksidīna glikonāta šķīdums efektīvāk inhibē *E. faecalis* un *C. albicans* nekā NaOCl šķīdums [*Haenni*, 2003]. Gan eksperimentālos, gan klīniskos pētījumos pierādīts, ka kalcija hidroksīda pasta nav efektīva *E. faecalis* eliminēšanā no sakņu kanāliem [*Orstavik*, 1990; *Chavez*, 2003].

Secinājumi

Nātrija hipohlorīda un hlorheksidīna glikonāta šķīdumam ir antibakteriāla darbība uz pārārstējamu sakņu kanālu mikrofloru. Kalcija hidroksīdam ir vāja antibakteriāla darbība *in vitro* apstākļos. Pārārstējamu sakņu kanālu mikrofloras dažādiem celmiem var būt atšķirīga jutība pret kanālu skalojamiem līdzekļiem un kalcija hidroksīdu.

The Antimicrobial Efficacy of Irrigants and Calcium Hydroxide on Persistent Endodontic Microorganisms

Abstract

The aim of the study is to detect the antimicrobial efficacy of sodium hypochlorite, chlorhexidine gluconate and calcium hydroxide on microorganisms isolated from endodontic retreatment cases.

Material and methods. 33 patients in need of non-surgical endodontic retreatment were selected for collection of microbiological samples. The agar diffusion test was used to evaluate the susceptibility of microorganisms to sodium hypochlorite (2.0%), chlorhexidine gluconate (0.2%) and calcium hydroxide.

Results. Sodium hypochlorite created the largest zones of bacterial inhibition (0–42 mm; mean 17.9 ± 14.4 mm), chlorhexidine gluconate created zones of 0–26 mm (mean 8.5 ± 8.0 mm), calcium hydroxide – 0–6 mm (mean 1.8 ± 1.4 mm). There was a statistically significant difference in antimicrobial efficacy of substances tested (ANOVA, $p < 0.05$). Different strains of *Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Actinomyces naeslundii* showed different zones of inhibition. One isolate of *Actinomyces naeslundii* was completely resistant to antibacterial substances.

Conclusions. Sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate present good antimicrobial efficacy on microorganisms isolated from endodontic retreatment cases. Calcium hydroxide has a weak antimicrobial effect *in vitro*. Different strains of persistent endodontic microflora may have a different susceptibility to root canal irrigants and calcium hydroxide.

Keywords: endodontic retreatment, microflora, sodium hypochlorite, chlorhexidine gluconate, calcium hydroxide.

Literatūra

1. Barbosa C. A. M., Goncalves R. B., Siqueira J. F., Uzeda M. Evaluation of the antibacterial activities of calcium hydroxide, chorhexidine, and camporated paramonochorophenol as intracanal medicament. A clinical and laboratory study // J End, 1997; 23: 297–300.
2. Bystrom A., Sundquist G. Bacteriologic evaluation of the efficacy of mechanical root canal instrumentation in endodontic therapy // Scand J Dent Res, 1981; 89: 321–328.
3. Chavez De Paz L. E., Dahlen G., Molander A., et al. Bacteria recovered from teeth with apical periodontitis after antimicrobial endodontic treatment // Int Endod J, 2003; 36: 500–508.
4. Eriksen H. M. Epidemiology of apical periodontitis // Essential endodontology: prevention and treatment of apical periodontitis / Ørstavik D., Pitt-Ford T. R. – 2nd ed. – Oxford, Blackwell, 2007. – Pp. 256–268.
5. Estrela C., Bammann L. L., Pimenta F. C., Pecora J. D. Control of microorganisms *in vitro* by calcium hydroxide pastes // Int Endod J, 2001; 34: 341–345.
6. Estrela C., Estrela R. A., Barbin E. L., et al. Mechanism of action of sodium hypochlorite // Braz Dent J, 2002; 13: 113–117.
7. Estrela C., Decurcio D. A., Alencar G. H. D., et al. Efficacy of calcium hydroxide dressing in endodontics infection treatment: a systematic review // Rev Odonto Ciênc, 2008; 23: 82–86.
8. Gomes B. P., Souza S. F. C., Ferraz C. C. R., et al. Effectiveness of 2% chlorhexidine gel and calcium hydroxide against *Enterococcus faecalis* in bovine root dentine *in vitro* // Int Endod J, 2003; 36: 604–609.
9. Gordon T. M., Ranly T. M., Boyan B. D. The effects of calcium hydroxide on bovine dental pulp tissue: variations in pH and calcium concentration // J Endod, 1985; 33: 126–131.
10. Haenni S. P., Schmidlin R., Mueller B., et al. Chemical and antimicrobial properties of calcium hydroxide mixed with irrigating solutions // Int Endod J, 2003; 36: 100–105.
11. Hancock H. H., Sigurdsson A., Trope M., et al. Bacteria isolated after unsuccessful endodontic treatment in a North American population // Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, 2001; 91: 579–586.
12. Molander A., Reit C., Dahlen G., Kvist T. Microbiological status of root filled teeth with apical periodontitis // Int Endod J, 1998; 31: 1–7.
13. Pashley E. L., Birdsong N. L., Bowman K., Pashley D. K. Cytotoxic effect of sodium hypohlorite on vital tissue // J Endod, 1985; 11: 525–528.
14. Peciuliene V., Balciuniene I., Eriksen H. M., Haapasalo M. Isolation of *Enterococcus faecalis* in previously root filled canals in Lithuanian population // Int Endod J, 2000; 26: 593–595.
15. Peters O. A., Laib A., Gohring T. N., Barbakow N. Changes in root canal geometry after preparation assessed by high resolution computed tomography // J Endod, 2001; 27: 1–6.
16. Pinheiro E. T., Gomes B. P., Ferraz C. C. R., et al. Microorganisms from canals of root filled teeth with periapical lesions // Int Endod J, 2003; 36: 1–11.
17. Safavi K. E., Spanberg L. S., Langeland K. Root canal dentinal tubule desinfection // J Endod, 1990; 16: 210–217.
18. Sathorn C., Parashos P., Messer H. Antibacterial efficacy of calcium hydroxide intracanal dressing: a systematic review and meta-analysis // Int Endod J, 2007; 40: 2–10.
19. Sena N. T., Gomes M., Vianna E., et al. *In vitro* antimicrobial activity of sodium hypochlorite and chlorhexidine against selected single-species biofilms // Int Endod J, 2006; 39: 878–885.
20. Siren E. K., Haapasalo M. P. P., Ranta K., et al. Microbial findings and clinical treatment procedures in endodontic cases selected for microbiological investigation // Int Endod J, 1997; 30: 91–95.
21. Siqueira J. F., Goncalves R. B. Antibacterial activities of root canal sealers against selected anaerobic bacteria // J Endod, 1996; 22: 79–80.
22. Sjogren U., Figdor D., Spangberg L., Sundqvist G. The antimicrobial effect of calcium hydroxide as a short-term intracanal dressing // Int Endod J, 1991; 24: 119–125.
23. Stuart K. G., Miller C. H., Brown C. F., Newton C. W. The comparative antimicrobial effect of calcium hydroxide // Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, 1992; 72: 101–104.
24. Sundqvist G., Figdor D., Persson S., Sjogren V. Microbiological analysis of teeth with failed endodontic treatment and the outcome of conservative re-treatment // Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, 1998; 85: 86–93.
25. Tronstad L., Andreasen J. O., Hasselgren G., et al. pH changes in dental tissues after root canal filling with calcium hydroxide // J Endod, 1981; 7: 17–21.
26. Ørstavik D., Haapasalo M. P. P. Disinfection by endodontics irrigants and dressings of experimentally infected dentinal tubules // Endodontics Dental Traumatology, 1990; 6: 142–149.
27. Waltimo T. M. T. *In vitro* susceptibility of *Candida albicans* to four disinfectants and their combinations // Int Endod J, 1999; 32: 421–429.

Mutes veselības stāvokļa izvērtējums Latvijas iedzīvotājiem pēc 60 gadu vecuma

Ingrīda Krasta, Aldis Vidžis [1]***, Anda Brinkmane, Kristīne Broka*** [2]

Rīgas Stradiņa universitāte, Terapeitiskās stomatoloģijas katedra, Latvija
[1] *Rīgas Stradiņa universitāte, Zobu protezēšanas katedra, Latvija*
[2] *Veselības centrs 4, Latvija*

Kopsavilkums

Valsts "Veselības aprūpes finansēšanas noteikumi" nenosaka bezmaksas zobārstniecības aprūpi sociālās aprūpes centros (SAC). Līdz ar to rodas nepieciešamība izvērtēt mutes veselības stāvokli SAC klientiem salīdzinoši ar atbilstošās vecuma grupas Latvijas iedzīvotājiem pēc 60 gadu vecuma. Pētījuma mērķis ir 1) izvērtēt mutes dobuma veselības rādītājus Latvijas iedzīvotāju grupai pēc 60 gadu vecuma; 2) izvērtēt mutes dobuma veselības rādītājus atbilstošās vecuma grupas SAC klientiem Zemgales, Kurzemes novadā un veikt salīdzinošu stomatoloģiskā statusa rādītāju izvērtējumu ar mutes veselību Latvijas iedzīvotājiem pēc 60 gadu vecuma. Pētījums ir veikts laika posmā no 2007. gada novembra līdz 2010. gada februārim.

Pēc brīvas izvēles principa tika apsekoti 465 pacienti, no tiem 116 (24,9%) klīnikā "Sandent" (Rīga), 137 (29,5%) Zemgales sociālās aprūpes centros (ZSAC) un 212 (45,6%) Kurzemes sociālās aprūpes centros (KSAC). Kontroles grupas pacientu kariesa intensitātes rādītāja (KPEz) indeksa vidējais lielums bija 25,0 vīriešiem un 25,9 sievietēm. Zemgales SAC klientu KPEz indeksa vidējais lielums bija 25,5 vīriešiem un 27,5 sievietēm. Kurzemes SAC klientu KPEz indeksa vidējais lielums bija 28,3 vīriešiem un 29,2 sievietēm. Kontroles grupas pacientiem mutes dobuma gļotādas pārmaiņas un slimības konstatētas 42,9% vīriešu un 41,9% sieviešu, ZSAC klientiem – 77,3% vīriešu un 90,1% sieviešu un KSAC klientiem – 41,9% vīriešu un 50,7% sieviešu. Nepieciešamība izgatavot jaunas zobu protēzes Zemgales SAC klientiem bija konstatēta 98,4% gadījumu, Kurzemes SAC klientiem – 97,6% gadījumu un 60,9% kontroles grupas pacientu.

Latvijas iedzīvotājiem pēc 60 gadu vecuma mutes veselības stāvoklis ir labāks par Zemgales un Kurzemes novadu SAC klientu mutes veselības stāvokli. Zemgales un Kurzemes novadu SAC klientu mutes veselības stāvoklis ir neapmierinošs ar patoloģiskām pārmaiņām zobu-žokļu sistēmā un neapmierinošu mutes dobuma higiēnu. Nepieciešama mutes dobuma veselības koncepcijas izstrāde Latvijas SAC klientiem.

Atslēgvārdi: mutes veselība, kariesa intensitāte, mutes dobuma gļotādas pārmaiņas.

Ievads

Visā pasaulē palielinās cilvēka mūža ilgums un līdz ar to – arī gados vecu cilvēku proporcija populācijā. Šādas demogrāfiskas situācijas dēļ aktuāli kļūst pētījumi geriontoloģiskajā zobārstniecībā [*Petersen*, 2003; *Douglass*, 2000]. Cilvēkiem novecošanās procesā ir raksturīgas vairākas mutes veselības pārmaiņas: zobu zaudējums, ļaundabīgi mutes veidojumi, zobu kariess (īpaši sekundārs), sakņu kariess, periodonta

slimības un vispārējo slimību izpausmes mutē [*Rubinstein*, 2005]. Daudzi medikamenti, kuri tiek parakstīti hronisku slimību ārstēšanai, izraisa dažādas mutes gļotādas pārmaiņas, kserostomiju, alerģiskas reakcijas, asiņošanas traucējumus un lihenoīdas reakcijas [*Ettinger*, 2007]. Latvijā 1992. gadā lielākā daļa zobārstniecības tika izslēgta no valsts apmaksāto veselības pakalpojumu saraksta. Valsts "Veselības aprūpes finansēšanas noteikumi" nenosaka bezmaksas zobārstniecības aprūpi sociālās aprūpes centros (SAC). Līdz ar to rodas nepieciešamība novērtēt mutes veselības stāvokli SAC klientiem pēc 60 gadu vecuma un veikt salīdzinošu izvērtējumu ar atbilstošās Latvijas iedzīvotāju vecuma grupas rādītājiem.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis: 1) izvērtēt mutes veselības rādītājus Latvijas iedzīvotāju grupai pēc 60 gadu vecuma; 2) izvērtēt mutes veselības rādītājus atbilstošās vecuma grupas SAC klientiem Zemgales, Kurzemes novadā un veikt salīdzinošu stomatoloģiskā statusa rādītāju izvērtējumu ar mutes veselību Latvijas iedzīvotājiem pēc 60 gadu vecuma.

Materiāls un metodes

Pētījums veikts laika posmā no 2007. gada novembra līdz 2010. gada februārim. Pēc brīvas izvēles principa tika apsekoti 465 pacienti, no tiem 116 (24,9%) – klīnikā "Sandent" (Rīga), 137 (29,5%) – Zemgales sociālās aprūpes centros (ZSAC) un 212 (45,6%) – Kurzemes sociālās aprūpes centros (KSAC). Pētījuma rezultāti tika analizēti trijās grupās, atsevišķi izdalot Latvijas iedzīvotājus pēc 60 gadu vecuma, kuri ārstējušies klīnikā "Sandent" (kontroles grupa), Zemgales SAC klientus (otrā grupa) un Kurzemes SAC klientus (trešā grupa). Klīnikas "Sandent" izvēle saistīta ar to, ka apsekoto 116 pacientu dzīvesvietas ietver visus Latvijas reģionus. Pētījumus veica pēc vienotām klīniskām prasībām strādājoši zobārsti, izmantojot zobārstniecības instrumentāriju. Kariesa intensitāte izvērtēta ar indeksu KPEz (Kz – kariozs, Pz – plombēts, Ez – ekstrahēts zobs). Izvērtēta mutes dobuma veselība, mutes dobuma gļotāda un tās redzamās pārmaiņas un protezēto Latvijas iedzīvotāju daudzums pēc 60 gadu vecuma. Pētījuma rezultātu izvērtēšanai lietota aprakstošā statistika. Iegūtie dati apstrādāti ar *Microsoft Excel* programmu.

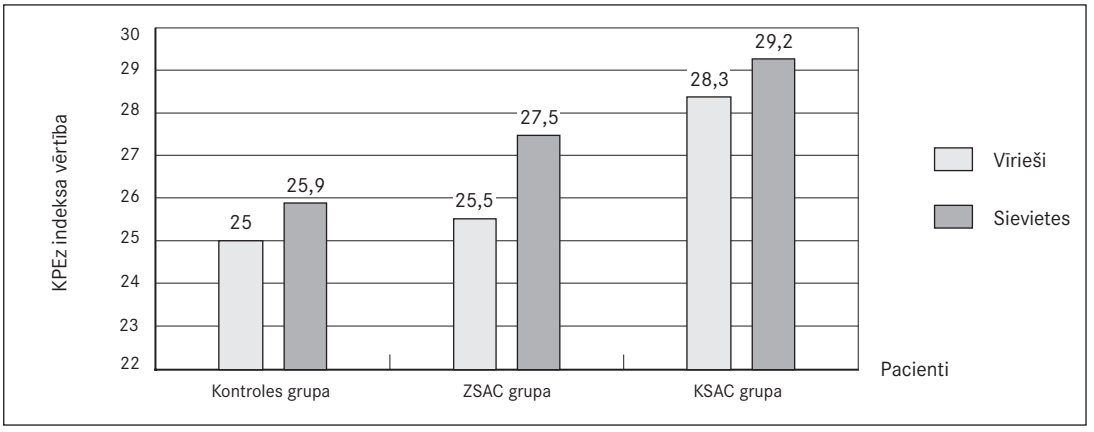
Rezultāti

Zobārstniecības klīniku apmeklējušo pacientu (kontroles grupas) kariesa intensitātes rādītāja (KPEz) vidējais lielums bija 25,0 ± 5,9 vīriešiem un 25,9 ± 5,5 sievietēm. ZSAC (otrās grupas) KPEz vidējais lielums bija 25,5 ± 7,7 vīriešiem un 27,5 ± 6,2 sievietēm. KSAC (trešās grupas) KPEz vidējais lielums bija 28,3 ± 5,1 vīriešiem un 29,2 ± 5,1 sievietēm (sk. 1. att.). KPEz indeksa lielumu statistiski ticamas atšķirības ir atklātas kontroles grupas pacientiem un KSAC klientiem ($p < 0,001$). Izvērtējot KPEz indeksa lielumu pēc dzimuma, statistiski ticamas atšķirības nav konstatētas nevienā pētījuma grupā (sk. 1. tab.).

Analizējot KPEz struktūru, konstatēts, ka kontroles grupas pacientiem kariozo zobu (Kz) skaits bija 4,4 ± 3,3 vīriešiem un 4,0 ± 3,1 sievietēm, otrās grupas pacientiem Kz skaits bija 6,2 ± 4,9 vīriešiem un 6,7 ± 4,6 sievietēm un trešās grupas pacientiem Kz skaits bija 7,6 ± 5,5 vīriešiem un 5,5 ± 4,3 sievietēm. KSAC pētījuma grupā Kz skaita rādītāji vīriešiem bija statistiski ticami lielāki nekā sievietēm ($p = 0,042$). Sociālās aprūpes centru klientu Kz skaita rādītāji bija salīdzinoši lielāki par kontroles grupas rādītājiem (ZSAC vīriešu grupā diference neizteikta – $p = 0,1$, sievietēm – $p = 0,008$, bet KSAC vīriešiem – $p = 0,004$, sievietēm – $p = 0,019$).

Izvērtējot plombēto zobu (Pz) skaita rādītājus, konstatēts, ka kontroles grupas pacientiem Pz skaits bija 10,3 ± 6,2 vīriešiem un 10,9 ± 5,5 sievietēm, otrās grupas pacientiem Pz skaits bija 4,6 ± 3,7 vīriešiem un 4,0 ± 2,7 sievietēm un trešās grupas pacientiem Pz skaits bija 2,4 ± 1,5 vīriešiem un 3,3 ± 2,8 sievietēm. Visās pacientu / klientu pētījuma grupās Pz skaits statistiski ticami neatšķirās pēc dzimumiem. Tā kā SAC nav nodrošināta bezmaksas zobārstniecība, kontroles grupas pacientiem Pz skaits bija statistiski ticami lielāks nekā SAC klientiem (ZSAC – $p < 0,001$ un KSAC – $p < 0,001$).

1. attēls. Kariesa intensitātes izvērtējums Latvijas iedzīvotājiem pēc 60 gadu vecuma.
Evaluation of caries incidence in Latvian residents over 60 years of age.



1. tabula. KPEz indeksa un tā struktūras izvērtējums.
Comparison of DMF-T index and its components.

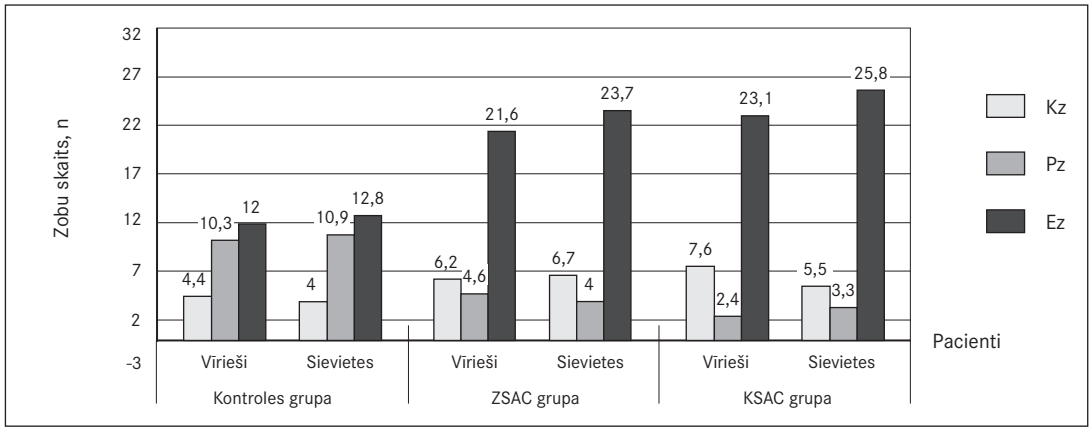
Grupa	Dzimums, statistiskie raksturlielumi	Kz	Pz	Ez	KPEz
Kontroles grupa	**Vīrieši** (n = 42)	4,4 ± 3,3[1]	10,3 ± 6,2	12,0 ± 7,9	25,0 ± 5,9
	Sievietes (n = 74)	4,0 ± 3,1	10,9 ± 5,5	12,8 ± 7,8	25,9 ± 5,5
	p vērtība[2]	0,494	0,603	0,598	0,417
ZSAC grupa	**Vīrieši** (n = 66)	6,2 ± 4,9	4,6 ± 3,7	21,6 ± 10,1	25,5 ± 7,7
	p vērtība[3]	0,1	< 0,001	< 0,001	0,172
	Sievietes (n = 71)	6,7 ± 4,6	4,0 ± 2,7	23,7 ± 10,0	27,5 ± 6,2
	p vērtība[2]	0,673	0,583	0,230	0,098
	p vērtība[3]	0,008	< 0,001	< 0,001	0,110
KSAC grupa	**Vīrieši** (n = 62)	7,6 ± 5,5	2,4 ± 1,5	23,1 ± 8,5	28,3 ± 5,1
	p vērtība[3]	0,004	< 0,001	< 0,001	0,003
	Sievietes (n = 150)	5,5 ± 4,3	3,3 ± 2,8	25,8 ± 8,1	29,2 ± 5,1
	p vērtība[2]	0,042	0,245	0,03	0,229
	p vērtība[3]	0,019	< 0,001	< 0,001	< 0,001

[1] – uzrādīta vidējā vērtība ± standarta novirze / mean value ± standard deviation.
[2] – salīdzināti dzimumi grupās, lietots t-tests divām neatkarīgām izlasēm / comparison of both gender groups, there is used T test for two independent selections.
[3] – salīdzinātas ZSAC un KSAC grupas ar kontroles grupu pa dzimumiem, lietots t-tests divām neatkarīgām izlasēm / comparison of ZSAC and KSAC groups with control group by gender, there is used T test for two independent selections.

Ekstrahēto zobu skaits (Ez) kontroles grupas pacientiem bija 12,0 ± 7,9 vīriešiem un 12,8 ± 7,8 sievietēm, otrās grupas pacientiem Ez bija 21,6 ± 10,1 vīriešiem un 23,7 ± 10,0 sievietēm, bet trešās grupas pacientiem Ez bija 23,1 ± 8,5 vīriešiem un 25,8 ± 8,1 sievietēm. KSAC klientu grupā sievietēm bija konstatēts statistiski ticami lielāks Ez skaits nekā vīriešiem (p = 0,03), bet kontroles un ZSAC grupā nav atklātas statistiski ticamas zaudēto zobu skaita atšķirības.

Analizējot KPEz struktūras rādītājus (sk. 2. att.), tika konstatēts, ka SAC klientiem Kz skaits bija statistiski ticami lielāks nekā kontroles grupas pacientiem, savukārt Pz skaits SAC klientiem bija statistiski ticami mazāks nekā klīnikas pacientiem (kontroles grupa). SAC klientiem konstatēja statistiski ticami lielāku Ez skaitu nekā klīnikas pacientiem – aptuveni divas reizes vairāk nekā kontroles grupai (ZSAC un KSAC abās dzimuma grupās p < 0,001).

2. attēls. Kariozo, plombēto un ekstrahēto zobu skaits Latvijas iedzīvotāju grupā pēc 60 gadu vecuma.
Number of decayed, filled and missing teeth in Latvian residents over 60 years of age.



Kontroles grupā mutes gļotādas pārmaiņas un slimības konstatētas 42,9% vīriešu un 41,9% sieviešu. Prevalē aplikta mēle (21%), vēnu varikoze (10%), atrofiska mutes gļotāda (8%), fibropapillomas (4%), arī rievaina mēle, angulārs heilīts, protēžu stomatīts un *lichen planus*. ZSAC klientiem mutes gļotādas pārmaiņas un slimības konstatētas 77,3% vīriešu un 90,1% sieviešu. Prevalē aplikta mēle (62%), atrofiska mutes gļotāda (34%), aktīnisks heilīts (22%), rievaina mēle (16%), hemangiomas (14%), vēnu varikoze (8%). KSAC klientiem mutes gļotādas pārmaiņas un slimības konstatētas 41,9% vīriešu un 50,7% sieviešu. Prevalē aplikta mēle (26%), hiperemēta mutes gļotāda (24%), atrofiska mutes gļotāda (14%), protēžu stomatīts (12%), vēnu varikoze (12%), hemangiomas (12%), fibropapillomas (10%), angulārs heilīts (8%) (sk. 2. tab. un 3. att.). Izvērtējot lielumus pētāmajās grupās, statistiski ticamas atšķirības ir atklātas kontroles grupas pacientiem un ZSAC klientiem ($p < 0,001$).

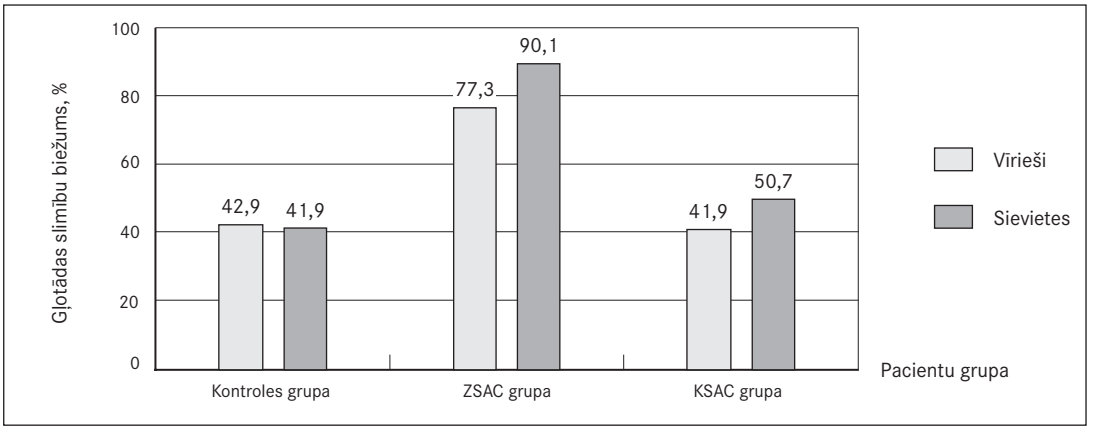
ZSAC un KSAC klientiem bija atklāts statistiski ticami lielāks zaudēto zobu skaits nekā kontroles grupas pacientiem vecuma grupā pēc 60 gadiem (sk. 1. tab.). Zobu protezēšanas nepieciešamība ZSAC klientiem bija konstatēta 98,4% gadījumu, bet KSAC klientiem jaunas zobu protēzes bija nepieciešamas 97,6% gadījumu. Savukārt kontroles grupas pacientiem izgatavot jaunas zobu protēzes bija nepieciešams 60,9% gadījumu.

2. tabula. Mutes dobuma gļotādas pārmaiņu izvērtējums Latvijas iedzīvotājiem pēc 60 gadu vecuma.
Evaluation of incidence of oral mucosal lesions in Latvian residents over 60 years of age.

Gļotādas slimības	Kontrole	ZSAC	p^1	KSAC	p^1
Vīrieši					
Vidējā vērtība (%)	42,9	77,3	< 0,001	41,9	0,926
95% ticamības intervāls (%)	29,1–57,8	65,8–87,7		30,5–54,3	
Sievietes					
Vidējā vērtība (%)	41,9	90,1	< 0,001	50,7	0,216
95% ticamības intervāls (%)	31,3–53,3	81,0–95,1		42,7–58,6	
p^2	0,919	0,040		0,247	

p^1 – salīdzinājums ar kontroles grupu / comparison with control group.
p^2 – dzimumu atšķirības / gender diferences.

3. attēls. Mutes dobuma gļotādas slimību biežums Latvijas iedzīvotājiem pēc 60 gadu vecuma.
Incidence of oral mucosal lesions in Latvian residents over 60 years of age.



Diskusija

Mutes un zobu veselības stāvoklis vecu cilvēku aprūpes centros dzīvojošajiem cilvēkiem ievērojami atšķiras no tādas pašas vecuma grupas cilvēku mutes veselības stāvokļa Latvijā. Mutes veselības stāvokli raksturojošo lielumu diference Latvijas iedzīvotājiem, kuri sasnieguši 60 gadu vecumu, saistīta ar stomatoloģiskās aprūpes likvidēšanu Latvijas sociālās aprūpes centros. Apsekotie klīnikas "Sandent" klienti (kontroles grupa) ietver dažādus Latvijas reģionus, tādējādi varētu objektīvi izvērtēt mutes veselības stāvokli attiecīgajā vecuma grupā, bet jārēķinās, ka pētījumā iekļaut visus attiecīgās vecuma grupas sociālos slāņus ir sarežģīti. Ekonomiskajā situācijā, kad valstī ir liels bezdarba līmenis un daudz maznodrošinātu cilvēku, zobārstniecības pakalpojumu saņemšana finansiālu apsvērumu dēļ kļūst problemātiska. Līdz ar to tika izvērtēti mutes veselības rādītāji klīnikas pacientiem, kuri regulāri (vismaz reizi gadā) apmeklē zobārstu, ar SAC klientu mutes veselības stāvokli, kuriem bezmaksas stomatoloģiskā aprūpe Latvijā likvidēta 1992. gadā.

Latvijas iedzīvotājiem pēc 60 gadu vecuma vidējais KPEz indeksa rādītājs 1993. gadā bija 24,92 [Care, 1999; Urtāne, 1996], bet 2005. gada pētījumā tas bija 24,84 [Care, 2007]. Šie rādītāji ir tikai nedaudz zemāki par mūsu pētījuma kontroles grupas rādītājiem. Mūsu pētījumā KPEz indekss kontroles grupai bija 25,0 vīriešiem un 25,9 – sievietēm. Pētījumā tika izvērtēti 349 SAC klienti. Kurzemes un Zemgales SAC klientu pētījuma grupām KPEz indeksa rādītāji (ZSAC klientiem KPEz skaits vīriešiem bija 25,5 un sievietēm – 27,5, bet KSAC klientiem tas bija 28,3 vīriešiem un 29,2 – sievietēm) ievērojami atšķīrās no kontroles grupas pacientu KPEz indeksa rādītājiem (KPEz vīriešiem – 25,0 un sievietēm – 25,9) vecuma grupā pēc 60 gadiem. Vislielākās atšķirības kontroles un SAC pētījuma grupām konstatēja plombēto un ekstrahēto zobu skaitā. Kontroles grupai bija 10,3 Pz vīriešiem un 10,9 – sievietēm, kas ir 2–3 reizes augstāks (labāks) nekā SAC klientu grupās: ZSAC klientiem bija 4,6 Pz vīriešiem un 4,0 – sievietēm, bet KSAC klientiem bija 2,4 Pz vīriešiem un 3,3 – sievietēm. Ez skaits SAC klientiem bija vismaz divas reizes lielāks nekā kontroles grupas pacientiem (Ez rādītājs ZSAC klientiem bija 21,6 vīriešiem un 23,7 sievietēm, KSAC klientiem – 23,1 vīriešiem un 25,8 sievietēm, bet kontroles grupas pacientiem – 12,0 vīriešiem un 12,8 sievietēm).

Latvijas iedzīvotājiem jaunas zobu protēzes vajadzīgas 60,4% gadījumu [Soboļeva, 2003]. Zobu protezēšanas nepieciešamība ZSAC klientiem bija konstatēta 98,4% gadījumu, bet KSAC centru klientiem jaunas zobu protēzes bija nepieciešamas 97,6% gadījumu. Savukārt 60,9% kontroles grupas pacientu bija nepieciešams izgatavot jaunas zobu protēzes.

Pasaulē mutes veselības stāvoklis veciem cilvēkiem, kuri dzīvo SAC, ir dažāds, un tas ir atkarīgs no valstu sociāli ekonomiskā stāvokļa. Pēc Pasaules Veselības organizācijas veiktajiem pētījumiem konstatēts, ka attīstītajās valstīs KPEz indekss veciem cilvēkiem vidēji ir 22–32 [*Petersen*, 2005]. KPEz rādītāji:

ASV – 21,9 [*Vargas*, 2003], Kanādā – 24,86 [*Arpin*, 2008], Austrālijā – 24,7 [*Stubbs*, 2002], Turcijā – 29,3 [*Unlüer*, 2007], Brazīlijā – 30,2 [*Rihs*, 2009], Fidži salās – 23 [*Comfort*, 2004], Krievijā – 24,61 [*Безруков*, 2004]. Eiropas valstīs šis rādītājs ir līdzīgs: Vācijā – 22,0 [*Schiffner*, 2009], Dānijā – 16,7 [*Krustrup*, 2007], Horvātijā – 27 [*Simunković*, 2005], Spānijā – 21,8 [*Spanish Geriatric Oral Health Research Group*, 2001], Lietuvā – 25,63 [*Zubiene*, 2009]. Mūsu pētījumā iegūtajiem rezultātiem līdzīgi sliktus KPEz indeksa rādītājus novēroja Izraēlā slimnīcā dzīvojošu hronisku psihiatrisko pacientu vidū [*Ramon*, 2003]. KPEz indekss šiem cilvēkiem bija 26,74, zaudēto zobu komponente sastādīja 72%, kariozo zobu komponente – 2,3% un plombēto zobu komponente – 5%. Pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem šāds KPEz indeksa rādītājs ir augsts [*Ramon*, 2003].

Pētījumu rezultāti par Latvijas atbilstošās vecuma grupas iedzīvotāju mutes gļotādas stāvokli nav atrasti. Mutes dobuma gļotādas pārmaiņām pasaules valstu populācijā ir izteikta diferences pakāpe: Vācijā – 19,55% [*Splieth*, 2007], Ungārijā – 10,14% [*Jahn*, 2007], Ķīnā – 12–26% [*Petersen*, 2005], Grieķijā – 47% [*Triantos*, 2005], Turcijā – 40,7% [*Dundar*, 2007], Čīlē – 53% [*Espinosa*, 2003], Taizemē – 83,6% [*Jainkittivong*, 2002]. Šajos pētījumos prevalē aplikta mēle, angulārs heilīts, kairinājuma hiperplāzijas un hiperēmijas, vēnu varikozes un protēžu stomatīts. Mūsu pētījumā mutes gļotādas pārmaiņas un slimības kontroles grupā un KSAC grupās bija līdzīgas: 42,9% vīriešu un 41,9% sieviešu kontroles grupā un 41,9% vīriešu un 50,7% sieviešu KSAC grupā. Toties ZSAC grupā tās bija atklātas daudz biežāk – 77,3% vīriešu un 90,1% sieviešu. Arī mūsu pētījumā prevalēja aplikta mēle, atrofiska mutes un mēles gļotāda, vēnu varikoze un angulārs heilīts.

Secinājumi

1. Latvijas iedzīvotājiem pēc 60 gadu vecuma mutes dobuma veselības stāvoklis ir salīdzinoši sliktāks nekā attīstītajās Eiropas un pasaules valstīs.
2. Latvijas iedzīvotājiem pēc 60 gadu vecuma mutes dobuma veselības stāvoklis ir labāks par Zemgales un Kurzemes novadu SAC klientu mutes dobuma veselības stāvokli. Visās pētījuma grupās rezultātu diference pēc dzimuma nav novērota.
3. Izvērtēto Zemgales un Kurzemes novadu SAC klientu mutes dobuma veselības stāvoklis ir neapmierinošs ar patoloģiskām pārmaiņām zobu-žokļu sistēmā.
4. Nepieciešama mutes dobuma veselības koncepcijas izstrāde Latvijas SAC klientiem.

Evaluation of Oral Health Status of Latvian Residents Over 60 Years of Age

Abstract

The national health care financing rules do not provide free dental care in social care centres (SCC). Consequently, the need arises to evaluate and compare the oral health of residents of social care centres with the rest of Latvian population over 60 years of age.

Aim of the study: 1) to evaluate oral health indicators in Latvian population over 60 years of age, 2) to evaluate oral health indicators of residents of social care centres in Kurzeme and Zemgale.

Material and methods. 456 volunteer patients were examined: 116 patients in a dental clinic, 137 residents of social care centers in Zemgale and 212 residents of social care centres in Kurzeme. Caries incidence was assessed with DMF-T index (D – decayed, M – missing, F – filling).

Results. The mean value of DMF-T index in control group was 25.0 for men and 25.9 for women, for residents of social care centres of Zemgale it was 25.5 for men and 27.5 for women, for residents of social care centres of Kurzeme it was 28.3 for men and 29.2 for women. Oral mucosal lesions were found in 42.9% men and 41.9% women in control group, 77.3% men and 90.1% women in residents of Zemgale SCC and 41.9% men and 50.7% women in residents of Kurzeme SCC. The need to make new dentures was

found in 98.4% cases of residents of social care centres in Zemgale, in 97.6% cases of residents of social care centres of Kurzeme and in 60.9% cases in control group.

Conclusions. Oral health status of the examined residents in Zemgale and Kurzeme social care centres is unsatisfactory with pathological changes in dental-jaw system and with unsatisfactory oral hygiene. Residents of social care centres did not recieve dental prosthetical treatment, only a little part of residents has ten to twenty years old dentures, which are not clinicaly acceptable now.

Literatūra

1. Arpin S., Brodeur J. M., Corbeil P. Dental caries, problems perceived and use of services among institutionalized elderly in 3 regions of Quebec, Canada // J Can Dent Assoc, 2008; 74(9): 807–807d.
2. Безруков В. М., Алимский А. В., Апресян Г. Н., Рабинович И. М. Состояние и нуждаемость в оказании различных видов стоматологической помощи лицам пожилого и старческого возраста // Итоговая коллегия Министерства здравоохранения России, Выставка "Медицина – достижения и перспективы" 22–23 марта 2004 года, Москва.
3. Care R., Ārne G. Kariesa intensitāte Latvijā 2005. gadā pieaugušajiem iedzīvotājiem 35–44 un 65–74 gadu vecuma grupās // Rīgas Stradiņa universitāte. Zinātniskie raksti. – Rīga: RSU, 2007. – 340.–344. lpp.
4. Care R., Urtāne I. Kariesa epidemioloģija Latvijā no 1990. līdz 1998. gadam // Latvijas Medicīnas akadēmija / Rīgas Stradiņa universitāte. Zinātniskie raksti. – Rīga: AML/RSU, 1999. – 197.–201. lpp.
5. Comfort A. O., King T., Moveni M., Tuisuva J. Dental health of Fiji institutionalized elderly // Pac Health Dialog. 2004; 11(1): 38–43.
6. Douglass C. W., Sheets C. G. Patient's expectations for oral health care in the 21st century // J Am Dent Assoc, 2000; 131(1): 3s–7s.
7. Dundar N., Kal B. I. Oral mucosal conditions and risk factors among elderly in a Turkish School of Dentistry // Gerontology, 2007; 53(3): 165–172.
8. Espinosa I., Rojas R., Aranda W., Gamonal J. Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile // Oral Pathol Med J, 2003; 32(10): 571–575.
9. Ettinger R. L. Oral health and the aging population // J Am Dent Assoc, 2007; 138(1): 5s–6s.
10. Jainkittivong A., Aneksuk V., Langlais R. P. Oral mucosal conditions in elderly dental patients // Oral Disoders, 2002; 8(4): 218–223.
11. Jahn M., Schmidt J., Fejerdy L., et al. The prevalence of oral mucosal lesions in Hungary // Fogorvosi Szemle, 2007; 100(2): 59–63.
12. Krustrup U., Petersen P. E. Dental caries prevalence among adults in Denmark – the impact of socio-demographic factors and use of oral health services // Community Dental Health, 2007; 24(4): 225–232.
13. Petersen P. E. Continuous improvement of oral health in the 21st century – the approach of the WHO Global Oral Health Programme, The Word Oral Health Report 2003.
14. Petersen P. E., Yamamoto T. Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme // Community Dent Oral Epidemiol, 2005; 33(2): 81–92.
15. Ramon T., Grinshpoon A., Zusman S. P., Weizman A. Oral health and treatment needs of institutionalized chronic psychiatric patients in Izrael // European Psychiatry, 2003; 18(3): 101–105.
16. Rihs L. B., da Silva D. D., de Sousa Mda L. Dental caries in an elderly population in Brazil // Journal of Applied Oral Science, 2009; 17(1): 8–12.
17. Rubinstein H. G. Access to oral health care for elders: mere words or action? // J Dent Educ, 2005; 69(9): 1051–1057.
18. Schiffner U., Hoffmann T., Kerschbaum T., Micheelis W. Oral health in German children, adolescents, adults and senior citizens in 2005 // Community Dental Health, 2009; 26(1): 18–22.
19. Simunković S. K., Boras V. V., Pandurić J., Zilić I. A. Oral health among institutionalised elderly in Zagreb, Croatia // Gerontology, 2005; 22(4): 238–241.
20. Soboļeva U., Urtāne I. Protezēšanas nepieciešamības izvērtējums Latvijas populācijā / RSU Zinātniskie raksti. – Rīga, 2003. – 357.–362. lpp.
21. Spanish Geriatric Oral Health Research Group. Oral health issues of Spanish adults aged 65 and over // Int Dent J, 2001; 51(3): 228–234.

22. Splieth C., Sümnig W., Bessel F., et al. Prevalence of oral mucosal lesions in a representive population // Quintessence Int, 2007; 38(1): 23–29.
23. Stubbs C., Riordan P. J. Dental screening of older adults living in residential aged care facilities in Perth // Aust Dent J, 2002; 47(4): 321–326.
24. Triantos D. Intra-oral findings and general health conditions among institutionalized and non-institutionalized elderly in Greece // Oral Pathol Med, 2005; 34(10): 577–582.
25. Unlüer S., Gökalp S., Doğan B. G. Oral health status of the elderly in a residential home in Turkey // Gerodontology, 2007; 24(1): 22–29.
26. Urtāne I., Care R., Petersen P. E. Pasaules Veselības organizācijas starptautiskās sadarbības pētījums Latvijā 1993. g. (ICS-II ziņojums 1996), Rīga, 1996. – 175. lpp.
27. Vargas C. M., Yellowitz J. A., Hayes K. L. Oral health status of older rural adults in the United States // J Am Dent Assoc, 2003; 134(4): 479–486.
28. Zubiene J., Milciuviene S., Klumbiene J. Evaluation of dental care and the prevalence of tooth decay among middle-aged and elderly population of Kaunas city // Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal, 2009; 11(2): 42–47.

Kaulu minerālblīvuma analīze sievietēm ar bezzobu žokļiem

Anda Slaidiņa, Una Soboļeva, Ilze Daukste [1], Agnis Zvaigzne [2,3], Aivars Lejnieks [3,4]

Rīgas Stradiņa universitāte, Zobu protezēšanas katedra, Latvija
[1] Rīgas 2. slimnīca, Latvija
[2] Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Internās medicīnas klīnika, Latvija
[3] Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšķīgo slimību katedra, Latvija
[4] Rīgas Austrumu slimnīca, klīnika "Gaiļezers", Latvija

Kopsavilkums

Darba mērķis bija noteikt, vai sievietēm ar bezzobu žokļiem novēro mazāku kaulu minerālblīvumu nekā sievietēm ar pilnu zobu rindu.

Materiāls un metodes. Kopumā pētījumā piedalījās 98 sievietes pēcmenopauzes vecumā no 50 līdz 81 gadam, vidējais vecums – 67,6 ± 8,0 gadi. Pētāmajā grupā tika iekļautas 49 sievietes ar parciālu adentiju. Katrai pacientei tika piemeklēta identiska vecuma sieviete ar bezzobu žokļiem, kurai bija izgatavotas totālas zobu protēzes Rīgas Stradiņa universitātes Stomatoloģijas institūtā. Kopumā tika izveidoti 49 sieviešu pāri ar identisku vecumu, bet atšķirīgu zobu zaudējuma pakāpi.

Lai noteiktu kaulu minerālblīvumu, visām pacientēm tika veikti duālās enerģijas rentgena absorbciometrijas (DEXA) izmeklējumi jostas daļas skriemeļiem (*L2-L4*) un abiem augšstilba kaula kakliņiem. Izmantojot DEXA rezultātus, pacientes tika sadalītas trīs grupās – normāls kaula blīvums (T-skala > –1,0), osteopēnija (T-skala no –1,0 līdz –2,5) un osteoporoze (T-skala < –2,5).

Klīniskie mutes dobuma izmeklējumi tika veikti, lai noteiktu zaudēto zobu skaitu.

Vērtību sadalījums dažādās grupās tika noteikts, izmantojot 2×2 un r×c biežuma tabulas. Procentuālā īpatsvara atšķirību statistiskās ticamības novērtēšanai tika izmantots Pīrsona χ kvadrāta tests. Vidējo rādītāju atšķirības starp grupām tika salīdzinātas ar sapāroto paraugu t-testu.

Rezultāti. Bezzobu pacientēm salīdzinājumā ar sievietēm, kurām saglabāti dabīgie zobi, nav statistiski ticami sliktāki DEXA rādījumi. Pacientēm ar bezzobu žokļiem 30,6% gadījumu ir normāls kaulu minerālblīvums un 30,6% gadījumu – osteoporoze. Pacientēm ar saglabātiem dabīgajiem zobiem normāls kaulu minerālblīvums ir 24,5% gadījumu, bet 26,5% ir osteoporoze. Statistiski ticamas atšķirības starp grupām nav (p = 0,589).

Secinājumi. Sievietēm pēcmenopauzes vecumā ar bezzobu žokļiem nav sliktāki kaulu minerālblīvuma rādītāji kā sievietēm ar pilnu zobu rindu vai parciālu adentiju. Pastiprināts zobu zudums sievietēm pēcmenopauzes vecumā ne vienmēr norāda uz palielinātu osteoporozes risku.

Atslēgvārdi: kaulu minerālblīvums, totāls zobu zaudējums, osteoporoze, bezzobu žokļi.

Ievads

Osteoporoze ir plaši izplatīta slimība mērenās klimata joslas iedzīvotājiem visā pasaulē. Tai raksturīgs samazināts kaulu blīvums un mikroarhitektonikas bojājumi, kā rezultātā samazinās kaula stiprība un būtiski pieaug kaulu lūzuma risks [*Peck*, 1993; *NIH*, 2001].

Ir uzskats, ka sievietēm ar samazinātu kaula minerālblīvumu ir vairāk zaudētu zobu [*Asrtom*, 1990; *Krall*, 1994; *Bando*, 1998; *Taguchi*, 1999; *Inagaki*, 2001; *Meisel*, 2008], lai gan vairākos pētījumos tas nav apstiprinājies [*Kribbs*, 1990; *Klemetti* un *Vainio*, 1993; *Mohammad*, 1997; *Earnshaw*, 1998; *Inagaki*, 2005; Slaidiņa, 2009]. Zaudējot zobus, notiek alveolārā kaula resorbcija, kas ir hronisks progresējošs un neatgriezenisks process [*Atwood*, 1971]. Zobu zaudējums un alveolārā kaula resorbcija ir būtiski faktori, kas ietekmē pacientu dzīves kvalitāti, jo ir apgrūtināta protētiskā rehabilitācija, un viņu spēju adaptēties jaunajām protēzēm [*Awad*, 2003].

Darba mērķis

Noteikt, vai sievietēm ar bezzobu žokļiem ir mazāks kaulu minerālblīvums nekā sievietēm ar pilnu zobu rindu. Pastiprināts zobu zudums sievietēm pēcmenopauzes vecumā ne vienmēr norāda uz palielinātu osteoporozes risku.

Materiāls un metodes

Kopumā pētījumā piedalījās 98 sievietes pēcmenopauzes vecumā no 50 līdz 81 gadam (vidējais vecums 67,6 ± 8 gadi).

Pētāmajā grupā tika iekļautas 49 sievietes ar parciālu adentiju (minimālais zobu skaits bija 6 zobi), kas apmeklēja zobu protēzistu RSU Stomatoloģijas institūtā laikposmā no 2009. gada februāra līdz 2009. gada maijam. Katrai pacientei tika piemeklēta identiska vecuma sieviete ar bezzobu žokļiem (zaudēti visi dabīgie zobi), kurai bija izgatavotas totālas zobu protēzes RSU Stomatoloģijas institūtā. Kopumā tika izveidoti 49 sieviešu pāri ar identisku vecumu, bet atšķirīgu zobu zaudējuma pakāpi.

Pētījumā netika iekļautas pacientes, kurām bija slimības vai stāvokļi, kas var izraisīt sekundāro osteoporozi (nieru slimības, hiperparatireoze, Kušinga sindroms, tireotoksikoze, reimatoīdais artrīts, orgānu transplantācija, cukura diabēts u. c.), un sievietes ar agrīnu menopauzi (pirms 45 gadu vecuma) vai ķirurģiski izraisītu menopauzi. Pētījumā netika iekļautas arī tās sievietes, kuras lieto un gadu pirms pētījuma bija lietojušas kaulu metabolismu ietekmējošus medikamentus (glikokortikoīdus, bisfosfonātus, stroncija renelātu, selektīvos estrogēna receptoru modulatorus, HAT, kalcitotīnu, D vitamīna aktīvos metabolītus, teriaparatīdu u. c.), izņemot kalciju, kas lietots mazāk nekā 1000 mg dienā, un D vitamīnu, kas lietots mazāk nekā 800 SV dienā. Arī sievietes, kuras smēķēja vai pārmērīgi lietoja alkoholu (vairāk nekā 14 alkohola vienības nedēļā), pētījumā netika iekļautas.

Pacientēm tika veikti:

1) duālās enerģijas rentgena absorbciometrijas (DEXA) izmeklējumi (*Lunar DEXA DPX-NT, GE Medical Systems* – Rīgas 2. slimnīca). Izmeklējumus veica jostas daļas skriemeļiem (*L2-L4*) un abiem augšstilba kaula kakliņiem (*total hip mean*). Visus izmeklējumus veica viens pieredzējis speciālists (dr. Ilze Daukste). Tika ņemts vērā sliktākais T-skalas rādījums no abiem (*L2-L4* un *total hip mean*). Pacientes tika sadalītas trīs grupās pēc Pasaules Veselības organizācijas kritērijiem: normāls kaula blīvums (T-skala +2,5 līdz –1), osteopēnija (T-skala < –1,0 līdz –2,5), osteoporoze (T-skala ≤ –2,5) [*WHO*, 1994];
2) klīniskie mutes dobuma izmeklējumi, noteikti zaudētie zobi, esošās protēzes.

Vērtību sadalījums dažādās grupās tika noteikts, izmantojot 2×2 un r×c biežuma tabulas. Procentuālā īpatsvara atšķirību statistiskās ticamības novērtēšanai tika izmantots Pīrsona χ kvadrāta tests. Katrai grupai datu atbilstība normālajam varbūtību sadalījumam tika noteikta, izmantojot histogrammu, *boxplot*

un *skewness*. Tā kā dati pakļāvās normālajam varbūtību sadalījumam, tad vidējo rādītāju atšķirības grupām tika salīdzinātas ar sapāroto paraugu t-testu.

Rezultāti

Bezzobu pacientēm salīdzinājumā ar sievietēm, kurām saglabāti dabīgie zobi, ir sliktāki DEXA rādījumi, tomēr nav statistiski ticamas atšķirības starp grupām (sk. 1. tab.).

Pacientēm ar bezzobu žokļiem 30,6% gadījumu ir normāls kaulu minerālblīvums un 30,6% gadījumu ir osteoporoze.

Pacientēm ar saglabātiem dabīgajiem zobiem normāls kaulu minerālblīvums ir 24,5% gadījumu, bet 26,5% gadījumu ir osteoporoze.

Statistiski ticamas atšķirības starp grupām nav (p = 0,589) (sk. 2. tab.).

1. tabula. DEXA rādījumu (T-skala) aprakstošā statistika un p vērtības grupās atkarībā no zobu skaita.
DEXA readings' (*T-score*) descriptive statistics and p values in groups according to the number of teeth.

DEXA rādījumi	Bez zobiem		Ar zobiem		p vērtība
	Vidējais	SD	Vidējais	SD	
DEXA L2-L4	–1,58	1,48	–1,32	1,60	0,401
DEXA *total hip mean*	–1,05	1,18	–0,73	1,07	0,168
Sliktākais DEXA rādījums no L2-L4 un *total hip mean*	–1,72	1,30	–1,56	1,28	0,527

SD – standartdeviācija.

2. tabula. Ķermeņa kaulu minerālblīvuma sadalījums grupās atkarībā no zobu daudzuma (p = 0,589).
Distribution of bone mineral density in groups according to the number of teeth (p = 0.589).

DEXA	Bez zobiem	Ar zobiem
Norma	15 (30,6%)	12 (24,5%)
Osteopēnija	19 (38,8%)	24 (49%)
Osteoporoze	15 (30,6%)	13 (26,5%)

Diskusija

Zobārstniecībā tiek pētīta osteoporozes ietekme uz dažādām mutes dobuma struktūrām, tai skaitā mutes dobuma periodontu un alveolāro kaulu. Lai arī pētījumu rezultāti ir pretrunīgi, tomēr daudzos pētījumos ir konstatēts, ka sievietēm ar osteoporozi biežāk novēro periodonta slimības un to izpausmes ir smagākas [*Tezal*, 2000; *Inagaki*, 2005; *Mohammad*, 1997; *Persson*, 2002]. Dažos pētījumos konstatēts, ka indivīdiem ar samazinātu kaulu minerālblīvumu ir lielāks zobu zaudējums [*Krall*, 1994; *Taguchi*, 1999; *Inagaki*, 2001; *von Wowern*, 1994; *Bando*, 1998; *Meisel*, 2008].

Mūsu pirmajā pētījumā, kurā tika iekļautas sievietes ar daļēju zobu zaudējumu, kopumā neizdevās atrast saistību starp zobu skaitu un kaulu minerālblīvumu, izņemto sānu zobu skaits augšžoklī viegli korelēja ar kaulu minerālblīvumu augšstilba kaula kakliņos [Slaidiņa, 2009]. Šī pētījuma rezultātus izskaidrojām ar to, ka sievietes, kas vērsās RSU Stomatoloģijas institūta Zobu protezēšanas klīnikā, varētu būt zaudējušas zobus kariesa komplikāciju un sociāli ekonomisku apvērumu dēļ. Latvijā ir augsts zobu zaudējums un ievērojams skaits sieviešu ar pilnīgu zobu zaudējumu [*Soboleva*, 2006]. Atšķirībā no Rietumu attīstītajām valstīm, mums ir vieglāk veidot pētījuma grupu ar bezzobu sievietēm, uzskatot, ka tieši šai grupai, papildus iepriekšminētajiem faktoriem, zobu zaudējumu varētu vecināt arī samazināts kaula minerālblīvums.

Tā kā ir nozīmīga korelācija cilvēku vecumam ar zaudēto zobu skaitu [*Madlena*, 2008], mūsu pētījuma dizains tika veidots tā, ka katrai sievietei ar parciālu adentiju tika piemeklēta identiska vecuma sieviete ar totālu zobu zaudējumu, tādējādi limitējot šā faktora ietekmi. *Inagaki* ar kolēģiem izvirzīja teoriju, ka pētījumos, kuros neizdevās atrast saistību starp osteoporozi un zobu zaudējumu, pacientu vecums ir bijis pārāk mazs (sievietes, kas ir jaunākas par 60 gadiem), un tas nozīmē, ka osteoporoze nav bijusi pietiekami ilgi, lai pilnībā izpaustos tās negatīvā ietekme uz žokļu kauliem [*Inagaki*, 2005]. Mūsu pētījumā iekļauto sieviešu vidējais vecums bija 67 gadi, kas, domājams, ir pietiekami ilgs laiks, lai izpaustos osteoporozes negatīvā ietekme. Un tomēr, lai arī mūsu veiktajā pētījumā sievietēm ar bezzobu žokļiem bija sliktāki kaulu minerālblīvuma rādītāji nekā sievietēm ar parciālu adentiju, nebija iespējams pierādīt statistiski ticamu atšķirību starp grupām.

Kā mūsu pētījuma trūkumu varētu uzskatīt to, ka sievietēm ar totālu zobu zaudējumu nebija zināms zobu zaudēšanas iemesls. Kā arī būtu labāk, ja varētu salīdzināt sievietes ar totālu zobu zaudējumu un sievietes ar pilnu zobu rindu bez periodonta patoloģijas, kuru arī, iespējams, ietekmē osteoporoze [*Inagaki*, 2005; *Mohammad*, 1997; *Persson*, 2002].

Kā osteoporozes diagnostikas metodi mēs izmantojām DEXA izmeklējumus, kas mūsdienās ir galvenā osteoporozes diagnostikas metode pasaulē un tiek uzskatīta par "zelta standartu". Metodes priekšrocība ir tās samērā nelielās izmaksas, tā ir viegli lietojama, ar mazu radiācijas devu un labu precizitāti (0,5–5% kļūdas iespējamība) [*El Maghraoui*, 2008]. Tomēr tā nenosaka reālo kaulu minerālblīvumu trīs dimensijās un nenovērtē kaulu mikroarhitektoniku. Ar dažādām iekārtām iegūti rezultāti ir grūti salīdzināmi. Lai samazinātu DEXA mērījumu neprecizitātes, mēs savā pētījumā izmantojām vienu iekārtu un visus mērījumus veica viens pieredzējis speciālists. Dažādus pētījumus par osteoporozes ietekmi uz zobu zaudējumu ir grūti salīdzināt, jo tiem ir dažādi dizaini, kā arī tiek izmantotas dažādas osteoporozes diagnostikas metodes. Ir pētījumi, kuros osteoporozes diagnozi nosaka pēc osteoporotiskiem lūzumiem anamnēzē [*Kribbs*, 1990; *Astrom*, 1990] un rentgenogrammās [*Yoshihara*, 2005], kas neizslēdz, ka sievietēm bez lūzumiem arī var būt samazināts kaulu minerālblīvums. Pētījumos tiek izmantota arī kvantitatīvā ultrasonoskopija [*Taguchi*, 1995], perifērā DEXA [*Inagaki*, 2005; *Inagaki*, 2001], kas ir laba metode osteoporozes skrīningam, bet nav pietiekami precīza, lai noteiktu osteoporozes diagnozi.

Lai salīdzinātu mūsu veikto pētījumu ar literatūrā pieejamiem, mēs atlasījām tādus pētījumus, kur osteoporozes diagnoze tika noteikta, balstoties uz DEXA mērījumiem, un pētījumus, kuru dizains ir līdzīgs mūsu veiktajam pētījumam. Atbilstoši šiem kritērijiem izdevās atrast tikai vienu pētījumu. To veicis *Bando* ar kolēģiem Japānā, kur tika salīdzināts kaulu minerālblīvums mugurkaulājā (L2-L4) sievietēm ar zobiem un bez periodonta patoloģijas un sievietēm ar bezzobu žokļiem. Pretēji mūsu pētījuma rezultātiem tika novērota statistiski ticama atšķirība starp grupām pēc kaulu minerālbīvuma. Tomēr *Bando* un kolēģu veiktā pētījuma grupa bija ievērojami mazāka – 26 sievietes, kas varēja iespaidot rezultātu, turklāt šajā pētījumā tika ņemta vērā periodonta patoloģija [*Bando*, 1998].

Abu mūsu pētījumu rezultāti norāda, ka zobu zaudēšanu populācijā neietekmē samazināts kaulu minerālblīvums, bet gan augstā kariesa izplatība un intensitāte [Care, 2007], kura etioloģija ir saistīta ar bakteriālo aplikumu un viegli sašķeļamu ogļhidrātu bagātu uzturu [*Hardie*, 1982; *Moore*, 1983]. Latvijā sociālekonomisku apsvērumu dēļ cilvēki kā ārstēšanas metodi nereti izvēlas zoba ekstrakciju. Līdzīgus secinājumus izdarīja *Klemmeti* un *Vainio*, kas saskārās ar līdzīgu problēmu Somijā, kur novēroja lielu kariesa intensitāti un lielu zobu zaudējumu [*Klemetti, Vainio*, 1994].

Secinājumi

Sievietēm pēcmenopauzes vecumā ar bezzobu žokļiem nav sliktāki kaulu minerālblīvuma rādītāji kā sievietēm ar pilnu zobu rindu vai parciālu adentiju. Pastiprināts zobu zudums sievietēm pēcmenopauzes vecumā ne vienmēr norāda uz palielinātu osteoporozes risku.

Analysis of Bone Mineral Density in Females with Edentulous Jaws

Abstract

The purpose of this study was to assess whether bone mineral density is lower in females with edentulous jaws than is females with a complete set of teeth.

Material and methods. The study population included 98 postmenopausal women aged 50–81 (mean age 67.6 ± 8 years).

The study population included 49 women with partial adentia (min. number of teeth was 6). Each patient had a matched pair – a woman of the same age with edentulous jaws and complete dentures made in RSU Institute of Stomatology. In total there were 49 pairs of women with the same age and different level of teeth loss.

For all patients bone mineral density measurements for lumbar spine and both hips by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) were made.

Based on DEXA results patients were divided into 3 groups: normal bone density (*T-score* ≥ –1.0), osteopenia (*T-score* from –1.0 to –2.5) and osteoporosis (*T-score* ≥ –2.5).

Dental investigation was performed to detect existing teeth.

Distribution of values by different groups were determined using 2×2 and r×c frequency tables. Statistical significance of the proportion difference was assessed using Pearson χ-square test. Statistical significance of mean difference was tested using paired samples t-test.

Results. The worst DEXA readings were observed among edentulous females in comparison to females with preserved teeth. However, this difference was not statistically significant between the groups. Among edentulous females 30.6% had a normal bone mineral density and 30.6% presented osteoporosis. Among females with preserved teeth 24.5% had normal bone mineral density and 26.5% had osteoporosis.

No statistically significant difference between the groups was found (p = 0.589).

Conclusions. Postmenopausal edentulous women had similar bone mineral density values than women with complete set of teeth or women with partial adentia. Tooth loss is not a predictor of osteoporosis in all cases.

Literatūra

1. Asrtom J., Backstrom C., Thidevall G. Tooth loss and hip fractures in the eldery // J Bone Joint Surg (Br), 1990; 72: 324–325.
2. Atwood D. A., Coy W. A. Clinical, cefalometric and densitometric study of reduction of residual ridges // J Prosth Dent, 1971; 26: 280–295.
3. Awad M. A., Lund J. P., Dufresne E., et al. Comparing the efficacy of mandibular implant – retained overdentures and conventional dentures among middle-aged edentulous patients: satisfaction and functional assesment // Int J Prosth, 2003; 16: 117–122.
4. Bando K., Nitta H., Matsubara M., et al. Bone mineral density in periodontally healthy and edentulous postmenopausal women // Ann Periodontol, 1998; 3(1): 322–326.
5. Care R., Ārne G. Kariesa intensitāte Latvijā 2005. gadā pieaugušajiem iedzīvotājiem 35–44 un 65–74 gadu vecuma grupās // RSU Zinātniskie raksti, 2007; 340–344.
6. Earnshaw S. A., Keatign N., Hosking D. J. Tooth counts do not predict bone mineral density in early postmenopausal Caucasian women // Int J Epidemiol, 1998; 27: 479–483.
7. El Maghraoui A., Roux C. DXA scanning in clinical practice // QJM, 2008; 101(8): 605–617.
8. Hardie J. M. The microbiology of dental caries // Dent Update, 1982; 9(4): 206–208.
9. Inagaki K., Kurosu Y., Kamiya T., et al. Low metacarpal bone density, tooth loss, and periodontal disease in Japanese women // J Dent Res, 2001; 80(9): 1818–1822.
10. Inagaki K., Kurosu Y., Yoshinari N., et al. Efficacy of periodontal disease and tooth loss to screen for low bone mineral density in Japanese women // Calcif Tissue Int, 2005; 77(1): 9–14.

11. Klemetti E., Vainio P. Effect of bone mineral density in skeleton and mandible on extraction of teeth and clinical alveolar height // J Prosthet Dent, 1993; 69: 21–25.
12. Krall E. A., Dawson-Hughes B., Papas A., et al. Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women // Osteoporos Int, 1994; 4(2): 104–109.
13. Kribbs P. J. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women // J Prosthet Dent, 1990; 63(2): 218–22.
14. Madlena M., Hermann P., Jahn M., et al. Caries prevalence and tooth loss in Hungarian adult population: results of a national survey // BMC Public Health, 2008; 8(364): 1–7.
15. Meisel P., Reifenberger J., Haase R., et al. Women are periodontally healthier than men, but why don't they have more teeth than men? // Menopause, 2008; 15(2): 270–275.
16. Mohammad A. R., Bauer R. L., Yeh C. K. Spinal bone density and tooth loss in a cohort of postmenopausal women // Int J Prosthodont, 1997; 10: 381–385.
17. Moore W. J. The role of sugar in the aetiology of dental caries. 1. Sugar and the antiquity of dental caries // J Dent, 1983; 11(3): 189–190.
18. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy // JAMA, 2001; 285: 785–795.
19. Peck W. A., Burkhard P., Christensen C. Consensus development Conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis // Am J Med, 1993; 94: 645–650.
20. Persson R. E., Hollender L. G., Powell L. V., et al. Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects // J Clin Periodontol, 2002; 29: 796–802.
21. Slaidiņa A., Soboļeva U., Daukste I. u. c. Pēcmenopauzes osteoporoze un zobu zaudējums // RSU Zinātniskie raksti, 2009; 498–503.
22. Soboleva U., Rogovska I., Pugaca J. Assessment of the received prosthetic treatment in the Latvian population // Stomatologija, 2006; Suppl 3: 39.
23. Taguchi A., Suei Y., Ohtsuka M., et al. Relationship between bone mineral density and tooth loss in elderly Japanese women // Dentomaxillofac Radiol, 1999; 28(4): 219–223.
24. Taguchi A., Tanimoto K., Suei Y., et al. Oral signs as indicators of possible osteoporosis in elderly women // Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod, 1995; 80(5): 612–616.
25. Tezala M., Wactawski-Wende J., Grossi S. G., et al. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women // J Periodontol, 2000; 71: 1492–1498.
26. von Wowern N., Klausen B., Kollerup G. Osteoporosis: A risk factor in periodontal disease // J Periodontol, 1994; 65: 1134–1138.
27. WHO Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis // World Health Organ Tech Rep Ser, 1994; 843: 1–129.
28. Yoshihara A., Seida Y., Hanada N., et al. The relationship between bone mineral density and the number of remaining teeth in community-dwelling older adults // J Oral Rehabil, 2005; 32(10): 735–740.

Priežu skuju biezā ekstrakta kapsulētas dozētas formas stabilitātes izpēte

Irēna Daberte, Ilze Bārene

Rīgas Stradiņa universitāte, Zāļu formu tehnoloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Farmaceitisko produktu stabilitātes pētījumu mērķis ir noteikt šo produktu derīguma termiņu un uzglabāšanas apstākļus. Izmanto divus dažādus stabilitātes pētījumu tipus: īstermiņa un ilgtermiņa, kuri ļauj prognozēt, kā aktīvās vielas un gatavā produkta kvalitāte ar laiku izmainās dažādu apkārtējās vides faktoru ietekmē.

Šā darba mērķis bija izpētīt stabilitāti izstrādātās dozētas formas mīkstajās želatīna kapsulās, kas satur priežu skuju biezo ekstraktu. Stabilitātes pētījumos izmantotas ar iemērkšanas metodi pagatavotās laboratorijas sērijas kapsulas, ar presēšanas metodi rūpnīcas apstākļos pagatavotās trīs pilotsēriju un divu ražošanas sēriju kapsulas. Kapsulu kvalitāte vērtēta pēc ārējā izskata, dozēšanas viendabīguma, sairšanas laika un karotīnu summas satura. Stabilitātes pētījumi veikti ilgtermiņā un paātrinātā glabāšanā.

Laboratorijas sērijas mīkstās želatīna kapsulas ar priežu skuju biezo ekstraktu stabilitātes pētījumu laikā saglabāja kvalitāti 24 mēnešus. Ar presēšanas metodi iegūto kapsulu kvalitāte bija atkarīga no kapsulās iepildāmā sastāva pagatavošanas tehnoloģijas. Vienai pilotsērijai, kuras pagatavošanā kapsulu pildījuma masas maisīšana veikta ar ātrgaitas maisītāju, karotīnu saturs bija zemāks par normu jau uzreiz pēc pagatavošanas. Pārējo pilotsēriju un ražošanas sēriju, kuru pagatavošanas laikā pildījuma masas maisīšana veikta pie maziem apgriezieniem, kapsulu kvalitāte stabilitātes pētījumu laikā bija normas robežās (karotīnu saturs ne mazāks par 30 mg%). Šo sēriju stabilitātes pētījumi turpinās. Pamatojoties uz laboratorijas sērijas stabilitātes pētījumu rezultātiem, var prognozēt mīksto želatīna kapsulu ar priežu skuju biezo ekstraktu 24 mēnešu uzglabāšanas laiku temperatūrā līdz +25 °C. Mīksto želatīna kapsulu ar priežu skuju biezo ekstraktu ražošanā jāizmanto izejviela – skuju biezais ekstrakts – ar karotīnu saturu ne mazāku par 35 mg%.

Atslēgvārdi: stabilitātes pētījumi, mīkstās želatīna kapsulas, sairšanas laiks, karotīnu saturs.

Ievads

Visiem farmaceitiskajiem produktiem uz iepakojuma ir jābūt norādei par šo produktu derīguma termiņu un uzglabāšanas apstākļiem. Derīguma termiņš tiek definēts kā laika intervāls, kurā ir sagaidāma specifikācijas prasībām atbilstoša farmaceitiskā produkta kvalitāte. Farmaceitisko produktu stabilitātes noteikšanai attiecīgajā laika periodā analizē to kvalitātes parametrus, lai pārliecinātos par produktu kvalitātes stabilitāti vai izmaiņām [CPMP/ICH/2736/99; CPMP/ICH/420/02; *Komka, Kemeny*, 2004; *Waterman*, *Adami*, 2005]. Stabilitātes pētījuma mērķis ir ne tikai raksturot farmaceitiskā produkta degradāciju un nestabilitāti, bet arī noteikt derīguma termiņu, kas būtu piemērots visām nākotnē ražotām šā produkta sērijām [*Chow*, *Shao*, 2002].

Stabilitātes pētījumiem tiek atlasīti paraugi no konkrētā produkta vairākām sērijām, kurus uzglabā kontrolētos temperatūras un mitruma apstākļos un periodiski veic to kvalitātes pārbaudi. Pamatojoties uz šo pētījumu rezultātiem, farmaceitisko produktu degradācija tiek modelēta kā laika funkcija. Tādējādi stabilitātes pētījumos var prognozēt, kā aktīvās vielas un gatavā produkta kvalitāte ar laiku izmainās dažādu apkārtējās vides faktoru (temperatūras, mitruma, gaismas) ietekmē, un noteikt farmaceitisko produktu derīguma termiņu un uzglabāšanas apstākļus [CPMP/ICH/2736/99; CPMP/ICH/420/02; *Komka*, *Kemeny*, 2004; *Waterman*, *Adami*, 2005].

Pamatā ir divi dažādi stabilitātes pētījumu tipi: īstermiņa un ilgtermiņa pētījumi. Tipisks īstermiņa pētījums ir paātrināts stabilitātes pētījums stresa apstākļos (paaugstinātā temperatūrā un paaugstinātā relatīvajā mitrumā). Paātrinātā stabilitātes pētījuma mērķis ir palielināt produktu ķīmiskās un fizikālās degradācijas ātrumu tā, lai nozīmīga degradācija varētu tikt novērota salīdzinoši īsā laika periodā. Augsta stresa apstākļi paaugstina produkta sabrukšanu un tādējādi samazina laiku, kas nepieciešams pārbaudei [*Pugh*, 2002; *Waterman*, *Adami*, 2005]. Ilgtermiņa pētījumi tiek veikti apkārtējās vides uzglabāšanas apstākļos. Stabilitātes dati, kas iegūti no ilgtermiņa pētījumiem, ir primārie stabilitātes dati, jo tie tiek izmantoti tieši uzglabāšanas ilguma noteikšanai [*Komka*, *Kemeny*, 2004; *Chow*, 2007].

Aktīvo vielu galvenie degradācijas procesi ir hidrolīze, oksidēšanās, fotolīze un katalīze (metālu ietekmē), turklāt galvenokārt notiek hidrolīzes un oksidēšanās procesi, bet gaisma un metālu joni katalizē oksidēšanās procesus [*Wells*, 2002].

Temperatūra ietekmē visus ķīmiskos procesus. Parasti temperatūras paaugstinājums par 10 °C izraisa 2–5° degradācijas procesu paātrinājumu. Bieži reakcijas ātruma palielināšanās seko Arēniusa vienādojumam kā funkcija no laika-temperatūras kombinācijas: reakcijas ātruma konstantes logaritma diagramma pret absolūtās temperatūras apgriezto lielumu ir taisna līnija [*Pugh*, 2002]. Reakcijas ātrums tad var tikt aprēķināts pie jebkuras temperatūras un ļauj ar ekstrapolācijas palīdzību prognozēt uzglabāšanas ilgumu istabas temperatūrā. Šis pieņēmums ir pamatā arī paātrinātam stabilitātes noteikšanas testam [*Wells*, 2002].

Farmaceitisko produktu stabilitātes novērtēšanas modeļi, dizains, stabilitātes analīzes procedūras ir raksturotas Eiropas Zāļu aģentūras (EMA, agrāk EMEA) izdotajās vadlīnijās [CPMP/ICH/2736/99; CPMP/ICH/420/02].

No augiem iegūtie preparāti satur dažādas bioloģiski aktīvas vielas un to kombinācijas. Var būt arī kombinācijas no dažādiem augiem un augu preparātiem. Ja augu izcelsmes preparāta sastāvdaļām ir zināma terapeitiska aktivitāte, izmaiņām to kvantitatīvajā saturā uzglabāšanas laikā nevajadzētu pārsniegt ± 5% no deklarētā satura lieluma. Ja augu izcelsmes preparāta sastāvdaļām nav zināma to terapeitiskā aktivitāte, tad šo savienojumu (marķieru) kvantitatīvā satura variācija uzglabāšanās laikā var būt ± 10% no sākotnējā deklarētā satura lieluma [CPMP/QWP/2819/00; EMEA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/2006].

Rīgas Stradiņa universitātes Zāļu formu tehnoloģijas katedrā ir izstrādāta priežu skuju biezā ekstrakta perorāla dozēta forma mīkstajās želatīna kapsulās. Priežu skuju biezajam ekstraktam piemīt kompleksa iedarbība uz kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlu, antioksidanta īpašības, baktericīda iedarbība uz dažādu mikrofloru un imūnmodulējoša aktivitāte [Rubens u. c., 1990, 1995; Rubens, Seļezņovs, 1995].

Darba mērķis

Darba mērķis bija izpētīt stabilitāti mīkstajām želatīna kapsulām, kas satur priežu skuju biezo ekstraktu.

Materiāls un metodes

Mīksto želatīna kapsulu (MŽK) laboratorijas sērija pagatavota ar iemērkšanas metodi. MŽK trīs pilotsērijas un divas ražošanas sērijas pagatavotas rūpnīcas apstākļos, izmantojot presēšanas metodi

[*Podczeck*, 2004]. MŽK pagatavošanai kā aktīvā substance izmantots priežu skuju biezais ekstrakts (SBE), kurā ir ne vairāk par 10% mitruma un gaistošo vielu.

Ar iemērkšanas metodi iegūtajās MŽK iepildītais sastāvs satur 30% SBE, 65% zemesriekstu eļļas un 5% emulgatora – glicerīna monooleāta, katra kapsula satur 1 g pildījuma (300 mg SBE), kapsulas iepakotas polimēra pudelēs ar uzspiežamiem polimēra vākiem.

Ar presēšanas metodi iegūtās MŽK satur 50% SBE, 45% saulespuķu eļļas un 5% glicerīna monooleāta, katra kapsula satur 600 mg pildījuma (300 mg SBE). Pirmās pilotsērijas pagatavošanā SBE 45 °C temperatūrā pievienots tvertnē ar emulgatora šķīdumu eļļā un maisīts mikserī ar ātrumu no 300 līdz 500 apgr./min. Otrās un trešās pilotsērijas un ražošanas sēriju pagatavošanai maisīšana notika ar ātrumu 25–30 apgr./min.

Ar presēšanas metodi iegūto SBE MŽK iepakojums:

1. pilotsērija – alumīnija folija un caurspīdīgas bezkrāsainas polivinilhlorīda plēves (Al/PVH) blisteri;
2. pilotsērija – polimēra pudeles ar uzspiežamiem vākiem;
3. pilotsērija – Al/PVH blisteri;

I ražošanas sērija – Al/PVH blisteri;

II ražošanas sērija – polimēra pudeles ar uzspiežamiem vākiem.

Kapsulu kvalitāte vērtēta pēc ārējā izskata, dozēšanas viendabīguma (atbilstoši Eiropas farmakopejas 6.0, 2.9.5. prasībām), sairšanas laika ūdens vidē (atbilstoši Eiropas farmakopejas 6.0, 2.9.1. prasībām) un karotīnu summas satura. Karotīnu izolēšanai izmantota kolonnas hromatogrāfija uz sorbenta alumīnija oksīda. Karotīnu summas noteikšana eluātā veikta spektrofotometriski pie viļņa garuma 450 nm [Skuju biezais ekstrakts, 2008]. Stabilitātes pētījumi veikti ilgtermiņā 25 ± 2 °C / 60 ± 5% relatīvā mitruma (RM) un paātrinātā glabāšanā 30 ± 2 °C / 65 ± 5% RM [CPMP/ICH/2736/99]. Kapsulu paraugi analizēti uzreiz pēc pagatavošanas, pēc 3, 6, 9, 12, 18 un 24 mēnešiem ilgtermiņa glabāšanā, kā arī pēc 3, 6, 9 un 12 mēnešiem paātrinātā glabāšanā (laboratorijas sērija un 1. pilotsērija). Otrās un trešās pilotsērijas un ražošanas sēriju stabilitātes pētījumi turpinās.

Datu statistiskā analīze veikta, izmantojot *MS Office Excel 2007* programmu. Pētījuma datiem aprēķināts centrālās tendences rādītājs – vidējais aritmētiskais un izkliedes rādītājs – standartnovirze. Veikta stabilitātes pētījumu datu regresijas analīze [*Gardiner*, 1997; Teibe, Berķis, 2001].

Rezultāti

Stabilitātes pētījumu laikā visu pagatavoto sēriju kapsulu ārējais izskats un dozēšanas viendabīgums saglabājās reglamentēto normu robežās. Ar iemērkšanas metodi pagatavotās MŽK bija ovālas formas ar redzamu aizkausējuma vietu, saturēja biezu masu tumši zaļā krāsā ar priežu skuju smaržu un rūgtenu garšu. Ar presēšanas metodi pagatavotās MŽK bija ovālas formas ar šuvi, saturēja biezu masu tumši zaļā krāsā ar priežu skuju smaržu un rūgtenu garšu. Ar iemērkšanas metodi un ar presēšanas metodi pagatavoto atsevišķo MŽK masa bija ± 7,5% robežās no kapsulu vidējās masas.

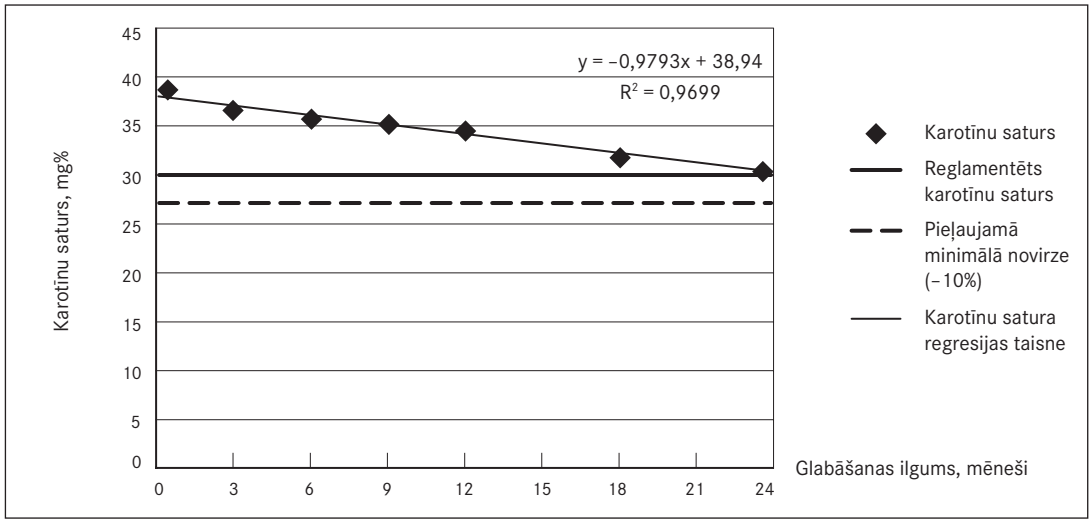
Ar iemērkšanas metodi laboratorijas sērijā iegūto SBE saturošo MŽK stabilitāte ilgtermiņa glabāšanā un paātrinātā glabāšanā, vērtējot pēc kapsulu sairšanas laika un karotīnu summas satura, ir parādīta 1. tabulā. 1. un 2. attēlā redzama karotīnu satura un sairšanas laika izmaiņu dinamika ilgtermiņa glabāšanā. Karotīnu saturs kapsulās pēc pagatavošanas bija 38,94 mg% (norma: ne mazāk par 30 mg%), sairšanas laiks – no 8 līdz 10 minūtēm (norma: ne vairāk kā 30 minūtes). Ilgtermiņa glabāšanas perioda beigās pēc 24 mēnešiem karotīnu saturs kapsulās samazinājās līdz 30,12 mg%, sairšanas laiks palielinājās līdz 15–18 minūtēm; paātrinātās glabāšanas perioda beigās pēc 12 mēnešiem karotīnu saturs bija 35,34 mg%, sairšanas laiks 20–24 minūtes.

1. tabula. Laboratorijas sērijas priežu skuju biezā ekstrakta kapsulu stabilitāte.
The stability of pine needle thick extract laboratory batch capsules.

Glabāšanas ilgums	Ilgtermiņa glabāšana 25 ± 2 °C / 60 ± 5% RM		Paātrinātā glabāšana 30 ± 2 °C / 65 ± 5% RM	
	Karotīnu saturs*, mg%	Sairšanas laiks, min (n = 6)	Karotīnu saturs*, mg%	Sairšanas laiks, min (n = 6)
Kvalitātes specifikācija	NMP 30	NVP 30	NMP 30	NVP 30
Pirms glabāšanas	38,94 ± 0,58	8–10	38,94 ± 0,58	8–10
3 mēneši	36,57 ± 0,42	8–11	42,14 ± 0,82	9–12
6 mēneši	35,64 ± 0,52	9–11	36,07 ± 0,74	12–15
9 mēneši	35,12 ± 0,87	9–12	35,80 ± 0,69	14–17
12 mēneši	34,52 ± 0,94	10–12	35,34 ± 0,85	20–24
18 mēneši	31,83 ± 1,73	13–16	n. p.	n. p.
24 mēneši	30,12 ± 0,80	15–18	n. p.	n. p.

* – rezultāts izteikts kā vidējā vērtība ± SD (n = 3).
NMP – ne mazāk kā.
NVP – ne vairāk kā.
n. p. – nav pārbaudīts.

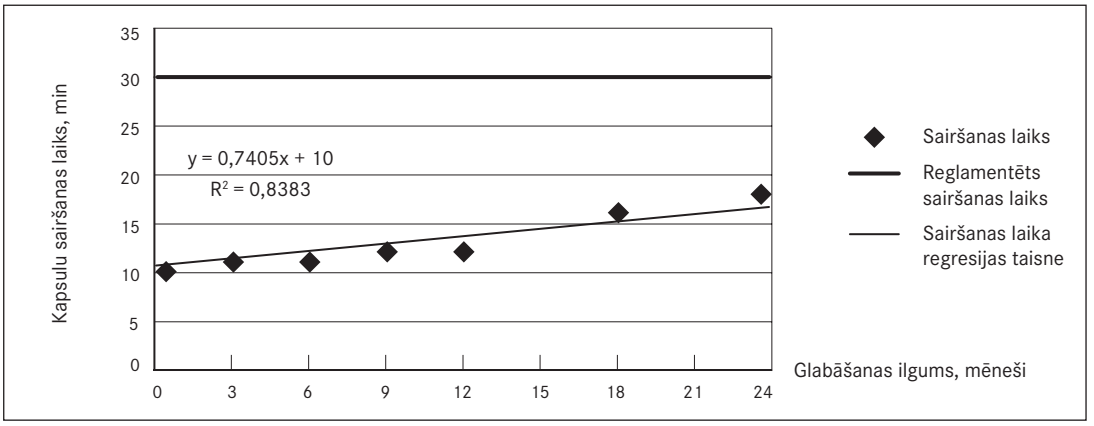
1. attēls. Karotīnu saturs laboratorijas sērijas priežu skuju biezā ekstrakta kapsulās ilgtermiņa glabāšanā.
The content of carotenes in pine needle thick extract laboratory batch capsules during long term stability study.



Ar presēšanas metodi iegūto SBE saturošo MŽK 1. pilotsērijas stabilitāte ilgtermiņa glabāšanā un paātrinātā glabāšanā, vērtējot pēc kapsulu sairšanas laika un karotīnu summas satura ir parādīta 2. tabulā. 3. un 4. attēlā redzama karotīnu satura un kapsulu sairšanas laika izmaiņu dinamika ilgtermiņa glabāšanā. Pirmās pilotsērijas kvalitāte neatbilda prasībām jau uzreiz pēc pagatavošanas: karotīnu saturs kapsulās bija zemāks par normu – 22,03 mg%, sairšanas laiks bija normas robežās – no 18 līdz 20 minūtēm. Ilgtermiņa glabāšanas perioda beigās pēc 12 mēnešiem karotīnu saturs kapsulās samazinājās līdz 16,22 mg%, sairšanas laiks pieauga līdz 26–30 minūtēm; paātrinātās glabāšanas perioda beigās karotīnu saturs bija 11,33 mg%, sairšanas laiks – 29–30 minūtes.

2. attēls. Laboratorijas sērijas priežu skuju biezā ekstrakta kapsulu sairšanas laiks ilgtermiņa glabāšanā.

The disintegration time of pine needle thick extract laboratory batch capsules during long term stability study.



2. tabula. Pirmās pilotsērijas priežu skuju biezā ekstrakta kapsulu stabilitāte.

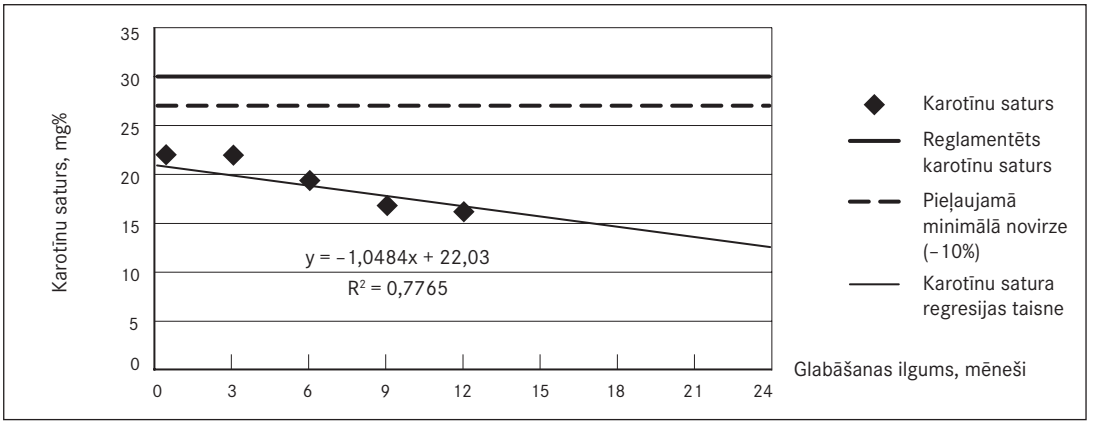
The stability of pine needle thick extract 1st pilot batch capsules.

Glabāšanas ilgums	Ilgtermiņa glabāšana 25 ± 2 °C / 60 ± 5% RM		Paātrinātā glabāšana 30 ± 2 °C / 65 ± 5% RM	
	Karotīnu saturs*, mg%	Sairšanas laiks, min (n = 6)	Karotīnu saturs*, mg%	Sairšanas laiks, min (n = 6)
Kvalitātes specifikācija	**NMP 30**	**NVP 30**	**NMP 30**	**NVP 30**
Pirms glabāšanas	22,03 ± 0,86	18–20	22,03 ± 0,86	18–20
3 mēneši	21,91 ± 0,29	19–22	23,45 ± 0,46	22–24
6 mēneši	19,48 ± 0,50	23–26	20,73 ± 0,24	26–30
9 mēneši	16,85 ± 0,34	26–28	19,88 ± 1,56	28–30
12 mēneši	16,22 ± 0,19	26–30	11,33 ± 0,23	29–32

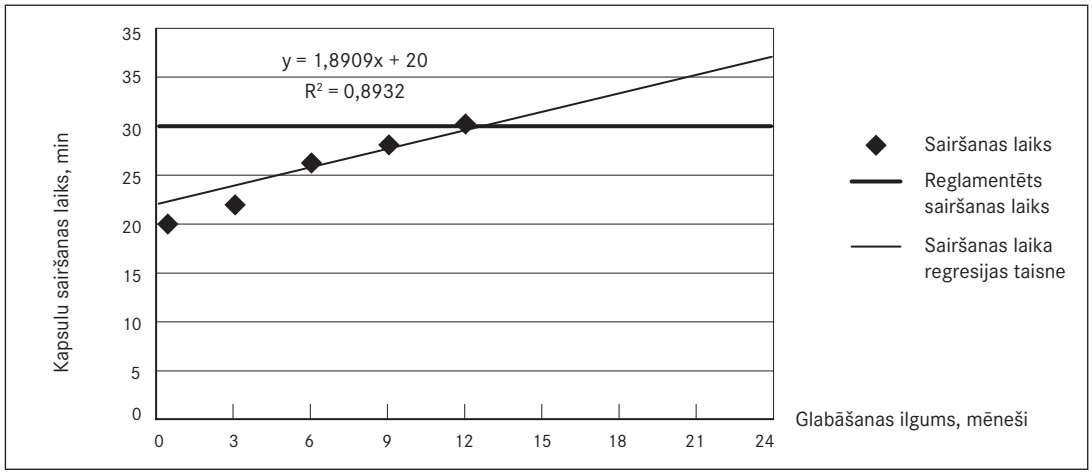
* – rezultāts izteikts kā vidējā vērtība ± SD (n = 3).
NMP – ne mazāk kā.
NVP – ne vairāk kā.

3. attēls. Karotīnu saturs pirmās pilotsērijas priežu skuju biezā ekstrakta kapsulās ilgtermiņa glabāšanā.

The content of carotenes in pine needle thick extract 1st pilot batch capsules during long term stability study.



4. attēls. Pirmās pilotsērijas priežu skuju biezā ekstrakta kapsulu sairšanas laiks ilgtermiņa glabāšanā.
The disintegration time of pine needle thick extract 1st pilot batch capsules during long term stability study.



Ar presēšanas metodi iegūto SBE saturošo MŽK 2. un 3. pilotsērijas stabilitāte ilgtermiņa glabāšanā un paātrinātā glabāšanā, vērtējot pēc kapsulu sairšanas laika un karotīnu summas satura trīs mēnešu laikā, ir parādīta 3. tabulā un 5. un 6. attēlā. Otrās un trešās pilotsērijas kvalitāte pēc pagatavošanas bija normas robežās: karotīnu saturs kapsulās bija attiecīgi 41,89 mg% un 36,36 mg%, sairšanas laiks – no 17 līdz 20 minūtēm. Pēc trīs mēnešu ilgtermiņa un paātrinātās glabāšanas abu sēriju kapsulu kvalitāte ir normas robežās. Šo sēriju stabilitātes pētījumi turpinās.

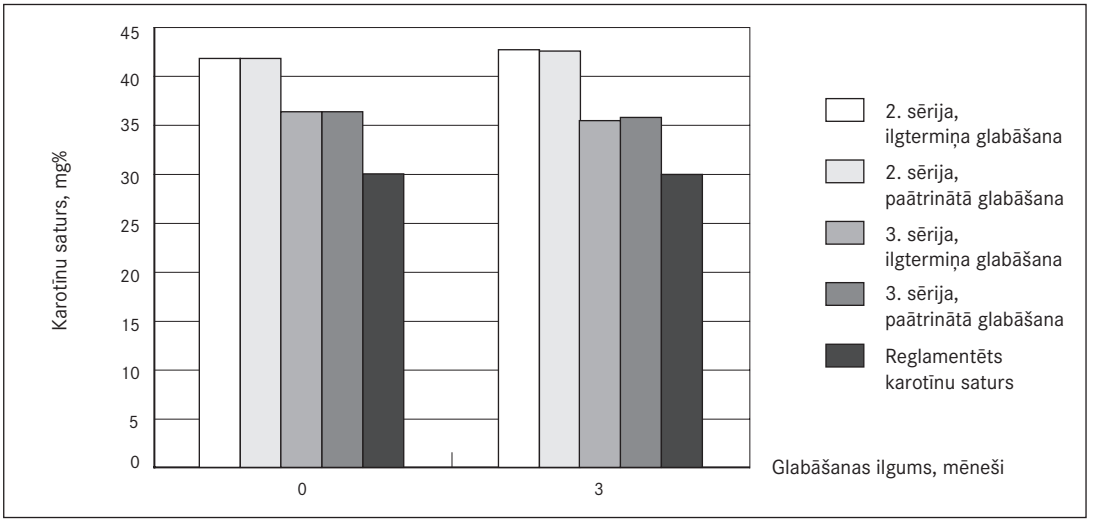
3. tabula. Otrās un trešās pilotsērijas priežu skuju biezā ekstrakta kapsulu stabilitāte.
The stability of pine needle thick extract 2nd and 3rd pilot batch capsules.

Glabāšanas ilgums		Ilgtermiņa glabāšana 25 ± 2 °C / 60 ± 5% RM		Paātrinātā glabāšana 30 ± 2 °C / 65 ± 5% RM	
		Karotīnu saturs*, mg%	Sairšanas laiks, min (n = 6)	Karotīnu saturs*, mg%	Sairšanas laiks, min (n = 6)
Kvalitātes specifikācija		NMP 30	NVP 30	NMP 30	NVP 30
2. sērija	Pirms glabāšanas	41,89 ± 1,13	18–20	41,89 ± 1,13	18–20
	3 mēneši	42,77 ± 1,38	20–22	42,64 ± 1,73	22–24
3. sērija	Pirms glabāšanas	36,36 ± 0,43	17–19	36,36 ± 0,43	17–19
	3 mēneši	35,59 ± 0,43	20–22	35,89 ± 0,41	21–23

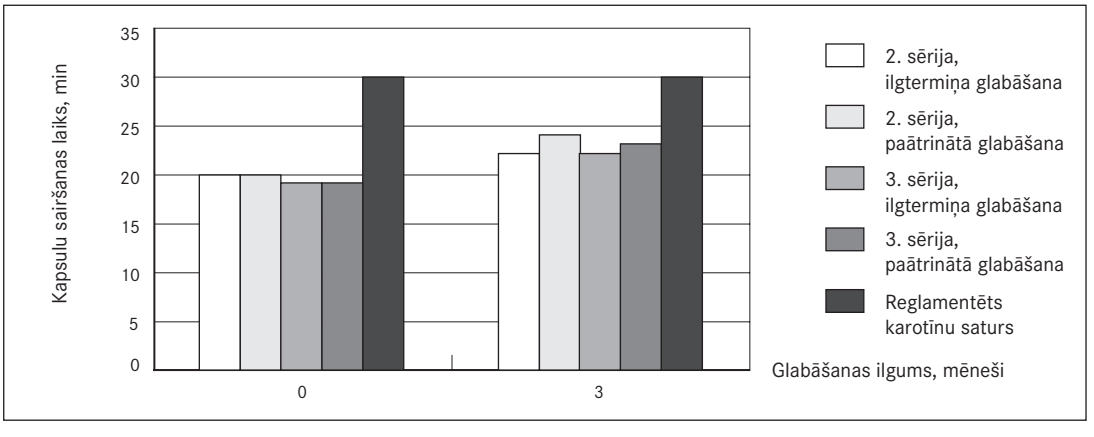
* Rezultāts izteikts kā vidējā vērtība ± SD (n = 3).
NMP – ne mazāk kā.
NVP – ne vairāk kā.

Ar presēšanas metodi iegūto SBE saturošo MŽK ražošanas sēriju stabilitāte ilgtermiņa glabāšanā un paātrinātā glabāšanā, vērtējot pēc kapsulu sairšanas laika un karotīnu summas satura, ir parādīta 4. tabulā un 7. un 8. attēlā. Abu ražošanas sēriju kvalitāte pēc pagatavošanas bija normas robežās: karotīnu saturs kapsulās bija attiecīgi 36,78 mg% un 36,45 mg%, sairšanas laiks – no 17 līdz 20 minūtēm. Pēc 3 mēnešu ilgtermiņa un paātrinātās glabāšanas abu sēriju kapsulu kvalitāte ir normas robežās. Šo sēriju stabilitātes pētījumi turpinās.

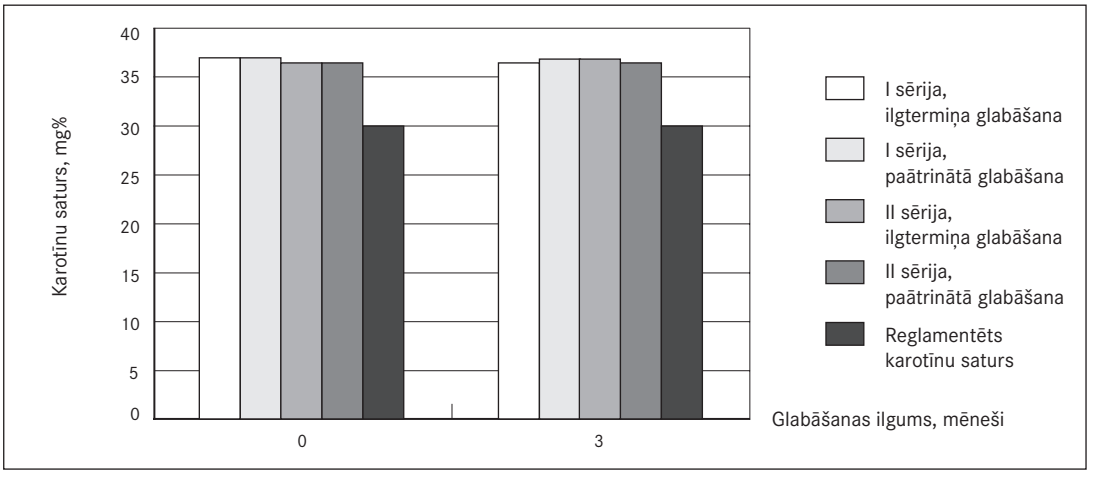
5. attēls. Karotīnu saturs otrās un trešās pilotsērijas priežu skuju biezā ekstrakta kapsulās.
The content of carotenes in pine needle thick extract 2nd and 3rd pilot batch capsule.



6. attēls. Otrās un trešās pilotsērijas priežu skuju biezā ekstrakta kapsulu sairšanas laiks.
The disintegration time of pine needle thick extract 2nd and 3rd pilot batch capsules.



7. attēls. Karotīnu saturs ražošanas sēriju priežu skuju biezā ekstrakta kapsulās.
The content of carotenes in pine needle thick extract manufacturing batch capsules.

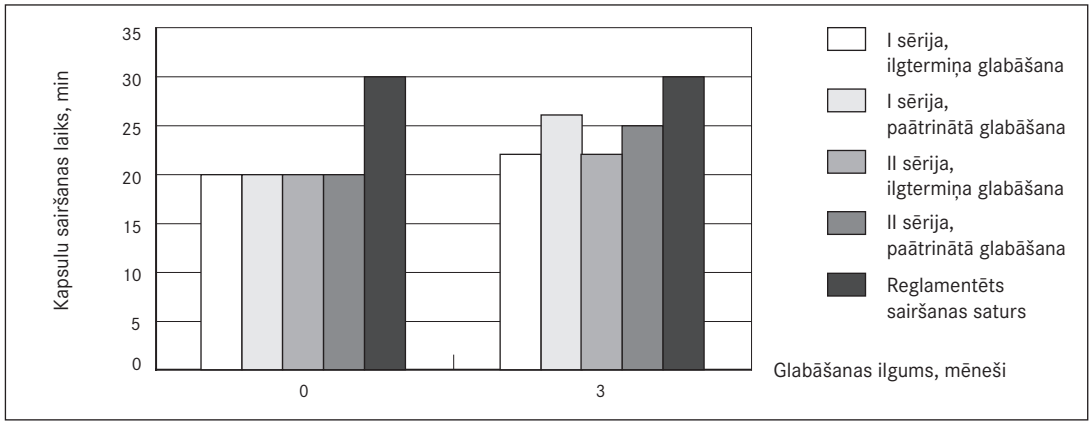


4. tabula. Ražošanas sēriju priežu skuju biezā ekstrakta kapsulu stabilitāte.
The stability of pine needle thick extract manufacturing batch capsule.

Glabāšanas ilgums		Ilgtermiņa glabāšana 25 ± 2 °C / 60 ± 5% RM		Paātrinātā glabāšana 30 ± 2 °C / 65 ± 5% RM	
		Karotīnu saturs*, mg%	Sairšanas laiks, min (n = 6)	Karotīnu saturs*, mg%	Sairšanas laiks, min (n = 6)
Kvalitātes specifikācija		NMP 30	NVP 30	NMP 30	NVP 30
I sērija	Pirms glabāšanas	36,78 ± 0,52	17–20	36,78 ± 0,52	17–20
	3 mēneši	36,45 ± 0,90	20–22	36,75 ± 1,20	24–26
II sērija	Pirms glabāšanas	36,45 ± 0,93	18–20	36,45 ± 0,93	18–20
	3 mēneši	36,71 ± 0,80	20–22	36,36 ± 0,37	23–25

* Rezultāts izteikts kā vidējā vērtība ± SD (n = 3).
NMP – ne mazāk kā.
NVP – ne vairāk kā.

8. attēls. Ražošanas sēriju priežu skuju biezā ekstrakta kapsulu sairšanas laiks.
The disintegration time of pine needle thick extract manufacturing batch capsule.



Tā kā 1. pilotsērijas kvalitāte neatbilda prasībām uzreiz pēc pagatavošanas, par uzglabāšanas ilguma aprēķina modeli izmantoti laboratorijas sērijas stabilitātes pētījuma rezultāti. Aprēķinā izmantots lineārās regresijas vienādojums:

$$y = a + bx \qquad (1),$$

y – rezultatīvā pazīme (atkarīgais mainīgais);
x – faktoriālā pazīme (neatkarīgais mainīgais);
a – vienādojuma brīvais loceklis;
b – regresijas koeficients.

Ar šo vienādojumu var aprēķināt SBE MŽK karotīnu satura minimālo robežu, kādai jābūt izejvielā un produktā uzreiz pēc pagatavošanas: $a=y-bx=27-(-0{,}9793\cdot 8)=34{,}83$ mg% (~35 mg%). Otrās un trešās pilotsērijas un ražošanas sēriju kvalitāte atbilst šim rādītājam (karotīnu saturs no 36,36 līdz 41,89 mg%).

Diskusija

Farmaceitiskajos preparātos ir svarīga gan to fizikālā, gan ķīmiskā stabilitāte [*Waterman*, *Adami*, 2005].

SBE satur dažādu bioloģiski aktīvu vielu kombināciju, t. sk. karotinoīdus, hlorofilus, poliprenolus, tokoferolus, fitosterīnus, nepiesātinātās taukskābes u. c. [*Pavlucka, et al.*, 1984], daudzas no tām ir samērā nestabilas paaugstinātās temperatūras, skābekļa, gaismas u. c. faktoru ietekmē. Tomēr šiem savienojumiem ir svarīga loma preparāta iedarbībā, jo, darbojoties kompleksā, tiem piemīt antioksidantu, reparatīvā, baktericīdā, imūnmodulējošā aktivitāte. Tāpēc ir svarīgi, lai šo vielu komplekss pēc iespējas ilgāk saglabātu stabilitāti gatavā produktā uzglabāšanas, transportēšanas un lietošanas laikā. Viens no šiem savienojumiem – karotīni – var kalpot par marķieri šajā produktā.

Viens no rādītājiem, kas var liecināt par pārmaiņām produkta kvalitātē, ir ārējais izskats. MŽK glabāšanas laikā jāvērtē iespējamās pārmaiņas gan kapsulas apvalkā, gan pildījumā. SBE MŽK stabilitātes pētījumos noskaidrots, ka kapsulu ārējais izskats paliek nemainīgs. Vizuāli nav redzamas pārmaiņas kapsulas formā, apvalkā vai pildījumā.

Lai aktīvās vielas uzsūktos un darbotos organismā, tām jāatbrīvojas no dozētas formas, tāpēc liela nozīme ir dozētu formu sairšanas laika noteikšanai. Ar iemērkšanas metodi pagatavotās MŽK sairst ātrāk, salīdzinot ar kapsulām, kuras iegūtas ar presēšanas metodi. Tas ir izskaidrojams ar to, ka ar iemērkšanas metodi laboratorijas sērijā iegūtām kapsulām ir plānākas sieniņas un ir aizkausējuma vieta, kura atveras ātrāk, kapsulai nokļūstot sairšanas vidē. Ar presēšanas metodi iegūtām kapsulām sieniņas ir biezākas, jo to nosaka kapsulu tehnoloģiskais process [*Podczeck,* 2004]. Sairšanas vidē šādas kapsulas sairst lēnāk, kaut gan bieži pirmā atveras kapsulu šuve, atbrīvojot saturu. Tomēr, veicot sairšanas laika pārbaudi SBE MŽK, novērota parādība, kura literatūrā ir aprakstīta kā krustenisko saišu veidošanās želatīnā, kas ir raksturīga želatīnam kā polimēru savienojumam. Aldehīdi (kas ir arī SBE sastāvā) reaģē ar ε-aminogrupām (galvenokārt lizīnā) un veido krusteniskas saites želatīna molekulā [*Singh*, *Pakhale*, 2004]. Šī parādība lielākā vai mazākā mērā var ietekmēt kapsulu sairšanas laiku un pat padarīt želatīna kapsulu pilnīgi nesairstošu ūdens vidē. Šādos gadījumos kapsulu sairšanas laika noteikšanai var izmantot sārmaino vidi ar pankreatīnu [*Marchais*, 2003] vai virsmas aktīvo vielu (1% nātrija laurilsulfāta), kas ir pieņemams, jo sairšana var notikt dažādās kuņģa un zarnu trakta daļās [*European Pharmacopoeia*, 2007].

Svarīgākais rādītājs, kas liecina par farmaceitiskā produkta kvalitāti, ir aktīvo vielu kvantitatīvais saturs. Kā jau iepriekš minēts, karotīni ir samērā nestabili savienojumi, bet pārmaiņas to saturā var liecināt par SBE stabilitāti kopumā. Veiktajā pētījumā konstatēta vienas pilotsērijas kvalitātes neatbilstība prasībām pēc karotīnu satura, kas bija zemāks par normu jau uzreiz pēc pilotsērijas saražošanas. Šāda atšķirība kapsulu kvalitātē varētu būt izskaidrojama ar kapsulās iepildāmā sastāva pagatavošanas laikā lietoto maisīšanas ātrumu. Maisīšanas laikā ātrgaitas maisītājā kapsulu pildījuma masā iekļūst daudz gaisa, un molekulārais skābeklis var izraisīt karotīnu oksidēšanos. Tāpēc pārējo SBE MŽK sēriju ražošanā izmantota maisīšana ar maziem apgriezieniem.

Secinājumi

1. Ar iemērkšanas metodi laboratorijas sērijā iegūtās mīkstās želatīna kapsulas ar priežu skuju biezo ekstraktu saglabāja kvalitāti stabilitātes pētījumu laikā 24 mēnešus.
2. Ar presēšanas metodi iegūto kapsulu kvalitāte bija atkarīga no kapsulās iepildāmā sastāva pagatavošanas tehnoloģijas.
3. Pamatojoties uz laboratorijas sērijas stabilitātes pētījumu rezultātiem, var prognozēt mīksto želatīna kapsulu ar priežu skuju biezo ekstraktu 24 mēnešu uzglabāšanas ilgumu temperatūrā līdz 25 °C.
4. Mīksto želatīna kapsulu ar priežu skuju biezo ekstraktu ražošanā jāizmanto izejviela – skuju biezais ekstrakts – ar karotīnu saturu ne mazāku kā 35 mg%.

Pateicība

Pētījums veikts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu.

Investigation of Stability of Pine Needle Thick Extract Encapsulated Dosage Form

Abstract

The purpose of the stability study of a pharmaceutical product is to establish the shelf life and the storage conditions of the product. Two different types of stability studies are used: short-term and long-term studies, which allow predicting on how the quality of the active substance and the finished product varies with time under the influence of a variety of environmental factors.

The aim of this work was to investigate the stability of the developed dosage form, soft gelatin capsules containing pine needle thick extract. The laboratory batch of soft gelatin capsules was prepared by dipping method. Three pilot batches and two manufacturing batches of soft gelatin capsules were prepared by stamping (rotary die) method at the enterprise. The prepared capsules were estimated for appearance, uniformity of mass, disintegration time and content of carotenes. Long term and accelerated stability studies were carried out under defined conditions at 25 ± 2 °C / 60 ± 5% RH and at 30 ± 2 °C / 65 ± 5% RH.

The laboratory batch of soft gelatin capsules containing pine needle thick extract formulation was qualitative during 24 months of stability study. The quality of capsules prepared by rotary die method was depending on the preparation technology of the formulation for encapsulation. For the 1st pilot batch the filling components were mixed with high-speed mixer. The initial content of carotenes of this pilot batch was under the limit level. The quality of other pilot batches and manufacturing batches, which were prepared using slow mixing of the filling mass was satisfactory during the stability testing (the content of carotenes was NLT 30 mg%). The stability studies of these batches are in progress. For the preparation of a qualitative finished product the active substance used must be pine needle thick extract with carotene content of NLT 35 mg%.

Keywords: stability studies, soft gelatin capsules, disintegration time, content of carotenes.

Literatūra

1. Chow S.-C. Statistical design and analysis of stability studies. – Chapman & Hall/CRC, Taylor & Francis Group, 2007. – Pp. 13–26.
2. Chow S.-C., Shao J. Statistics in drug research: methodologies and recent developments. – New York: Marcel Dekker, Inc., 2002. – Pp. 77–106.
3. CPMP/ICH/2736/99. Guideline on stability testing of new active substances and products.
4. CPMP/ICH/420/02. Guidance on evaluation of stability date.
5. CPMP/QWP/2819/00 rev 1. EMEA/CVMP/814/00 rev 1. 30 march 2006. Guideline on quality of herbal medicinal products / Traditional herbal medicinal products.
6. EMEA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/2006. Guideline on quality of combination herbal medicinal products / Traditional herbal medicinal products.
7. European Pharmacopoeia. – 6th ed. Vol. 1, 2. – Strasbourg: Council of Europe, 2007. – Pp. 263–265, 278, 2709–2712, 2938–2940.
8. Gardiner W. P. Statistical analysis methods for chemists. – Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1997. – Pp. 168–226.
9. Komka K., Kemeny S. A. Modified error model for the assessment of stability of pharmaceutical products // Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 2004; 72: 161–165.

10. Marchais H., Cayzeele G., Legendre J.-Y., et al. Cross-linking of hard gelatin carbamazepine capsules: effect of dissolution conditions on in vitro drug release // European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2003; 19: 129–132.
11. Pavlucka I., Roščins V., Solovjovs V. Skuju koku koksnes zaļās masas hlorofila un karotīna pastas un provitamīnu koncentrāta sastāvs (Групповой состав хлорофилло-каротиновой пасты и провитаминного концентрата из хвойной древесной зелени) // Himija drevesini (Koksnes ķīmija), 1984; 6: 109–112 (krievu val.).
12. Podczeck F. Technology to manufacture soft capsules // Pharmaceutical capsules / Ed. by Podczeck F., Jones B. E. – 2nd ed. – London: Pharmaceutical Press, 2004. – Pp. 195–199.
13. Pugh J. Kinetics and product stability // Pharmaceutics: The science of dosage form design / Ed. by Aulton M. E. – 2nd ed. – Edinburgh: Churchill & Livingston, 2002. – Pp. 109–112.
14. Rubens J., Kuzņecovs S., Daugavietis M., Seļezņovs J. Fitestēna reparatīvo un baktericīdo īpašību izpēte // Latvijas Ārsts, 1990; 5: 41–44.
15. Rubens J., Seļezņovs J. Koksnes zaļās masas pārstrādes produktu antioksidanto īpašību izpēte // Latvijas Ārsts, 1995; 8: 35–37.
16. Rubens J., Seļezņovs J., Kleina R., Pokrotnieks J. Fitestēna klīniskā aprobācija // Latvijas Ārsts, 1995; 4: 16–19.
17. Singh S., Pakhale S. P. Gelatin-containing formulations: Changes in dissolution characteristics // Encyclopedia of pharmaceutical technology / Ed. by Swarbrick J. – 2nd ed. – New York: Marcel Dekker, Inc., 2004. – Pp. 195–209.
18. Skuju biezais ekstrakts, LV UTN 000312820–18–2008, Biolat A/S, 2008.02.19.
19. Teibe U., Berķis U. Varbūtības teorijas un matemātiskās statistikas elementi medicīnas studentiem. – Rīga: LMA, 2001. – 19., 22., 52.–53. lpp.
20. Waterman K. C., Adami R. C. Accelerated aging: Prediction of chemical stability of pharmaceuticals // International Journal of Pharmaceutics, 2005; 293: 101–125.
21. Wells J. Pharmaceutical preformulation: the physicochemical properties of drug substances // Pharmaceutics: the science of dosage form design / Ed. by Aulton M. E. – 2nd ed. – Edinburgh: Churchill & Livingston, 2002. – Pp. 127–132, 136–138.

Farmācijas fakultāte XX gadsimta pēdējos trīsdesmit gados (1970–2000)

Vija Eniņa, Ruta Vīgestāne [1]***, Vilhelmīne Īriste***

Rīgas Stradiņa universitāte, Zāļu formu tehnoloģijas katedra, Latvija
[1] *Farmācijas ķīmijas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Farmācijas fakultātē 1970./1971. m. g. bija Farmācijas ķīmijas un Zāļu formu tehnoloģijas katedra. No Farmācijas ķīmijas katedras 1974. gadā izdalīja Farmakognozijas katedru, kuru 1985./1986. m. g. pievienoja Zāļu formu tehnoloģijas katedrai.

Līdz Latvijas neatkarības atgūšanai Farmācijas fakultāte strādāja atbilstoši centralizētiem PSRS mācību plāniem un programmām. Studiju ilgums fakultātē bija pieci gadi, ietverot ap 5 600 lekciju, semināru un praktisko nodarbību stundu. Līdz 1991. gadam fakultātē studentus uzņēma arī plūsmā ar apmācību krievu valodā. Pēc Latvijas neatkarības atgūšanas PSRS mācību plānus un programmas pārveidoja, atsakoties no politiska rakstura studiju priekšmetiem un militārās mācības. Farmācijas fakultātes studiju plāns tika papildināts ar tādiem studiju priekšmetiem kā filozofiskā antropoloģija, vides veselība, medicīniskā ķīmija, sociālā farmācija, farmācijas likumdošana, laboratorijas tehnika, farmācijas vēsture.

Farmācijas ķīmijas katedrā studenti apguva neorganiskās, analītiskās (vēlāk kvalitatīvās analīzes un kvantitatīvās analīzes), organiskās, fizikāli koloidālās (vēlāk – fizikālās farmācijas) farmācijas, medicīniskās un toksikoloģiskās ķīmijas, botānikas, farmakognozijas un laboratorijas tehnikas kursu; Farmakognozijas katedrā – botānikas un farmakognozijas kursu; Zāļu formu tehnoloģijas katedrā – aptiekas zāļu formu tehnoloģijas, rūpniecisko zāļu formu tehnoloģijas, farmācijas ekonomikas un organizācijas, medicīnisko preču zinību, sociālās farmācijas, farmācijas likumdošanas, laboratorijas tehnikas un farmācijas vēstures kursu, bet pēc Farmakognozijas katedras pievienošanas – arī botānikas un farmakognozijas kursu. Teorētisko zināšanu nostiprināšanai studentiem bija obligātas dažādas mācību un ražošanas prakses.

Farmācijas fakultāti pagājušā gadsimta pēdējos trīsdesmit gados beiguši 1 443 studenti, iegūstot provizora kvalifikāciju.

Fakultātes docētāju zinātniskā darba galvenie virzieni: bioloģiski aktīvo savienojumu metabolisms, biofarmaceitiskie pētījumi, jaunu zāļu formu un to analīzes metožu izstrāde, farmaceitiskā nesaderība, ārstniecības augu ķīmiskā sastāva, izplatības, resursu un drogu piesārņošanas, fitoterapijas, kā arī fakultātes vēstures pētījumi. Daļa pētījumu veikti sadarbībā ar Latvijas un Vissavienības zinātniski pētnieciskajiem institūtiem. Apskatāmajā periodā aizstāvētas astoņas farmācijas zinātņu kandidāta un divas bioloģijas zinātņu kandidāta disertācijas. Pēc PSRS iegūto zinātņu kandidāta grādu nostrifikācijas doktora grādu ieguva 12 Farmācijas fakultātes docētāji.

Atslēgvārdi: Rīgas Medicīnas institūts (RMI), Latvijas Medicīnas akadēmija (AML), RMI/AML Farmācijas fakultāte.

Ievads

Pirmajos divdesmit Rīgas Medicīnas institūta Farmācijas fakultātes pastāvēšanas gados (1950–1970) tika izveidota mācību bāze, nokomplektēts mācībspēku sastāvs un pilnveidots mācību materiāls atbilstoši Vissavienības unificētajām programmām. Šajā laikā tika likti pamati arī zinātniskajai darbībai, pētot ārstniecības augu resursus Latvijā, to ķīmisko sastāvu, mikroelementu ietekmi uz augu ražību, veicot jaunu ķīmisko reaģentu izstrādi un pilnveidojot datu uzskaiti aptiekās.

Darba mērķis, materiāls un metodes

Izmantojot arhīva dokumentus un tā laika docētāju liecības, apkopoti materiāli par Farmācijas fakultātes darbību XX gadsimta pēdējos trīsdesmit gados.

Rezultāti

Farmācijas fakultātē 1970./1971. m. g. bija Farmācijas ķīmijas un Zāļu formu tehnoloģijas katedra. No Farmācijas ķīmijas katedras 1974. gadā izdalīja Farmakognozijas katedru, kuru 1985./1986. m. g. pievienoja Zāļu formu tehnoloģijas katedrai.

Līdz Latvijas neatkarības atgūšanai 1990. gadā Farmācijas fakultāte strādāja atbilstoši centralizētiem PSRS mācību plāniem un programmām. Studiju ilgums fakultātē bija pieci gadi, ietverot ap 5 600 lekciju, praktisko nodarbību un semināru stundu, kas notika tiešā kontaktā ar mācībspēkiem. Līdz 1991. gadam fakultātē studentus uzņēma arī plūsmā ar apmācību krievu valodā. Pēc Latvijas neatkarības atgūšanas studiju plānus un programmas bija iespējams izveidot pašām augstskolām. Pamazām PSRS mācību plāni tika pārveidoti, atsakoties no politiska rakstura studiju priekšmetiem un militārās mācības. Studiju plāni tika papildināti ar tādiem studiju priekšmetiem kā filozofiskā antropoloģija, vides veselība, medicīniskā ķīmija, laboratorijas tehnika, farmācijas vēsture, sociālā farmācija un farmācijas likumdošana [1].

Farmācijas fakultātes katedras līdz 1995. gadam atradās Latvijas Universitātei piederošajās divās ēkās – t. s. ielas un sētas mājas labajos spārnos Veidenbauma (tagad Baznīcas) ielā 5, bet pēc tam Dzirciema ielā 16, A korpusa 5., 6. un 7. stāvā.

1970./1971. m. g. Farmācijas ķīmijas katedrā studenti apguva farmācijas, organiskās un toksikoloģiskās ķīmijas, botānikas un farmakognozijas kursu. Sākot ar 1974./1975. m. g., šajā katedrā studenti sāka apgūt arī neorganiskās un analītiskās ķīmijas (no 1996./1997. m. g. – kvalitatīvās analīzes un kvantitatīvās analīzes) kursu, kopš 1976./1977. m. g. – fizikāli koloidālās ķīmijas (no 1994./1995. m. g. – fizikālās farmācijas) kursu, bet kopš 1995./1996. m. g. – laboratorijas tehnikas un medicīniskās ķīmijas kursu [1, 3].

Apskatāmajā laika periodā Farmācijas ķīmijas katedrā strādāja no viena līdz sešiem docentiem, diviem līdz sešiem vecākajiem pasniedzējiem, asistentu skaits palielinājās no trīs līdz pieciem. Kopš 1994. gada katedrā strādāja no viena līdz trīs lektoriem (sk. 1. tab.) [1, 2].

Farmācijas ķīmijas katedru līdz 1974. gadam vadīja docente Vilma Jaunsila, bet no 1974. līdz 1980. gadam – docents Ervīns Baumanis. Viņa doktorantūras laikā no 1977. līdz 1979. gadam katedras vadību uzticēja vecākajam pasniedzējam Jurim Rotbergam. No 1980. gada katedru vadīja docente Aina Štokmane [2].

1. tabula. Farmācijas ķīmijas katedras mācībspēki.
Teaching staff of the Department of Pharmaceutical Chemistry.

Vārds, uzvārds, dzīves gadi, zinātniskais grāds	Ieņemamais amats, gadi	Mācību priekšmets
Līvija Štāle (1926. g.)	Vecākā pasniedzēja (1970–1984)	Farmācijas ķīmija
Vilma Jaunsila (1910–1993) Farm. zin. kand., 1953. g.	**Katedras vadītāja (1970–1974)** Docente (1970–1974)	Farmācijas ķīmija Tiesu ķīmija
Helēna Rubīne (1924–2007) Farm. zin. kand., 1954. g.	Vecākā pasniedzēja (1970–1974)	Farmakognozija
Skaidrīte Ozola (1925. g.) Lauks. zin. kand., 1972. g.	Asistente (1970–1974)	Farmakognozija Botānika
Vija Eniņa (1941. g.) Farm. zin. kand., 1970. g.	Asistente (1970–1973) Vecākā pasniedzēja (1973–1974)	Botānika
Ervīns Baumanis (1929. g.) Ķīm. zin. kand., 1963. g.	**Katedras vadītājs (1974–1977, 1979–1980)** Docents (1970–1980)	Organiskā ķīmija
Ņina Grozina (1937. g.)	Asistente (1970–1971)	Organiskā ķīmija
Anna Burkina (1941. g.) Farm. zin. kand., 1972. g.	Asistente (1971–1973) Vecākā pasniedzēja (1974–1977)	Farmācijas ķīmija
Vilhelmīne Īriste (1942. g.) Farm. zin. kand., 1973. g.	Asistente (1972–1974)	Farmakognozija
Helkāra Reizniece (1930. g.)	Asistente (1974–1977)	Analītiskā ķīmija
Juris Rotbergs (1938. g.) Ķīm. zin. kand., 1972. g. Ķīm. dokt., nostr. 1992. g.	**Katedras vadītājs (1977–1979)** Vecākais pasniedzējs (1974–1979) Docents kopš 1979. g.	Organiskā ķīmija Farmācijas ķīmija Toksikoloģiskā ķīmija Medicīniskā ķīmija
Aina Silvija Štokmane (1942. g.) Ķīm. zin. kand., 1971. g. Biol. zin. kand., 1975. g. Farm. dokt., nostr.* 1992. g.	**Katedras vadītāja kopš 1980. g.** Vecākā pasniedzēja (1975–1980) Docente kopš 1980. g.	Farmācijas ķīmija Medicīniskā ķīmija
Ilze Laine (1940. g.) Ķīm. zin. kand., 1971. g. Ķīm. dokt., nostr. 1992. g.	Vecākā pasniedzēja (1977–1980) Docente (1986–1998)	Fizikāli koloidālā ķīmija
Dzidra Medne (1927. g.)	Asistente (1977–1980)	Farmācijas ķīmija
Jānis Šlūke (1929–2003) Ķīm. zin. kand., 1972. g. Ķīm. dokt., nostr. 1992. g.	Docents (1977–1995)	Organiskā ķīmija Farmācijas ķīmija
Ruta Vīgestāne (1938. g.) Biol. zin. kand., 1978. g. Farm. dokt., nostr. 1993. g.	Asistente (1977–1982) Docente kopš 1982. g.	Analītiskā ķīmija, kopš 1996. gada – kvalitatīvā analīze un kvantitatīvā analīze Farmācijas ķīmija
Velta Vegnere (1935. g.) Ķīm. zin. kand., 1972. g.	Vecākā pasniedzēja (1979–1990)	Neorganiskā ķīmija Analītiskā ķīmija
Silvija Bērziņa (1947. g.) Ķīm. maģ., 1993. g.	Asistente (1980–1997) Lektore kopš 1997. g.	Organiskā ķīmija Analītiskā ķīmija, kopš 1996. gada – kvalitatīvā analīze un kvantitatīvā analīze Laboratorijas tehnika
Renāte Medne (1942. g.) Ķīm. zin. kand., 1975. g. Ķīm. dokt., nostr. 1992. g.	Docente kopš 1989. g.	Organiskā ķīmija
Laima Stradiņa (1937. g.)	Asistente (1990–1997) Lektore kopš 1997. g.	Toksikoloģiskā ķīmija
Aija Gulbe (1958. g.)	Asistente (1990–1994) Lektore kopš 1994. g.	Neorganiskā ķīmija Fizikāli koloidālā ķīmija, kopš 1994. gada – fizikālā farmācija

* nostr. – nostrificēta(-ts)

1974. gadā, atdalot no Farmācijas ķīmijas katedras botānikas un farmakognozijas kursu, izveidoja Farmakognozijas katedru, kura darbojās līdz 1985. gadam. Darbu katedrā uzsāka divas asistentes, kas turpmākajos gados tika ievēlētas par vecāko pasniedzēju un docenti, un divas vecākās pasniedzējas, no kurām vienu ievēlēja par docenti (sk. 2. tab.). Katedru vadīja docente Vija Eniņa [1, 2].

2. tabula. Farmakognozijas katedras mācībspēki.
Teaching staff of the Department of Pharmacognosy.

Vārds, uzvārds, dzīves gadi, zinātniskais grāds	Ieņemamais amats, gadi	Mācību priekšmets
Helēna Rubīne (1924–2007) Farm. zin. kand., 1954. g.	Vecākā pasniedzēja (1974–1984)	Farmakognozija
Skaidrīte Ozola (1925. g.) Lauks. zin. kand., 1972. g.	Asistente (1974–1976) Vecākā pasniedzēja (1976–1984)	Botānika Farmakognozija
Vija Eniņa (1941. g.) Farm. zin. kand., 1970. g.	**Katedras vadītāja (1974–1984)** Vecākā pasniedzēja (1974–1978) Docente (1978–1984)	Botānika
Vilhelmīne Īriste (1942. g.) Farm. zin. kand., 1973. g.	Asistente (1974–1978) Docente (1978–1984)	Farmakognozija

1970./1971. m. g. Zāļu formu tehnoloģijas katedrā studenti apguva aptiekas zāļu formu tehnoloģiju, rūpniecisko zāļu formu tehnoloģiju, farmācijas ekonomiku un organizāciju, medicīnas preču zinības. Pēc Farmakognozijas katedras pievienošanas 1985. gadā šajā katedrā studenti sāka apgūt arī botāniku un farmakognoziju, 1992./1993. m. g. – laboratorijas tehniku, bet 1995./1996. m. g. – farmācijas vēsturi.

Zāļu formu tehnoloģijas katedrā dažādos laika posmos strādāja no viena līdz septiņiem docentiem, no viena līdz diviem vecākajiem pasniedzējiem, no trīs līdz astoņiem asistentiem (sk. 3. tab.). Katedru vadīja docente Edīte Pētersone, pēc tam – docente Ilze Bārene [1, 2].

Farmācijas fakultātes dekāna pienākumus šajā periodā pildīja asistente, vēlāk vecākā pasniedzēja, docente Vija Eniņa.

Teorētiskās zināšanas studenti nostiprināja dažādās mācību un ražošanas praksēs aptiekās, kontrolanalītiskajās laboratorijās, aptieku noliktavās un zāļu ražošanas uzņēmumos. Botānikas un farmakognozijas prakse notika dabā, botāniskajos dārzos, ārstniecības augu audzēšanas saimniecībā "Dzirkstele" Limbažu rajonā, kā arī ārpus Latvijas – Vissavienības ārstniecības augu zinātniski pētnieciskajā institūtā Maskavā un tā zonālajās stacijās Ukrainā un Gruzijā [3].

Apskatāmajā periodā Farmācijas fakultātes studenti valsts eksāmenus vienmēr ir kārtojuši speciālajās disciplīnās – farmācijas ķīmijā, farmakognozijā, zāļu formu tehnoloģijā, bet kopš 1978. gada – arī farmācijas ekonomikā un organizācijā, kuru kopš 1997. gada aizstāja praktiskā farmācija. Turklāt līdz Latvijas neatkarības atjaunošanai bija jākārto valsts eksāmens arī kādā no ideoloģiskajām disciplīnām: politekonomijā – līdz 1974. gadam, zinātniskajā komunismā – līdz 1987. gadam vai marksismā-ļeņinismā – līdz 1989. gadam. Padomju ideoloģiju prasīja ieviest arī speciālajās disciplīnās.

1978. gadā desmit studenti aizstāvēja diplomdarbus un tika atbrīvoti no valsts eksāmenu kārtošanas, izņemot eksāmenu zinātniskajā komunismā. 1997. gadā, pārejot uz četru gadu apmācību, ceturtā kursa studenti rakstiski kārtoja kompleksu eksāmenu speciālajās disciplīnās. Taču abi minētie eksperimenti neattaisnojās.

Farmācijas fakultāti pagājušā gadsimta pēdējos trīsdesmit gados beiguši 1 443 studenti, iegūstot provizora kvalifikāciju. Klātienes studentiem pēc RMI beigšanas trīs gadus bija jānostrādā iepriekš noteiktās darba vietās [1].

3. tabula. Zāļu formu tehnoloģijas katedras mācībspēki.
Teaching staff of the Department of Drug Form Technology.

Vārds, uzvārds, dzīves gadi, zinātniskais grāds	Ieņemamais amats, gadi	Mācību priekšmets
Jēkabs Sloka (1918–1991)	Asistents (1970–1976) Vecākais pasniedzējs (1976–1984)	Farmācijas ekonomika un organizācija
Edīte Pētersone (1928. g.) Farm. zin. kand., 1959. g. Farm. dokt., nostr.* 1993. g.	**Katedras vadītāja (1970–1979)** Asistente (1970–1971) Docente (1971–1993)	Rūpnieciskā zāļu formu tehnoloģija
Andris Felsbergs (1934. g.) Farm. zin. kand., 1966. g. Farm. dokt., nostr. 1993. g.	Vecākais pasniedzējs (1970–1983) Docents kopš 1983. g.	Aptiekas zāļu formu tehnoloģija
Ausma Sīle (1928–2008)	Asistente (1970–1984)	Aptiekas zāļu formu tehnoloģija Rūpnieciskā zāļu formu tehnoloģija
Ilze Bārene (1941. g.) Farm. zin. kand., 1972. g. Farm. dokt., nostr. 1992. g.	**Katedras vadītāja kopš 1979. g.** Asistente (1971–1979) Docente kopš 1979. g.	Rūpnieciskā zāļu formu tehnoloģija
Ināra Lejniece (1935. g.)	Asistente (1971–1981)	Farmācijas ekonomika un organizācija
Venta Šidlovska (1943. g.) Farm. zin. kand., 1976. g. Farm. dokt., nostr. 1993. g.	Asistente (1973–1993) Docente kopš 1993. g.	Aptiekas zāļu formu tehnoloģija Laboratorijas tehnika Medicīnas preču zinības Farmācijas vēsture
Reņa Batova (1950. g.) Farm. zin. kand., 1988. g. Farm. dokt., nostr. 1993. g.	Asistente (1980–1995)	Farmācijas ekonomika un organizācija
Jevdokija Krivčenko (1950. g.)	Asistente kopš 1981. g.	Farmācijas ekonomika un organizācija Praktiskā farmācija
Helēna Rubīne (1924–2007) Farm. zin. kand., 1954. g.	Vecākā pasniedzēja (1984–1985)	Farmakognozija
Vija Eniņa (1941. g.) Farm. zin. kand., 1970. g. Farm. dokt., nostr. 1992. g.	Docente kopš 1984. g.	Botānika
Vilhelmīne Īriste (1942. g.) Farm. zin. kand., 1973. g. Farm. dokt., nostr. 1992. g.	Docente kopš 1984. g.	Farmakognozija
Dzintra Bernāte (1952. g.) Farm. zin. kand., 1988. g. Farm. dokt., nostr. 1993. g.	Asistente kopš 1984. g.	Rūpnieciskā zāļu formu tehnoloģija Aptiekas zāļu formu tehnoloģija Medicīnas preču zinības
Irēna Daberte (1961. g.)	Asistente kopš 1993. g.	Rūpnieciskā zāļu formu tehnoloģija
Edita Romāne (1958. g.) Farm. zin. kand., 1986. g. Farm. dokt., nostr. 1993. g.	Asistente (1985–1998) Docente kopš 1998. g.	Farmakognozija
Anna Vītola (1941. g.) Farm. zin. kand., 1972. g. Farm. dokt., nostr. 1992. g.	Docente kopš 1985. g.	Praktiskā farmācija Sociālā farmācija Farmācijas likumdošana
Ludmila Baranova (1949. g.) Farm. zin. kand., 1988. g. Farm. dokt., nostr. 1993. g.	Asistente kopš 1988. g.	Botānika
Ineta Šēniņa (1966. g.)	Asistente (1993–2000)	Praktiskā farmācija

* nostr. – nostrificēta(-ts)

Fakultātes docētāju zinātniskā darba galvenie virzieni: bioloģiski aktīvo savienojumu metabolisma un biofarmaceitiskie pētījumi, jaunu zāļu formu un to analīzes metožu izstrāde, farmaceitiskās nesaderības, ārstniecības augu ķīmiskā sastāva, izplatības, resursu un drogu piesārņošanas, fitoterapijas, kā arī fakultātes vēstures pētījumi. Daļa pētījumu tika veikti sadarbībā ar Latvijas un Vissavienības zinātniski pētnieciskajiem institūtiem, kas vainagojās ar jaunām praktiski izmantojamām izstrādēm un patentiem. Apskatāmajā periodā aizstāvētas astoņas farmācijas zinātņu kandidāta un divas bioloģijas zinātņu kandidāta disertācijas. Pēc Latvijas Republikas atjaunošanas PSRS iegūtos zinātniskos grādus nostrificēja, zinātņu kandidāta grādu pielīdzinot doktora grādam. Doktora grādu ieguva divpadsmit Farmācijas fakultātes docētāji [3, 4].

Secinājumi

Aplūkojamā laika posmā Farmācijas fakultāte turpināja darboties, docētāju darbā iesaistot dažādos Padomju Savienības institūtos zinātņu kandidāta grādu ieguvušos speciālistus un intensificējot zinātnisko darbu. Šis periods ietver Padomju Savienības sabrukumu un Latvijas neatkarības atgūšanu, kas saistīts arī ar mācību procesa pārkārtošanu.

Faculty of Pharmacy in the Last Thirty Years of the 20th Century (1970–2000)

Abstract

Introduction. In the first twenty years since the establishment of the Faculty of Pharmacy (1950–1970) study basis was developed, teaching staff completed and teaching material developed in accordancy with the unified programmes of the Soviet Union.

Aim of the paper, material and methods. Using archival documents and evidences of the academics of the time, materials on activities of the Faculty of Pharmacy in the last thirty years of the 20th century have been summarized.

Results. In the academic year 1970/71 the Faculty of Pharmacy comprised departments of Pharmaceutical Chemistry and Drug Form Technology. In the period of 1974–1985 Department of Pharmacognosy was developed from the Department of Pharmaceutical Chemistry. During the academic year 1985/86 it was merged with the Department of Drug Form Technology. The period of studies in the Faculty lasted for five years, including 5600 hours of lectures, classes and seminars. Until 1991 the Faculty also admitted students in a group whose language of instruction was Russian.

In the Department of Pharmaceutical Chemistry the students mastered courses of inorganic, analytical (later qualitative and quantitative analysis), organic, physical-colloidal (later physical pharmacy), pharmaceutical, toxicological, medical chemistry and laboratory technique, as well as courses in botany and pharmacognosy since 1974/75. The Department of Pharmacognosy taught courses in botany and pharmacognosy; the Department of Drug Form Technology – technology of pharmacy drug forms and industrial drug forms, pharmacy economics and organisation, medicinal goods, social pharmacy, legislation in pharmacy, laboratory technique and history of pharmacy, but, after joining the Department of Pharmacognosy, also courses of botany and pharmacognosy.

To strengthen theoretical knowledge students had practice in pharmacies, analytical laboratories, pharmaceutical warehouses and enterprises of drug production. Praxis in botany and pharmacognosy took place in nature, botanical gardens, farms that cultivated herbs, as well as outside Latvia – in Moscow, Ukraine and Georgia.

In the last thirty years of of the 20th century 1443 students graduated from the Faculty of Pharmacy obtaining the pharmacist's qualification.

The main directions of scientific work of the Faculty academics were: research in metabolism of biologically active compounds, biopharmaceutical research, development of new drug forms and methods of their analysis, pharmaceutical incompatibility, chemical content of herbs, their incidence and resources.

Literatūra

1. Farmācijas fakultātes dekānes (1968–2008) V. Eniņas personīgais arhīvs.
2. RSU arhīva dokumenti: 7. apraksts, 2268. lieta – 3., 5., 7.–11., 15. lpp.; 2943. lieta – 90., 96., 99., 102., 105.,112. lpp.; 3707. lieta – 12., 18., 25., 26., 29., 45., 47., 50., 53., 56., 61., 80. lpp.; 4164. lieta – 56., 65., 68., 71., 79., 86., 88. lpp.; 4170. lieta – 30., 42., 44., 56., 58. lpp.; 4173. lieta – 56., 58., 60., 65., 76. lpp.; 4202. lieta – 58., 66., 75., 91., 93. lpp.; 4265. lieta – 61., 66., 68. – 70., 72. lpp.; 4301. lieta – 50., 53., 61., 72., 74. lpp.; 4766. lieta – 12., 22., 28. lpp.; 4858. lieta – 7., 20., 22., 33., 37. lpp.; 5657. lieta – 61., 69., 86., 94., 95., 98., 99., 106., 108., 110., 113., 114., 116., 118., 121., 135., 139. lpp.
3. Informācija no Farmācijas fakultātes docētājiem.
4. Vīgestāne R. Farmācijas fakultātes mācību spēku zinātniskie grādi farmācijā // Zinātniskie raksti 2002: Internā medicīna. Medicīnas bāzes zinātnes. Ķirurģija. Stomatoloģija. Farmācija. – Rīga: RSU, 2003. – 377.–378. lpp.

Farmakoekonomikā izmantojamo metožu un rādītāju noteikšanai nepieciešamo datu iegūšanas iespējas Latvijā

Diāna Arāja

Rīgas Stradiņa universitāte, Zāļu formu tehnoloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Pētījumā izvērtētas un noteiktas farmakoekonomikā izmantojamo metožu un rādītāju noteikšanai nepieciešamo datu iegūšanas iespējas Latvijā. Pētījuma mērķis ir izvēlēts, ņemot vērā, ka datu pieejamība ir viens no svarīgākajiem priekšnosacījumiem veiksmīgai analīzes veikšanai, ticamu rezultātu iegūšanai un pamatota lēmuma pieņemšanai. Pētījumā tiek apskatītas klasiskās ekonomiskās analīzes metodes, kas izmantojamas farmakoekonomiskajā novērtēšanā, kā arī daži no biežāk izmantojamiem un reti piemērojamiem rādītājiem, kuriem, pēc autores domām, būtu jāpievērš lielāka uzmanība. Diskusiju daļā autorē piedāvā Latvijas apstākļiem piemērotāku produktivitātes izmaksu aprēķinu formulu, vērš uzmanību uz problēmām matemātisko aprēķinu izmantošanā veselības aprūpē un piedāvā savu redzējumu farmakoekonomikā izmantojamo metožu un rādītāju noteikšanai nepieciešamo datu iegūšanas iespējām Latvijā.

Secinājumos autore norāda uz nepieciešamību skatīt veselības aprūpes sistēmu Latvijā tautsaimniecības analītiskajā perspektīvā, bet, analizējot aprēķinu veikšanai nepieciešamo datu pieejamību Latvijā, secina, ka datus var grupēt divās grupās: ar darba produktivitāti un investīcijām saistītie dati un medicīniski ekonomiskie dati, kas savukārt atklāj, ka lielākā problēma ir saistīta nevis ar datu neesamību vai nepieejamību, bet speciālistu, kas spētu identificēt datus, izmantot tos aprēķinu veikšanai un interpretēt rezultātus, trūkumu.

Atslēgvārdi: Latvija, farmakoekonomika, ekonomiskās analīzes metodes.

Ievads

Farmakoekonomikas metodoloģijas potenciālam ir ievērojama nozīme zāļu ekonomiskās efektivitātes pierādījumos. Farmakoekonomisko novērtēšanu var atspoguļot kā trīsdimensiju sistēmu, kurā viena no dimensijām atspoguļo izmaksas un ieguvumus, otrā – attiecīgi piemērojamās farmakoekonomiskās analīzes metodes, bet trešā – analītisko perspektīvu. Analītiskās perspektīvas noteikšana ir svarīgs posms novērtējuma veikšanā. Analītiskā perspektīva tiek izvēlēta atkarībā no tā, cik plaši tiek skatīta konkrētā problēma. Individuālā pētījumā analītiskā perspektīva var tikt izvēlēta atbilstoši pētījuma mērķim – vai problēma tiek skatīta no pacienta viedokļa vai no pakalpojuma sniedzēja viedokļa, vai arī visas tautsaimniecības interesēs.

Tautsaimniecības analītiskā perspektīva ir visaptveroša, pamatota un objektīva, tomēr tā nelabprāt tiek piemērota farmakoekonomiskajos pētījumos, jo prasa no pētījuma veicēja papildu darbu, datu iegūšanu un metodoloģijas precizitāti.

Ir noteikta saikne starp izmaksu un ieguvumu veidiem un piemērojamām analīzes metodēm. Tomēr tikai daži autori piedāvā šīs saiknes matemātisko atspoguļojumu, kas lielā mērā saistīts ar nekonsekvenci veselības aprūpes ieguvumu interpretācijā. Īpaši būtu jāatzīmē Jorkas Universitātes profesora un Veselības ekonomikas centra vadītāja M. Dramonda (*M. Drummond*) ieguldījumus šajā procesā. Kaut arī viņa paustie uzskati laika gaitā tika koriģēti, viņš savos darbos piedāvāja konkrētas formulas dažādu ekonomiskās analīzes metožu izmantošanai veselības ekonomikā, kas ievērojami atviegloja veselības aprūpes speciālistu darbu.

Darba mērķis

Darba mērķis – izvērtēt un noteikt farmakoekonomikā izmantojamo metožu un rādītāju noteikšanai nepieciešamo datu iegūšanas iespējas Latvijā.

Materiāls un metodes

Pētījums ir teorētisks, un darba mērķis tiek sasniegts, izmantojot zinātniskajā literatūrā sniegto informāciju un analizējot normatīvajos aktos noteiktās prasības. Darba gaitā izvērtētas farmakoekonomikā izmantojamās ekonomiskās analīzes metodes un vairāki rādītāji, īpašu uzmanību pievēršot tautsaimniecības analītiskās perspektīvas aspektam kā mazāk izpētītam. Citi farmakoekonomiskās metodoloģijas aspekti pētījuma gaitā netiek analizēti.

Rezultāti

Autore, pētot M. Dramonda darbus un salīdzinot 1991. gadā publicētā darba "Lāzerterapijas ekonomiskā novērtēšana" un grāmatas "Veselības aprūpes programmu ekonomiskās novērtēšanas metodes" 2000. gada izdevuma datus, pievērsa uzmanību ievērojamām izmaiņām M. Dramonda piedāvātajās ekonomiskās analīzes metožu matemātiskajās interpretācijās (sk. 1. tab.).

Tautsaimniecības analītiskajā perspektīvā būtiska nozīme ir netiešo nemedicīnisko izmaksu (produktivitātes izmaksas) noteikšanai, kam Latvijā netiek veltīta atbilstoša uzmanība. Produktivitātes izmaksas ir izmaksas, kas saistītas ar indivīda darbaspēju samazināšanos vai zudumu slimības, invaliditātes vai nāves dēļ. Tās tiek skatītas nacionālās ekonomikas kontekstā, aprēķinot, cik valstij izmaksā darbinieka neierašanās darbā slimības, darbaspēju mazināšanās vai priekšlaicīgas nāves dēļ. Ir vairāki veidi netiešo nemedicīnisko izmaksu aprēķināšanai, bet visbiežāk izmanto cilvēkkapitāla metodi un šīs metodes modifikāciju – pretestības izmaksu metodi. Pētījumā iepriekšminētās metodes netiek skatītas detalizēti, apskatot tikai vienu netiešo nemedicīnisko izmaksu aprēķināšanai izmantojamo rādītāju – Hanoveres Konsensa (*Hanoverian Consensus*) piedāvāto zaudētās produktivitātes aprēķina formulu [3, 29. lpp.]:

$$Z = N \times I / D / 365 \text{ dienas} \qquad (1),$$

kur Z – zaudētā produktivitāte, naudas vienībās (turpmāk – n. v.);
N – darba nespējas dienu skaits;
I – kopējie ieņēmumi no algotiem nodarbinātiem, n. v.;
D – iesaistīto darbinieku skaits.

1. tabula. Farmakoekonomikā izmantojamās ekonomiskās analīzes metodes [1, 73. lpp.; 2, 21. lpp.].
Economic evaluation methods used in pharmacoeconomic evaluation [1, P. 73; 2, P. 21].

Analīzes metode	Pamataprēķins	
	1991. gada interpretācija	2000. gada interpretācija
Izmaksu minimizēšanas analīze	C_1 C_1+C_2	$(C-S_1)$ $(C_1+C_2+C_3)-(S_1+S_2+S_3)$
Izmaksu un ieguvumu analīze	$B_1+B_2-C_1-C_2$ $(B_1+B_2) / (C_1+C_2)$ Dažreiz ir iekļaujami arī C_3 un B_3	$(W)-(C_1+C_2+C_3)$ $(W+V+S_1+S_2+S_3)-$ $-(C_1+C_2+C_3)$
Izmaksu efektivitātes analīze	$(C_1+C_2) / E$ $(C_1-B_1) /E$ $(C_1+C_2-B_1-B_2) / E$	$(C_1-S_1) / E$ $[(C_1+C_2\ C_3)-(S_1+S_2+S_3)] / E$
Izmaksu un derīguma analīze	$(C_1+C_2) / U$ $(C_1+C_2-B_1-B_2) / U$	$(C_1-S_1) / U$ $[(C_1+C_2+C_3)-(S_1+S_2+S_3)] / U$

C_1 – tiešās izmaksas, n. v.;
C_2 – netiešās izmaksas, n. v.;
C_3 – netveramās izmaksas, n. v.;
B_1 – tiešie ieguvumi, n. v.;
B_2 – netiešie ieguvumi, n. v.;
B_3 – netveramie ieguvumi, n. v.;
E – veselības efekti naturālajās mērvienībās;
S_1 – tiešais ietaupījums, n. v.;
S_2 – netiešais ietaupījums, n. v.;
S_3 – netveramais ietaupījums, n. v.;
U – derīguma mērvienības, iegūtie kvalitatīvas dzīves gadi u. c.;
V – cits ar veselības aprūpi tieši nesaistīts rezultāts;
W – gatavības maksāt rādītājs, n. v.;
n. v. – naudas vienības.

Netiešajai zaudējumu novērtēšanai var tikt izmantoti arī apdrošināšanas nozarē lietojamie individuālā un kolektīvā riska modeļi, bet to apskate neietilpst pētījuma ietvaros.

Lai salīdzinātu dažādos laika posmos ieguldīto līdzekļu efektivitāti un atdevi, arī veselības aprūpē izmanto diskontēšanu – aprēķinu metodi, kas ļauj salīdzināt dažādos laika periodos notikušo medicīnisko procesu izmaksas un ieguvumus. Diskontēšanas izmantošana ir nepieciešama gan preventīvo pasākumu novērtēšanai, gan arī novērtējot sarežģītas un dārgas operācijas. Preventīvo pasākumu, piemēram, vakcinācijas gadījumā izmaksas veidojas uzreiz, bet ieguvumi (izvairīšanās no smagas infekcijas slimības ar iespējamām komplikācijām) sagaidāmi nākotnē. Sarežģītām un dārgām operācijām nepieciešami nozīmīgi ieguldījumi, bet tās ievērojami uzlabo pacienta dzīves kvalitāti vai arī paildzina dzīvi. Diskontēšanas procesā nākotnes izmaksu un ieguvumu vērtība tiek konvertēta to pašreizējā vērtībā. Ilgtermiņa ieguldījumu novērtēšanai veselības aprūpē, tāpat kā veicot komerciālo investīciju novērtēšanu, bieži vien izmanto tīrās pašreizējās vērtības rādītāju, ko aprēķina pēc šādas formulas [4, 11. lpp.]:

$$TPV= -I_o+\sum_{t=1}^{T}\frac{(B_t-C_t)}{(1+r)^t} \qquad (2),$$

kur TPV – tīrā pašreizējā vērtība, n. v.;
I_o – sākotnējās investīcijas jeb izmaksas, n. v.;
B_t – ieguvumi t gadā, n. v.;
C_t – izmaksas t gadā, n. v.;
r – diskonta likme, decimāldaļās.

Būtiska nozīme ekonomiskās efektivitātes noteikšanā ir arī diskonta likmes lielumam. Tāpēc dažu valstu valdības nosaka diskonta likmes lielumu, kāds piemērojams publisko pakalpojumu investīciju projektiem. Vairākās veselības aprūpes pakalpojumu ekonomiskās novērtēšanas starptautiskajās vadlīnijās tiek izmantota no 3 līdz 6 procentu likme. Savukārt Latvijas Republikas Ministru kabineta 2006. gada 31. oktobra noteikumos Nr. 899 "Ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijas kārtība" ir noteikts, ka nākotnes izmaksas un ieguvumus, veicot farmakoekonomisko analīzi, diskontē attiecīgi par 5 procentiem gadā [5].

Biežāk lietojamais rādītājs izmaksu efektivitātes novērtēšanā ir pieauguma izmaksu un efektivitātes attiecība (PIEA) – alternatīvā ārstēšanas veida papildu izmaksu attiecība pret šī ārstēšanas veida sniegto papildu efektivitāti, ko aprēķina saskaņā ar šādu formulu [6]:

$$\text{PIEA} = \frac{C_A - C_B}{B_A - B_B} \qquad (3),$$

kur PIEA – pieauguma izmaksu – efektivitātes attiecība;
C_A – ārstēšanas veida A izmaksas, n. v.;
C_B – ārstēšanas veida B izmaksas, n. v.;
B_A – ārstēšanas veida A ieguvumi, n. v.;
B_B – ārstēšanas veida B ieguvumi, n. v.

Pēc autores domām, pieejamā literatūrā un materiālos tiek pievērsta pastiprināta uzmanība izmaksu noteikšanai, tajā skaitā saglabāto dzīves gadu izmaksām, bet ieguvumi no dzīvības saglabāšanas bieži vien netiek izmantoti aprēķinos un lēmuma pieņemšanas procesā. Tas izskaidrojams ar dzīves vērtības noteikšanas problēmām, uz kuru fona izmaksu noteikšanas metodoloģija ir daudz vienkāršāka. Ņemot vērā iepriekšminēto, autore pētīja literatūrā pieejamo informāciju par cilvēka dzīves vērtības noteikšanu ekonomisko aprēķinu veikšanai. Jāatzīst, ka tikai vienā avotā bija piedāvāts variants cilvēka dzīves vērtības noteikšanai, izmantojot aprēķinus [4, 15. lpp.]:

$$V = \sum_{t=j}^{T} \frac{S^t_j (Y_t - C_t)}{(1+r)^{-(t-j)}} \qquad (4),$$

kur V – cilvēka dzīves vērtība, n. v.;
r – diskonta likme, decimāldaļās;
Y_t – paredzamie indivīda kopējie ienākumi t laika periodā, n. v.;
C_t – paredzamie indivīda personālie tēriņi t laika periodā, n. v.;
S^t_j – j gadā noteiktā varbūtība, ka indivīds būs dzīvs t gadā.

Nosakot cilvēka dzīves vērtību, joprojām bija neatrisināts ētikas jautājums, bet šis aspekts pētījumā netiek skatīts.

Iepriekš apskatīto formulu izmantošanai nepieciešamie dati ir apkopoti 2. tabulā.

2. tabula. Farmakoekonomikā izmantojamo metožu un rādītāju noteikšanai nepieciešamie dati [apkopojusi autore].

Data and indicators used in the pharmacoeconomic evaluation [by author].

Metode / rādītājs	Meklējamais rādītājs	Aprēķina veikšanai nepieciešamie dati
Izmaksu minimizēšanas analīze Izmaksu un ieguvumu analīze Izmaksu efektivitātes analīze Izmaksu un derīguma analīze (sk. 1. tab.)	Ārstēšanas veidu salīdzinošie rādītāji	1) tiešās izmaksas, n. v.*
		2) netiešās izmaksas, n. v.
		3) nenosakāmās izmaksas, n. v.
		4) tiešie ieguvumi, n. v.
		5) netiešie ieguvumi, n. v.
		6) nenosakāmie ieguvumi, n. v.
		7) tiešais ietaupījums, n. v.
		8) netiešais ietaupījums, n. v.
		9) nenosakāmais ietaupījums, n. v.
		10) veselības efekti naturālajās mērvienībās
		11) derīguma mērvienības, iegūtie kvalitatīvas dzīves gadi u. c.
		12) gatavības maksāt rādītājs, n. v.
		13) cits ar veselības aprūpi tieši nesaistīts rezultāts
Hanoveres vienprātība (1. formula)	Zaudētā produktivitāte, n. v.	1) darba nespējas dienu skaits
		2) kopējie ieņēmumi no algotiem nodarbinātajiem, n. v.
		3) iesaistīto darbinieku skaits
Tīrās pašreizējās vērtības rādītājs ilgtermiņa ieguldījumu novērtēšanai veselības aprūpē (2. formula)	Tīrā pašreizējā vērtība (TPV), n. v.	1) sākotnējās investīcijas jeb izmaksas, n. v.
		2) ieguvumi t gadā, n. v.
		3) izmaksas t gadā, n. v.
		4) diskonta likme, decimāldaļās
Vērtējamā ārstēšanas veida pieauguma izmaksu un efektivitātes attiecība (3. formula)	Pieauguma izmaksu un efektivitātes attiecība (PIEA)	1) vērtējamā ārstēšanas veida izmaksas, n. v.
		2) alternatīva ārstēšanas veida izmaksas, n. v.
		3) vērtējamā ārstēšanas veida ieguvumi, n. v.
		4) alternatīva ārstēšanas veida ieguvumi, n. v.
Cilvēka dzīves vērtības noteikšanas formula (4. formula)	Cilvēka dzīves vērtība, n. v.	1) paredzamie indivīda kopējie ienākumi t laika periodā, n. v.
		2) paredzamie indivīda personālie tēriņi t laika periodā, n. v.
		3) j gadā noteiktā varbūtība, ka indivīds būs dzīvs t gadā
		4) diskonta likme, decimāldaļās

* n. v. – naudas vienības

Diskusija

1. Kā redzams no 1. tabulas datiem, M. Dramonds aprēķinu 2000. gada interpretācijā nelieto jēdzienu "ieguvums", aizvietojot to ar vārdu "ietaupījums". Pēc autores domām, jēdziens "ietaupījums" nevar būt pilnībā pielīdzināms jēdzienam "ieguvums", jo ar ieguvumu saprot reāli iegūtu vērtību, bet ietaupījums ir tas, ko iegūstam teorētiski, izmantojot izdevīgāko alternatīvu. Veselības aprūpē jēdzienu "ieguvums" praktiski var attiecināt tikai uz netiešajiem ieguvumiem, bet attiecībā uz tiešajiem darbojas termins "izmaksu ietaupījums".

2. Ievērojot Latvijas mērogus, autore sniedz priekšlikumu iegūt precīzākus datus par konkrētiem uzņēmumiem, nedaudz modificējot 1. formulu un piemērojot iepriekšminētos aprēķinus attiecībā uz konkrētiem darbiniekiem ar noteiktu prasmju un zināšanu līmeni [sastādījusi autore]:

$$Z_u = N_d \times I_d / 365 \text{ dienas} \qquad (5),$$

kur Z_u – zaudētā produktivitāte uzņēmumā, n. v.;
N_d – darbinieka darba nespējas dienu skaits;
I_d – kopējie ieņēmumi no darbinieka darbības gada laikā, n. v.

Piemērojot 5. formulu, attiecīgi jāsummē dati par visiem uzņēmuma darbiniekiem, kuri gada laikā bija darba nespējīgi. Var rasties sarežģījumi ieņēmumu aprēķināšanā no darbinieka darbības, jo, lai uzņēmumā veiktu šādus aprēķinus, uzņēmuma vadībai ir jāorganizē precīza ieguvumu no darbinieka saražotās produkcijas vai sniegto pakalpojumu uzskaite, atskaitot visas saistītās izmaksas. Turpmāk datus var apkopot pa nozarēm.

3. Autore uzskata par uzmanības vērtu to, ka ekonomikā izmantojamā tīrās pašreizējās vērtības aprēķina formulā netiek paredzēts ņemt vērā nākotnes izmaksas, kā tas ir noteikts 2. formulā attiecībā uz ilgtermiņa ieguldījumu novērtēšanu veselības aprūpē (citas atšķirības formulā nav). Pēc autores domām, arī komerciālo investīciju projektu novērtēšanā būtu jāņem vērā nākotnes izmaksas, tajā skaitā uzturēšanas vai ekspluatācijas izmaksas, bet šis jautājums neiekļaujas pētījuma ietvaros.

Jautājums par nākotnes ieguvumiem un izmaksām ilgtermiņa ieguldījumu novērtēšanā veselības aprūpē, pēc autores domām, ir viens no sabiedriski jūtīgajiem jautājumiem, jo saistīts ar populācijas novecošanās tendencēm. Daudzas no izmaksu ziņā dārgajām operācijām tiek veiktas cilvēkiem, kuriem vecuma dēļ izmaksas nākotnē pārsniegs ieguvumu, ko viņš var sniegt sev un sabiedrībai. Pēc Zviedrijā veiktā pētījuma datiem cilvēkiem līdz 19 gadu vecumam un sākot ar 65 gadu vecumu patēriņš pārsniedz produktivitāti jeb ieguvumu [4, 53. lpp.]. Tātad, darbojoties tikai ar skaitļiem un ievietojot attiecīgus ieguvumu un izmaksu lielumus 2. formulā, šo vecuma kategoriju cilvēkiem ilgtermiņa ieguldījumu novērtēšanas tīrā pašreizējā vērtība būtu negatīva un ieguldījums būtu neatbalstāms. Šī situācija vēlreiz norāda uz ievērojamām problēmām matemātisko aprēķinu tiešai izmantošanai veselības aprūpē, jo ir daudz subjektīvu faktoru, kuri ir jāņem vērā, lemjot par indivīda tiesībām saņemt valsts apmaksātu veselības aprūpi.

4. Savus secinājumus par datu pieejamību un iespējām veikt aprēķinus atbilstoši 2. tabulā skatāmajām analīzes metodēm un rādītājiem autore atspoguļo 3. tabulā. 2. tabulā atspoguļotos aprēķinu veikšanai nepieciešamos datus autore sagrupē divās grupās – ar darba produktivitāti un investīcijām saistītie dati un medicīniski ekonomiskie dati (sk. 3. tab.).

3. tabula. Farmakoekonomikā izmantojamo metožu un rādītāju noteikšanai nepieciešamo datu pieejamība Latvijā [izstrādājusi autore].

Availability of the data and indicators used in pharmacoeconomic assessment in Latvia [by author].

Nr. p. k.	Aprēķina veikšanai nepieciešamie dati	Datu pieejamība	Piezīmes
1	2	3	4
Ar darba produktivitāti un investīcijām saistītie dati			
1.	Darbinieka darba nespējas dienu skaits	Dati ir pieejami katrā uzņēmumā atbilstoši darbinieka iesniegtajām slimības lapām	
2.	Kopējie ieņēmumi no darbinieka darbības gada laikā, n. v.*	Dati var tikt iegūti un aprēķināti katrā uzņēmumā, ja ir izstrādāta uzņēmuma darbības specifikai atbilstoša aprēķina metodoloģija un ir kvalificēts personāls šādu aprēķinu veikšanai	Var rasties sarežģījumi, aprēķinot ieņēmumus no darbinieka darbības, jo, lai uzņēmumā veiktu šādus aprēķinus, uzņēmuma vadībai ir jāorganizē uzskaite par precīziem ieguvumiem no darbinieka saražotās produkcijas vai sniegtajiem pakalpojumiem, atskaitot visas saistītās izmaksas
3.	Sākotnējās investīcijas jeb izmaksas, n. v.	Ir zināmas investīciju veicējam	
4.	Ieguvumi t gadā, n. v.	Ir jāprognozē investīciju veicējam	
5.	Izmaksas t gadā, n. v.	Ir jāparedz investīciju veicējam	
6.	Diskonta likme, decimāldaļās	Ministru kabineta 2006. gada 31. oktobra noteikumos Nr. 899 "Ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijas kārtība" ir noteikta 5 procentu likme	
7.	Paredzamie indivīda kopējie ienākumi t laika periodā, n. v.	Aprēķināmi, ievērojot iepriekšējo periodu datus un izmaiņu dinamiku, kā arī iespējamās izmaiņas ienākumu gūšanā	Var tikt izmantoti iepriekšējo gadu paziņojumi par algas nodokli vai citi līdzīgi informācijas avoti
8.	Paredzamie indivīda personālie tēriņi t laika periodā, n. v.	Prognozējami atbilstoši iepriekšējo gadu datiem un paredzamām izmaiņām tēriņos	
Medicīniski ekonomiskie dati			
9.	Ārstēšanas tiešās izmaksas, n. v.	Jāsummē dati par visām tiešajām mainīgajām un pastāvīgajām medicīniskajām izmaksām (pacienta uzturēšanās stacionārā, operācijas izmaksas, medikamentu izmaksas, īres un komunālie maksājumi, darbinieku algas, lielākās daļas aparatūras nolietojums u. c.) un tiešajām nemedicīniskajām izmaksām (pacienta transportēšana uz slimnīcu, diētiskā uztura izmaksas ārstnieciskās diētas ievērošanas gadījumā, izmaksas, kas rodas vecākiem, rūpējoties par slimu bērnu)	Dati par izmaksām ir pieejami ārstniecības iestādē. Jautājums ir par to, vai visas no tām tiek uzskaitītas
10.	Ārstēšanas netiešās izmaksas, n. v.	Slimības dēļ zaudētās produktivitātes aprēķins atbilstoši 1. un 5. formulai	Pašreiz Latvijā praktiski netiek rēķinātas, kaut arī ir iespējas, vismaz izmantojot 5. formulu un ievērojot šīs tabulas otrajā rindā norādīto

1	2	3	4
11.	Ārstēšanas netveramās izmaksas, n. v.	Praktiski netiek rēķinātas	Netveramās izmaksas praktiski neizmanto ekonomiskajā novērtējumā, jo slimības izraisīto depresiju, sāpes un dzīves kvalitātes zudumu nevar noteikt naudas izteiksmē. Netieši tās tiek ņemtas vērā dzīves kvalitātes pētījumos un atsevišķās analīzes metodēs
12.	Ārstēšanas tiešie ieguvumi / tiešais ietaupījums, n. v.	Dati teorētiski būtu pieejami ārstniecības iestādē, bet pašreiz ierobežotu kvalificēto cilvēkresursu dēļ aprēķini netiek veikti un ieguvumi netiek noteikti	Ņemot vērā ieguvumu, it īpaši tiešo ieguvumu identificēšanas un kvantitatīvas noteikšanas problēmas, vairāki autori šos jēdzienus aizvieto ar izmaksu ietaupījumu jēdzienu, salīdzinot alternatīvos variantus. Līdz ar to tiešie ieguvumi tiek noteikti kā tiešo izmaksu ietaupījums, piemērojot konkrēto medikamentozo ārstēšanu
13.	Ārstēšanas netiešie ieguvumi / netiešais ietaupījums, n. v.	Dati teorētiski būtu pieejami uzņēmumos, bet trūkst kvalificētu personu aprēķinu veikšanai un ieguvumu noteikšanai	Netiešie ieguvumi tiek rēķināti kā ieguldījums ražošanā, ko sniedz ātrāka darbinieka atgriešanās darbā
14.	Ārstēšanas netveramie ieguvumi / netveramais ietaupījums, n. v.	Praktiski netiek rēķināti	Netveramie ieguvumi, līdzīgi kā netveramās izmaksas, netiek tieši aprēķināti naudas izteiksmē un līdz ar to ierobežoti izmantojami ekonomiskās analīzes veikšanā, piemēram, ieguvums pacientam un sabiedrībai no tā, ka pacients jūtas vesels
15.	Veselības efekti naturālajās mērvienībās	Testu un analīžu skaits, slimnīcā pavadīto dienu skaits, mājas vizīšu skaits u. c.	Dati ir pieejami ārstniecības iestādē
16.	Ārstēšanas derīgums, IKDG u. c.	Iegūto kvalitatīvas dzīves gadu (IKDG) aprēķins	IKDG raksturo (gan kvantitatīvi, gan kvalitatīvi) sagaidāmos pacienta dzīves gadus. IKDG tiek rēķināti, nosakot kopējos dzīves gadus, ko iegūst pacients ārstēšanas rezultātā, un katra gada kvalitātes līmeni pēc noteiktas skalas
17.	Gatavības maksāt rādītājs, n. v.	Konkrēta pētījuma dati	Gatavības maksāt rādītājs parāda maksimālo naudas daudzumu, ko indivīds ir gatavs maksāt, lai iegūtu noteiktu labumu (uzlabot veselību vai izvairīties no saslimšanas)
18.	J gadā noteiktā varbūtība, ka indivīds būs dzīvs t gadā	Aprēķināms saskaņā ar varbūtības teoriju	Aprēķina konkrētam indivīdam

* n. v. – naudas vienības

Secinājumi

1. Veidojot veselības aprūpes sistēmu Latvijā un risinot tās finansēšanas jautājumus, pēc autores domām, būtu vēlams to skatīt tautsaimniecības analītiskajā perspektīvā. Šāda analītiskā perspektīva dod iespēju pilnvērtīgi izmantot informāciju par visiem ārstēšanas procesā gūtajiem labumiem un attiecīgajām izmaksām, lietot visas pieejamās analīzes metodes un modelēšanas iespējas lēmuma pieņemšanas procesā. Tomēr tautsaimniecības analītiskās perspektīvas izmantošanu lielā mērā ierobežo pretruna, kas tai ir raksturīga, īpaši Latvijas apstākļos, kā arī šīs pieejas realizācijas darbietilpīgums un komplicētība.
2. Farmakoekonomiskajā novērtēšanā ievērojama nozīme ir rādītājiem, kas veiksmīgam lēmuma pieņemšanas procesam sniedz nepieciešamo papildu informāciju, vairāki no kuriem tika apskatīti pētījumā. Aprēķinu veikšanai nepieciešamos datus var grupēt divās grupās – ar darba produktivitāti un investīcijām saistītie dati un medicīniski ekonomiskie dati.
3. Analizējot aprēķinu veikšanai nepieciešamo datu pieejamību Latvijā, var secināt, ka lielākā problēma ir saistīta nevis ar datu neesamību vai nepieejamību, bet speciālistu, kas spētu identificēt datus, izmantot tos aprēķinu veikšanai un interpretēt rezultātus, trūkumu. Šo jautājumu var risināt, pievēršot pastiprinātu uzmanību veselības ekonomikas speciālistu un klīnisko farmaceitu sagatavošanai, kuru kompetencē būtu šādas analīzes veikšana un rezultātu sagatavošana, lai tos izmantotu lēmumu pieņemšanas procesā.

Study of the Availability of Data for Conducting Pharmaeconomica Assessments in Latvia

Abstract

Considering the topicality of the issue and the large field of potential application for the introduction of pharmacoeconomic knowledge in the stages where it has not yet been introduced, there is an acute need for such investigation. So, the author has chosen to study the possibilities for getting necessary data for conducting pharmacoeconomic assessments in Latvia. The availability of appropriate and valid data is one of the most important preconditions for successful pharmacoeconomic assessment and decision-making process. The topic of the study does not comprise all areas of pharmacoeconomic methodology but rather limits itself to studying the classic economic evaluation methods and some of the indicators widely and rarely used in the pharmacoeconomic assessment. During the research the author has come to the following conclusions and recommendations:

- the pharmacoeconomic assessment in Latvia should be conducted in an analytical perspective of the society as a whole, considered in the context of national economy by calculating the costs for the state arising from an employee's absence from work due to sickness, reduction of work capacity or early death;
- taking into account the insufficient use of the productivity cost calculations in practice the author offers a modified formula that would allow for obtaining more precise data according to the Latvian scale;
- the significant prospect in which the problem should be examined is not dedicated to the availability of the data for conducting pharmacoeconomic assessment, but rather the lack of Latvian specialists in pharmacoeconomics and health economics who would identify, analyse and interpret the data.

Keywords: Latvia, pharmacoeconomic, economic evaluation methods.

Literatūra

1. Lasers in health care: effectiveness, cost-effectiveness and policy implication / Ed. by Banta D., Schou I. – Copenhagen: Vibo Tryk, 1991. – P. 73.
2. Drummond M. F., O'Brien B. J., Stoddart G. L., Torrance G. W. Methods for the economic evaluation of health care programmes. – Oxford: Oxford University Press, 2000. – P. 21.
3. Kielhorn A., Graf von der Schulenburg J.-M. The Health economics handbook. – England: Adis International Limited, 2000. – P. 29.
4. Ekman M. Studies in health economics. Modelling and data analysis of costs and survival. – Stockholm: Stockholm School of Economics, 2002. – P. 11–53.
5. Ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijas kārtība: LR Ministru kabineta noteikumi. – Nr. 899. – 31.10.2006. [Elektroniskais resurss] / Normatīvo aktu informācijas sistēma // http://pro.nais.dati.lv/ (sk. 14.03.2010.).
6. Venturini F., Johnson K. A. Introduction to pharmacoeconomic principles and application in pharmacy practice // California Journal of Health-System Pharmacy, 2002; (1) http://www.cshp.org/index.php/2002-em-cjhp-em-issues (sk. 04.10.2009.).

Autoru alfabētiskais rādītājs

A

Aldiņš, Pauls 135, 206
Anaņjeva, Tatjana 198
Antone, Elīna 237
Apse, Pēteris 267
Apšvalks, Māris 237
Arāja, Diāna 484
Azarjana, Kristīne 313

B

Babarikina, Anna 444
Balode, Inga 24
Bārene, Ilze 466
Bārzdiņa, Arta 296
Baumanis, Viesturs 116
Baušķenieks, Matīss 116
Blumbergs, Māris 146
Boka, Viesturs 212
Breikšs, Jānis 212
Briģis, Ģirts 406
Brinkmane, Anda 452
Broka, Kristīne 452
Broka, Lonija 116

C

Circenis, Kristaps 320, 366
Cunskis, Egils 212

Č

Čēma, Ingrīda 313
Černovska, Baiba 162

D

Daberte, Irēna 466
Dambrova, Maija 70
Daukste, Ilze 460
Deklava, Liāna 320, 366
Derova, Jeļena 91
Derovs, Aleksejs 91
Dobele, Ilze 267
Dobelis, Jānis 222
Doncu, Juris 305
Dumpis, Uga 206
Dzelzīte, Sarmīte 397
Dzērve, Vilnis 24
Džabijeva, Viktorija 38

E

Eihvalde, Linda 105
Elsone, Liene 378
Eniņa, Gertrūde 54
Eniņa, Vija 477
Ērglis, Andrejs 24
Evansa, Irina 244
Eze, Daina 444

F

Franckeviča, Ivanda 385
Freilibs, Edgars 229

G

Gardovska, Dace 105, 125
Gorbačova, Kristīne 198
Gredzena, Pārsla 178
Grope, Ilze 105, 125
Gulbe, Laura 70

H

Hartmane, Ilona 16

I

Īriste, Vilhelmīne 477
Ivanova, Ludmila 178
Ivdra, Iveta 16

J

Jakušonoka, Ruta 198
Jansone, Inta 116
Jēgere, Sanda 24
Jubele, Kristīne 162, 183
Jumtiņš, Andris 190, 198

K

Kadiša, Anda 77
Kozireva, Svetlana 77
Kakurina, Nataļja 77
Kalējs, Mārtiņš 253, 260
Kalējs, Oskars 146, 162, 183, 305
Kamzola, Ginta 146
Karelis, Guntis 378
Karpovs, Jurijs 178
Kasjanovs, Vladimirs 260
Kiukucāne, Evita 342
Kleina, Regīna 385
Kļaviņa, Lelde 406
Koļesova, Oksana 430
Konrāde, Ilze 70
Kovaldina, Ženija 54
Krāģis, Gints 267

Krams, Alvils 237
Krasta, Ingrīda 452
Krējere, Inga 116
Krieviņš, Dainis 422
Krūmiņa, Gaida 397
Krustiņš, Eduards 7
Kulmane, Edīte 229
Kundziņa, Rita 444
Kupčs, Kārlis 397
Kuzema, Viktorija 96

Ķ

Ķempele, Anna 313
Ķēniņa, Viktorija 86
Ķikule, Ilga 54
Ķīse, Ligija 267

L

Lācis, Romans 229, 253, 260
Laivacuma, Sniedze 135
Lāriņš, Viesturs 162
Lārmane, Līga 415
Latkovskis, Gustavs 24
Leimane, Vaira 116
Lejniece, Sandra 212
Lejnieks, Aivars 77, 96, 146, 162, 183, 460
Liepiņš, Edgars 70
Līkopa, Zane 105
Logina, Laura 422

M

Makrecka, Marina 70
Mauliņš, Egils 178
Melderis, Ivars 385
Miglāne, Evija 86, 397
Mihejeva, Illa 335
Mikažāne, Helēna 77
Mikažāns, Ingmārs 16
Millere, Inga 43, 285, 320, 359, 366
Millers, Andrejs 86, 397
Mindere, Anda 444
Mintāle, Iveta 24
Moisejevs, Georgijs 415
Murovska, Modra 77

N

Narbute, Inga 24
Nesterovičs, Nikolajs 146
Nikolajeva, Vizma 444
Nodieva, Anda 116

O

Odiņa, Olga 359
Orļikovs, Grigorijs 64, 178
Ozola, Baiba 437
Ozola, Sarmīte 320
Ozolanta, Iveta 260

P

Pavāre, Jana 125
Pavāre, Zane 198
Pētersons, Aigars 222, 237, 296
Pētersons, Aivars 96
Petriņa, Zaiga 444
Pilmane, Māra 296
Pjanova, Dace 313
Platace, Diāna 285
Platkājis, Ardis 378
Pliss, Liāna 371
Pokrotnieks, Juris 7, 91
Pole, Ilva 116
Polukarova, Svetlana 125
Priede, Zanda 86, 397
Pūcīte, Elīna 86
Pugačevska, Daila 222
Pupkevičs, Andrejs 206
Purviņa, Santa 305

R

Radziņa, Maija 86, 244, 397
Rancāns, Elmārs 43
Rasnačs, Oskars 125
Rimbenieks, Jānis 162
Rivošs, Aleksandrs 313
Rožāne, Sandra 371
Rozenbergs, Aldis 24
Rozīte, Santa 406
Rudzītis, Andris 162
Rusakova, Ņina 415

S

Sabeļņikovs, Oļegs 38
Sabule, Areta 371
Sakne, Sandis 305
Sayed, Philippe Abdel 260
Segesser, Ludwig Karl von 253, 260
Siliņš, Ints 237
Silova, Alise 415
Sirgeda, Arta 237
Slaidiņa, Anda 460
Soboļeva, Una 437, 460
Sokolovs, Jānis 277
Stirāne, Dace 327, 342, 350
Stradiņš, Pēteris 206, 253, 260
Strazdiņš, Uldis 229
Strēle, Ieva 406
Strēlnieks, Aldis 146
Strīķe, Eva 206
Sudraba, Velga 43

Š

Šilvāne, Alīna 327
Šipačovs, Pavels 162, 183
Škapare, Elīna 70
Šķenders, Ģirts 116
Šķesters, Andrejs 415

T

Teibe, Uldis 244, 277
Trinīte, Baiba 277

U

Umnova, Larisa 64, 178

V

Vamze, Jolanta 296
Vanags, Indulis 38, 244
Vasiļevskis, Edgars 244
Vētra, Anita 335, 342, 350
Vētra, Jānis 430
Vidmane-Ozola, Ieva 212
Vidžis, Aldis 452
Vīgestāne, Ruta 477
Vikmane, Maija 146, 183, 305
Vīksna, Ludmila 135
Vilmanis, Jānis 135
Voicehovska, Jūlija 64, 178
Volksone, Velta 296
Voltnere, Vija 64
Voskresenska, Nataļja 178

Z

Zabunova, Milāna 146
Zēbolds, Silvestris 190
Zeibārts, Mārcis 305
Zeltiņa, Indra 135
Zvagule, Tija 415
Zvaigzne, Agnis 460