



Rīgas Stradiņa universitāte

Zinātniskie raksti

2011

2. sējums

Internā medicīna
Ķirurģija
Medicīnas bāzes zinātnes
Stomatoloģija
Farmācija

Zinātniskie raksti 2011

2011. gada
medicīnas nozares
pētnieciskā darba publikācijas
2. sējums

Internā medicīna
Ķirurģija
Medicīnas bāzes zinātnes
Stomatoloģija
Farmācija

Rīga
RSU
2012

UDK 61(063)
Z66

Zinātniskie raksti: 2011. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas: Internā medicīna. Ķirurģija. Medicīnas bāzes zinātnes. Stomatoloģija. Farmācija / Rīgas Stradiņa universitāte. – 2. sēj. – Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2012. – 283 lpp., t. sk. autoru alfabētiskais rādītājs.

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. Skāģers, 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

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

Zinātniskā sekretāre: I. Kreile

Literārie redaktori: I. Lievīte, R. Jozauska, J. Zeimanis

Tehniskā redaktore: I. Reitere

Makets: I. Stikāne

IPD Nr. 12-085

© Rīgas Stradiņa universitāte, 2012
Dzirciema ielā 16, Rīgā, LV-1007

ISBN 978-9984-793-09-2

ISSN 1407-9453

Saturs

Internā medicīna

Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma un sepses prevalence bērniem ar drudzi un bez ķermeņa temperatūras izmaiņām terciārā līmeņa bērnu slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā <i>L. Eihvalde, I. Gude, I. Grope, J. Pavāre, D. Gardovska</i>	5
Akūtas vīrusu izraisītas dziļo elpceļu infekcijas bērniem līdz 2 gadu vecumam 2010. / 2011. gada ziemas sezonā <i>S. Ansons, I. Grope, D. Gardovska</i>	11
Punkta prevalences pētījums par antibakteriālo līdzekļu lietošanu Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā Latvijā <i>K. Rasnača, I. Grope, I. Sviestiņa, J. Pavāre, O. Rasnačs, D. Gardovska</i>	20
Ekstrakraniālo un intrakraniālo artēriju ultrasonogrāfiskie rādītāji mugurējās cirkulācijas cerebrāla infarkta slimniekiem <i>I. Ķikule, G. Eniņa, I. Stakena, Ž. Kovaldina</i>	26
Difterijas pacientu klīnisko, laboratorisko, epidemioloģisko datu un terapijas izvērtējums <i>A. Krūmiņa, G. Vasiljeva, I. Lucenko, J. Storoženko, B. Rozentāle, L. Vīksna</i>	37
Rīcības algoritma efektivitātes izvērtējums bērniem ar drudzi Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās palīdzības nodaļā <i>D. Sniedze, O. Lavruhina, I. Grope, J. Pavāre, D. Gardovska</i>	45
Vai Latvijas iedzīvotājiem rūp sava veselība? Kardiovaskulāro slimību ietekmējamo riska faktoru novērtējums Sirds veselības kabinetu apmeklētāju vidū <i>I. Stukēna, A. Kalvelis, G. Bahs, A. Lejnīks</i>	54
<i>Borrelia burgdorferi</i> infekcijas pacientu klīniskais raksturojums <i>L. Mekša, M. Zālīte, L. Kovaļčuka, I. Lucenko, S. Gintere, B. Rozentāle, L. Vīksna, I. Logina, A. Krūmiņa</i>	64
Koronāro artēriju bifurkācijas salīdzinošs novērtējums ar intravaskulārās ultraskaņas metodi pēc divu stentu implantācijas dažādās tehnikās <i>S. Jēgere, I. Narbute, I. Kumsārs, D. Sondore, A. Dombrovskis, G. Latkovskis, K. Trušinskis, A. Grāve, G. Kučika, A. Ērglis</i>	72
Perorālo antikoagulantu lietošanas riski un problēmas pacientiem ar ātriju mirgošanu <i>M. Vikmane, A. Strēlnieks, R. Roze, K. Jubele, M. Vītola, O. Kalējs, A. Lejnīks</i>	82

Ķirurģija

Akūts apendicīts bērniem Latvijā laika posmā no 2000. līdz 2009. gadam: epidemioloģiskās situācijas izmaiņu statistiskā analīze <i>D. Šurna, A. Eņģelis, A. Pētersons</i>	96
--	----

Medicīnas bāzes zinātnes

Autosomālo īso tandēmo atkārtojumu 15 lokusu alēļu izplatības biežums un genotipu varianti Latvijas populācijā <i>A. Sabule, S. Rožāne</i>	108
---	-----

Antiretrovīrusu terapijas pamatslēmas efektivitātes salīdzinājums pacientiem ar dažādiem HLA II klases haplotīpiem <i>E. Eglīte, L. Kovaļčuka, D. Kasjko, G. Stūre, A. Sočņevs, L. Vīksna</i>	123
Sāpju ietekme uz vecu cilvēku dzīves kvalitāti <i>I. Strode, A. Erta, I. Logina, A. Krūmiņa</i>	130
Urīna nesaturēšana pēc smadzeņu infarkta un tās saistība ar bojājuma lokalizāciju <i>I. Mihejeva, A. Vētra</i>	136
Ļaundabīgo audzēju incidence Latvijas cukura diabēta slimnieku populācijā <i>S. Rozīte, I. Strēle, Ģ. Briģis</i>	141
Kardiopulmonālās reanimācijas efektivitāte pirmsslīmnīcas etapā <i>E. Šņucina, A. Kalēja, I. Vanags</i>	152
Darba ņēmēju informētība par individuāliem darba aizsardzības līdzekļiem un to lietošana darba vietā <i>M. Ā. Baķe, I. Zveginceva, I. Vanadzīņš, Ž. Martinsone</i>	161
Veselības aprūpē strādājošo personības faktori <i>L. Deklava, I. Millere, I. Birka</i>	173
Datortomogrāfijas perfūzijas relatīvās robežvērtības agrīna akūta insulta diagnostikā <i>M. Radziņa, G. Krūmiņa, K. Kupčs, E. Miglāne, A. Šmite, A. Medne</i>	182
Ļaundabīgo audzēju invāzijas dziļuma noteikšanas metode operāciju materiālā <i>S. Roga</i>	190
Internalizētās homonegativitātes līmeņa raksturojums vīriešiem Latvijā, kuriem ir sekss ar vīriešiem <i>I. Vītola, A. Karnīte, I. Stars, Ģ. Briģis, I. Upmace</i>	197
Latvijas injicējamo narkotiku lietotāju zināšanu līmenis par HIV / AIDS <i>M. Vilkrīste, A. Karnīte, Ģ. Briģis, I. Upmace</i>	207
Endometrija karcinoma: jaunā klasifikācija, hormonu receptoru un MMP-9 imūnhistohīmiskais novērtējums <i>R. Kleina, S. Kuļežņova, V. Groma, J. Vasiļeva</i>	216
Endometrija hiperplastisko procesu diagnostika un ārstēšanas taktika <i>J. Vasiļeva, V. Groma, S. Andrejeva</i>	226
CD44s glikoproteīna ekspresija nefroblastomas gadījumā <i>I. Franckeviča, R. Kleina, I. Melderis</i>	236
Stomatoloģija	
Mutes veselības stāvokļa novērtējums agrīna vecuma bērniem piecās valstīs <i>S. Skrīvele, R. Care, S. Bērziņa</i>	249
Miksto audu biežuma izmaiņas pēc divu žokļu ortognātiskās operācijas <i>Angle III</i> klases korekcijai <i>A. Ābeltiņš, G. Jākobsone</i>	255
Farmācija	
Medikamentu savstarpējā mijiedarbība arteriālās hipertensijas slimniekiem <i>R. Vīgestāne, R. Medne, A. Šāļapina</i>	262
Fitolīdzekļa Fitesten® (priežu skuju biežā ekstrakta) bioloģisko efektu raksturojums <i>N. Saženova, J. Vētra, J. Rubens, M. Artjuha</i>	270
Autoru alfabētiskais rādītājs	282

Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma un sepses prevalence bērniem ar drudzi un bez ķermeņa temperatūras izmaiņām terciārā līmeņa bērnu slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā

Linda Eihvalde^{1,2}, Ināra Gude^{1,2}, Ilze Grope¹, Jana Pavāre¹, Dace Gardovska^{1,2}

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra

² Bērnu klīniskā universitātes slimnīca

Kopsavilkums

Darba mērķis. Izpētīt sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepses prevalenci terciārā līmeņa Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas (BKUS) Neatliekamās palīdzības nodaļā.

Materiāls un metodes. Aprakstošā pētījumā tika analizēti dati par bērniem, kas akūtā kārtā izmeklēti BKUS Neatliekamās palīdzības nodaļā un stacionēti kādā no nodaļām laikā no 2008. gada aprīļa līdz 2008. gada decembrim.

Rezultāti. Pētījumā tika iekļauti 436 pacienti: 365 pacienti ar aksilāro temperatūru vairāk par 37 °C un 71 pacients ar aksilāro temperatūru zem 37 °C. SIRS konstatēts 32,3% (141) pacientu. 52,5% (74) gadījumu SIRS pamatkritērijs bija paaugstināts vai pazemināts leikocītu skaits. SIRS pacientu mediānais vecums – 47 mēneši (minimālais – 1 mēnesis, maksimālais – 215 mēneši, vidējais vecums – 73,82 ± 63,56), mediānais stacionārā pavadīto dienu skaits – 5 dienas (minimālais – 1 diena, maksimālais – 31 diena, vidējais dienu skaits – 5,57 ± 4,29). 61,7% (87) SIRS pacientu saņēmuši antibakteriālu terapiju. SIRS pacientiem tika konstatēts statistiski ticams garāks ārstēšanās laiks stacionārā (p = 0,02), ilgāka antibakteriālā terapija (p = 0,01) un intravenoza rehidratācija (p = 0,02); šiem pacientiem stacionārā ilgāk novērota temperatūra vairāk par 37,5 °C (p < 0,01). Sepse konstatēta 10,8% (47) visu pētījuma pacientu un 33,3% SIRS pacientu. 57,4% (27) gadījumu sepsi veidoja SIRS kopā ar domājamu infekciju, savukārt 42,6% (20) gadījumu – SIRS kopā ar apstiprinātu infekciju. Nevienam pacientam netika novērota smaga sepse ar orgānu disfunkciju un septisku šoku. Netika konstatēts letāls slimības iznākums.

Secinājumi. BKUS Neatliekamās palīdzības nodaļā izmeklētajiem bērniem SIRS prevalence – 37,2% (95% TI 32,4; 42,3), savukārt sepses prevalence – 12,8% (95% TI 9,8; 16,2). SIRS prevalence bērniem bez drudža – 7,0% (95% TI 3,1; 18,3), sepse šajā vecuma grupā netika konstatēta.

Atslēgvārdi: sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms, SIRS, sepse, pediatrija.

Ievads

Sepse ir biežākais bērnu un jaundzimušo nāves iemesls pasaulē [1, S3. lpp.]. Latvijā laikā posmā no 1995. līdz 2000. gadam vienīgajā terciāra līmeņa slimnīcā ārstēti 82 bērni ar sepsi un 24,4% bērnu tika konstatēts letāls iznākums [2, 79. lpp.]. Pētījumi un klīniskās pieredzes apkopojumi pierāda, ka vislielākā nozīme mirstības rādītāju sepses dēļ samazināšanā ir prasmei to savlaicīgi atpazīt un agrīni uzsākt terapiju [3, S6. lpp.]. Agrīna sepses terapijas uzsākšana korelē ar pozitīvu iznākumu, tomēr ārstiem ir grūti

klīniski atpazīt smagu bakteriālu infekciju sākuma stadijas, galvenokārt tādēļ, ka daudzas no klīniskajām pazīmēm sastopamas gan smagu infekciju agrīnā stadijā, gan pie vieglākām, pašlimitējošām slimībām ar drudzi [4, 725. lpp.]. Par pavērsiena punktu sepses savlaicīgā klīniskā atpazīšanā uzskatāma 2002. gadā ASV notikusī Starptautiskās vienošanās konference, kurā pieņemtas īpašas bērnu sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepses definīcijas [5]. SIRS definīciju sākotnēji izmantoja Amerikas Torakālo ķirurgu koledža un Intensīvās medicīnas biedrība (*American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine*), lai aprakstītu nespecifiskus iekaisuma procesus pieaugušajiem, piemēram, traumu, infekciju, apdegumu, pankreatīta un citu slimību rezultātā, savukārt sepse tika definēta kā SIRS kopā ar infekciju [5, 724.-725. lpp.]. Starptautiskās vienošanās konference apstiprināja SIRS definīciju bērniem, nosakot, ka SIRS veido vismaz divu no četriem kritēriju klātbūtne, no kuriem vienam obligāti jābūt temperatūras vai leikocītu skaita izmaiņām:

- 1) temperatūra > 38,5 °C vai < 36 °C;
- 2) tahikardija (virs 2 SD no vecuma normas) vai bradikardija bērniem < 1 gadu (zem 2 SD no vecuma normas);
- 3) elpošanas frekvence > 2 SD no vecuma normas;
- 4) atbilstoši noteiktām vecuma normām paaugstināts vai pazemināts leikocītu skaits vai > 10% nenobriedušo neitrofilo leikocītu [6, 4. lpp.].

Sepse tika definēta kā SIRS kopā ar domājamu vai apstiprinātu infekciju. Infekcija var būt bakteriāla, kā arī vīrusu, sēnīšu vai riketsiju izraisīta. Bakteriālu infekciju iespējams diagnosticēt ar dažādu kultūru palīdzību, bet citi patogēni var arī netikt apstiprināti. Tādēļ infekcijas definīcija ir: aizdomas vai pierādīta kāda patogēna (ar pozitīvu kultūru, audu kultūru vai polimerāzes ķēdes reakciju) izraisīta infekcija vai klīniskais sindroms, kas saistīts ar augstu infekcijas iespējamību (fizikālās izmeklēšanas dati, attēldiagnostika vai laboratoriskās analīzes), piemēram, leikocīti sterilā ķermeņa šķidrumā, rentgenoloģiski pierādīta pneimonija, izsitumi – petehijas un purpura, orgānu perforācija, kā arī citas pazīmes [5, 4. lpp.].

Pasaulē un arī Latvijā pediatriem sepses diagnoze ilgi tika saistīta tikai ar septisku šoku, tas ir, pazeminātu asinsspiedienu pacientam ar infekciju [6, S1. lpp.]. Bieži tiek uzskatīts, ka sepses diagnostikā nepieciešama pozitīva asins kultūra. Jaundzimušajiem un bērniem šī definīcija nav piemērojama, jo paņemtais asins apjoms ir tik neliels, ka pat pie esošas asins straumes infekcijas nebūs iespējams iegūt pozitīvu rezultātu [7, S124. lpp.].

Latvijā līdz šim veikts tikai viens pētījums par SIRS bērniem, kurā 72% drudža pacientu konstatēts SIRS, savukārt SIRS pacientiem 8% gadījumu attīstījās sepse, 5% – smaga sepse un 2% gadījumu – septisks šoks, turklāt nevienā gadījumā pacienta slimības vēsturē netika atspoguļota SIRS vai sepses diagnoze [8].

Ņemot vērā sepses definīciju bērniem – SIRS kopā ar domājamu vai apstiprinātu infekciju [5, 3. lpp.], literatūrā atrodamos datus, kas drudzi ierindo kā vienu no svarīgākajiem smagu infekciju prognostiskajiem rādītājiem bērniem kombinācijā ar citām pazīmēm [7, 8], kā arī iepriekš veiktā pētījuma rezultātus par augstu sepses attīstības risku SIRS pacientiem [8], tika nolemts pētīt SIRS sastopamību un sepses attīstības risku bērniem stacionēšanas sākumā, t. i., apskates brīdī Neatliekamās palīdzības nodaļā, analizējot datus par bērniem ar drudzi un bez ķermeņa temperatūras izmaiņām.

Darba mērķis

Izpētīt SIRS un sepses prevalenci BKUS Neatliekamās palīdzības nodaļā bērniem ar drudzi un bērniem bez ķermeņa temperatūras izmaiņām.

Materiāls un metodes

Aprakstošā pētījumā tika analizēti dati par bērniem, kas akūtā kārtā izmeklēti Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas (BKUS) Torņakalna novietnes Neatliekamās palīdzības nodaļā un stacionēti kādā no BKUS nodaļām laikā no 2008. gada aprīļa līdz 2008. gada decembrim. Par pētījumā iekļaušanas kritēriju

kalpoja bērnu stacionēšana Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā, tādējādi pētījuma populāciju veidoja 477 bērni. 365 bērniem ar aksilāro temperatūru vairāk par 37 °C, apskates brīdī Neatliekamās palīdzības nodaļā tika aizpildīta īpaši izveidota anketa, izvērtējot vecuma specifiskos SIRS kritērijus, kā arī veicot diagnožu un laboratorisko datu analīzi pēc izrakstīšanās. Dati par 112 bērniem, kuriem stacionēšanas brīdī ķermeņa temperatūra konstatēta zem 37 °C, tika analizēti retrospektīvi, datu apkopošanai izmantojot iepriekšminēto anketu.

Izslēgšanas kritēriji:

- 1) pacientam stacionārā nav noteikta pilna asins aina;
- 2) pacienta medicīniskajā dokumentācijā nav atzīmētas elpošanas un sirdsdarbības frekvences.

Ņemot vērā izslēgšanas kritērijus no tālākas analīzes tika izslēgti 41 pacienta dati – 2 no tiem stacionārā netika noteikta asins aina, savukārt 39 gadījumos medicīniskajā dokumentācijā nebija norādīta elpošanas un sirdsdarbības frekvence.

Pacientu dati tika analizēti ar aprakstošās statistikas metodēm, veicot salīdzinošo analīzi (t-testu, hī kvadrāta (χ^2) testu, Manna-Vitnija testu, Kolmogorova-Smirnova testu), veicot korelāciju analīzi (Pīrsona korelācijas koeficients), izmantojot *Microsoft Excel* 2007 un datorprogrammu SPSS.

Rezultāti

Aprakstošā pētījumā tika iekļauti 436 pacienti: 365 pacienti ar aksilāro temperatūru vairāk par 37 °C un 71 pacients ar aksilāro temperatūru mazāk par 37 °C.

Pacientu demogrāfisko, klīnisko un laboratorisko datu salīdzinājums aplūkojams 1. tabulā.

Veicot korelāciju analīzi, tika atrasta korelācija starp C reaktīvā proteīna līmeni un antibakteriālās terapijas ilgumu (Pīrsona korelācijas koeficients $r = 0,57$, $p < 0,01$) un kombinētu antibakteriālo terapiju (Pīrsona korelācijas koeficients $r = 0,53$, $p < 0,01$).

SIRS konstatēts 32,3% (141) pētījuma pacientu. 52,5% (74) gadījumu SIRS pamatkritērijs bija paaugstināts vai pazemināts leikocītu skaits; šajos gadījumos pacienta ķermeņa temperatūra bija līdz 38,5 °C.

SIRS pacientu mediānais vecums bija 47 mēneši (minimālais – 1, maksimālais – 215 mēneši, vidējais – $73,82 \pm 63,56$), mediānais stacionārā pavadīto dienu skaits – 5 dienas (minimālais – 1, maksimālais – 31 diena, vidēji – $5,57 \pm 4,29$). 61,7% (87) SIRS pacientu saņēmuši antibakteriālu terapiju.

SIRS pacientiem tika konstatēts statistiski ticams garāks ārstēšanās laiks stacionārā (hī kvadrāta (χ^2) tests, $p = 0,02$), tie ilgāk saņēmuši antibakteriālu terapiju (χ^2 tests, $p = 0,01$) un intravenozu rehidratāciju (χ^2 tests, $p = 0,02$), turklāt šiem pacientiem stacionārā ilgāk novērota temperatūra vairāk par 37,5 °C (χ^2 tests, $p < 0,01$).

Pētījuma populācijā sepse konstatēta 10,8% (47) un, attiecīgi, 33,3% SIRS pacientu.

57,4% (27) sepsi veidoja SIRS kopā ar domājamu infekciju, savukārt 42,6% (20) gadījumu – SIRS kopā ar apstiprinātu infekciju.

Asins kultūras ņemtas 17,0% (8) pacientu ar sepsi, turklāt nevienā gadījumā tās nav bijušas pozitīvas; savukārt citas kultūras ņemtas 59,6% (28) gadījumu, un tās bijušas pozitīvas 50,0% (14) gadījumu.

Nevienam sepses pacientam netika konstatētas definētas un iespējamās asins straumes infekcijas, savukārt varbūtēja asins straumes infekcija konstatēta 57,4% (27) sepses pacientu.

Nevienam pacientam netika novērota smaga sepse ar orgānu disfunkciju un septisks šoks. Netika konstatēts letāls slimības iznākums.

Netika atrasta statistiski ticama saistība starp sepses attīstību un pacienta vecāku izglītības līmeni (χ^2 tests, $p = 0,49$), pacienta vecāku ģimenes sociālā nodrošinājuma pašvērtējumu (χ^2 tests, $p = 0,74$), apdzīvotības indeksu (χ^2 tests, $p = 0,37$), pacienta vecāku kontakta ar ģimenes ārstu (χ^2 tests, $p = 0,33$), dienu skaitu kopš pēdējā ģimenes ārsta apmeklējuma pirms stacionēšanas (χ^2 tests, $p = 0,66$), kā arī vienlaicīgu citu ģimenes locekļu slimību (χ^2 tests, $p = 0,81$) un ģimenes locekļu slimību pēdējo trīs nedēļu laikā (χ^2 tests, $p = 0,75$).

1. tabula. Pacientu populāciju raksturojošie dati

Data of the patient population

Rādītāji	Pacienti ar aksilāro temperatūru vairāk par 37 °C (n = 365)	p vērtība	Pacienti ar aksilāro temperatūru mazāk par 37 °C (n = 71)	p vērtība
Dzimumstruktūra	Meitenes – 44,7% (163) Zēni – 55,3% (202)	0,04	Meitenes – 43,7% (31) Zēni – 56,3% (40)	0,28
Vecumstruktūra	Mediānais vecums – 34 mēneši (minim. – 13, maks. – 215 mēneši) Vidējais vecums – 59,46 ± 61,11 mēneši	–	Mediānais vecums – 82 mēneši (minim. – 2, maks. – 207) Vidējais vecums – 90,92 ± 62,48 mēneši	–
Stāvoklis stacionējot	Viegls – 1,6% (6) Vidēji smags – 95,1% (347) Smags – 3,3% (12)	< 0,01	Viegls – 1,4% (1) Vidēji smags – 97,2% (69) Smags – 1,4% (1)	< 0,01
Slimības diena stacionējot	Mediāni – 3. (minim. – 1., maks. – 48.) Vidēji 4,41 ± 5,12	–	Mediāni – 3. (minim. – 1., maks. – 20.) Vidēji – 4,77 ± 4,40	–
Antibakteriālā terapija	47,7% (174)	–	25,4% (18)	–
Intravenoza rehidratācija	93,4% (341)	< 0,01	84,5% (60)	< 0,01
Intravenozās rehidratācijas ilgums, dienas	Mediāni – 2 (minim. – 0, maks. – 14) Vidēji – 2,80 ± 2,22	–	Mediāni – 2 (minim. – 0, maks. – 11) Vidēji – 2,37 ± 2,30	–
Organizēts bērns	56,7% (207)	< 0,01	77,5% (55)	< 0,01
Stacionēts no	Mājām – 92,6% (338) Bērnu aprūpes iestādes – 4,7% (17) Cita stacionāra – 2,7% (10)	< 0,01	Mājām – 88,7% (63) Bērnu aprūpes iestādes – 2,8% (2) Cita stacionāra – 8,5% (6)	< 0,01
SIRS	37,2% (136)	< 0,01	7,0% (5)	< 0,01
Apstiprināta infekcija	17,0% (62)	< 0,01	9,9% (7)	< 0,01
Sepse	12,9% (47)	–	–	–
Vidējais C reaktīvā proteīna līmenis, mg/L	Mediāni – 14,82 (minim. – 0, maks. – 327,56) Vidēji – 34,74 ± 49,82	–	Mediāni – 1,15 (minim. – 0, maks. – 247) Vidēji – 11,44 ± 32,88	–
Ārstēšanās ilgums stacionārā, dienas	Mediāni – 5 (minim. – 1, maks. – 32) Vidēji – 5,85 ± 4,48	–	Mediāni – 3 (minim. – 1, maks. – 31) Vidēji – 4,58 ± 4,40	–

Pacientiem ar sepsi tika novērota statistiski ticami ilgāka ārstēšanās stacionārā (t-tests, $p < 0,01$), ilgāks antibakteriālās terapijas dienu skaits (t-tests, $p < 0,01$), tie biežāk saņēmuši kombinētu terapiju (t-tests, $p < 0,01$); šiem pacientiem ilgāk bijusi nepieciešama intravenoza rehidratācija (t-tests, $p < 0,01$) un augstāka maksimālā ķermeņa temperatūra (t-tests, $p = 0,01$).

Diskusija

Šajā pētījumā SIRS kopējā prevalence bija 32,3%, savukārt literatūrā minēta augstāka SIRS sastopamība pediatriko pacientu populācijā, attiecīgi 72% [9] un 82% [10]. Savukārt *Brusson* pētījumā SIRS tika konstatēts trešdaļai visu hospitalizēto pacientu un vairāk nekā 80% pacientu Intensīvās terapijas nodaļā [11]. Diemžēl datu par SIRS prevalenci Neatliekamās palīdzības nodaļās pediatrikajā populācijā nav. Mūsu pētījumā iegūtie SIRS sastopamības dati attiecināmi tikai uz Neatliekamās palīdzības nodaļā izmeklētajiem bērniem, neiekļaujot Intensīvās terapijas nodaļā stacionētos pacientus, kas izskaidro šo atšķirību.

Netika novērotas statistiski ticamas atšķirības dzimumu sadalījumā starp SIRS pozitīvajiem un SIRS negatīvajiem pacientiem; šie dati sakrīt ar 2007. gadā kolēģu veikto pētījumu [8].

Latvijas kolēģu 2007. gada pētījumā leikocītu skaita izmaiņas bez ķermeņa temperatūras paaugstināšanās vairāk par 38,5 °C bija sastopamas tikai 1 gadījumā [8], savukārt mūsu rezultāti rāda, ka temperatūras grupā no 37 °C līdz 38,5 °C SIRS, kura pamata kritērijs ir paaugstināts vai pazemināts leikocītu skaits, tika konstatēts 52,5% (74) pacientu.

SIRS pacientu mediānais vecums bija 47 mēneši, tas ir, 3 gadi un 11 mēneši, kas ir tuvs Latvijā veiktajam SIRS prevalences pētījumam, kur SIRS pacientu mediānais vecums ir 30 mēneši [8]. Ārzemju literatūrā publicētajos pētījumos SIRS pacientu mediānais vecums bijis mazāks – 24 mēneši [11, 145. lpp.].

2007. gadā veiktajā SIRS prevalences pētījumā SIRS pacientu stacionārā pavadītais laiks variēja no 2 līdz 62 dienām, vidēji – 11,3 dienas (mediāni – 7 dienas) [8]; šajā pētījumā tas bija attiecīgi no 1 līdz 31 dienai, vidēji – 5,57 dienas (mediāni – 5 dienas). Šī atšķirība varētu būt skaidrojama ar pētījuma dizainu – 2007. gada pētījumā tika apskatīti dati par visiem bērniem, kas noteiktajā laika brīdī atradās stacionārā, savukārt mūsu pētījuma populācija bija bērni, kuri apskatīti stacionēšanas brīdī ilgākā laika periodā.

Antibakteriālo terapiju saņēma 61,7% (87) SIRS pozitīvo pacientu, kas ievērojami atšķiras no 2007. gada pētījuma datiem – tajā antibakteriālu terapiju saņēma 33% SIRS pacientu [8]. Šī nesakrītība, iespējams, arī saistāma ar atšķirīgo pētījuma dizainu.

Sepse konstatēta 33,3% (47) SIRS pacientu; nevienam pacientam netika konstatēta smaga sepse vai septisks šoks, kā arī nevienam pacientam sepSES diagnoze netika atspoguļota slimības vēsturē. Pētījumā par sepSES biežumu Intensīvās terapijas nodaļā, tās biežums bija 64% [11, 144. lpp.], savukārt itāļu autoru 2004.–2005. gada pētījumā Intensīvās terapijas nodaļā sepSES incidence bija 7,9%, smagas sepSES – 1,6%, bet septiska šoka incidence – 2,6% [12]. 2007. gadā Latvijā veiktajā pētījumā sepse tika konstatēta 8% gadījumu: smaga sepse – 5%, savukārt septisks šoks – 2% gadījumu [8]. Kā jau iepriekš minēts, šajā pētījumā netika iekļauti pacienti, kas stacionēti tieši Intensīvās terapijas nodaļā, bez apskates Neatliekamās palīdzības nodaļā; tas varētu izskaidrot to, ka nevienam šī pētījuma pacientam nebija smagas sepSES un septiska šoka. Ārzemju publikācijās norādītā sepSES incidences atšķirība varētu būt skaidrojama ar valstu atšķirīgo sociāli ekonomisko stāvokli un medicīniskās aprūpes pieejamību.

Šajā pētījumā asins kultūras bija negatīvas visiem sepSES pacientiem. Ar citu kultūru palīdzību patogēns pierādīts 61,7% (87) pacientu, kas ir ievērojami augstāk par *Carvalho* un kolēģu pētījumā iegūtajiem datiem – 26% gadījumu [11, 145. lpp.].

Secinājumi

1. Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās palīdzības nodaļā izmeklētajiem bērniem ar drudzi SIRS prevalence – 37,2% (95% TI 32,4; 42,3), savukārt sepSES prevalence – 12,8% (95% TI 9,8; 16,2); bērniem bez temperatūras izmaiņām SIRS prevalence – 7,0% (95% TI 3,1; 18,3), bērniem bez temperatūras izmaiņām sepse netika konstatēta. Nevienam pacientam netika konstatēta smaga sepse un septisks šoks, kā arī nebija letāla slimības iznākuma. Nevienam no šiem pacientiem sepSES diagnoze netika atspoguļota stacionāra pacienta medicīniskajā kartē.
2. SIRS pacientiem ar temperatūru līdz 38,5 °C un pazeminātu vai paaugstinātu leukocītu skaitu sastopams 52,5% pacientu. Tādēļ ne vienmēr pacienta stāvokļa smagums vērtējams pēc ķermeņa temperatūras paaugstināšanās; uzmanība jāpievērš arī pacientiem bez drudža, izvērtējot leukocītu skaita izmaiņas un citus SIRS kritērijus.
3. Tā kā SIRS pozitīvo pacientu ārstēšanās ilgums stacionārā bija statistiski ticami garāks, viņi ilgāk saņēma intravenozu rehidratācijas terapiju un antibakteriālu terapiju nekā SIRS negatīvie pacienti, kā arī, ņemot vērā sepSES sastopamību SIRS pacientu grupā (33,3%), ir svarīgi agrīni diagnosticēt SIRS un pievērst pastiprinātu uzmanību šiem pacientiem, lai spētu agrīni diagnosticēt sepsi un savlaicīgi uzsākt tās terapiju.

Pētījums tapis Valsts pētījuma programmas “Jaunu profilakses, ārstniecības, diagnostikas līdzekļu un metožu, biomedicīnas tehnoloģiju izstrāde sabiedrības veselības uzlabošanai” projekta Nr. 8 “Bērnu vecuma iedzimto un iegūto slimību prognozēšanas, diagnostikas un ārstēšanas klīniska, molekulārbioloģiska un morfofunkcionāla izpēte” ietvaros.



Prevalence of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and Sepsis in Children with Fever and without Body Temperature Changes in an Emergency Ward of a Tertiary Level Children's Hospital

Abstract

Aim of the study. To determine prevalence of SIRS and sepsis in an emergency ward of a tertiary level children's hospital.

Material and methods. In a descriptive study we analyzed data about children who were acutely examined and hospitalized in any of the wards of the Children University Hospital from April to December 2008.

Results. We analyzed data about 436 patients; 365 patients had axillary temperature higher than 37 °C, and 71 – lower than 37 °C. SIRS was detected in 32.3% (141) of all patients. In 52.5% (74) cases the main criteria for SIRS was elevated or decreased leukocyte count. Median age of patients with SIRS was 47 months (min – 1, max – 215 months, average 73.82 ± 63.56), they were hospitalized for median 5 days (min – 1, max – 31, average 5.57 ± 4.29). 61.7% (87) of patients with SIRS received antibacterial therapy. SIRS patients had statistically significant longer hospital stay ($p = 0.02$), longer antibacterial therapy ($p = 0.01$), and intravenous rehydration ($p = 0.02$), also these patients had more days with axillary temperature higher than 37.5 °C ($p < 0.01$). Sepsis was diagnosed in 10.8% (47) study population and in 33.3% (47) of SIRS patients. In 57.4% (27) cases sepsis was diagnosed as SIRS with suspected infection, but in 42.6% (20) – SIRS with confirmed infection. None of the patients were diagnosed with severe sepsis or septic shock. There were no lethal cases.

Conclusions. In children examined at the emergency ward of Children University Hospital SIRS prevalence in children with fever – 37.2% (95% CI 32.4; 42.3), prevalence of sepsis – 12.8% (95% CI 9.8; 16.2); SIRS prevalence in children without fever – 7.0% (95% CI 3.1; 18.3), sepsis was not detected in this group.

Keywords: systemic inflammatory response syndrome, SIRS, sepsis, pediatrics.

Literatūra

1. Watson S. R., Carcillo J. A. Scope and epidemiology of pediatric sepsis // *Pediatric Critical Care Medicine*, 2005; 6(3 suppl): S3–S5.
2. Gardovska D., Laizāne G., Grope I. Sepsis outcomes and early diagnostic peculiarities in tertiary level Children's Hospital in Latvia // *Riga Stradiņš University Scientific proceedings*, 2001. – Pp. 77–83.
3. Brill R. J. Pediatric sepsis definitions: past, present, future // *Pediatr Crit care Med*, 2005; 6(3 suppl): S6–S8.
4. Bone R. C., Sprung C. L., Sibbald W. J. Definitions for sepsis and organ failure // *Crit Care Med*, 1992; 20: 724–726.
5. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. and the Members of the 1st International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in paediatrics // *Pediatr Crit Care Med*, 2005; 6(1): 2–8.
6. Randolph A. G. The purpose of the 1st International Sepsis Forum on Sepsis in Infants and Children // *Pediatr Crit Care Med*, 2005; 6 (3 suppl): S1–S2.
7. Fischer J. E. Physicians' ability to diagnose sepsis in newborns and critically ill children // *Pediatr Crit Care Med*, 2005; 6(3 suppl): S120–S125.
8. Pavare J., Grope I., Gardovska D. Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: a point prevalence study // *BMC Pediatrics*, 2009; 9: 25.
9. Proulx F., Fayon M., Farrell C. A., et al. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. Abstract // *Chest*, 1996 April; 109(4): 1033–1037.
10. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. Abstract // *Intensive Care Medicine*, 2000 December; 26(12): 1870.
11. Carvalho P. R. A., Feldens L., Seitz E. E., et al. Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit // *J Pediatr (Rio J)*, 2005; 81(2): 143–148.
12. Wolfler A., Silvani P., Musicco M., et al.; Italian Pediatric Sepsis Study (SISPe) Group. Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian pediatric intensive care units: a prospective national survey. Abstract // *Intensive Care Medicine*, September 2008; 34(9): 1690–1697.

Akūtas vīrusu izraisītas dziļo elpceļu infekcijas bērniem līdz 2 gadu vecumam 2010. / 2011. gada ziemas sezonā

*Santa Ansonē^{1,2}, Ilze Grope^{1,2},
Dace Gardovska^{1,2}*

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra

² Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Bērnu slimību klīnika

Kopsavilkums

Darba mērķis. Noskaidrot respiratori sincitiālā vīrusa, A un B gripas, paragripas, cilvēka metapneimovīrusa un adenovīrusa epidemioloģiskās un klīniskās īpatnības 2010. / 2011. gada ziemas sezonas laikā Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas (BKUS) 7. nodaļā ārstētiem pacientiem ar dziļo elpceļu bojājumu.

Materiāls un metodes. Prospektīvā aprakstošā pētījumā tika iekļauti 377 pacienti ar elpceļu infekciju, no kuriem 281 pacientam veikta nazofaringeālā iztriepe vīrusa identifikācijai. No 110 paraugiem izolēti RSV, A un B gripas, paragripas, adenovīrusa un hMPV vīrusi.

Rezultāti. No 182 pacientiem ar dziļo elpceļu infekciju, 129 pacientiem diagnosticēts bronhiolīts (62 vieglas, 64 vidēji smagas, 3 smagas pakāpes), 28 pacientiem – primāras un 25 pacientiem – sekundāras pneimonijas. 20,4% (n = 77) pacientu bija jaunāki par 6 mēnešiem. 13,53% (n = 51) pacientu bija samazināts ķermeņa svars, 26% (n = 98) – nemaz vai nepilnīgi veikta vakcinācija. 27% (n = 100) pacientu konstatētas dažādas blakussaslimšanas.

Secinājumi. Kā biežākie dziļo elpceļu izsaucēji pētījuma populācijā minami RSV, A un B gripas vīrusi. To klīniskās izpausmes neatšķiras no literatūrā aprakstītajām. Pacienti, kuri pēc blakussaslimšanām un apkārtējiem vides faktoriem ietilpa riska grupā smagākai slimības norisei, ar dziļo elpceļu infekcijām slimoja vienlīdz smagi kā pacienti bez blakussaslimšanām vai citiem riska faktoriem.

Atslēgvārdi: dziļo elpceļu infekcijas, bronhiolīts, vīrusu pneimonijas.

Ievads

Akūtas respiratoras infekcijas ir galvenais saslimstības un mirstības cēlonis bērniem, īpaši pirmajos 5 dzīves gados [Tregoning, Schwarze, 2010; WHO, 2009].

Būtiskas diagnostiskas grūtības klīnisko izpausmju dēļ rada bronhiolīts, kas ir plašs dziļo elpceļu iekaisums galvenokārt bērniem līdz 2 gadu vecumam un ir galvenais hospitalizācijas iemesls bērniem līdz 1 gada vecumam.

Bronhiolīta biežākie ierosinātāji ir respiratori sincitiālais vīruss (RSV), rinovīruss (RV) un paragripas vīruss, kuri ir šauru elpceļu tūskas, obstrukcijas un atelektāzes iemesls [Long, Pickering, Prober, 2009]. Respiratoro vīrusu infekcijas klīniskās izpausmes – tahipnoja, sēkšana, klepus un elpas trūkums – variē atkarībā no pacienta vecuma un riska faktoriem [Tregoning, Schwarze, 2010].

Šo klīnisko sindromu raksturo tipiska anamnēze, objektīvā atrade, bez specifiskiem apstipriņošiem vai izslēdzošiem testiem vai zelta standarta metodēm [Bordley, Viswanathan, King, et al., 2004]. Mirstības risks veselīgiem bērniem ir 0,5%, bet risku palielina iedzimtas sirds patoloģijas (3,5%) un hroniskas plaušu slimības (3,45%) [Worrall, 2008]. Bronhiolītu klīniski ir grūti diferencēt no pneimonijas, jo vecuma anatomsiski fizioloģiskās īpatnības sagādā grūtības objektīvai diferencēšanai.

Tādējādi šī slimība rada lielas problēmas gan primārās aprūpes ārstiem, gan stacionāra pediatriem, jo terapijas izvēle bronhiolīta un pneimonijas gadījumā ir būtiski atšķirīga un prasa precīzu diagnozi.

Latvijā līdz šim nav publicēti pētījumi, kas analizētu dziļo elpceļu infekciju klīnisko izpausmju spektru un terapijas variabilitātes bērniem pie pierādītām vīrusu etioloģijas elpceļu slimībām.

Darba mērķis

Noskaidrot respiratori sincitiālā vīrusa, A un B gripas, paragripas, cilvēka metapneimovīrusa un adenovīrusa epidemioloģiskās un klīniskās īpatnības 2010. / 2011. gada ziemas sezonas laikā BKUS 7. nodaļā ārstētiem pacientiem ar dziļo elpceļu bojājumu.

Materiāls un metodes

Prospektīvā aprakstošā pētījumā tika iekļauti pacienti līdz divu gadu vecumam, kuri ārstējušies BKUS elpceļu infekciju nodaļā laika periodā no 2010. gada 1. decembra līdz 2011. gada 31. martam. Visiem pacientiem, kuru slimības anamnēze līdz stacionēšanas dienai nepārsniedza 5 dienas, veiktas nazofaringeālas iztriepes un ar imunofluorescences un PCR metodēm veikta vīrusa identifikācija.

Pēc klīniskās atrades tika atlasīti pacienti ar augšējo elpceļu saslimšanu. Dziļo elpceļu slimību pacienti tika klasificēti pēc noteiktās diagnozes – bronhiolīts vai pneimonijas. Pētot visu pētījumā iekļauto pacientu sūdzības un objektīvo izmeklējumu datus, pēc BKUS izstrādāto un pieņemto dziļo elpceļu algoritmu kritērijiem tika atlasīti pacienti, kuri klīniski atbilst bronhiolīta diagnozei un pēc elpošanas frekvences, krūšu kurvja retrācijām, deguna spārnu kustībām, sēkšanas un vispārējā stāvokļa, tie tika sagrupēti bronhiolīta smaguma pakāpēs.

Pacientus, kuriem sākotnēji radioloģiski tika diagnosticēta pneimonija, sadalīja smaguma pakāpēs pēc BKUS izstrādāto pneimoniju algoritmu klīniskajām pazīmēm, kas ietvēra klepu, elpošanas frekvenci, paaugstinātu ķermeņa temperatūru un palīg-muskulatūras līdzdalību elpošanas procesā. Atsevišķi tika izdalītas pneimonijas, kuras sākotnēji klīniski un radioloģiski klasificētas kā augšējo elpceļu saslimšanas vai bronhiolīti, bet kuriem sekundāri pievienojusies bakteriāla pneimonija (pēc laboratorās un radioloģiskās atrades) (sk. 1. att.).

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 377 pacienti līdz 2 gadu vecumam. 48,8% (n = 184) no pacientiem bija meitenes un 51,2% (n = 193) – zēni (p < 0,05).

Pacienti tika stacionēti mediāni 3. slimības dienā, vidēji – 3,9. dienā. Mediānais ārstēšanas ilgums bijis 3 dienas, vidēji – 3,4 dienas (decembrī vidēji – 3 dienas; janvārī – 3,7; februārī – 3,2; martā – 3,6 dienas).

Riska faktori. 20,4% (n = 77) pacientu bija līdz 6 mēnešu vecumam, 79,6% (n = 300) – 6–24 mēnešu vecumā. Vidējais vecums bija 11 mēneši (minimālais – 0,6 mēneši, maksimālais – 23 mēneši).

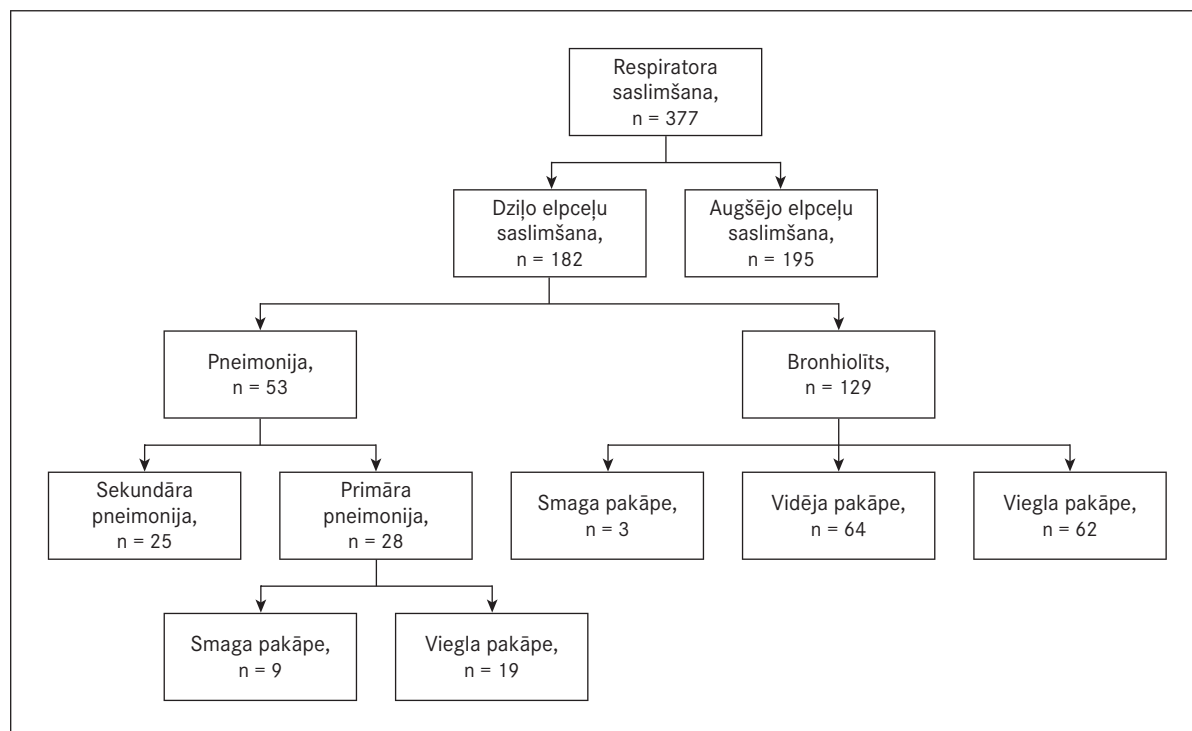
13,53% pacientu (n = 51) novēroja pazeminātu ķermeņa svaru (15 pacientiem –1 standartdeviācija (SD), 19 pacientiem –2 SD un 17 pacientiem –3 SD robežās).

24% (n = 92) pacientu bija saņēmuši nepilnīgu vakcināciju, 2% (n = 6) pacientu vakcināciju nav saņēmuši vispār. Par 15% pacientu (n = 61) nav datu par saņemto vakcināciju.

27% (n = 100) pacientu novēroja blakussaslimšanas, kas varētu pasliktināt slimības gaitu un palielināt stacionāra dienu skaitu. Biežākos riska faktoros sk. 1. tabulā.

Riska faktoru skaita un slimošanas smaguma korelācijas koeficients – 0,1.

1. attēls. Pacientu sadalījums pēc klīniskās atrades
Distribution of patients according to clinical findings



1. tabula. Biežāko riska faktoru procentuālais sadalījums
Most common risk factors, %

Riska faktori	Pacientu skaits, %
Anamnēzē ARS	44,0
Kontakts ar slīmu cilvēku	30,0
Citas blakusslimības	26,5
Nav vai nepilnīga vakcinācija	26,3
Vecums < 6 mēnešiem	20,4
Nepietiekams svars	13,5
Atopija ģimenē	9,8
Dzimis priekšlaicīgi vai mazs gestācijas laikam	9,0
Organizēts	6,1
Nav krūts ēdināšanas	3,7
Iedzimtas sirds slimības	1,6
Iedzimtas plaušu slimības	1,3
Imūnkompromitēts	1,3
Pasīvā smēķēšana	Nav datu
Zems sociālekonomiskais stāvoklis	Nav datu

Virusu identifikācija un sezonālitate. 75% pacientu (n = 281) tika veiktas nazofaringeālās iztriepes vīrusa identifikācijai. 63% gadījumu (n = 177) nazofaringeālās iztriepes bija negatīvas. Laboratori apstiprināti pozitīvi 110 vīrusu gadījumi (sk. 2. tab.).

2. tabula. Laboratori pierādīto vīrusu sezonālitate

Seasonability of laboratory proven viruses

Virusi	Apakštips	Decembris	Janvāris	Februāris	Marts	Kopā
A gripa, no tiem	— H1N1	4 2	21 3	9 5	1 0	35 10
B gripa	—	0	3	13	15	31
Adenovīruss	—	0	0	1	0	1
hMPV	—	0	0	1	3	4
Paragripa, no tiem	— 3. tips	2 2	2 2	0 0	1 0	5 4
RSV	—	1	8	18	7	34
Kopā	—	7	34	42	27	110

Bronhiolīts. Klīniski bronhiolīts tika novērots 34% (n = 129) saslimšanas gadījumū. No tiem 48% pacientu (n = 62) tika novērots vieglas, 49,6% (n = 64) – vidēji smagas, bet 2,4% (n = 3) – smagas pakāpes bronhiolīts, kas ārstēts stacionārā vidēji 3,5 dienas.

20,2% (n = 26) tika ārstēti atbilstoši izstrādātajām bronhiolīta vadlīnijām. Pārējie pacienti saņēmuši β agonistus un glikokortikoīdus inhalācijās, kā arī sistēmiski glikokortikoīdus (n = 71), eifilīnu (n = 13) un antibakteriālu terapiju (n = 21).

3,9% (n = 5) pacientu tika novērotas kombinētas vīrusu infekcijas: 2 pacienti ar A gripu un RSV, 1 – ar B gripu un RSV, 1 – ar B gripu un hMPV un 1 pacients – ar RSV un hMPV. 4 pacientiem tika novērotas dziļo elpceļu infekcijas (3 viegli bronhiolīti, 1 vidēji smags bronhiolīts), kas ārstētas ar β agonistiem, GK inhalācijās un pretvīrusa terapiju ar oseltamiviru, bet vienam pacientam novērota augšējo elpceļu infekcija un otīts, kas tika ārstēts ar antibakteriālu terapiju. Pacienti ar diviem pozitīviem vīrusiem tika ārstēti stacionārā vidēji 3,4 dienas. No šiem pacientiem trīs ir jaunāki par 6 mēnešiem ar normālu dzimšanas svaru. Divi pacienti nav saņēmuši pilnu vakcināciju. Vienam pacientam tika novērota atopija un samazināts svars (-2SD).

6,2% pacientu (n = 8) tika ārstēti intensīvās terapijas nodaļā (ITN): 1 pacients ar akūtu laringītu, bet 7 – ar dziļo elpceļu slimībām. Trim pacientiem tika diagnosticēti bronhiolīts (1 viegls, 1 vidēji smags, 1 smags), 4 pacientiem – pneimonijas (no kurām divas A gripas H1N1 apakštīpa ierosinātas), vienam pacientam – tuberkuloze un serozs meningīts. 50% saņēmuši mākslīgo plaušu ventilāciju, no kuriem divi pacienti vakcinēti nepilnīgi, viens nav saņēmis vakcināciju.

Pneimonija. 14% pētījumā iekļauto pacientu (n = 53) tika konstatēta pneimonija. Pēc klīniskās atrades un radioloģiskās izmeklēšanas sākotnēji konstatētas 35,85% (n = 19) vieglas pakāpes un 16,98% (n = 9) vidēji smagas pakāpes pneimonijas. 47,17% pacientu (n = 25) pneimonija attīstījies sekundāri.

36% no visām pneimonijām (n = 19) bija vieglas pakāpes. 36,84% pneimonijas slimnieku (n = 7) tika novērota leikocitoze un CRO > 40 mg/l. Visi 19 pacienti saņēmuši antibakteriālu monoterapiju: 4 pacienti saņēmuši antivirālu terapiju, 9 – glikokortikoīdu inhalācijas un 7 pacienti – glikokortikoīdus sistēmiski.

Tikai 16% (n = 9) pneimonijas pacientu slimoja smagi. Nevienam pacientam nenovēroja leikocitozi; 5 pacientiem novēroja paaugstinātu CRO. Glikokortikoīdus inhalācijās saņēma 7 pacienti, bet sistēmiski – trīs pacienti. Visi smagas pneimonijas slimnieki saņēmuši antibakteriālu terapiju, trīs no tiem – kombinētu. 4 pacienti saņēmuši antivirālo terapiju. Viens pacients ārstējies ITN.

47% pacientu (n = 25) novēroja sekundāru pneimoniju. 5 gadījumos bija vērojama leikocitoze, 9 – paaugstināts CRO. Glikokortikoīdus inhalācijās un sistēmiski attiecīgi saņēmuši 15 un 11 pacienti. Antivirālo terapiju ar osteltamiviru saņēmuši 5 pacienti. 14 pacienti antibakteriālo terapiju saņēmuši

monoterapijā, bet 6 pacienti – kombinācijā vairākus antibiotiskos līdzekļus. ITN ārstējušies divi pacienti, no kuriem vienam bijusi nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija.

Pēc BKUS izstrādātajiem pneimoniju algoritmiem ārstēti 43,4% pacientu (n = 23); 56,6% (n = 30) pacientu – neatbilstoši tiem.

Diskusija

Pēc iegūtajiem datiem konstatēts, ka biežāk tiek hospitalizēti bērni vecuma grupā no 6 līdz 24 mēnešiem (vidējais vecums 11 mēneši), kas sakrīt ar pasaules literatūras datiem [Worrall, 2008].

Pētījuma laiks – ziemas sezonas 4 mēneši, kuri pēc pasaules literatūras datiem ir ar augstāko saslimstību un vīrusu izplatību, un līdz ar to arī biežāko stacionēšanas iemeslu bērniem līdz divu gadu vecumam [Black, 2003; Leader, Kohlhase, 2002; Stensballe, Devasundaram, Simoes, 2003]. Būtiskas, statistiski ticamas atšķirības, izvērtējot sezonas mēnešus, netika konstatētas.

Analizējot nazofaringeālo iztriepju iegūtos rezultātus, secinājām, ka tās tika veiktas 75% pacientu, un 39% diagnosticēts slimības ierosinātājs. Pēc pasaules literatūras datiem tikai 0,3–30% gadījumu iespējama vīrusa identifikācija [Fang, Fine, Orloff, et al., 1990; Flamaing, Engelmann, Joosten, et al., 2003].

Pacienti, kuriem šīs iztriepes netika veiktas, stacionēti piektdienās vai sestdienās, kad nav iespējama bioloģiskā materiāla uzglabāšana un nogādāšana Latvijas Infektoloģijas centra laboratorijā, vai arī slimības dienu skaits pārsniedz 5 dienas. Pēc literatūras datiem lielāka varbūtība vīrusu identificēt, ja iztriepe ņemta 2.–3. dienā no deguna, nevis no aizdegunes. Pētījuma pacienti stacionēti vidēji 3. slimības dienā. Neidentificēto vīrusu gadījumos pieļaujama kļūda iztriepes ņemšanas laikā (nepietiekošs bioloģiskā materiāla daudzums vai tas ņemts no aizdegunes), kā arī gadījumā, ja iztriepes materiāls ņemts pareizi, bet uzglabāšanas laikā bioloģiskais materiāls iet bojā [CDC, 2006].

Pētījumā iekļauti 48,8% (n = 184) meiteņu un 51,2% (n = 193) zēnu. Pacientiem netika novērota statistiski ticama atšķirība dzimumu starpā (p < 0,05), kas sakrīt ar citu autoru pētījumu datiem [Albargish, Hasony, 1999], tomēr atsevišķos pētījumos pierādīta smagāka infekcijas norise un biežāka hospitalizācijas nepieciešamība zēniem [Long, Pickering, Prober, 2009; Holman, Curns, Cheek, et al., 2004; Purcell, Fergie, 2004].

Pēc mūsu rezultātiem pacienti tika stacionēti mediāni 3. slimības dienā, vidēji – 3,9. dienā, kas saskan ar literatūrā aprakstīto laiku, kad augšējo elpceļu simptomiem var pievienoties apakšējo elpceļu infekcijas pazīmes [Black, 1993].

Pētījumā mediānais stacionēšanas ilgums bijis 3 dienas, vidējais – 3,4 dienas, kas kopumā ir līdzīgs pasaulē aprakstītajam. Pacienti, kuriem diagnosticēts bronhiolīts, vidēji stacionārā ārstējušies 4,1 dienu (minimāli – 1 dienu, maksimāli – 21 dienu), bet pacienti ar pneimoniju – vidēji 5,03 dienas (minimāli – 1 dienu, maksimāli – 48 dienas). Terapijas taktika pēc BKUS algoritmiem nepalielina stacionāra dienu skaitu; tas sakrīt ar literatūrā minētiem datiem [Fang, Fine, Orloff, et al., 1990].

Pacienti, kuri pēc blakussaslimšanām un apkārtējiem vides faktoriem ietilpa riska grupā smagākai slimības norisei, ar dziļo elpceļu infekcijām slimoja vienlīdz smagi. Pēc pētījuma datiem korelācijas koeficients ir 0,1%. Arī pacienti, kas nav saņēmuši vakcināciju, slimojuši vienlīdz smagi un stacionārā pavadījuši vidēji 3 dienas.

Pēc pētījuma datiem biežākie dziļo elpceļu ierosinātāji ir RSV, A un B gripa, kas sakrīt ar pasaules literatūras datiem [Worrall, 2008]. Ar A gripu visvairāk pacientu stacionēti janvāra mēnesī, ar B gripu – februāra un marta mēnesī, kas sakrīt ar literatūras datiem. Vīrusa klīniskās izpausmes neatšķirās no literatūrā aprakstītām – tahipnojas, sēkšanas, klepus, elpas trūkuma un respiratora distresa, ko pavada deguna spārnu cilāšanās, krūšu kurvja retrakcijas, cianoze, auskultatīvi krepitācijas, sausi un mitri trokšņi vai arī vispārīgi novājināta elpošana [Falsey, Murata, Walsh, 2007]. Tā kā terapija šo gripas un citu vīrusu gadījumā ir atšķirīga, svarīgi būtu identificēt slimības ierosinātāju sākotnēji, lai nepieciešamības gadījumā pacientu izolētu un savlaicīgi uzsāktu pareizu ārstēšanu. Tam paredzēta eksprestestu ieviešana uzņemšanas nodaļā, kas, identificējot RSV vai gripas vīrusu, palīdzētu izlemt un paredzēt tālāko slimības gaitu [Principi, Esposito, 2009].

Pēc pētījuma datiem bronhiolīta biežākais ierosinātais ir RSV (47,5%), kas daļēji sakrīt ar pasaules literatūras datiem. Tas ir biežākais bronhiolīta ierosinātais, tomēr neierosina 80% no visiem bronhiolītiem. Visvairāk pacientu ar laboratorī apstiprinātu RSV vīrusu stacionēti februārī.

Mūsu pētījumā iekļautie pacienti, kuriem diagnosticēts bronhiolīts, 20,2% gadījumu (n = 26) ārstēti atbilstoši BKUS izstrādātajiem algoritmiem. 79,8% (n = 103) gadījumu terapija neatbilst izstrādātajiem algoritmiem, tomēr tas neietekmē stacionārā pavadīto dienu skaitu, kas sakrīt ar literatūrā minētajiem datiem, taču palielina stacionāra dienas izmaksas.

Pētījumā 23% pacientu saņēmuši O₂ dotāciju, 78% pacientu – β agonistu inhalācijas, 68% – inhalējamās glikokortikoidus, bet 55% – glikokortikoidus sistēmiski. Fizikālās terapijas metodes lietotas 5,6% gadījumu, bet antivirālā terapija – 17%. Antibakteriālo terapiju saņēmuši 16% bronhiolīta pacientu.

De Brasi, et al. pētījumā Itālijā O₂ dotāciju saņēmuši 7,1% pacientu, antibakteriālo terapiju – 50%, kortikosteroidus – 85,7%, bet bronhodilatatorus – 91,6% bronhiolīta pacientu [*De Brasi, Pannuti, Antonelli, de Seta, et al.*, 2010]. Pretrunīgi dati atrodami *Plint* pētījumā Kanādā, kur pierādīts, ka kombinēta terapija ar deksametazonu un epinefrīnu uzņemšanas nodaļā samazina hospitalizāciju skaitu [*Plint, Johnson, Patel, et al.*, 2009].

Pētījumā varēja novērot augstu antibakteriālās terapijas nozīmēšanas līmeni (48,2%). Vecuma grupā līdz 12 mēnešiem antibakteriālā terapija tika nozīmēta pat 56,9% gadījumu. Literatūras dati ir ļoti atšķirīgi. Kohreina pētījumā antibakteriālās terapijas nozīmēšanas biežums pie bronhiolīta tika atzīmēts no 34 līdz 99% gadījumu [*Mitchell*, 2009; *Spurling, Fonseka, Doust*, 2007]. *Thibeault* pētījumā antibakteriālās terapijas nozīmēšanas biežums bija 73%, kaut arī leukocītu skaits 78–84% gadījumu bija zem 15 tūkst./mm³ un 63–96% – CRO < 30 mg/l [*Thibeault, Gilca, Cote*, 2007].

Mūsu pētījumā kopējā leukocītu skaita vidējais leukocītu skaits bija 12,9 tūkst./mm³ un CRO 20,82 mg/l. Plašā starpvalstu pētījumā vidējais antibakteriālās terapijas nozīmēšanas biežums zīdaiņiem bija 24,7% un maksimālais – 39,2% [*Behrendt, Decker, Burch*, 1998]. Smagas sekundāras bakteriālas infekcijas risks pie bronhiolīta ir zems, bet kā nereta komplikācija literatūrā aprakstīts bakteriāls vidusauss iekaisums [*Barben, Hammer*, 2003]. Mūsu pētījumā otīts tika novērots 9,8% bronhiolīta pacientu.

Pēc pneimoniju algoritmiem ārstēti 46,4% pacientu (n = 23), neatbilstoši tiem – 56,6% (n = 30) pacientu. BKUS algoritmiem neatbilstoša terapijas taktika nepagarina ārstēšanās dienu skaitu stacionārā, bet palielina ārstēšanas izmaksas.

36% pneimoniju pacientu tā noritējusi vieglā formā. No šiem pacientiem tikai 31% pierādīts izsaucējs. 47% pacientu bijis paaugstināts CRO > 20 mg/l, bet antibakteriālo terapiju saņēmuši visi pacienti. 17% no visām pneimonijām bijušas vidēji smagas pakāpes, no tām 56% pacientu pierādīts ierosinātais. Paaugstināts CRO un nepieciešamība pēc antibakteriālas terapijas novērota arī 56% vidēji smagu pneimoniju, bet tā lietota arī visos pārējos gadījumos.

47% pacientu, kuri slimoja ar pneimoniju, tā attīstījies sekundāri. 56% no tiem bijis paaugstināts CRO > 20 mg/l. Antibakteriālo terapiju saņēmuši 96% pacientu.

Antibakteriālās terapijas nozīmēšanu tik daudzos gadījumos varētu skaidrot ar pierādītu radioloģisko atradi, bet normālu laboratoro atradi, kad pēc antibakteriālās terapijas vēl nav nepieciešamības. Antibakteriālās terapijas nozīmēšana pacientiem varētu būt atkarīga no pacienta slimības smaguma pakāpes, bailēm no superinfekcijas gadījumos, ja uzsāka antibakteriāla terapija jau ambulatori vai pacienta veselības stāvoklis 24–48 stundu laikā neuzlabojas.

Thorburn pētījumā Anglijā RSV bronhiolīta gadījumā 40% pacientu novēroja lielāku sekundārās pneimonijas attīstības risku [*Thorburn, Harigopal, Reddy, et al.*, 2006].

Secinājumi

Atbilstoši literatūras datiem, arī mūsu pētījumā kā biežākie dziļo elpceļu infekciju izsaucēji pētījuma populācijā minami RSV, A un B gripas vīrusi. To klīniskās izpausmes neatšķiras no literatūrā aprakstītajām. Pacienti, kuri pēc blakussaslimšanām un apkārtējiem vides faktoriem ietilpa riska grupā smagākai slimības norisei, ar dziļo elpceļu infekcijām slimoja vienlīdz smagi kā pacienti bez

blakussaslimšanām vai citiem riska faktoriem. Terapijas taktika daļēji atbilst uz pierādījumiem balstītiem terapijas principiem un BKUS izstrādātajiem algoritmiem, tomēr tā nav ietekmējusi stacionāra dienu skaitu, iespējams, tikai stacionāra izmaksas.

Pētījums tapis SZA granta Nr. 09.1388 "Bērniem nozīmīgo pneimovīrusu (RSV un hMPV) izraisītās dziļās elpceļu infekcijas, to klīniskais un molekulārais raksturojums terciārā līmeņa hospitālī Latvijā" ietvaros.



Acute Viral Lower Respiratory Infections in Children < 2 years of age in 2010/2011 Winter Season

Abstract

Objective. To assess the prevalence of lower respiratory tract infections and respiratory viruses in children hospitalized in Children's Hospital, Riga (Latvia) during the winter season (1st of December, 2010 to 31st of March, 2011).

Material and methods. The study included all patients from 0 to 24 months of age admitted from community through emergency department with upper respiratory tract infection, bronchitis, bronchiolitis, pneumonia, asthma or acute isolated fever. Patients had nasopharyngeal samples taken for viral identification by immunofluorescence (RSV, influenza, parainfluenza, adenovirus, hMPV).

Results. 281 nasopharyngeal samples of 377 patients were taken. Viruses were found in 110 of 281 patients. 129 patients were diagnosed with bronchiolitis (62 mild, 64 moderate, 3 severe), 28 patients had primary pneumonia and 25 patients – secondary pneumonia. 20.4% (n = 77) patients were younger than 6 months. 13.53% (n = 51) had low body weight. 26% (n = 98) of patients had incomplete or no immunization. 27% (n = 100) of patients had other co-existing morbidities.

Conclusions. RSV, influenza A and B were respiratory viruses isolated most often during this study. The clinical manifestations did not differ from the literature. Patients with co-existing morbidities and risk factors suffered equally severely as patients without them.

Keywords: lower respiratory tract infections, bronchiolitis, viral pneumonia.

Literatūra

1. ABS. The health and welfare of Australia's Aboriginal and Torres Strait Islander peoples. – Canberra: Australian Bureau of Statistics; 2008. ABS Catalogue No 4704.0.
2. Adcock P. M., Stout G. G., Hauck M. A., et al. Effect of rapid diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection // *Pediatr Infect Dis*, 1997; 16: 842–846.
3. 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.
4. Balinotti J. E., Tiller C. J., Llapur C. J., et al. Growth of the lung parenchyma early in life // *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 179: 134–137.
5. Barben J., Hammer J. Current management of acute bronchiolitis in Switzerland // *Swiss Medical Weekly*, 2003; 133: 9–15.
6. 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.
7. Black C. P. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection // *Respiratory Care*, 2003; 3: 209–233.
8. Bordley W. C., Viswanathan M., King V. J., et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review // *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004; 158: 119–126.
9. Calogero C., Sly P. D. Acute viral bronchiolitis: to treat or not to treat – that is the question // *J Pediatr*, 2007; 151: 235–237.

10. Worrall G. Bronchiolitis // *Can Fam Physician*, 2008; 54 (5): 742–743.
11. Collins C. L., Pollard A. J. Respiratory syncytial virus infections in children and adults // *Journal of Infection*, 2002; 45: 10–17.
12. Cope J. U., Hildesheim A., Schiffman M. H., et al. Comparison of the hybrid capture tube test and PCR for detection of human papillomavirus DNA in cervical specimens // *J Clin Microbiol*, 1997; 35: 2262–2265.
13. De Brasi D., Pannuti F., Antonelli F., et al. Therapeutic approach to bronchiolitis: why pediatricians continue to overprescribe drugs? // *Ital J Pediatr*, 2010; 36: 67.
14. Dharmage S. C., Erbas B., Jarvis D., et al. Do childhood respiratory infections continue to influence adult respiratory morbidity? // *Eur Respir J*, 2009; 33: 237–244.
15. Falsey A. R., Murata Y., Walsh E. E. Impact of rapid diagnosis on management of adults hospitalized with influenza // *Arch Intern Med*, 2007; 167: 354–360.
16. Fang G., Fine M., Orloff J., et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases // *Medicine*, 1990; 69: 307–315.
17. Flamaing J., Engelmann I., Joosten E., et al. Viral lower respiratory tract infection in the elderly: a prospective in-hospital study // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2003; 22: 720–725.
18. Grimwood K., Cohet C., Rich F. J., et al. Risk factors for respiratory syncytial virus bronchiolitis hospital admission in New Zealand // *Epidemiol Infect*, 2008; 136: 1333–1341.
19. Hennessy T. W., Ritter T., Holman R. C., et al. The relationship between in-home water service and the risk of respiratory tract, skin, and gastrointestinal tract infections among rural Alaska natives // *Am J Public Health*, 2008; 98: 2072–2078.
20. 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.
21. Jokinen C., Heiskanen L., Juvonen H., et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland // *Am J Epidemiol*, 1993; 137(9): 977–988.
22. Koehoorn M., Karr C. J., Demers P. A., et al. Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort // *Pediatrics*, 2008; 122: 1196–1203.
23. Kovesi T., Gilbert N. L., Stocco C., et al. Indoor air quality and the risk of lower respiratory tract infections in young Canadian Inuit children // *CMAJ*, 2007; 177: 155–160.
24. Lakeman F. D., Whitley R. J. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group // *Infect Dis*, 1995; 171: 857–863.
25. Leader S. L., Kohlhasse K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997–1999 // *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2002; 21: 629–632.
26. Long S. S., Pickering L. K., Prober C. G. Principles and practice of pediatric infectious disease. – 3rd ed. – 2009. – Pp. 1112–1116.
27. Mitchell I. Treatment of RSV bronchiolitis: drugs, antibiotics // *Paediatric Respiratory Reviews*, 2009; 10: 14–15.
28. Plint A. C., Johnson D. W., Patel H., Wiebe N., et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis // *N Engl J Med*, 2009, May 14; 360 (20): 2079–2089.
29. CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the advisory committee of immunization practices (ACIP) // *MMWR Recomm Rep*, 2006; 55: 1–48 // <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5510a1.htm> (sk. 14.06.2011.).
30. Principi N., Esposito S. Antigen-based assays for the identification of influenza virus and respiratory syncytial virus: why and how to use them in pediatric practice // *Clin Lab Med*, 2009; 29: 649–660.
31. 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.
32. Smylie J., Adomako P. – Eds. Indigenous children's health report // http://www.stmichaelshospital.com/crich/indigenous_childrens_health_report.php (sk. maijs, 2011.).
33. Spurling G. K., Fonseka K., Doust J. Antibiotics for bronchiolitis in children // *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2007; CD005189.
34. 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–S32.
35. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis // *Pediatrics*, 2006; 118: 1774–1793 // <http://pediatrics.aappublications.org/content/118/4/1774.full.html> (sk. 14.06.2011.).

36. Tennant P. W. G., Gibson J. G., Pearce M. S. Lifecourse predictors of adult respiratory function: results from the Newcastle Thousand Families Study // *Thorax*, 2008; 63: 823–830.
37. Thibeault R., Gilca R., Cote S., De Serres G., Boivin G. 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.
38. Thorburn K., Harigopal S., Reddy V., Taylor N., van Saene H. K. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis // *Thorax*, 2006; 61 (7): 611–615.
39. Torzillo P. J., Pholeros P. Household infrastructure in Aboriginal communities and the implications for health improvement // *Med J Aust*, 2002; 176: 502–503.
40. Tregoning J. S., Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology // *Clin Microbiol Rev.*, 2010 January; 23(1): 74–98.
41. Urdea M. S., Horn T., Fultz T. J., et al. Branched DNA amplification multimers for the sensitive, direct detection of human hepatitis viruses // *Nucleic Acids Symp Ser*, 1991; 4: 197–200.
42. WHO. Acute respiratory infections (update September 2009) // http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index1.html (sk. 14.06.2011.).

Punkta prevalences pētījums par antibakteriālo līdzekļu lietošanu Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā Latvijā

*Kristīne Rasnača^{1,2}, Ilze Grope^{1,2}, Inese Sviestiņa¹, Jana Pavāre^{1,2},
Oskars Rasnačs², Dace Gardovska^{1,2}*

¹ Bērnu klīniskā universitātes slimnīca

² Rīgas Stradiņa universitāte

Kopsavilkums

Antibakteriālie līdzekļi ir vieni no visvairāk izrakstītajiem medikamentiem bērniem, bet līdz šim ir ļoti maz zināms par antibakteriālo līdzekļu lietojumu bērniem stacionārā.

Darba mērķis. Lai noskaidrotu antibakteriālo līdzekļu lietojumu stacionārā ārstētiem bērniem, 2011. gada 5. aprīlī tika veikts punkta prevalences pētījums par antibakteriālo līdzekļu lietošanu Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā (BKUS), kas ir vienīgā bērnu slimnīca Latvijā. Tika apkopoti dati no slimības vēsturēm par visiem pacientiem, kuri pētījuma dienā bija stacionēti pirms 8.00 un saņēma antibakteriālo terapiju.

Materiāls un metodes. Stacionēto pacientu skaits pētījuma dienā bija 364, no kuriem 103 (28,3%) terapijā saņēma vienu līdz trīs antibakteriālos līdzekļus: ķirurģijas profila nodaļās 26 (33,3%), pediatrijas profila nodaļās 65 (25,3%) un intensīvās terapijas nodaļās (ITN) 12 (41,4%) bērni. Bērnu vidējais vecums, kuri saņēma antibakteriālo terapiju, bija 4,6 gadi, mediāna – 3,0 gadi.

Rezultāti. Starp bērniem, kuri saņēma antibakteriālo terapiju, netika novērota dzimumu atšķirība. Antibakteriālos līdzekļus 9 pacienti saņēma sakarā ar ķirurģisku profilaksi, 3 – sakarā ar terapeitisku profilaksi, 19 – sakarā ar stacionārā iegūtu infekciju un 72 – sakarā ar sadzīvē iegūtu infekciju. Visbiežāk ordinētie antibakteriālie līdzekļi bija *Amoxicillinum* – 18 (14,1%) pacienti un *Ceftriaxonum* – 17 (13,3%) pacienti. Lielākajā daļā gadījumu – 85 (82,5%) bērni – antibakteriālos līdzekļus saņēma intravenozi.

Secinājumi. Pētījuma rezultātā iegūtā prevalences par antibakteriālo līdzekļu izmantošanu stacionētajiem pacientiem bija 28,3%, kas atbilst vidējiem rādītājiem Eiropā (17–59%). Lai spriestu par kopējo situāciju Latvijā, būtu ieteicams veikt šāda veida prevalences pētījumu visās Latvijas slimnīcās, kurās ir bērnu nodaļas.

Atslēgvārdi: antibakteriālie līdzekļi, punkta prevalences, bērni, Latvija.

Ievads

Antibakteriālie līdzekļi ir vieni no biežāk izrakstītajiem medikamentiem gan stacionārā, gan sadzīvē iegūtas infekcijas gadījumā [1, 1496. lpp.; 2, 655. lpp.; 3, 2247. lpp.]. Literatūrā antibakteriālo līdzekļu izmantošanas prevalences stacionētiem bērniem tiek aprakstīta 17–59% robežās [1, 1497. lpp.; 2, 655. lpp.]. Saite starp antibakteriālo līdzekļu lietošanu un baktēriju rezistences veidošanos ir ļoti zināma un rada būtiskas problēmas sabiedrības veselībai [2, 655. lpp.; 3, 2247. lpp.]. Baktēriju rezistence pret antibakteriālajiem līdzekļiem lielā mērā nosaka to, ka pagarinās hospitalizācijas laiks, palielinās

mirstība un arī kopējās izmaksas ārstēšanai [2, 655. lpp.; 3, 2247. lpp.; 4, 751. lpp.]. Ir veikti daudzi pētījumi par antibakteriālo līdzekļu izmantošanu hospitalizētiem bērniem, bet nevienā no tiem nav dotas rekomendācijas par monitorēšanu, terapijā izmantojot antibakteriālos līdzekļus [5, 821.-827. lpp.; 6, 181.-185. lpp.; 7, 735.-739. lpp.; 8, 766.-773. lpp.; 9, 372.-374. lpp.; 10, 1047.-1057. lpp.]. Ņemot vērā to, ka pēdējos gados tiek aprakstīta arvien lielāka baktēriju rezistence pret antibakteriāliem līdzekļiem, to lietošanas nepieciešamības novērtējums un kontrole ir kļuvusi par svarīgu prioritāti [8, 766. lpp.], lai rastu iespējas esošās situācijas uzlabošanai [2, 655. lpp.].

Mūsu pētījumā apkopoti iegūtie rezultāti punkta prevalences pētījumam par antibakteriālo līdzekļu lietošanu BKUS Torņakalna novietnē stacionētajiem pacientiem 2011. gada 5. aprīlī.

Darba mērķis

Izpētīt antibakteriālo līdzekļu lietojuma punkta prevalenci BKUS 2011. gada 5. aprīlī.

Materiāls un metodes

2011. gada 5. aprīlī tika veikts prospektīvs punkta prevalences pētījums par antibakteriālo līdzekļu lietošanu BKUS visās nodaļās, izņemot Neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļu. Pētījumā tika iekļauti visi pētījuma dienā (līdz plkst. 8.00) hospitalizētie pacienti, kuri saņēma vienu vai vairākus antibakteriālos līdzekļus. Katram pacientam tika aizpildīta anketa, kurā bija atzīmēts pacienta dzimums, vecums, pavadītās dienas stacionārā, antibiotiku lietošanas indikācijas, proti, sakarā ar ķirurģisku vai terapeitisku profilaksi vai ārstēšanu, sakarā ar sadzīvē vai stacionārā iegūtu infekciju. Tika veikta arī atzīme par bioloģisko materiālu uzsējuma veikšanu un tā rezultātiem. Par saņemamo antibakteriālo līdzekli anketās tika atzīmēts antibakteriālā līdzekļa nosaukums, devas mg/kg/diennaktī, ievades veids un biežums. Tika sniegta arī informācija par nodaļām: nodaļas profils, gultu skaits nodaļā, stacionēto pacientu skaits un pacientu skaits, kuri saņēma antibakteriālo terapiju pētījuma dienā. Nepieciešamā informācija tika iegūta no pacientu slimības vēsturēm un terapijas nozīmējumu lapām.

Dati tika apkopoti un statistiski apstrādāti ar *Microsoft Excel 2010* un *SPSS 16.0*.

Rezultāti

2011. gada 5. aprīlī BKUS ārstējās 364 pacienti, no kuriem 103 (28,3%) saņēma antibakteriālo terapiju ar vienu līdz trīs antibakteriālajiem līdzekļiem: vienu antibakteriālo līdzekli saņēma 80 (78%) bērni, divus antibakteriālos līdzekļus – 21 (20%), trīs antibakteriālos līdzekļus saņēma 2 (2%) bērni. Kopumā pacienti saņēma 128 antibakteriālos līdzekļus.

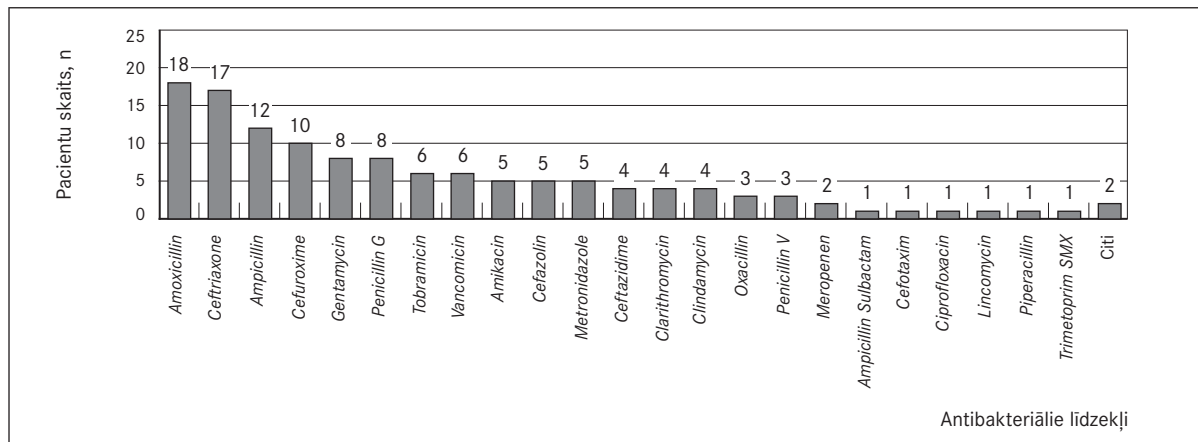
Ķirurģijas profila nodaļās antibakteriālos līdzekļus terapijā saņēma 26 (33,3%), pediatrijas profila nodaļās 65 (25,3%) un intensīvās terapijas nodaļās 12 (41,4%) bērni. Pacientu, kuri saņēma antibakteriālo terapiju, vidējais vecums bija 4,6 gadi (mediāna – 3,0), vidējais vecums ķirurģijas profila nodaļās bija 8 gadi, pediatrijas profila nodaļās – 4,2 gadi un ITN lielākā daļa bija jaundzimušie (11 no 12), vidējais vecums – 0,4 gadi (sk. 1. tab.). Pētījumā netika novērota statistiski ticama dzimumu atšķirība.

Bērni, kuri saņēma antibakteriālo terapiju, vidēji stacionārā pavadīja 23 dienas (1–105 dienas), no tiem 78 (75,7%) stacionārā atradās līdz 10 dienām.

Pieci visbiežāk izmantotie antibakteriālie līdzekļi bija *Amoxicillinum*, *Ceftriaxonum*, *Ampicillinum*, *Cefuroximum* un *Gentamycinum* (sk. 1. att.). 105 (82%) bērniem antibakteriālie līdzekļi tika ievadīti intravenozi, 14 (11%) – perorāli, 1 (1%) – intramuskulāri, un 8 (6%) bērniem tika izmantots cits ievades veids (lokāli, acu pilieni). Kopumā intravenozi vienu vai vairākus antibakteriālos līdzekļus saņēma 85 (82,5%) bērni. 41 (40%) bērnam iepriekš tika veikts bioloģisko materiālu uzsējums, no kuriem pozitīvs rezultāts tika iegūts 15 (37%) gadījumos. Pārējos gadījumos antibakteriālie līdzekļi tika nozīmēti, pamatojoties uz klīniskajiem datiem sakarā ar sadzīvē vai stacionārā iegūtu infekciju, vai arī sakarā ar ķirurģisku (9 gadījumos) vai terapeitisku (3 gadījumos) profilaksi. Ķirurģijas profila nodaļās antibakteriālos līdzekļus saņēma 26 (33,3%) bērni, pediatrijas profila nodaļās – 65 (25,3%) un ITN – 12 (41,4%) bērni (sk. 1. tab.). Antibakteriālo līdzekļu izvēle atkarībā no diagnozes atspoguļota 2. tabulā.

1. attēls. Izmantotie antibakteriālie līdzekļi BKUS 2011. gada 5. aprīlī

Number of prescriptions by antibiotic drug at Children's University Hospital, April 5, 2011



1. tabula. Antibakteriālo līdzekļu izmantošanas prevalence BKUS 2011. gada 5. aprīlī

Prevalence of antibiotic use in Children's University Hospital, April 5, 2011

Raksturlielumi	Pediatrijas nodaļas	Ķirurģijas nodaļas	ITN	p vērtība
Pacientu skaits, n	257	78	29	—
Pacientu vidējais vecums, gadi	4,2	8	0,4	< 0,001
Pacientu skaits, kuri saņēma antibakteriālo terapiju, balstoties uz mikrobioloģiskiem datiem, %	9 (3,5)	3 (3,8)	3 (10,3)	0,091
Pacientu skaits, kuri saņēma antibakteriālo terapiju, balstoties uz klīniskiem datiem, %	53 (20,6)	15 (19,2)	9 (31,0)	< 0,001
Pacientu skaits, kuri saņēma antibakteriālo terapiju profilaksei, %	3 (1,2)	9 (11,5)	0	0,013
Kopējais pacientu skaits, kuri saņēma antibakteriālo terapiju, %	65 (25,3)	26 (33,3)	12 (41,4)	< 0,001

Analizējot izrakstīto antibakteriālo līdzekļu devas, 67 (52,3%) gadījumos tie bija izrakstīti atbilstošā devā un režīmā, 61 (47,7%) gadījumā tika konstatēta neatbilstība – antibakteriālie līdzekļi tika izrakstīti individuāli piemērotās devās.

Diskusija

2003. gada maijā Latvijā tika veikts pirmais nozokomiālo infekciju un antibakteriālo līdzekļu patēriņa pētījums 7 Latvijas slimnīcās, tajā skaitā arī BKUS. Šajā pētījumā antibakteriālo līdzekļu izmantošanas prevalence BKUS bija 9,9% [11, 11. lpp.], kas ir ievērojami mazāka nekā mūsu veiktajā pētījumā, kurā antibakteriālo līdzekļu prevalence ir 28,3%. Turpmāk ir veikti plašāki punkta prevalences pētījumi Latvijā, piemēram, no 2003. līdz 2007. gadam tika veikts līdzīgs pētījums jau 16 Latvijas slimnīcās; 2007. gadā piedalījās arī BKUS un antibakteriālo līdzekļu prevalence sasniedza apmēram 38% [12, 3. lpp.], kas, savukārt, ir lielāka nekā mūsu pētījumā. Tomēr, salīdzinot ar pasaules literatūras datiem, tā atbilst vidējiem rādītājiem, jo literatūrā antibakteriālo līdzekļu lietošanas prevalence stacionētajiem bērniem tiek aprakstīta 17–59% robežās. Lielā atšķirība noteiktajā prevalences intervālā varētu būt saistāma ar antibakteriālās terapijas vadlīniju variabilitāti vai neesamību dažādās pasaules valstīs. Izvērtējot prevalences intervālus, jāņem vērā arī sezonālitate. Piemēram, gada aukstajos mēnešos elpceļu sasilšanas ar komplikācijām sastopamas biežāk nekā vasaras mēnešos. Vienas dienas prevalences pētījumi labi parāda galvenās antibakteriālo līdzekļu grupas un to proporcionālo daudzumu, kas tiek lietots slimnīcās [11, 16. lpp.].

Salīdzinot antibakteriālo līdzekļu patēriņu pa nodaļām, jāsecina, ka vislielākais patēriņš ir ITN (41,4%), tad seko ķirurģijas profila nodaļas – (33,3%) un pediatrijas profila nodaļas – (25,3%), kas atbilst arī literatūras datiem [2, 667. lpp.].

Salīdzinoši neliels skaits pacientu mūsu pētījumā saņēma antibakteriālos līdzekļus, balstoties uz mikrobioloģiskajiem datiem vai arī profilakses nolūkos, lielākajai daļai (70,8%) antibakteriālā terapija tika nozīmēta, balstoties uz klīniskajiem datiem.

Mūsu pētījumā pieci visbiežāk izmantotie antibakteriālie līdzekļi bija *Amoxicillinum*, *Ceftriaxonum*, *Ampicillinum*, *Cefuroximum* un *Gentamycinum*. 105 (82%) bērniem antibakteriālie līdzekļi tika ievadīti intravenozi, 14 (11%) – perorāli, 1 (1%) – intramuskulāri un 8 (6%) tika izmantots cits ievades veids (lokāli, acu pilienos). Arī literatūrā kā vispopulārākais tiek aprakstīts parenterālais antibakteriālo līdzekļu ievades veids [3, 2249. lpp.]. Salīdzinot ar 2003. gada pētījumu [11, 12. lpp.], ievērojami ir samazinājusies intramuskulāri ievadīto medikamentu proporcija (2003. gadā – 52,2%), ko varētu izskaidrot ar to, ka mūsdienās ir pierādīts, ka intramuskulārai antibakteriālo līdzekļu ievadīšanai nav būtisku priekšrocību salīdzinājumā ar iekšķīgu lietošanu, turklāt tā izraisa blakusparādības (sāpes, infiltrātu), kas sagādā papildu problēmas slimniekiem [11, 19. lpp.]. Arī iekšķīgi antibakteriālos līdzekļus saņēma samērā mazs pacientu skaits (11 bērni), kas liecina par nepietiekošu pāreju no intravenozas ievades uz perorālu ievadi. Tas ievērojami palielina ārstēšanas izmaksas, kā arī nozokomiālo infekciju un blakusparādību risku [11, 19. lpp.], jo jāņem vērā manipulāciju izmaksas, intravenozo katetru inficēšanās risks un jātrogēnās infekcijas iespējamība.

Biežākās patoloģijas, kuru gadījumā tika izmantoti antibakteriālie līdzekļi mūsu pētījumā, bija augšējo un dziļo elpošanas ceļu infekcijas, perinatāla infekcija, urīnceļu un intraabdomināla infekcija (sk. 2. tab.).

2. tabula. Antibakteriālo līdzekļu izvēle atkarībā no diagnozes

Antibiotic use by diagnosis

Diagnoze	Pacientu skaits, n
Terapeitiska profilakse	3
Ķirurģiska profilakse	9
Sadzīvē iegūta infekcija:	72
dziļo elpceļu infekcija	22
augšējo elpceļu infekcija	16
perinatāla infekcija	7
urīnceļu infekcija	6
intraabdomināla infekcija	6
kaulu un locītavu infekcija	4
ādas un zemādas infekcija	3
zarnu infekcija	2
<i>Helicobacter pylori</i> ārstēšana	2
neskaidras etioloģijas drudzis ar CRP	1
cita	3
Stacionārā iegūta infekcija:	19
dziļo elpceļu infekcija	5
neskaidras etioloģijas drudzis ar CRP	5
ķirurģiskas brūces infekcija	3
primāra sepse	2
CNS infekcija	2
perinatāla infekcija	1
ādas, zemādas infekcija	1

Apkopojot antibakteriālo līdzekļu devas, tika noskaidrots, ka 67 (52,3%) gadījumos antibakteriālie līdzekļi bija izrakstīti zāļu aprakstos noteiktajās devās, bet 61 (47,7%) antibakteriālais līdzeklis tika izrakstīts individuāli piemērotās devās. Devu neatbilstība varētu tikt izskaidrota ar to, ka bērniem antibakteriālos līdzekļus aprēķina mg/kg/diennaktī, un katrs medikaments ir dozēts konkrētā formā (mg/ml, mg/tab.), tādējādi iespējamā medikamentu sadale tiek pietuvināta reāli nepieciešamajai, radot novirzes no aprakstītajām medikamentu devām, kaut arī šāda veida izskaidrojums nav piemērojams visos gadījumos, ja novirzes ir izteikti lielas.

Kopumā šāda veida pētījums ir uzskatāms kā pozitīvs antibakteriālo līdzekļu izmantošanas kontrolei stacionēto pacientu vidū. Tā kā pētījums ir aprakstošs, tas var sniegt informāciju par problēmas apjomu un to ietekmējošiem faktoriem, tomēr ciešas sakarības pierādīt nav iespējams. Ņemot vērā to, ka mūsu pētījums tika veikts tikai vienā slimnīcā, tad nav iespējams spriest par antibakteriālo līdzekļu izmantošanas prevalenci Latvijā kopumā. Veicot šāda veida pētījumus atkārtoti un vairākās slimnīcās, būtu iespējams izsekot antibakteriālo līdzekļu izmantošanas tendencēm Latvijas slimnīcās stacionētajiem bērniem.

Secinājumi

1. Antibakteriālo līdzekļu lietošanas prevalence BKUS stacionētajiem bērniem 2011. gada 5. aprīlī bija 28,3%.
2. Augstākā antibakteriālo līdzekļu lietošanas prevalence tika konstatēta ITN (41,4%).
3. Pieci visvairāk izmantotie antibakteriālie līdzekļi ir *Amoxicillinum*, *Ceftriaxonum*, *Ampicillinum*, *Cefuroximum* un *Gentamycinum*.
4. Visbiežāk (82,5%) bērniem antibakteriālie līdzekļi tiek ievadīti intravenozi.
5. 52,3% antibakteriālo līdzekļu tiek lietoti zāļu aprakstos noteiktajās devās.

Pētījums tapis Valsts pētījuma programmas "Jaunu profilakses, ārstniecības, diagnostikas līdzekļu un metožu, biomedicīnas tehnoloģiju izstrāde sabiedrības veselības uzlabošanai" projekta Nr. 8 "Bērnu vecuma iedzimto un iegūto slimību prognozēšanas, diagnostikas un ārstēšanas klīniska, molekulār-bioloģiska un morfofunkcionāla izpēte" ietvaros.



Point Prevalence Study of Antibiotic Use in Children University Hospital in Latvia

Abstract

Antibiotics are among the drugs most commonly prescribed for children, but very little is known about patterns of hospital paediatric antimicrobial prescribing. Therefore on April 5 2011 point prevalence study of antibiotic use in Children University Hospital (the biggest children hospital in Latvia) was done.

Aim of the study. Data on antibiotic use were collected by reviewing medical charts of all patients hospitalized till 8:00 a.m. on the study day, and who received antibiotic therapy.

Material and methods. In total, 364 hospitalized children were evaluated. Antibiotics were prescribed in 103 (28.3%) cases, including 26 (33.3%) cases in surgical ward, 65 (25.3%) in medical ward and 12 (41.4%) cases in intensive care ward. Average age of children was 4.6 years, median – 3.0 years.

Results. The difference was not found concerning gender within the present research. 9 patients received antibiotics for surgical prophylaxis, 3 – for medical prophylaxis, 19 – for nosocomial infection and 72 – for community-acquired infection. Top two ranking antibiotics were *Amoxicillin* (18 (14.1%) patients) and *Ceftriaxone* (17 (13.3%) patients). For 85 (82.5%) children antibiotics were administered intravenously.

Conclusions. In our study obtained prevalence of antibiotic use for hospitalized children – 28.3% – was similar to prevalence described in literature 17–59%. In order to obtain more information about situation in Latvia in general, it would be necessary to make point prevalence studies in children wards in other hospitals of Latvia.

Keywords: antibiotic, point prevalence, children, Latvia.

Literatūra

1. Ansari F., Erntell M., Goossens H., Davey P. and ESAC II Hospital Care Study Group. The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Point-Prevalence Survey of Antibacterial Use in 20 European Hospitals in 2006 // *Clinical Infectious Diseases*, 2009; 49 (10): 1496–1504.
2. Ciofi Degli Atti M. L., Raponi M., Tozzi A. E., et al. Point prevalence study of antibiotic use in a paediatric hospital in Italy // *Eurosurveillance*, 2008; 13(41): 655–668.
3. Amadeo B., Zarb P., Drapier N., et al. European Surveillance of Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2010; 65: 2247–2252.
4. Shorr A. F. Epidemiology and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: review and analysis of the literature // *Pharmacoeconomics*, 2007; 25(9): 751–768.
5. Sohn A. H., Garrett D. O., Sinkowitz-Cochran R. L., et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national point-prevalence survey // *The Journal of Pediatrics*, 2001; 139(6): 821–827.
6. Palcevski G., Ahel V., Vlahovic-Palcevski V., et al. Antibiotic use profile at paediatric clinics in two transitional countries // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2004; 13(3): 181–185.
7. Ufer M., Radosevic N., Vogt A., et al. Antimicrobial drug use in hospitalised paediatric patients: a cross-national comparison between Germany and Croatia // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2005; 14(10): 735–739.
8. Grohskopf L. A., Huskins W. C., Sinkowitz-Cochran R. L., et al. Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients // *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005; 24(9): 766–773.
9. Ang L., Laskar R., Gray J. W. A point prevalence study of infection and antimicrobial use at a UK children's hospital // *The Journal of Hospital Infection*, 2008; 68(4): 372–374.
10. Patel S. J., Oshodi A., Prasad P., et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance // *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009; 28(12): 1047–1051.
11. Pujate E., Vīgante D., Vingre I., u.c. Nozokomiālo slimību prevalences un antimikrobo līdzekļu patēriņa pētījums septiņās Latvijas slimnīcās // *Epidemioloģijas biļetens*, 2003; 114(750): 1–21.
12. Dimiņa E., Kūla M., Caune U., et al. Repeated prevalence studies on antibiotic use in Latvia, 2003–2007 // *Eurosurveillance*, 2009; 14(33): 1–5.

Ekstrakraniālo un intrakraniālo artēriju ultrasonogrāfiskie rādītāji mugurējās cirkulācijas cerebrāla infarkta slimniekiem

Iлга Ķikule^{1,2}, Gertrūde Eniņa², Ieva Stakena^{1,2}, Ženija Kovaldina²

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Neuroloģijas un neiroķirurģijas katedra

² Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Neuroloģijas un neiroķirurģijas klīnika

Kopsavilkums

Ievads. Ultrasonogrāfiskie (US) rādītāji vertebro-bazilārās un karotīdās sistēmas artērijām ir nepieciešami izpētīti, īpaši visos vizualizācijai iespējamajos ekstrakraniālās un intrakraniālās daļas segmentos mugurējās cirkulācijas cerebrāla infarkta (MCCI) slimniekiem.

Materiāls un metodes. Izmeklējumi veikti 202 pacientiem ar mugurējās cirkulācijas akūtu cerebrālu infarktu, kuri ārstējās Neuroloģijas klīnikas Insulta vienībā. Cerebrāls infarkts (CI) 35,7% lokalizējās *a. cerebri posterior* puslodes (ACPP) apasiņošanas zonā, 24,3% – *cerebellum*, 26,2% – *pons*, 6,9% – *medulla* un 6,9% – *mesencephalon*. Visi vizualizētie artēriju segmenti izmeklēti ar *Premium* klases ultrasonogrāfu *Philips iU22*, ekstrakraniālos segmentus, lietojot L9-3 MHz lineāro zondi pelēkās skalas režīmā (*B-mode*) un ar krāsu kodēto duplex doplerogrāfiju ar asinsplūsmas vizualizāciju. Intrakraniālie segmenti izmeklēti ar transkraniālo krāsu kodētās doplerogrāfijas (TCCD) metodi, lietojot S5-1 MHz sektorālo zondi. Caur subokcipitālo transforaminālo pieeju izmeklēti intrakraniālie segmenti V4 un AB, caur transtemporālo pieeju – *a. cerebri posterior* (ACP) P1 un P2 segmenti.

Rezultāti. VB sistēmas artēriju segmentu vizualizēšana neizdevās vienādi bieži visos segmentos, un visbiežāk tie bija V0 (14,4%) un P2 (10,4%) segmenti, turpretī intrakraniālo ACP P1 un P2 segmentu vizualizāciju ierobežoja slēgts temporālais akustiskais logs, ko novēroja 9,4% gadījumu. MCCI slimniekiem ar US izmeklējumu stenozes visbiežāk konstatētas ACP P1 (54%) un AB (32%) segmentos. AV segmentos stenozes novērotas 18–26% pacientu, nenozīmīgi biežāk – V2 un V1 segmentos. ACPp rajona infarktā visbiežāk stenozē lokalizēta ACP P1, AB un V2 segmentos. 70% *cerebellum* infarkta slimnieku bija ACP P1 un 45% – AB stenozē, tas ir nozīmīgi biežāk nekā visu citu lokalizāciju infarktā. *Pons* infarkta grupā ACP P1 stenozē konstatēta 52%, AB – 28% pacientu un vienādi bieži – 29–32% pacientu – stenozes konstatētas V1 un V2 segmentos. *Medulla* infarktā AV stenozē 20–23% gadījumu – V0 un V4, *mesencephalon* – V0 un V1 segmentos. MCCI grupās nozīmīgi biežāk stenozē karotīdā sistēmā konstatēta ACI ekstrakraniālā daļā, vidēji 55,9% gadījumu, bet intrakraniālos segmentos ievērojami mazāk – 4,8–23,2% gadījumu.

Secinājumi. MCCI slimniekiem stenozējoša / okluzīva bojājuma diagnostikai nepieciešams veikt US izmeklējumus VB un karotīdās sistēmas ekstrakraniālo un intrakraniālo artēriju visos segmentos. Stenozējošs bojājums visbiežāk konstatēts VB sistēmas artēriju intrakraniālās daļas segmentos, turpretī karotīdā baseinā šīs izmaiņas vairāk izteiktas ACI ekstrakraniālā segmentā.

Atslēgvārdi: mugurējās cirkulācijas cerebrāls infarkts, ultrasonogrāfija, ateroskleroze, vertebro-bazilārā sistēma, karotīdā sistēma.

Ievads

Ultrasonogrāfija (US), atbilstoši metodes pašreizējās attīstības pakāpei un pietiekami augstai informativitātei, tiek plaši lietota neirovaskulārā praksē, īpaši ekstrakraniālo un intrakraniālo artēriju aterosklerozes skrīningdiagnostikai [1–9]. Daudzos pētījumos apstiprināts, ka US veicama arī, lai precizētu izvirzītās indikācijas kraniālo artēriju angiogrāfijas veikšanai [10–13]. Ekstrakraniālo un intrakraniālo artēriju US metodes raksturojas ar nedaudz mazāku sensitivitāti, bet salīdzinoši augstu specifitāti, salīdzinot ar citām asinsvadu izmeklēšanas metodēm, t. i., datortomogrāfijas angiogrāfiju (CTA), magnētiskās rezonanses angiogrāfiju (MRA) un kateterizācijas intraarteriālo angiogrāfiju (IAA), kas tiek uzskatīta par zelta standartu kraniālo asinsvadu izmeklēšanā. Atšķirībā no CTA un IAA, US metode nav toksiska un nepakļauj pacientu radiācijai, ātrāk izpildāma, sevišķi salīdzinot ar MRA. US metodei nav izpildes kontraindikāciju, to var ātri atkārtot, pietuvināt gulošam pacientam, un tā ir daudz lētāka [1, 14–16].

Līdz ar plašu neuroangiķirurgijas attīstību, koriģējot karotīdās artērijas aterosklerotisko bojājumu, pierādīta nozīmīga US izmeklējumu loma diagnostikai un operācijas rezultātu izvērtēšanai [16–19]. US metode ir sevišķi informatīva aterosklerotisku pangu stāvokļa, īpaši tās nestabilitātes izvērtēšanai karotīdu ekstrakraniālos segmentos un arī hemodinamisko rādītāju noteikšanai karotīdas un vertebro-bazilāras (VB) sistēmas ekstrakraniālās un intrakraniālās daļas dažādos segmentos [20–23]. Ar šo metodi var objektīvi reģistrēt arī mikroembolu signālus (MES) cerebrālās artērijās, kas nav iespējams ar angiogrāfijas metodēm [24, 25]. Jāatzīmē, ka bez kontrasta US metodes intrakraniālo artēriju pārbaudes iespējas individuāli var būt ierobežotas sakarā ar slēgtu temporālo akustisko logu. Arī VB sistēmas artēriju ekstrakraniālo segmentu US izmeklēšana atsevišķiem indivīdiem var būt ierobežota sakarā ar artēriju konfigurācijas un izvietojuma īpatnībām [1, 3, 4, 26–30].

Literatūrā vairāk atspoguļoti dati par karotīdās artērijas aterosklerotiska bojājuma US rādītājiem populācijā un vecuma aspektā, retāk atsevišķas lokalizācijas cerebrāla infarkta (CI) slimniekiem. Salīdzinoši maz pieejami dati par US rādītājiem VB sistēmas dažādu segmentu artērijās, īpaši intrakraniāli [6, 31–35]. Kompleksu, salīdzinošu US datu par stenozējoši / okluzīvu bojājuma biežumu VB sistēmās ekstrakraniālo un intrakraniālo daļu artērijās pacientiem ar MCCI ir nedaudz. Pētītas stenozes un hemodinamikas rādītāju novirzes tikai atsevišķā AV segmentā. MCCI slimniekiem svarīgi izvērtēt arī karotīdās sistēmas artēriju aterosklerotiska bojājuma biežumu un pakāpi.

Darba mērķis

Noteikt smadzeņu mugurējās un priekšējās cirkulācijas sistēmas ekstrakraniālo un intrakraniālo artēriju stenozējoša / okluzīva bojājuma US rādītāju izmaiņu biežumu un raksturu pacientiem ar mugurējās cirkulācijas cerebrālu infarktu.

Pacienti un metodes

Izmeklējumi veikti 202 pacientiem ar mugurējās cirkulācijas akūtu cerebrālu infarktu, ārstētiem Insulta vienībā. Pētījumā tika iekļauti tikai pacienti ar klīniski, laboratoriski un radioloģiski pierādītu aterosklerotiskas ģenēzes MCCI (95%) un ar kardioembolisku MCCI (5%). Pacienti ar citas patoģenēzes MCCI (artēriju dissekcija, vaskulīts, fibromuskulāra displāzija vai cita), kā arī nenoskaidrotas patoģenēzes MCCI netika iekļauti. 35,7% pacientu infarkts lokalizējās *a. cerebri posterior* puslodes (ACPP) apasiņošanas zonā, 24,3% – smadzenītēs (*cerebellum*), 26,2% – smadzeņu tiltā (*pons*), 6,9% – iegarenajās smadzenēs (*medulla*) un 6,9% pacientu – vidussmadzenēs (*mesencephalon*). Pacientu vecums kopējā grupā svārstījās no 41 līdz 87 gadiem, vidējais vecums – 65,5 gadi. Tas nozīmīgi neatšķīrās dažādās infarkta lokalizācijas apakšgrupās. Sieviešu un vīriešu skaits kopējā grupā bija vienāds. Infarkta diagnoze apstiprināta ar CT un / vai MR, visiem pacientiem veikti laboratoriski izmeklējumi atbilstoši CI vispārpieņemtai izmeklēšanas shēmai. Angiogrāfija, ehokardiogrāfija u. c. izmeklējumi veikti atkarībā no indikācijām.

Ultrasonogrāfisku izmeklēšanu veica pieredzējis neiroultrasonogrāfijas speciālists ar *Premium* klases ultrasonogrāfu *Philips iU22* (*Philips Healthcare*, Nīderlande), lietojot L9-3 MHz lineāro zondi *arteria vertebralis* (AV) ekstrakraniālai daļai, t. i., V0, V1, V2, V3 segmentiem.

Izmeklējuma laikā pacients atradās guļus uz muguras, ar galvu vidus pozīcijā un viegli paceltu zodu. V1 un V2 segmenti izmeklēti no kakla priekšpuses, bet no laterāli mugurējās pozīcijas reģistrēts subokcipitālā rajonā V3 segments garen- un šķērsprojekcijā. Lai vizualizētu V0 un V1, zonde novietota perpendikulāri paramediāni antero-posteriorā plaknē, nedaudz mediāli no *fossa supraclavicularis*. Šajā zondes novietojuma pozīcijā *arteria subclavia* (AS) attēlojas slīpā vai šķērsgrīzumā, bet AV – garengrīzumā. Salīdzinoši grūtāk izdevās vizualizēt kreiso AV V0 segmentu tā anatomisko īpatnību dēļ – tam raksturīgs dziļāks novietojums krūškurvī. Lietojot zemākas frekvences lineāro zondi ar augstāku penetrācijas spēju, izdevās vieglāk to vizualizēt. Apmēram 50% gadījumu V0 un V1 segments ir izlocīts, kas apgrūtināja reģistrāciju, un šādos gadījumos asinsvada gaita vizualizēta šķērsgrīzumā, kā to iesaka arī citi autori [4, 26]. V2 segmenta reģistrācijai pacienta galva bija novietota taisni vidus pozīcijā ar nedaudz paceltu zodu. Zonde atradās laterāli no balsenes, vērsta uz mugurpusi un nedaudz mediāli virzienā uz *proc. transversus* atverēm. Standartizmeklējumi bija pelēkās skalas režīmā (*B mode*), krāsu režīmā – ar doplera spektra analīzi. V3 segmenta vizualizācijai pacientam galva pagriezta uz sāniem un zonde novietota šķērspozīcijā nedaudz zem *proc. mastoideus*. Labāka vizualizācija bija iespējama krāsu režīmā. Vēl līdz šim nav definēti plūsmas rādītāji V3 segmentam un par izmaiņām var spriest netieši pēc V2 segmenta plūsmas izmaiņām. V3 segmenta hemodinamiskos rādītājus salīdzinošā aspektā ticami neizdevās precizēt, tādēļ tie netika iekļauti pētījumā.

VB sistēmas intrakraniālās daļas izmeklēšana veikta ar transkraniālo krāsu kodētās doplerogrāfijas (TCCD) metodi, lietojot S5-1 MHz sektorālo zondi, un ar subokcipitālo transforaminālo pieeju izmeklēti intrakraniālie segmenti V4 un AB, ar transtemporālo pieeju – *arteria cerebri posterior* (ACP) P1 un P2 segmenti. VB un karotīdās sistēmas artērijās plūsmas ātruma rādītāji izvērtēti pēc vairāku autoru *Schöning*, 1992 [31], *Kuhl*, 2000 [29] un *Waldueza*, 2008 [4] pētījumu datiem.

Intrakraniālo asinsvadu oklūzijas diagnostika ar TCCD metodi balstījās uz krāsas un doplera spektra vizualizācijas iztrūkumu okluzētajos asinsvados. Karotīdās sistēmas artērijām izmeklētas *a. carotis communis* (ACC), *a. carotis interna* ekstrakraniāli (ACI extr.) un intrakraniāli (ACI int.), *a. cerebri media* (ACM) M1, M2 segmentā. *A. cerebri anterior* (ACA) netika iekļauta datu analīzē, jo stenotiska bojājuma pazīmes izpaudās tikai dažiem pacientiem. Karotīdās sistēmas intrakraniālās artērijas nebija reģistrētas sakarā ar slēgtu temporālo akustisko logu abpusēji 9,4% un vienpusēji 3,2% izmeklēto pacientu ar mugurējās cirkulācijas cerebrālu infarktu (MCCI).

Rezultāti

VB sistēmas artēriju stenotiska / okluzīva bojājuma ultrasonogrāfiskie rādītāji analizēti saistībā ar MCCI lokalizāciju un teritoriālās apasiņošanas zonām. Dati salīdzināti ar US parametru izmaiņām karotīdās artērijās. No 202 izmeklētajiem pacientiem VB sistēmas artērijas neizdevās locēt dažādos segmentos (sk. 1. tab.).

Visbiežāk neizdevās locēt V0 un P2 segmentus, un nozīmīgi retāk nevizualizēti bija V1 un V2 segmenti.

VB sistēmas artēriju aterosklerozes galvenais US rādītājs ir stenoze un oklūzija, jo pangu vizualizācija šī baseina artērijās izdodas tikai atsevišķos gadījumos AV sākuma segmentos. AV ekstrakraniālo segmentu stenoze izpaudās nozīmīgi retāk nekā intrakraniālo artēriju, īpaši P1 un AB segmentā ($p < 0,05$) (sk. 2. tab.).

1. tabula. Pacientu skaits, kuriem neizdevās locēt VB sistēmas segmentus, %

Percentage of patients who were failed to detect the segments of VB system

Artēriju segmenti	V0	V1	V2	V3	V4	AB	P1	P2
Pacientu skaits, %	14,4	3,9	3,9	4,9	6,4	6,9	9,4	10,4

2. tabula. Pacientu skaits, kuriem ar US metodi vizualizētas stenozes VB sistēmas artērijās, %
Percentage of patients who were detected artery stenoses of VB system by US method

Artēriju segmenti	V0	V1	V2	V4	AB	P1	P2
Pacientu skaits, %	17,8	20,1	26,3	17,0	31,5	54,3	11,9

MCCI dažādas lokalizācijas grupās AV segmentu stenozes biežums atšķirās tikai nedaudz (sk. 1. att.).

Visbiežāk - 43,8-69,8% pacientu - vizualizēta ACP P1 stenoze visās MCCI dažādu lokalizāciju grupās ($p < 0,05$). AB stenoze konstatēta nozīmīgi retāk - 23,1-44,9% pacientu - dažādas lokalizācijas infarkta grupās. AV ekstrakraniālo un intrakraniālo segmentu stenozes biežums dažādās lokalizācijas MCCI grupās izrādījās vēl mazāks un nepārsniedza 36,2%.

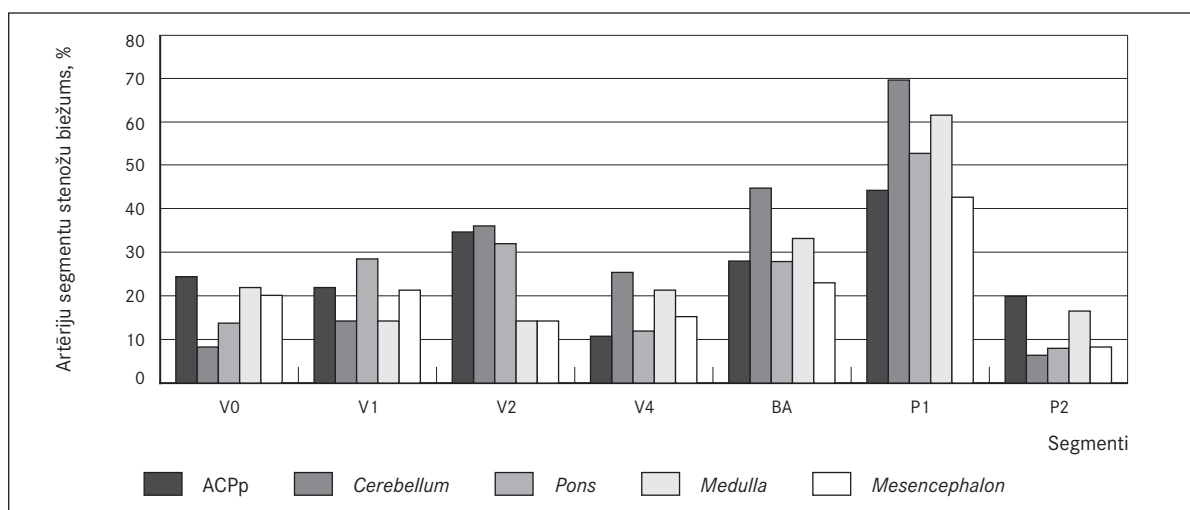
V0 stenoze novērota > 20% pacientu ACP pusložu (ACPp), *medulla* un *mesencephalon* infarkta grupās, bet visretāk (8,3%) konstatēta *cerebellum* infarkta grupā ($p < 0,05$). V1 stenoze 28,6% gadījumu bija *pons* infarkta slimniekiem, bet V2 segmenta stenoze 32% gadījumu novērota ACPp *cerebellum* un *pons* infarktu grupās. V4 stenoze konstatēta par 20% biežāk pacientiem ar *cerebellum* un *medulla* infarktu, kas galvenokārt lokalizējās *arteria cerebelli inferior posterior* (ACIP) apasiņošanas rajonā, bet pārējās pacientu grupas V4 stenoze retāka par 16%.

Oklūzija izmeklēto pacientu grupā novērota tikai 37 (18,3%) pacientiem, t. i., nozīmīgi retāk nekā stenozes ($p < 0,05$). Visos gadījumos oklūzijas novērotas AV segmentos, bet netika novērotas AB, P1 un P2 segmentos. AV ekstrakraniālā daļā salīdzinoši vienāds oklūziju skaits V0, V1, V2 segmentos, bet 13 pacientiem oklūzija bija V4 segmentā. MCCI slimniekiem dažāda biežuma stenotisks / oklūzīvs bojājums VB sistēmas artērijās ar US metodi konstatēts visās infarkta lokalizācijas grupās. Stenozes biežums bija variabls arī atkarībā no teritoriālas apasiņošanas zonas, kurā lokalizējās infarkts. ACPp infarkta slimniekiem konstatēts vienmērīgs stenožu skaits gan VB artēriju intrakraniālos, gan ekstrakraniālos segmentos, bet, salīdzinot ar citu infarkta lokalizācijas grupām, nozīmīgi vairāk konstatēta V0 stenoze izteiktā pakāpē (sk. 2. att.).

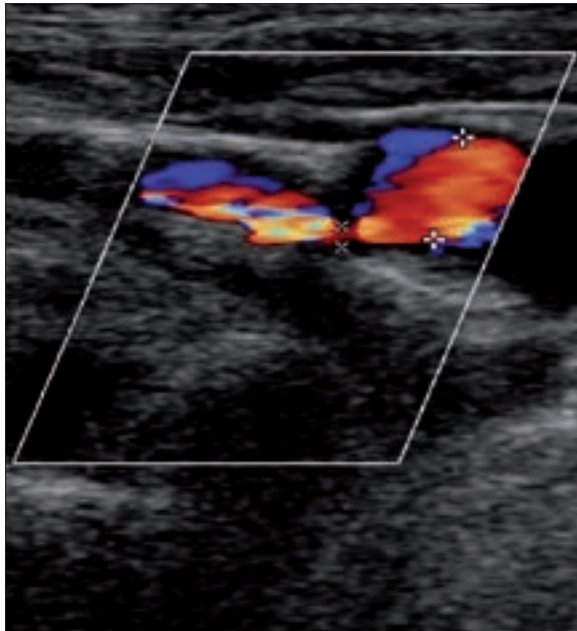
P1 segmenta stenožu skaits izrādījās nozīmīgi atšķirīgs atkarībā no ACPp infarkta teritoriālās apasiņošanas zonas. P1 stenoze konstatēta visos gadījumos, ja infarkts lokalizēts ACP perforējošo zaru apasiņošanas teritorijā, kā arī, ja bija kombinēts perforējošo un leptomeningeālo zaru apasiņošanas zonas infarkts. ACPp infarkta grupā novērotas tikai dažas oklūzijas V0, V1, V2 un V4 segmentos.

1. attēls. Vertebrobasilārās sistēmas artēriju segmentu stenožu skaits pacientiem ar dažādas lokalizācijas MCCI, %

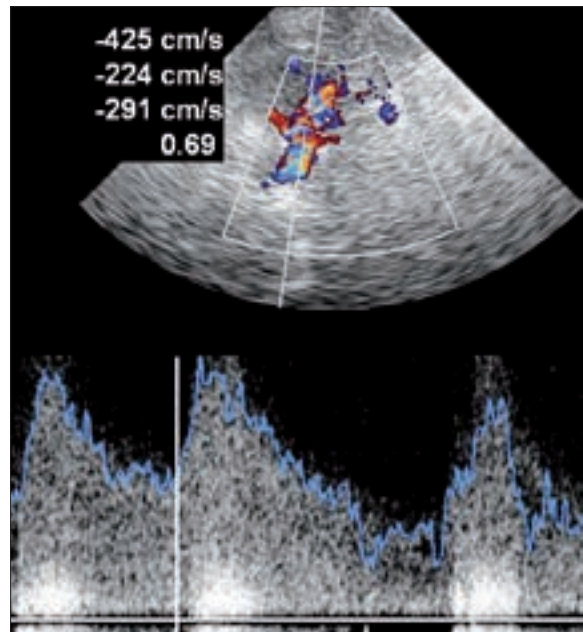
Number of stenosis of VB system artery segments in patients with different localization of PCCI, %



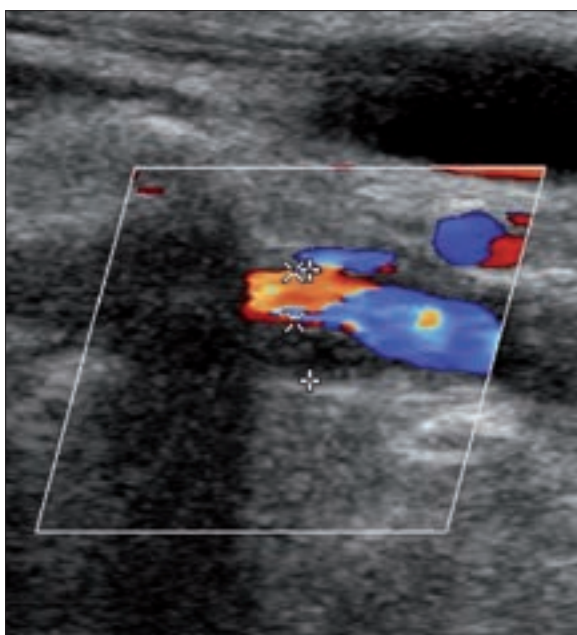
2. attēls. Krāsu kodētas dupleksultrasonogrāfijas attēls pacientam ar ACPp infarktu, kurā redzama AV V0 segmenta stenoze ~ 80%
Color-coded duplex US image of VA V0 segment stenosis ~ 80% in a patient with PCAp infarction



3. attēls. TCCD attēls *cerebellum* infarkta slimniekam, kurā redzama AV V4 segmenta stenoze > 50%
TCCD image of VA V4 segment with high grade stenosis > 50% in a patient with *cerebellum* infarction



4. attēls. Krāsu kodētas dupleksultrasonogrāfijas attēls pacientam ar *pons* infarktu, kurā redzama AV V1 segmenta stenoze > 50%
Color-coded duplex US image of VA V1 segment > 50% in a patient with pons infarction



Cerebellum infarkta grupā, atšķirībā no citas lokalizācijas infarktiem, gandrīz 45% gadījumu konstatēta AB stenoze, bez ticamas atšķirības no bojājuma lokalizācijas *a. cerebelli inferior posterior* (ACIP) vai *a. cerebelli superior* (ACS) apasiņošanas teritoriālā zonā. Gandrīz 70% *cerebellum* infarkta slimnieku novērota P1 segmenta stenoze, bet, atšķirībā no visām citām infarkta lokalizācijas grupām, *cerebellum* infarkta slimniekiem visretāk konstatēta V0 stenoze, bet biežāk – V4 stenoze, kas bija > 50% pacientu (sk. 3. att.) un 7 gadījumos šī segmenta oklūzija, īpaši pacientiem ar infarkta izvietošanu ACIP apasiņošanas teritoriālā zonā. V0, V1 un V3 oklūzija *cerebellum* infarkta slimniekiem konstatēta tikai pāris gadījumos. **Smadzeņu stumbra infarkta** grupās VB sistēmas artēriju stenozes biežums bija vienmērīgs dažādos AV ekstrakraniālos segmentos, un klīniski nozīmīga stenoze bija V1 segmentā (sk. 4. att.).

Pons infarkta slimniekiem AB stenozes bija pat retākas nekā *cerebellum* infarkta grupā ($p < 0,05$). *Pons* un *medulla* infarkta slimniekiem V0, V1, V2 un V4 oklūziju novēroja atsevišķu gadījumu veidā katrā segmentā, un tā nebija reģistrēta *mesencephalon* infarkta grupā. MCCI slimniekiem attiecība starp stenotiski / okluzīva bojājuma US rādītāju izmaiņu biežumu VB sistēmas artēriju ekstrakraniālā un intrakraniālā daļā ir pretējas nekā karotīdās sistēmas artērijām. Nozīmīgi biežāk stenotiska rakstura izmaiņas konstatētas karotīdās sistēmas artēriju ekstrakraniālajā daļā, salīdzinot ar intrakraniālo daļu (sk. 3. tab.).

Analizējot stenozes skaitu karotīdās sistēmas ekstrakraniālā daļā konstatēts, ka MCCI grupās visbiežāk aterosklerotiska stenoze konstatēta ACI ekstrakraniālā daļā, vidēji 55,9% gadījumu, retāk ACC daļā – 20,8%. ACI intrakraniālās daļas stenoze bija 23,2%, M1 segmentā – 15,5%, M2 – 4,8% pacientu. No visa konstatētā ACI ekstrakraniālās daļas stenožu skaita 45,7% gadījumu stenozes pakāpe bija < 50%, 43,4% gadījumu stenoze – 50–70% un tikai 10,9% gadījumu stenozes pakāpe bija > 70%. Karotīdās sistēmas ekstrakraniālām artērijām izvērtētas arī pangas un vizualizētas ACC stabilas pangas 40% un nestabilas 14,5% pacientu. ACI ekstrakraniālā segmenta stabilas pangas konstatētas 36,6% un nestabilas – 21,3% pacientu.

Artēriju oklūzija, kas ultrasonogrāfiski izpaudās kā svaiga trombotiska artērijas obturācija, konstatēta 6 pacientiem ACI ekstrakraniālā segmentā, vienam pacientam intrakraniālā daļā un 2 gadījumos M1 segmentā. US izmeklējumi norāda, ka MCCI slimniekiem novērotas arī aktīvi noritošas aterosklerotiskas izmaiņas karotīdās sistēmas artērijās. Stenotiska / okluzīva aterosklerotiska bojājuma biežums nedaudz atšķirās dažādās MCCI lokalizācijas grupās. ACC stenoze un ACI ekstrakraniālās daļas stenoze un arī oklūzija bija biežāka ACPp infarkta grupā nekā citās lokalizācijas grupās, īpaši smadzeņu stumbra grupā ($p < 0,05$). Karotīdās sistēmas ekstrakraniālās artērijās nestabilo pangu skaits bija salīdzinoši vienmērīgs dažādās lokalizācijas infarkta grupās, un tikai *pons* un *mesencephalon* infarkta slimniekiem nestabilas pangas bija retāk ACC segmentā.

Veicot pirmreizēju US izmeklējumu bez monitorēšanas sistēmas VB infarkta slimniekiem mikroembolu signāli novēroti M1 segmentā 6,5% gadījumu neatkarīgi no apasiņošanas teritoriālās zonas bojājuma izvietošanas.

3. tabula. Karotīdās sistēmas artēriju ateroskleroze US rādītāju biežums pacientiem ar MCCI, %
Frequency of carotid artery atherosclerotic US indicators in patients with PCCI, %

MCCI lokalizācija	Karotīdās sistēmas reģistrētie segmenti								
	ACC			ACI ekstrakraniāli			ACI intrakraniāli	M1	M2
	Stenoze	Stabila panga	Nestabila panga	Stenoze	Stabila panga	Nestabila panga	Stenoze	Stenoze	Stenoze
ACPp	37,5	52,7	20,8	73,6	54,2	16,7	19,0	17,5	6,9
<i>Cerebellum</i>	24,5	45,1	10,3	57,1	42,8	18,4	34,2	7,9	5,3
<i>Pons</i>	13,2	45,3	5,7	42,3	35,8	32,1	16,3	20,9	11,6
<i>Medulla</i>	14,3	35,7	28,6	35,7	28,6	21,4	25,0	16,7	–
<i>Mesencephalon</i>	14,3	21,4	7,2	35,7	21,4	14,3	21,4	14,3	–

Diskusija

Daudzos pētījumos pārlicinoši pierādīts, ka ultrasonogrāfija (US) ir ekstrakraniālo un intrakraniālo artēriju neinvazīvās izmeklēšanas primārās izvēles metode. Īpaši plaši dažādos laika periodos izvērtēta duplex US klīniskā nozīme *a. carotis interna* ekstrakraniālās daļas aterosklerotiska stenotiska / okluzīva bojājuma diagnostikai [40–43]. Ievērojami mazāk literatūrā ir atspoguļota VB sistēmas artēriju US datu analīze, kā arī to salīdzinājums ar citām neinvazīvām izmeklēšanas metodēm. Neinvazīva VB sistēmas artēriju stenozes attēldiagnostika ir sarežģītāka, ņemot vērā artēriju anatomiskās īpatnības un novietojumu, salīdzinoši ar karotīdo artēriju stenozēm. Tomēr attīstoties jaunākām neinvazīvām diagnostiskās tehnoloģijām, zinot to iespējas un ierobežojumus, kā arī pieriedzējušu speciālistu zināšanām, ir iespējas iegūt precīzāku informāciju arī par mugurējās cirkulācijas artēriju bojājumu, sevišķi stenotiska / okluzīva rakstura. Vairāk analizēta AV ekstrakraniālā daļa, un tieši, V0, V1 segmenti, kuros, kā to uzskata *Caplan, et al.*, 2004 [36], biežāk novēro aterosklerotisko stenozī un oklūziju. Veicot kompleksu ekstrakraniālo un intrakraniālo VB sistēmas artēriju US izmeklēšanu, izvērtējot galvenokārt asinsplūsmas rādītājus, mūsu pētījumā konstatēts, ka MCCI slimniekiem AB un ACP P1 segmentā stenoze ir nozīmīgi biežāka nekā ekstrakraniālā rajonā AV segmentos. *Hallerstam, et al.*, 2004 [44], nosakot ar US metodi asinsplūsmu 117 vispārējās populācijas indivīdiem, 7% gadījumu konstatēja AV stenotisku bojājumu un secināja, ka AV hemodinamikas rādītājus var precīzi izvērtēt ar krāsu duplex-doplerogrāfijas US metodi, lai gan ir grūtības ar AV sākumdaļas vizualizāciju, ko apstiprina arī mūsu pētījuma dati – 14,4% gadījumu neizdevās reģistrēt V0 segmentu. Citu šīs artērijas ekstrakraniālo segmentu vizualizācija neizdevās mazāk nekā 5% pacientu. Arī ACP P2 segmenta US rādītāju reģistrācija neizdevās 10,4% gadījumu. Slēgts temporālais akustiskais logs, kā norāda autori agrākā laika periodā [45, 46, 48, 49], izpaudās 20–30% pacientu. Pašreiz atbilstoši metodes tehniskajām iespējām šo gadījumu skaits ievērojami mazinājies un šajā pētījumā izpaudās jau mazāk nekā 10% gadījumu, līdzīgi kā atzīmējuši arī citi autori [2, 35, 47]. *Tay, et al.*, 2005 [50] augsti novērtēja US metodes iespējas stenozes / oklūzijas diagnostikai, bet pētījumā netika dota klīniska interpretācija US parametru izmaiņām. *Sidhu*, 2000 [51] arī apstiprina iespēju ar US metodi noteikt hemodinamiskos rādītājus stenozes / oklūzijas izvērtēšanai AV, nedalot to atsevišķos segmentos.

US izmeklējuma dati par VB sistēmas artēriju stenožu biežumu pacientiem ar MCCI literatūrā atspoguļoti daudz mazāk nekā par karotīdās sistēmas artēriju stenozēm priekšējās cirkulācijas cerebrālā infarkta slimniekiem. Atbilstoši *New England Medical Center Posterior Circulation Registry*, kā atzīmēts *Glass, et al.*, 2002 [8] pētījumā, aptuveni tikai 20% mugurējās cirkulācijas CI iemesls var būt AV ekstrakraniālās daļas > 50% stenozei. Diemžēl lielākais autoru skaits savos pētījumos analizēja stenozes biežumu, reģistrējot ar US metodi tikai kādā atsevišķā AV ekstrakraniālā segmentā un nesalīdzināja ar stenozes biežumu ekstrakraniālā un intrakraniālā mugurējās cirkulācijas sistēmas artērijās, īpaši pacientiem ar šīs sistēmas infarktu. Mūsu pētījumā novērotie VB sistēmas artēriju US izmeklējumu dati nav salīdzināmi ar minētās literatūras autoru iegūtiem rezultātiem, jo tie ir iegūti, izmeklējot populācijas indivīdus vai pacientus ar dažādas lokalizācijas un veida cerebrāliem asinsrites traucējumiem, nevis MCCI slimniekus. Konstatēts, ka pacientiem ar MCCI VB sistēmas artēriju ekstrakraniālā daļā dažādu segmentu stenožu skaits svārstījās no 18–26% gadījumu. Stenožu skaits bija nevienāds atkarībā no infarkta teritoriālā rajona. ACP infarkta slimniekiem stenozes biežums dažādos AV segmentos bija vienmērīgs un vairāk nekā 22–35% pacientu, bet *cerebellum* un *pons* infarkta slimniekiem V0 stenožu skaits atbilstoši tikai 8% un 14%, bet V2 stenožu biežums – attiecīgi 36% un 32% pacientu. V4 segmenta stenoze novērota par 20% biežāk tikai *cerebellum* un *medulla* infarkta grupā, kas lokalizēts ACIP apasiņošanas teritoriālā zonā. Visbiežāk stenoze konstatēta ACP P1 un AB segmentos, atbilstoši no 43 līdz 70% un no 23 līdz 45% mugurējās cirkulācijas dažādas lokalizācijas infarkta slimnieku grupās atkarībā no bojājuma apasiņošanas teritoriālās zonas. MCCI slimniekiem US rādītāji, kas norādīja uz stenotisku / okluzīvu bojājumu, nozīmīgi biežāk konstatēti ACI ekstrakraniālā daļā nekā AV jebkurā citā segmentā. Atsevišķos gadījumos izpaudās ACI ekstrakraniālās daļas svaiga aterosklerotiska oklūzija un nestabilas pangas, kas raksturīgas norītošam aktīvam aterosklerotiskam bojājumam. ACM M1 un M2 segmentu stenoze izrādījās nozīmīgi retāka nekā VB sistēmas intrakraniālo artēriju stenoze.

No mūsu pētījuma novērotiem datiem var secināt, ka US izmeklējumus pacientiem ar išēmiskiem smadzeņu asinsrites traucējumiem ieteicams veikt gan priekšējās, gan mugurējās cirkulācijas sistēmas artērijām ekstrakraniālos un intrakraniālos segmentos.

Secinājumi

1. Vertebrobasilārās sistēmas artēriju ekstrakraniālo un intrakraniālo artēriju ultrasonogrāfijas vizualizācija sakarā ar artēriju anatomiska izvietojuma īpatnībām veikta visos segmentos 90–96% pacientu, izņemot V0 segmentu – tikai 86%. Temporālais akustiskais logs bija slēgts vienpusēji 9,4% un 3,2% pacientu – abpusēji.
2. Mugurējās cirkulācijas cerebrāla infarkta slimniekiem ar ultrasonogrāfijas izmeklējumu stenotisks bojājums konstatēts visbiežāk ACP P1(54%) un AB 32% segmentos. AV segmentos stenoze novērota 18–26% pacientu, nenozīmīgi biežāk V2 un V1 segmentos.
3. ACP puslodes rajona infarktā visbiežāk stenoze lokalizēta ACP P1, AB un V2 segmentos, īpaši perforējošo artēriju teritoriālās zonas infarkta slimniekiem. 70% *cerebellum* infarkta slimnieku bija ACP P1 un 45% – AB stenoze, t. i., nozīmīgi biežāk nekā visu citu lokalizāciju infarktā. *Pons* infarkta grupā ACP P1 stenoze konstatēta 52%, AB – 28% pacientu un vienādi bieži (29–32%) stenozes konstatētas V1 un V2 segmentos. *Medulla* infarktā AV stenoze konstatēta 20–23% – V0 un V4, *mesencephalon* – V0 un V1 segmentos.
4. Mugurējās cirkulācijas infarkta slimniekiem konstatētas karotīdu ekstrakraniālās daļas stenozes biežāk (50–70%) un ultrasonogrāfijas rādītāju novirzes raksturīgas aktīvam aterosklerotiskam stenozējošam / okluzīvam bojājumam, īpaši biežāk ACPp infarkta slimniekiem.



Ultrasonographic Indicators of Extracranial and Intracranial Arteries in Patients with Posterior Circulation Cerebral Infarction

Abstract

The ultrasonographic (US) indicators of stenotic / occlusive lesions of vertebrobasilar and carotid system arteries are not sufficiently investigated, especially for all extracranial and intracranial segments in patients with posterior circulation cerebral infarction (PCCI).

Material and methods. 202 patients with PCCI were treated in Stroke Unit of Neurological Department. Cerebral infarction (CI) was localized: 35.7% in *a. cerebri posterior* hemisphere (PCAp) vascularization area, 24.3% – *cerebellum*, 26.2% – pons, 6.9% – *medulla* and 6.9% – *mesencephalon*. All visualized segments were examined with Premium class ultrasonograph Philips iU22. For extracranial segments L9-3 MHz linear probe in B-mode and colour-coded duplex dopplerography with spectral analysis were used. Transcranial colour-coded dopplerography (TCCD) with S5-1 sectoral probe for intracranial segments was used. The intracranial segments V4 and BA through suboccipital transforaminal approach and *a. cerebri posterior* (PCA) P1 and P2 segments through transtemporal US window were examined.

Results. The visualization of VB system segments failed in the same frequency in all segments mostly in V0 (14.4%) and P2 (10.4%) segments while the intracranial PCI P1 and P2 segments visualization was limited due to closed temporal acoustic window, which was observed in 9.4% of cases. In patients with PCCI the stenosis with US examination was most often detected (54%) in PCI P1 segment and 32% in BA. VA segment stenosis was observed in 18%–26% of patients, slightly more in V2 and V1 segments. In PCI hemisphere infarction the stenosis was most often localized in PCI P1, BA and V2 segments. In cerebellar infarction 70% of patients had PCI P1 and 45% BA stenosis. It is significantly more frequently than any other location of infarction. In pons infarction group PCI P1 stenosis was found in 52%, BA – 28% of patients, and equally often (29–32%) stenosis was found in V1 and V2 segments. In *medulla* infarction

VA stenosis was 20–23% in V0 and V4, *mesencephalon* – in V0 and V1 segments. In carotid system for MCCI patients group the atherosclerotic stenosis was found significantly more frequently in extracranial part of ICA, an average of 55.9% of cases, but in intracranial segments significantly less – 4.8–23.2% of cases.

Conclusion. For diagnosis of stenotic / occlusive lesions in patients with PCCI it is necessary to perform US examination for all extracranial and intracranial segments of VB and carotid systems. Stenotic lesions most commonly were detected in the intracranial segments of VB system, whereas in carotid system – in extracranial segments and more marked in ICA.

Keywords: posterior circulation cerebral infarction, ultrasonography, atherosclerosis, vertebro-basilar system, carotid system.

Literatūra

1. Brott T. G., Halperin J. L., Abbara S., et al. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease // *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1002–1044.
2. Tsivgoulis G., Sharma V. K., Hoover S. L., et al. Applications and advantages of power motion-mode Doppler in acute posterior circulation cerebral ischemia // *Stroke*, 2008; 39: 1197–1204.
3. Hennerici M. *Vascular Diagnosis with Ultrasound*. – Stuttgart: Thieme, 2006.
4. Valdueza J. M., Schreiber S. J., Roehl J. E., Klingebiel R. *Neurosonology and neuroimaging of stroke*. – Stuttgart: Thieme, 2008.
5. Bartels E., Fuchs H. H., Flügel K. A. Duplex ultrasonography of vertebral arteries: examination, technique, normal values, and clinical applications // *Angiology*, 1992; 43: 169–180.
6. Baumgartner R. W. Transcranial color duplex sonography in cerebrovascular disease: a systematic review // *Cerebrovasc Dis*, 2003; 16: 4–13.
7. Harper C., Cardullo P. A., Weyman A. K., Patterson R. B. Transcranial Doppler ultrasonography of the basilar artery in patients with retrograde vertebral artery flow // *J Vasc Surg*, 2008; 48: 859–864.
8. Glass T. A., Hennessey P. M., Pazdera L., et al. Outcome at 30 days in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry // *Arch Neurol*, 2002; 59: 369–376.
9. Kasner S. E., Chimowitz M. I., Lynn M. J., et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis // *Circulation*, 2006; 113: 555–563.
10. Hankey G., Coward L., Featherstone R. B. R. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis // *Stroke*, 2005; 36: 2047–2048.
11. Sacco R. L., Adams R., Albers G., et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack // *Stroke*, 2006; 37: 577–617.
12. Compter A., van der Worp H., Schonewille W., et al. VAST: Vertebral Artery Stenting Trial – protocol for a randomised safety and feasibility trial // *Trials*, 2008; 9: 65.
13. Imai K., Mori T., Izumoto H., et al. Transluminal angioplasty and stenting for intracranial vertebrobasilar occlusive lesions in acute stroke patients // *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008; 29: 773–780.
14. Khan S., Cloud G. C., Kerry S., Markus H. S. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007; 78: 1218–1225.
15. Garami Z., Alexandrov A. V. *Neurosonology* // *Neurol Clin*, 2009; 27: 89–108.
16. U-King-Im J. M., Young V., Gillard J. H. Carotid artery imaging in the diagnosis and management of patients at risk of stroke // *Lancet Neurol*, 2009; 8: 569–580.
17. Terminology and Diagnostic Criteria Committee, Japan Society of Ultrasonics in Medicine. Standard method for ultrasound evaluation of carotid artery lesions // *J Med Ultrasonics*, 2009; 36: 219–226.
18. Aburahama A. F., Wulu K. R. Jr., Crotty B. Carotid plaque ultrasonic heterogeneity and severity of stenosis // *Stroke*, 2002; 33: 1722–1725.
19. Mathiesen E. B., Bona K. H., Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. The Tromso Study // *Circulation*, 2001; 103: 2171–2175.
20. Liapis C. D., Sir Bell P. R. F., Mikhailidis D., et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques // *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009; 37: S1–S19.

21. de Bray J. M., Baud J. M., Delanoy P., et al. Reproducibility in ultrasonic characterization of carotid plaques // *Cerebrovasc Dis*, 1998; 8: 273-277.
22. Carr C. L., Lindner J. R. Ultrasound imaging of atherosclerotic plaques // *Current Cardiovascular Imaging Reports*, 2009; 2: 24-32.
23. Denzel C., Fellner F., Wutke R., et al. Ultrasonographic analysis of arteriosclerotic plaques in the internal carotid artery // *European Journal of Ultrasound*, 2003; 16: 161-167.
24. Moehring M. A., Spencer M. P. Power M-mode Doppler (PMD) for observing cerebral blood flow and tracking emboli // *Ultrasound Med Biol*, 2002; 28: 49-57.
25. Spence J. D., Tamayo A., Lownie S. P., et al. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis // *Stroke*, 2005; 36: 2373-2378.
26. Vincenzini E., Ricciardi M. C., Sirimarco G., et al. L. Extracranial and intracranial sonographic findings in vertebral artery diseases // *J Ultrasound Med*, 2010; 29: 1811-1823.
27. Peng C. W., Chou B. T., Bendo J. A., Spivak J. M. Vertebral artery injury in cervical spine surgery: anatomical considerations, management, and preventive measures // *Spine J*, 2009; 9: 70-76.
28. Koga M., Kimura K., Minematsu K., Yamaguchi T. Relationship between findings of conventional and contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography and angiography in patients with basilar artery occlusion // *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002; 23: 568-571.
29. Kuhl V., Tettenborn B., Eicke B. M., et al. Color-coded duplex ultrasonography of the origin of the vertebral artery: normal values of flow velocities // *J Neuroimaging*, 2000; 10: 17-21.
30. Feldmann E., Wilterdink J. L., Kosinski A., et al. The stroke outcomes and neuroimaging of intracranial atherosclerosis (SONIA) trial // *Neurology*, 2007; 68: 2099-2106.
31. Schöning M., Jochen W. Evaluation of the vertebrobasilar-posterior system by transcranial color duplex sonography in adults // *Stroke*, 1992; 23: 1280-1286.
32. Nicolau C., Gilabert R., Chamorro A., et al. Doppler sonography of the intertransverse segment of the vertebral artery // *J Ultrasound Med*, 2000; 19: 47-53.
33. Saito K., Kimura K., Nagatsuka K., et al. Vertebral artery occlusion in duplex color-coded ultrasonography // *Stroke*, 2004; 35: 1068-1072.
34. Tian J. W., Sun L. T., Zhao Z. W., Gao J. Transcranial color Doppler flow imaging in detecting severe stenosis of the intracranial vertebral artery: a prospective study // *Clin Imaging*, 2006; 30: 1-5.
35. Buckenham T. M., Wright I. A. Ultrasound of the extracranial vertebral artery // *Br J Radiol*, 2004; 77: 15-20.
36. Caplan L. R., Wityk R. J., Glass T. A., et al. New England Medical Center Posterior Circulation Stroke Registry // *Ann Neurol*, 2004; 56: 389-398.
37. de Bray J. M., Pasco A., Tranquart F., et al. Accuracy of color-Doppler in the quantification of proximal vertebral artery stenoses // *Cerebrovasc Dis*, 2001; 11: 335-340.
38. Koch S., Romano J. G., Park H., et al. Ultrasound velocity criteria for vertebral origin stenosis // *J Neuroimaging*, 2009; 19: 242-245.
39. Hua Y., Meng X. F., Jia L. Y., et al. Color doppler imaging evaluation of proximal vertebral artery stenosis // *AJR*, 2009; 193: 1434-1438.
40. Eliasziw M., Rankin R. N., Fox A. J., et al. For the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Accuracy and prognostic consequences of ultrasonography in identifying severe carotid artery stenosis // *Stroke*, 1995; 26: 1747-1752.
41. Nederkoorn P. J., Mali W. P., Eikelboom B. C., et al. Preoperative diagnosis of carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive testing // *Stroke*, 2002; 33: 2003-2008.
42. Grant E. G., Benson C. B., Moneta G. L., et al. Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference on Ultrasound and Doppler Diagnosis of Carotid Stenosis // *Radiology*, 2003; 229: 340-346.
43. Jahromi A. S., Cina C. S., Liu Y., Clase C. M. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis // *J Vasc Surg*, 2005; 41: 962-972.
44. Hallerstam S., Rosfors S. Blood flow and flow resistance in the vertebral arteries of patients with and without carotid atherosclerosis // *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 2004; 24(2): 96-102.
45. Itoh T., Matsumoto M., Handa N., et al. Rate of successful recording of blood flow signals in the middle cerebral artery using transcranial Doppler sonography // *Stroke*, 1993; 24: 1192-1195.
46. Seidel G., Kaps M., Gerriets T. Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients // *Stroke*, 1995; 26: 2061-2066.

47. Trattnig S., Hübsch P., Schuster H., et al. Color-coded Doppler imaging of normal vertebral arteries // *Stroke*, 1990, 21; 8:1222-1225.
48. Gahn G., Gerber J., Hallmeyer S., et al. Contrast-enhance transcranial color-coded duplex sonography in stroke patients with limited bone windows // *Am J Neuroradiol*, 2000, 21(3): 509-514.
49. Stolz E., Kaps M., Andreas Kern A., et al. Frontal bone windows for transcranial color-coded duplex sonography // *Stroke*, 1999; 30: 814-820.
50. Tay K. Y., U-King-Im J. M., Trivedi R. A., et al. Imaging the vertebral artery // *Eur Radiol*, 2005; 15: 1329-1343.
51. Sidhu P. S. Ultrasound of the carotid and vertebral arteries // *Br Med Bull*, 2000; 56(2): 346-366.

Difterijas pacientu klīnisko, laboratorisko, epidemioloģisko datu un terapijas izvērtējums

Angelika Krūmiņa¹, Ginta Vasiļjeva², Irina Lucenko³,
Jeļena Storoženko^{1,3}, Baiba Rozentāle^{1,3}, Ludmila Viksna^{1,3}

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra

² Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte

³ Latvijas Infektoloģijas centrs

Kopsavilkums

Ievads. Pirms vakcīnu un imunizācijas programmu izstrādes difterija ieņēma vienu no vadošajām vietām nāves cēloņu ziņā pasaulē. Latvijā difterijas gadījumi tiek reģistrēti katru gadu kopš 1986. gada. Pēdējo gadu laikā pieaudzis pieaugušo pacientu īpatsvars, kam par iemeslu tiek minēti pārāk zemie imunizācijas rādītāji pieaugušo vidū.

Materiāls un metodes. Pētījuma ietvaros tika analizētas 36 difterijas pacientu, tostarp 1 difterijas nēsātāja, medicīniskās slimības vēstures. Pētījums klasificējams kā retrospektīvs, kvantitatīvs, gadījumu sēriju pētījums. Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuri tikuši stacionēti Latvijas Infektoloģijas centrā ar diagnozi "difterija" laika posmā no 2007. gada janvāra līdz 2009. gada decembrim.

Rezultāti. Pret difteriju nebija vakcinēti 30 (86%), daļēji vakcinēti pēc noteiktas shēmas – 3 (9%), pēdējo 10 gadu laikā – 1 (3%), pēdējo 5 gadu laikā – 1 (3%) pacients. Viegla slimības gaita konstatēta 7 (20%), vidēji smaga – 18 (51%), smaga – 10 (29%) pacientiem. IgG antitoksisko antivielu aizsarglīmenis vismaz 0,1 IU/ml konstatēts 13 (39%) gadījumos. No 18 pacientiem, kuriem attīstījās komplikācijas, 1 (5,6%) pacientam antivielu titrs bija > 0,1 IU/ml. Antitoksiskais serums ticis ievadīts 27 (77%) pacientiem, 14 (52%) pacientiem līdz 3. slimības dienai, 13 (48%) – pēc 3. slimības dienas. Komplikācijas attīstījās 9 (64,3%) no 14 pacientiem, kuri saņēma serumu līdz 3. slimības dienai, un 9 (69,2%) no 13 pacientiem, kuri saņēma serumu pēc 3. slimības dienas.

Secinājumi. Lielākā daļa saslimušo bija nevakcinēti, kuriem slimība noritēja smagi un ar komplikācijām. Komplikāciju skaits attīstījās vienādam skaitam pacientu, neatkarīgi no seruma ievades laika, tas skaidrojams ar nepietiekamo aizsargantivielu titru. Pieaugušo imunizācijas rādītāji joprojām ir zemi, radot nopietnus draudus sabiedrībai.

Atslēgvārdi: difterija, antivielu titrs, imunizācija.

Ievads

Difterijas gadījumu skaits pasaulē strauji samazinājās, kad 1953. gadā tika uzsāktas masveida vakcinācijas kampaņas. Eiropā tikušas reģistrētas vairākas difterijas epidēmijas, kam par iemeslu tika minētas sociālās un politiskās pārmaiņas, tādējādi ietekmējot arī imunizācijas programmas [1, 1655. lpp.]. Lai gan difterijas gadījumu skaits pasaulē ir samazinājies, ik gadu tiek konstatēti jauni saslimšanas gadījumi, tostarp arī Latvijā. 2008. gadā pasaulē vērojams difterijas gadījumu skaita pieaugums – 7088 gadījumi, visvairāk Dienvidaustrumāzijā – 6502. Difterija konstatēta 159 pasaules

valstīs [2, 11. lpp.]. Eiropas valstīs konstatēti 47 saslimšanas gadījumi, 62% no tiem Latvijā. 5 saslimšanas gadījumi apstiprināti Francijā, 2 – Lietuvā, 1 – Zviedrijā, 6 – Apvienotajā Karalistē, 4 – Norvēģijā [3, 133. lpp.].

Latvijā difterijas gadījumi tiek reģistrēti katru gadu kopš 1986. gada. Pēdējo desmit gadu laikā ir pieaudzis pieaugušo pacientu īpatsvars, ko var izskaidrot ar zemajiem imunizācijas rādītājiem pieaugušo vidū. Laika periodā no 2008. gada līdz 2010. gadam 2 reizes samazinājies to pieaugušo skaits, kuri uzsākuši vakcinācijas kursu, bet pilnu kursu vai revakcināciju saņēmušo pieaugušo īpatsvars palicis bez būtiskām izmaiņām. Nepietiekama vakcinācijas aptvere ir saistīta ne tikai ar sociāli ekonomisko faktoru ietekmi, bet arī ar vakcinācijas pretinieku viedokļu, nepatiesu un zinātniski nepamatotu informāciju par vakcinācijas nozīmi un drošību popularizēšanu sabiedrībā [4, 5. lpp.].

2009. gadā imunizācijas līmenis pieaugušo vidū bija 61,7% (Pasaules Veselības organizācijas dotais uzstādījums ir 95%), sevišķi zems Rīgā – tikai 31,1% [4, 6. lpp.]. Laika periodā no 2007. līdz 2010. gadam Latvijā reģistrēti 55 difterijas slimnieki, 39 no tiem pieaugušie.

Imunitāti pret smagām slimības formām un komplikācijām nosaka cirkulējošo antitoksisko IgG klases antivielu titrs. Antitoksisko antivielu titrs var palīdzēt slimības diagnostikā. Ja antitoksisko antivielu līmenis ir zems, difteriju nevar izslēgt. Taču, ja tas ir augsts, mazāk ticams, ka slimība noritēs ar smagu gaitu. Antivielu titrs < 0,01 IU (starptautiskā vienība) /ml nav aizsarglīmenis, 0,01–0,09 IU/ml nenodrošina aizsardzību, 0,1–1,0 IU/ml nodrošina aizsardzību, >1,0 IU/ml nodrošina būtisku ilgtermiņa aizsardzību [5, 27.–28. lpp.]. Taču, ņemot vērā nelielo difterijas pacientu skaitu, sevišķi Eiropas valstīs un ASV, būtiski pētījumi par antivielu titru un tā nozīmi slimības smaguma gaitas un komplikāciju attīstībā pēdējā laikā nav veikti.

Darba mērķis

Darba mērķis ir apkopot un izvērtēt difterijas pacientu epidemioloģiskos, laboratoriskos, klīniskos datus, terapiju, raksturot situācijas kopskatu sabiedrības veselības kontekstā.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika iekļauti 36 difterijas slimnieki, tostarp 1 difterijas nēsātājs, kuri bija stacionēti Latvijas Infektoloģijas centrā (LIC) laika periodā no 2007. gada janvāra līdz 2009. gada decembrim. Pētījums tiek klasificēts kā retrospektīvs, kvantitatīvs, gadījumu sēriju pētījums, kura ietvaros tika analizētas 36 pacientu slimības vēstures. Difterijas nēsātājs tika iekļauts datu analizē par epidemioloģisko anamnēzi, dzīves vietu, *C. diphtheriae* atradi un klīnisko diagnozi.

Pētījuma ietvaros tika apkopots un analizēts saslimušo skaits pa vecuma grupām, mēnešiem. Tika apkopota informācija par pacientu nodarbošanos, epidemioloģisko anamnēzi, vakcinācijas vēsturi, kā arī izvērtēta pacientu klīniskā aina, pacientu sūdzības, objektīvā atrade, komplikācijas. Apkopotas un salīdzinātas difterijas pacientu nosūtīšanas, iestāšanās diagnozes un galīgās klīniskās diagnozes, izvērtēta slimības gaita.

Pacienti tika izvērtēti *C. diphtheriae* atrade, iespējamie negatīvas atrades iemesli, atkārtota *C. diphtheriae* izolēšana, izolēto *C. diphtheriae* biovarianti, kā arī apkopoti dati par citu mikroorganismu izolēšanu un salīdzināta to atrade atkarībā no slimības gaitas.

Tika apkopoti seroloģiskie IgG AV (antivielas) rezultāti, izvērtējot to titru un aizsarglīmeni. Izvērtējot antivielu titra nozīmi slimības smaguma gaitas, komplikāciju attīstībā, antivielu titrs tika uzskatīts kā nepietiekams, ja tas bija < 0,1 IU/ml, kā pietiekams – ≥ 0,1 IU/ml. IgG antivielu titri tika salīdzināti starp slimības smaguma gaitām, izvērtēta to loma komplikāciju attīstībā.

Izvērtēti dati par difterijas specifisko terapiju – antitoksisko serumu, tā ievades dienu, saistību ar komplikāciju attīstību.

Iegūtie dati tika ievadīti datorā, un rezultāti iegūti, izmantojot *MS Excel* un *SPSS 16.0* programmas, atbilstoši pieņemtajiem statistikas datu standartiem.

Rezultāti tika pieņemti kā statistiski ticami, ja būtiskuma līmenis $p < 0,05$.

Rezultāti

No 36 pētījumā iekļautajiem pacientiem, tostarp 1 nēsātāja, saslimušo vidū bijušas 27 (77%) sievietes un 8 (23%) vīrieši. Mirušo pacientu vidū – 2 vīrieši un 2 sievietes.

Pretēji uzskatam, ka ar difteriju pārsvarā slimo aukstajos ziemas un rudens mēnešos, apkopotie rezultāti liecina, ka arī vasaras mēnešos difterijas gadījumu skaits ir bijis augsts. Vislielākais saslimušo skaits bijis maijā, jūnijā un novembrī. Janvārī saslimuši 2 (6%), februārī – 1 (3%), martā – 1 (3%), aprīlī – 4 (11%), maijā – 5 (14%), jūnijā – 5 (14%), jūlijā – 3 (9%), augustā – 4 (11%), septembrī – 2 (6%), oktobrī – 3 (9%), novembrī – 5 (14%) pacienti.

Analizējot pacientu epidemioloģisko anamnēzi, tika noskaidrots, ka 2 (6%) pacientiem (no kuriem 1 bija nēsātājs) ir bijis kontakts ar difterijas slimnieku, 2 (6%) pacientiem ir bijis kontakts ar slimnieku (precīza diagnoze nav zināma), bet 32 (89%) pacienti noliedza jebkādu kontaktu ar slimniekiem. Viena slimniece esot slimojusi ar difteriju bērnībā. Apkopotie dati liecina, ka 31 (86%) pacients dzīvo Rīgā, 5 (14%) – Rīgas rajonā.

Saslimušo vidū bijuši 19 nodarbinātie (54%), no kuriem 3 (9%) pacienti – medicīnas darbinieki, 8 (23%) – bezdarbnieki, 6 (17%) – pensionāri, 1 (3%) – invalīds, par 1 (3%) pacientu datu nav.

Saslimušo skaits pa vecuma grupām: vislielākais pacientu īpatsvars 11 (31%) bija vecuma grupā no 50 līdz 59 gadiem, tostarp arī 2 nāves gadījumi. Vecuma grupā no 20 līdz 29 gadiem – 5 (14%) saslimšanas gadījumi, no 30 līdz 39 gadu vecumam – 3 (9%), no 40 līdz 49 gadu vecumam – 6 (17%), no 60 līdz 69 gadu vecumam – 8 (23%), tostarp 1 nāves gadījums, no 70 līdz 79 gadu vecumam – 1 (3%) nāves gadījums, no 80 līdz 89 gadu vecumam bijis 1 (3%) saslimšanas gadījums. Izārstēto un mirušo pacientu skaits pa vecuma grupām redzams 1. attēlā.

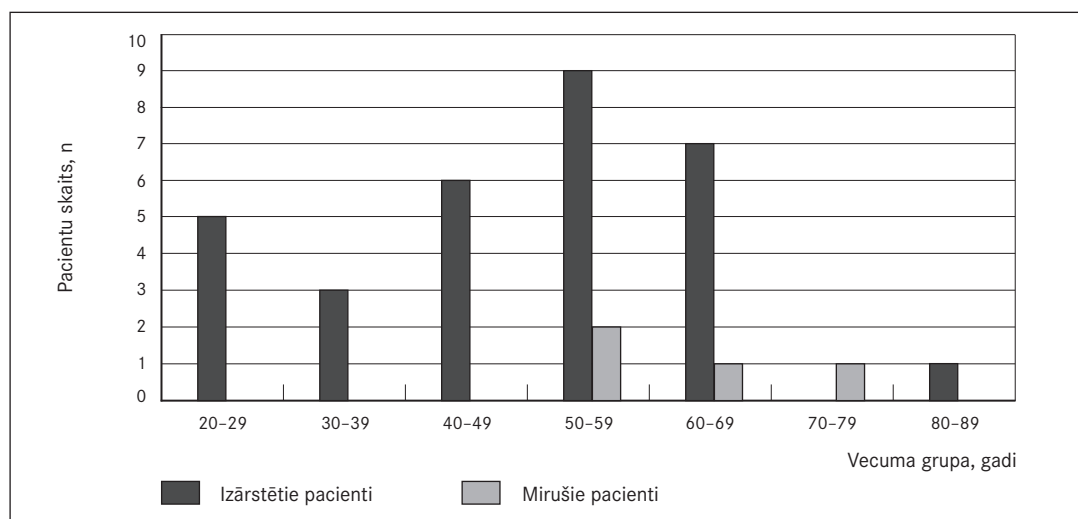
Analizējot datus par vakcināciju, nākas secināt, ka pret difteriju nebija vakcinēti 30 (86%) pacienti. Nepilnīgi vakcinēti bijuši 3 (9%) pacienti, no kuriem vienam bija attīstījušās komplikācijas. Pēdējo 5 gadu laikā vakcinēts bija 1 (3%) pacients, pēdējo 10 gadu laikā arī 1 (3%) pacients, komplikācijas viņiem netika konstatētas. Mirušie pacienti nebija vakcinēti pret difteriju.

Apkopojot biežākās pacientu sūdzības iestājoties stacionārā, jāsecina, ka visbiežāk pacienti sūdzējušies par: sāpēm kaklā – 32 (91%), paaugstinātu $t^{\circ} > 37^{\circ}C$ – 27 (77%) un apgrūtinātu rīšanu – 20 (57%). Citas sūdzības novērotas retāk (sk. 1. tab.).

Apkopojot objektīvās atrades datus, tika iegūti šādi rezultāti: žāvas hiperēmija tika konstatēta 18 (51%), uvulas tūska – 14 (40%), palielināti zemžokļa limfmezgli – 14 (40%), kakla zemādas audu tūska – 14 (40%), palielinātas mandeles – 10 (29%) pacientiem. Bāls aplikums ticis konstatēts 12 (34%), pelēcīgs – 9 (26%), bet difterijai raksturīgais plēvveida aplikums – 9 (26%) pacientiem. Samazināti rīšanas refleksi konstatēti 5 (14%) pacientiem.

1. attēls. Izārstēto un mirušo pacientu skaits pa vecuma grupām

Distribution of cured patients and the deceased by age groups



1. tabula. Pacientu sūdzības, iestājoties stacionārā
Complaints of patients admitted into hospital

Simptomi	Pacientu skaits, n	%
Aprūtināta rīšana	20	57
Aprūtināta elpošana	7	20
Paaugstināta t° > 37 °C	27	77
Sāpes kaklā	32	91
Balss aizsmakums	9	26
Citas sūdzības	9	26
Kopā	35	–

Vairāk nekā pusei slimnieku, precīzāk 18 (51%), ir attīstījušās komplikācijas: toksisks miokardīts – 14 (40%), toksisks nefrīts – 8 (23%), bulbārais sindroms – 12 (34%), pneimonija – 5 (14%), polineuropātija – 3 (9%), balsenes stenoze – 3 (9%) pacientiem.

Pacientu sadalījums pēc slimības gaitas parāda, ka dominē vidēji smagas slimības formas, kuras konstatētas 18 (51%) pacientiem. Difterija ar vieglu gaitu noritējusi 7 (20%), smagu gaitu – 10 (29%) pacientiem.

Sagrupējot pacientus pēc galīgās klīniskās diagnozes, jāsecina, ka biežākās difterijas formas ir bijušas mandeļu – 14 (39%) un mandeļu un žāvas difterija – 14 (39%).

Difterija kā nosūtīšanas diagnoze noteikta 11 (31%) pacientiem, akūta tonsilīta diagnoze – 11 (31%) pacientiem. Difterijas slimnieki tikuši nosūtīti uz stacionāru arī ar diagnozēm: lakunārs tonsilīts – 2 (6%), faringīts – 1 (3%). Difterija kā varbūtēja diagnoze noteikta 11 (31%) pacientiem, taču 7 (19%) pacientiem kā primāra uzstādīta cita diagnoze.

Iestāšanās brīdī diferenciāldiagnostika pastāvējusi tikai starp divām diagnozēm – difteriju un akūtu tonsilītu. Akūts tonsilīts kā iestāšanās diagnoze tika uzstādīta 3 (8%) pacientiem, akūts tonsilīts un difterija kā varbūtējā diagnoze – 8 (22%) pacientiem.

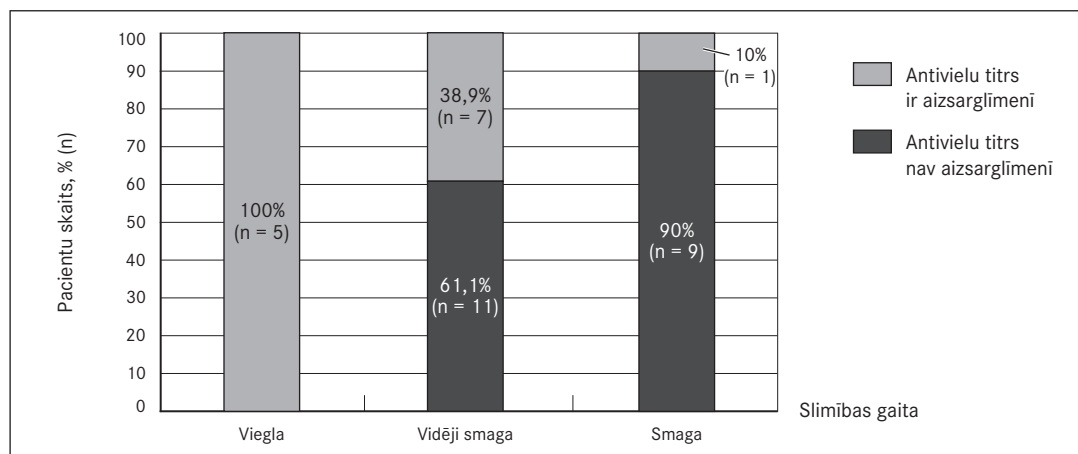
No 36 pacientiem, tostarp 1 nēsātāja, 31 (86%) pacientam tika izolēta *C. diphtheriae* toksigēnais štamms, 5 (14%) pacientiem *C. diphtheriae* netika izolēta. Pacientiem, kuriem *C. diphtheriae* netika izolēta, diagnoze tika uzstādīta, balstoties uz difterijai raksturīgo klīniku, ņemot vērā vakcinācijas vēsturi, IgG antivielu titru. Daļa pacientu, kuriem *C. diphtheriae* netika izolēta, bija lietojuši antibakteriālos preparātus: divi pacienti – amoksicilīnu, viens – amoksiklāvu. Divi pacienti antibakteriālos preprātus nebija lietojuši. Vienam (3%) pacientam atkārtoti izolēta *C. diphtheriae*. Izolēts tikai biovariants *gravis* 26 (84%); 5 (16%) gadījumos datu par izolēto biovariantu nav.

Pacientiem tika noteiktas IgG klases antivielas pret difterijas toksīnu, izmantojot ELISA metodi. IgG klases antivielas noteiktas 34 pacientiem, 2 pacientiem netika noteiktas. IgG AV titrs < 0,01 IU/ml, kas nav aizsarglīmenī, konstatēts 5 (15%) pacientiem. AV titrs 0,01 – 0,09 IU/ml, kas nenodrošina aizsardzību, noteikts 16 (47%) pacientiem. AV titrs 0,1 – 1,0 IU/ml, kas nodrošina aizsardzību, noteikts 8 (24%) pacientiem. AV titrs > 1,0 IU/ml, kas nodrošina ilggadēju aizsardzību noteikts 5 (15%) difterijas slimniekiem.

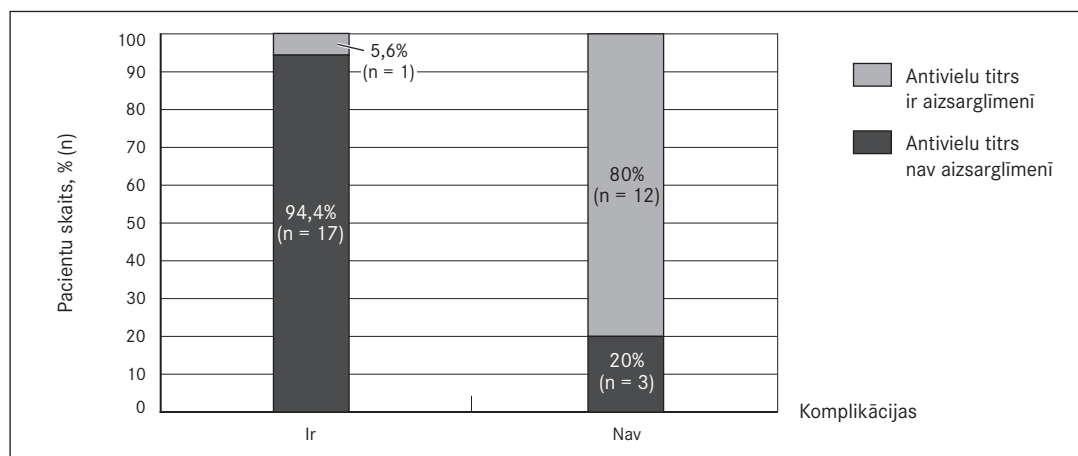
Neskatoties uz antivielu līmeni, kas nodrošina specifisko aizsardzību, ar difteriju bija saslimuši 13 (39%) pacienti. Lai izvērtētu, vai pietiekams antitoksisko antivielu līmenis ir pasargājis pacientus no smagas slimības gaitas, tika lietots hī kvadrāta (χ^2) tests. Iegūtie dati parāda, ka viegla slimības gaita attīstījies 5 pacientiem, kas sastāda 100%, 2 pacientiem ar vieglu slimības gaitu AV titrs netika noteikts. Vidēji smagas gaitas gadījumā 7 pacienti ar pietiekamu AV līmeni sastāda 38,9%. Smaga slimības gaita attīstījies 1 pacientam ar pietiekamu AV līmeni, kas sastāda 10% no visiem smagas slimības gaitas pacientiem. Iegūtie rezultāti statistiski ticami atšķiras starp grupām, p = 0,003 (sk. 2. att.).

Tika izvērtēta AV titra nozīme komplikāciju attīstībā, lietojot Fišera testu. Iegūtie rezultāti liecina, ka tikai 1 pacientam ar pietiekamu AV titru attīstījās komplikācijas, sastādot 5,6% no visiem pacientiem ar komplikācijām. Pārējiem 12 pacientiem ar pietiekamu antivielu titru komplikācijas neattīstījās. Šie pacienti sastādīja 80% no tiem, kuriem komplikācijas neattīstījās. Iegūtie rezultāti statistiski ticami atšķiras starp grupām, p < 0,01 (sk. 3. att.).

2. attēls. IgG antivielu titrs un slimības gaita
IgG antibodies levels within course of disease



3. attēls. IgG antivielu titrs un komplikācijas
IgG antibodies levels and complications



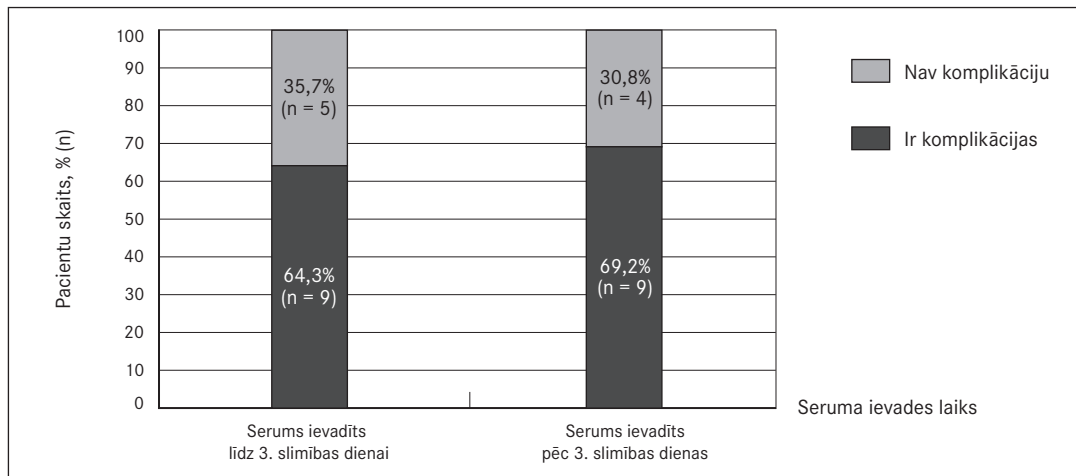
Pacienti stacionēti LIC no 2. līdz 13. slimības dienai. Gultas dienu skaits bijis no 3 līdz 43 dienām, vidējais gultas dienu skaits – 14,5. Intensīvajā terapijā stacionēti 12 (34%) pacienti, kur ārstējušies no 4 līdz 19 dienām.

Antitoksiskais serums ievadīts 27 (77%) pacientiem. No 8 (23%) pacientiem, kuriem antitoksiskais serums netika ievadīts, 5 (14%) pacientiem iestājoties bija vērojama rekonvalescence 10.-13. slimības dienā, 3 (9%) pacientiem bija nokavēta seruma ievade. Visi pacienti, kuriem iestājoties bija vērojama rekonvalescence, bija griezušies pie ārsta un lietojuši antibakteriālos preparātus: divi pacienti – amoksiklāvu, viens – amoksicilīnu, viens – ampicilīnu, viens pacients nevarēja precīzēt medikamenta nosaukumu.

Antitoksiskais serums ievadīts no 2. līdz 8. slimības dienai. Vairāk nekā pusei, precīzāk 14 (52%) pacientiem, antitoksiskais serums ievadīts līdz 3. slimības dienai, 13 (48%) pacientiem – pēc 3. slimības dienas. Lai noskaidrotu, vai pacientiem, kuri saņēmuši antitoksisko pretidifterijas serumu līdz 3. slimības dienai, komplikācijas ir attīstījušās retāk, tika lietots Fišera tests.

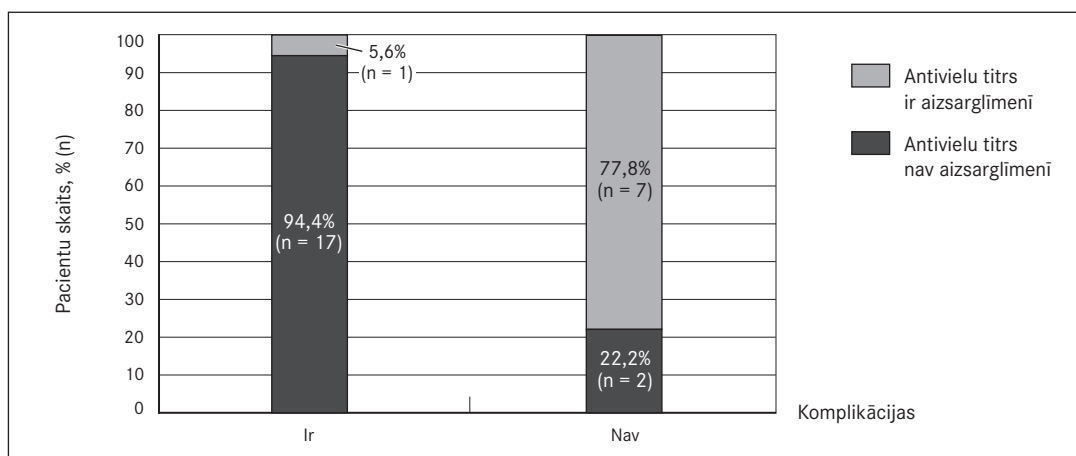
Iegūtie dati parādīja, ka nav bijusi statistiski ticama atšķirība starp seruma ievadi līdz 3. slimības dienai un pēc 3. slimības dienas, $p = 1,000$. Komplikācijas bija attīstījušās 9 pacientiem, kuriem serums tika ievadīts līdz 3. slimības dienai, sastādot 64,3%. Tikpat daudz pacientiem – 9 (69,2%) – bija attīstījušās komplikācijas, pretidifterijas serumu ievadot pēc 3. slimības dienas (sk. 4. att.).

4. attēls. Komplikāciju attīstība pacientiem, neskatoties uz antitoksiskā seruma ievadi
Development of complications in patients despite the treatment with antitoxic serum



Lai izvērtētu IgG klases antivielu titra nozīmi pacientiem, kuriem, neskatoties uz antitoksiskā seruma ievadi, bija attīstījušās komplikācijas, tika lietots Fišera tests. Pacienti tika iedalīti divās grupās, ņemot vērā komplikāciju attīstību un IgG antitoksisko antivielu līmeni. Iegūtie rezultāti parādīja, ka no 18 pacientiem, kuriem bija attīstījušās komplikācijas, neskatoties uz antitoksiskā pretifiterijas seruma ievadi, 17 (94,4%) IgG klases antivielas nebija aizsarglīmenī un tikai 1 (5,6%) pacientam IgG klases antivielas bija aizsarglīmenī. No 9 pacientiem, kuriem komplikācijas nebija attīstījušās pēc antitoksiskā seruma ievades, 7 (77,8%) IgG antivielas bija aizsarglīmenī un 2 (22,2%) nebija. Iegūtie dati statistiski ticami atšķīrās starp grupām, $p < 0,01$ (sk. 5. att.).

5. attēls. Komplikāciju attīstība pacientiem, neskatoties uz antitoksiskā seruma ievadi un IgG antivielu titru
Development of complications in patients despite the treatment with antitoxic serum and their IgG antibodies levels



Diskusija

Difterija pieder vadāmajām infekcijas slimībām, kuras kontrolē būtiskākā nozīme ir pietiekamai iedzīvotāju imunizācijai. Valstīs ar augstu iedzīvotāju imunizācijas līmeni difterija sastopama tikai atsevišķu, sporādisku gadījumu veidā, biežāk skarot sociāli zema līmeņa iedzīvotājus, alkoholiķus, imigrantus [6, 890. lpp.]. Latvijā pieaugušo imunizācijas līmenis ir nepietiekams, sevišķi zems tas ir Rīgā.

Zemais imunizācijas līmenis galvaspilsētā izskaidro faktu, kādēļ pēdējo gadu laikā lielākā daļa saslimušo ir no Rīgas un Rīgas rajona. Statistikas dati liecina, ka bērnu imunizācijas rādītāji Latvijā ir pietiekami augsti, pārsniedzot noteiktos 95%, līdz ar to saslimšanas gadījumu skaits bērnu vidū pēdējo 10 gadu laikā ir samazinājies [7, 4. lpp.]. Pētījumā iegūtie rezultāti apliecina vakcinācijas svarīgo nozīmi. Lielākā daļa saslimušo nebija vakcinēti, mirušie pacienti arī nebija vakcinēti. Lai arī saslimušo vidū bija vakcinēti pacienti, komplikācijas un smaga slimības gaita šajos gadījumos netika novērota. Visi saslimušie bija no Rīgas un Rīgas rajona.

Difterijas sākotnējie simptomi ir nespecifiski. Biežāk raksturīga paaugstināta temperatūra, kas reti pārsniedz 39 °C, sāpes kaklā, disfāģija [8, 295. lpp.]. Apkopojot klīniskās sūdzības, tika konstatēts, ka biežākās bijušas sāpes kaklā un paaugstināta temperatūra, kas ir absolūti nespecifiski simptomi. Arī apkopotie dati par objektīvo atradi liecina, ka visbiežāk pacientiem novērota žāvas hiperēmija, bet specifiski simptomi kā plēvveida, pelēcīgs aplikums vai kakla zemādas audu tūska konstatēta retāk. Iespējams, tā rezultātā difterijas diagnoze prehospitali uzstādīta tikai 31% pacientu, 31% pacientu tikusi uzstādīta akūta tonsilīta diagnoze. Arī iestāšanās brīdī visi difterijas pacienti nav apzināti un pastāvējusi diferenciāldiagnoze ar akūtu tonsilītu.

Literatūras dati liecina, ka labāki rezultāti ir, lietojot specifisku terapiju – antitoksisku serumu pirmo 3 slimības dienu laikā [9, 34. lpp.]. Apkopotie dati parādīja, ka komplikācijas attīstījušās vienādam skaitam pacientu, – gan ievadot serumu līdz 3., gan pēc 3. slimības dienas. Pacientiem, kuriem komplikācijas bija attīstījušās, neskatoties uz seruma ievadi, IgG antivielu titrs nebija aizsarglīmenī. Savukārt tiem pacientiem, kuriem komplikācijas nebija attīstījušās, IgG antivielu titrs pārsvarā bija aizsarglīmenī. Iegūtie rezultāti apliecina, ka IgG aizsargantivielu titram ir būtiska nozīme slimības gaitas un komplikāciju attīstībā, neskatoties uz antitoksiskā seruma ievades laiku.

Pieejamie dati par IgG antivielu titru liecina, ka imunitāti pret smagām slimības formām un komplikācijām nosaka pietiekams antitoksisko antivielu līmenis. Tomēr pietiekams antivielu titrs ne vienmēr pasargā no saslimšanas [5, 27.–28. lpp.]. Pētījumā iegūtie rezultāti pierāda IgG cirkulējošo antitoksisko antivielu titra nozīmi gan slimības gaitas, gan komplikāciju attīstībā. Lai gan saslimušo vidū bija 13 (39%) pacienti ar antivielu titru, kas ir aizsarglīmenī (> 0,1 IU/ml), tikai 1 (5,6%) pacientam bija attīstījusies smaga slimības gaita un komplikācijas.

Secinājumi

1. Saslimušo vidū galvenokārt bija nevakcinēti pacienti, precīzāk 30 (86%), visi mirušie pacienti nebija vakcinēti pret difteriju.
2. Antivielu titrs, kas ir aizsarglīmenī (> 0,1 IU/ml), konstatēts 13 (39%) pacientiem. Tikai vienam pacientam ar pietiekamu antivielu titru konstatētas komplikācijas un smaga slimības gaita.
3. Komplikācijas attīstījās pacientiem ar nepietiekamu IgG antivielu titru, neskatoties uz specifiskā antitoksiskā seruma ievades laiku.



Diphtheria Patients' Clinical, Epidemiological, Laboratory Data, Specific Therapy Analysis and Situation Overview in Public Health Context

Abstract

Introduction. Once a leading cause of death in developed countries, diphtheria is now a rare disease due to a comprehensive immunization programme. Diphtheria cases have been registered every year since 1986 in Latvia. Number of adult patients has increased in the last years because of low adult immunization levels.

Material and methods. This is a retrospective, quantitative study of 36 diphtheria patients, 1 carrier included, who were hospitalized at Infectology Center of Latvia in the time period from 2007 to 2009.

Results. The majority of patients – 30 (86%) – were not vaccinated against diphtheria, 3 (9%) patients were not vaccinated according to the defined scheme, 1 (3%), patient was not vaccinated according to the defined scheme in the last 10 years and 1 (3%) patient – in the last 5 years. Mild course of disease was detected in 7 (20%), moderate in 18 (51%) and severe course of disease in 10 (29%) cases. Fully protective levels (at least – 0.1 IU/ml) of IgG antitoxic antibodies were detected in 13 (39%) cases. Severe course of disease and complications were observed in 1 (5.6%) patient with fully protective antibodies levels. Antitoxic serum was included in the treatment of 27 (77%) patients. 14 (52%) patients had received serum till the 3rd day of the onset and 13 (48%) patients – after the 3rd day of the onset. Complications developed in 9 (64.3%) patients who had received serum till 3rd day of the onset and in 9 (69.2%) patients who had received serum after the 3rd day of the onset.

Conclusions. Majority of the patients were not vaccinated against diphtheria. Complications developed in patients with low antitoxic antibodies despite the specific therapy. Adult immunization levels are still low in Latvia and could cause serious danger to the population.

Keywords: diphtheria, antibodies level, immunization.

Literatūra

1. Efstratiou A. Diphtheriae / Cohen J., Powderly W. G. Infectious diseases. – 2nd ed. – Vol. 2 – Elsevier Limited, 2004. – P. 1655.
2. WHO. Vaccine-preventable diseases monitoring system 2009 summary. – Geneva, 2009. – P. 11 // whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IVB_2009_eng.pdf (sk. 10.06.2011.).
3. ECDC. Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. – Stockholm, 2010. – P. 133 // www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf (sk. 10.06.2011.).
4. Valsts Aģentūra “Latvijas Infektoloģijas centrs”. Par imunizācijas valsts programmas 2008.–2010. gadam pasākumu izpildi. – 5.–6. lpp // www.lic.gov.lv/index.php?p=1327&lang=258&pp=11734 (sk. 10.06.2011.).
5. World Health Organization. Weekly epidemiological record. 20 January, 2006; 81: 24–31 // http://www.who.int/immunization/wer8103Diphtheria_Jan06_position_paper.pdf (sk. 17.12.2010.).
6. Bishai W. R., Murphy J. R. Diphtheria and other infections caused by corynebacteria and related species / Harrison’s Principles of Internal Medicine. – Ed. by Fauci A. S., Braunwald E., Hauser S. L. et. al. – 17th ed. – Mc Graw Hill Medical, 2008. – P. 890.
7. Veselības ekonomikas centrs. Infekcijas slimības. Statistikas dati par saslimstību ar infekcijas slimībām un bērnu imunizāciju no 2006. gada līdz 2009. gadam. – 4. lpp. // vec.gov.lv/uploads/files/4d00e5eb99459.pdf (sk. 10.06.2011.).
8. Cohen J., Powderly W. G. Infectious diseases. – 2nd ed. – Vol. 1. – Elsevier Limited, 2004. – P. 265.
9. Дифтерия. Методические указания по клинике, диагностике, лечению и профилактике в вооруженных силах Российской Федерации. – Москва, 1998. – С. 34 // www.infectology.ru/DOC/diphtheria.pdf (sk. 14.12.2010.).

Rīcības algoritma efektivitātes izvērtējums bērniem ar drudzi Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās palīdzības nodaļā

Dace Sniedze¹, Olga Lavruhina¹, Ilze Grope², Jana Pavāre², Dace Gardovska²

¹ Bērnu klīniskās universitātes slimnīca

² Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra

Kopsavilkums

Starptautiskajā bērnu sepses vienošanās konferencē 2002. gadā pieņemta sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepses definīcija bērniem. Pamatojoties uz šīm definīcijām, turpmāko pētījumu ietvaros Latvijā ir izstrādāti algoritmi, kuru mērķis ir, izmantojot noteiktus klīniskus kritērijus, pēc iespējas efektīvāk identificēt pediatriškos pacientus ar nopietnu bakteriālu infekciju.

Darba mērķis. Izvērtēt izstrādāto algoritmu efektivitāti un spēju identificēt pacientus ar nopietnu bakteriālu infekciju.

Materiāls un metodes. Prospektīvā pētījumā piedalījās 207 nejaušināti izraudzīti pacienti vecumā līdz 18 gadiem, kas laika periodā no 2011. gada 1. janvāra līdz 2011. gada 30. maijam tika ārstēti Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās palīdzības nodaļā.

Rezultāti. SIRS prevalence pētāmajā populācijā bija 22,2% (n = 45), sepses un nopietnas bakteriālas infekcijas prevalence – 4,4% (n = 9), augsta piesardzības līmeņa grupā – 25,7% (n = 9).

Ar algoritma palīdzību, izmantojot klīniskos kritērijus un SIRS diagnostiku, izdevās identificēt un iedalīt augsta piesardzības līmeņa grupā visus pacientus, kuriem turpmākajos izmeklējumos stacionārā tika diagnosticēta nopietna bakteriāla infekcija, par kuru liecināja augsts iekaisuma rādītāja – C reaktīva proteīna līmenis (virs 99,5 mg/L).

Zema un vidēja riska pacientiem tika diagnosticētas līdzīgas saslimšanas (piem., pneimonija) bez SIRS, taču vidējais CRP līmenis šajās grupās pie līdzīgām diagnozēm bija atšķirīgs, un tas ļauj secināt, ka SIRS pozitīviem pacientiem ir smagāka infekcijas gaita. Vidējais CRP līmenis pacientiem ar SIRS un apstiprinātu nopietnu bakteriālu infekciju bija 129,7 mg/L, bet pacientiem bez SIRS un līdzīgām saslimšanām – 14,6 mg/L (p = 0,003).

Secinājumi. Pacientu iedalījums piesardzības līmeņos ļauj ārstam agrīni pievērst īpašu uzmanību tiem pacientiem, kuriem ir paaugstināts sepses attīstības risks, un izstrādātie algoritmi ir efektīvi smagi slimu bērnu identificēšanai jau agrīnā hospitalizācijas etapā.

Atslēgvārdi: pediatrija, sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms, sepse, kritēriji.

Ievads

Neskatoties uz pēdējo gadu sasniegumiem medicīnā, jaunām izmeklēšanas un terapijas metodēm, sepse vēl aizvien ir viens no galvenajiem mirstības cēloņiem bērniem gan Latvijā, gan arī citur pasaulē. Plašākajā līdz šim veiktajā starptautiskajā pētījumā bērnu populācijā, kas noticis 2003. gadā ASV, konstatēts, ka sepses gadījumā bērnu mirstība sasniedz 10,3% [1]. Latvijā laika periodā no 1995. līdz

2000. gadam Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā (turpmāk tekstā – BKUS) letāls iznākums bērniem ar sepsi tika novērots 24,4% gadījumu [2]. Arī laikā posmā no 2006. līdz 2007. gadam BKUS mirstība bērniem ar sepsi saglabājas līdzīgi augsta – 21,7% gadījumu konstatēts letāls iznākums [3].

Pieredze Latvijā un citviet pasaulē rāda, ka vissarežģītākā ir tieši agrīna sepse pacientu klīniska atpazīšana, kas īpašas grūtības sagādā bērnu populācijā. Pediatrijā sepse klīnisku diagnostiku apgrūtina bērniem grūtāk pamanāmās, bieži arī nespecifiskās agrīnās klīniskās sepse pazīmes.

Par pavērsiena punktu bērnu vecuma sepse pacientu klīniskā atpazīšanā var uzskatīt pirmo Starptautisko bērnu sepse vienošanās konferenci [4], kurā pirmo reizi pieņemtas īpašas sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (turpmāk tekstā – SIRS) un sepse definīcijas bērniem.

Vienošanās konferencē SIRS definēts kā vismaz divu kritēriju klātbūtne, no kuriem vienam obligāti jābūt temperatūras vai leikocītu skaita izmaiņām:

- 1) serdes temperatūra virs 38,5 °C vai zem 36 °C;
- 2) tahikardija (virs 2 SN (standartnovirze) no vecuma normas) vai bradikardija bērniem jaunākiem par 1 gadu (zem 10. percentīles no vecuma normas);
- 3) elpošanas frekvence > 2 SN no vecuma normas;
- 4) leikocītu skaits palielināts vai samazināts atbilstoši noteiktām vecuma normām vai >10% nenobriedušo neitrofilu [5].

Sepse definēta kā SIRS kopā ar domājamu vai apstiprinātu infekciju.

Infekcija savukārt definēta kā domājams vai pierādīts jebkurš patogēns vai klīniskais sindroms, kas asociējas ar augstu infekcijas iespējamību. Infekciju pierāda ar pozitīvu asins vai audu kultūru. Infekcijas iespējamību apstiprina pozitīva atrade pacienta klīniskā izmeklēšanā (petehijas, purpura, *purpura fulminans*) vai attēlu diagnostika (radioloģiski apstiprināta pneimonija, iekšējo orgānu perforācija), vai laboratorijas testi (leikocīti normāli sterilā ķermeņa šķidrumā). Savukārt bakterēmija Vienošanās konferencē definēta kā atpazīstamu patogēnu klātbūtne asinīs, kuri nav parastā mikroflora, bet augsta bakterēmijas iespējamība ietver SIRS klātbūtni un pārliecinošu bakteriālās infekcijas perēkli (infiltrāti plaušās, mīksto audu infekcijas, osteomielīts, pielonefrīts) [5].

Bērnu populācijas lielākajā daļā gadījumu slimība ar paaugstinātu temperatūru ir pašlimitējoša (domājams, vīrusu etioloģijas), taču līdz 10% gadījumu tieši paaugstināta temperatūra ir nopietnas bakteriālās infekcijas [6] pirmā un sākotnēji arī vienīgā visiem pamanāmā klīniskā pazīme.

Stacionāra Neatliekamās palīdzības nodaļā bērnu sepse agrīna atpazīšana un diferencēšana no vienkāršas pašlimitējošas infekcijas var sagādāt grūtības, kas ietver gan lēmumus par turpmāko ārstēšanas taktiku – stacionārā vai ambulatori –, gan lēmumus par nozīmējamās terapijas apjomu un intensitāti. Pamatojoties uz starptautiskajām SIRS un sepse definīcijām bērniem un iepriekš Latvijā bērnu populācijā veiktiem pētījumiem, tika izstrādāti rīcības algoritmi bērnu ar drudzi izvērtēšanai [7], kuru mērķis ir, izmantojot noteiktas klīniskās pazīmes un simptomus, pēc iespējas efektīvāk identificēt pediatrikos pacientus, kurus nepieciešams stacionēt un kuriem jāvelta īpaša piesardzība – pacientus ar nopietnu bakteriālu infekciju.

Tā kā rīcības algoritmi izstrādāti nesen, bija nepieciešams pārbaudīt to praktisko pielietojamību stacionāra Neatliekamās palīdzības nodaļas etapā un pēc nepieciešamības tos papildināt.

Darba mērķis

Pārbaudīt izstrādāto rīcības algoritmu bērnu ar drudzi izvērtēšanai efektivitāti, identificējot augsta riska pediatrikos pacientus, kuri vēršas pēc palīdzības BKUS Neatliekamās palīdzības nodaļā.

Materiāls un metodes

Prospektīvā pētījumā iekļauti 207 nejaušināti izraudzīti pacienti vecumā līdz 18 gadiem, kas laika periodā no 2011. gada 1. janvāra līdz 2011. gada 30. maijam tika ārstēti Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās palīdzības nodaļā.

Pētījuma pacientiem temperatūra tika noteikta, izmantojot *Exergen Professional TAT-5000* termometru, kas ļauj noteikt ķermeņa sirdes temperatūru, mērot temperatūru temporālajā artērijā.

Pacientu izmeklēšana notika BKUS Neatliekamās palīdzības nodaļā, pēc iespējas mazinot ārējo faktoru ietekmi.

Augsta riska pacientu identificēšanai tika izmantoti algoritmi, kas izstrādāti BKUS Pediatrijas katedrā [7] (sk. 1. tab.).

Pētījumā SIRS bērniem definēts atbilstoši Starptautiskajai bērnu sepses vienošanās konferences definīcijai (vismaz divu kritēriju klātbūtne, no kuriem vienam obligāti jābūt temperatūras (sirdes temperatūra virs 38,5 °C vai zem 36 °C) vai leukocītu skaita izmaiņām). Bērņus iedalīja sešās kliniski un fizioloģiski nozīmīgās vecuma grupās un katrai no tām piemēroja atbilstošas vitālās pazīmes (sk. 2. tab.) [5].

Arī nopietna bakteriāla infekcija pētījumā definēta atbilstoši Starptautiskajai bērnu sepses vienošanās konferences definīcijai: SIRS kopā ar pārliecinošu bakteriālās infekcijas perēkli: dziļo elpceļu infekciju (pneimoniya), meningītu, mastoidītu, etmoidītu, komplikētu urīnceļu infekciju, kaulu un locītavu infekciju vai pierādītu patogēnu asins straumē.

Galīgā klīniskā diagnoze katram stacionētajam pacientam tika noteikta, pārbaudot izrakstu no stacionāra pacienta medicīniskās kartes.

Pētījuma izslēgšanas kritēriji: pacients saņem imūnsupresīvu terapiju vai ir to saņēmis pēdējo 6 mēnešu laikā, imūnsistēmu ietekmējošas hroniskas slimības (piem., leikoze, HIV, cukura diabēts), prehospitalā etapā saņemta antibakteriālā terapija.

Datu analīze tika veikta 202 pacientiem, jo 5 pacientiem tika konstatēts kāds no pētījuma izslēgšanas kritērijiem. Dati tika apstrādāti, izmantojot *Microsoft Excel* un *Prism 5 for Macintosh* (datu salīdzināšanai izmantots neparametriskais *Mann-Whitney* tests).

1. tabula. Piesardzības līmeņu raksturojums

Characterization of risk levels

Augsts piesardzības līmenis	Vidējs piesardzības līmenis	Zems piesardzības līmenis
SIRS kritērijiem atbilst	SIRS kritērijiem atbilst / neatbilst	SIRS kritērijiem neatbilst
Nav spējīgs piecelties, sten, monotoni raud, neatbild uz jautājumiem, traucēta apziņa	Mazaktīvs; pamostas, ilgāk modinot	Aktīvs, omulīgs
Āda bāli pelēka, cianotiska. Hemorāģiski elementi, toksisks izskats	Āda bāla	Āda tīra, ādas krāsa nav izmainīta
Samazināta diurēze / nav diurēzes (II/III pakāpes dehidratācija), pazemināts audu turgors	Samazināta diurēze (I pakāpes dehidratācija), pazemināts audu turgors, sausas gļotādas	Adekvāta hidratācija

2. tabula. No vecuma atkarīgie SIRS kritēriji (vitālās pazīmes un leukocītu skaits)

Age-specific SIRS criteria (vital signs and laboratory variables)

Vecuma grupa	Sirdsdarbības biežums, sitieni/min		Elpošanas biežums minūtē	Leukocītu skaits, x10 ⁹ /L	Sistoliskais asinsspiediens, mmHg
	Tahikardija	Bradikardija			
No 0 dienas līdz 1 mēnesim	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65
No 1 nedēļas līdz 1 mēnesim	> 180	< 100	> 40	> 19,5 vai < 5	< 75
No 1 mēneša līdz 1 gadam	> 180	< 90	> 34	> 17,5 vai < 5	< 100
2-5 gadi	> 140	Nepiemēro	> 22	> 15,5 vai < 6	< 94
6-12 gadi	> 130	Nepiemēro	> 18	> 13,5 vai < 4,5	< 105
13-18 gadi	> 110	Nepiemēro	> 14	> 11 vai < 4,5	< 117

Rezultāti

Pētījumā iekļauti 202 pacienti. Analizējot pacientu klīniskos un demogrāfiskos datus, konstatēts, ka visvairāk pacientu bija vecumā no 2 līdz 5 gadiem, 45% (n = 91), kam seko pacienti vecumā no 1 mēneša līdz 1 gadam – 23,7% (n = 48), pacienti no 6 līdz 12 gadu vecumam – 18,8% (n = 38), pacienti no 13 līdz 18 gadu vecumam – 9% (n = 20); vismazāk pacientu bija vecumā līdz 1 mēnesim – 2,4% (n = 5) [1] (sk. 1. att.).

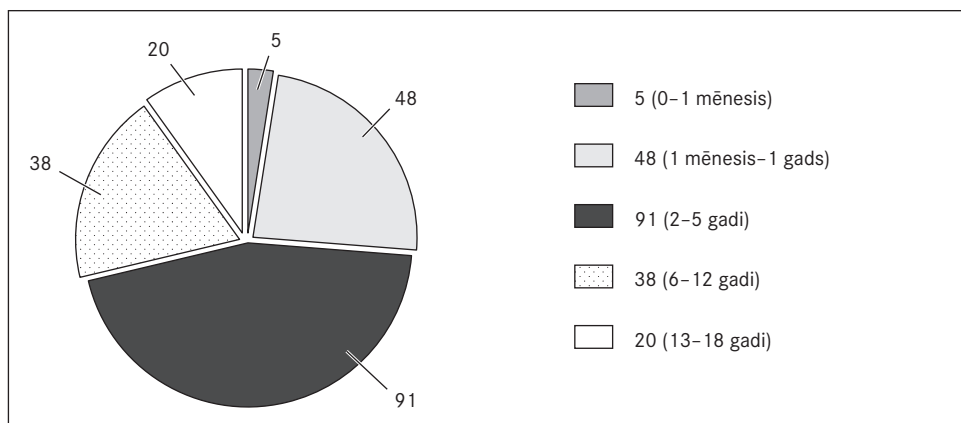
76% pacientu (n = 155) tika diagnosticētas infekcijas slimības, 24% pacientu (n = 47) – ar infekciju nesaistītas diagnozes.

Analizējot pazīmes, kuras bērniem apstiprināja sistēmiskā iekaisuma atbildes sindromu, konstatēts, ka SIRS kritēriji bija sastopami ļoti dažādās kombinācijās, no kurām visbiežākās bija leikocītu skaita izmaiņas un elpošanas frekvences izmaiņas – 28% (n = 13) gadījumu, kā arī temperatūra virs 38,5 °C un elpošanas frekvences izmaiņas – 26% (n = 12) gadījumu, turklāt jāatzīmē, ka elpošanas frekvence virs 2 SN no vecuma normas bija ļoti bieži sastopams kritērijs gan pacientiem ar SIRS (95% (n = 43) gadījumu), gan pacientiem bez SIRS (58% (n = 118) gadījumu). Pētāmajā grupā nevienam pacientam netika konstatēta hipotermija, bradikardija vai hipotensija.

Sistēmiskās iekaisuma reakcijas prevalence pētāmajā populācijā bija 22,2% (n = 45), savukārt sepses un nopietnas bakteriālas infekcijas prevalence visā grupā – 4,4% (n = 9); visiem šiem pacientiem jau sākotnēji bija piemērots augsts piesardzības līmenis, tādējādi augsta piesardzības līmeņa grupā sepses prevalence bija 25,7% (n = 9).

Analizējot pacientu sadalījumu pa piesardzības līmeņiem un sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma klātbūtni, konstatēts, ka 100% visu pacientu (n = 35), kuriem piemērots augsts piesardzības līmenis, bija SIRS. Vidējā piesardzības līmenī SIRS bija 11,4% gadījumu (n = 10), un SIRS nekonstatēja 88,6% gadījumu (n = 77), savukārt pacientiem ar zemu piesardzības līmeni SIRS nebija (sk. 3. tab.).

1. attēls. Pacientu sadalījums pa vecuma grupām, n
Patient distribution within age groups, n



3. tabula. Pacientu sadalījums piesardzības līmeņos atkarībā no sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma klātbūtnes

Patients assignation to risk levels depending on presence of systemic inflammatory response syndrome

Piesardzības līmenis	SIRS ir vērojams	SIRS nav vērojams
Augsts	35 pacienti	0 pacienti
Vidējs	10 pacienti	77 pacienti
Zems	0 pacienti	80 pacienti

Pacientu grupā, kuriem konstatēts SIRS, laboratorās analīzes (leikocītu skaits) netika noteiktas 10,6% gadījumu (n = 5); šie pacienti ieskaitīti vidēja piesardzības līmeņa grupā, un viņiem rekomendēta ambulatora aprūpe.

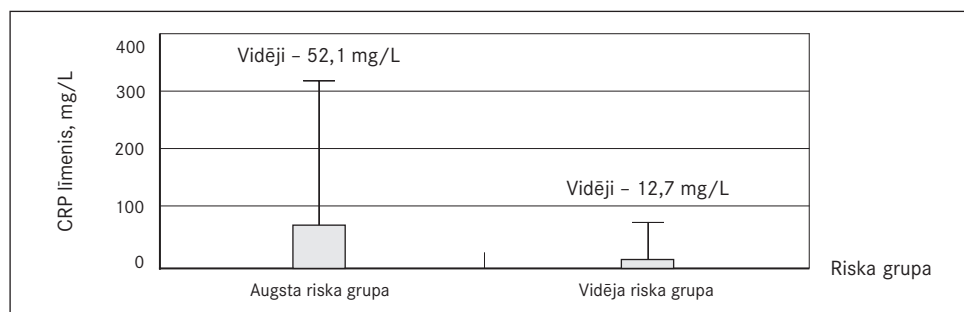
46,7% pacientu (n = 73) bez SIRS netika noteiktas laboratorās analīzes, viņiem tika piemērots zems piesardzības līmenis un rekomendēta ambulatora aprūpe. Četri pacienti atgriezās pēc vienas līdz divām dienām, viņu stāvoklis atkārtoti izvērtēts kā atbilstošs zēmam līdz vidējam piesardzības līmenim un rekomendēta ambulatora aprūpe.

Analizējot iekaisuma marķiera C reaktīvā proteīna (CRP) līmeni, konstatēts, ka augsta piesardzības līmeņa grupā bija 20% pacientu (n = 7), kuriem bija īpaši augsts C reaktīvā proteīna līmenis (virs 99,5 mg/L), savukārt vidēja piesardzības līmeņa grupā tik augsti iekaisuma rādītāji netika konstatēti (*Mann-Whitney* tests, p = 0,0002 abpusējai alternatīvai). Zema piesardzības līmeņa grupā laboratoriskās analīzes lielākoties netika veiktas. Vidējais CRP līmenis augsta piesardzības līmeņa grupā bija 52,1 mg/L, bet vidēja piesardzības līmeņa grupā - 12,7 mg/L (sk. 2. att.).

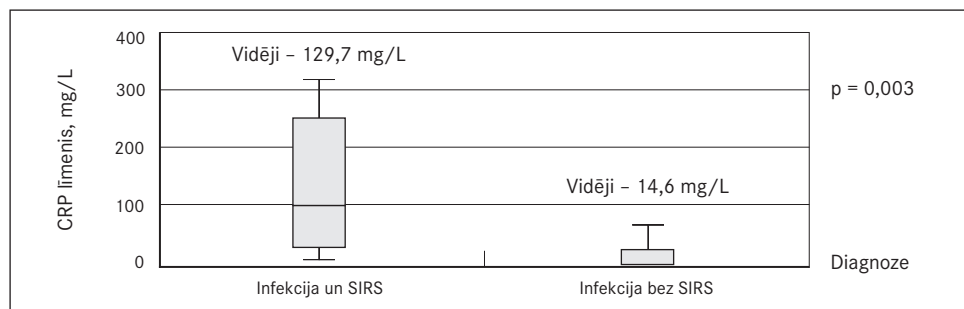
Augsts piesardzības līmenis tika piemērots visiem pacientiem ar SIRS un jau Neatliekamās palīdzības nodaļā apstiprinātu nopietnu bakteriālu infekciju (n = 9). Jāatzīmē, ka arī zema un vidēja riska pacientiem tika diagnosticētas līdzīgas saslimšanas (piemēram, radioloģiski apstiprināta pneimonija) bez SIRS (n = 11), taču vidējais CRP līmenis šajās grupās pie līdzīgām diagnozēm bija atšķirīgs un ļauj secināt, ka SIRS pozitīviem pacientiem ir smagāka infekcijas gaita. Vidējais CRP līmenis pacientiem ar SIRS un apstiprinātu nopietnu bakteriālu infekciju (n = 9) bija 129,7 mg/L, bet pacientiem bez SIRS un līdzīgām saslimšanām - 14,6 mg/L (p = 0,003) (sk. 3. att.).

Salīdzinot stacionēšanas ilgumu augsta piesardzības līmeņa grupā (n = 35) un vidēja piesardzības līmeņa grupā (n = 87), netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība. Augstas riska grupas pacienti stacionārā tika ārstēti vidēji 4,2 dienas, bet vidēja riska pacienti - 3,8 dienas (p = 0,678) (sk. 4. att.).

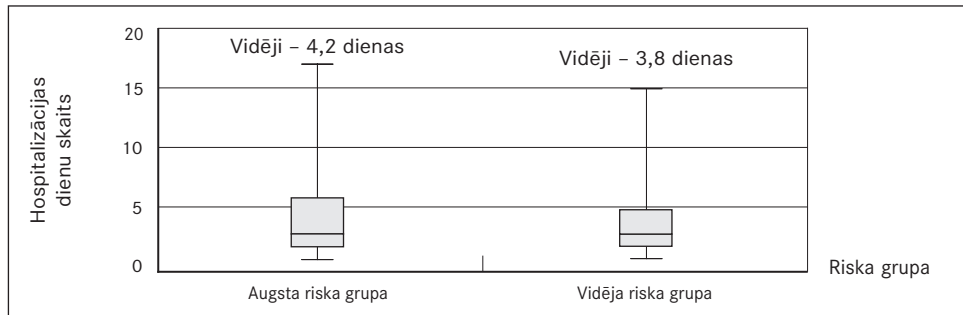
2. attēls. C reaktīvā proteīna līmeņu salīdzinājums augsta un vidēja piesardzības līmeņa grupās
Comparison of C reactive protein levels in high and medium risk groups



3. attēls. C reaktīvā proteīna līmeņu salīdzinājums nopietnas bakteriālas infekcijas gadījumā pacientiem ar un bez SIRS
Comparison of C reactive protein levels in case of serious bacterial infection in patients with and without SIRS



4. attēls. Hospitalizācijas dienu skaita salīdzinājums augsta un vidēja piesardzības līmeņa grupā
Differences in the number of hospitalization days between high and medium risk groups



Diskusija

Mūsu pētījumā, veicot rīcības algoritma bērnu ar drudzi izvērtēšanai spēju identificēt augsta riska pediatrikos pacientus, tika pieņemti vairāki izslēgšanas kritēriji. Viens no tiem – prehospitālā etapā saņemta antibakteriālā terapija. Apsvērumi, pieņemot izslēgšanas kritērijus, balstīti uz publikācijās gūtajām atziņām. Retrospektīvā pētījumā [8] tika konstatēts, ka 32% bērnu ar meningītu, kas jaunāki par diviem gadiem, bija saņēmuši antibakteriālo terapiju vairāk nekā divas dienas pirms meningīta diagnosticēšanas. Tika novērota tendence, ka šie bērni izmeklēšanā izskatījās mazāk slimī, viņiem biežāk bija augšējo elpceļu simptomi, un drudzis novērots retāk, kas sākotnējo meningīta diagnostiku novilcināja. Ārstiem vienmēr jāatceras par daļēji ārstēta meningīta iespējamību, izvērtējot bērnus ar drudzi, kas kādu laiku jau saņēmuši antibakteriālo terapiju [8].

Līdzīgi arī bērniem ar drudzi un zināmām hroniskām slimībām, kas ietekmē imūnsistēmu (piemēram, leikoze, HIV, cistiskā fibroze u. c.), var būt nepieciešama cita veida izvērtēšanas un rīcības algoritms nekā bērniem bez šīm blakusslimībām.

Salīdzinot ar līdzīgiem pētījumiem citās valstīs, jāsecina, ka kritēriju un to kombināciju jutība nopietnas bakteriālas infekcijas noteikšanā bija dažāda, piemēram, cianoze, ātra elpošana, elpas trūkums un rādītāji, kas liecina par sliktu perifēro asins cirkulāciju, tika atzīmēti kā jutīgākie asinsrites un elpošanas sistēmu saslimšanu kritēriji. Līdzīgi kā mūsu pētījumā, meningeālie simptomi, petehijas un bezsamaņa ir augsta riska pazīmes visos gadījumos [9].

Nevar pilnībā izslēgt ārēja faktora ietekmi uz sirdsdarbības biežumu un elpošanas frekvenci, ņemot vērā jauno, nepazīstamo vidi, kurā bērns nokļuvis stacionējot, kā arī iespējamo sāpju faktoru. Šie blakus faktori ir ļoti nozīmīgi, un apstiprinās fakts, kas definēts arī Starptautiskajā bērnu sepsis vienošanās konferencē: SIRS apstiprināšanai obligāti nepieciešams vismaz viens no diviem faktoriem – temperatūras izmaiņas vai izmainīts leikocītu skaits atbilstoši bērna vecuma normām.

Pētījuma būtiskākais mērķis bija identificēt augsta riska pacientus, kuriem iespējama nopietna bakteriāla infekcija. Katram pacientam tika noteikts individuālais risks. Analizējot rezultātus, var secināt, ka ar algoritma palīdzību, izmantojot ārsta klīnisko diagnozi un SIRS diagnostiku (datus par vitāliem rādītājiem – elpošanu, sirdsdarbības frekvenci, temperatūru, kā arī laboratoro izmeklējumu rādītāju – leikocītu skaitu) izdevās identificēt un iedalīt augsta piesardzības līmeņa grupā visus pacientus, kuriem turpmākos izmeklējumos stacionārā tika diagnosticēta nopietna bakteriāla infekcija, par kuru liecināja augsts iekaisuma rādītāja – C reaktīvā proteīna līmenis (virs 99,5 mg/L). Iepriekš RSU Pediatrijas katedrā veiktajos pētījumos konstatētais CRP robežlīmenis bakteriēmijas pacientu identificēšanai bija 99,5 mg/L [10]. 2011. gadā publicētā sistemātiskā 14 pētījumu pārskatā [11], kura mērķis bija izvērtēt laboratorijas testu diagnostisko vērtību nopietnas infekcijas identificēšanā, rekomendēts nopietnas infekcijas identificēšanai lietot šādus robežlīmeņus: prokalcitonīns – 2 ng/ml

un C reaktīvais proteīns – 80 mg/L. Arī izmantojot zemāku robežlīmeni, mēs varam secināt, ka augsts piesardzības līmenis mūsu pētījumā tika piemērots visiem pacientiem, kuriem turpmākos izmeklējumos stacionārā tika konstatēts CRP līmenis virs 80 mg/L, bet zema riska pacientu grupā šāds CRP līmenis netika sasniegts.

Šajā pašā sistemātiskajā pētījumu pārskatā tiek rekomendēts izmantot zemākus robežlīmeņus nopietnas bakteriālas infekcijas izslēgšanai: procalcitonīns – 0,5 ng/ml vai C reaktīvais proteīns – 20 mg/L [11]. Salīdzinot vidējo CRP līmeni pacientiem ar SIRS un apstiprinātu nopietnu bakteriālu infekciju – 129,7 mg/L, pacientiem bez SIRS un līdzīgām diagnozēm – 14,6 mg/L, konstatēta nozīmīga atšķirība ($p = 0,003$), turklāt šie rezultāti atbilst *Van den Bruel* un autoru kolektīva rekomendācijām [11].

Kā piesardzības līmeņu izmantošanas mērķis stacionāra Neatliekamās palīdzības nodaļā jāmin spēja identificēt pacientus, kuriem ir zems nopietnas bakteriālas infekcijas risks. Zema riska pacienti var tikt novēroti ambulatori ar vai bez antibakteriālās terapijas, ja vien ir iespējams nodrošināt atbilstošu primāro aprūpi. Šādiem pacientiem būtu vēlamas neveikt invazīvus laboratoriskos testus, ja vien bērns neizskatās smagi slims un netiek konstatētas nopietnas bakteriālas infekcijas pazīmes [12].

Mūsu pētījumā 7,5% ($n = 6$) pacientu, kuriem piemērots zems piesardzības līmenis un ieteikta ambulatora aprūpe, atgriezās Neatliekamās palīdzības nodaļā pēc 1–3 dienām saistībā ar to pašu slimības epizodi. Šiem pacientiem stāvoklis atkārtoti novērtēts kā atbilstošs zēlam riskam, veiktas asins analīzes, urīna analīze vai plaušu rentgenogramma un rekomendēta ambulatora aprūpe.

Kādā citā pētījumā, izvērtējot vecāku izvēli vēlamam izmeklējumam apjomam, 71% vecāku, kuru bērniem bija drudzis, izvēlējās taktiku ar mazāku skaitu izmeklējumam un mazāk agresīvu ārstēšanu, uzņemoties ļoti mazu, bet reālu risku, ka netiks identificēta un ārstēta aplēpta infekcija. Kā iemesli tika minēta vēlme, lai būtu mazāks skaits sāpīgu izmeklējumam, mazāk laika jāpavada gaidot analīžu atbildes, vecāki atzīmēja, ka var atgriezties Neatliekamās palīdzības nodaļā, ja bērna stāvoklis pasliktinās [13].

Kā atsevišķa pacientu grupa ir jāatzīmē jaundzimušie, kuriem nepieciešami vēl citi papildu kritēriji, lai objektīvi izvērtētu viņu klīnisko stāvokli, jo esošie kritēriji var būt nepietiekami informatīvi un grūti nosakāmi, kā, piemēram, dehidratācijas pakāpe, apziņas līmenis. Tādēļ jaundzimušajiem nepieciešama atšķirīga algoritma lietošana, ļoti piesardzīga pieeja riska izvērtēšanā, ko apliecina lielākā daļa rekomendāciju, piemēram, *Baraff* ar līdzautoriem rekomendē hospitalizēt visus jaundzimušos ar drudzi un uzsākt parenterālu antibakteriālo terapiju [14], *American College of Emergency Physicians* oficiālajās rekomendācijās nosaka, ka katram jaundzimušajam (līdz 28 dienu vecumam) ar drudzi jāpieļauj nopietnas bakteriālas infekcijas klātbūtne (A līmeņa rekomendācija) [15].

Salīdzinot stacionēšanas dienu skaitu augsta piesardzības līmeņa grupā un vidēja piesardzības līmeņa grupā, var secināt, ka atšķirība nav statistiski nozīmīga ($p = 0,678$).

Pacientiem ar augstu piesardzības līmeni ir atšķirīga tālākā izmeklēšanas taktika, jo jau Neatliekamās palīdzības nodaļā tiek veiktas papildu asins analīzes, ņemti asins uzsējumi, veikti citi izmeklējumam, ko ārstējošais ārsts uzskata par nepieciešamiem turpmākai diagnostikai un terapijas taktikai.

Turpmākais izpētes mērķis ir padziļināti izvērtēt augsta riska grupas pacientu laboratorisko iekaisuma marķieru rādītājus, nosakot interleikīna 6 līmeni jau agrīnā hospitalizēšanas etapā, lai iespējami ātrāk varētu izvērtēt nozīmētās terapijas efektivitāti.

Secinājumi

Pacientu iedalījums piesardzības līmeņos ļauj ārstam agrīni pievērst īpašu uzmanību pacientiem, kuriem ir paaugstināts sepses attīstības risks, kura vienīgā sākotnējā klīniskā izpausme var būt sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms. Izstrādātie rīcības algoritmi bērnu ar drudzi izvērtēšanai ir efektīvi bērnu ar smagi noritošu infekciju identificēšanai jau agrīnā hospitalizācijas etapā.



The Efficacy of Algorithm in Assessment of Febrile Children in Children's University Hospital Emergency Department

Abstract

In 2002, the definitions of pediatric systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis were established at the International Pediatric Sepsis Consensus Conference. On the basis of these definitions algorithms have been developed in further studies in Latvia.

The purpose of these algorithms is to identify pediatric patients at high risk of serious bacterial infection using certain clinical criteria.

The aim of the study was to assess the efficacy of algorithms in identification of patients with serious bacterial infection.

Material and methods. In total, 207 patients below 18 years of age who were treated at Emergency Department of Children's University Hospital were randomized to participate in a prospective study, which lasted from January 1, 2011 to May 30, 2011.

Results. The prevalence of SIRS in the studied population was 22.2% (n = 45), the prevalence of sepsis and serious bacterial infection - 4.4% (n = 9), which corresponds to 25.7% (n = 9) in high risk group.

Application of algorithm, using clinical criteria and SIRS diagnostics led to identification of all patients who had serious bacterial infection, as evidenced by high level of inflammatory parameter - C reactive protein (above 99.5 mg/L) in further tests in hospital.

Low and moderate risk patients had similar diseases (e.g., pneumonia), but did not have SIRS. The mean level of CRP, however, was different in these patients when compared to high risk group, this leads to conclusion that patients with SIRS are likely to have more severe course of infection. Mean CRP level in patients with SIRS and confirmed serious bacterial infection vs. patients without SIRS and similar diseases was 129.7 mg/L and 14.6 mg/L, respectively (p = 0.003).

Conclusions. Assignment of patients into risk levels allows doctors to draw particular attention to patients with high risk of sepsis and that the algorithms are quite effective in identification of severely ill children already in early hospitalization phase.

Keywords: pediatrics, systemic inflammatory response syndrome, sepsis, criteria.

Literatūra

1. Watson R. S., Carcillo J. A., Linde-Zwirble W. T., Clermont G., et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States // *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 167: 695-701.
2. Gardovska D., Laizāne G., Grope I. Sepsis outcomes and early diagnostic peculiarities in tertiary level Children's hospital in Latvia // *Rīga Stradiņš University Scientific Proceedings*, 2001; 77-83.
3. Šakele O., Grope I., Pavāre J., Gardovska D. Sepses epidemioloģiskās un klīniskās īpatnības BKUS ārstētajiem pacientiem laika periodā no 2006.01. - 2007.12. // *RSU 8. Zinātniskā konference 2009: Tēzes*. - 159. lpp.
4. 1st International Sepsis Forum on Sepsis in Infant and Children // *Pediatr Crit Care Med*, 2005; 6(3 suppl).
5. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // *Pediatr Crit Care Med*, 2005; 6: 2-8.
6. Hsiao A. L., Chen L., Baker D. Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57 to 180 day old infants // *Pediatrics*, 2006; 117: 1695-1699.
7. Gardovska D, Grope I, Pavāre J, Miklaševičs E., u. c. Bērnu mirstības samazināšana, uzlabojot dzīvībai bīstamu infekcijas slimību agrīnu diagnostiku. / *Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti apdraudošās slimības, zinātniskā analīze un galvenās rekomendācijas*. - 2009. - 95.-108. lpp.
8. Rothrock S. G., Green S. M., Wren J., Letai D., et al. Pediatric bacterial meningitis: is prior antibiotic therapy associated with an altered clinical presentation? // *Ann Emerg Med*, 1992; 21: 146-152.

9. Van den Bruel A., Haj-Hassan T., Thompson M., Buntinx F., et al. European Research Network on Recognising Serious Infection Investigators. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious bacterial infection in children in developed countries: a systematic review // *Lancet*, 2010; 375: 834-845.
10. Pavare J., Grope I., Kalnins I., Gardovska D. 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 Infect Dis*, 2010; 10: 28.
11. Van den Bruel A., Thompson M. J., Haj-Hassan T., Stevens R. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review // *BMJ*, 2011; 342: d3082.
12. Huppler A. R., Eickhoff J. C., Wald E. R. Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature // *Pediatrics*, 2010; 125: 228-233.
13. Oppenheim P. I., Sotiropoulos G., Baraff L. J. Incorporating patient preferences into practice guidelines: management of children with fever without source // *Ann Emerg Med*, 1994; 24: 836-841.
14. Baraff L. J., Bass J. W., Fleisher G. R., et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research // *Ann Emerg Med*, 1993; 22(7): 1198-1210.
15. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever // *Ann Emerg Med*, 2003; 42: 530-545.

Vai Latvijas iedzīvotājiem rūp sava veselība? Kardiovaskulāro slimību ietekmējamo riska faktoru novērtējums Sirds veselības kabinetu apmeklētāju vidū

Inga Stukēna^{1,2}, Andrejs Kalvelis¹, Guntis Bahs^{1,2,3}, Aivars Lejnieks^{1,2}

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējās slimību katedra

² Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Ģimenes medicīnas katedra

Kopsavilkums

Latvijā darbojas Sirds veselības kabinetu (SVK) tīkls, kas palīdz novērtēt kardiovaskulāro slimību (KVS) riska faktorus (RF) un atspoguļo sirds slimību izplatību to apmeklētāju un netiešā veidā arī Latvijas iedzīvotāju vidū.

Darba mērķis. Novērtēt galveno KVS RF izplatību SVK apmeklētājiem dažādās vecuma grupās atkarībā no dzimuma un izvērtēt pirmreizēji konstatēta paaugstināta asinsspiediena (AS) un palielināta kopējā holesterīna (KH) līmeņa sastopamību.

Materiāls un metodes. 27 235 SVK apmeklētājiem piecās vecuma grupās (18–30, 31–45, 46–60, 61–75 un > 75 gadiem) analizējām četrus KVS RF (smēķēšanu, sistolisko asinsspiedienu (SAS), KH līmeni un ķermeņa masas indeksu (ĶMI)) atkarībā no dzimuma. Noteicām, cik bieži sastopams iepriekš nediagnosticēts paaugstināts sistoliskais asinsspiediens (SAS \geq 140 mm Hg un / vai diastoliskais AS \geq 90 mm Hg) un cik bieži KH līmenis \geq 5 mmol/L.

Rezultāti. Aktīvākie SVK apmeklētāji bija vecumā no 46 līdz 75 gadiem. Jaunākās grupās (līdz 45 gadiem) ir vairāk smēķētāju, kā arī vīrieši smēķē trīs reizes biežāk nekā sievietes. Līdz ar katru vecuma grupu pieaug SAS, bet KH līmenis un ĶMI pieaug tikai līdz 75 gadiem, pēc tam mazinās.

Dzimumu apakšgrupās – vīriešiem līdz 75 gadiem – bija augstāks SAS līmenis, līdz 45 gadiem augstāks KH līmenis un ĶMI. Sievietēm pēc 46 gadiem ir augstāks KH līmenis un ĶMI, bet SAS augstāks pēc 75 gadiem. 32,1% personu, kurām anamnēzē nebija arteriālas hipertensijas, tika konstatēts paaugstināts asinsspiediens. 60,2% SVK apmeklētāju KH līmenis bija \geq 5 mmol/L.

Secinājumi. SVK palīdz savlaicīgi identificēt KVS. Vīriešiem ir augstāks KVS risks līdz 45 gadiem, bet sievietēm tas ievērojami pieaug pēc 46 gadu vecuma. Daudzu KVS RF izteiktība mazinās pēc 75 gadiem, vienīgi SAS turpina palielināties, īpaši sievietēm. Latvijā daudz nediagnosticētu paaugstināta asinsspiediena gadījumu. Vairumam SVK apmeklētāju ir paaugstināts KH līmenis.

Atslēgvārdi: kardiovaskulāro slimību riska faktori.

Ievads

Sirds un asinsvadu slimības saglabā savu aktualitāti Latvijā gan no klīniskā, gan pētnieciskā viedokļa. Tāpēc tika veikta to veselības datu analīze, kuri divu gadu laikā tika iegūti SVK sistēmā.

Pie galvenajiem ietekmējamiem KVS RF pieder smēķēšana, arteriālā hipertensija (AH), dislipidēmija.

Līdz ar vecumu pieaug gan saslimstība ar KVS, gan tās atsevišķu RF biežums. Piemēram, kopējā holesterīna līmenis pieaug līdz ar vecumu, turklāt vīriešiem šis pieaugums parasti turpinās līdz ~ 65 gadu vecumam, bet sievietēm līdz ~ 75 gadiem un pēc tam sāk samazināties abu dzimumu personām [Ferrara, 1997; Schaefer, 1994]. Arī asinsspiediena līmenis pieaug līdz ar vecumu, un šo pieaugumu novēro neatkarīgi no dzimuma, rases, koronārās sirds slimības un AH esamības [JNC7 (abreviatūra no angļu valodas – *The Seventh Report of the Joint National Committee*), 2003; NHBPEP (abreviatūra no angļu valodas – *The National High Blood Pressure Education Program*), 1993].

Smēķēšana ir arī viens no KVS galvenajiem novēršamajiem RF. Pētījumos ir pārliecinoši pierādīta smēķēšanas saistība ar KSS [Prescott, 1998]. Puse no visiem novēršamajiem nāves iemesliem ir saistīti tieši ar smēķēšanu. Smēķēšanas kaitīgā ietekme ir atkarīga gan no dienā izsmēķēto cigarešu daudzuma, gan smēķēšanas stāža [Wilhelmsen, 1988].

Par vienu no lielākajām sabiedrības veselības problēmām 21. gadsimtā ir kļuvusi aptaukošanās [Echel, 2004]. To uzskata pat par globālu epidēmiju [Poirier, 2006]. Pēc PVO rekomendācijām par aptaukošanos ir pieņemts uzskatīt ķermeņa masas indeksu (KMI) ≥ 30 kg/m². Aptaukošanās veicina KVS, AH, insulīna rezistenci, cukura diabēta (CD) un dislipidēmijas attīstību [Poirier, 2006; Cannon, 2007]. Katru gadu liekais svars un aptaukošanās izraisa vairāk nekā 1 miljonu nāves gadījumu un 12 miljonus slimības gadu (*life-years of ill health*) [Branca, 2007].

Vairāk nekā 60 pētījumu metaanalīze parāda paaugstināta asinsspiediena saistību ar KV [Lewington, 2002]. Tiek uzskatīts, ka aptuveni 30% no visiem AH pacientiem neapzinās to, ka viņiem ir AH, savukārt 40% no tiem, kas apzinās, ka viņiem ir AH, nesaņem terapiju, un 70% no pacientiem, kuri saņem terapiju, netiek panākta pietiekama asinsspiediena kontrole [O'Keefe, 2009].

AH ir arī cieši saistīta ar citiem RF. AH, kombinējoties ar citiem RF (dislipidēmiju, hiperglikēmiju, smēķēšanu, nelabvēlīgu ģimenes anamnēzi), ir sinerģiska darbība un ievērojami paaugstina KVS risku [Conroy, 2003].

Par vienu no lielākām problēmām personām ar AH uzskatāma šīs slimības latentā gaita. Ievērojama daļa no hipertensijas pacientiem nezina, ka ir slimi, un nekontrolē savu asinsspiedienu.

Dislipidēmijas kā vienas no galvenajiem RF loma KVS attīstībā ir pierādīta un labi zināma [Andersen, 1987]. Nesena 61 prospektīva pētījuma metaanalīze apstiprināja, ka kopējā holesterīna (KH) līmenis pacientiem vecumā no 40 līdz 89 gadiem ir nozīmīgs prognostisks mirstības no KSS RF [Lewington, 2007], kaut arī līdz ar vecumu KH ietekme uz mirstību mazinājās. Tomēr dati par KH ietekmi uz mirstību vecākiem pacientiem ir pretrunīgi. Vairāki pētījumi ir parādījuši apgrieztu KH saistību ar kopējo mirstību pacientiem vecumā pēc 70–75 gadiem [Tuikkala, 2010].

Pēdējos gados ārstu profesionālās asociācijas (Latvijas Ārstu biedrība, Latvijas Kardiologu biedrība) ar masu mediju starpniecību veic neatlaidīgu izglītošanas darbu, kas vērsts uz to, lai iedzīvotāji apzinātu savas veselības rādītājus, piemēram, “holesterīna skaitli”, asinsspiedienu u. c. Lai novērtētu šī darba efektivitāti, ir svarīgi iegūt atpakaļsaiti un noskaidrot, cik labi Latvijas iedzīvotāji zina savus veselības rādītājus un kā kontrolē galvenos sirds-asinsvadu sistēmas rādītājus, piemēram, KH līmeni.

Darba mērķis

Novērtēt galveno KVS RF izplatību SVK apmeklētājiem dažādās vecuma grupās atkarībā no dzimuma un izvērtēt pirmreizēji konstatēta paaugstināta asinsspiediena (AS) un palielināta kopējā holesterīna (KH) līmeņa sastopamību.

Materiāls un metodes

Laikā no 2007. gada jūnija līdz 2008. gada 31. decembrim tika analizētas 27 235 personas, kuras brīvprātīgi apmeklēja Sirds veselības kabinetus (SVK). SVK piedāvā iespēju jebkuram Latvijas iedzīvotājam iepazīties ar KVS RF, kā arī noteikt individuālo risku un saņemt rekomendācijas šī riska mazināšanai, veselību veicinošam dzīvesveidam. Speciāli apmācītas medicīnas māsas, kas veic apmeklētāju anketēšanu,

lai noskaidrotu sirds slimību riska faktoru esamību, iztaujā par nelabvēlīgu iedzimtību, ēšanas paradumiem, fizisko aktivitāti, smēķēšanu.

Savā darbā analizējam četrus ietekmējamus KVS RF apmeklētājiem: smēķēšanu (par smēķētāju tika uzskatīta persona, kas turpina smēķēt, vai kopš smēķēšanas pārtraukšanas ir pagājis mazāk nekā viens gads), sistolisko asinsspiedienu (SAS), KH līmeni un ķermeņa masas indeksu (ĶMI) atkarībā no dzimuma. Noteicām, cik bieži sastopams iepriekš nediagnosticēts paaugstināts asinsspiediens ($SAS \geq 140$ mm Hg un / vai diastoliskais AS ≥ 90 mm Hg) un cik bieži KH līmenis ≥ 5 mmol/L.

Lai precīzāk novērtētu tradicionālo RF sastopamību dažāda vecuma personām, tās iedalījām piecās vecuma grupās – 18–30; 31–45; 46–60; 61–75 un > 75 gadiem – un novērtējām RF vidējo vērtību katrā no šīm grupām.

Visus statistiskos aprēķinus veicām ar SPSS (abreviatūra no angļu valodas – *Statistical Package for the Social Sciences*) for Windows programmas 18.0 versiju, *EpiInfo 2001* apakšprogrammu *StatCalc*. Atbilstoši vispārpieņemtajiem principiem medicīnas statistikā p vērtību 0,05 uzskatījām par divpusējo testu rezultātu statistiskās ticamības sliekšni. Personu grupu raksturošanai izmantojām vispārpieņemtās statistikas metodes [Teibe, 2007; Dawson, 2001; Altman, 1997]. Tā kā visi analizētie mainīgie atbilda normālsadalījumam, tad kvantitatīvos mainīgos aprakstījām ar vidējo aritmētisko un standartnovirzi. Kategoriskos jeb kvalitatīvos mainīgos raksturojām ar procentuālo proporciju. Lai iegūtos rezultātus varētu vispārināt, pētāmajai populācijai aprēķinājām 95% ticamības intervāla robežas. Divu neatkarīgu grupu salīdzināšanai izmantojām neatkarīgo izlašu t-testu. Kategorisko mainīgo salīdzināšanai dažādās grupās izmantojām Pīrsona (*Pearson*) hī kvadrāta (χ^2) testu.

Rezultāti

SVK apmeklētāju sadalījums pa vecuma grupām un smēķētāju īpatsvars attēlots 1. tabulā. Vislielākā SVK apmeklētāju aktivitāte bija 46–75 gadu vecuma grupā, bet vismazāk SVK apmeklējuši jauni cilvēki vecumā no 18 līdz 30 gadiem. Visās vecuma grupās sievietes bija biežāk apmeklējušas SVK, salīdzinot ar vīriešiem.

1. tabula. SVK apmeklētāju skaits katrā vecuma grupā un smēķētāju īpatsvars tajās

The number of Heart Health Office visitors in each age group and the proportion of smokers in them

Vecuma grupa, gadi	Pacientu skaits, n	Vīriešu skaits, %	Sieviešu skaits, %	Smēķētāju skaits, %		
				Kopā	Vīrieši	Sievietes
18–30	2082	45,3	56,7	33,4	48,7	21,7
31–45	4287	33,3	66,7	26,8	47,7	16,4
46–60	7368	25,9	74,1	17,5	35,3	11,3
61–75	9757	23,8	76,2	6,7	18,3	3,0
> 75	3791	25,6	74,4	2,3	7,1	0,6

Procentuāli vislielāko smēķētāju īpatsvaru konstatējam jaunāko personu grupā – 33,4%, (95% TI 31,4–35,5%). Ar katru nākamo vecuma grupu smēķētāju īpatsvars samazinājās: 31–45 gadu grupā – 26,8% (95% TI 25,5–28,2%), 46–60 gadu grupā – 17,5% (95% TI 16,6–18,4%), 61–75 gadu vecumā – 6,7% (95% TI 6,2–7,2%), bet vecumā pēc 75 gadiem smēķēja vairs tikai 2,2% (95% TI 1,8–2,8%) no SVK apmeklētājiem.

Atsevišķi analizējam smēķētāju procentuālo skaitu sieviešu un vīriešu dažādu vecumu apakšgrupās. Visās vecuma grupās smēķējošo vīriešu procentuālais skaits bija statistiski ticami ($p < 0,001$) un vismaz divas reizes lielāks nekā smēķējošo sieviešu procentuālais skaits. Vīriešu apakšgrupās divās jaunākajās vecuma grupās (18–30 un 31–45 gadi) smēķētāju īpatsvars procentuāli statistiski ticami neatšķīrās (48,8% ar 95% TI 45,5–52,2% un 47,7% ar 95% TI 45,1–50,3%, attiecīgi), bet turpmākajās grupās līdz ar

vecumu samazinājās: 46–60 gadu veco vīriešu grupā smēķēja 35,5% (95% TI 33,2–37,5), 61–75 gadu grupā – 18,3% (95% TI 16,8–19,9%), un pēc 75 gadu vecuma smēķēt turpināja 7% (95% TI 5,6–8,8%) SVK apmeklētāju. Analizējot sieviešu apakšgrupas, vislielāko smēķētāju īpatsvaru konstatējām jaunāko personu grupā – 21,7% (95% TI 19,4–24,1%), ar katru nākamo vecuma grupu smēķējošo sieviešu īpatsvars mazinājās: 31–45 gadu grupā smēķēja 16,4% (95% TI 15,1–17,8%), 46–60 gadu grupā – 11,3% (95% TI 10,5–12,1%), 61–75 gadu grupā – 35% (95% TI 2,7–3,4%) un pēc 75 gadu vecuma smēķēja vairs tikai 0,6% (95% TI 0,4–1,0%) sieviešu.

Kopējā SVK apmeklētāju grupā aptaukošanos konstatējām 33,9%, analizējot atsevišķi abiem dzimumiem – sievietēm aptaukošanos novērojām statistiski ticami ($p < 0,001$) biežāk nekā vīriešiem (37,2% pret 25,2%, attiecīgi). Visās vecuma apakšgrupās analizējām arī aptaukošanās rādītāja – ĶMI – izmaiņas (sk. 2. tab.).

Pēc viena faktora dispersiju analīzes (ANOVA), vidējais ĶMI rādītājs starp dažāda vecuma apakšgrupām statistiski ticami atšķirās ($F = 767,721$; $p < 0,001$). Kā redzams 2. tabulā, normālu vidējo ĶMI ($23,56 \text{ kg/m}^2$) konstatējām tikai jaunāko personu apakšgrupā, bet, sākot ar 31 gada vecumu, vidējais ĶMI ir paaugstināts un statistiski ticami pieaug ar katru nākamo vecuma apakšgrupu, maksimumu ($29,63 \text{ kg/m}^2$) sasniedzot 61–75 gadu vecumā, bet pēc 75 gadu vecuma vidējais ĶMI atkal statistiski ticami mazinās.

Analizējām arī vidējo ĶMI visās vecuma apakšgrupās atsevišķi vīriešiem un sievietēm (sk. 1. att.).

2. tabula. Vidējā ĶMI aprakstošā statistika dažādās SVK apmeklētāju vecuma grupās

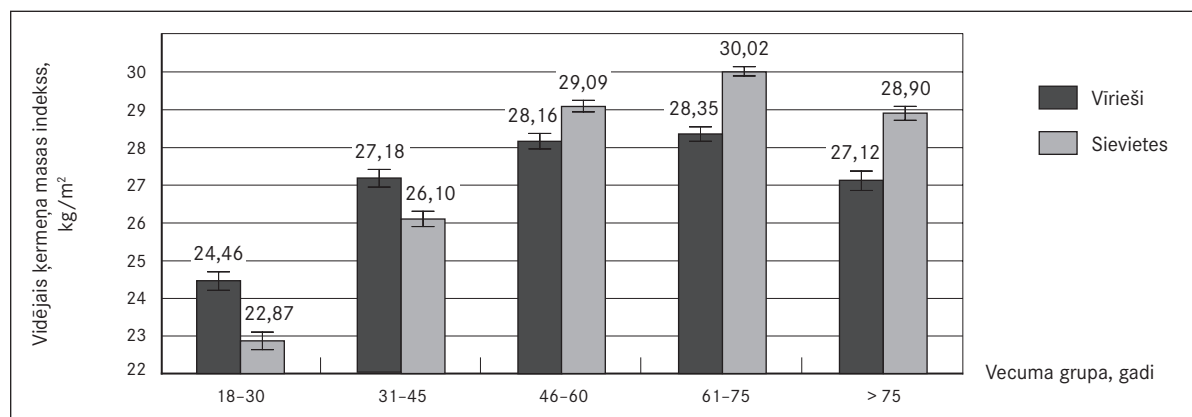
Mean value of body mass index in different age groups of Heart Health Office and the descriptive statistics

Vecuma grupa, gadi	N	Vidējais ĶMI	SD	SE
18–30	2082	23,56	4,06	0,09
31–45	4287	26,46	5,16	0,08
46–60	7368	28,85	5,49	0,06
61–75	9757	29,62	5,20	0,05
> 75	3791	28,45	4,68	0,08
Kopā	27 285	28,29	5,41	0,03

N – personu skaits; SD – standartdeviācija; SE – standartkļūda.

1. attēls. Vidējais ķermeņa masas indekss sievietēm un vīriešiem dažādās SVK apmeklētāju vecuma grupās ar 95% TI

The mean body mass index in different age groups of Heart Health Office visitors with 95% CI depending on sex



Kā redzams 1. attēlā, visās SVK apmeklētāju vecuma grupās vidējais ĶMI statistiski ticami ($p < 0,001$) atšķirās starp dzimumiem. Divās jaunākajās vecuma (18–30 un 31–45 gadi) grupās augstāku vidējo ĶMI konstatējām vīriešiem, bet, sākot ar 46–60 gadu vecumu, augstāks vidējais ĶMI bija sievietēm. Vīriešiem, sākot ar 31–45 gadu vecumu, vidējais ĶMI atbilda palielināta svara kritērijiem, arī sievietēm vecākajās grupās vidējais ĶMI rādītājs atbilda palielināta svara kritērijiem, bet 61–75 gadu vecumā vidējais ĶMI sasniedza pat aptaukošanās kritērijus ($30,02 \text{ kg/m}^2$).

Analizējot vidējo ĶMI atsevišķi pa dzimumiem, novērojām, ka zemāks vidējais ĶMI rādītājs bija jaunākajā grupā (18–30 gadi) un ar katru nākamo grupu statistiski ticami ($p < 0,001$) pieauga līdz 46–60 gadu vecumam. 46–60 gadu un 61–75 gadu vecuma grupās ĶMI vidējais rādītājs statistiski ticami neatšķirās, bet pēc 75 gadiem statistiski ticami ($p < 0,001$) samazinājās, sasniedzot 31–45 gadu vecumā konstatēto vidējo ĶMI rādītāju. Arī sieviešu apakšgrupās zemākais vidējais ĶMI rādītājs bija jaunākajā grupā un līdz ar katru nākamo grupu statistiski ticami ($p < 0,001$) pieauga, maksimumu sasniedzot 61–75 gadu vecumā, un, līdzīgi kā vīriešu apakšgrupā, pēc 75 gadu vecuma vidējais ĶMI rādītājs atkal statistiski ticami samazinājās un sasniedza 46–60 gadu vecuma vidējo rādītāju.

Hiperholesterinēmijas ($\text{KH} \geq 5 \text{ mmol/L}$) sastopamība kopējā SVK apmeklētāju grupā bija 60,2%, un sievietēm to novērojām statistiski ticami ($p < 0,001$) biežāk nekā vīriešiem (60,8% pret 58,6%, attiecīgi). Vidējie kopējā holesterīna līmeņi dažādās vecuma grupās atspoguļoti 3. tabulā.

Pēc viena faktora dispersiju analīzes vidējie KH rādītāji vecuma apakšgrupās statistiski ticami atšķirās (F (Fišera testa vērtība) = $820,061$; $p < 0,001$). Viszemāko KH vidējo līmeni konstatējām jaunākajā grupā (18–30 gadi), un šī arī bija vienīgā grupa, kurā tas nepārsniedza 5 mmol/L ($4,42 \text{ mmol/L}$). Līdz 61 gada vecumam vidējais KH līmenis statistiski ticami ($p < 0,001$) pieauga un sasniedza $5,66 \text{ mmol/L}$, bet vecāko pacientu grupā (pēc 75 gadu vecuma) KH līmenis atkal statistiski ticami samazinājās par $0,16 \text{ mmol/L}$.

Analizējām arī vidējo KH līmeni atsevišķi vīriešiem un sievietēm dažādās vecuma grupās (sk. 2. att.).

Divās jaunākajās SVK apmeklētāju grupās vīriešiem konstatējām augstāku vidējo KH līmeni, bet, sākot ar 46–60 gadu vecumu, sievietēm KH vidējais līmenis bija statistiski ticami augstāks nekā vīriešiem.

Vīriešiem vidējais KH līmenis statistiski ticami ($p < 0,001$) pieauga līdz 61–75 gadu vecumam, bet pēc 75 gadu vecuma KH vidējais līmenis atkal statistiski ticami ($p < 0,005$) samazinājās. Savukārt sievietēm vidējie KH līmeņi statistiski ticami ($p < 0,001$) pieauga līdz 46–60 gadu vecumam, bet pēc tam ar katru nākamo vecuma grupu statistiski ticami ($p < 0,05$) samazinājās.

40,4% SVK apmeklētāju tika konstatēta AH, un sievietēm tā tika konstatēta statistiski ticami biežāk ($p < 0,001$) nekā vīriešiem (42,7% pret 34,3%, attiecīgi).

No tām personām, kurām anamnēzē nebija AH, vai kuras nebija informētas par savu asinsspiedienu, 32,1% tika konstatēts paaugstināts asinsspiediens, kas pārsniedza 140 mm Hg – sistolisko un / vai 90 mm Hg – diastolisko AS. Šie gadījumi jāuzlūko par iespējamām pirmreizēji diagnosticētas AH gadījumiem.

3. tabula. Vidējā kopējā holesterīna līmenis dažādās SVK apmeklētāju vecuma grupās un to aprakstošā statistika

Mean levels of total cholesterol in different age groups of Heart Health Office visitors and the descriptive statistics

Vecuma grupa, gadi	N	Vidējais KH līmenis	SD	SE
18–30	2082	4,42	0,71	0,02
31–45	4287	5,00	0,88	0,01
46–60	7368	5,52	1,03	0,01
61–75	9757	5,66	1,12	0,01
> 75	3790	5,50	1,10	0,02
Kopā	27 284	5,40	1,09	0,01

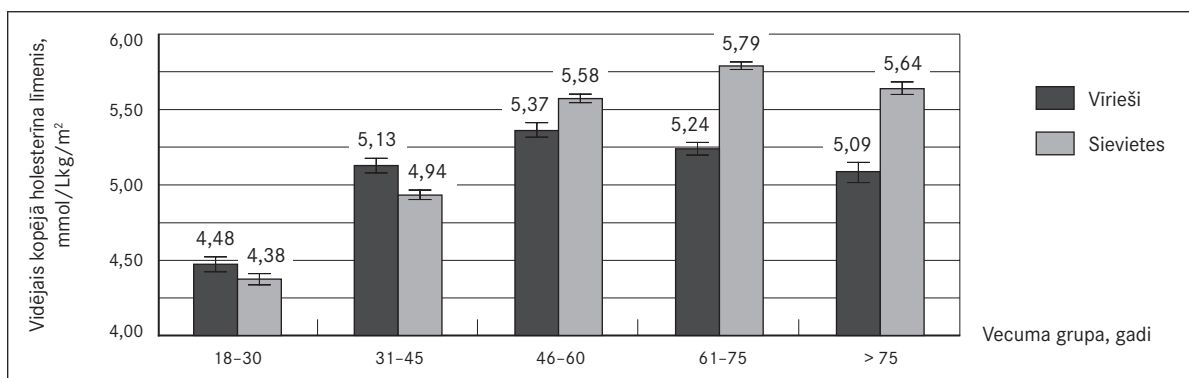
N – personu skaits; SD – standartdeviācija; SE – standartkļūda.

Arī SAS izmaiņas analizējām visās piecās vecuma grupās atsevišķi. Iegūtie rezultāti atspoguļoti 4. tabulā un 3. attēlā.

Pēc viena faktora dispersiju analīzes (ANOVA), vidējais SAS rādītājs starp dažādām SVK apmeklētāju vecuma apakšgrupām statistiski ticami atšķirās ($F = 1592,820$; $p < 0,001$). Kā redzams 4. tabulā, vidējais SAS līmenis pieaug līdz ar katru vecuma grupu.

2. attēls. Vidējais kopējā holesterīna līmenis sievietēm un vīriešiem dažādās SVK apmeklētāju vecuma grupās ar 95% TI

The mean levels of total cholesterol in different age groups of Heart Health Office visitors with 95% CI depending on sex



4. tabula. Vidējā sistoliskā asinsspiediena līmeņa dažādās SVK apmeklētāju vecuma grupās aprakstošā statistika

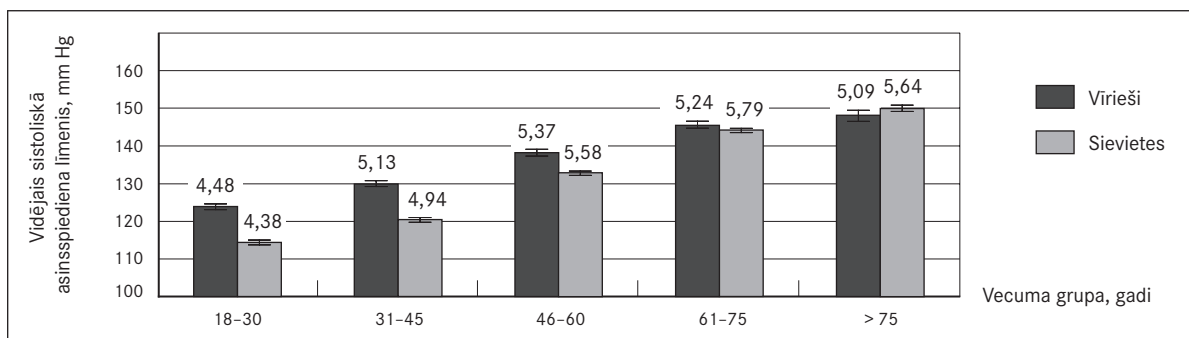
Mean levels of systolic blood pressure in different age groups of Heart Health Office and the descriptive statistics

Vecuma grupa, gadi	N	Vidējais SAS līmenis	SD	SE
18-30	2082	118,33	12,28	0,27
31-45	4287	123,49	15,64	0,24
46-60	7368	134,05	20,47	0,24
61-75	9757	144,47	22,71	0,23
> 75	3791	149,51	23,68	0,38
Kopā	27 285	137,06	22,91	0,14

N - personu skaits; SD - standartdeviācija; SE - standartkļūda.

3. attēls. Vidējais sistoliskā asinsspiediena līmenis sievietēm un vīriešiem dažādās SVK apmeklētāju vecuma grupās ar 95% TI

Mean levels of systolic blood pressure in different age groups of Heart Health Office visitors with 95% CI depending on sex



Analizējām arī SAS atšķirības sievietēm un vīriešiem dažādās vecuma grupās atsevišķi (sk. 3. att.).

Analizējot vidējā SAS līmeņa atšķirības abu dzimumu dažādās vecumu apakšgrupās, novērojam, ka 18–30, 31–45, 46–60 un 61–75 gadu grupās vīriešiem vidējais SAS līmenis bija statistiski ticami ($p < 0,001$) augstāks nekā sievietēm, bet pēc 75 gadu vecuma savukārt sievietēm novērojām statistiski ticami ($p = 0,021$) augstāku vidējo SAS līmeni.

Analizējot atsevišķi vīriešu un sieviešu apakšgrupas, novērojām līdzīgu vidējā SAS līmeņa dinamiku līdz ar vecumu – zemāko vidējo SAS līmeni novērojām jaunākajā vecuma grupā (18–30 gadi), un turpmāk līdz ar katru nākamo vecuma grupu vidējais SAS līmenis statistiski ticami ($p < 0,05$) pieauga, maksimumu sasniedzot pēc 75 gadu vecuma.

Tika konstatēts, ka 60,2% SVK apmeklētāju KH līmenis bija ≥ 5 mmol/L.

Diskusija

Dati, ko ieguvām, apsekojot 27 235 SVK apmeklētājus, apstiprina situācijas nopietnību mūsu valstī, jo KVS RF izplatība iedzīvotāju vidū ir ļoti augsta.

Smēķētāju īpatsvars SVK apmeklētāju vidū bija 14%. Šie dati ir ievērojami zemāki par *EuroBarometer* 2009. gada un PVO 2008. gada datiem.

Analizējot smēķētāju īpatsvaru atkarībā no dzimuma, konstatējam, ka SVK apmeklētāju grupā smēķēja 30% vīriešu un 8% sieviešu. Analizējot smēķētāju īpatsvaru SVK apmeklētāju vidū atkarībā no vecuma, procentuāli visvairāk smēķētāju novērojām jaunākajā – 18–30 gadu vecuma grupā –, līdz ar katru nākamo vecuma grupu smēķētāju procentuālais daudzums mazinājās, un pēc 75 gadiem smēķēja vairs tikai 7% vīriešu un 0,6% sieviešu.

Palielinātu svaru konstatējam 78% SVK apmeklētāju, bet aptaukošanos – 34%. Mūsu iegūtie liekā svara un adipozitātes izplatības rādītāji ievērojami pārsniedz 2006. gadā PVO publicētos datus un ir līdzīgi NSSRFŠP datiem (31%) [Dzērve, 2010]. Novērojām arī dzimumu atšķirības. Sievietēm SVK apmeklētāju grupā statistiski ticami biežāk ($p < 0,001$) novērojām palielinātu KMI . KMI pieauga līdz ar vecumu, un jau no 31 gada vecumā vidējais KMI pārsniedz normu un sieviešu apakšgrupā pat sasniedz aptaukošanās līmeni (30 kg/m^2) pēc 61 gada vecuma. Mūsu iegūtie rezultāti sakrīt arī ar holesterīna dienu laikā iegūtajiem rezultātiem 2004. gadā (28 kg/m^2 [Bahs, 2004]), bet ievērojami pārsniedz *International Obesity TaskForce (IOTF)* – abreviatūra no angļu valodas) datus [IOTF, 2002; *EuroBarometer*, 2006]. Dati par aptaukošanās izplatību arī apstiprina viedokli, ka Latvijas iedzīvotāji nav pietiekami informēti par KVS RF, tostarp arī par aptaukošanos, un nenovērtē to.

Analizējot dislipidēmijas izplatību, konstatējam paaugstinātu KH līmeni 60% SVK apmeklētāju. Jāpiebilst, ka datus no citiem pēdējos gados Latvijā veiktajiem pētījumiem paaugstināta KH līmeņa sastopamība ir vēl lielāka (76% Nacionālajā sirds slimību un to riska faktoru šķērsriezuma pētījumā (NSSRFŠP) 2009. gadā) [Dzērve, 2010]. Vidējais KH līmenis SVK apmeklētājiem mūsu novērojumā bija 5,4 mmol/L. Vidējais KH rādītājs bija zemāks nekā NSSRFŠP (5,9 mmol/L) [Dzērve, 2010] un holesterīna dienu laikā iegūtajos datos (6,0 mmol/L) [Bahs, 2004], bet augstāks nekā PVO sniegtajos datos par Latviju 2005. gadā (5,3 mmol/L) [PVO, 2005]. Analizējot KH līmeņu dzimumu atšķirības SVK pacientu vidū, sievietēm novērojām statistiski ticami ($p < 0,001$) augstāku vidējo KH līmeni (5,5 mmol/L pret 5,1 mmol/L). Mūsu iegūtie dati atšķiras no PVO sniegtajiem datiem par 2005. gadu, kuros KH līmenis abiem dzimumiem bija vienāds – 5,3 mmol/L [PVO, 2005]. Viens no atšķirīgo datu iespējamiem skaidrojumiem varētu būt lielāks sieviešu apakšgrupas vidējais vecums SVK apmeklētāju vidū (59,0 pret 55,0 gadiem, attiecīgi). Pēc PVO datiem Eiropā vidējais KH līmenis svārstās no 4,8 mmol/L Grieķijā un 4,9 mmol/L Nīderlandē līdz 6,1 mmol/L Luksemburgā un 6,2 mmol/L Serbijā un Melnkalnē [PVO, 2005]. Tātad, neskatoties uz augstu KV mirstību mūsu valstī, vidējais KH līmenis Latvijā nav augstāks kā vidēji Eiropā.

Analizējot vidējā KH līmeņa izmaiņas atkarībā no vecuma, novērojām tā pieaugumu līdz ar vecumu. Mūsu iegūtie rezultāti sakrīt ar pasaules citējamajā literatūrā atrodamajiem datiem – KH līmenis pieaug līdz ar vecumu: vīriešiem līdz ~ 65 gadiem, bet sievietēm līdz 75 gadiem un pēc tam sāk samazināties [Ferrara, 1997; Schaefer, 1994].

Analizējot asinsspiediena līmeni atkarībā no vecuma, novērojām SAS pieaugumu līdz ar vecumu. Līdz 61–75 gadu vecumam augstāku SAS vidējo līmeni novērojām vīriešiem, bet pēc 75 gadiem SAS vidējais līmenis augstāks kļūst sievietēm. Šāda SAS sakarība ar vecumu ir aprakstīta arī literatūrā – SAS turpina pieaugt visas dzīves laikā [Francin, 1997].

Secinājumi

1. Visaktīvākie Sirds veselības kabineta apmeklētāji ir 46–75 gadu vecuma grupā, pie tam sievietes 3 reizes biežāk apmeklē Sirds veselības kabinetu.
2. Kardiovaskulāro slimību riska faktoru izplatība Sirds veselības kabineta apmeklētāju vidū ir augsta, bet konstatētas ievērojamas atšķirības dažādās vecuma grupās un saistībā ar dzimumu.
3. Sirds veselības kabineta apmeklējošie vīrieši smēķē trīs reizes biežāk nekā sievietes (30% pret 8%, attiecīgi; $p < 0,001$). Smēķētāju skaits ievērojami mazinās pēc 45 gadu vecuma un ir salīdzinoši mazs pēc 61 gada vecuma (6,7%).
4. Kopējā Sirds veselības kabineta apmeklētāju grupā abiem dzimumiem sistoliskais asinsspiediens pieaug ar katru vecuma grupu, bet kopējais holesterīna līmenis un ķermeņa masas indekss pieaug līdz 75 gadu vecumam, pēc tam mazinās.
5. Trešdaļai Sirds veselības kabineta apmeklētāju, kuriem ir paaugstināts asinsspiediens, neuzskata sevi par arteriālās hipertensijas pacientiem.
6. Vairumam Sirds veselības kabineta apmeklētāju bija paaugstināts kopējais holesterīna līmenis, kas liecina par šī rādītāja aktualitāti, neraugoties uz sabiedrībā veikto izglītojošo darbu.
7. Sirds veselības kabineta apmeklētāju vīriešiem līdz 75 gadu vecumam ir augstāks sistoliskais asinsspiediens, līdz 45 gadu vecumam augstāks kopējā holesterīna līmenis un ķermeņa masas indekss. Sievietēm pēc 46 gadu vecuma ir augstāks kopējā holesterīna līmenis un ķermeņa masas indekss, bet sistoliskais asinsspiediens ir augstāks pēc 75 gadu vecuma.



Do the Inhabitants of Latvia Care about Their Health? Evaluation of Cardiovascular Disease Risk Factors Among the Visitors of Heart Health Offices

Abstract

In Latvia there is a network of Heart Health Offices (HHO) which help to evaluate cardiovascular disease (CVD) risk factors (RF) and reflect prevalence of heart disease among their visitors and thus indirectly among the inhabitants of Latvia.

Aim of the study. To evaluate the prevalence of the main CVD RF in different HHO visitor age groups depending on sex and to evaluate the prevalence of previously undetected elevated blood pressure and the prevalence of elevated level of total cholesterol (TC).

Material and methods. The prevalence and mean values of four CVD RFs (smoking, systolic blood pressure (SBP), TC and body mass index (BMI)) were analysed in 27 235 HHO visitors in five age groups (18–30; 31–45; 46–60; 61–75 and > 75 years). The prevalence of previously undiagnosed elevated blood pressure (SBP \geq 140 mm Hg and / or diastolic blood pressure \geq 90 mm Hg) and the prevalence of TC \geq 5mmol/L were detected.

Results. Most HHO visitors were aged between 46 and 75. There were more smokers in the two younger age groups (up to the age of 45) and male smokers outnumbered female smokers by two thirds. SBP rises with each age group, while levels of TC and BMI rise until the age of 75 and decrease afterwards.

In sex subgroups – the level of SBP was higher in men below the age of 75, while levels of TC and BMI were higher below the age of 45. Women have higher level of TC and BMI after the age of 46 and higher SBP after the age of 75. 32.1% of persons without anamnesis of arterial hypertension have elevated blood pressure. 60.2% of HHO visitors have TC \geq 5mmol/L.

Conclusions. HHO help to detect CVD timely. Men have higher CVD risk below the age of 45, while in women it starts to rise considerably after the age of 46. Levels of many CVD RFs tend to decrease after the age of 75, while the level of SBP continues to rise, especially in women. Many cases of elevated blood pressure are undiagnosed in Latvia. Majority of HHO visitors have elevated level of TC.

Keywords: cardiovascular disease risk factors.

Literatūra

1. Altman D. G. Practical statistics for medical research. – London: Chapman & Hall, 1997.
2. Andersen K., Castelli W., Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study // JAMA, 1987; 257: 2176–2180.
3. Bahs G. Kardiovaskulāro slimību nelipīdu un lipīdu riska faktoru sastopamība, korelācijas un to ietekme uz dislipidēmijas korekciju ar statīniem. – Rīga: RSU, 2004.
4. Branca F., Nikogosian H., Lobstein T. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response: summary. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2007 // <http://www.euro.who.int/document/e89858.pdf> (sk. 24.05.2011.).
5. Cannon C. P. Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors // Clinical Clearstone, 2007; 8(3): 11–28.
6. Conroy R., Pyörälä K., Fitzgerald A. P., et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur Heart J, 2003; 24: 987–1003.
7. Dawson B., Trapp R. G. Basic & clinical biostatistics. – New York: Lange Medical Books / McGraw-Hill, 2001.
8. Dzērve V. Nacionālā sirds slimību un to riska faktoru šķērsgriezuma pētījuma rezultāti // Pirmpublicējums 14.05.10. Latvijas Kardiologu Biedrības sēdē Rīgā.
9. Echel R. H., York D. A., Rossner S., et al. Prevention conference VII: obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary // Circulation, 2004; 210: 2968–2975.
10. EuroBarometer 2006 // http://ec.europa.eu/health/ph_publication/eurobarometers_en.htm (sk. 06.06.2011.).
11. EuroBarometer 2009 // http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/Tobacco/Documents/eb_253_en.pdf (sk. 06.06.2011.).
12. Ferrara A., Barrett-Connor E., Shan J. Total, LDL, and HDL cholesterol decrease with age in older men and women // Circulation, 1997; 96: 37–43.
13. Franklin S. S., Gustin W., Wong N. D., et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study // Circulation, 1997; 96: 308–315.
14. International Obesity TaskForce 2006 // <http://www.iotf.org/database/documents/GlobalPrevalenceofAdultObesityMay2010.pdf> (sk. 06.06.2011.).
15. JNC7 The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.htm> (sk. 07.06.2011.).
16. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet, 2002; 360(9349): 1903–1913.
17. Lewington S., Whitlock G., et al. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths // Lancet, 2007; 370: 1829–1839.
18. National High Blood Pressure Education Program working group report on primary prevention of hypertension // Arch Intern Med, 1993; 153(2): 186–208.
19. O'Keefe J. H., Carter M. D., Lavie C. J. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: a practical evidence-based approach // Mayo Clin Proc, 2009; 84(8): 741–757.
20. Porier P., Giles T. D., Bray G. A., et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss // Circulation, 2006; 113: 898–918.

21. Prescott E., Hippe M., Schnohr P., et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study // *Br Med J*, 1998; 316: 1043-1047.
22. PVO 2005 // <https://apps.who.int/infobase> (sk. 27.05.2011.).
23. PVO 2008 // http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_prevalence_data_2008.pdf (sk. 06.06.2011.).
24. Schaefer E. J., Lamon-Fava S., Cohn S. D., et al. Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study // *J Lipid Res*, 1994; 35: 779-792.
25. Teibe U. *Bioloģiskā statistika: mācību materiāls*. – Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2007.
26. Tuikkala P., Hartikainen S., Korhonen M. J., et al. Serum total cholesterol levels and all-cause mortality in a home-dwelling elderly population: a six-year follow-up // *Scand J Prim Haelth Care*, 2010; 28(2): 121-127.
27. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking // *Am Heart J*, 1988; 115: 242-249.

***Borrelia burgdorferi* infekcijas pacientu klīniskais raksturojums**

**Līga Mekša³, Māra Zālīte², Lilija Kovaļčuka⁴, Irina Lucenko²,
Sandra Gintere⁵, Baiba Rozentāle^{1,2}, Ludmila Viksna^{1,2},
Ināra Logina³, Angelika Krūmiņa¹**

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra

² Latvijas Infektoloģijas centrs

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Neuroloģijas un neiroķirurģijas katedra

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Klīniskās imunoloģijas un imūnģenētikas laboratorija

⁵ Rīgas Stradiņa universitāte, Ģimenes medicīnas katedra

Kopsavilkums

Latvijas vidē biežāk sastopamās ērcu ierosinātās slimības ir Laimas slimība (laimborelioze), ērcu encefalīts un erlihioze. Ērcu izpētes rezultāti liecina, ka vidēji 25,3% no tām ir inficētas ar borēlijām.

Darba mērķis ir analizēt un raksturot Latvijas Infektoloģijas centra laimboreliozes pacientu klīniskos, epidemioloģiskos, laboratoriskos datus un lietoto terapiju laika periodā no 2007. līdz 2010. gadam.

Materiāls un metodes. Tika analizētas 123 Latvijas Infektoloģijas centrā hospitalizēto pacientu slimības vēstures, kuriem laimborelioze tika verificēta klīniski, epidemioloģiski un dažos gadījumos arī seroloģiski, kā arī to pacientu vēstures, kuri stacionēti ar aizdomām par laimboreliozī. Tika analizēti arī 19 pētījuma protokolam atbilstoši ambulatori pacienti. Iegūtie dati apstrādāti ar programmām *Microsoft Office Excel 2007* un *SPSS statistic 17.0*. Iegūtie rezultāti analizēti un salīdzināti ar pieejamajiem literatūras datiem.

Rezultāti. Vidējais slimnieku vecums – 50,76.gadi, tikai 61 hospitalizētais pacients un 13 no ambulatori ārstētajiem uzrādīja ērces piesūkšanas anamnēzē. Analizējot stacionēto slimnieku klīniskās izpausmes, 74% pacientu bija konstatēta eritēma, bet 26% pacientu bija attīstījies neiroloģisks sindroms – polineuropātija, 7% pacientu – neiīts, meningīts, kā arī kaulu un locītavu sistēmas bojājums. 81% stacionēto pacientu tika veiktas seroloģiskās analīzes ar ELISA testu un diagnoze seroloģiski tika noteikta 37% no pārbaudītajiem. Stacionārā antibakteriālu terapiju saņēma 98% pacientu – 52% saņēma doksiciklīnu, 45% – ceftriaksonu.

Secinājumi. Tikai puse no apsekotajiem pacientiem bija pamanījuši ērces piesūkšanas. Pētījuma laikā tika konstatēts, ka laimboreliozes klīnisko izpausmju biežums Latvijā atšķiras no literatūras datiem: biežāk ir novērojamas migrējošas eritēmas, retāk polineuropātijas, artrīti, kraniālie neiīti, meningīti. Stacionārā pielietotā ārstēšana pacientiem nebija atkarīga no analīžu rezultātiem, bet terapijas kursu noteica klīniskā simptomātika; no antibakteriāliem līdzekļiem visbiežāk tika lietots doksiciklīns un ceftriaksons.

Atslēgvārdi: Laimas slimība, seroloģiskās analīzes, antibakteriāla terapija.

Ievads

Pēdējos gados Latvijas iedzīvotāju populācijai ir pastiprināta interese par aktīvo atpūtu dabā, kas, neapšaubāmi, saistīta ar to, ka cilvēki pavada vairāk laika brīvā dabā, un tas rada augstu risku saslimšanai ar ērcu ierosinātām patoloģijām.

Ērču ierosinātās slimības, kas sastopamas Latvijas vidē ir Laimas slimība (laimborelioze), ērču encefalīts un erlihioze. Latvijā katru gadu reģistrē vairākus simptomus saslimšanas gadījumus. Ērču izpētes rezultāti liecina, ka vidēji 25,3% no tām ir inficētas ar borēlijām.

Laimborelioze (LB) ir multisistēmiska infekcijas slimība, ko izraisa spirohetas *Borrelia burgdorferi*. Slimībai ir raksturīgas 3 stadijas, un tā var skart locītavas, ādu, nervu sistēmu, sirdi. Nozīmīgi, ka slimības hroniskajā stadijā maz slimnieku reaģē uz antibakteriālo terapiju un slimības epizodes bieži atkārtojas. Laimboreliozes reģistrēto gadījumu skaits palielinās, sākot ar maija mēnesi. Janvārī–martā reģistrētie saslimšanas gadījumi saistīti ar vēliņu slimības simptomu parādīšanos laimboreliozes pacientiem ģeneralizētajā 2. vai 3. stadijā [Mandell, 2010; Wormser, 2008; Schwartz, 1990].

Pašlaik jau ir zināmas 12 sugas, kas iekļautas *Borrelia burgdorferi sensu lato* – laimboreliozes izraisītāju – kompleksā. Taču ne visas šīs sugas patogēnas cilvēkam, un tikai 3 no tām (*B. burgdorferi sensu stricto* (1. genotips), *B. garinii* (2. genotips), *B. afzelii* (3. genotips) ir patogēnas cilvēkam. Vēl divu sugu – *B. valaisiana* un *B. bissetii* patogenitāte ir maz pētīta [Oschmann, 1996; Northwest Center for Public Health Practice, 2011; Schwartz, 1990].

Arvien vairāk faktu norāda uz to, ka dažādas borēliju sugas izraisa atšķirīgas LB formas. Amerikas Savienotajās Valstīs, kur izplatīta praktiski tikai *B. burgdorferi sensu stricto*, visbiežāk sastopamā LB klīniskā forma ir artrīts. Eiropas valstīs, kur visbiežāk sastopamas *B. afzelii* un *B. garinii*, slimniekiem biežāk novēro ādas un nervu sistēmas bojājumus (akrodermatīts un neuroborelioze) [Gerald W. Zaidman, 2011, Bartlett, 2004].

Slimība var noritēt gan asimptomātiski, gan ar orgānu multiplu bojājumu, atšķirīgu slimības ilgumu, ko nosaka indivīda imūnā sistēma un imūnģenētiskie faktori.

Pēc Eiropas datiem Latvija atrodas reģionā, kur izplatīta *B. afzelii*, ko arī apstiprināja Biomedicīnas pētījumu un studiju centra ietvaros veiktais pētījums 2004. gadā [Bormane, 2007; Ranka, 2004].

Pirmais LB gadījums Latvijā tika reģistrēts 1986. gadā, un kopš tā laika mūsu valstī katru gadu tiek reģistrēti saslimšanas gadījumi ar izteiktu pieauguma tendenci. Ja laika posmā no 1986. līdz 1990. gadam ik gadu tika reģistrēti vidēji 15 gadījumi gadā, no 1991. līdz 2000. gadam – 240 gadījumi, tad pēdējo 10 gadu laikā (no 2001. līdz 2010. gadam) katru gadu tika reģistrēti vidēji 589 LB gadījumi. Maksimālais gadā reģistrētais LB gadījumu skaits konstatēts 2010. gadā – 829. Jāatzīmē, ka līdz 90. gadu beigām saslimšanas gadījumu skaits ar ērču encefalītu ievērojami pārsniedza saslimšanas gadījumu skaitu ar LB, bet no XXI gadsimta sākuma situācija mainījās. Pēdējo 10 gadu laikā (2001.–2010.) reģistrēto laimboreliozes gadījumu skaits Latvijā vairāk nekā 2 reizes pārsniedz ērču encefalīta gadījumu skaitu (attiecīgi 5889 un 2561 gadījumi).

Pēc statistikas datiem, salīdzinot ar Lielbritāniju, Latvijā ir liels laimboreliozes slimnieku skaits. Lielbritānijā katru gadu 1000–2000 cilvēku saslimst ar šo slimību [Greenfield, 2004; Li Borreliosis Unit, 2011], bet iedzīvotāju skaits šajā valstī ir 61 634 599 (2009. gada statistikas dati). Laimborelioze pēdējos gados ieņem pirmo vietu starp dabas perēkļu infekcijām Latvijā [Mazjānis, 2006].

Laimas slimības diagnozi pamato ar raksturīgu klīnisko ainu, epidemioloģisko anamnēzi un seroloģisko izmeklēšanu. Ar *B. burgdorferi* inficēta cilvēka organismā specifiskās IgM antivielas sāk veidoties ne agrāk kā trešajā nedēļā pēc klīnisko simptomu parādīšanās. Antivielas veidojas galvenokārt pret diviem proteīniem – borēliju virsmas C proteīnu (OspC) un flagelīnu. Sākotnēji arī IgG klases antivielas veidojas pret OspC un flagelīnu. Turpmāk IgG antivielas veidojas arī pret citiem borēliju proteīniem. Pozitīva un apšaubāma seroloģiska rezultāta gadījumā jāveic apstiprinošais imūnblota (*Western blot*) tests [Mandell, 2010; Burrascano, 2008; Tugwell, 1997].

Diemžēl iespējamas gan kļūdaini pozitīvas, gan kļūdaini negatīvas atbildes (sifiliss, sistēmas sarkanā vilkēde, infekciozā mononukleoze, reimatoīdais artrīts u. c. gadījumi) [Tugwell, 1997; Beers, 2006; Бондаренко, 2007; Шувалова, 2001]. Tāpēc nav pieļaujama diagnozes balstīšana tikai uz pozitīviem seroloģiskajiem izmeklējumiem un atkārtotu terapijas kursu indikācijas jānosaka, ņemot vērā klīniskās izpausmes, lai izvairītos no ilgstošas nevajadzīgas plaša spektra antibakteriālo medikamentu ordinēšanas [Mazjānis, 2006; Rozentāle, 2008].

Darba mērķis

Analizēt un raksturot Latvijas Infektoloģijas centra laimboreliozes pacientu klīniskos, epidemioloģiskos, laboratoriskos datus un lietoto terapiju laika periodā no 2007. līdz 2010. gadam.

Materiāls un metodes

Tika analizētas 123 Latvijas Infektoloģijas centrā hospitalizēto pacientu slimības vēstures, kuriem laimborelioze tika verificēta klīniski, epidemioloģiski un dažos gadījumos arī seroloģiski, kā arī to pacientu vēstures, kuri stacionēti ar aizdomām par laimboreliozī (2007. gadā – 41 pacients, 2008. gadā – 18 pacienti, 2009. gadā – 21 pacients, 2010. gadā – 43 pacienti). Tika analizēti arī 19 pētījuma protokolam atbilstoši ambulatori pacienti, izņemot grūtnieces.

Iegūtie dati tika apstrādāti ar programmām *Microsoft Office Excel 2007* un *SPSS statistic 17.0*. Tika analizēti iegūtie rezultāti, kā arī salīdzināti ar pieejamajiem literatūras datiem.

Rezultāti

Pacientu raksturojums. Apsekoto LB pacientu absolūtais vairākums – 75% (107 no 142) bija sievietes. Vidējais slimnieku vecums – 50,7 gadi, lielākā daļa pacientu bija vecuma grupā no 35 līdz 60 gadiem (60 pacienti jeb 48,7%). Analizējot pacientu nodarbinātību, tika konstatēts, ka 29% (36 / 142) bija pensionāri, 44% (54 / 142) – strādājošie, 20% (28 / 142) – nestrādājošie.

Epidemioloģiskie dati par ērces piesūkšanos. 61 hospitalizētais pacients un 13 no ambulatori ārstētajiem (52% no visiem) uzrādīja ērces piesūkšanos anamnēzē.

Pārējie nebija pamanījuši ērces piesūkšanos, bet bija uzturējušies brīvā dabā atbilstošā laika periodā pirms saslimšanas. Visbiežākā ērces piesūkšanās vieta bija apakšējā (35%) vai augšējā ekstremitāte (33%), arī vēdera apvidus (15%), kas atbilst faktam, ka ērces parasti uzturas augstumā, kas nepārsniedz aptuveni 1 metru.

Diagnozes noteikšana un papildu anamnēzes dati. Vairums pacientu – 90 (75%) – tika nosūtīti uz stacionāru jau ar diagnozi laimborelioze; šī diagnoze kā iespējamā slimība tika minēta 11 pacientiem (9%). Savukārt 22 (16%) pacienti tika nosūtīti ar citu diagnozi – ērcu encefalīts, urīnceļu infekcija, sepse, hipersensitīvs vaskulīts, enterovīrusu infekcija, pneimonija, neskaidras etioloģijas drudzis. 106 stacionētajiem pacientiem (87,%) laiks līdz diagnozes noteikšanai nepārsniedza 5 dienas. Visiem ambulatorajiem pētījuma pacientiem diagnoze tika uzstādīta pirmās vizītes laikā. Slimnieku ārstēšanās laiks stacionārā vairumam pacientiem bija līdz 14 dienām (89 pacienti).

67 pacientiem (54%) no visiem hospitalizētajiem bija fiksētas citas blakus diagnozes. Biežākās no tām: kaulu un locītavu slimības – 35 pacientiem (28%) un sirds un asinsvadu sistēmas slimības – 24 (20%).

Laimboreliozes slimnieku sūdzības un klīniskās formas. Galvenās stacionārā ārstēto pacientu sūdzības bija: galvassāpes, vispārējs vājums, sāpes locītavās, paaugstināta temperatūra un izmaiņas ādā (eritēma), retāk uzrādīta slikta dūša, tirpšanas sajūta locekļos, pietūkums locītavu apvidū. Ambulatorie pacienti 95% gadījumu pie ārsta vērsušies ar sūdzībām par izmaiņām ādā – *erythema migrans*.

Analizējot atsevišķi stacionēto slimnieku klīniskās izpausmes, 91 pacientam (74%) bija konstatēta eritēma, bet 32 pacientiem (26%) bija attīstījies neiroloģisks sindroms – polineuropātija, 7% pacientu – neirīts, meningīts, kā arī kaulu un locītavu sistēmas bojājums.

Analizējot galīgo klīnisko diagnozi stacionāra pacientiem, vairāk nekā pusei pacientu bija laimboreliozes I stadija (65 pacienti, 53%). Ambulatorajiem pacientiem lokālo agrīno stadiju tikai ar ādas izmaiņām (eritēmu) konstatēja 89% gadījumu. LB II jeb agrīnā diseminētā stadija diagnosticēta 47 hospitalizētiem pacientiem (38%) un tikai 2 ambulatori ārstētiem. Laimboreliozes III jeb vēlinā stadija bija apstiprināta 11 pacientiem (9%), kuriem konstatēts hronisks artrīts un hroniska polineuropātija.

Laboratorisko izmeklējumu raksturojums. IgM klases *Borrelia burgdorferi* antivielas (ar ELISA metodi) noteiktas 81 stacionētajam pacientam (66%), un 37% no pārbaudītajiem tās bija pozitīvas,

26% - negatīvas, 3% - apšaubāmas. IgG *Borrelia burgdorferi* antivielas ar ELISA testu tika meklētas kopumā 84 stacionētajiem pacientiem (68%) un 26% pacientu tika uzrādīts pozitīvs rezultāts, bet 37% - negatīvs.

Westernblot metodi, nosakot *Borrelia burgdorferi* IgM, lietoja 56 (45%) stacionārā ārstētajiem pacientiem: 27% tās bija pozitīvas, 11% - negatīvas IgM, bet 7% - apšaubāmas. IgG ar *Westernblot* metodi noteica 57 (46%) pacientiem. Rezultātā no visām atbildēm 27% bija pozitīvas, 12% - negatīvas, bet 7% - apšaubāmas pozitīvas antivielas.

Citu laboratorisko izmeklējumu analīze uzrādīja atsevišķu nespecifisku rādītāju izmaiņas: 44 / 107 pacientiem (41%) konstatēts paaugstināts C-reaktīvā olbaltuma līmenis, 20% (23 / 107) leikocitoze, leikopēnija (5 / 107) un anēmija (10 / 107).

Laimboreliozes pacientu terapija. 54 pacienti (44%) jau pirmshospitālajā periodā bija lietojuši antibakteriālos medikamentus. Visbiežāk lietotais antibakteriālais preparāts - doksiciklīns. Otra biežāk izmantotā medikamentu grupa - pretiekaisuma līdzekļi - 34 (28%) pacienti.

Stacionārajā periodā antibakteriālo terapiju saņēma 120 (98%) pacienti: 64 (52%) - doksiciklīna kursu, 55 (45%) - ceftriaksonu; hinolonu grupas preparātus - 6 un penicilīnu - 4 pacienti. Parenterālās dezintoksikācijas pasākumi tika veikti 19 pacientiem (15%).

Analizējot antibakteriālo preparātu lietojuma ilgumu, doksiciklīnu 21 dienas ārstēšanas kursā saņēma 39 pacienti no 64 (61%), bet 14 dienu ārstēšanās kursā - 9 pacienti. Ambulatori 20 dienu doksiciklīna kurss tika nozīmēts 14 pacientiem (73%), 30 dienu ārstēšanās kurss - 3 pacientiem (16%). Savukārt 15 pacienti (27%) stacionārā lietoja ceftriaksonu 14 dienu, 22 pacienti (40%) - 21 dienas ārstēšanas kursā.

Diskusija

Joprojām savlaicīga laimboreliozes diagnoze sagādā problēmas, tāpēc ka pacienti par vēlu vēršas pie ārsta un nepietiekoši uzmanīgi tiek novērtēta ērces piesūkšanās un izsargāšanās no tā. Problēmas ārstam visbiežāk sagādā tas, ka ērcu encefalīts un Laimas slimība tiek pārnestas ar ērces kodumu, un, ja pacients nav fiksējis faktu par ērcu kodumu, tad diferenciāldiagnostiski nevar izslēgt neskaidras etioloģijas drudzis, vīrusu un bakteriālas dabas infekcijas un citas patoloģijas.

Vēl jāmin tas, ka pacientiem ne vienmēr attīstās klasiskā laimboreliozes aina: migrējošā eritēma (sākotnējā stadijā), kardioloģiski, neiroloģiski simptomi vai problēmas ar locītavām (vēlinajās stadijās). Balstīties uz vispārējo simptomātiku arī nedrīkst, jo tā daudzām slimībām ir līdzīga un nav specifiska [Karelis, 2006; Karelis, 2005; Mazjānis, 2009].

Salīdzinājumā ar Eiropas datiem, Latvijā laimboreliozes pacientiem aktuālas ir sirds un asinsvadu sistēmas komplikācijas, t. i., 1% kardiomiopātiju, kas ir līdzīgi kā citās Eiropas valstīs [Mandell, 2010; Oschmann, 1996; Fauci, 2008].

Laimas slimība nerada būtiskas izmaiņas asinīs, kas it īpaši attiecināms uz leikocitāro formulu, kuras komponenti norāda uz iekaisuma vai infekcijas klātbūtni organismā.

Nozīmētā ārstēšana stacionārā atkarīga no klīniskām formām un tās esamības vispār. Loģiski, ka pozitīva seroloģiskā atrade nav noteicošais faktors laimboreliozes pacientu ārstēšanā un prognozē [Kind, 2003; Ljostad, 2008; Halperin, 2007].

Salīdzinājumā ar Eiropas un Amerikas pētījumu datiem, Latvijas apstākļos Infektoloģijas centrā ārstēto borēliju artrīti ir samērā reta parādība - 7%, Eiropā - 10%, bet ASV - 60%.

Biežākās pacientu subjektīvās sūdzības slimības sākumā: galvassāpes, sāpes locītavās, drudzis un vispārējs vājums, kas rada zināmas diferenciāldiagnostikas grūtības praksē.

Analizējot pacientu klīniskās formas un blakus saslimšanas, pastāv zināmas diagnostiskās grūtības, jo daudzos gadījumos indivīdi nesaista savas jau pastāvošās slimības izpausmes ar ērces kodumu un laimboreliozī kā slimību.

Laimboreliozes visbiežāk lietotā ārstēšana stacionārā ir antibakteriālie līdzekļi. Medikamentu lietošanas ilgums tiek nozīmēts, balstoties uz vadlīnijām, kas atzītas Latvijā, kā arī ASV un Eiropā. Ārstēšanas rezultāti visos gadījumos ir ar pozitīvu dinamiku, un bieži vērojama pilnīga klīnisko simptomu novēršana un pacientu izveseļošanās.

Eiropā pēc sastopamības biežuma tiek izdalītas šādas LB komplikācijas – hronisks locītavu iekaisums (Laimas slimības artrīts, visbiežāk ceļu locītavās), neiroloģiski simptomi, kā *n. facialis* parēze vai neiropātija, kognitīvi deficīti, piemēram, novājināta atmiņa un sirds ritma traucējumi, kas tiek aprakstīti aptuveni 8% gadījumu [Wormser, 2006; Cox, 1991; Puius, 2008]. Pārejoši sirds traucējumi – atrioventrikulārs bloks, mioperikardīts, intraventrikulāras vadīšanas traucējumi u. c. – var parādīties līdz pat trešdaļai Laimas slimības pacientu, taču pilnīgu izveseļošanas sasniegts līdz 90% pacientu [Cox, 1991; Pinto, 2002].

Laimborelioze bieži klīniski manifestējas kā lokalizēta ādas infekcija (migrējoša eritēma), kam seko multiplas spirohetu reakcijas ādā un citos orgānos, piemēram, sirdī, locītavās un nervu sistēmā [Lelovas, 2008; Clark, 2004]. Biežākās subjektīvās sūdzības slimības sākumā mūsu pētījuma pacientiem ir galvassāpes, sāpes locītavās, drudzis un vājums, kas pēc literatūras datiem atbilst vispārīgiem sistēmiskiem simptomiem, kas raksturīgi sasilšanas pirmajai stadijai [Lelovas, 2008].

Laimboreliozī diagnosticē, analizējot migrējošās eritēmas ādas biopsijas materiālu, ko novēro 70–80% pacientu un identificējot seroloģiski – 40–50% pacientu [Aguero-Rosenfeld, 2005]. Mūsu pētījumā seroloģiskie izmeklējumi tika veikti aptuveni 50% pacientu, no tiem pozitīva atbilde bija pusei slimnieku, kas nebija noteicošais faktors antibakteriālās terapijas izvēlei, un, izmantojot arī molekulāri diagnostiskās metodes (PĶR) tehniku izsaucēja DNS diagnosticēšanai, iespējamas gan kļūdaini pozitīvas, gan arī kļūdaini negatīvas atbildes citu esošu blakus slimību dēļ (reimatoīdais artrīts, sistēmas sarkanā vilkēde) [Lelovas, 2008; Engstrom, 2005]. Mūsdienās pasaulē arvien biežāk tiek lietota polimerāzes ķēdes reakcija LB diagnozes apstiprināšanai, kas izceļas ar augstas pakāpes sensitivitāti un specifitāti [Engstrom, 2005].

Visbiežāk slimo vecuma grupā no 35 līdz 60 gadiem. Zinātniskajā literatūrā ir pieejami dati, ka ASV lielākā daļa saslimušo (38%) ir vecumā no 25 līdz 44 gadiem, kā arī dati, ka biežāk slimo pacienti, kuri pavada vairāk laika brīvā dabā – cilvēki vecumā no 5 līdz 14 gadiem un vecāki par 40 gadiem [Gray, 1991; Stull, 2006]. Literatūrā maz tiek aprakstīta starpība starp vīriešu un sieviešu dzimumu, kā arī etnisko piederību. Ar laimboreliozī no 2007. līdz 2009. gadam biežāk slimoja sievietes (66%); incidences biežuma rādītājs uz 100 000 personādu sieviešu vidū ir 33,3, vīriešu vidū – 19,8. Sievietes slimoja vidēji 1,7 reizes biežāk nekā vīrieši, statistiski ticamas atšķirības pēc dzimuma konstatētas Latvijā kopumā, Kurzemes, Rīgas un Zemgales teritorijās ($p < 0,05$).

Pēc literatūras datiem, aptuveni trešdaļai laimboreliozes pacientu ir novirzes imūnsistēmas darbībā, arī ģenētisko faktoru loma slimības patoģenēzē vēl pilnībā nav izpētīta, tādēļ, lai spriestu par LB norises slēptajiem mehānismiem un rekonvalescences gaitu prognozes aspektā, nepieciešams detalizēti analizēt un izvērtēt limfocītu subpopulāciju, apoptozes marķieru, citokīnu (IL-2 un IL-6), kā arī HLA II klases gēnu alēļu un ģenētiskā polimorfisma izmeklējumus, kas ietverti projekta nākotnes darba uzdevumos.

Secinājumi

1. Tikai puse no apsekotajiem pacientiem bija pamanījuši ērces piesūkšanos, tomēr arī pārējie uzrādīja iespējamus apstiprinošus epidemioloģiskus datus – atrašanos brīvā dabā.
2. Izvērtējot perifēro asins ainu un tās rādītājus, nav konstatētas būtiskas izmaiņas laimboreliozes gadījumā, kas rada zināmas diferenciālās diagnostikas grūtības.
3. Pusei no pētījuma pacientiem tika veikti seroloģiskie izmeklējumi: pozitīva un negatīva atrade bija līdzīgās daļās. Secinām, ka stacionārā lietotā ārstēšana pacientiem nebija atkarīga no analīžu rezultātiem, bet terapijas kursu noteica klīniskā simptomātika.
4. Pētījuma laikā tika konstatēts, ka laimboreliozes klīnisko izpausmju biežums atšķiras no literatūras datiem: biežāk ir novērojamas migrējošās eritēmas, retāk polineuropātijas, artrīti, kraniālie neirīti, meningīti.
5. Pirmshospitalizācijas periodā antibakteriālo terapiju lietoja 44% gadījumu. Stacionārā no antibakteriāliem līdzekļiem visbiežāk tika lietots doksiciklīns un ceftriaksons. Doksiciklīnu visbiežāk nozīmēja 21 (61% pacientu), bet ceftriaksonu 14 (27% pacientu) vai 21 (40% pacientu) dienas ārstēšanas kursā.



Clinical and Epidemiological Characteristics of Patients Infected with *Borrelia burgdorferi*

Abstract

Introduction. The most common diseases caused by ticks in Latvia are Lyme disease, tick-borne encephalitis and ehrlichiosis. There are several hundred cases of tick-borne diseases reported in Latvia per year. Results of the research on ticks show that an average of 25.3% of the ticks are infected with borrelia.

Lyme borreliosis (LB) is a multisystemic infectious disease caused by spirochete *Borrelia burgdorferi*.

According to European statistics, Latvia is located in the region where *B. afzelli* is widespread, as confirmed also by the study carried out in 2004 at the Biomedicine Research and Study Center [Bormane, 2007; Ranka, 2004].

The first case of LB in Latvia was reported in 1986, and since then the incidence of registered cases in our country has tended to increase every year. If there was an average of 15 reported cases per year during the period from 1986 to 1990, 240 reported cases annually during the period from 1991 to 2000, then during the last 10 years (2001–2010) there have been on average 589 reported LB cases per year. The highest number of LB cases per year (829) was registered in 2010.

According to statistics, in comparison with the United Kingdom where the population of the country is 61 634 599 (data for 2009), there are 1000–2000 reported cases of Lyme borreliosis per year [Greenfield, 2004; Lyme Borreliosis Unit, 2011], the annual number of LB cases in Latvia is high.

In recent years Lyme borreliosis has held the first position in Latvia among vector-borne infections [Mazjānis, 2006].

Unfortunately there are both false-positive and false-negative serologic responses possible (syphilis, systemic lupus erythematosus, infectious mononucleosis, rheumatoid arthritis, etc. cases) [Tugwell, 1997; Beers, 2006; Бондаренко, 2007; Шувалова, 2001].

Therefore it is unacceptable to base the diagnosis only on positive serological investigations, but indications of repeat treatment should be determined clinically to avoid prescription of needless broad-spectrum antibacterial medications for long-term use [Mazjānis, 2006; Rozentāle, 2008].

The aim of the study. To analyze and describe clinical, epidemiological and laboratory data of patients with diagnosis of Lyme borreliosis and to evaluate the results of the therapy for the period of 2007–2010.

Material and methods. The medical records of patients with Lyme borreliosis hospitalized in the Infectology Center of Latvia (41 patients hospitalized in 2007, 18 patients – in 2008, 21 patients – in 2009 and 43 patients – in 2010) and outpatient records of 6 LB patients from 2009 and 13 LB patients from 2010 were analyzed.

The obtained data was processed using computer programs *Microsoft Office Excel 2007* and *SPSS statistic 17.0* and the analysis of the results was performed. The obtained results were compared with the data available in the scientific literature.

Results. According to the analysis of the epidemiological data, only half of the patients have noticed a tick bite, the rest only gave the information that they have been out in the forest or elsewhere outdoors.

Serological investigations of half of the examined patients were performed and equal proportion of positive and negative responses was reported.

It was observed during the study that the incidence of clinical manifestations of LB differed from the data obtained abroad and mentioned in the literature: erythema migrans was observed most frequently, polyneuropathy, arthritis, cranial neuritis and meningitis – less frequently.

Doxycycline and ceftriaxone were most frequently used antibacterial drugs for inpatient treatment, doxycycline was prescribed in 100% of outpatient treatment cases.

Conclusions

1. Only half of the patients have noticed a tick bite, though the others confirmed potential epidemiological information that they have spent time outdoors – in the nature.
2. The assessment of the peripheral blood count and evaluation of its parameters confirmed only a few insignificant changes in case of LB. This causes difficulties in differential diagnostics.
3. The serological investigations of half of the patients were performed and equal proportion of positive and negative responses was reported. The applied inpatient treatment of patients did not depend upon the results of the analyses, but it was determined by clinical symptoms.
4. It was observed during the study that the incidence of clinical manifestations of Lyme borreliosis differed from the data mentioned in the scientific literature: erythema migrans was observed most frequently, polyneuropathy, arthritis, cranial neuritis and meningitis – less frequently.
5. During the pre-hospitalization period the antibacterial therapy was applied in 44% of cases. Doxycycline and ceftriaxone were most frequently used antibacterial drugs for inpatient treatment. Doxycycline was prescribed mostly for 21-day course of treatment (61% of patients), but ceftriaxone – for 14- (27% of patients) and 21-day (40% of patients) course of treatment.

Keywords: Lyme disease, serological investigations, antibacterial therapy.

Literatūra

1. Aguero-Rosenfeld M. E., Wang G., Schwartz I., Wormser G. P. Diagnosis of Lyme Borreliosis: clinical microbiology reviews. – New York: Medical College, 2005. – Pp. 484–509.
2. Barlett J. Infectious diseases, June 15 // <http://www.medscape.com/viewarticle/479110> (sk. 25.05.2011.).
3. Beers H. M., Berkow R. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. – 18th ed. – Merck Publishing Group, 2006. – Pp. 1478–1481.
4. Bormane A. *Ixodes ricinus* L. un *Ixodes persulcatus* izplatība, to pārnēsāto infekcijas slimību nozīme un molekulārā epidemioloģija Latvijā / Promocijas darbs. – Rīga: LU, 2007. (Ar darbu var iepazīties LU bibliotēkā, Kalpaka bulv. 4).
5. Burrascano J. J. Advanced topics in Lyme disease. – 16th ed // <http://www.lymediseaseresource.com/BurrGuide2008.pdf> (sk. 10.06.2011.).
6. Clark K. Borrelia species in host-seeking ticks and small mammals in Northern Florida // Journal of Clinical Microbiology, 2004; 42(11): 5076–5086.
7. Cox J., Krajden M. Cardiovascular manifestations of Lyme disease // Am Heart Journal, 1991; 122: 1449.
8. Engstrom S. M., Shoop E., Johnson R. C. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease // Journal of Clinical Microbiology, 2005; 33(2): 419–427.
9. Fauci S. A., Braunwald E., Kasper D. L., et al. Harrison's principles of internal medicine. – 17th ed. – New York: McGraw-Hill Medical, 2008. – Pp. 1055–1059.
10. Gray J. S. The development and seasonal activity of the tick *Ixodes ricinus*: a vector of Lyme borreliosis // Rev Med Entomol, 1991; 79: 323–333.
11. Greenfield M. Ticks on the move 2004 // <http://www.wadhurst.demon.co.uk/lyme/lyme2.htm> (sk. 25.05.2011.).
12. Halperin J. J., Shapiro E. D., Logigian E., et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology, Jul 3 2007; 69(1): 91–102.
13. Karelis G., Godļevska M., Logina I., Millers A. Laimas slimība neiroloģiskajā praksē // Latvijas Ārsts, 2005; 7/8: 17–22.
14. Karelis G., Logina I., Donaghy M., u. c. Ērču encefalīta un Laima boreliozes manifestācijas klīniskās izpausmes / Zinātniskie raksti. – Rīga: RSU, 2006. – 32.–36. lpp.
15. Kind A., Schned E., Anderson F. Lyme disease guidelines for Minnesota Clinicians: epidemiology, microbiology, diagnosis, treatment and prevention 2003 // <http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/dtopics/tickborne/guidline.html> (sk. 10.06.2011.).
16. Lelovas P. Cardiac implications of Lyme disease, diagnosis and therapeutic approach // International Journal of Cardiology, 2008; 129: 15–21.
17. Ljostad U., Skogvoll E., Eikeland R., et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial // Lancet Neurology, Aug 2008; 7(8): 690–695.

18. Lyme Borreliosis Unit. Epidemiology of Lyme borreliosis in the UK 2011 // <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/LymeDisease/EpidemiologicalData/lymLymeepidemiology/> (sk. 02.06.2011.).
19. Lyme Borreliosis Unit. Lyme borreliosis in England and Wales: 2009 // <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/LymeDisease/EpidemiologicalData/lym010LymeborreliosisData/> (sk. 02.06.2011.).
20. Mandell G., Douglas E., Bennett D. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases - 7th ed. - Vol. 2. - Philadelphia: Elsevier, 2010. - Pp. 3071-3081.
21. Mazjānis I., Tirāns E. Infekcijas slimību rokasgrāmata. - Autorizdevums, 2006, 257.-260. lpp.
22. Mazjānis I., Tirāns E., Sīmanis R. Laimas slimība // Doctus, 2009; 6: 26.-29.
23. Northwest Center for Public Health Practice 2011/ Lyme Disease // <http://www.nwcphp.org/docs/lyme> (sk. 20.06.2011.).
24. Oschmann P., Kraiczy P., Halperin J., Brade V. (Eds.). Lyme Borreliosis and Tick-Borne Encephalitis // UKI-MED,1996: 471-481.
25. Pinto D. S. Cardiac manifestations of Lyme disease // Medical Clinic of North America, 2002 Mar; 86(2): 285-296.
26. Puius Y. A., Kalish R. A. Lyme arthritis: pathogenesis, clinical presentation, and management // Infectious Diseases Clin North Am, 2008; 22: 289.
27. Ranka R. Borrelia Burgdorferi sensu lato molekulārbioloģiskais raksturojums 2004 Latvijā // www3.acadlib.lv/greydoc/Rankas_disertacija/Ranka_lat.doc (sk. 25.05.2011.).
28. Rozentāle B., Vingre I., Brodūža A., u. c. Laimborelioze jeb Laimas slimība // Latvijas Ārsti, 2008; 11: 12-19.
29. Stull J., Donovan D., Gagnon B. Disease control and health statistics. Lyme disease bulletin 2006 // http://www.wildlife.state.nh.us/Wildlife/Wildlife_PDFs/Lyme_Disease_bulletin2006.pdf
30. Tugwell P. Laboratory evolution in the diagnosis of Lyme disease // Ann Intern Med, 1997; 127(12): 1109-1123.
31. Wormser G. P., Dattwyler R. J., Shapiro E. D., et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis // Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America, 2006; 43: 1089.
32. Zaidman G. W. Ophthalmic aspects of Lyme disease // <http://emedicine.medscape.com/article/1202521-treatment> (sk. 20.05.2011.).
33. Бондаренко А., Тарловская Е., Тихомолова Е. Lyme disease // Epidemiology and Infectious Diseases, 2007; 4: 37-38.

Koronāro artēriju bifurkāciju salīdzinošs novērtējums ar intravaskulārās ultraskaņas metodi pēc divu stentu implantācijas dažādās tehnikās

*Sanda Jēgere^{1,2}, Inga Narbute^{1,2}, Indulis Kumsārs¹,
Dace Sondore¹, Andis Dombrovskis¹, Gustavs Latkovskis^{1,2,3},
Kārlis Trušinskis¹, Aļona Grāve¹, Guntra Kučika¹,
Andrejs Ērglis^{1,2,3,4}*

¹ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Kardioloģijas centrs

² Latvijas Universitāte, Kardioloģijas zinātniskais institūts

³ Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte, Internās medicīnas katedra

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte

Kopsavilkums

Izvēles metode bifurkāciju bojājumu ārstēšanā ir viena stenta implantācija, taču reizēm nepieciešama arī divu stentu implantācija.

Darba mērķis. Mūsu mērķis bija salīdzināt intravaskulārās ultraskaņas (IVUS) parametrus bifurkāciju bojājumos, kuros implantēti divi stenti *Crush* vai *Culotte* tehnikā: 45 pacientiem pēc *Crush* tehnikas un 41 pacientam pēc *Culotte* tehnikas.

Materiāls un metodes. 8 mēnešu angiogrāfiskās apsekošanas laikā izdarīja intravaskulāras ultraskaņas izmeklējumus bifurkāciju galvenajā zarā un sānu zarā. IVUS parametri tika analizēti galvenajā zarā proksimāli, distāli un tā dalīšanās vietā, sānu zarā – distāli un tā atiešanas vietā no galvenā zara, kā arī pašā bifurkācijas segmentā (3 mm no bifurkācijas dalīšanās vietas).

Rezultāti. IVUS mērījumi abu zaru proksimālajos un distālajos segmentos starp abām grupām būtiski neatšķīrās. Īstajā bifurkācijas segmentā minimālais lūmena laukums ($6,4 \pm 2,0 \text{ mm}^2$ un $5,6 \pm 1,5 \text{ mm}^2$, $p = 0,042$) bija lielāks *Crush* grupā salīdzinājumā ar *Culotte* grupu. Arī galvenā zara dalīšanās vietā tas bija lielāks *Crush* grupā ($6,7 \pm 2,0 \text{ mm}^2$ un $5,8 \pm 1,5 \text{ mm}^2$, $p = 0,042$), kamēr neointīmas hiperplāzija bija izteiktāka *Culotte* grupā (0 mm^2 vs. $0,3 \pm 0,9 \text{ mm}^2$, $p = 0,033$). Vismazākais stenta laukums visā bifurkācijas bojājumā lokalizējās sānu zara ostijā 26 (57,8%) gadījumos pēc *Crush* un 24 (58,5%) gadījumos pēc *Culotte* tehnikas, $p = 0,943$. Sānu zara ostijā abās grupās tas bija līdzīgs ($4,7 \pm 1,7 \text{ mm}^2$ un $4,9 \pm 1,8 \text{ mm}^2$, $p = 0,579$). Nepilnīgu stenta apozīciju novēroja 44% pacientu pēc *Crush* un 34% pēc *Culotte* tehnikas ($p = 0,323$).

Secinājumi. Galvenā zara bifurkācijas segmentā un tā dalīšanās vietā mazāks lūmena laukums un izteiktāka neointīmas hiperplāzija bija novērojama koronāros bojājumos, kur divu stentu implantācija tika izdarīta *Culotte* tehnikā.

Atslēgvārdi: perkutāna koronāra intervence, bifurkācijas, intravaskulārā ultraskaņa.

levads

Koronāro artēriju bifurkāciju bojājumu invazīvai ārstēšanai ir augsts restenozes attīstības risks pēc parasta metāla stenta implantācijas [Al Suwaidi, 2001; Gobeil, 2002; Yamashita, 2000]. Pirmās paaudzes zālēm (galvenokārt *sirolimus*) pildītu stentu ieviešana klīniskajā praksē ir ievērojami samazinājusi restenozes biežumu, taču tas joprojām ir augstāks nekā nekoronāros bojājumos [Colombo, 2004; Steigen, 2006; Thuesen, 2006]. Otrās paaudzes ar zālēm (piemēram, *everolimus*) pildīto stentu klīniskā efektivitāte bifurkāciju bojājumos nav pārliecinoši pārāka [Burzotta, 2011].

Koronāro artēriju bifurkācijās no artērijas galvenā zara atiet sānu zars. Leņķis starp abiem zariem, to izmēri, aterosklerotiskā procesa izplatības pakāpe tajos izraisa plašas anatomiskas un funkcionālas variācijas. Tas nosaka lielu daudzveidību ārstēšanas stratēģijas izvēlē.

Ziemeļvalstu–Baltijas bifurkāciju pētījumā un citos pierādīts, ka stenta implantācija artērijas galvenajā zarā (viena stenta jeb vienkārša stratēģija) ir tikpat efektīva kā divu stentu implantācija galvenajā un sānu zarā (divu stentu jeb kompleksa stratēģija) [Colombo, 2009; Ferenc, 2008; Steigen, 2006] vai pat pārāka [Hildick-Smith, 2010]. Lai gan vadlīnijas kā izvēles ārstēšanas metodi definē viena stenta stratēģiju, reizēm ir jāizšķiras par divu stentu implantācijas stratēģiju, ko var izdarīt dažādās tehnikās [Crush, Culotte, TAP, T u. c.]. Tāpēc joprojām tiek spriests par optimālāko ārstēšanas stratēģiju un meklēti pacientu atlasē kritēriji, izšķiroties par kādu konkrētu ārstēšanas metodi.

Šim mērķim īpaši svarīgs ir koronāro artēriju bojājumu precīzs vizuāls un funkcionāls novērtējums. Koronārās angiogrāfijas laikā lūmena vizualizāciju var apgrūtināt zaru savstarpēja pārklāšanās. Intravaskulārā ultraskaņa (IVUS) koronārās angiogrāfijas laikā sniedz detalizētu informāciju par lūmena ģeometriju visa bojājumu garumā [Badak, 2003; Furukawa, 2005; Hahn, 2008; van der Waal, 2009]. Bifurkāciju bojājumos visbiežāk restenoze lokalizējas sānu zara atiešanas vietā no galvenā zara jeb ostijā [Takebayashi, 2003]. IVUS pētījumos ir noskaidrots, ka restenozes attīstību ietekmē stenta dimensijas [de Feyter, 1999; Fujii, 2005; Hong, 2006; Sonoda, 2004].

Darba mērķis

Mūsu pētījuma mērķis bija salīdzināt intravaskulārās ultraskaņas parametrus pēc ar zālēm pildītu stentu implantācijas bifurkāciju bojājumu galvenajā un sānu zarā *Crush* vai *Culotte* tehnikā.

Materiāls un metodes

Kopš 2004. gada Latvijas Kardioloģijas centrā uzsākts koronāro artēriju bifurkāciju bojājumu invazīvās ārstēšanas reģistrs, kurā šobrīd iekļauti 550 pacienti. Mūsu pētījumā no reģistra atlasījām pacientus, kuriem angiogrāfiski pierādītos *de novo* bifurkāciju bojājumos (galvenā zara diametrs $\geq 3,0$ mm un sānu zara diametrs $\geq 2,5$ mm) veikta divu stentu implantācija *Crush* vai *Culotte* tehnikā un 8 mēnešu angiogrāfiskās apsekošanas laikā veikta intravaskulārās ultraskaņas izmeklēšana.

Stentu implantācijas tehnikas. Bifurkāciju ārstēšana *Crush* tehnikā:

- 1) galveno zaru un sānu zaru šķērso ar vadītājstīgām;
- 2) pēc operatora izvēles var izdarīt predilatāciju galvenajā zarā un / vai sānu zarā;
- 3) sānu zarā implantē stentu, kura proksimālais gals atrodas galvenajā zarā, kurā, savukārt, atrodas neuzpūsts stents vai balons;
- 4) no sānu zara izņem vadītājstīgu un stenta sistēmas balonu;
- 5) sānu zara stenta daļu, kas atrodas galvenajā zarā, piespiež (*crush*) ar galvenā zara stentu vai balonu (ar tam sekojošu stenta implantāciju galvenajā zarā);
- 6) sānu zara šķērsošana ar vadītājstīgu caur galvenā zara stentu;
- 7) beigu postdilatācija vienlaicīgi abos zaros (*final kissing*).

Bifurkāciju ārstēšana *Culotte* tehnikā:

- 1) galveno zaru un sānu zaru šķērso ar vadītājstīgām;
- 2) pēc operatora izvēles var izdarīt predilatāciju galvenajā zarā un / vai sānu zarā;

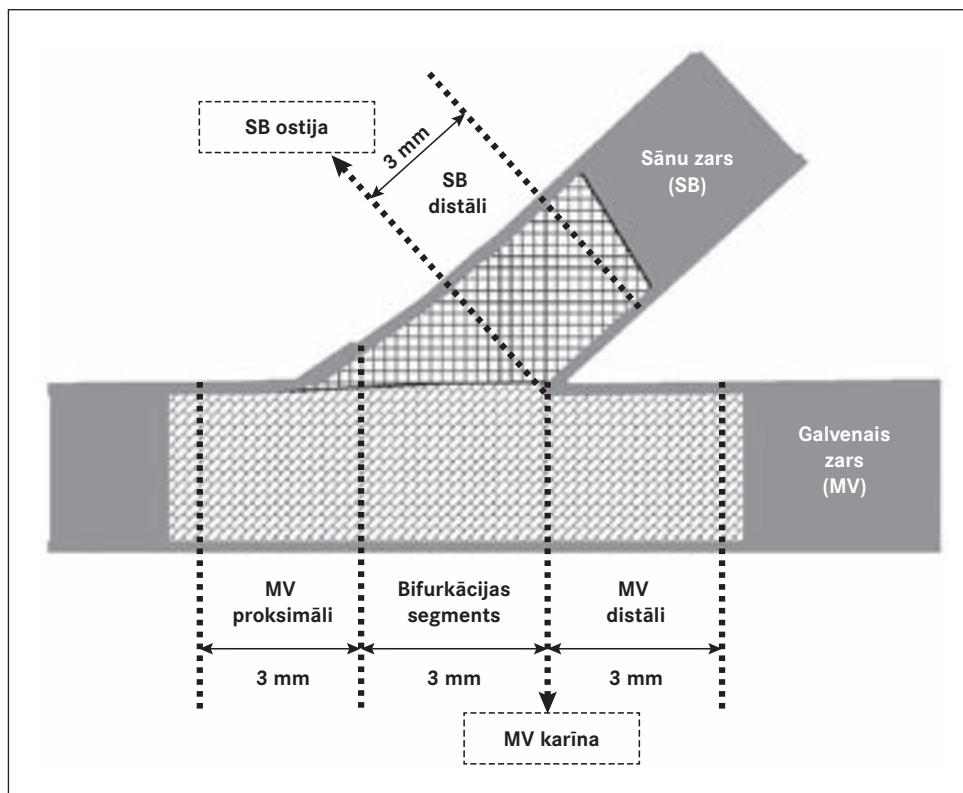
- 3) galvenā zara stentēšana;
- 4) sānu zara atkārtota šķērsošana ar vadītājstīgu caur galvenā zara stentu;
- 5) stenta implantācija sānu zarā caur galvenā zara stentu;
- 6) galvenā zara atkārtota šķērsošana ar vadītājstīgu caur sānu zara stentu;
- 7) beigu postdilatācija vienlaicīgi abos zaros (*final kissing*).

Culotte tehnikā pirmo stentu varēja implantēt arī sānu zarā un pēc tam veikt galvenā zara stenta implantāciju caur sānu zara stentu.

Intravaskulārās ultraskaņas protokols. Procedūras sākumā ievadīja 200 µg nitroglicerīna intrakoronāri. IVUS pieraksts tika izdarīts ar *Galaxy* sistēmu (*Boston Scientific, ASV*), izmantojot 40 MHz, 2,6Fr *Atlantis-Pro* IVUS katetru (*Boston Scientific, ASV*). IVUS katetru angiogrāfijas kontrolē ievietoja vismaz 1 cm zem stenta distālā gala un ar automātisko atvilcēsistēmu atvilka līdz ar ātrumu 0,5 mm/s. IVUS pierakstu izdarīja gan no galvenā, gan no sānu zara. IVUS analīze tika veikta pēc procedūras, izmantojot komerciāli pieejamu kompjuterizētu planimetrijas programmu *EchoPlaque (INDEC System, ASV)* atbilstoši starptautiskām rekomendācijām [Mintz, 2001]. Identificējot lūmena, stenta un ārējās elastiskās membrānas kontūras, tika mērīti attiecīgie šķērsriezuma laukumi stentētajā segmentā. Mērījumi tika veikti proksimāli un distāli no bifurkācijas vietas, kā arī pašā bifurkācijā. Mērījumu standartizācijas nolūkos katra pieraksta analīzē tika izdalīti pieci punkti un viens segments (sk. 1. att.). Galvenā zara (MV, *main vessel*) IVUS analīzē izdalīja četrus punktus un vienu segmentu:

- galvenā zara dalīšanās vieta jeb MV karīna – vieta, kur atiet sānu zars;
- galvenā zara proksimālais punkts – 6 mm proksimāli no galvenā zara dalīšanās vietas;
- galvenā zara distālais punkts – 3 mm distāli no galvenā zara dalīšanās vietas;
- bifurkācijas segments, kas sākās no galvenā zara dalīšanās vietas (MV karīnas) un beidzās 3 mm proksimāli no tās.

1. attēls. Shematiskais koronārās bifurkācijas un intravaskulārās ultraskaņas analīzes attēlojums
A schematic diagram of coronary bifurcation and intravascular ultrasound analysis



Sānu zarā (SB, *side branch*) izdalīja divus punktus:

- sānu zara ostija – vieta, kur sānu zars ieiet galvenajā zarā;
- sānu zara distālais punkts – 3 mm distāli no sānu zara ostijas.

Visos analīzes punktos un segmentos analizējām intravaskulārās ultraskaņas parametrus: minimālais lūmena šķērsriezuma laukums, minimālais stenta šķērsriezuma laukums, neointīmas hiperplāzijas laukums (stenta laukums mīnus lūmena laukums), kā arī novērtējām stenta apozīciju artērijas sienīņai bifurkācijas segmentā. Par nepilnīgu stenta apozīciju uzskatījām gadījumus, ja starp stentu un artērijas sienīņu tika vizualizētas asinis.

Statistiskā analīze. Visas statistiskās kalkulācijas tika veiktas ar SPSS programmu (17.0 versiju). Kategoriskie jeb kvalitatīvie mainīgie tika raksturoti ar skaitu un procentuālo proporciju. Tie tika salīdzināti ar Pīrsona (*Pearson*) hī kvadrāta (χ^2) testu vai Fišera (*Fisher*) eksakto testu.

Kvantitatīvie mainīgie tika aprakstīti ar aritmētisko vidējo un standarta deviāciju vai mediānu un diapazonu, ja sadalījums atšķīrās no normālā. Tie tika salīdzināti ar Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) vai Stjūdenta t-testu. *P* vērtība 0,05 tika uzskatīta par divpusējo testu rezultātu statistiskās ticamības sliekšni.

Rezultāti

Pētījumā iekļāvām 86 pacientus pēc bifurkāciju bojājumu kompleksas ārstēšanas *Crush* ($n = 45$) vai *Culotte* tehnikā ($n = 41$). Pacientu klīniskais raksturojums dots 1. tabulā, bet bojājumu un procedūras raksturojums 2. tabulā. Pacientu grupas klīniski būtiski neatšķīrās, tikai *Crush* tehnikas grupā biežāk novēroja dislipidēmiju. Arī sākotnējie angiogrāfiskie dati statistiski ticami neatšķīrās starp abām pacientu grupām.

Visbiežāk ārstētie bifurkāciju bojājumi lokalizējās kreisās koronārās artērijas priekšējā lejupejošā zarā (72,1%) un apliecošā artērijā (17,4%), bet visretāk – kreisās koronārās artērijas kopējā stumbrā (8,1%) un labajā koronārajā artērijā (2,3%) bez statistiski ticamām atšķirībām starp abām ārstēšanas grupām. Galvenā zara predilatācija biežāk tika veikta *Crush* grupā, bet sānu zara – *Culotte* grupā, savukārt postdilatācija *Crush* grupā biežāk tika veikta sānu zarā, bet *Culotte* grupā – galvenajā zarā. Procedūras laiks, fluoroskopijas laiks un izlietotais kontrastvielas tilpums bija līdzīgi abās ārstēšanas grupās.

1. tabula. Pacientu klīniskais raksturojums

Patient clinical characteristics

Klīniskais raksturojums	<i>Crush</i> , $n = 45$	<i>Culotte</i> , $n = 41$	<i>p</i> vērtība
Vecums, gadi	62,3 ± 9,0	62,5 ± 10,8	0,958
Vīriešu dzimums, n (%)	35 (78,4)	32 (78,2)	0,968
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²	37,4 ± 4,1	27,8 ± 4,0	0,397
Hipertensija, n (%)	24 (53,3)	30 (73,2)	0,057
Dislipidēmija, n (%)	40 (88,9)	25 (61,0)	0,003
Cukura diabēts, n (%)	4 (8,9)	6 (14,6)	0,406
Smēķēšana, n (%)	14 (31,1)	13 (31,7)	0,953
PCI anamnēzē, n (%)	17 (37,8)	14 (34,1)	0,726
KAŠ anamnēzē, n (%)	1 (2,2)	1 (2,4)	0,947
Stabila stenokardija, n (%)	38 (84,4)	36 (87,8)	0,653
Kreisā kambara izviedes frakcija, %	56,6 ± 11,7	58,3 ± 6,9	0,654

PCI – perkutāna koronāra intervence,

KAŠ – koronāro artēriju šuntēšanas operācija.

Intravaskulārās ultraskaņas dati par galveno zaru atspoguļoti 3. tabulā, bet par sānu zaru – 4. tabulā. Minimālais stenta laukums sānu zarā ($4,5 \pm 1,6 \text{ mm}^2$) bija mazāks nekā galvenajā zarā ($5,9 \pm 1,6 \text{ mm}^2$). Sānu zarā šis parametrs abās pētījuma grupās neatšķīrās, kamēr galvenajā zarā bija tendence uz mazāku stenta lūmenu *Culotte* grupā. Minimālais lūmena laukums sānu zarā arī statistiski ticami neatšķīrās, bet galvenā zara dalīšanās vietā un bifurkācijas segmentā *Culotte* grupā salīdzinājumā ar *Crush* grupu novēroja statistiski ticami mazāku lūmena laukumu un vienlaicīgi arī izteiktāku neointīmas hiperplāzijas laukumu. Pārējos mērījuma punktus – lūmena, stenta un neointīmas – šķērsriezuma laukumi būtiski neatšķīrās starp abām ārstēšanas grupām.

2. tabula. Procedūras raksturojums
Procedural characteristics

Rādītāji	<i>Crush</i> , n = 45	<i>Culotte</i> , n = 41	p vērtība
Bojājuma lokalizācija:			
priekšējā lejupejošā artērija, n (%)	29 (64,6)	33 (80,5)	0,098
apliecošā artērija, n (%)	11 (24,4)	4 (9,8)	0,073
labā koronārā artērija, n (%)	1 (2,2)	1 (2,4)	0,947
kopējais stubrs, n (%)	4 (8,9)	3 (7,3)	0,790
Proksimālās references diametrs, mm:			
galvenais zars (MV)	$2,9 \pm 0,8$	$2,8 \pm 0,7$	0,575
sānu zars (SB)	$2,4 \pm 0,6$	$2,4 \pm 0,5$	0,676
Bifurkācijas lenķis mazāks par 70 grādiem, n (%)	34 (75,6)	28 (68,3)	0,453
Predilatācija, n (%):			
galvenais zars (MV)	36 (80,0)	25 (61,0)	0,052
sānu zars (SB)	17 (37,8)	27 (65,9)	0,009
Stenta garums, mm:			
galvenais zars (MV)	$21,4 \pm 6,8$	$23,0 \pm 6,9$	0,312
sānu zars (SB)	$14,1 \pm 4,8$	$13,4 \pm 4,1$	0,472
Nominālais stenta diametrs, mm:			
galvenais zars (MV)	$3,3 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,3$	0,986
sānu zars (SB)	$2,9 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,4$	0,973
Stenta implantācijas spiediens, atm:			
galvenais zars (MV)	$16,0 \pm 3,2$	$14,8 \pm 3,1$	0,101
sānu zars (SB)	$14,6 \pm 3,5$	$15,0 \pm 3,5$	0,596
Postdilatācija, n (%):			
galvenais zars (MV)	14 (31,1)	25 (61,0)	0,005
sānu zars (SB)	16 (36,5)	7 (17,1)	0,053
Lielāka balona nominālais diametrs, mm:			
galvenais zars (MV)	$3,9 \pm 1,8$	$3,3 \pm 0,8$	0,140
sānu zars (SB)	$2,5 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,4$	0,014
Beigu vienlaicīga postdilatācija, n (%)	45 (100)	41 (100)	–
Procedūras laiks, minūtes	$65,9 \pm 20,5$	$70,0 \pm 21,6$	0,180
Fluoroskopijas laiks, minūtes	$18,4 \pm 9,1$	$19,8 \pm 9,1$	0,462
Kontrasta tilpums, ml	$234 \pm 78,2$	$261 \pm 96,6$	0,154

MV – galvenais zars (*main vessel*); SB – sānu zars (*side branch*).

3. tabula. Intravaskulārās ultraskaņas mērījumi galvenajā zarā 8 mēnešus pēc stentu implantācijas
Intravascular ultrasound measurements for the main vessel at 8-month follow-up

Rādītāji	Crush, n = 45	Culotte, n = 41	p vērtība
Proksimāli no bifurkācijas, mm ² :			
stenta laukums	8,7 ± 2,4	8,7 ± 2,5	0,948
lūmena laukums	8,9 ± 2,5	8,5 ± 2,4	0,518
ārējās elastiskās membrānas laukums	19,9 ± 4,3	20,0 ± 4,8	0,947
intīmas hiperplāzijas laukums	0	0,1 ± 0,5	0,170
Galvenā zara dalīšanās vieta (MV karīna), mm ² :			
stenta laukums	6,7 ± 2,0	6,1 ± 1,6	0,099
lūmena laukums	6,7 ± 2,0	5,8 ± 1,5	0,017
ārējās elastiskās membrānas laukums	17,4 ± 4,0	16,1 ± 4,1	0,155
intīmas hiperplāzijas laukums	0	0,3 ± 0,9	0,033
Bifurkācijas segments, mm ² :			
stenta laukums	6,4 ± 2,0	5,8 ± 1,5	0,127
lūmena laukums	6,4 ± 2,0	5,6 ± 1,5	0,042
ārējās elastiskās membrānas laukums	17,7 ± 3,7	16,8 ± 4,7	0,335
intīmas hiperplāzijas laukums	0	0,2 ± 0,7	0,069
Distāli no bifurkācijas, mm ² :			
stenta laukums	6,8 ± 1,5	6,8 ± 1,6	0,924
lūmena laukums	6,8 ± 1,5	6,7 ± 1,5	0,732
ārējās elastiskās membrānas laukums	14,7 ± 3,5	14,7 ± 3,8	0,947
intīmas hiperplāzijas laukums	0,1 ± 0,4	0,2 ± 0,6	0,418
Stenta laukums < 4 mm ² , n (%)	5 (11,1)	4 (9,8)	0,838
Stenta laukums < 5 mm ² , n (%)	16 (35,6)	14 (34,1)	0,891
Nepilnīga stenta apozīcija, n (%)	20 (44,4)	14 (34,1)	0,323

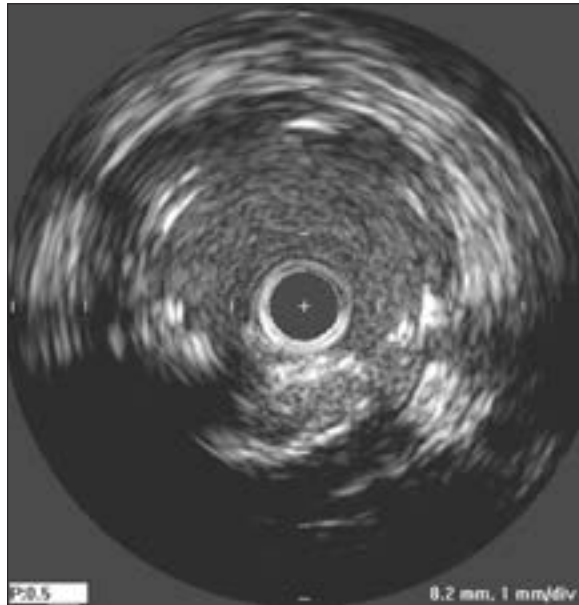
4. tabula. Intravaskulārās ultraskaņas mērījumi sānu zarā 8 mēnešus pēc stentu implantācijas
Intravascular ultrasound measurements for the side branch at 8-month follow-up

Intravaskulārās ultraskaņas dati	Crush, n = 45	Culotte, n = 41	p vērtība
Sānu zara (SB) ostija, mm ² :			
stenta laukums	4,7 ± 1,7	4,9 ± 1,8	0,579
lūmena laukums	4,7 ± 1,7	4,8 ± 1,7	0,812
ārējās elastiskās membrānas laukums	13,7 ± 5,3	13,7 ± 5,2	0,974
intīmas hiperplāzijas laukums	0	0,1 ± 0,6	0,194
Distāli no sānu zara (SB) ostijas, mm ² :			
stenta laukums	5,1 ± 1,6	5,1 ± 1,9	0,921
lūmena laukums	5,1 ± 1,5	4,9 ± 1,5	0,548
ārējās elastiskās membrānas laukums	11,1 ± 3,8	11,3 ± 4,8	0,875
intīmas hiperplāzijas laukums	0	0,3 ± 1,1	0,181
Stenta laukums < 4 mm ² , n (%)	21 (46,7)	20 (48,8)	0,845
Stenta laukums < 5 mm ² , n (%)	35 (77,8)	29 (70,7)	0,454

2. attēls. Nepilnīga stenta apozīcija pēc *Crush* tehnikas
Incomplete stent apposition after *Crush* stenting



3. attēls. Nepilnīga stenta apozīcija pēc *Culotte* tehnikas
Incomplete stent apposition after *Culotte* stenting



Salīdzinot 5 mērījumu punktus un bifurkācijas segmentu, kopējais minimālais stenta šķēsgriezuma laukums vairumā gadījumu atradās sānu zara ostijā 26 (57,8%) *Crush* grupā un 24 (58,5%) *Culotte* grupā, $p = 0,943$. Minimālais stenta šķēsgriezuma laukums bija ievērojami mazāks sānu zara ostijā salīdzinājumā ar sānu zara distālo punktu 3 mm aiz ostijas, attiecīgi $4,8 \pm 1,7 \text{ mm}^2$ pret $5,1 \pm 1,7 \text{ mm}^2$, $p = 0,030$, taču statistiski ticama atšķirība bija vērojama tikai *Crush* grupā ($4,7 \pm 1,7 \text{ mm}^2$ vs. $5,1 \pm 1,6 \text{ mm}^2$, $p = 0,016$), bet ne *Culotte* grupā ($4,9 \pm 1,8 \text{ mm}^2$ pret $5,1 \pm 1,9 \text{ mm}^2$, $p = 0,368$).

Nepilnīgu stenta apozīciju bifurkācijas segmentā novēroja 20 (44,4%) gadījumos pēc *Crush* tehnikas un 14 (34,1%) gadījumos pēc *Culotte* tehnikas, $p = 0,323$ (sk. 2., 3. att.). Minimālais stenta šķēsgriezuma laukums bifurkācijas segmentā neatšķīrās starp pacientiem ar nepilnīgu un pilnīgu apozīciju gan *Crush* grupā ($6,6 \pm 1,7$ vs. $6,1 \pm 2,3$, $p = 0,406$), gan *Culotte* grupā ($5,7 \pm 1,6$ vs. $6,0 \pm 1,3$, $p = 0,597$).

Diskusija

Šajā pētījumā mēs novērtējām bifurkāciju bojājumus ar intravaskulārās metodes palīdzību 8 mēnešus pēc divu stentu implantācijas *Crush* vai *Culotte* tehnikā. Pētījuma galvenā atrade ir statistiski ticamās atšķirības galvenā zara bifurkācijas segmentā un galvenā zara dališanās vietā, kur novēroja lielāku lūmena laukumu un mazāku neointīmas hiperplāziju *Crush* tehnikas grupā salīdzinājumā ar *Culotte* grupu 8 mēnešu apsekošanas laikā. Galvenā zara proksimālos un distālos punktus, kā arī sānu zarā, t. sk. tā ostijā, IVUS parametri bija līdzīgi abās ārstēšanas grupās. Šis, mūsaprāt, literatūrā ir pirmais koronāro artēriju bifurkāciju intravaskulārās ultraskaņas parametru salīdzinājums pēc divu stentu implantācijas *Crush* un *Culotte* tehnikās.

Lai gan *Culotte* grupā bifurkāciju segmentā bija statistiski ticami mazāks lūmena šķēsgriezuma laukums, pateicoties, iespējams, sliktākai stenta ekspansijai un lielākai neointīmas ieaugšanai, tomēr abās pacientu grupās vidējais minimālais lūmena laukums bija $> 5 \text{ mm}^2$. Tāpēc, iespējams, šai atšķirībai nav klīniskas nozīmes. Netieši uz to norāda arī vienīgais randomizētais *Crush* un *Culotte* tehniku salīdzinājums, kurā sešu mēnešus pēc invazīvās ārstēšanas klīniskie notikumi – kardiāla nāve, miokarda infarkts, mērķa asinsvada revaskularizācija vai stenta tromboze – abās pacientu grupās neatšķīrās [Erglis, 2009].

Gandrīz 60% gadījumu minimālos stenta laukumus mērija sānu zara ostijā bez statistiskas atšķirības starp grupām, lai gan sānu zarā predilatācija biežāk tika veikta *Culotte* grupā, bet postdilatācija biežāk *Crush* grupā. Vairāk nekā 70% gadījumu minimālais stenta šķērsriezuma laukums sānu zara ostijā bija < 5 mm², un gandrīz pusē gadījumu tas bija mazāks nekā 4 mm². Šie dati atbilst *Costa* un kolēģu veiktajam pētījumam, kur mazākais minimālais stenta laukums sānu zara ostijā bija 68% gadījumu pēc divu stentu implantācijas *Crush* tehnikā. Arī sānu zara ostijā minimālo stenta laukumu mazāku par 4 vai 5 mm² novēroja tikpat bieži kā mūsu pētījumā [*Costa*, 2005]. *Hahn* un kolēģu [*Hahn*, 2009] veiktajā pētījumā sērijveida IVUS analizē pēc bifurkāciju bojājumu ārstēšanas ar divu stentu implantāciju T tehnikā atrada, ka nepietiekošs stenta minimālā šķērsriezuma laukums (< 4,83 mm²) pēc procedūras sānu zara ostijā ir viens no galvenajiem restenozes iemesliem. Atšķirībā no mūsu pētījuma *Hahn* un kolēģi demonstrēja izteiktāku neointīmas hiperplāziju gan galvenajā, gan sānu zarā, neskatoties uz to, ka, līdzīgi kā mūsu pētījumā, pārsvarā tika izmantoti ar *sirolimus* pārklāti stenti (78%) un tikai 22% gadījumu ar paklī-takselu pārklāti stenti. Iespējams, šī atšķirība saistīta ar sānu zara ostijas nepietiekošu pārklāšanu ar stentu T stenta tehnikas gadījumā. Gan *Crush*, gan *Culotte* tehnikas ir speciāli radītas ar mērķi nodrošināt pārklājumu ar stentu visā bifurkācijas segmentā.

Vairākās publikācijās bifurkāciju bojājumos pēc divu ar zālēm pildītu stentu implantācijas tiek ziņota relatīvi augsta restenozes incidences, īpaši sānu zara ostijā, neskatoties uz izmantoto tehniku [*Colombo*, 2004; *Takebayashi*, 2003; *Tanabe*, 2004]. Tas ir pretrunā ar mūsu rezultātiem, kur novēroja minimālu neointīmas proliferāciju sānu zarā vai sānu zara ostijā. Tas ir skaidrojams ar faktu, ka pacientiem ar jau esošu restenozu un / vai sānu zara oklūziju intravaskulāras ultraskaņas katetru nav iespējams ievadīt sānu zarā, lai iegūtu mērījumus.

Nepilnīgu stenta apozīciju pašā bifurkācijas segmentā novērojām 44% gadījumu *Crush* zonā un 34% – *Culotte* zonā. Tā kā intravaskulārā ultraskaņa nebija veikta tūlīt pēc stentu implantācijas, tad mēs nevaram spriest, vai apozīcija ir saistīta ar nepilnīgu stenta ekspansiju, vai tā ir iegūta vēlinajā periodā. Vairumā gadījumu tika izdarīta postdilatācija galvenajā vai sānu zarā, kā arī visiem pacientiem veikta postdilatācija galvenajā un sānu zarā vienlaicīgi. Tāpēc mēs varam pieļaut, ka nepilnīga stenta apozīcija atsevišķos gadījumos ir iegūta vēlini un nav saistīta ar nepilnīgu stenta ekspansiju procedūras laikā. Vēlīna nepilnīga stenta apozīcija varētu būt saistīta ar pozitīvu remodelāciju; laika gaitā artērijas izmēri palielinās, bet relatīvi “nepietiekoši” ir pieaugusi aterosklerotiskā panga, kā rezultātā stenta kontūra nepieguļ artērijas sienīnai. Vēlīno stenta nepilnīgo apozīciju var skaidrot arī ar pangas redukciju vai tromba izšķīšanu, kā rezultātā lūmena kontūra atbīdās no stenta kontūras. Nesen publicētajā *Chen* un kolēģu pētījumā [*Chen*, 2011] nepilnīgas stenta apozīcijas biežums svārstījās no 81,3% līdz 39,5% pēc divu stentu implantācijas klasiskā *Crush* tehnikā un modificētā *Crush* tehnikā ar divreizēju vienlaicīgo (*kissing*) postdilatāciju. Lai gan augstais stenta nepilnīgas apozīcijas biežums varētu būt saistāms ar paaugstinātu stenta trombozes risku, klīniskie dati tomēr ir pretēji. Ziemeļvalstu–Baltijas bifurkāciju pētījumos pat pēc divu stentu implantācijas stenta trombozes risks bija zems gan agrīnā, gan vēlinā periodā [*Erglis*, 2009; *Jensen*, 2008; *Steigen*, 2006].

Mūsu pētījuma galvenais trūkums ir tas, ka intravaskulārā ultraskaņa tika izdarīta tikai 8 mēnešus pēc stenta implantācijas, nevis uzreiz pēc procedūras. Līdz ar to mums nebija zināmi lūmena references mērījumi uzreiz pēc stenta implantācijas un mēs nevaram pilnībā novērtēt stentu ekspansiju. Sērijveida IVUS analīzes būtu arī nepieciešamas, lai noskaidrotu restenozes mehānismus pēc perkutānas koronāras intervences bifurkāciju bojājumos.

Secinājumi

Kopējie intravaskulārās ultraskaņas rādītāji 8 mēnešos pēc stenta implantācijas bija līdzīgi pēc divu stentu implantācijas bifurkācijas bojājumos *Crush* vai *Culotte* tehnikā. Taču pašā bifurkācijas segmentā un galvenā zara dalīšanās vietā lūmena šķērsriezuma laukums bija mazāks *Culotte* grupā, pateicoties mazākai stenta ekspansijai un lielākai neointīmas proliferācijai. Minimālā lūmena šķērsriezuma laukuma lokalizācijas vieta pārsvarā bija sānu zara ostijā gan *Crush*, gan *Culotte* grupā. Stenta nepilnīgu apozīciju novēroja vienai trešdaļai pacientu. Nepieciešami turpmāki pētījumi, lai novērtētu šīs atrades ietekmi uz klīniskiem notikumiem un tās lomu stentēšanas tehnikas izvēlē.



Intravascular Ultrasound Comparison of Different Complex Stenting Strategies for Coronary Bifurcation Lesions

Abstract

Despite the general recommendations supporting single stenting strategy, complex stenting techniques are sometimes used in coronary bifurcation lesions.

Aim of the study. Our goal was to compare intravascular ultrasound parameters in bifurcation lesions treated with Crush or Culotte technique.

Material and methods. 45 patients after Crush stenting and 41 patients after Culotte stenting underwent 8-month follow-up angiography with intravascular ultrasound of both the main vessel (MV) and side branch (SB). The analysis included 5 distinct locations: MV proximal stent, MV carina, MV distal stent, SB ostium and SB distal stent and the bifurcation segment.

Results. The IVUS parameters in proximal and distal parts for MV and side branch were similar for Crush- and Culotte-stenting. In the bifurcation segment, the minimum lumen area was smaller in Crush group ($6.4 \pm 2.0 \text{ mm}^2$ vs. $5.6 \pm 1.5 \text{ mm}^2$, $p = 0.042$). Also in MV carina lumen area ($6.7 \pm 2.0 \text{ mm}^2$ vs. $5.8 \pm 1.5 \text{ mm}^2$, $p = 0.042$) was smaller in Crush, and neointimal hyperplasia (0 mm^2 vs. $0.3 \pm 0.9 \text{ mm}^2$, $p = 0.033$) higher in the Culotte compared to the Crush-stenting group. In the entire bifurcation lesion, the minimum lumen area was located to the side branch ostium in 26 (57.8%) of Crush treated lesions and in 24 (58.5%) of Culotte treated lesions, $p = 0.943$. The SB ostium stent area did not differ significantly between the two groups ($4.7 \pm 1.7 \text{ mm}^2$ vs. $4.9 \pm 1.8 \text{ mm}^2$, $p = 0.579$). "Incomplete crushing" and "culotte interstent malapposition" were seen in 44% and 34% respectively ($p = 0.323$).

Conclusions. In the MV bifurcation segment and MV carina the lumen area was smaller in the Culotte-stenting group caused by smaller stent area and greater intimal hyperplasia.

Keywords: percutaneous coronary intervention, bifurcation, intravascular ultrasound.

Literatūra

1. Al Suwaidi J., Yeh W., Cohen H. A., et al. Immediate and one-year outcome in patients with coronary bifurcation lesions in the modern era (NHLBI dynamic registry) // *Am J Cardiol*, 2001; 87(10): 1139-1144.
2. Badak O., Schoenhagen P., Tsunoda T., et al. Characteristics of atherosclerotic plaque distribution in coronary artery bifurcations: an intravascular ultrasound analysis // *Coron Artery Dis*, 2003; 14(4): 309-316.
3. Burzotta F., Trani C., Todaro D., et al. Prospective randomized comparison of sirolimus- or everolimus-eluting stent to treat bifurcated lesions by provisional approach // *JACC Cardiovasc Interv*, 2011; 4(3): 327-335.
4. Chen S. L., Mintz G., Kan J., et al. Serial intravascular ultrasound analysis comparing double kissing and classical crush stenting for coronary bifurcation lesions // *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011; 78(5): 729-736.
5. Colombo A., Moses J. W., Morice M. C., et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions // *Circulation*, 2004; 109(10): 1244-1249.
6. Colombo A., Bramucci E., Sacca S., et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique using sirolimus-eluting stents) study // *Circulation*, 2009; 119(1): 71-78.
7. Costa R. A., Mintz G. S., Carlier S. G., et al. Bifurcation coronary lesions treated with the crush technique: an intravascular ultrasound analysis // *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46(4): 599-605.
8. de Feyter P. J., Kay P., Disco C., Serruys P. W. Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography // *Circulation*, 1999; 100(17): 1777-1783.
9. Erglis A., Kumsars I., Niemela M., et al. Randomized comparison of coronary bifurcation stenting with the crush versus the culotte technique using sirolimus eluting stents: the Nordic stent technique study // *Circ Cardiovasc Interv*, 2009; 2(1): 27-34.
10. Ferenc M., Gick M., Kienzle R. P., et al. Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions // *Eur Heart J*, 2008; 29(23): 2859-2867.

11. Fujii K., Carlier S. G., Mintz G. S., et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study // *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45(7): 995-998.
12. Furukawa E., Hibi K., Kosuge M., et al. Intravascular ultrasound predictors of side branch occlusion in bifurcation lesions after percutaneous coronary intervention // *Circ J*, 2005; 69(3): 325-330.
13. Gobeil F., Lefevre T., Guyon P., et al. Stenting of bifurcation lesions using the Bestent: a prospective dual-center study // *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002; 55(4): 427-433.
14. Hahn J. Y., Song Y. B., Lee S. Y., et al. Serial intravascular ultrasound analysis of the main and side branches in bifurcation lesions treated with the T-stenting technique // *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54(2): 110-117.
15. Hahn J. Y., Gwon H. C., Kwon S. U., et al. Comparison of vessel geometry in bifurcation between normal and diseased segments: intravascular ultrasound analysis // *Atherosclerosis*, 2008; 201(2): 326-331.
16. Hildick-Smith D., de Belder A. J., Cooter N., et al. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies // *Circulation*, 2010; 121(10): 1235-1243.
17. Hong M. K., Mintz G. S., Lee C. W., et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation // *Eur Heart J*, 2006; 27(11): 1305-1310.
18. Jensen J. S., Galloe A., Lassen J. F., et al. Safety in simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions. The Nordic bifurcation study 14-month follow-up results // *EuroIntervention*, 2008; 4(2): 229-233.
19. Mintz G. S., Nissen S. E., Anderson W. D., et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37(5): 1478-1492.
20. Sonoda S., Morino Y., Ako J., et al. Impact of final stent dimensions on long-term results following sirolimus-eluting stent implantation: serial intravascular ultrasound analysis from the sirius trial // *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43(11): 1959-1963.
21. Steigen T. K., Maeng M., Wiseth R., et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study // *Circulation*, 2006; 114(18): 1955-1961.
22. Takebayashi H., Kobayashi Y., Dangas G., et al. Restenosis due to underexpansion of sirolimus-eluting stent in a bifurcation lesion // *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003; 60(4): 496-499.
23. Tanabe K., Hoye A., Lemos P. A., et al. Restenosis rates following bifurcation stenting with sirolimus-eluting stents for de novo narrowings // *Am J Cardiol*, 2004; 94(1): 115-118.
24. Thuesen L., Kelbaek H., Klovgaard L., et al. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stents in coronary bifurcation lesions: subgroup analysis of the stenting coronary arteries in non-stress/benestent disease trial (SCANDSTENT) // *Am Heart J*, 2006; 152(6): 1140-1145.
25. van der Waal E. C., Mintz G. S., Garcia-Garcia H. M., et al. Intravascular ultrasound and 3D angle measurements of coronary bifurcations // *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009; 73(7): 910-916.
26. Yamashita T., Nishida T., Adamian M. G., et al. Bifurcation lesions: two stents versus one stent - immediate and follow-up results // *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35(5): 1145-1151.

Perorālo antikoagulantu lietošanas riski un problēmas pacientiem ar ātriju mirgošanu

Maija Vikmane^{1,2}, Aldis Strēlnieks^{1,3}, Rūdolfs Roze², Kristīne Jubele^{1,2},
Māra Vītola^{2,4}, Oskars Katējs^{1,2}, Aivars Lejnieks^{1,3}

¹ Rīgas Stradiņa universitāte

² Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca

³ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca

⁴ Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte

Kopsavilkums

Ievads. Vadoties pēc 2010. gada ātriju mirgošanas (ĀM) vadlinijām, insultu profilakse ir viens no AM ilgstošas ārstēšanas stūrakmeņiem. Diemžēl antikoagulantu lietošana AM pacientiem joprojām ir nepietiekoša un nepilnīgi kontrolēta.

Materiāls un metodes. Darba mērķis bija apzināt perorālo antikoagulantu lietošanas riskus un potenciālās klīniskās problēmas. Kopumā analizējām 100 ĀM pacientu datus, izmantojot anketēšanu. Darba uzdevums bija identificēt ĀM pacientu insulta risku, izmantojot CHA₂DS₂-VASc skalu, un asiņošanas risku pēc HAS-BLED skalas pacientiem, kas lieto PoAK. Bez tam tika pārbaudīta atbilstība starp varfarīna lietošanu un INR mērķa sasniegšanu, kā arī pētītas problēmas, kas saistītas ar varfarīna lietošanu (zāļu interakcijas, līdzestība, blakus saslimšanas).

Rezultāti. Kopumā varfarīnu lietoja 48 (48%) pacienti. Vecuma grupā > 75 gadiem PoAK lietoja 5 (10,4%) pacienti, vecuma grupā 65–75 gadi PoAK lietoja 17 (35,4%) pacienti, savukārt vecuma grupā < 65 gadiem varfarīnu lietoja 26 (54,2%) pacienti.

CHA₂DS₂-VASc > 2 punkti bija 87%, 1 punkts – 4% un 0 punkti – 9% pacientu.

Vadoties pēc HAS-BLED skalas, augsts asiņošanas risks pacientu grupā, kas lietoja PoAK (> 3) bija 13 (27,1%), zems risks – 35 (72,9%) pacientu. Asiņošana augsta riska grupā bija 61,5% un zema riska grupā 38,5% pacientu. Biežākās pavadītas slimības bija koronāro artēriju slimība, sirds mazspēja, arteriāla hipertensija, cukura diabēts un pārciets insults vai tranzistora išēmiska lēkme anamnēzē. Stabils INR intervāls – starp 2,0 un 3,0 – PoAK lietotāju grupā bija tikai 58,3% pacientu. Medikamentus, kuriem piemīt metabola aktivitāte ar varfarīnu, lietoja 65% pacientu (biežākie – statīni, aspirīns, omeprazols, anti-depresanti). Pacienti, kuriem INR bija labi kontrolēti, biežāk apmeklēja ārstu, un ĀM komplikāciju risks un asiņošanas viņiem bija mazāk.

Secinājumi. Varfarīna lietošana pacientu grupā ar ĀM joprojām ir salīdzinoši zema. Kā biežākās pavadītas problēmas varfarīna lietošanai bija INR monitorēšanas problēmas, zāļu interakcijas, augsts asiņošanas risks, pacienta līdzestības un izpratnes trūkums.

Mūsu reģistra dati parāda, ka, balstoties uz jaunajās ĀM vadlinijām, daudz precīzāk var definēt potenciāla insultu un asiņošanas risku, nozīmējot varfarīnu, kā arī paredzēt ilgstošas varfarīna lietošanas prognozi.

Atslēgvārdi: antikoagulantu, ātriju fibrilācija, insultu, asiņošana.

levads

Ātriju mirgošana (ĀM) ir visplašāk sastopamais priekškambaru aritmijas veids, kas skar 1–2% cilvēku no kopējās populācijas. Vairāk nekā 6 miljoniem Eiropas iedzīvotāju ir ĀM, un tiek lēsts, ka tās izplatība nākamajos 50 gados dubultosies saistībā ar iedzīvotāju novecošanu. Vairāk nekā 1/3 hospitalizāciju, kas ir saistītas ar sirds ritma traucējumiem, ir ĀM dēļ. Ātriju mirgošana rada 5 × lielāku insultu risku [1], 15% no visiem insultiem ir tieši saistīti ĀM, un 1/4 no visiem insultiem cilvēkiem pēc 80 gadu vecuma saistāma ar ĀM [2]. Perorālie antikoagulanti (PoAK) ir efektīvākie līdzekļi ārstēšanā, lai novērstu insultu un citus vaskulārus notikumus pacientiem ar ātriju mirgošanu [3]. Šobrīd visplašāk lietotais perorālais antikoagulants varfarīns samazina insultu risku pacientiem ar nevalvulāru ĀM, taču palielina asiņošanas risku [3, 4]. Lai novērtētu ĀM pacienta insultu risku un noteiktu iespējamo ieguvumu no PoAK, ir izstrādātas vairākas skalas. Pēdējā laikā populārākā un precīzākā skala, kas nosaka insultu risku un izvēli par labu PoAK, ĀM pacientiem ir 2010. gada Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijās apstiprinātā CHA₂DS₂-VASc skala. Līdztekus šai skalai ir izstrādāta HAS-BLED skala, ar kuras palīdzību iespējams izvērtēt PoAK iespējamās asiņošanas risku [1].

Literatūras apskats

Epidemioloģija. Ātriju mirgošana (ĀM) ir visplašāk izplatītais aritmijas veids pasaulē. ĀM skar 1–2% no populācijas, un šis skaitlis dubultosies nākamajos 50 gados [1]. ĀM sastopamība pieaug līdz ar vecumu, no < 0,5% 40–50 gadu vecumā līdz 10–15% 80 gadu vecumā [1–2, 5–7]. ĀM sastop biežāk vīriešiem nekā sievietēm. Pēc ekspertu datiem ap 2,3 mlj. cilvēku Ziemeļamerikā un ap 6 mlj. cilvēku Eiropā saskaras ar ĀM. Risks dzīves laikā saslimt ar ĀM ir aptuveni 25% tiem, kuri ir sasnieguši 40 gadu vecumu [8]. ĀM un hroniska sirds mazspēja (HSM) ir divas savstarpēji saistītas epidēmijas, kas pieaug līdz ar vecumu. Abas patoloģijas populācijā sastop ap 1,5% gadījumu. HSM gadījumā 1/4 daļai pacientu ir ĀF, bet ĀF gadījumā 1/3 daļai – HSM [5]. Išēmisks insults pie nevalvulāras ĀF – ap 5% gadā (valvulāras līdz 25%) un sastāda 15% no visiem insultiem.

ĀM definīcija. Ātriju mirgošana ir supraventrikulāra aritmija, kuru raksturo nekoordinēta ātriju aktivācija ar konsekvētu ātriju mehāniskās funkcijas pasliktināšanos [6]. ĀF raksturojas ar nekoordinētu ātru (240–320/min) ātriju aktivāciju un mehāniskās funkcijas traucējumiem. EKG P viļņa vietā ir ātri oscilāciju viļņi ar dažādu amplitūdu, formu un ilgumu, ar neregulāru kambaru aktivāciju, kas atkarīga no atrioventrikulārā mezgla (AV) vadītspējas [5].

ĀM klasifikācija. Klīniski ir svarīgi izšķirt 5 ĀM tipus, pamatojoties uz ĀM parādīšanos un noturīgumu. Izšķir pirmreizēju, paroksizmālu, persistējošu, ilgstoši persistējošu un pastāvīgu ĀM [1]:

- pirmreizēja – pirmreizēji fiksēta epizode, neatkarīgi no ilguma vai simptomātikas;
- paroksizmāla – pašlimitējoša ĀM epizode, parasti 48 h laikā;
- persistējoša – ĀM pastāv > 7 dienas vai nepieciešama ritma konversija;
- ilgstoši persistējoša – ĀM pastāv > 7 dienas vai nepieciešama ritma konversija:
 - agrīni konverēta ĀM: ritms atjaunojas 7 dienu laikā,
 - vēlīni konverēta ĀM: ritms atjaunojas vēlāk nekā 7 dienas no ĀM sākuma;
- pastāvīga jeb permanenta – izvēlēta frekvences kontroles stratēģija, sinusa ritmu saglabāt nav iespējams un šādu taktiku akceptē gan pacients, gan mediķi.

Ar ātriju mirgošanu saistītie kardiovaskulārie notikumi (iznākumi). ĀM tiek asociēta ar palielinātu mirstību, insultiem un citiem trombemboliskiem notikumiem, hronisku sirds mazspēju (HSM), biežāku hospitalizāciju, pasliktinātu dzīves kvalitāti, samazinātu fiziskās slodzes toleranci un kreisā kambara disfunkciju.

1. Nāve – mirstības rādītāji dubultojušas saistībā ar ĀM, neatkarīgi no citiem zināmiem paredzamajiem mirstības izraisītājiem [3, 7, 9]. Vienīgi antitrombotiskā terapija ir sevi pierādījusi kā trombemboliskās mirstības mazinātāja ĀM pacientiem [10].

2. Insults – bieži ĀM izraisītie insulti ir smagi un rezultējas ar ilgstošu invaliditāti vai pat nāvi. Aptuveni katrs piektais insults rodas saistībā ar ĀM. Vēl jo vairāk nediagnosticēta “klusā” ĀM, iespējams, izsauc dažus kriptogēnus insultus [3, 11].
3. Hospitalizācija – apmēram 1/3 no visām aritmiju hospitalizācijām ir saistīta ar ĀM. Tā ir kā veicinošs faktors akūtam koronāram sindromam (AKS), HSM progresēšanai un trombemboliskām komplikācijām.
4. Kognitīva disfunkcija, ieskaitot vaskulāru demenci, var tikt asociēta ar ĀM.
5. Dzīves kvalitāte un slodzes tolerance – traucēta pacientiem ar ĀM. Šiem pacientiem ir ievērojami zemāka dzīves kvalitāte salīdzinājumā ar vispārējo populāciju, kā arī salīdzinot ar koronārās sirds slimības (KSS) pacientiem sinusa ritma fonā [13].
6. Kreisā kambara funkcija bieži ir traucēta sakarā ar neregulāru, ātru kambaru frekvenci, zaudētu ātriju kontraktilo funkciju un palielinātu kreisā kambara beigu diastolisko spiedienu. Klīniskās izpausmes var būt ļoti variablas – simptomu var nebūt un var attīstīties tahikardijas inducēta kardiomiopātija līdz pat akūtai sirds mazspējai (ASM). Gan frekvences kontrole, gan sinusa ritma uzturēšana var uzlabot kreisā kambara (KK) funkciju ĀM pacientiem.

Insultu riska novērtēšana. Kā jau iepriekš noskaidrojām, ĀM asociējas ar 5 × lielāku insultu risku. ĀM izraisītie insulti bieži vien ir fatāli, bet tie pacienti, kuri izdzīvo, kļūst vēl nespējīgāki un biežāk cieš no atkārtota insulta nekā tie, kuriem insulta iemesls ir cits. Risks nomirt no ĀM izraisīta insulta dubultojas un veselības aprūpes izmaksas pieaug 1,5 reizes. Tādēļ tiek veikti daudzi pētījumi insulta profilaksē [1].

Pēc Apvienotās insultu prevencijas akadēmijas (*Stroke Prevention Academy*) darba grupas (kopēja darba grupa, kurā apvienojās aritmologi un elektrofiziologi, insultu speciālisti un hematologi) datiem eksistē 12 dažādas insulta riska noteikšanas shēmas. Kā precīzākā, racionālākā, vieglāk lietojamā un arī 2010. gada Eiropas Kardiologu biedrības apstiprināta šobrīd tiek atzīta CHA₂DS₂-VASc skala [1, 9].

CHA₂DS₂-VASc riska skala veidojas no angļu valodas vārdiem: C – *congestive heart failure*, H – *hypertension*, A – *age*, D – *diabetes*, S – *stroke*, V – *vascular disease*, A – *age 65–74*, S – *sex category (female sex)*. Punktu sistēma ir vienkārša. Pārciests insults / TIL (tranzistora išēmiska lēkme) vai vecums > 75 gadiem – 2 punkti (t. i., pārliecinošie riska faktori), hipertensija, cukura diabēts, sirds mazspēja ((HSM / KK (kreisā kambara) disfunkcija (KK izsviedes frakcija ≤ 40%)), asinsvadu slimība (pārciests miokarda infarkts, aortas ateroskleroze, perifēro artēriju slimības (PAS), kas ietver iepriekšējo revaskularizāciju, amputāciju saistībā ar PAS, vai angiogrāfiski pierādītu PAS), vecuma grupa 65–74 gadi un dzimums – sieviete (1,6 reizes augstāks trombemboliju risks) – 1 punkts [1, 9] (sk. 1. tab.).

Summējot punktus, pacientam tiek rekomendēta antitrombotiskā terapija [9] (sk. 2. tab.). Svarīgi atcerēties, ka, pastāvot vieniem un tiem pašiem riska faktoriem, trombemboliju risks neatšķiras pacientiem ar paroksizmālo, persistējošo vai permanento ĀM.

1. tabula. CHA₂DS₂-VASc riska skala

CHA₂DS₂-VASc risk scores

CHA ₂ DS ₂ -VASc riska skala	
Riska faktors	Punktu skaits
C – HSM/KK disfunkcija, IF ≤ 40%	1
H – hipertensija	1
A – vecums ≥ 75 gadi	2
D – cukura diabēts	1
S – insulti / TIL / trombembolijas	2
V – asinsvadu slimības	1
A – vecums 65–74 gadi	1
S – dzimums (sieviete)	1

2. tabula. Klīniskā riska noteikšanas shēma CHA₂DS₂-VASc
Clinical valuation according to CHA₂DS₂-VASc risk scores

Klīniskā riska noteikšanas shēma CHA ₂ DS ₂ -VASc		
Riska kategorija	CHA ₂ DS ₂ -VASc punkti	Rekomendētā antitrombotiskā terapija
Viens pārliecinošs riska faktors vai ≥ 2 riska faktoru kombinācija	> 2	PoAK VKA (INR 2,0–3,0, mērķis – 2,5) vai trombīna inhibitori, vai Xa faktora blokatori
Viens no kombinētajiem riska faktoriem	1	Antitrombotiska terapija, PoAK vai ASS 75–325 mg/d iesaka PoAK, nevis ASS
Nav riska faktoru	0	ASS 75/325 mg/d vai nekas

Asiņošanas riska novērtēšana. Asiņošanas riska novērtēšanai vajadzētu būt vienai no sastāvdaļām pacienta novērtēšanā, pirms tiek uzsākta PoAK terapija. Neskatoties uz antikoagulantu lietošanu, vecāka gada gājuma cilvēkiem ar ĀM intracerebrālu hemorāģiju biežums ir ievērojami zemāks nekā jaunākiem ĀM pacientiem (0,1–0,6% mūsdienų ziņojumos). Tas var atspoguļot mazāku antikoagulantu lietošanas intensitāti, daudz rūpīgāku devu regulāciju vai arī labi kontrolētu hipertensiju. Intrakraniālās asiņošanas risks pieaug, ja INR vērtība ir lielāka par 3,5–4,0, taču netiek novērots asiņošanas riska pieauguma ar INR vērtību starp 2,0–3,0, salīdzinot ar INR vērtību 1–2. Pētījumu metaanalīze atspoguļo asiņošanas riska pieaugumu līdz ar vecumu. Lielas asiņošanas risks pacientiem, kas lieto varfarīnu, bija 2,3% gadā, lai gan vecumā līdz 75 gadiem asiņošanas risks bija 1,7%, savukārt pēc 75 gadu vecuma 4,2% gadā [9].

Asiņošanas risks pieaug, lietojot dažādus medikamentus (piem., antiagregantus, nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus), saskaroties ar gastrointestinālu asiņošanu anamnēzē, aknu slimībām, hronisku nieru slimību, nekontrolētu hipertensiju, pārciestu insultu u. c. Dažādas asiņošanas riska tabulas ir tikušas izstrādātas, lai novērtētu asiņošanas risku pacientiem, kas lieto antikoagulantus. Ir saprātīgi pieņemt to, ka asiņošanas risks tiem, kas lieto aspirīnu vai K vitamīna antagonistus, ir vienāds, īpaši vecā gada gājuma indivīdiem.

Pamatojoties uz 2010. gada Eiropas Kardiologu biedrības apstiprinātām vadlīnijām asiņošanas riska aprēķināšanai, šobrīd tiek izmantota modernizētā HAS-BLED skala (sk. 3. tab.) [1, 9]. Katrs no uzskaitītiem stāvokļiem skalā dod vienu asiņošanas riska punktu. Ja HAS-BLED skalā ir 3 vai vairāk punktu, tas norāda uz augstu asiņošanas risku un pacientiem ir nepieciešama pastiprināta asiņošanas riska kontrole un izstrādājama taktika asiņošanas riska mazināšanai.

Perorālie antikoagulanti. Varfarīns. Vairāk nekā 60 gadus atpakaļ tika novērots, ka liellopi, kas barojās ar amoliņa sienu, bieži nomira no asiņošanas. Bishidroksikumarīns vai dikumarols tika identificēts kā cēlonis, un šis nejaušais atklājums galu galā noveda pie turpmākas varfarīna sintēzes [10]. Nosaukums varfarīns radās tur, kur pirmoreiz to sintezēja. Akronīms WARF – no *Wisconsin Alumni Research Foundation* + izskaņa ARIN norāda uz saikni ar kumarīnu.

Farmakoloģija: farmakodinamika, farmakokinētika. Varfarīns ir antikoagulants, kas inhibē K vitamīna atkarīgo koagulācijas faktoru proteīnsintēzi aknās. No koagulācijas kaskādes tie pavisam ir četri: II (protrombīns), VII (prokonvertīns), IX (kristmas) un X (Stjuarta Pauera) faktors. Papildus tam varfarīns darbojas arī pret dabīgajiem antikoagulējošiem proteīniem S, C un Z, kas dod iespēju tam darboties arī kā prokoagulantam.

Normālos apstākļos bez varfarīna K vitamīna atkarīgie koagulācijas faktori tiek karboksilēti reakcijā, kas ir saistīta ar oksidācijas reakciju, kur notiek K vitamīna reducētās formas oksidēšana par K vitamīna oksidēto formu. Nekarboksilētās formas no šiem koagulācijas faktoriem ir neaktīvas, jo nespēj saistīt kalciju (Ca). Glutamīnskābes sānu ķēžu karboksilēšana, kas zināma kā Glu-Gla konversija, ļauj koagulācijas faktoriem saistīt kalciju, kas tālāk, kā tāds tiltiņš, savieno koagulācijas faktorus

ar fosfolipīdu virsmām, kas ir nepieciešamas asinsreces procesā. Savukārt varfarīna darbības mehānisms bloķē K vitamīna spēju karboksilēt K vitamīna atkarīgos koagulācijas faktorus. Varfarīns bloķē enzīmu – K vitamīna epoksireduktāze –, kas tādā veidā izjauc dabīgos pārstrādes procesus aknās. K vitamīna oksidētā forma uzkrājas asinīs, samazinot K vitamīna reducētas formas daudzumu asinīs un arī samazinot protrombīna karboksilizāciju. Varfarīns traucē Glu-Gla karboksilizācijas procesu, kas ir izšķirošais solis šo proteīnu biosintēzē, lai nodrošinātu normālu asinsreci.

Tā kā varfarīns neietekmē darbību uz jau sintezētajiem koagulācijas faktoriem, tad šo nobriedušo faktoru noārdīšanai caur parasto katabolismu ceļu un aizvietošana ar “jaunajiem” disfunkcionējošiem K vitamīna atkarīgajiem koagulācijas faktoriem būtu jānotiek pirms varfarīna ārstnieciskās darbības sasniegšanas. Katrs faktors atšķiras ar savu eliminācijas pusperiodu (sk. 4. tab.).

Varfarīns satur 2 optiskos izomērus S un R, kur S izomērs ir 5 × aktīvāks nekā R. Tas plazmā saistās galvenokārt ar albumīnu. Varfarīns metabolizējas aknās caur citohroma P-450 sistēmu (CIP). CIP izoenzīmi, kas iesaistīti varfarīna metabolismā, ir 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 un 3A4. CIP2C9 enzīms metabolizē S-varfarīnu, savukārt R-varfarīnu metabolizē CIP1A2 un CIP3A4. Ir arī atrasts ģenētiskais polimorfisms CIP2C9, kas varētu spēlēt lomu – mainīgumā uz varfarīna lietošanu un predispozīciju uz medikamentu mijiedarbību. Medikamenti, kuri atstāj ietekmi uz jebkuru no enzīmiem, kas ir iesaistīti varfarīna metabolismā, var izmainīt antikoagulācijas atbildi [11, 12, 13].

3. tabula. HAS-BLED jeb asiņošanas riska skala

The HAS-BLED bleeding risk score

HAS-BLED jeb asiņošanas riska skala		
Burts	Klīniskais raksturojums	Riska punkti
H	Hipertensija (SAS > 160 mm/Hg)	1
A	Aknu vai nieru darbības traucējumi – par katru 1 punkts*	1 vai 2
S	Insults	1
B	Asiņošana**	1
L	Labils INR***	1
E	Vecums virs 65 gadiem	1
D	Alkohols, medikamenti****	1 vai 2
≥ 3 – augsts asiņošanas risks		Maks. – 9

Adaptēts no *Pisters R., et al. The Euro Heart Survey // Chest. 2010; 138(5). Epub. 18 March, 2010.*

* Nieru darbības traucējumi – hroniska dialīze, transplantācija vai seruma kreatinīns ≥ 200 mikromol/l. Aknu darbības traucējumi – hronisks hepatīts, aknu ciroze vai bioķīmiski pierādīts bilirubīns 2 × > normu vai aknu fermenti, vai sārmainā fosfatāze 3 × > normu.

** Tendence uz asiņošanu – anamnēzē asiņošanas vai predispozīcija uz asiņošanu, piemēram, anēmija, diatēzes.

*** Labils INR – nestabils / augsts INR, vai īsu laiku atrodas terapeitiskajā darbības platumā (< 60%).

**** Medikamenti / alkohols – papildus tiek lietoti antiagreganti, NSPL vai alkohola lietošanas pārkāpumi.

4. tabula. Dažādu koagulācijas kaskādē darbojošos proteīnu pusizvades laiki, kuri tiek bloķēti ar varfarīnu

Half-time of elimination in different proteins in coagulation cascade, blocked with warfarine

Faktori	Proteīns	Eliminācijas pusperiods, stundas
Asinsreces faktori	II faktors	42–72
	VII faktors	4–6
	IX faktors	21–30
	X faktors	27–48
Antikoagulējošie faktori	Proteīns C	8
	Proteīns S	30

Varfarīna indikācijas:

- dziļo vēnu tromboze (DzVT) un plaušu embolu ārstēšana un profilakse;
- trombembolisko komplikāciju (galvas smadzeņu insults, sistēmiska trombembolija) profilakse pacientiem pēc MI;
- trombembolisko komplikāciju profilakse pacientiem ar ĀF, sirds vārstuļu slimībām, sirds vārstuļu protēzēm;
- pārejošu išēmisku lēkmju un insultu ārstēšana un profilakse.

Varfarīna efektivitāti nosaka pēc starptautiskā koeficienta INR (*International Normalized Ratio*) [11, 12, 13, 18].

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{PT}_{\text{test}}}{\text{PT}_{\text{normal}}} \right)^{\text{ISI}},$$

kur: INR – *International Normalized Ratio*,

PT_{test} – protrombīna laiks (slimnieka),

$\text{PT}_{\text{normal}}$ – protrombīna laiks (kontroles),

ISI – *International Sensitivity Index*.

Protrombīna laiks (PT) – laiks līdz fibrīna formācijai ārējā ceļa ietekmē – VII faktors. Tiek izmantots slimnieka asins paraugs (*PT test*) ar reaģentu (tromboplastīns), aprēķinot laiku, kādā veidojas trombs, un izsakot to sekundēs, dalot to ar kontroles parauga protrombīna laiku (*PT normal*).

Dažādās laboratorijās mēdz būt dažādi tromboplastīna reaģenti, līdz ar to šie dati nav salīdzināmi. Tādēļ tika ieviests ISI, lai līdzsvarotu iespējamo tromboplastīna reaģentu jutīgumu starpību. Katram tromboplastīnam piesaistīts noteikts ISI skaitlis, kas ir jutīguma indekss. Tas dod iespēju salīdzināt dažādās laboratorijās veiktos INR mērījumus.

INR nosaka, sākot ar 2.–3. dienu, tad 2 reizes nedēļā. Pēc tam 1 reizi nedēļā, tad 1 reizi 2–3 nedēļās un, sasniedzot stabilu terapeitisko INR rādītāju, – 1 reizi mēnesī [14].

Tomēr optimāls INR noteikšanas biežums ir atkarīgs no daudziem faktoriem:

- slimnieka līdzestības;
- citu medikamentu lietošanas sākšanas vai pārtraukšanas;
- diētas izmaiņām;
- pavadošo slimību paasinājuma vai remisijas;
- varfarīna lietošanas ilguma.

Lietojot varfarīnu, ne tikai medikamenta deva, bet arī daudzi citi faktori var ietekmēt INR svārstības:

- līdzestības zudums;
- neprecīzs laboratorijas darbs;
- alkohola lietošana – lai gan ievērojams vīna patēriņš cilvēkam, kas lietoja varfarīnu, maz ietekmēja PT [10]. Vairāk gan ietekmē hroniska alkohola lietošana;
- papildus lietotie medikamenti. Varfarīna darbību potencē 57 medikamenti, savukārt 9 medikamenti tā darbību pavājina [18];
- diētas izmaiņas. Lietojot uzturā K vitamīna bagātu uzturu, jo, uzņemot perorāli K vitamīnu, tas ir rezistents pret varfarīnu [18];
- aknu disfunkcija;
- drudzis;
- pavadošās blakussaslimšanas, piemēram, dekompensēta sirds mazspēja, hipertireoze, hipotireoze, pazemināts barojums, audzēji;
- fizisks un psiholoģisks stress.

Līdz ar to, sekojot līdz svārstībām, būtu vēlama arī biežāka INR kontrole, jo varfarīnam ir šaurs terapeitiskās darbības platums no 2,0–3,5. Ja $\text{INR} > 3,5$, pieaug asiņošanas risks, savukārt, ja $\text{INR} < 2,0$, pieaug insulta risks.

Varfarīna komplikācijas.

1. Asiņošana:

- lielās (intrakraniāla, intraperitoneāla, gastrointestināla, uroģenitāla, perikardiāla asiņošana, hemoglobīna samazināšanās par 2 un vairāk vienībām);
- mazās (deguna, smaganu, subkutānas hematomas, intraokulāra asiņošana).

2. Audu un ādas nekroze.

Ļoti reti sastopama, saistīta ar pārmantotu proteīna C vai S deficītu. Šī komplikācija parasti attīstās no 3 līdz 10 dienai, kad ir uzsākta varfarīna lietošana. Iesākumā izpaužas kā pietūkuši nomelnējuši ādas apgabali uz apakšējām ekstremitātēm, vēlāk āda nekrotizējas.

3. Mikroembolizācija ar holesterīna kristāliem.

Ļoti reta komplikācija ir varfarīna izraisītas asinsizplūdumu ateromatozas plātnītēs, kas rada mikroembolizāciju. Simetriski parādās purpura krāsas ādas izmaiņas uz kāju pirkstiem un pēdām, ko pavada dedzinošas sāpes. Pārtraucot lietot varfarīnu, ādas izmaiņas lēni regresē.

4. Hipersensitīvās un alerģiskās reakcijas.

Miegainība, allopēcija, parestēzijas, samazināta tolerance pret aukstumu, tūska, slikta dūša, vemšana, caureja, drudzis, dermatīts, nieze.

Darba mērķis

Darba mērķis ir apzināt perorālo antikoagulantu lietošanas riskus un potenciālās klīniskās problēmas, kā arī novērtēt CHA_2DS_2 -VAsC un HAS-BLED skalu nozīmīgumu ĀF pacientiem.

Darba uzdevumi:

- 1) identificēt ĀF pacientu insulta risku, izmantojot CHA_2DS_2 -VAsC skalu;
 - 2) atbilstība starp varfarīna lietošanu un INR mērķa sasniegšanu;
 - 3) identificēt ĀF pacientu asiņošanas risku pēc HAS-BLED skalas pacientiem, kas lieto PoAK;
 - 4) apkopot saslimšanas un lietotos medikamentus šādai pacientu grupai kā potenciālo risku.
- Datu statistiska analīze tika veikta, izmantojot SPSS v16.0 versiju.

Materiāls un metodes

Prospektīvs pētījums, kurā anketēti 100 pacienti ar ĀM, kas stacionēti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas 11. Aritmoloģijas un elektrokardiostimulācijas nodaļā.

No visiem pacientiem 47 bija vīrieši un 53 – sievietes. Pētāmajā populācijā vīriešu un sieviešu attiecība 1 : 1,13. Pacienti anketējot tika sadalīti 3 vecuma grupās: ≥ 75 gadi, no 65 līdz 74 gadiem, un < 65 gadiem.

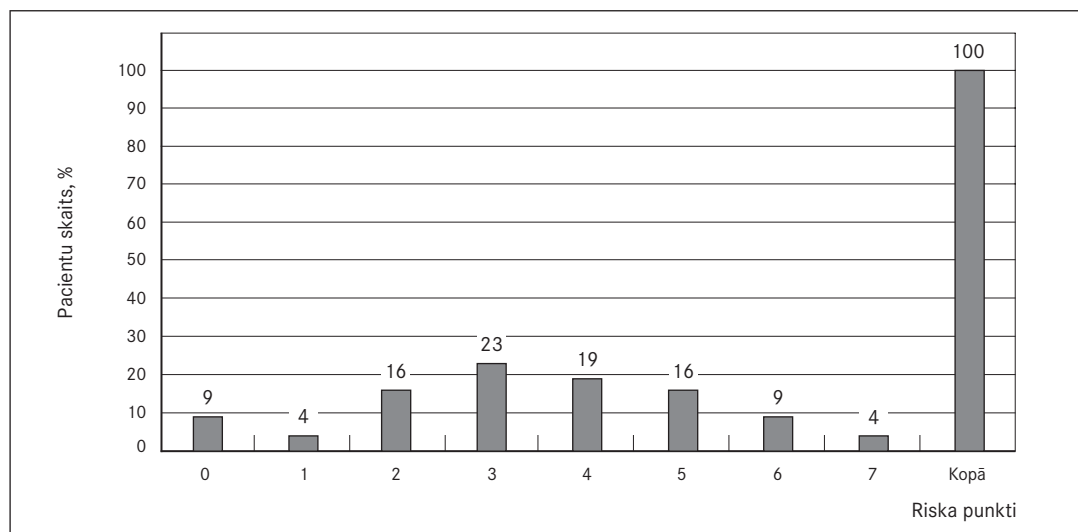
Vecuma grupā ≥ 75 gadi bija 17 pacienti, no tiem 5 (10,4%) PoAK lietoja, bet 12 (23,1%) nelietoja. 38 pacienti bija vecumā no 65 līdz 74 gadiem, no kuriem 17 pacienti (35,4%) lietoja PoAK, savukārt 21 (40,4%) nelietoja. Vecuma grupā < 65 gadiem pētījumā piedalījās 45 pacienti, no kuriem 26 (54,2%) lietoja un 19 (36,5%) nelietoja PoAK. Pavisam kopā PoAK lietoja 48, bet nelietoja 52 pacienti no 100 respondentiem.

Rezultāti

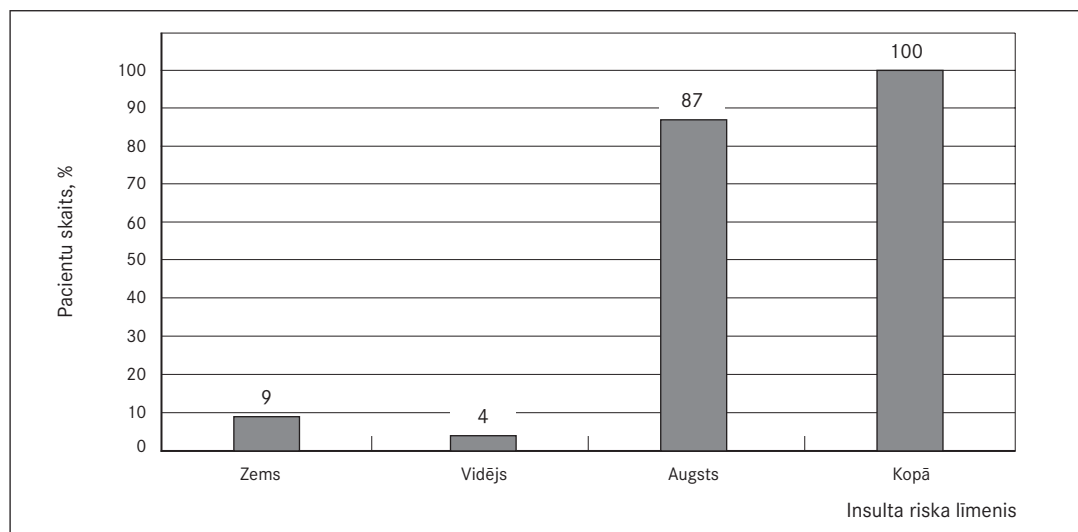
Insulta riska novērtēšana. Izvērtējot trombemboliju risku, izmantojot CHA_2DS_2 -VAsC insulta riska skalu, secinājām, ka deviņiem pacientiem (9%) ir 0 punktu, četriem pacientiem (4%) ir 1 riska punkts, sešpadsmit pacientiem (16%) – 2, divdesmit trīs pacientiem (23%) – 3, deviņpadsmit pacientiem (19%) – 4, sešpadsmit pacientiem (16%) – 5, deviņiem pacientiem (9%) – 6 un četriem pacientiem (4%) – 7 riska punkti (sk. 1. att.).

Izmantojot CHA_2DS_2 -VAsC insulta riska skalu un sadalot pacientus riska kategorijās, zems insulta risks ir 9% no anketētās populācijas, vidējs insulta risks ir 4%, savukārt augsts insulta risks ir 87% no populācijas (sk. 2. att.).

1. attēls. Pacientu sadalījums pēc CHA₂DS₂-VASc insulta riska skalas
Grouping of patients according CHA₂DS₂-VASc risk scores



2. attēls. Insultu risks pēc CHA₂DS₂-VASc
Grouping of patients according CHA₂DS₂-VASc risk scores



48 pacienti lieto PoAK, no kuriem četriem pacientiem (8,3%) ir zems insulta risks, trīs pacientiem (6,3%) – vidējs un 41 pacientam (85,4%) – augsts insulta risks. Savukārt 52 pacienti nelieto PoAK, no kuriem 88,5% atrodas augsta insulta riska grupā, viens pacients (1,92%) – vidēja riska grupā un pieciem pacientiem (9,6%) ir zems insulta risks.

Varfarīna lietošana un INR mērķa sasniegšana. Izvērtējot varfarīna lietošanas režīmu (no rīta, pusdienas laikā vai vakarā) ar mērķa INR, secinām, ka stabilāk kontrolēts INR ir pacientiem, kas varfarīnu lieto vakarā pēc ēšanas. No 48 pacientiem, kas lieto varfarīnu, 28 pacientiem (58,3%) tika sasniegts mērķa INR no 2,0 – 3,0. Trīs pacientiem (6,25%) INR bija robežās no 1,0 līdz 2,0 – INR mērķis netika sasniegts. Deviņiem pacientiem (18,75%) INR bija vairāk nekā 3,0 – INR mērķis netika sasniegts. Astoņi pacienti (16,67%) savu INR nezināja (sk. 5. tab.).

Stabilāk kontrolēts INR ir konstatēts pacientu grupā, kas varfarīnu lieto ilgāk nekā vienu mēnesi, kā arī tiem, kas biežāk kontrolē INR.

5. tabula. PoAK lietošanas režīms un mērķa INR
Options pf warfarin use and target INR

INR vērtība	Lietošanas režīms			Kopā
	No rīta	Pusdienas laikā	Uz nakti	
1,0–2,0	1	0	2	3
2,0–3,0 (iespējami uzturot 2,5)	7	2	19	28
Vairāk nekā 3,0	3	0	8	9
Nezinu	2	0	6	8
Kopā	13	2	35	48

Pavadošās blakussaslimšanas un lietotie medikamenti. Kā galvenās un visbiežāk sastopamās saslimšanas pacientiem ar ĀM pētāmajā populācijā bija: KSS, miokarda infarkts, hroniska sirds mazspēja, arteriāla hipertensija, cukura diabēts (CD), insults vai TIL, kreisā kambara sistoliska disfunkcija (sk. 6. tab.). Atzīmējams, ka 21 pacientam bija implantēts kardiostimulators (nodaļas specifika).

Varfarīnu lietoja 48 pacienti. No tiem 20 nelietoja nekādus medikamentus, kas varētu potencēt vai inhibēt varfarīna darbību. Savukārt 28 pacienti (53,6%) lietoja varfarīna efektu ietekmējošus medikamentus (biežākie – atorvastatīns, aspirīns, amiodarons).

Asiņošanas riska novērtēšana. Pacientiem, kas lietoja varfarīnu, tika izmantota HAS-BLED asiņošanas riska novērtēšanas skala. No 48 pacientiem, kas lietoja varfarīnu, 13 pacientiem bija augsts asiņošanas risks pēc HAS-BLED skalas – ≥ 3 punkti, savukārt 35 pacientiem bija zems asiņošanas risks pēc HAS-BLED skalas – no 0 līdz 2 punktiem (sk. 7. tab.).

6. tabula. Pavadošās blakussaslimšanas
Concomitant diseases [21]

Pavadošās saslimšanas	Vai lieto varfarīnu		Kopā
	Jā	Nē	
Miokarda infarkts	7	12	19
Koronārā sirds slimība	24	38	62
Iedzimta sirdskaite	2	2	4
Hroniska sirds mazspēja	40	40	80
Reimatiska sirdskaite	4	0	4
Kreisā kambara sistoliska disfunkcija	5	4	9
Insults vai TIL	7	5	12
Arteriāla hipertensija	36	44	80
Implantēts kardiostimulators	8	13	21
Hipertireoze	0	1	1
Cukura diabēts	8	4	12
HOPS	0	1	1
Vārstuļu sirdskaite	2	0	2
Vārstules protezēšana	2	0	2
Kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūla	3	6	9
Onkoloģiskas saslimšanas	2	1	3
Alkohola lietošana (regulāra)	2	1	3
Kopā	45	50	95

7. tabula. Asiņošanas risks pēc HAS-BLED skalas
Bleeding risk according to HAS-BLED scale

Asiņošanas risks pēc HAS-BLED	Skaitis	%
Augsts, ≥ 3	13	27,1
Zems, 0-2	35	72,9
Kopā	48	100,0

Tālāk tika pētīta sakarība starp asiņošanas risku un iespējamu asiņošanu, lietojot PoAK (sk. 8. tab.). Pacientiem, kuriem bija augsts asiņošanas risks, biežāk kā komplikācija attīstījās asiņošana, ko arī apliecina statistiskā ticamība pēc Fišera testa $p = 0,002$. Savukārt tiem pacientiem, kam bija zems asiņošanas risks, retāk attīstījās kā komplikācija asiņošana, ko arī apliecina statistiskā ticamība pēc Fišera $p = 0,002$.

Aplūkojot asiņošanas anamnēzi un INR skaitli, 7 pacientiem ir bijusi asiņošana, lai gan anketēšanas brīdī INR atrodas mērķa intervālā no 2,0 līdz 3,0 un 2 pacientiem bijusi asiņošana, kaut gan INR anketēšanas brīdī ir > 2 . To iespējams skaidrot ar pacientu individuālo jutību pret PoAK, papildus lietotajiem medikamentiem un INR kontroles regularitāti, kā arī pacientu līdzestību ārstēšanas efekta sasniegšanā.

8. tabula. Asiņošanas riska punktu skalas rādītāju saistība ar reālo klīnisko asiņošanu
Bleeding risk scores and relationship with bleeding

Asiņošanas risks pēc HAS-BLED	Asiņošana		Kopā
	Ir	Nav	
Augsts	8	5	13
Zems	5	30	35
Kopā	13	35	48

Diskusija

Izmantojot jauno insulta riska novērtēšanas skalu CHA_2DS_2-VASc , patiešām tiek atklāts daudz vairāk pacientu, kas atrodas augsta riska grupā nekā ar $CHADS_2$, kur liela daļa pacientu tika stratificēti vidēja riska grupā un līdz ar PoAK raisīja diskusijas par to lietošanu. Jaunā riska skala stingri nosaka, kad jālieto PoAK. Tomēr pēc *The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation* 2009. gada datiem Eiropas valstīs PoAK lietoja vidēji nedaudz mazāk par 50% no tiem ĀF pacientiem, kam tas bija nepieciešams [20]. Arī šis pētījums nedaudz ilustrēja situāciju un parādīja tendenci Latvijā – tikai 48% pacientu, kas atrodas vidēja un augsta riska grupā, lieto PoAK. Jautājums: kādēļ tik maz pacientiem tiek nozīmēta PoAK terapija, lai gan ir indikācijas? Vai tā tomēr nav zināmā mērā pašu ārstu vaina, jo, izdzirdot vārdu varfarīns, zināmā mērā mūs pārņem bailes, jo zinām par varfarīna dozēšanu, tā plašo mijiedarbību ar medikamentiem, pārtikas produktiem, blakussaslimšanām, INR regulāru kontroli, pacienta izglītošanu, komplikācijām, blaknēm, ka vieglāk ir nozīmēt antiagregantus. Bet kādēļ mūs nebiedē ĀF izraisītās komplikācijas? Asiņošanas risku palīdz noteikt jaunā HAS-BLED skala, kas ir gana vienkārša. Ja riska punktu ir ≥ 3 , ir augsts asiņošanas risks un nepieciešama pastiprināta kontrole vai tāda taktika, lai samazinātu asiņošanas risku. Vadlīnijas taktiku, kā risināt šo problēmu, atstāj uz katra ārsta pleciem. Jautājums ir par to, vai atcelt PoAK-varfarīnu, vai ne? Jāatzīst, ka pētījumā ir par maz skaitliski aplūkota populācija kopumā un arī tā daļa, kas lieto PoAK. No 48 pacientiem, kas lietoja PoAK, 29 bija iestājušies uz plānveida EKV. Šis fakts vien rāda to, ka nevar ar lielu objektivitāti aplūkot pacienta INR rezultātu atkarībā no lietošanas ilguma, kontroles biežuma, lietošanas režīma, papildu lietotajiem medikamentiem, kas ietekmē varfarīna metabolismu. Ir nepieciešama vismaz 10 līdz 20 reizes lielāka populācija, lai varētu izdarīt objektīvus secinājumus. Pētījumā tika iekļauti visi pacienti ar ĀF dažādām formām, bet turpmāk ieteiktu neiekļaut pacientus, kas iestājas uz plānveida EKV, vai, ja iekļauj, tad izdalīt tos atsevišķi un pētīt. Pētījumā arī netika apskatīta pacienta lietotā varfarīna deva miligramos un tā ietekme uz INR rezultātu, komplikācijām – asiņošanu.

Secinājumi

1. Izmantojot CHA₂DS₂-VASc insulta riska skalu, tiek atklāts daudz vairāk pacientu, kuri atrodas augsta riska grupā un kuriem ir nepieciešamība pēc PoAK lietošanas.
2. Pētāmajā populācijā tikai 41 pacients no 87, kuri atrodas augsta riska grupā, lieto PoAK.
3. Galvenās pavadošās blakussaslimšanas pacientiem ar ātriju mirgošanu ir: arteriāla hipertensija, hroniska sirds mazspēja, koronārā sirds slimība, miokarda infarkts, cukura diabēts, insults vai tranzitora išēmiska lēkme.
4. Pacientiem, kas lieto PoAK un kam ir augsts asiņošanas risks pēc HAS-BLED ≥ 3 , biežāk attīstījās asiņošana.
5. Papildu medikamentu lietošana, kas potencē varfarīna darbību, būtiski neiespaidoja mērķa INR sasniegšanu.



Clinical Problems and Risks with Warfarin Use in Patients with Atrial Fibrillation

Abstract

According to the Guidelines on Atrial Fibrillation (AFib) Treatment (2010), stroke prevention is one of the cornerstones in long-term treatment strategies. Unfortunately, the use of anticoagulation therapy remains relatively low and unstable.

Aim of the study was to analyze the use of warfarin in patients, that satisfy high risk of stroke according to CHADS₂VASc (> 2 points), HAS-BLED scores and potential problems of warfarin effects (drug interactions, compliance).

Material and methods. We have analyzed 100 patients at the department of Arrhythmology, Pauls Stradiņš Clinical University Hospital Latvian Centre of Cardiology from January 2010 to December, 2010. All patients had permanent atrial fibrillation, risk score > 2, left atrium diameter enlargement > 50 mm and stable rate control strategy, confirmed by cardiologists. Gender: men / women 58.3% / 41.7%, age: > 75 years - 17%, 65-74 years - 38%, < 65 years - 45%. Reasons of hospitalization were various, we excluded patients for AFib ablation and electrical cardioversion (100% use of warfarin).

Results. In total, warfarin use was observed in 48% of patients. According to the age groups: < 65 years 54.2%, take warfarin, age group 65-74 - 35.4% and older than 75 - 10.4% of patients take warfarin ($p < 0.01$). According to HAS-BLED score, high bleeding risk (> 3) had 27.1%, low risk - 72.9% of patients. Bleeding in high risk group occurred in 61.5%, in low risk group in 38.5% patients. CHA₂DS₂VASc (> 2 points) had 87%, 1 point - 4% and 0 point - 9% of patients. Most common concomitant diseases dominantly were coronary heart disease, heart failure, arterial hypertension, diabetes, after permanent pacemaker implantation, previous stroke / TIA. Only 58.3% of patients had INR interval between 2.0 - 3.0. Use of metabolic active drugs with warfarin was observed in 65% of patients, mostly statins, aspirin, omeprazole and antidepressant drugs. Patients with well controlled INR and often visits of physicians had less complication rate (data from patients questionnaire).

Conclusions. Use of anticoagulants in AFib patients cohort still remains relatively low. As most common problems we observed potential drug-drug interactions, high bleeding risk, compliance of patients' education level, and problems with regular INR monitoring. Our registry data suggest that new AFib guidelines can more effectively define potential risk of stroke and bleeding, thus improving long-term prognosis.

Keywords: anticoagulants, atrial fibrillation, stroke, bleeding.

Literatūra

1. Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y. H., et al. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Eur Heart J*, 2010; 31: 2369–2429.
2. Wolf P. A., Abott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study // *Arch Intern Med*, 1987; 147: 1561–1564.
3. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation analysis of pooled data from five randomized controlled atrial trials // *Arch Intern Med*, 1994; 154: 1449–11457.
4. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke: EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) study group // *Lancet*, 1993; 342: 1255–1262.
5. Ērglis A., Kalvelis A., Kalējs O., Jēgere S. Latvijas Kardiologu biedrības consensus 2010. gada rekomendācijas.
6. Fuster V., et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // *Circulation*, 2006; 114: 700–752.
7. Lip G. Y. H. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation // *Chest*, 2010; 137(2): 263–272.
8. Lip G. Y. H. Implications of CHA₂D₂-VASc and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation // *The American Journal of Medicine*, 2010; 123(6): 484–488.
9. Lip G. Y. H., et al. CHA₂DS₂-VASc risk scheme // *Chest*, October 2010; 138(4): 1020.
10. Laurie G. J. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for elderly // *Cardiology clinics* 2008; 26(2): 157–167.
11. Hirsh J., Fuster V., Ansell J., Halperin L. American Heart Association / American College of Cardiology Foundation. Foundation guide to warfarin therapy // *J. Am. Coll. Cardiol*, 2003; 41; 1633–1652 // doi:10.1016/S0735-1097(03)00416-9
12. Konkle B. A., Simon D., Schafer A. I. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease / Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular diseases. – 8th ed. – Vol. 2. – Pp. 2049–2078.
13. Du Breuil A. L., Umland E. M. Outpatient management of anticoagulation therapy // *American Academy of Family Physicians*, April 1, 2007; 75(7): 1031–1042.
14. Warfarin – Grindeks. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 18.08.2011. Zāļu valsts aģentūras apstiprināts izdevums. – Grindeks, 2011.
15. Pisters R., et al. The Euro Heart Survey // *Chest*, 2010; 138(5):1093–1100. Epub, 18 March, 2010.
16. Conolly S., Ezekowitz M. D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*, 2009; 361(12):1139–1151.
17. Jirgensons J., Kalējs O. Aritmijas / *Kliniskā medicīna*. – I daļa. – A. Lejnieka red. – Rīga: Nacionālais apgāds, 2010.

1. pielikums. Varfarīna ietekmi pastipriņošie un pavājinošie farmakoterapeitiskie līdzekļi

Varfarīna ietekmi pastiprina	
<p>Amiodarons – antiaritmiskais līdzeklis</p> <p>Aspirīns – antiagregants</p> <p>Allopurinols – podagras ārstēšanas līdzeklis</p> <p>Ampicilīns – antibakteriālais līdzeklis</p> <p>Atorvastatīns – statīni</p> <p>Celekoksibs – NSPL, Cox 2 inhibitors</p> <p>Cefaleksīns – antibakteriālais līdzeklis</p> <p>Cerfradīns – antibakteriālais līdzeklis</p> <p>Cimetidīns – gremošanas traucējumu ārstēšanas un kuņģa čūlas ārstēšanas medikaments</p> <p>Citaloprams – antidepresants</p> <p>Ciprofloksacīns – antibakteriālais līdzeklis</p> <p>Klaritromicīns – antibakteriālais līdzeklis</p> <p>Klopidogrels – antibakteriālais līdzeklis</p> <p>Deksametazons – p/o lietojams steroīds</p> <p>Diklofenaks – NSPL</p> <p>Dipidamols – antiagregants</p> <p>Disulfirāms – alkoholisma ārstēšanā</p> <p>Entakapons – parkinsonisma ārstēšanā</p> <p>Eritromicīns – antibakteriālais līdzeklis</p> <p>Ezomeprazols – gremošanas traucējumu un kuņģa čūlas ārstēšanas medikaments</p> <p>Etodolaks – NSPL</p> <p>Ezetimībs – holesterīna uzsūkšanās blokators</p> <p>Flukanazols – pretsēnīšu medikaments</p> <p>Flutamīds – prostatas vēža ārstēšanā</p> <p>Fluoksetīns – antidepresants</p> <p>Glikozamīns – uztura bagātinātājs locītavu darbību uzlabošanai</p> <p>Ibuprofēns – NSPL</p> <p>Itrakonazols – pretsēnīšu medikaments</p> <p>Ketokonazols – pretsēnīšu medikaments</p>	<p>Levotiroksīns – vairogdziedzera hormonu aizstājējs</p> <p>Mefenāmskābe – pretsāpju līdzeklis</p> <p>Meloksikāms – NSPL</p> <p>Metronidazols – antibakteriālais līdzeklis</p> <p>Mikonazols – pretsēnīšu medikaments</p> <p>Mirtazepīns – antidepresants</p> <p>Neomicīns – antibakteriālais līdzeklis</p> <p>Norfloksacīns – antibakteriālais līdzeklis</p> <p>Omeprazols – gremošanas traucējumu un kuņģa čūlas ārstēšanas medikaments</p> <p>Orlistats – pretaptaukošanās līdzeklis</p> <p>Oksitetraciklīns – antibakteriālais līdzeklis</p> <p>Piroksikāms – NSPL</p> <p>Pantoprazols – gremošanas traucējumu un kuņģa čūlas ārstēšanas medikaments</p> <p>Paroksetīns – antidepresants</p> <p>Prednizolons – p/o lietojams steroīds (tikai augstas devas)</p> <p>Proguanils – pretmalārijas līdzeklis</p> <p>Rozuvastatīns – statīns</p> <p>Sertralīns – antidepresants</p> <p>Sibutramīns – pretaptaukošanās līdzeklis</p> <p>Simvastatīns – statīns</p> <p>Nātrija valproāts – pretepilepsijas līdzeklis</p> <p>Sulfīnpirazons – podagras ārstēšanas līdzeklis</p> <p>Tamoksifēns – krūts vēža ārstēšanas līdzeklis</p> <p>Tetraciklīns – antibakteriālais līdzeklis</p> <p>Testosterons – vīrišķais dzimumhormons</p> <p>Tramadols – stiprs pretsāpju līdzeklis</p> <p>Trimetoprīms – antibakteriālais līdzeklis</p> <p>Venlafaksīns – antidepresants</p>
Varfarīna ietekmi pavājina	
<p>Barbiturāti – sedatīvie līdzekļi</p> <p>Karbamazepīns – pretepilepsijas līdzeklis</p> <p>Grizeofulvīns – pretsēnīšu medikaments</p> <p>Fenitoīns – pretepilepsijas līdzeklis</p> <p>Primidons – pretepilepsijas līdzeklis</p>	<p>Rifampicīns – antibakteriālais līdzeklis</p> <p>Divšķautņu asinszāle – antidepresants</p> <p>Sukralfāts – gremošanas traucējumu un kuņģa čūlas ārstēšanas medikaments</p> <p>K vitamīns – uztura bagātinātājs ar K vitamīnu</p>

2. pielikums. Pārtikas produkti, uztura bagātinātāji: K vitamīna saturs tajos un to ietekme uz K vitamīna metabolismu

Augsts K vitamīna saturs	Zems K vitamīna saturs	Var ietekmēt K vitamīna metabolismu
Spargēļi	Āboli	Amerikas žeņšeņs
Zaļās pupas	Banāni	Āzijas žeņšeņs
Kazenes	Liellopu gaļa	Dižzirdzene
Mellenes	Visi graudaugu produkti	Ķīnas žeņšeņs
Brokoļi	Ķirši	Ķīnas vilkogas
Briseles kāposti	Cāļa gaļa	Hondroitīns + glikozamīns
Kāposti	Zivis	Koenzīms Q10
Cigoriņi	Dzērvenes	Velna nags (ASV, Meksika)
Dzērveņu sula	Jēra gaļa	Bruņurupuču bruņu esence
Kacenkāposti	Citroni	Zivju eļļa
Kivi augļi	Melones	Divdaivu ginks
Lapu salāti	Apelsīni	Žeņšeņs
Mungo pupas	Persiki	Zaļā tēja
Sinepju zaļumi	Cūkgaļa	Zirgkastaņi
Zirņi	Gliemeži	Japānas žeņšeņs
Ananasu sēklas	Zemenes	Korejas žeņšeņs
Rozīnes	Tofu	<i>Lycium barbarum</i>
Cukurzirņi		Metilsalicilāti (lieto arīgi)
Sojas pupas		Papajjas ekstrakts
Spināti		Divšķautņu asinszāle
Šveices bietes		A vitamīns
Ūdenskreses		K vitamīns
		Ziemciete

Akūts apendicīts bērniem Latvijā laika posmā no 2000. līdz 2009. gadam: epidemioloģiskās situācijas izmaiņu statistiskā analīze

Dace Šurna¹, Arnis Eņģelis^{1,2}, Aigars Pētersons^{1,2}

¹ *Bērnu klīniskā universitātes slimnīca*

² *Rīgas Stradiņa universitāte, Bērnu ķirurģijas katedra*

Kopsavilkums

Darba mērķis. Noskaidrot akūta apendicīta incidenci un raksturot tā epidemioloģijas īpatnības bērniem Latvijā.

Materiāls un metodes. Veikta VSIA "Bērnu klīniskā universitātes slimnīca" (BKUS) arhīva datu retrospektīva analīze, iekļaujot 2576 laikā no 2000. līdz 2009. gadam ārstētus pacientus ar pirmreizēju akūta apendicīta diagnozi. Incidences aprēķins balstīts uz Veselības norēķinu centra sniegto informāciju par 6971 akūta apendicīta gadījumu Latvijā laika posmā no 2004. līdz 2009. gadam (Veselības aprūpes pakalpojumu apmaksas norēķinu sistēmā pieejami dati, sākot ar 2004. gadu) un Latvijas Republikas Centrālās statistikas pārvaldes informāciju par kopējo atbilstošā vecuma Latvijas populāciju.

Rezultāti. Akūta apendicīta kopējais gadījumu skaits valstī analizētajā periodā ik gadu samazinās, un arī BKUS tam ir tendence samazināties. Turklāt akūta apendicīta incidence ticami samazinās 0-4 un 15-17 gadus vecu bērnu grupā ($p < 0,05$), kā arī mazāk nozīmīgi 5-9 gadus veciem bērniem ($p < 0,1$) laikā no 2004. līdz 2009. gadam. Kopumā akūta apendicīta incidence samazinājusies par 23,4%. Novēlota hospitalizācija un perforējis apendicīts vai apendicīts ar peritoneālu abscesu vai infiltrātu sastopams proporcionāli nedaudz vairāk. Konstatēta augsta diagnostiskā precizitāte – atšķirīga sākotnējā diagnoze noteikta 2-5,4% gadījumu. 96,8% pacientu ārstēti operatīvi; nepapildinātas konservatīvās terapijas pielietojuma nozīme arvien mazinās, un 2009. gadā tā sastopama 0,9% gadījumu. Dažādi sarežģījumi kopš 2001. gada attīstās arvien biežāk. 56,1% pacientu pavada stacionārā ≥ 6 dienas.

Secinājumi: 1) akūta apendicīta epidemioloģisko rādītāju tendences Latvijā – incidences biežums un nekomplicētu akūta apendicīta gadījumu skaits – samazinās; 2) progresējoša novēlotā hospitalizācija varētu būt saistīta ar palielinātu akūta apendicīta sarežģījumu attīstīšanās biežumu. Nepieciešami padziļināti pētījumi iespējamās cēloņsakarības noteikšanai; 3) akūta apendicīta ārstēšanas laiks stacionārā Latvijā ir relatīvi ilgs.

Atslēgvārdi: akūts apendicīts bērniem, epidemioloģija.

Ievads

Kaut gan ziņojumos no Eiropas un Ziemeļamerikas sastopamas ziņas par akūta apendicīta incidences samazināšanos bērniem, tā joprojām ir viena no biežākajām ķirurģiskajām saslimšanām bērnu vecumā un apendektomija – biežākā abdominālā operācija [Aschcraft, Holcomb III, Murphy 2006; Puri, Höllwarth, 2009]. Pasaulē joprojām arī saglabājas bērnu mirstība no akūta apendicīta, kas notiek reti, bet

līdz šim nav pilnībā novērsta, un izskaidrojama ar nopietnām blakus saslimšanām, novēlotu vēršanos pēc medicīniskās palīdzības un diagnostiku [Walker, 2004; Puri, Höllwarth, 2009]. Šo apstākļu dēļ akūta apendicīta epidemioloģiskās situācijas izpēte bērniem Latvijā sniedz būtisku informāciju un rada priekšstatu gan par konkrētās saslimšanas īpatnībām, gan bērnu veselības neatliekamo aprūpi mūsu valstī. Turklāt pēdējā desmitgadē Latvijā šādi pētījumi nav veikti.

Darba mērķis

Noskaidrot akūta apendicīta incidenci bērniem Latvijā un, balstoties uz Valsts sabiedrības ar ierobežotu atbildību "Bērnu klīniskā universitātes slimnīca" (BKUS) ārstēto pacientu datiem 10 gadu periodā (2000. gada janvāris – 2009. gada decembris), izdarīt secinājumus par akūta apendicīta epidemioloģijas īpatnībām bērniem Latvijā.

Materiāls un metodes

Akūta apendicīta ikgadējās incidences aprēķināšana bērniem Latvijā balstās uz šādiem datiem:

- no Veselības norēķinu centra iegūta informācija par akūta apendicīta pacientu skaitu Latvijā 0–17 gadu vecumā;
- no Latvijas Republikas centrālās statistikas pārvaldes datu bāzēm atlasīta informācija par 0–17 gadu vecu bērnu vecuma un dzimuma struktūru un skaitu Latvijā.

Veselības norēķinu centra Veselības aprūpes pakalpojumu apmaksas norēķinu sistēmā pieejami dati tikai, sākot ar 2004. gadu, tādēļ nebija iespējams aprēķināt ikgadējo incidenci visam pētījumā analizētajam laika periodam, bet tikai 6 gadiem (2004.–2009.).

Incidences rādītāja izmaiņas laikā tika novērtētas, aprēķinot tendences p vērtību.

Lai spriestu par akūta apendicīta diagnostikas un ārstēšanas tendencēm, papildus veikta BKUS arhīva datu retrospektīva analīze 10 gadu periodā, iekļaujot 2576 pacientus ar pirmreizēju akūta apendicīta diagnozi. BKUS ir galvenais bērnu ķirurģijas centrs Latvijā, un ik gadu tajā tiek ārstēti aptuveni 17–24% no visiem bērnu akūta apendicīta gadījumiem Latvijā. Izlasi varētu uzskatīt par reprezentatīvu, jo pētījumā netiek iekļauti komplikēti gadījumi, kuru pacienti uz BKUS pārvesti pēc ārstēšanas uzsākšanas citās klīnikās. Tādējādi sistemātiskās kļūdas iespēja ir maz ticama. Līdz ar to iegūtie dati var radīt priekšstatu par akūta apendicīta diagnostikas un ārstēšanas procesu un rezultātiem visā Latvijā, pieņemot, ka tie ir līdzīgi vai tuvojas BKUS rādītājiem, bet diez vai ir pārliecinoši labāki par tiem.

No BKUS arhīvā esošajām kartītēm, slimības vēsturēm un elektroniskās pacientu reģistrēšanas sistēmas apkopota šāda informācija: bērna vecums un dzimums, saslimšanas datums, stundu skaits līdz stacionēšanai vai saslimšanas laiks, stacionēšanas datums un laiks, uzņemšanas diagnoze, galīgā diagnoze, operācijas datums un laiks, ja tāda tikusi veikta, komplikācijas un sarežģījumi slimības gaitā. Izmantojot apkopotos datus, tika aprēķināts laiks no saslimšanas līdz operācijai un laiks no stacionēšanas līdz operācijai. Gadījumos, kad bija norādīts tikai saslimšanas datums, laiks no saslimšanas līdz hospitalizācijai tika aprēķināts diennaktīs un izteikts stundās.

Datu apkopošanai un aprēķinu veikšanai tika lietota programma *MS Excel 2007*. Datu apstrādes statistiskās metodes izvēlētas atbilstoši pētījuma mērķim un veiktas ar statistiskās datu analīzes programmu *SPSS Statistics 19*. Datiem par pacientu vecumu, stundu skaitu no saslimšanas līdz stacionēšanai, no saslimšanas līdz operācijai, no stacionēšanas līdz operācijai un stacionārā pavadīto dienu skaitu veikta Puasona sadalījuma pārbaude un aprakstošajā statistikā šiem rādītājiem lietotas vidējās vērtības un standartnovirzes [Altman, 1991].

Pētījuma populācijā iekļauti pacienti, kuri ārstējušies un izrakstīti no BKUS laika posmā no 2000. gada 1. janvāra līdz 2009. gada 31. decembrim un kuru galīgā diagnoze bija akūts apendicīts. Diagnozes klasificētas pēc SSK-10. BKUS ārstēti pacienti vecumā no 10 mēnešiem līdz 18 gadiem (1 pacients). Spriežot pēc viena 18 gadus veca pacienta, nav korekti izdarīt jebkādas secinājumus, tādēļ pētījums veikts par 0–17 gadus veciem pacientiem. Pēc agrāku pētījumu parauga pacienti sadalīti 4 vecuma grupās: 0–4, 5–9, 10–14 un 15–17 gadus veci [Andersen, Paeregaard, Larsen, 2009].

Tā kā pēdējā vecuma grupa iekļauj informāciju tikai par 15–17 gadus veciem akūta apendicīta pacientiem, rezultātus šajā grupā nav korekti salīdzināt ar iepriekšējo pētījumu rezultātiem, kuros pēdējā vecuma grupā bija iekļauti 18 un pat 19 gadus veci pacienti.

Pētījumā netika iekļauti tādi pacienti, kas pēc akūta apendicīta ārstēšanas iestājušies BKUS atkārtoti vai pārvesti pēc ķirurģiskas akūta apendicīta ārstēšanas citā slimnīcā.

Rezultāti

Pētot incidences biežumu jeb akūta apendicīta sastopamības biežumu bērniem Latvijā, tika salīdzināts ikgadējais saslimušo skaits uz 10 000 iedzīvotāju sešu gadu periodā vecuma grupās. Salīdzinot 2004. un 2009. gada datus, vērojama sastopamības biežuma samazināšanās visās vecuma grupās (sk. 1. tab.). Statistiski ticama incidences biežuma samazināšanās nav konstatēta 10–14 gadus vecu bērnu grupā. Piecus līdz deviņus gadus veco bērnu grupā incidences biežuma samazināšanās ir statistiski ticama, ja pieņemam kā $< 0,1$. Akūta apendicīta incidences izmaiņas dinamiskā demonstrē 1. attēls.

BKUS ārstēto akūta apendicīta pacientu skaits no 2000. līdz 2004. gadam samazinās. 361 pacients stacionēts 2000. gadā, 315 – 2001., 294 – 2002., 247 – 2003. un 247 pacienti – 2004. gadā. Kopš 2004. gada BKUS stacionēto akūta apendicīta pacientu skaits saglabājas aptuveni vienādā līmenī. Taču valstī kopumā no 2004. līdz 2009. gadam bijusi izteikta akūta apendicīta pacientu skaita samazināšanās un proporcionāli no visa saslimušo bērnu skaita arvien vairāk slimnieku nonāk BKUS. 2004. gadā – 16,98%, bet 2009. gadā jau 23,82% no visiem Latvijas akūta apendicīta slimniekiem vecumā līdz 17 gadiem ārstēti BKUS.

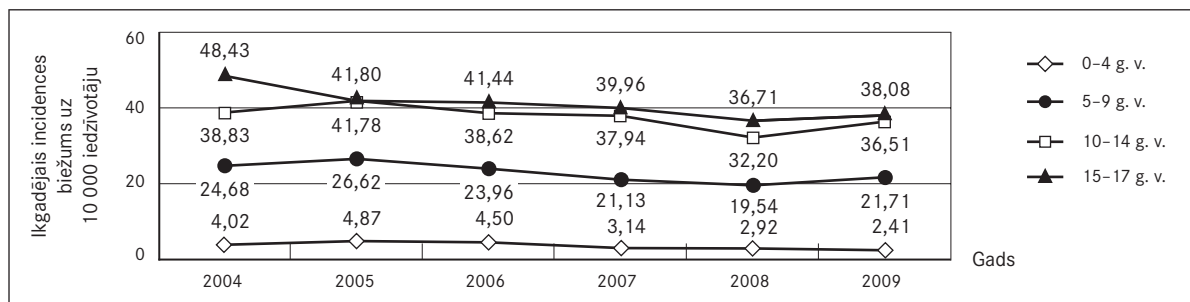
Desmit gadu laikā BKUS ar akūta apendicīta diagnozi ārstēti 2576 pacienti vecumā līdz 17 gadiem. Pacientu skaita izmaiņas Latvijā un BKUS salīdzināmajā periodā no 2004. līdz 2009. pa gadiem attēlotas 2. attēlā.

Analizējot kopējo akūta apendicīta incidenci bērniem Latvijā, skaidri redzama ikgadēja tendence katrā nākošajā vecuma grupā saslimušo skaitam palielināties (sk. 1. att.). Savukārt BKUS visbiežāk tiek stacionēti 10–14 gadus veci bērni (sk. 2. tab.).

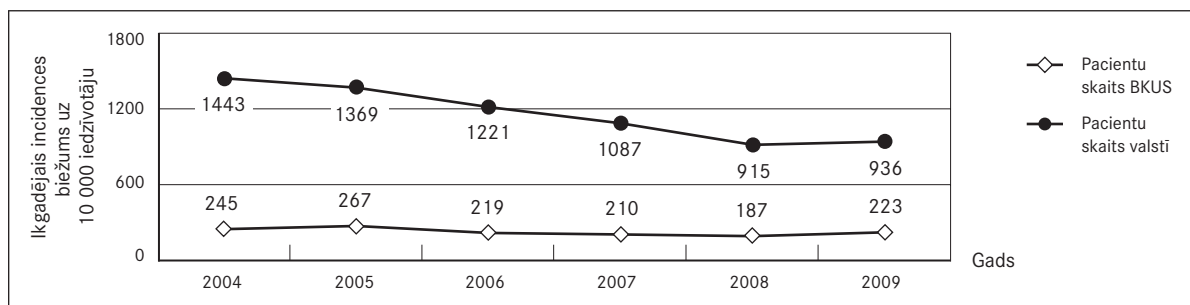
1. tabula. Akūta apendicīta incidences biežums bērniem Latvijā 2004. un 2009. gadā (uz 10 000 iedzīvotāju)
Incidence rate of acute appendicitis in children in Latvia in 2004 and 2009 (per 10 000 inhabitants)

Vecuma grupa, gadi	Incidence		Incidence samazināšanās, %	p
	2004. g.	2009. g.		
0–4	4,02	2,41	40,11	0,0350
5–9	24,68	21,71	12,04	0,0570
10–14	38,83	36,51	5,98	0,1290
15–17	48,43	38,08	21,36	0,0170
Visas vecuma grupas	30,75	23,55	23,41	0,0030

1. attēls. Akūta apendicīta incidence bērniem Latvijā 2004.–2009. gadā
Incidence of acute appendicitis in children in Latvia, 2004–2009



2. attēls. Akūta apendicīta pacientu skaita izmaiņas 2004.-2009. gadā
Changes in the number of acute appendicitis cases, 2004-2009



2. tabula. BKUS akūta apendicīta kopējais pacientu skaits pa vecuma grupām 2000.-2009. gadā
Total number of acute appendicitis patients by age groups admitted at BKUS, 2000-2009

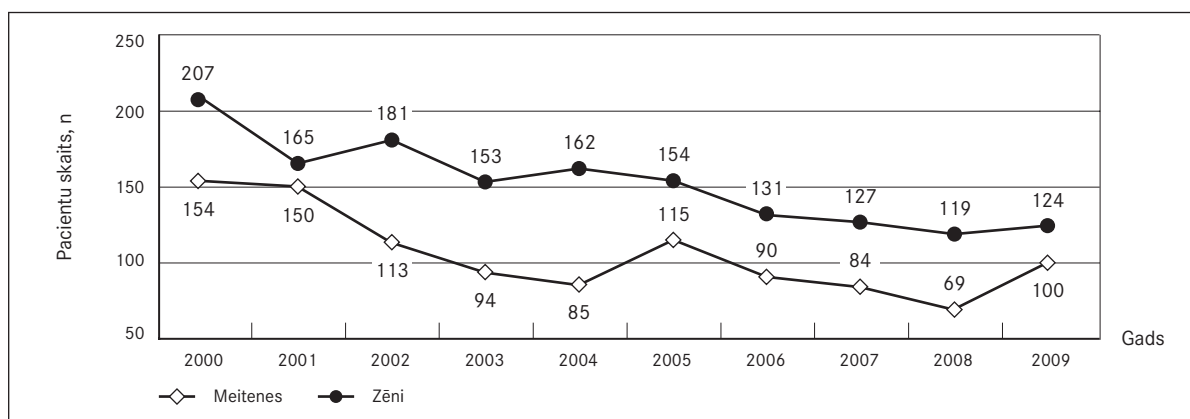
Vecuma grupa, gadi	Pacientu skaits, n	Pacientu skaits, %
0-4	168	6,5%
5-9	618	24,0%
10-14	1196	46,4%
15-17	594	23,1%
Kopā	2576	100%

Pacientu vidējais vecums analizētajā laika periodā ir 11,25 (\pm 3,91) gadi. Puse no visiem akūta apendicīta pacientiem ārstēšanās laikā BKUS bija 9-14 gadus veci. Pacientu vidējam vecumam kopējā tendence ir nedaudz palielināties: 2000. gadā - 10,9, bet 2009. gadā - 11,4 gadi. Pēdējo 3 gadu laikā pacientu vidējais vecums ir praktiski nemainīgs: 11,4-11,6 gadu robežās.

No BKUS ārstētajiem 2576 pacientiem 1522 (59,1%) bija zēni, bet 1054 - meitenes (40,9%). Zēnu un meiteņu skaita izmaiņas pa gadiem parāda 3. attēls. Biežāk ar akūtu apendicītu BKUS tikuši stacionēti zēni, apstiprinot literatūrā pieejamo informāciju, ka zēniem akūts apendicīts sastopams biežāk [Aschcraft, Holcomb III, Murphy 2006; Walker, 2004]. Desmit gadu laikā zēnu skaits akūta apendicīta pacientu vidū BKUS variē no 52,4% (2001. g.) līdz pat 65,6% (2004. g.).

Savlaicīga diagnostika un ārstēšana ir svarīga gan infekciozu komplikāciju, tārpveida piedēkļa ruptūras, ilgstošas hospitalizācijas, sepses, neauglības un letālu iznākumu novēršanai, gan racionāla finansējuma izlietojuma nodrošināšanai.

3. attēls. Ar akūta apendicīta diagnozi ikgadēji stacionēto zēnu un meiteņu skaits BKUS 2000.-2009. gadā
Number of boys and girls admitted with acute appendicitis to BKUS yearly, 2000-2009



Vidējais stundu skaits no saslimšanas līdz stacionēšanai ir 30,29 (\pm 35,85). Puse no visiem akūta apendicīta pacientiem stacionēti 12–36 stundu laikā no sūdzību sākuma. Desmit gadu laikā 10,8% pacientu tikuši stacionēti pirmo 6 saslimšanas stundu laikā, 17,8% 6–12 stundu laikā, 34,9% 12–24 stundu laikā un vislielākā daļa pacientu – 36,5% – tikuši stacionēti vēlāk nekā diennakti pēc saslimšanas sākuma. Vidējais stundu skaits līdz stacionēšanai pa gadiem ir diezgan atšķirīgs, variējot no 27,03 stundām 2002. gadā līdz pat 36,82 stundām 2006. gadā. Uzskatāmāk tendence laikam no saslimšanas līdz stacionēšanai arvien palielināties konstatējama, salīdzinot, cik bieži bērni tikuši stacionēti vēlāk nekā diennakti kopš saslimšanas sākuma (sk. 4. att.).

Vidējais stundu skaits no saslimšanas līdz operācijai ir 38,13 (\pm 41,79). Puse no visiem akūta apendicīta pacientiem laikā no 2000. līdz 2009. gadam tika operēti 17,92–44,85 stundu laikā kopš sūdzību sākuma. Vidējam stundu skaitam no saslimšanas līdz operācijai ir tendence palielināties, un 2008. gadā trūka tikai viena stunda, lai vidējais ilgums no saslimšanas līdz operācijai sasniegtu divas diennaktis; vidējo stundu skaitu pa gadiem parāda 5. attēls.

Vidējais stundu skaits no stacionēšanas līdz operācijai ir 12,21 (\pm 25,76). Puse no pacientiem tikuši operēti 3,25–12,69 stundu laikā kopš stacionēšanas. Vidējam stundu skaitam no stacionēšanas līdz operācijai ir tendence pieaugt (sk. 6. att.).

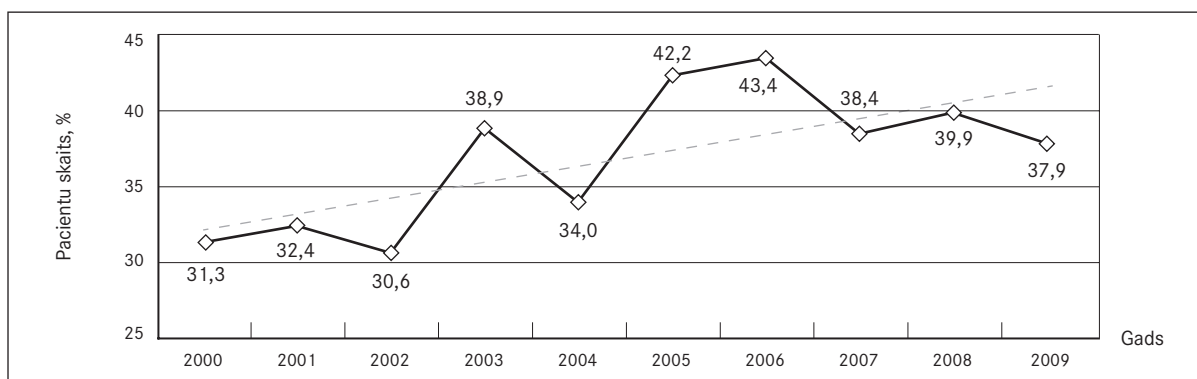
Vidējais stacionārā pavadīto dienu skaits ir 8,13 (\pm 4,94). Puse no visiem pacientiem ar akūtu apendicītu VSIA BKUS tikusi ārstēta 5–9 dienas. Vidējā stacionārā pavadīto dienu skaita izmaiņas pa gadiem parāda 7. attēls. Sešu dienu laikā no stacionēšanas tiek izrakstīti 43,9% jeb 1130 pacienti. 6–10 dienas ārstēti 35,8% jeb 923 pacienti un 523 jeb 20,3% no visiem pacientiem stacionārā pavadījuši ilgāk par 10 dienām.

Desmit gadu laikā:

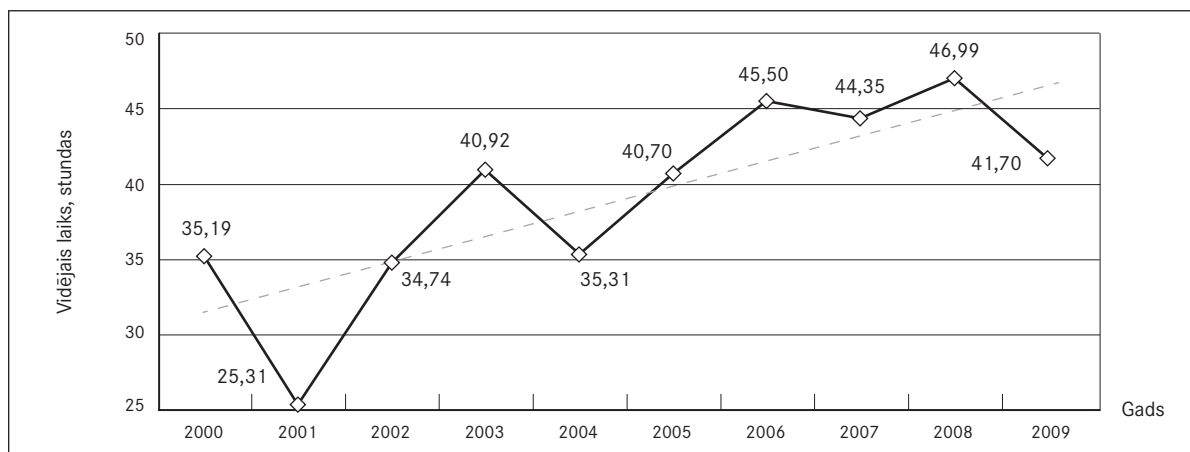
- veiktas 2494 operācijas (96,8% no visiem gadījumiem);
- 74 pacienti saņēmuši konservatīvu antibakteriālu terapiju (2,9%). Tendence pielietot konservatīvu terapiju novērojama no 2001. gada. 2001.–2006. gadā 3,5–6,3% no visiem pacientiem tika ārstēti tikai ar konservatīvu antibakteriālu terapiju. Turpmākajos gados šādu pacientu skaits samazinās (0,9% 2009. g.).
- 8 pacientu vecāki atteikušies no piedāvātās ārstēšanas (0,3%); šādi gadījumi, kad vecāki atsakās no ārstēšanas, sastopami kopš 2005. gada;
- BKUS nav bijis neviens letāls akūta apendicīta iznākums.

2015 akūta apendicīta gadījumi jeb 78,2% noritējuši bez komplikācijām. Laikā no 2000. līdz 2009. gadam procentuāli samazinājās nekomplicēta akūta apendicīta gadījumu skaits, kļūstot biežāk sastopamiem dažādiem sarežģījumiem. Sarežģījumi bija difūzs un lokāls peritonīts, intraabdomināls abscess, operācijas brūces infekcija. Ja 2001. gadā sarežģījumi novēroti 15,6% gadījumu, tad 2009. gadā tie bija jau 23,1% pacientu un kopējā tendence desmit gadu laikā ir arvien biežāka sarežģījumu attīstīšanās (sk. 8. att.). Sarežģījumu sastopamībai dažādās vecuma grupās vērojamas būtiskas atšķirības (sk. 3. tab.).

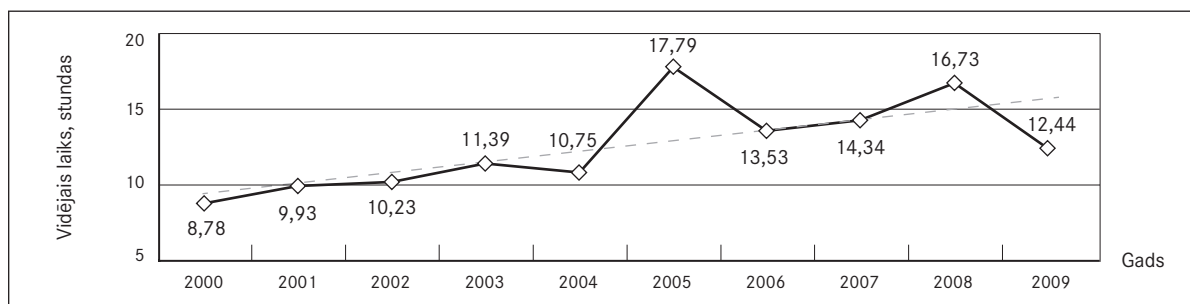
4. attēls. Daļa pacientu, kas stacionēti vēlāk nekā 24 stundas no saslimšanas sākuma 2000.–2009. gadā
Proportion of patients hospitalized later than 24 h after the onset of symptoms, 2000–2009



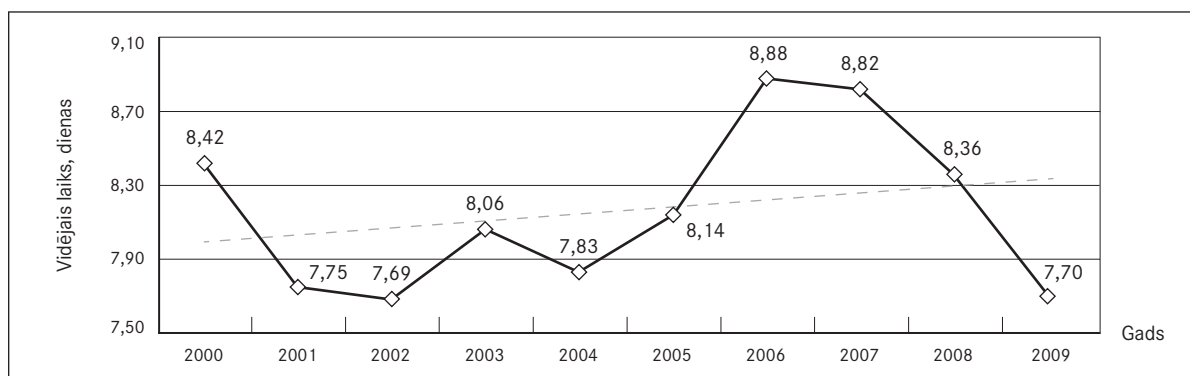
5. attēls. Vidējais stundu skaits no saslimšanas līdz operācijai 2000.–2009. gadā
Average time between onset of symptoms and operative treatment, 2000–2009



6. attēls. Vidējais stundu skaits no hospitalizācijas līdz operācijai 2000.–2009. gadā
Average time between hospitalization and operative treatment, 2000–2009



7. attēls. Vidējais stacionārā pavadīto dienu skaits 2000.–2009. gadā
Average duration of hospital stay in days, 2000–2009



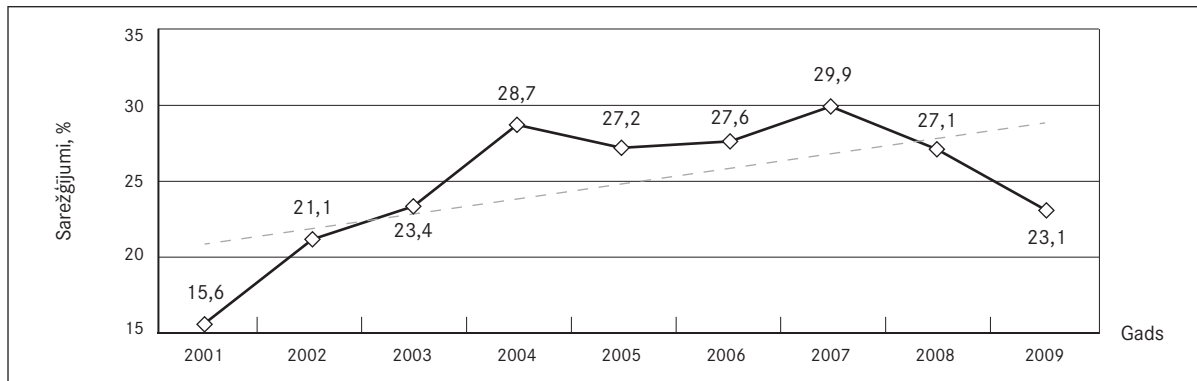
Desmit gadu periodā akūta apendicīta pacientiem tikai 3,6% gadījumu sākotnēji tikusi uzstādīta atšķirīga diagnoze. Sākotnējo diagnožu sadalījumu ataino 9. attēls. Analizējot sākotnējās diagnozes precizitāti pa gadiem, redzams, ka tā nedaudz samazinās (sk. 10. att.), taču joprojām ir augstā līmenī, salīdzinot ar literatūras datus minēto sākotnējās diagnozes vidējo precizitāti tikai 43–72% gadījumu [Puri, Höllwarth, 2009].

Uzņemšanas diagnoze (sk. 9. att.) pēc SSK-10 91,1% gadījumu ir K35.9 (neprecizēts akūts apendicīts), 1,9% – K35.1 (akūts destruktīvs apendicīts ar (periapendikulāru) abscesu vai infiltrātu)

un 3,4% gadījumu K35.0 (akūts destruktīvs / gangrenozs perforatīvs apendicīts ar peritonītu). Pēc SSK-10 galīgās diagnozes sadalījās šādi: K35.1 - 8,1%, K35.0 - 19,6% un 72,3% neprecizēts akūts apendicīts, kurš pēc patoloģiskās atradnes sīkāk iedalās akūtā katarālā, akūtā flegmonozā un akūtā gangrenozā apendicītā (sk. 11. att.).

Laika posmā no 2000. līdz 2009. gadam akūta perforatīva apendicīta sastopamība ir mainīga, tomēr vērojama neliela skaita palielināšanās tendence. Vismazāk perforatīvs apendicīts bija 2001. gadā stacionētajiem bērniem - 14,7%, bet visvairāk 2007. gadā - 23,2%. Visu BKUS stacionēto apendicītu galīgo diagnožu proporcionālais sadalījums pa gadiem parādīts 12. attēlā.

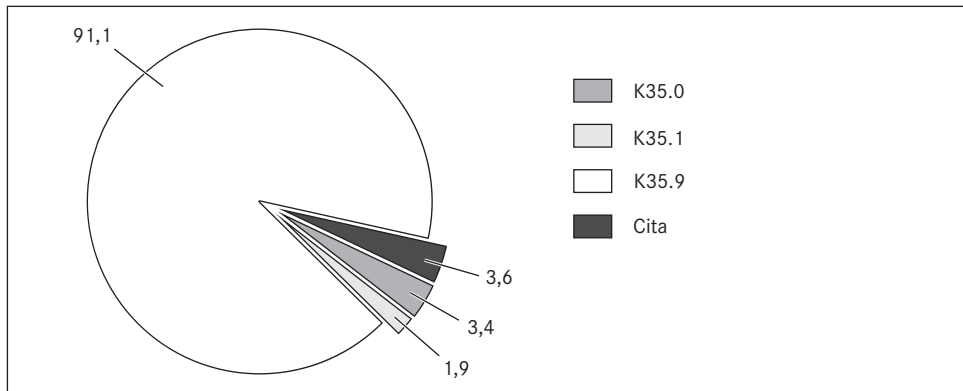
8. attēls. Sarežģījumu sastopamība akūta apendicīta pacientiem 2000.-2009. gadā
Frequency of complicated acute appendicitis cases, 2000-2009



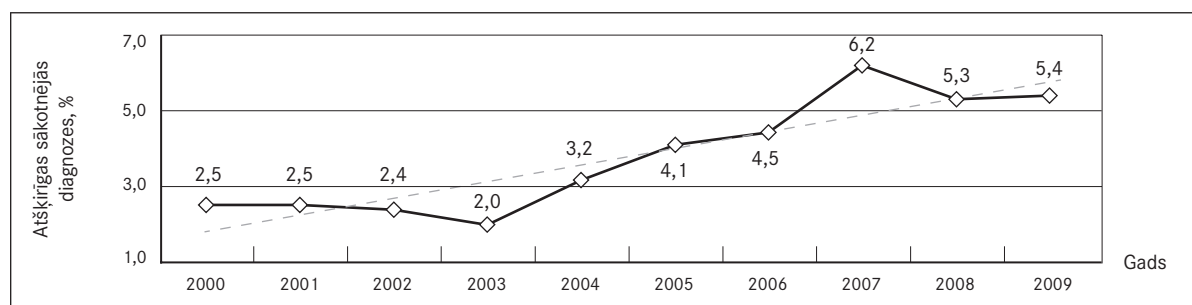
3. tabula. Akūta apendicīta sarežģījumu procentuālais sadalījums pa vecuma grupām 2000.-2009. gadā
Frequency of complicated acute appendicitis cases in age groups, 2000-2009

Vecuma grupa, gadi	Sarežģījumi
0-4	49,70%
5-9	21,60%
10-14	18,60%
15-17	19,87%

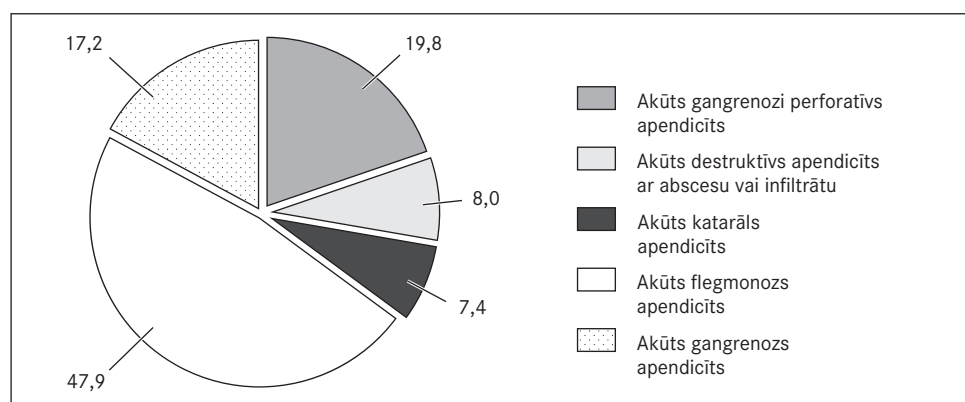
9. attēls. Uzņemšanas diagnozes pareizība akūta apendicīta pacientiem 2000.-2009. gadā
Accuracy of admission diagnosis for acute appendicitis patients, 2000-2009



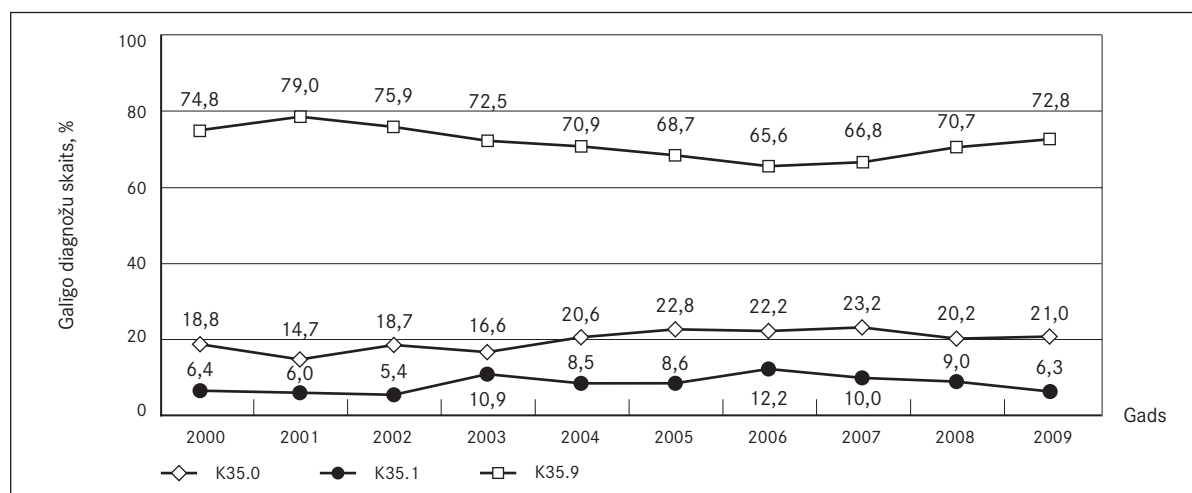
10. attēls. Atšķirīgas sākotnējās diagnozes procentuālā daļa akūta apendicīta pacientiem 2000.–2009. gadā
Proportion of different primary diagnosis in acute appendicitis patients, 2000–2009



11. attēls. Akūta apendicīta galīgo diagnožu sadalījums, iekļaujot patoloģisko atradni 2000.–2009. gadā
Acute appendicitis definitive diagnosis including pathological findings, 2000–2009



12. attēls. Akūta apendicīta galīgo diagnožu sadalījuma izmaiņas 2000.–2009. gadā
Changes in the proportion of definitive diagnosis of acute appendicitis, 2000–2009



Diskusija

Akūta apendicīta incidence bērniem Latvijā ticami samazinās: 0–4 gadus vecu bērnu grupā par 40,11%, 5–9 gadus vecu bērnu grupā par 12,04% un 15–17 gadus vecu bērnu grupā par 21,36%. Incidences samazināšanās novērota arī citos līdzīgos pētījumos [Andersen, Paeregaard, Larsen, 2009; Bratu, Martens, Leslie, et al., 2008]. Par 23,41% samazinās kopējā apendicīta incidence bērniem Latvijā 2004.–2009. g., kas ir tikai nedaudz mazāk nekā Dānijā, kur incidence samazinās par 27,1% laika periodā no 1996. līdz 2004. gadam [Andersen, Paeregaard, Larsen 2009].

Pētījumu turpinot, būtu nepieciešams noskaidrot incidenci atsevišķi abiem dzimumiem un atsevišķi perforatīvam apendicītam. Tas ļautu rast atbildi uz jautājumu, vai 10–14 gadus vecu bērnu populācijā Latvijā akūta apendicīta incidence tiešām ir aptuveni nemainīga un kādas ir tās īpatnības gadu gaitā.

Visbiežāk akūts apendicīts attīstās vecākiem bērniem un pusaudžiem ar visaugstāko incidenci vecuma grupā no 12 līdz 18 gadiem. Zēniem akūta apendicīta incidence augstākos rādītājus sasniedz 10–14 gadu vecumā, bet meitenēm – 15–19 gadu vecumā [Aschcraft, Holcomb III, Murphy, 2006; Walker, 2004].

Latvijā katrā nākamajā vecuma grupā incidence arvien palielinās: bērniem līdz 4 gadu vecumam 2009. gadā sastop 2,41 akūta apendicīta gadījumu uz 10 000 iedzīvotāju, 5–9 gadus veciem bērniem – 21,71 gadījumu, 10–14 gadus veciem bērniem – 36,51 gadījumu un 15–17 gadus vecu bērnu grupā – 38,08 gadījumus uz 10 000 iedzīvotāju. BKUS stacionēto akūta apendicīta pacientu skaits savukārt vislielākais ir 10–14 gadu vecu bērnu grupā. Acīmredzot daļa 15 līdz 17 gadus veco akūta apendicīta pacientu dodas vai tiek nogādāti medicīniskās palīdzības saņemšanai multidisciplināros centros vai reģionālajās slimnīcās, nevis specializētā bērnu slimnīcā.

Akūta apendicīta kopējā gadījumu skaita un incidences samazināšanās ir saskaņā ne tikai ar literatūrā minētajiem datiem, bet arī demogrāfiskajiem procesiem Latvijā. Vecumā līdz 15 gadiem ir 14% Latvijas iedzīvotāju (318,5 tūkstoši), kas ir zemākais rādītājs pēdējo desmitgažu laikā. “Demogrāfiskā bedre” šobrīd ir visizteiktākā 6–10 gadus vecu bērnu grupā. Laikā no 2000. līdz 2009. gadam Latvijā ir arī negatīvs migrācijas saldo [Indāns, 2010]. Turklāt jau kopš 1991. gada Latvijā iedzīvotāju skaita dabīgais pieaugums ir negatīvs [Kuzmina, 2010].

Rīgas reģionā iedzīvotāju skaits laikā samazinās vēl straujāk nekā valstī kopumā un arī turpmākās iedzīvotāju skaita izmaiņu prognozes līdz 2025. gadam paredz gan iedzīvotāju skaita samazināšanos, gan reģionā dzīvojošo skaita īpatsvara samazināšanos valsts mērogā [LZA Ekonomikas institūts, 2003]. Tomēr laikā no 2004. līdz 2009. gadam proporcionāli BKUS tiek stacionēti arvien vairāk bērnu ar akūta apendicīta diagnozi (2004. g. – 16,98%, bet 2009. g. jau 23,82%). Varētu domāt, ka šādas izmaiņas izraisījušas reformas, kas notiek medicīnā, nevis demogrāfiskie procesi.

Pēc literatūras datiem zēniem akūts apendicīts sastopams biežāk: incidences ir attiecībā 1,4 pret 1. Risks dzīves laikā saslimt ar akūtu apendicītu vīriešiem ir 8,7% un sievietēm – 6,7% [Walker, 2004]. Veiktais pētījums apstiprina, ka arī Latvijā zēni ar akūtu apendicītu saslimst biežāk nekā meitenes.

Akūta apendicīta gadījumā slimnieki tiek stacionēti neatliekamā kārtā un stacionāra kartēs jānorāda slimības ilgums (stundās) līdz hospitalizācijai. No visiem pētītajiem gadījumiem precīzs anamnēzes laiks norādīts 74,3% gadījumu. Precizitāte, norādot stundu skaitu no saslimšanas līdz hospitalizācijai, gadu gaitā mazinās: ja 2000. g. 81,4% gadījumu bija konstatēts precīzs slimības anamnēzes ilgums, tad 2009. g. – 75%. Visretāk precīzs anamnēzes ilgums pacientu slimības vēsturēs norādīts 2006. g. stacionētajiem pacientiem – tikai 64,7% no visiem stacionēšanas gadījumiem. Turklāt retrospektīvo datu kvalitāte atkarīga gan no tā, cik skaidri un atbilstoši ir principi to reģistrēšanai, gan tā, cik precīzi personāls šos principus ievēro. Šie fakti jāpatur prātā, vērtējot, cik kvalitatīvi no analītiskā viedokļa ir retrospektīvie dati, cik akurāta bijusi to reģistrēšana un vai rezultāti un secinājumi, kas iegūti, analizējot šādus datus, ir pilnībā uzticami.

Stundu skaitam līdz stacionēšanai ir tendence pieaugt: 2000. g. 31,3% pacientu tika stacionēti vēlāk kā 24 pēc saslimšanas sākuma, 2009. g. – 37,9%. Visvairāk pacientu, kas stacionēti vēlāk kā 24 stundas no saslimšanas sākuma, proporcionāli bija 2007. gadā. Turklāt arī vidējie rādītāji stundu

skaitam no saslimšanas līdz hospitalizācijai vai operācijai ik gadu stabili pārsniedz vienu diennakti. Slimības anamnēzes ilgums līdz hospitalizācijai pārsniedz 24 stundas 36,6% gadījumū, bet kopējais stundu skaits no saslimšanas līdz operācijai pat 59,2% gadījumū. Jāņem vērā, ka bērniem vēderplēve ir neizturīgāka pret infekciju, kas piedēkli progresē ļoti strauji. Piedēkļa destrukcija var izveidoties ļoti ātri – pat 6–7 stundu laikā no saslimšanas sākuma brīža, un pirmajās 24 stundās var izveidoties peritonīts [Gardovskis, 2001].

2000–2009. gadā vidējais stundu skaits no saslimšanas līdz hospitalizācijai bija 30,29 stundas, no saslimšanas līdz operācijai – 38,13 stundas un no stacionēšanas līdz operācijai – 12,21 stundas. Vidēji 96,4% pacientu akūta apendicīta diagnoze uzstādīta, jau uzņemot stacionārā, un pēc nokļūšanas slimnīcā tikai 9,5% pacientu tiek operēti vēlāk nekā 24 stundu laikā. Ņemot vērā visus šos datus, izteiktu akūta apendicīta ārstēšanas rezultātu uzlabošanā (mazāks sarežģījumu skaits, īsāks ārstēšanas laiks slimnīcā) visdrīzāk nevar panākt, tikai pilnveidojot pacientu aprūpes taktiku slimnīcā. Daudz lielāku efektu ārstēšanas uzlabošanā varētu dot ātrāka pacientu nogādāšana līdz specializētai medicīniskai palīdzībai.

Desmit gadu periodā BKUS konstatēta neliela akūta perforatīva apendicīta biežuma palielināšanās: 2000. g. – 18,8%, 2009. g. – 21,0%. Visaugstākie perforācijas rādītāji bija 2007. g. – 23,2%, bet viszemākie 2001. g. – 14,7%. Lai arī perforatīva apendicīta biežums pieaug, tas nepārsniedz literatūras avotos norādīto maksimāli pieļaujamo līmeni jeb 30% no kopējā akūto apendicītu skaita [Bratu, Martens, Leslie, et al., 2008]. Dānijā veiktajā pētījumā laikā no 1996. līdz 2004. gadam noskaidrots, ka perforācija notiek arvien biežāk, taču incidence samazinājusies par 10,1% visās vecuma grupās (jo mazinās kopējā apendicīta incidence). Šādus rezultātus, domājams, ietekmē nekomplicēta apendicīta sastopamības straujāka samazināšanās, kas turklāt var būt saistīta ar atšķirīgu šo saslimšanu gaitu, nevis medicīniskās aprūpes kvalitāti [Andersen, Paeregaard, Larsen, 2009]. Prospektīvā pētījumā, ko Amerikas Savienotajās Valstīs veicis Waller, et al., arī konstatēta perforatīva apendicīta biežāka sastopamība. Tā kā diagnozes noteikšana un operācija pēc iestāšanās slimnīcā tika veikta bez kavēšanās, perforācijas rādītāju pieaugums, sekojošu komplikāciju attīstība un augstākas ārstēšanās izmaksas tiek saistītas ar pacientu novēlotu vēršanos pēc medicīniskās palīdzības [Bratu, Martens, Leslie, et al., 2008].

Diagnozes noteikšanai BKUS ir augsta precizitāte. Tikai 3,6% gadījumu sākotnējā diagnoze nav bijusi akūts apendicīts, kas ir izcils rādītājs, salīdzinot ar literatūras datus minēto sākotnējās diagnozes vidējo precizitāti tikai 43–72% gadījumu [Puri, Höllwarth, 2009].

Akūta apendicīta ārstēšanai desmit gadu laikā veiktas 2494 operācijas (96,8% no visiem gadījumiem), kopumā 74 pacienti saņēmuši konservatīvu antibakteriālu terapiju (2,9%), bet 8 pacientu vecāki atteikušies no piedāvātās ārstēšanas (0,3%). Šādi gadījumi, kad vecāki atsakās no ārstēšanas, sastopami kopš 2005. gada.

Antibakteriālā terapija kā vienīgā neatliekamā apendicīta ārstēšanas metode pielietota, sākot no 2001. gada. 2001.–2006. gadā 3,5–6,3% no visiem pacientiem tika ārstēti ar konservatīvu antibakteriālu terapiju un plānveida intervāla apendektomiju. Turpmākajos gados šādu pacientu skaits samazinās (0,9% – 2009. g.). Šādas izmaiņas saskan ar pētījuma rezultātiem, ka intervāla apendektomijai, kas veikta 8–12 nedēļas pēc antibakteriālās terapijas, nav medicīnisku vai ekonomisku priekšrocību attiecībā pret neatliekami veiktu operāciju perforatīva apendicīta ar abscesu gadījumos [Peter, Aguayo, Fraser, et al., 2010]. Šis princips apstiprinājies arī jaunākajos pētījumos, kas liecina, ka, veicot neatliekamu apendektomiju salīdzinoši ar intervāla apendektomiju, pacientiem samazinās fiziskās aktivitātes ierobežojumu laiks [Blakely, Williams, Dassinger, 2011].

Slimības sarežģījumiem desmit gadu laikā ir tendence attīstīties arvien biežāk. 2000. g. 15,6% pacientu attīstījās sarežģījumi. Maksimālie rādītāji sasniegti 2007. gadā – 29,9%. 2009. gadā sarežģījumu sastopamība saglabājas augstā līmenī – 23,1%. Salīdzinoši Amerikas Savienotajās Valstīs sarežģījumi sastopami tikai 3–11% gadījumu [Aschcraft, Holcomb III, Murphy, 2006]. Izteikto rezultātu starpību varētu ietekmēt atšķirīga sarežģījumu klasifikācija un / vai reģistrēšana. Taču tendence sarežģījumu sastopamībai palielināties ir saskaņā ar rezultātiem, ka ik gadu pacienti BKUS nonāk arvien vēlāk pēc slimības simptomu sākšanās.

Mazākiem bērniem sarežģījumi attīstās biežāk: 0–4 gadus veciem bērniem līdz 49,7%, 5–9 gadus veciem bērniem – 21,6%, 10–14 gadus veciem bērniem – 18,6% un 15–17 gadus vecu bērnu grupā līdz 19,9%. Tā kā nav konstatēta sakarība, ka jaunāki bērni tiek stacionēti statistiski ticami vēlāk, sarežģījumu attīstīšanās biežumu varētu izskaidrot ar fizioloģiskām īpatnībām. Šāda interpretācija arī saskan ar datiem no pētījumiem, kuros akūta apendicīta saslīmšanas procesa straujumu un smagumu saista ar destruktīvā apendicīta attīstības īpatnībām, jo ātra medicīniskās palīdzības sniegšana tomēr neļauj vienmēr izvairīties no slimības sarežģījumu attīstīšanās [Bratu, Martens, Leslie, et al., 2008]. Turklāt vairumā gadījumu (aptuveni līdz 70%) bērniem līdz 2 gadu vecumam diagnozi izdodas noteikt tikai pēc perforācijas [Pētersons, 2005].

2007. gadā, kad ir visvairāk pacientu, kas stacionēti vēlāk nekā diennakti pēc saslīmšanas sākuma (43,4%), un visbiežāk sastopamas perforācijas (23,2%), ir visaugstākais sarežģījumu sastopamības biežums.

Stacionārā pavadītais laiks Latvijā ir relatīvi ilgs, salīdzinot ar literatūrā dotajiem datiem [Bax, Georgeson, Rothenberg, 2008]. Pat peritonīta gadījumā pacienta izrakstīšana būtu plānojama 4–6 dienas pēc operācijas. Arī literatūras avotos latviski norādīts, ka antibakteriālā terapija, kuras intravenoza pielietošana varētu būt pamats pacienta paturēšanai stacionārā, pēcoperācijas posmā veicama 4–5 dienas [Pētersons, 2005]. Tātad kopējam stacionārā pavadīto dienu skaitam lielākoties nevajadzētu pārsniegt 6 dienas, ņemot vērā, ka 90,5% pacientu tiek izoperēti diennakts laikā kopš stacionēšanas. Taču, pētot slimības vēstures BKUS par 2000.–2009. gadu, atklājas, ka 6 dienu laikā no stacionāra izrakstīti pat mazāk kā puse no visiem akūta apendicīta pacientiem – tikai 43,9% jeb 1130 pacienti. 20,3% pacientu stacionārā pavadījuši vairāk nekā 10 dienas. Izrakstīšana no stacionāra atkarīga ne tikai no organizatoriskiem jautājumiem, tradīcijām, bet īpaši no saslīmšanas smaguma. Gadījumos, kad apendicīts ir perforējis, hospitalizācijas ilgums pieaug no vidēji 3 dienām līdz 9 dienām [Aschcraft, Holcomb III, Murphy, 2006]. Tādēļ, lai samazinātu stacionārā pavadīto laiku, attiecīgi ārstēšanas izdevumus un hospitālās infekcijas risku, nepieciešama kompleksa pieeja, veicinot iespējami savlaicīgu akūta apendicīta pacientu stacionēšanu, atbilstošas ambulatorās aprūpes iespējas un mūsdienīgus ārstēšanas principus stacionārā.

Secinājumi

1. Akūta apendicīta epidemioloģisko rādītāju tendences – incidences biežums un nekomplicētu akūta apendicīta gadījumu skaits samazinās; vienlaikus perforējoša apendicīta vai apendicīta ar peritoneālu abscesu vai infiltrātu sastopamības biežums mēreni palielinās.
2. Progresējoša novēlotā hospitalizācija varētu būt saistīta ar palielinātu akūta apendicīta sarežģījumu attīstīšanās biežumu. Nepieciešami padziļināti pētījumi iespējamās cēloņsakarības noteikšanai.
3. Akūta apendicīta ārstēšanas laiks stacionārā Latvijā ir relatīvi ilgs.



Acute Appendicitis in Children in Latvia during 2000–2009: Overview of Epidemiological Situation

Abstract

Aim of the study was to find out the incidence and to characterize the epidemiological features of acute appendicitis in children in Latvia.

Material and methods. In-depth retrospective analysis was performed for Clinical University Children hospital (BKUS) archive data for the period 2000–2009 including 2576 patients with primary acute appendicitis diagnosis. Calculation of incidence was based on data obtained from Health Payment Center of Latvia reporting about 6971 acute appendicitis cases in Latvia over the period 2004–2009 (Health care payment settlement system data is available since 2004) and computed together with data on the corresponding national population.

Results. Total numbers of acute appendicitis are declining. The same tendency is observed in BKUS. The incidence of acute appendicitis was shown to decline in the age groups 0–4 and 15–17 ($p < 0.05$) and less significantly in age group 5–9 ($p < 0.1$) for the period 2004–2009; total decline of incidence was 23.4%. Delayed hospitalization and the proportion of perforated appendicitis and acute appendicitis with peritoneal abscess or infiltrate are slightly higher year by year. High diagnostic accuracy is observed over past 10 years – different primary diagnosis was set only in 2–5.4% of all cases. 96.8% of the patients received operative treatment. The role of conservative therapy as the only way of early treatment in acute appendicitis is decreasing and remains only 0.9% in year 2009. The proportion of complications is rising since 2001. 56.1% of patients spend in hospital 6 days and more.

Conclusions. 1) Tendencies of pediatric acute appendicitis epidemiology in Latvia – incidence and rates of uncomplicated appendicitis are declining. 2) Progressive delayed hospitalization seems to be related to a significant increase in the development of different complications. Further studies are needed to clarify this relationship. 3) Hospital stay for pediatric appendicitis in Latvia is relatively long.

Literatūra

1. Altman D. Practical statistics for medical research. – London: Chapman & Hall / CRC, 1991. – Pp. 200–251.
2. Andersen S. B., Paeregaard A., Larsen K. Changes in the epidemiology of acute appendicitis and appendectomy in Danish children 1996–2004 // *European Journal of Pediatric Surgery*, 2009; 19(5): 286–289.
3. Aschcraft K. W., Holcomb III G. W., Murphy P. J. Pediatric surgery. – 4th ed. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. – Pp. 577–583.
4. Bratu I., Martens P. J., Leslie W. D., et al. Pediatric appendicitis rupture rate: disparities despite universal health care // *Journal of Pediatric Surgery*, 2008; 43(11): 1964–1969.
5. Bax N. M. A., Georgeson K. E., Rothenberg S. S. Endoscopic surgery in infants and children. – Berlin: Springer, 2008. – P. 339.
6. Blakely M. L., Williams R., Dassinger M. S., et al. Early vs interval appendectomy for children with perforated appendicitis // *Archives of Surgery*, 2011; 146(6): 660–665.
7. Eglīte P. Demogrāfiskā situācija un attīstības prognozes. Rīgas attīstības plāna 2006.–2018 gadam apakšprojekts. – Rīga: LZA Ekonomikas institūts, 2003. – 9.–12., 115.–121. lpp.
8. Gardovskis J. Ķirurģija / autoru kolektīvs. – Rīga: Latvijas Medicīnas akadēmija / Rīgas Stradiņa universitāte, Latvijas Ķirurgu asociācija, 2001. – 438.–439. lpp.
9. Indāns I. Trešo valstu augsti kvalificētais darbspēks. Starptautiskā pieredze un Latvijas situācija. – Rīga: Latvijas Universitāte, 2010. – 3.–7. lpp.
10. Kuzmina G. 20 neatkarības gadi statistikas kaleidoskopā // <http://www.csb.gov.lv/notikumi/20-neatkaribas-gadi-statistikas-kaleidoskopa-25894.html> (sk. 14.06.2011.).
11. Peter S. D. S., Aguayo P., Fraser J. D., et al. Initial laparoscopic appendectomy versus initial nonoperative management and interval appendectomy for perforated appendicitis with abscess: a prospective, randomized trial // *Journal of Pediatric Surgery*, 2010; 45(1): 236–240.
12. Pētersons A. Bērnu ķirurģija / autoru kolektīvs. – Rīga: Nacionālais apgāds, 2005. – 331.–334. lpp., 645.–647. lpp.
13. Puri P., Höllwarth M. Pediatric surgery: diagnosis and management. – London: Springer, 2009. – Pp. 477–483.
14. Walker W. A. Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management. – 4th ed. – Hamilton, Ontario: B. C. Decker, 2004. – Pp. 615–624.

Autosomālo īso tandēmo atkārtojumu 15 lokusu alēļu izplatības biežums un genotipu varianti Latvijas populācijā

Areta Sabule^{1,2}, *Sandra Rožāne*^{1,2}

¹ *Rīgas Stradiņa universitāte, Patoloģijas katedra*

² *Valsts tiesu medicīnas ekspertīzes centrs*

Kopsavilkums

Autosomālie īso fragmentu atkārtojumu (*STR*, *short tandem repeats*) lokusi ieņem svarīgu vietu cilvēka identifikācijas un radniecības noteikšanas jautājumu risināšanā. Alēļu izplatības biežums ir nozīmīgs, veicot aprēķinus paternitātes ticamības noteikšanai, kā arī nejaušas sakritības iespējamības noteikšanai. Tālab ir ļoti svarīgi, lai aprēķiniem tiktu izmantoti alēļu izplatības biežuma dati, kas raksturīgi konkrētai populācijai, jo tas ļauj palielināt iegūto rezultātu ticamību.

Darba mērķis bija noteikt 15 autosomālo STR lokusu alēļu izplatības biežumu Latvijas populācijā, kā arī noteikt šo 15 autosomālo STR lokusu genotipu variantus un to skaitu pētāmajā populācijā. Tas ir pirmais šāda veida pētījums Latvijā.

Darba ietvaros apkopoti 15 autosomālo STR lokusu 450 anonīmu neradniecīgu personu paraugu izmeklējumu rezultāti. DNS ekstrakcija tika veikta ar *Chelex 100* DNS ekstrakcijas metodi. PĶR tika veikta ar firmas "Applied Biosystems" *AmpFISTR® Identifiler™* polimerāzes ķēdes reakcijas reaktīvu komplektu. Rezultātu detekciju veica ar *ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer*. Rezultātu analīzi veica, izmantojot *GeneMapper® ID Software Version 3.2*. Paraugu izmeklējumu rezultāti tika apkopoti, sagrupēti un izanalizēti, izmantojot *SPSS 11.0 for Windows* datu statistiskās apstrādes programmu un *Microsoft Excel* programmu.

Tika aprēķināts 15 autosomālo STR lokusu katras alēles izplatības biežums Latvijas populācijā, izveidota ekspertu darbā praktiski lietojama pētīto lokusu alēļu izplatības biežuma tabula, noteikti genotipi un to skaitliskais sadalījums, konstatēts, ka informatīvākie lokusi ar vislielāko diferenciācijas pakāpi ir lokusi D21S11, D18S51 FGA, D2S1338, bet mazinformatīvākie un ar zemu diferenciācijas potenciālu ir lokusi TH01 un TPOX, aprēķināts, ka 15 autosomālo lokusu, iekļautu PĶR reaktīvu komplektā *AmpFISTR® Identifiler™ PCR amplification Kit*, kopējā minimālā izšķirtspēja ir $1 : 8,432\ 48 \times 10^{12}$, kas ir pietiekama personu identifikācijas un paternitātes noteikšanas jautājumu risināšanai Latvijā.

Atslēgvārdi: Latvijas populācija, alēļu izplatības biežums, genotipi, STR lokusi D8S1179, D21S820, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, vWA, TPOX, D18S51, D5S818, FGA.

Ievads

Autosomālie īso fragmentu atkārtojumu (*STR* – *short tandem repeats*) jeb īso tandēmo atkārtojumu lokusi ieņem svarīgu vietu cilvēka identifikācijas, paternitātes, maternitātes un cita veida radniecības, kā arī noziedzīgos nodarījumos atstāto bioloģiskas izcelsmes pēdu identifikācijas jautājumu risināšanā. Alēļu izplatības biežums (*AF* – *allele frequencies*) ir nozīmīgs, veicot aprēķinus paternitātes ticamības

noteikšanai, kā arī nejaušas sakritības iespējamības noteikšanai. Tālab ir ļoti svarīgi, lai aprēķiniem tiktu izmantoti alēļu izplatības biežuma dati, kas raksturīgi konkrētai populācijai, jo tas ļauj palielināt iegūto rezultātu ticamību.

Pētījumā tika izmantots firmas *Applied Biosystems* multipleksu PCR (*PCR – polimerase chain reaction*, polimerāzes ķēdes reakcija) komplekts *Identifiler* [*Applied Biosystems*, 2006a], kurā iekļauti 15 autosomālo STR lokusu (D8S1179, D21S820, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, vWA, TPOX, D18S51, D5S818 un FGA) marķieri. Pirms tam ir veikts 10 autosomālo STR lokusu (D3S1358, vWA, D16S539, D2S1338, D8S1179, D21S11, D18S51, D19S433, TH01, FGA) alēļu izplatības biežuma pētījums Latvijas populācijā [*Kloosterman et al.*, 2002], izmantojot *Applied Biosystems SGMPlus* multipleksu PCR komplektu [*Applied Biosystems*, 2006b], kā arī 4 autosomālo STR lokusu (TPOX, CSF1PO, D13S317 un D7S820) alēļu izplatības biežuma pētījums Latvijas populācijā [Sabule u. c., 2010], izmantojot *Promega “Silver staining systems”* STR III (iekļauti D13S317, D7S820 un D16S539 lokusu marķieri) un CTT (iekļauti TH01, TPOX un CSF1PO lokusu marķieri) tripleksu reaktīvu komplektus [*Promega*, 2001], kuros nav iekļauti pilnībā visi lietotie lokusi.

Darba mērķis

Darba mērķis un novitāte bija noteikt 15 autosomālo lokusu alēļu izplatības biežumu Latvijas populācijā precīzai paternitātes ticamības noteikšanai, nejaušas sakritības iespējamības noteikšanai, kas izmantojams, veicot tiesu ģenētiskās ekspertīzes Latvijā, kā arī noteikt šo 15 autosomālo STR lokusu alēļu kombināciju (genotipu) variantus un to skaitu Latvijas populācijā anonīmos, pēc nejaušības principa izvēlētos asins paraugos.

Materiāls un metodes

Darba gaitā apkopoti 15 autosomālo STR lokusu 450 anonīmu asins paraugu, kas iesniegti salīdzinošai izmeklēšanai Valsts tiesu medicīnas ekspertīzes centra DNS izmeklēšanas laboratorijā, izmeklējumu rezultāti. Paraugu izvēlē netika noteikti atlases kritēriji pēc nacionālās piederības, dzimuma, vecuma vai citiem parametriem, izņemot nosacījumu, ka paraugs ņemts no Latvijas iedzīvotāja. Savukārt par parauga devēju pēc nejaušības principa var kļūt jebkurš Latvijas iedzīvotājs. Pētījuma veikšanai 2010. gada 8. aprīlī saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja.

DNS ekstrakcija tika veikta ar *Chelex 100* DNS ekstrakcijas metodi [*Walsh et al.*, 1991]. Amplifikāciju veica ar firmas “Applied Biosystems” *AmpFISTR® Identifiler™* polimerāzes ķēdes reakcijas reaktīvu komplektu saskaņā ar ražotāja rekomendācijām lietotāja rokasgrāmatā [*Applied Biosystems*, 2006a], izmantojot firmas “Applied Biosystems” amplifikatoru *GeneAMP PCR System 9700*. Rezultātu detekciju veica ar *ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer*. Rezultātu analīzi veica, izmantojot *GeneMapper® ID Software Version 3.2*. Paraugu izmeklējumu rezultāti tika apkopoti, sagrupēti un izanalizēti, izmantojot *SPSS 11.0 for Windows* datu statistiskās apstrādes programmu un *Microsoft Excel* programmu, kurā tika aprēķināts katras alēles izplatības biežums decimālskaitļu izteiksmē. Dati tika ievadīti tā, lai būtu iespējams noteikt ne vien katras alēles izplatības biežumu, bet arī to, cik bieži alēle ir sastopama heterozigotā un cik bieži homozigotā stāvoklī, kas savukārt sniedza iespēju noteikt arī alēļu kombinācijas (genotipus) un to variantu skaitu.

Rezultāti

Piecpadsmiņ autosomālo STR lokusu (D8S1179, D21S820, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, vWA, TPOX, D18S51, D5S818 un FGA) alēļu izplatības biežuma Latvijas populācijā kopsavilkums (atbilstoši katrā lokusā zināmajām alēlēm, kuras savā starpā atšķiras ar atkārtojumu skaitu, kam atbilst alēles numurs) atainots 1. tabulā.

1. tabula. Piecpadsmit autosomālo STR lokusu alēļu izplatības biežums Latvijas populācijā decimālskaitļos
Allele frequencies for 15 autosomal STR loci in Latvian population

Lokusi / alēles	THO1 (n = 450)	TPOX (n = 450)	CSF1PO (n = 450)	D13S317 (n = 450)	D7S820 (n = 450)
3	0	*	*	*	*
4	0	0	*	*	*
5	0	0	0	0	0
5,2	*	*	*	*	0
5,3	0	*	*	*	*
6	0,267 778	0	0	0	0,003 333
6,1	0	*	*	*	*
6,3	0	*	*	*	0
7	0,143 333	0	0	0	0,005 556
7,1	0	*	*	0	0
7,3	0	0	0	*	0
8	0,084 444	0,582 222	0	0,135 556	0,164 444
8,1	*	*	*	0	0
8,2	*	*	*	*	0
8,3	0,001 111	*	0	*	0
9	0,162 222	0,077 778	0,053 333	0,102 222	0,141 111
9,1	*	*	0	*	0
9,2	*	*	*	*	0
9,3	0,335 556	*	*	*	0
10	0,005 556	0,055 556	0,315 556	0,053 333	0,252 222
10,1	*	*	0	*	0
10,2	*	*	0	*	*
10,3	0	*	0,001 111	*	0
11	0	0,261 111	0,255 556	0,38	0,251 111
11,1	*	*	0	*	0
11,3	*	*	*	*	0
12	0	0,023 333	0,285 556	0,213 333	0,148 889
12,1	*	*	*	*	0
12,3	*	*	*	*	0
13	0	0	0,077 778	0,076 667	0,031 111
13,1	*	0	*	0	0
13,3	0	*	*	*	*
14	0	0	0,007 778	0,038 889	0,002 222
14,1	*	*	*	*	0
15	*	0	0,003 333	0	0
16	*	0	0	0	0
Homozigoti	121 (26,89%)	186 (41,33%)	110 (24,44%)	106 (23,56%)	87 (19,33%)
Heterozigoti	329 (73,11%)	264 (58,67%)	340 (75,56%)	344 (76,44%)	363 (80,67%)

1. tabulas turpinājums

Lokusi / alēles	D16S539 (n = 450)	vWA (n = 450)	D3S1358 (n = 450)	D2S1338 (n = 450)	D8S1179 (n = 450)
	6	7	8	9	10
5	0	*	*	*	*
6	0	*	*	*	*
7	0	*	*	*	0
7,1	*	*	*	*	*
8	0,015 556	*	0	*	0,006 667
9	0,084 444	*	0	*	0,007 778
9,3	0	*	*	*	*
10	0,025 556	0	0	*	0,048 889
11	0,288 889	0	0	0	0,085 556
11,3	0	*	*	*	*
12	0,334 444	0	0	0	0,194 444
12,1	0	*	*	*	*
12,2	0	*	*	*	*
13	0,194 444	0,002 222	0	0	0,325 556
13,3	0	*	*	*	*
14	0,054 444	0,092 222	0,142 222	0	0,221 111
14,3	0	*	*	*	*
15	0,002 222	0,115 556	0,271 111	0	0,094 444
15,1	*	*	0	*	*
15,2	*	0	0	*	*
15,3	0	*	0	*	0
16	0	0,188 889	0,258 889	0,026 667	0,013 333
16,1	*	0	*	*	*
16,2	*	*	0	*	*
17	*	0,284 444	0,21	0,277 778	0,002 222
17,1	*	*	0	*	*
17,2	*	*	0	*	*
18	*	0,236 667	0,104 444	0,071 111	0
18,1	*	0	*	*	*
18,2	*	0	0	*	*
18,3	*	0	0	*	*
19	*	0,071 111	0,013 333	0,132 222	0
19,2	*	0	*	*	*
19,3	*	*	*	0	*
20	*	0,008 889	0	0,137 778	0
21	*	0	0	0,033 333	*
22	*	0	*	0,01	*
23	*	0	*	0,065 556	*
23,2	*	*	*	0	*
23,3	*	*	*	0	*
24	*	0	*	0,087 778	*
25	*	0	*	0,125 556	*
26	*	*	*	0,027 778	*

1. tabulas turpinājums

Lokusi / alēles	D16S539 (n = 450)	vWA (n = 450)	D3S1358 (n = 450)	D2S1338 (n = 450)	D8S1179 (n = 450)
27	*	*	*	0,004 444	*
28	*	*	*	0	*
Homozigoti	117 (26%)	108 (24%)	85 (18,89%)	72 (16%)	106 (23,56%)
Heterozigoti	333 (74%)	342 (76%)	365 (81,11%)	378 (84%)	344 (76,44%)
Lokusi / alēles	D18S51 (n = 450)	D21S11 (n = 450)	FGA (n = 450)	D5S818 (n = 450)	D19S433 (n = 450)
	11	12	13	14	15
5,2	*	*	*	*	0
6,2	*	*	*	*	0
6,3	*	*	*	*	*
7	0	*	*	0,006 667	0
8	0	*	*	0,001 111	0
9	0	*	*	0,053 333	0
10	0,007 778	*	*	0,095 556	0,002 222
10,1	*	*	*	0	*
10,2	0	*	*	*	*
11	0,014 444	*	*	0,347 778	0,003 333
11,1	*	*	*	0	0
11,2	0	*	*	*	*
12	0,117 778	0	*	0,34 5556	0,091 111
12,1	*	*	*	*	0
12,2	*	*	0	*	0,004 444
12,3	*	*	*	0	*
13	0,077 778	*	0	0,14	0,184 444
13,1	0	*	*	*	0
13,2	0	*	0	*	0,013 333
13,3	0	*	*	*	0
14	0,141 111	*	*	0,008 889	0,394 444
14,1	*	*	*	*	0
14,2	0	*	*	*	0,022 222
14,3	*	*	0	*	0,022 222
15	0,164 444	*	0	0,001 111	0,178 889
15,1	0	*	*	*	*
15,2	0	*	*	*	0,05
15,3	0	*	0	*	*
16	0,19	*	0	0	0,03
16,1	0	*	0	*	*
16,2	0	*	0	*	0,015 556
16,3	0	*	*	*	*
17	0,12	*	0	0	0,002 222
17,1	0	*	0	*	*
17,2	0	*	0	*	0,005 556
17,3	0	*	*	*	*

1. tabulas turpinājums

Lokusi / alēles	D18S51 (n = 450)	D21S11 (n = 450)	FGA (n = 450)	D5S818 (n = 450)	D19S433 (n = 450)
18	0,091 111	*	0,008 889	0	0,002 222
18,1	0	*	0	*	*
18,2	0	*	0	*	0
19	0,035 556	*	0,078 889	*	0
19,1	*	*	0	*	*
19,2	0	*	0	*	0
19,3	*	*	0	*	*
20	0,021 111	*	0,171 111	*	0
20,1	0	*	0	*	0
20,2	0	*	0,001 111	*	*
20,3	*	*	0	*	*
21	0,013 333	*	0,18	*	*
21,1	*	*	0	*	*
21,2	0	*	0,003 333	*	*
21,3	*	*	0	*	*
22	0,002 222	*	0,19	*	*
22,1	0	*	0	*	*
22,2	0	*	0,007 778	*	*
22,3	*	*	0	*	*
23	0,003 333	*	0,125 556	*	*
23,1	0	*	0	*	*
23,2	0	*	0,003 333	*	*
23,3	*	*	0	*	*
24	0	0	0,131 111	*	*
24,1	*	*	0,001 111	*	*
24,2	*	0	0	*	*
24,3	*	0	0	*	*
25	0	0	0,073 333	*	*
25,1	*	*	0	*	*
25,2	*	0	0	*	*
25,3	*	0	0	*	*
26	0	0	0,015 556	*	*
26,1	*	0	0	*	*
26,2	*	0	0	*	*
26,3	*	*	0	*	*
27	0	0,023 333	0,006 667	*	*
27,1	*	0	0	*	*
27,2	*	0	0	*	*
27,3	*	0	0	*	*
28	*	0,18	0,001 111	*	*
28,1	0	*	0	*	*
28,2	*	0,002 222	0	*	*
28,3	*	0	*	*	*
29	*	0,191 111	0,001 111	*	*

1. tabulas turpinājums

Lokusi / alēles	D18S51 (n = 450)	D21S11 (n = 450)	FGA (n = 450)	D5S818 (n = 450)	D19S433 (n = 450)
29,1	*	0	*	*	*
29,2	*	0,001 111	0	*	*
29,3	*	0	*	*	*
30	*	0,168 889	0	*	*
30,1	*	0	*	*	*
30,2	*	0,082 222	0	*	*
30,3	*	0	*	*	*
31	*	0,067 778	0	*	*
31,1	*	0	*	*	*
31,2	*	0,096 667	0	*	*
31,3	*	0	*	*	*
32	*	0,008 889	0	*	*
32,1	*	0	0	*	*
32,2	*	0,116 667	0	*	*
32,3	*	0	*	*	*
33	*	0	*	*	*
33,1	*	0	0	*	*
33,2	*	0,05	0	*	*
33,3	*	0	*	*	*
34	*	0	*	*	*
34,1	*	0	0	*	*
34,2	*	0,01	0	*	*
34,3	*	0	*	*	*
35	*	0	*	*	*
35,1	*	0	*	*	*
35,2	*	0,001 111	0	*	*
35,3	*	0	*	*	*
36	*	0	*	*	*
36,1	*	0	*	*	*
36,2	*	0	*	*	*
36,3	*	0	*	*	*
37	*	0	*	*	*
37,2	*	0	*	*	*
38	*	0	*	*	*
38,2	*	0	*	*	*
39	*	0	*	*	*
39,2	0	0	*	*	*
40,2	*	0	*	*	*
41,2	*	0	*	*	*
42,2	*	*	0	*	*
43,2	*	*	0	*	*
44	*	*	0	*	*
44,2	*	*	0	*	*

1. tabulas turpinājums

Lokusi / alēles	D18S51 (n = 450)	D21S11 (n = 450)	FGA (n = 450)	D5S818 (n = 450)	D19S433 (n = 450)
45,2	*	*	0	*	*
46,2	*	*	0	*	*
47,2	*	*	0	*	*
48,2	*	*	0	*	*
49,2	*	*	0	*	*
50,2	*	*	0	*	*
51,2	*	*	0	*	*
Homozigoti	64 (14,22%)	61 (13,56%)	70 (15,56%)	125 (27,78%)	112 (24,89%)
Heterozigoti	386 (85,78%)	389 (86,44%)	380 (84,44%)	325 (72,22%)	338 (75,11%)

* - konkrētajā lokusā alēle nav reģistrēta ASV Standartu un tehnoloģiju nacionālā institūta Ģēnu bankas katalogā (*National Institute of Standards and Technologies, GenBank Accession*) [Batler, 2005b; *STR Fact Sheet - D2S1338; STR Fact Sheet - D19S433*] / allele of locus is not included in National Institute of Standards and Technologies, GenBank Accession [Batler, 2005b; *STR Fact Sheet - D2S1338; STR Fact Sheet - D19S433*].

0 - alēle ir reģistrēta ASV Standartu un tehnoloģiju nacionālā institūta Ģēnu bankas katalogā (*National Institute of Standards and Technologies, GenBank Accession*) [Batler, 2005b; *STR Fact Sheet - D2S1338; STR Fact Sheet - D19S433*], bet nav atklāta pētāmajā populācijā / allele is included in National Institute of Standards and Technologies, GenBank Accession [Batler, 2005b; *STR Fact Sheet - D2S1338; STR Fact Sheet - D19S433*] but is not found in investigated population.

Piecpadsmit autosomālo STR lokusu atklāto alēļu skaita un to kombināciju (genotipu) skaita Latvijas populācijā kopsavilkums atainots 2. tabulā, bet katrā izmeklētajā lokusā atklāto genotipu varianti un to skaits atainots 3.-17. tabulā.

2. tabula. Piecpadsmit autosomālo STR lokusu atklāto alēļu un to kombināciju (genotipu) skaits

Number of discovered alleles and variability of their combinations (genotypes) of 15 autosomal STR loci

Lokuss	Atklāto alēļu skaits	Atklāto alēļu kombināciju (genotipu) skaits
D8S1179	7	32
D21S11	13	57
D7S820	7	28
CSF1PO	7	20
D3S1358	6	20
THO1	6	17
D13S317	7	27
D16S539	7	26
D2S1338	12	59
D19S433	12	45
vWA	7	28
TPOX	5	12
D18S51	12	64
D5S812	6	23
FGA	15	56

3. tabula. Lokusa D8S1179 genotipu skaita sadalījums

Number of different genotypes in locus D8S1179

Alēle	11	12	13	14	15	16	17
8		1	3	1		1	
9			6	1			
10		13	13	14	3	1	
11	2	18	19	25	7		
12		14	56	29	18	4	
13			33	62	23	2	1
14				20	18	1	
15					5	3	1

4. tabula. Lokusa D21S11 genotipu skaita sadalījums

Number of different genotypes in locus D21S11

Alēle	28	29	29,2	30	30,2	31	31,2	32	32,2	33,2	34	34,2	35,2
27		8		5		1	3		3	1			
28	17	27	1	26	14	9	15	2	24	7		3	
28,2		1					1						
29		9		33	19	13	19	1	24	9			
30				12	13	15	12	1	13	10			
30,2					5	3	7	1	4	2			1
31						3	5	1	6	1	1		
31,2							6		7	4		2	
32									1	1			
32,2									7	6		3	
33,2										2			

5. tabula. Lokusa D7S820 genotipu skaita sadalījums

Number of different genotypes in locus D7S820

Alēle	8	9	10	11	12	13	14
6			2		1		
7			1	2	2		
8	19	18	35	38	17	1	1
9		14	32	31	15	3	
10			18	65	47	9	
11				25	29	10	1
12					10	3	
13						1	

6. tabula. Lokusa CSF1PO genotipu skaita sadalījums

Number of different genotypes in locus CSF1PO

Alēle	10	10,3	11	12	13	14	15
9	18		10	14	5	1	
10	46	1	74	74	19	3	3
11			24	76	20	2	
12				37	19		
13					3	1	

7. tabula. Lokusa D3S1358 genotipu skaita sadalījums

Number of different genotypes in locus D3S1358

Alēle	14	15	16	17	18	19
14	4	40	31	37	9	4
15		28	68	53	26	1
16			29	43	31	2
17				19	16	2
18					5	2

8. tabula. Lokusa THO1 genotipu skaita sadalījums

Number of different genotypes in locus THO1

Alēle	6	7	8	9	9,3	10
6	33	33	30	45	67	
7		12	3	22	47	
8			5	9	24	
8,3				1		
9				13	43	
9,3					58	5

9. tabula. Lokusa D13S317 genotipu skaita sadalījums

Number of different genotypes in locus D13S317

Alēle	8	9	10	11	12	13	14
8	7	16	9	42	29	6	6
9		3	3	40	20	6	1
10			2	20	7	5	
11				67	67	24	15
12					22	17	8
13						4	3
14							1

10. tabula. Lokusa D16S539 genotipu skaita sadalījums

Number of different genotypes in locus D16S539

Alēle	9	10	11	12	13	14	15
8			2	7	3	2	
9	1	4	27	21	18	3	1
10			5	8	4	2	
11			40	79	51	16	
12				56	55	19	
13					19	5	1
14						1	

11. tabula. Lokusa D2S1338 genotipu skaita sadalījums

Number of different genotypes in locus D2S1338

Alēle	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
16	1	1	3	2	4	2		3	3		4	
17		39	17	29	32	10	4	14	20	37	8	
18			1	5	12	1		6	6	9	2	1
19				14	16	4	1	3	13	14	3	1
20					8	6	1	9	9	17	2	
21							1	3	1	2		
22									2			
23								3	6	7	2	
24									3	10	3	
25										3	5	2

12. tabula. Lokusa D19S433 genotipu skaita sadalījums

Number of different genotypes in locus D19S433

Alēle	12	12,2	13	13,2	14	14,2	15	15,2	16	16,2	17	17,2	18
10							2						
11							1	2					
12	2		11	2	37	3	16	3	4			2	
12,2			1		1		2						
13			16	2	74	3	27	8	1	4	2	1	
13,2					3		5						
14					75	6	48	19	8	7		1	1
14,2							5	3					
15							18	7	8	3			1
15,2									3				
16									1			1	

13. tabula. Lokusa vWA genotipu skaita sadalījums

Number of different genotypes in locus vWA

Alēle	14	15	16	17	18	19	20
13				1			1
14	5	12	16	17	20	7	1
15		4	22	29	22	10	1
16			19	51	28	14	1
17				43	54	16	2
18					36	15	2
19						1	

14. tabula. Lokusa TPOX genotipu skaita sadalījums

Number of different genotypes in locus TPOX

Alēle	8	9	10	11	12
8	150	51	29	133	11
9			3	16	1
10			3	12	
11				33	9

15. tabula. Lokusa D18S51 genotipu skaita sadalījums

Number of different genotypes in locus D18S51

Alēle	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
10	1		2	2			1		1			
11	1	1	2	3	1	1	3	1				
12	2	9	14	16	21	14	12	5	4	2		3
13		6	6	15	5	10	6	3	2	1		
14			11	24	25	13	13	2	1	3		
15				15	32	12	5	6	4	2	1	
16					17	19	24	6	3	1		
17						10	7	8	2	2		
18							5	1				
20										1	1	

16. tabula. Lokusa D5S818 genotipu skaita sadalījums

Number of different genotypes in locus D5S818

Alēle	10	11	12	13	14	15
7		3	2	1		
8			1			
9	7	19	13	9		
10	2	27	34	12	2	
11		57	93	53	4	
12			62	42	1	1
13				4	1	

17. tabula. Lokusa FGA genotipu skaita sadalījums

Number of different genotypes in locus FGA

Alēle	19	20	21	21,2	22	22,2	23	23,2	24	24,2	25	26	27	28	29
18	1	2	2		1										
19	3	12	8		16		10	2	11		2	3			
20		13	32	1	27	1	18		15	1	14	2	3		
20,2			1												
21			18		32	2	18		17		9	4	1		
21,2					1				1						
22					15	1	22		21		15	3			1
22,2							3								
23							8		17		5	1	1	1	
23,2											1				
24									10		14	1	1		
25											3				

Iegūto genotipu variāciju analīze ļauj noteikt katrā lokusā visbiežāk sastopamo genotipu izplatības biežumu un veikt teorētiskus aprēķinus par visu 15 lokusu kopējā DNS profila sastopamības biežumu un minimālo nejaušanas sakritības iespējamību. Aprēķins veikts, pamatojoties uz *J. M. Butler* rekomendācijām [*Butler, 2005a*], un atainots 18. tabulā.

18. tabula. Biežāk sastopamo genotipu sastopamības biežuma un DNS profila sastopamības biežuma teorētiskais aprēķins

Calculations for theoretically most common genotype frequencies and profile frequency

Lokuss	Alēle 1	Alēle 2	Alēles 1 sastopamības biežums (p)	Alēles 2 sastopamības biežums (q)	Formula	Biežāk sastopamā genotipa sastopamības biežums
D8S1179	13	14	0,325 556	0,221 111	2pq	0,143 968
D21S11	29	30	0,191 111	0,168 889	2pq	0,064 553
D7S820	10	11	0,252 222	0,251 111	2pq	0,126 671
CSF1PO	11	12	0,255 556	0,285 556	2pq	0,145 951
D3S1358	15	16	0,271 111	0,258 889	2pq	0,140 375
THO1	6	9,3	0,267 778	0,335 556	2pq	0,179 709
D13S317	a 11 b 11	a 11 b 12	a 0,38 b 0,38	a 0,38 b 0,213 333	a p ² b 2pq	a 0,144 4 b 0,162 133
D16S539	11	12	0,288 889	0,334 444	2pq	0,193 234
D2S1338	17	25	0,277 778	0,125 556	2pq	0,069 753
D19S433	14	14	0,394 444	0,394 444	p ²	0,311 172
vWA	17	18	0,284 444	0,236 667		0,134 637
TPOX	8	8	0,582 222	0,582 222	p ²	0,338 982
D18S51	14	16	0,141 111	0,19	2pq	0,053 622
D5S812	11	12	0,347 778	0,345 556	2pq	0,240 354
FGA	a 20 b 21	a 21 b 22	a 0,171 111 b 0,18	a 0,18 b 0,19	a 2pq b 2pq	a 0,061 6 b 0,068 4
Kopā:	aa 9,511 84 × 10 ⁻¹⁴ jeb 1 : 1,051 32 × 10 ¹³ ba 1,067 99 × 10 ⁻¹³ jeb 1 : 9,363 34 × 10 ¹²		ab 1,056 19 × 10 ⁻¹³ jeb 1 : 9,468 03 × 10 ¹² bb 1,185 89 × 10 ⁻¹³ jeb 1 : 8,432 48 × 10 ¹²			

Tā kā divos lokusos bija vienāds skaits divu izplatītāko genotipu, aprēķins tika veikts visām iespējamām kombinācijām, un noskaidrots, ka teorētiski 15 STR lokusu visizplatītāko genotipu kombinācija ir iespējama ne vairāk kā vienam no 8,432 48 × 10¹² cilvēkiem, bet atbilstošā DNS profila izplatības biežums ir 1,185 89 × 10⁻¹³.

Diskusija

Latvijas populācijai ir raksturīgas galvenokārt vidēja lieluma alēles (sk. 1. tab.). Nevienā no lokusiem nav atklātas visas alēles, kas reģistrētas ASV Standartu un tehnoloģiju nacionālā institūta Ģēnu bankas katalogā (*National Institute of Standards and Technologies, GenBank Accession*) [Butler, 2005; *STR Fact Sheet - D2S1338; STR Fact Sheet - D19S433*].

Analizējot pētījuma rezultātus, konstatēts, ka visizplatītākās alēles pētītajos lokusos ir: D8S1179 - 13 (AF = 0,325 556), D2S11 - 29 (AF = 0,191 111), D7S820 - 10 (AF = 0,252 222), CSF1PO - 10 (AF = 0,315 556), D3S1358 - 15 (AF = 0,271 111), THO1 - 9,3 (AF = 0,335 556), D13S317 - 11 (AF = 0,38), D16S539 - 12 (AF = 0,334 444), D2S1338 - 12 (AF = 0,277 778), D19S433 - 14 (AF = 0,394 444), vWA - 17 (AF = 0,284 444), TPOX - 8 (AF = 0,582 222), D18S51 - 16 (AF = 0,19), D5S818 - 16 (AF = 0,347 778), FGA - 22 (AF = 0,19), bet populārākās alēļu kombinācijas (genotipi): D8S1179 - 13/14; D21S11 - 29/30; D7S820 - 10/11; CSF1PO - 11/12; D3S1358 - 15/16; THO1 - 6/9,3; D13S317 - 11/11 un 11/12; D16S539 - 11/12; D2S1338 - 17/25; D19S433 - 14/14; vWA - 17/18; TPOX - 8/8; D18S51 - 14/16; D5S818 - 11/12; FGA - 20/21 un 21/22. Heterozigotitāte šajos lokusos ir: D8S1179 - 76,44%, D2S11 - 86,44%, D7S820 - 80,67%, CSF1PO - 75,56%, D3S1358 - 81,11%, THO1 - 58,67%, D13S317 - 76,44%, D16S539 - 74%, D2S1338 - 84%, D19S433 - 75,11%, vWA - 76%, TPOX - 58,67%, D18S51 - 85,78%, D5S818 - 72,22%, FGA - 84,44%.

Savietojot atklāto alēļu, atklāto genotipu skaitu, kā arī heterozigotitātes procentu katrā atsevišķā lokusā, kas atainoti 1. un 2. tabulā, iespējams izdarīt secinājumus par katra lokusa informativitātes pakāpi.

Lokuss D21S11 ar atklāto alēļu skaitu 13, genotipu skaitu 57 un heterozigotitāti 86,44%, lokuss D18S51 ar atklāto alēļu skaitu 12, genotipu skaitu 64 un heterozigotitāti 85,78%, lokuss FGA ar atklāto alēļu skaitu 15, genotipu skaitu 56 un heterozigotitāti 84,44%, kā arī lokuss D2S1338 ar atklāto alēļu skaitu 12, genotipu skaitu 59 un heterozigotitāti 84% ir uzskatāmi par informatīvākajiem, kam raksturīgs liels diferenciācijas potenciāls. Savukārt lokuss THO1 ar atklāto alēļu skaitu 6, genotipu skaitu 17 un heterozigotitāti 58,67% un lokuss TPOX ar atklāto alēļu skaitu 5, genotipu skaitu 12 un heterozigotitāti 58,67% ir mazinformatīvi ar zemu diferenciācijas potenciālu.

Visu 15 STR lokusu, kas iekļauti *AmpFISTR® Identifier™ PCR amplification Kit* PCR reaktīvu komplektā, visizplatītāko genotipu kombinācija ir iespējama ne vairāk kā vienam no $8,432\ 48 \times 10^{12}$ cilvēkiem, bet atbilstošā DNS profila izplatības biežums ir $1,185\ 89 \times 10^{-13}$. Šāda izšķirtspēja ir pietiekami augsta un ļauj precīzi identificēt personu, kā arī sekmīgi risināt paternitātes un citus radniecības noteikšanas jautājumus.

Secinājumi

1. Aprēķināts 15 autosomālo STR lokusu katras alēles izplatības biežums decimālskaitļu izteiksmē Latvijas populācijā un izveidota ekspertu darbā praktiski lietojama autosomālo STR D8S1179, D21S820, D7S820, CSF1PO, D3S1358, THO1, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, vWA, TPOX, D18S51, D5S818 un FGA lokusu alēļu izplatības biežuma tabula, kas dos iespēju veikt precīzus statistiskos aprēķinus tiesu ģenētiskajās ekspertīzēs Latvijā gan nejaušas sakritības varbūtības noteikšanai, gan arī paternitātes ticamības procenta aprēķināšanai.
2. Noteikti Latvijas populācijā sastopamie genotipi un to skaits, kas attaino pētāmās populācijas ģenētisko variabilitāti 15 autosomālos STR lokusos.
3. Informatīvākie lokusi ar vislielāko diferenciācijas pakāpi ir lokusi D21S11, D18S51 FGA, D2S1338, bet mazinformatīvi un ar zemu diferenciācijas potenciālu ir lokusi THO1 un TPOX.
4. Piecpadsmit autosomālo lokusu, iekļautu PCR reaktīvu komplektā *AmpFISTR® Identifier™ PCR amplification Kit*, kopējā minimālā izšķirtspēja jeb konkrēto lokusu kopuma konkrēto alēļu nejaušas sakritības varbūtība ir $1 : 8,432\ 48 \times 10^{12}$, kas ir pietiekama personu identifikācijas un paternitātes un citu radniecības noteikšanas jautājumu risināšanai Latvijā.



Allele Frequencies and Genotype Variability of 15 Short Tandem Repeats in Latvian Population

Abstract

Autosomal short tandem repeat (STR) loci are very important for human identification and parentage testing in forensic genetics. Allele frequencies are significant for the calculation of match probability and credibility of paternity testing. It is very important to use precise allele frequencies to improve the calculation of credibility for the certain population.

The goal and novelty of this investigation was to estimate allele frequencies and genotype variability of 15 STR loci.

450 unrelated anonymous population samples were investigated for autosomal STR allele detection. DNA extraction was done according to standard Chelex 100 DNA extraction protocol. Polymerase chain reaction was performed using AmpFISTR® Identifiler™ PCR Amplification Kit (Applied Biosystems), results were detected with capillary electrophoresis on the ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer, fragment sizes were automatically estimated by using GeneMapper® ID Software Version 3.2. Statistical analysis was performed by SPSS and Microsoft Excel software.

Allele frequencies distribution for 15 autosomal STR loci were established. An allele frequency table was created for practical use. Genotypes and their variability were discovered. As the more informative loci were found D21S11, D18S51, FGA, D2S1338, as less informative – TPOX and TH01. Most popular DNA profiles were calculated theoretically. Minimum match probability of 15 STR loci included in AmpFISTR® Identifiler™ PCR Amplification Kit for Latvian population $1 : 8,432\ 48 \times 10^{12}$ is useful for identification purposes and paternity calculation in Latvia.

Keywords: Latvian population, alleles frequencies, genotypes, STR loci D8S1179, D21S820, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, vWA, TPOX, D18S51, D5S818, FGA.

Literatūra

1. Applied Biosystems. AmpFISTR® Identifiler™ PCR amplification Kit: User's Manual. – USA, 2006a. – P. 186.
2. Applied Biosystems. AmpFISTR® SGM Plus™ PCR Amplification Kit: User's Manual. – USA, 2006b. – P. 308.
3. Butler, J. M. Forensic DNA typing: biology, technology and genetics of STR markers. – 2nd ed. – USA, Burlington: Elsevier Academic Press, 2005. – Pp. 493–494a, 561–573b.
4. Kloosterman A. D., Juricic I., Sabule A. Chapter 9: Population genetics of the SGM plus STR loci in three Caucasian (Dutch, Croatian, Latvian) and one black (Dutch Antilles) population samples // Kloosterman A. D. The development and implementation of forensic DNA typing Technologies in the Netherlands. – Rijswijk: the Netherlands Forensic Institute of the Ministry of Justice, 2002. – Pp. 95–104.
5. Promega. Technical manual GenePrint™ STR Systems (Silver Stain Detection). Medison – USA: Promega Corporation, 2001. – P. 47.
6. Sabule A., Rožāne S. Autosomālo īso tandēmo atkārtojumu TPOX, CSF1PO, D13S317 un D7S820 lokusu alēļu izplatības biežums Latvijas populācijā // RSU Zinātniskie raksti: 2009. gada medicīnas nozares darba publikācijas. Internā medicīna, Ķirurģija, Medicīnas bāzes zinātnes, Stomatoloģija, Farmācija. – Rīga: RSU, 2010. – 224.–232. lpp.
7. 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.
8. STR Fact Sheet – D2S1338 // www.cstl.nist.gov/strbase/str_D2S1338 (sk. 03.04.2011.).
9. STR Fact Sheet – D19S433 // www.cstl.nist.gov/strbase/str_D19S433 (sk. 03.04.2011.).

Antiretrovīrusu terapijas pamatshēmas efektivitātes salīdzinājums pacienti ar dažādiem HLA II klases haplotipiem

*Elena Eglīte¹, Lilija Kovaļčuka¹, Diāna Kasjko¹,
Gunta Stūre², Artūrs Sočņevs¹,
Ludmila Vīksna²*

Rīgas Stradiņa universitāte,

¹ *Klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas
starpkatedru laboratorija,*

² *Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra*

Kopsavilkums

Ievads. Mūsdienās viens no svarīgākajiem medicīnas uzdevumiem ir atrast efektīvāko un salīdzinoši drošāko terapiju HIV/AIDS ārstēšanai. Šo pacientu ārstēšanai tiek izmantotas antiretrovirālās terapijas (ART) shēmas, kas iekļauj vairākus medikamentus. Ņemot vērā HLA polimorfismu, nepieciešams noteikt vislabākās asociācijas ar HLA II klases haplotipiem.

Darba mērķis. Izvērtēt ART efektivitāti HIV inficētiem pacientiem ar dažādiem HLA II klases haplotipiem.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iekļauti 254 ar HIV/AIDS inficēti pacienti – 195 vīrieši un 59 sievietes. Monitoringam izmantoja CD4+ limfocītu skaitu un HIV vīrusa slodzes imunoloģiskos rādītājus, kurus novēroja 24–48 nedēļas. Terapijas efektivitātes kritēriji: HIV vīrusa RNS slodze < 400 kop/ml pēc 16–24 nedēļām. CD4+ šūnu pieaugums par 30–70 š/mm³ pirmajos 3 mēnešos, par 100–150 š/mm³ gada laikā un pēc trīs mēnešu terapijas nav jaunu oportūnistisko slimību. DNS izdalīšanai izmantoja venozās asinis. HLA II klases alēļu DRB1*, DQA1*, DQB1* genotipēšana tika veikta ar polimerāzes ķēdes reakcijas (PKR) metodi. Datu statistiskā analīze: *Microsoft Office Excel 2003* un *DOS StatCalc*.

Rezultāti. Izpētot HLA II klases haplotipus, vislielākā ticamā asociācija ar augstu imunoloģisko efektivitāti ir haplotipiem 01/062-8/0103; 01/0301/0102; 06/0602-8/0102. Pēc 12 terapijas nedēļām CD4+ limfocītu daudzums pētījuma grupā palielinājās līdz 600–700 š/mm³, HIV vīrusa RNS slodze pazeminājās līdz 5000 kop/ml, pēc 24–48 terapijas nedēļām – limfocītu CD4+ pieaugums bija līdz 806–900 š/mm³ un HIV vīrusa slodzes RNS samazinājās līdz < 400 kop/ml. Zema imunoloģiska efektivitātes asociācija: HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1*02/0301/0301; 03/0501/0201; 03/0301/0501; 07/0301/0201; 05/0301/0501; 02/0302/0102.

Secinājumi. Iegūtie dati liecina par efektīvu ART terapiju. Pētāmajās grupās ar esošajiem haplotipiem nevienam pacientam ārstēšanas procesā netika novērota HIV infekcijas klīniskā progresija (latentas oportūnistiskas infekcijas saasinājums).

Atslēgvārdi: antiretrovīrusu terapija, HIV, HLA.

Ievads

Mūsdienās HIV/AIDS izplatība pasaules mērogā ir globāla problēma. Tā skar vairs ne tikai mazāk attīstītās valstis, bet arī strauji izplatās attīstītajās valstīs. Pašlaik Latvijā ir apstiprināti 4154 HIV inficēšanās gadījumi, no tiem Latvijas Infektoloģijas centra (LIC) uzskaitē ir 2841 persona (68% no kopskaita), kura tiek uzskatīta par HIV vīrusa nēsātāju. LIC uzskaitē ir 607 pacienti ar AIDS stadiju. HIV pozitīvām mātēm kopš 1987. gada dzimuši 290 bērni.

Viens no svarīgākajiem medicīnas uzdevumiem ir atrast efektīvāko un salīdzinoši drošāko terapiju HIV/AIDS ārstēšanai. Retrovīrusam, kas izraisa šo sindromu kompleksu, ir sarežģīta uzbūve, un pacientu (ar novājinātu imunitāti) ārstēšana ir ļoti apgrūtināta. Organisma imūnatbildes reakcija uz vīrusu aģentiem tiek kontrolēta ģenētiski, un tā ir atkarīga no galvenā audu saderības kompleksa – MHC, cilvēkam – HLA. Imūnatbildes aktīvākie gēni ir HLA II klases lokusa DRB1; DQA1; DQB1 gēni. HLA gēnu produkti nodrošina starpšūnu saistību un piedalās patoloģisko procesu realizācijā. Būtībā HLA molekulas ir ne tikai dažādu slimību imūnģenētiskie marķieri, bet arī imūnatbildes patoģenētisko mehānismu dominējošā ķēde [1, 2, 3, 4].

AIDS ir sarežģīta, multifaktoriāla slimība ar komplikētu patoģenēzi, kas lielā mērā balstās uz ģenētisku komponentu. HLA II klases gēni iekļauj 50% no kopējā ģenētiskā riska AIDS slimniekiem (kaukāziešiem) [5, 6]. Pacientu dzīvotspējas uzturēšanai un labākas dzīves kvalitātes nodrošināšanai tiek izmantotas antiretrovīrusu terapijas (ART) shēmas, kas iekļauj vairākus medikamentus. Ņemot vērā HLA polimorfismu, nepieciešams noteikt vislabākās asociācijas ar HLA II klases haplotipiem.

ART lietošana būtiski uzlabo HIV inficēto pacientu nākotnes prognozes, tādējādi samazinās mirstība, uzlabojas to pacientu dzīves kvalitāte, kuriem ir HIV infekcijas vēlākā stadija [7, 8]. ART Latvijā lieto kopš 1997. gada [8]. Pēc LIC datiem specifisko ART terapiju Latvijā pašlaik saņem 359 pacienti, profilaktisko terapiju kopš tās uzsākšanas saņēmušas 415 personas, tajā skaitā 246 grūtnieces (līdz 2008. gadam saņēma 16 grūtnieces). Aptuveni 45% pacientu, kuri saņem ART, ir injicējamo narkotiku lietotāji, kas nereti nav līdzestīgi ārstēšanas procesā.

Darba mērķis

Izvērtēt ART efektivitāti HIV inficētiem pacientiem ar dažādiem HLA II klases haplotipiem.

Materiāls un metodes

HIV/AIDS grupas pacientiem, kuri ārstēšanā izmantoja ART pamatshēmu, tika veikta HLA II klases haplotipu sadales analīze.

Kopējā pētāmajā grupā tika iekļauti HIV/AIDS inficētie pacienti:

- kuriem tika parakstīta ART;
- kuri iepriekš nebija saņēmuši ART;
- kuri maksimāli ir ievērojuši režīmu;
- kuri 24–48 nedēļas tika ārstēti, izmantojot ART pamatshēmu.

Pētījumā tika iekļauti 254 HIV inficēti pacienti, kuri ārstējās LIC. No šiem 254 pacientiem 195 bija vīrieši un 59 – sievietes (pacientu vidējais vecums 34,7 gadi). 63 no 254 ar HIV inficējās, intravenozi ievadot narkotiskās vielas. 132 bija heteroseksuāli pacienti, kas inficējušies dzimumceļā, bet 59 pacientiem bija homoseksuāli kontakti ar HIV inficētiem partneriem.

ART terapijas vadlīnijas ir izveidotas, balstoties uz starptautiskajām ārstēšanas vadlīnijām.

ART uzsākšanas kritēriji:

- akūts retrovīrusu sindroms;
- simptomātiska HIV infekcija;
- $200 \text{ š/mm}^3 < \text{CD4}^+ < 350 \text{ š/mm}^3$, HIV-RNS $> 20\,000$ kopiju/ml [9–13].

Terapijas shēma iekļauj pamatshēmu ART:

- NNRTI + 2NRTI – EFV + 3TC/AZT (*Efavirenz + Lamivudine / Azidothymidine*) – EFV/ABC/3TC (*Efavirenz + Abacavir / Lamivudine*);
- vai PI + 2NRTI – SQV/RTV + 3TC/AZT (*Saquinavir / Ritonavir + Lamivudine / Azidothymidine*).

Visi pētījumā iekļautie pacienti kā sākumterapiju izmantoja šo pamatshēmu.

Monitoringam izmantoja CD4+ limfocītu skaitu un HIV vīrusa slodzes imunoloģiskos rādītājus, kurus ieguva, novērojot pacientus 24–48 nedēļas.

Terapijas efektivitātes kritēriji:

- HIV vīrusa RNS slodze < 400 kopiju/ml pēc 16–24 nedēļām;
- CD4+ šūnu pieaugums par 30–70 š/mm³ pirmajos trīs mēnešos, par 100–150 š/mm³ gada laikā;
- pēc trīs mēnešu terapijas nav jaunu oportūnistisko slimību.

DNS izdalīšanai no perifēro asiņu limfocītiem tika izmantotas venozās asinis maisījumā ar EDTA. HLA II klases alēles DRB1*, DQA1* un DQB1* genotipēšana tika veikta ar PĶR, izmantojot gēna sekvenču – specifiskus praimerus. Datu statistiskā analīze veikta, izmantojot datorprogrammu *Microsoft Office Excel 2003* un *DOS StatCalc*.

Rezultāti

Pirms terapijas visiem pacientiem CD4+ šūnu daudzuma mediāna bija 155 š/mm³, bet HIV vīrusa RNS slodzes mediāna – 55 tūkstoši kopiju/ml.

Pētot HLA II klases haplotipus, tika secināts, ka vislielākā ticamā asociācija ar augstu imunoloģisko efektivitāti ir haplotipiem HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1*01/0602-8/0103; *01/0301/0102; *06/0602-8/0102, sastopamības biežums $g_f = 0,36/0,09$. Pēc 12 terapijas nedēļām CD4+ limfocītu daudzums konkrētajā grupā palielinājās līdz 600–700 š/mm³, HIV vīrusa RNS slodze pazeminājās līdz 5 tūkstošiem kopiju/ml, pēc 24–48 terapijas nedēļām limfocītu CD4+ skaits pieauga līdz 806–900 š/mm³ (par 450–500 š/mm³) un HIV vīrusa slodzes RNS samazinājās līdz < 400 kopijām/ml (pazeminājums par 20–30 tūkstošiem kopiju/ml).

Šie dati liecina par efektīvu ART. Pētāmajās grupās ar esošajiem haplotipiem ārstēšanas procesā nevienam pacientam netika novērota HIV infekcijas klīniskā progresija (latentas oportūnistiskas infekcijas saasinājums).

Asociācija ar zemu imunoloģisku efektivitāti bija reģistrēta haplotipiem HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1*02/0301/0301; *03/0501/0201; *03/0301/0501; *07/0301/0201; *05/0301/0501; *02/0302/0102, sastopamības biežums $g_f = 0,03/0,04/0,05$.

Pacientiem, kuriem ir konkrētais haplotips ar zemu imunoloģisku efektivitāti, ārstēšana arī veicina pakāpenisku CD4+ šūnu daudzuma palielināšanos asinīs un samazina HIV vīrusa RNS slodzi pētāmajā HIV/AIDS inficēto pacientu grupā.

Pēc 12 nedēļu ārstēšanās kursa tika novērota CD4+ šūnu daudzuma palielināšanās tendence, taču palielinājums nebija liels, vidēji 50–100 š/mm³, bet HIV vīrusa RNS daudzums vidēji pazeminājās par 2000 kopijām/ml. Turklāt pietiekami augsti HIV vīrusa RNS rādītāji saglabājās arī pēc 24–48 terapijas nedēļām (55 tūkstoši kopiju/ml). Pētāmajās grupās ar konkrētajiem haplotipiem tika reģistrēti latentī oportūnistisku infekciju saasinājumi, bet pēc 12 nedēļām kopš ART sākuma tika novēroti dažādi zāļu izraisīti blakusefekti (hiperjutīgums, diareja, vemšana u. c., sk. 1. tab., 1. att.).

Ārstēšana bija neefektīva 55 (21%) no 254 pacientiem, kuriem veica monitoringu. Turklāt 29 (11%) pacientiem neefektīvas ārstēšanas cēlonis bija slikta uzņēmība pret konkrēto terapiju, rezultātā – atkarība no zālēm. Vienpadsmit pacienti pārtrauca ārstēšanos pēc viena mēneša, bet piecpadsmit pacientiem trīs mēnešu laikā nebija manāma pozitīva dinamika, kas galvenokārt saistīta ar zāļu lietošanas režīma neievērošanu.

1. tabula. Saistība starp efektīvāko terapiju un HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1* haplotipiem HIV/AIDS inficēto pacientu grupā (n = 254)

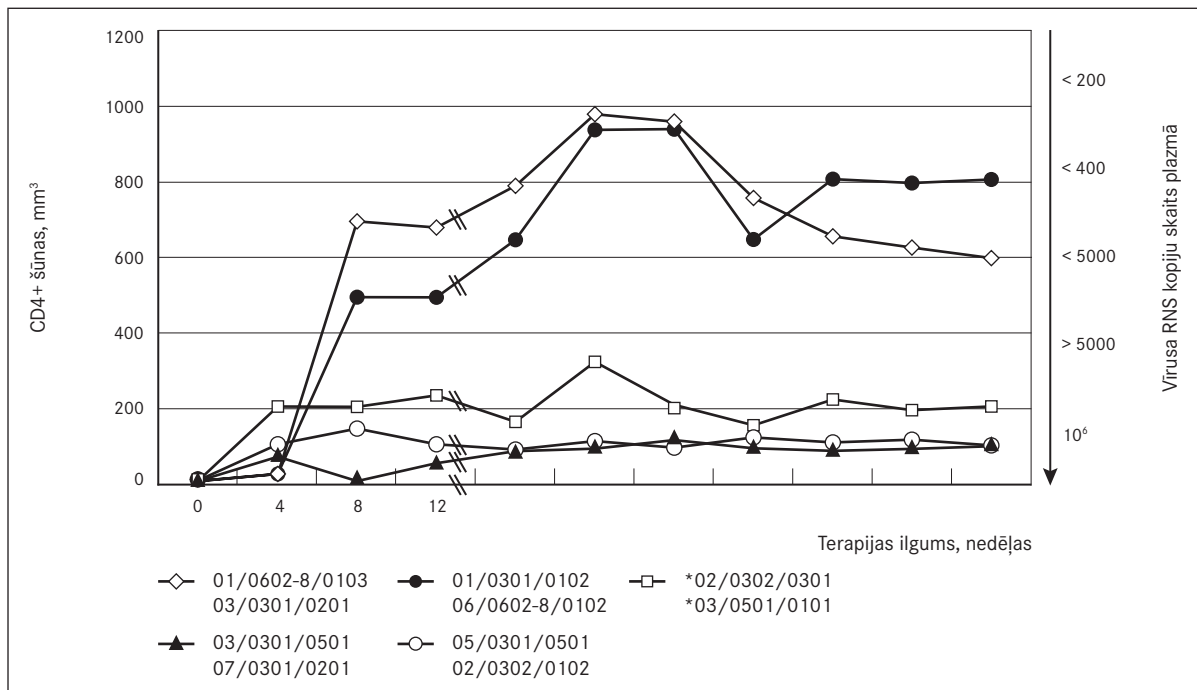
Connection between the most effective therapy and HLA-DRB1*/DQB1*/DQA1* haplotypes of the HIV-infected patients' group (n = 254)

DRB1* & DQB1* & DQA1	Pacientu skaits, n/gf**	Terapijas sākums		Pēc 12 nedēļām		Pēc 24-48 nedēļām	
		CD4 skaits, š/mm ³	HIV vīrusa RNS slodze, kopijas/ml	CD4 skaits, š/mm ³	HIV vīrusa RNS slodze, kopijas/ml	CD4 skaits, š/mm ³	HIV vīrusa RNS slodze, kopijas/ml
*01/0602-8/0103 *03/0301/0201	51 / 0,36	140	46 000	961	5000	598	< 400
*01/0301/0102 *06/0602-8/0102	13 / 0,09	234	38 000	940	2000	809	< 40-100
*02/0301/0301 *03/0501/0201	7 / 0,03	210	37 000	270	32 000	298	> 5000
*03/0301/0501 *07/0301/0201	8 / 0,04	80	70 000	120	64 000	155	56 000
*05/0301/0501 *02/0302/0102	10 / 0,05	110	66 000	99	60 000	104	50 000

** gf - sastopamības biežums; tiek parādīti tikai ticami rezultāti (p < 0,005).

1. attēls. Monitorings. Antiretrovīrusa terapijas imunoloģiskās efektivitātes likne HIV inficēto pacientu grupai (n = 254)

Monitoring. Immunological efficiency curve of antiretroviral therapy in the HIV-infected patients' group (n = 254)



Diskusija

Antiretrovīrusu terapijas mērķis ir samazināt inficēto šūnu skaitu, saglabāt specifisko imūno atbildi HIV gadījumā un pēc iespējas samazināt vīrusa slodzi [14]. Dažādu ART variantu izmantošana nomāc HIV replikāciju tikai pusei pacientu [15]. Daži preparāti izraisa zīmīgus blakusefektus. Retrospektīvā analīze 345 HIV inficētiem pacientiem, kuri ir uzsākuši ART pēc sešām dažādām shēmām pēdējo četru gadu laikā, parādīja, ka 61% pacientu pārtrauca ART režīmu vidēji pēc 8,1 mēneša. No šiem pacientiem tikai 12% pārtrauca ART, jo ārstēšana izrādījās neefektīva, 24% – jo veidojās izteikti blakusefekti, no kuriem 44% ir saistīti ar kuņģa un zarnu traktu (slikta dūša un vemšana). Citi nozīmīgi blakusefekti: bezmiegs – 7%, galvassāpes – 7%, mielosupresija – 6%, hepatotoksicitāte – 5% [16].

Rodoties daudziem blakusefektiem, ir jāatceļ parakstītā terapija vai arī ART shēmā jānomaina preparāts, kas izraisījis nevēlamo efektu. Literatūras avotos ir minēts, ka *Abakavir* izraisa hiperjutīguma reakcijas, kas, ja netiek laikus novērstas, var beigties letāli. Šī blakne rodas apmēram 5–6% gadījumu. Pētījumā noskaidrots, ka alēle HLA B*5701 ir ģenētiskais marķieris, kas izraisa minēto komplikāciju HIV inficētiem pacientiem [17]. Citi autori savukārt atzīmē, ka pacientiem ar alēli HLA-Cw*04, kuri terapijā lieto *Nevirapine*, izveidojas ādas iekaisums. *Chantarangsu et al.* pētījumā noskaidrots, ka *Nevirapine* asociācijā ar HLA-B*3505 izraisa izsitumus uz ādas HIV inficētiem taizemiešu pacientiem [18]. HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir parakstīta ART ar genotipu HLA-DRB1*13/HLA-DQB1*06, ir fiksēta HIV vīrusa RNS slodzes samazināšanās un imūnsistēmas funkcijas atjaunošanās [19].

Mūsu iegūtie dati liek secināt, ka ir korelācija starp HLA DRB1*/DQB1*/DQA1 *01/*0602-8/*0103; *01/*0301/*0102; *06/*0602-8/*0102 haplotipiem un efektīvu ART pamatshēmu (HIV vīrusa RNS līmenis pazeminājās un ir mazāk nekā 400 kopijas/ml, bet mediānas daudzums CD4+ limfocītos palielinājās par 600 š/mm³). Šajā gadījumā tika pētīti haplotipi, kuri vislabāk padodas ārstēšanai ar pamatshēmu.

Mūsu pētījumā haplotipi HLA DRB1*/DQB1*/DQA1*02/*0301/*0301; *03/*0501/*0201; *03/*0301/*0501; *07/*0301/*0201; *05/*0301/*0501; *02/*0302/*0102 korelē mazāk efektīvu atbildi uz ART pamatshēmu. Šiem pacientiem konstatēti blakusefekti (piemēram, gremošanas trakta simptomi), oportūnistisko infekciju saasinājumi, kas ir saistīti ar zemiem imunoloģiskiem rādītājiem (CD4+ limfocītiem 250–300 š/mm³; HIV vīrusa RNS slodze 55 000 kopiju/ml).

Mūsu pētījuma ietvaros veiktās analīzes rezultāti daļēji apstiprina zinātniskajā literatūrā publicēto hipotēzi par noteiktu HLA II klases haplotipu iespējamu ietekmi uz organisma spēju pretoties HIV infekcijai. Gēnu alēles DRB1*01; 04; 06; HLA- DQA1*0103; 0401; 0501; HLA-DQB1*0301; 0303; 0401-2; 0601; 0602-8 tiek uzskatītas par “aizsargājošām” (angļu val. – *protective*) pret HIV infekciju. Šīs alēles nodrošina efektīvāku HIV epitopu prezentāciju CD4+ limfocītiem. Rezultātā organisma imūnsistēma efektīvāk cīnās ar HIV infekciju. Epitopi ir antigēna determinantes – noteikti HIV rajoni, ko ķīmiski atpazīst antivielas.

Šie rezultāti ir ļoti svarīgi, pētot HLA II klases gēnu polimorfismu, un raksturo tos kā galvenos “cīnītājus” ar infekcijas aģentiem.

Nosakot HLA II klases haplotipus, tikai daļēji var panākt veiksmīgu terapiju – rezultātus var vērtēt kombinācijā ar citiem veiksmīgiem risinājumiem. Nākotnē pirms dažādu terapijas veidu parakstīšanas varbūt būs iespējams ieviest obligātu HLA tipu noteikšanu.

Secinājumi

Iegūtie dati liek secināt, ka radusies korelācija starp HLA DRB1*/DQB1*/DQA1 *01/0628/0103; *01/0301/0102; *06/0602-8/0102 haplotipiem un efektīvu ART pamatshēmu (HIV vīrusa RNS līmenis pazeminājās, un ir mazāk nekā 400 kopijas/ml, bet mediānas daudzums CD4+ limfocītos palielinājās par 600 š/mm³).

Haplotipu HLA DRB1*/DQB1*/DQA1*02/0301/0301; *03/0501/0201; *03/0301/0501; *07/0301/0201; *05/0301/0501; *02/0302/0102 prognozes nozīme liecina par mazāk efektīvu atbildi uz ART pamatshēmu. Konstatēti blakusefekti (gremošanas trakta simptomi), latentī oportūnistiskās infekcijas saasinājumi, kas ir saistīti ar zemiem imunoloģiskiem rādītājiem (CD4+ limfocīti 250–300 š/mm³; HIV vīrusa RNS slodze 55 000 kopiju/ml).



Antiretroviral Therapy (ART), the Comparison of the Effectiveness of Various HLA Class II Haplotypes

Abstract

Introduction. Today, one of the most important medical challenges is to find the most effective and relatively safest therapy for HIV/AIDS treatment. The ART schemes that include several drugs are used. Due to HLA polymorphism, it is necessary to determine the best association of ART with HLA class II haplotypes.

The aim. To evaluate the effectiveness of ART in HIV-infected patients with various HLA class II haplotypes.

Material and methods. The study included 254 HIV/AIDS-infected patients – 195 men, 59 women. CD4 + lymphocytes and HIV viral load immunological indicators that were observed for 24–48 weeks, were used for the monitoring. Criteria for therapy effectiveness: HIV viral load RNA < 400 copies/ml – after 16–24 weeks. CD4+ cell increase of 30–70 c/mm³ during the first 3 months, increase of 100–150 c/mm³ per year. No new opportunistic diseases after 3 months since the beginning of the therapy. Venous blood was used for DNA extraction. The genotyping of HLA class II alleles DRB1*, DQA1*, DQB1* was performed by PCR method. Static analysis of the data: Microsoft Office Excel 2003 and DOS StatCalc.

Results. After the examination of HLA class II haplotypes, the haplotypes 01/062-8/0103, 01/0301/0102, 06/0602-8/0102 have the most credible association with high immunological effectiveness. After 12 weeks of therapy, CD4+ lymphocytes in the given group increased to 600–700 c/mm³, HIV RNA viral load decreased to 5 000 copies/ml, after 24–48 weeks of therapy – CD4 + lymphocytes increased to 806–900 c/mm³, and HIV RNA viral load decreased to < 400 copies/ml. Low efficiency of immunological association: HLA-DRB1*/DQB1*/ DQA1*02/0301/0301, 03/0501/0201, 03/0301/0501, 07/0301/0201, 05/0301/0501, 02/0302/0102.

Conclusions. The aforementioned data proves the effectiveness of ART therapy. During the treatment, the clinical progression of HIV infection (worsening of latent opportunistic infection) was not observed in any of the patients from the study groups with the existing haplotypes.

Keywords: ART, HIV, HLA.

Literatūra

- Roe D. L., Lewis R. E., Cruse J. M. Association of HLA-DQ and -DR alleles with protection from or infection with HIV-1 // *Exp Mol Pathol*, 2000; 68: 21–28.
- Thursz M., Yallop R., Goldin R., et al. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The hencor group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research // *Lancet*, 1999; 354 (9196): 2119–2124.
- Lie H. C., Simmons L. W., Rhodes G. Does genetic diversity predict health in humans? // *PLoSOne*, 2009; 4(7): e6391.
- Баранов В. С. Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакториальным заболеваниям // *Медицинская генетика*, 2004; № 3. С. 102–111.
- McFarland B. J., Beeson C. Binding interactions between peptides and proteins of the class II major histocompatibility complex // *Med Res Rev*, 2002; 22: 168–203.
- Elamin N. E., Bade-Doeding C. R. Polymorphism between HLA-A*0301 and A*0302 located outside the pocket F alters the PQ peptide motif // *Tissue Antigens*, 2010 Dec; 76 (6): 487–490.
- HIV ārstēšanas vadlīnijas. – Valsts aģentūra “Latvijas infektoloģijas centrs”, 2006. – 1.–18. lpp.
- Malhotra U., Berrey M. M., Huang Y. Effect of combination antiretroviral therapy on T-cell immunity in acute human immunodeficiency virus type 1 infection // *Journal of Infectious Diseases*, 2000; 181(1): 121–131.
- Mazjānis I., Tirāns E. Infekciju slimības. 2. izdevums – rokasgrāmata. Rīga: Nacionālais apgāds, 2006. – 1006 lpp.
- Sade A., Eliopoulos M. G., Moellering R. C. The Sanford Guide To HIV/AIDS Therapy 2006–2007. – 15th ed. – USA, 2006. – 1–176.

11. Guide to management of HIV resistance, antiretrovirals pharmacokinetics and viral hepatitis in HIV infected subjects 2006. – 6th ed. – Shapiro M., Clotet B., Menender-Arias-Spain L.; P. 440.
12. Joncheere K., et al. Evaluation of access to HIV/AIDS treatment and care in Latvia. WHO and UNODC (May 2009) // [www.unodc.org/documents/balticstates/Library/Other/ Report_ART_Latvia.pdf](http://www.unodc.org/documents/balticstates/Library/Other/Report_ART_Latvia.pdf). 6. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2008. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2009.
13. Chaisson R. E., Bishai W. R., eds. HIV clinical management. – 5th ed. – 1999, Pp. 1–34.
14. Bhaskaran K., Hajat S., Haines A., et al. Short term effects of temperature on risk of myocardial infarction in England and Wales: time series regression analysis of the Myocardial Ischemia National Audit Project (MINAP) registry // *BMJ*, 2010; 341: c3823.
15. O'Brien M. E. Gastrointestinal problems often halt HAART // *J AIDS*, 2003; 34: 407–414.
16. Sterne J. A., May M., Costagliola D., et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies // *Lancet*, 2009 Apr 18; 373(9672): 1352–1363. Epub 2009 Apr 8.
17. Chui C. K., Brumme Z. L., Brumme C. J., et al. A simple screening approach to reduce B*5701-associated abacavir hypersensitivity on the basis of sequence variation in HIV reverse transcriptase. *HIV/AIDS // Clin Infect Dis*, 2007 Jun; 44(11): 1503–1508.
18. Bossi P., Roujeau J. C., Bricaire F., et al. Stevens-Johnson syndrome associated with abacavir therapy // *Clin Infect Dis*, 2002; 35(7): 902.
19. Likanonsakul S., Rattanatham T., Feangvad S., et al. HLA-Cw*04 allele associated with nevirapine-induced rash in HIV-infected Thai patients // *AIDS Res Ther*, 2009 Oct; 21; 6: 22.

Sāpju ietekme uz vecu cilvēku dzīves kvalitāti

*Iveta Strode, Aiva Erta, Ināra Logina¹,
Angelika Krūmiņa²*

Latvijas Universitāte, P. Stradiņa medicīnas koledža

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Neuroloģijas katedra

² Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra

Kopsavilkums

Mūsdienu zinātņu un tehnoloģiju laikmetā ar katru dienu uzlabojas dzīves kvalitāte, attīstās medicīna, mainās vecuma struktūra, palielinoties gados vecu cilvēku īpatsvaram. Gados vecu cilvēku veselības saglabāšana ir ne tikai teorētisks, bet arī praktiski aktuāls un nozīmīgs jautājums. Sāpes ir biopsihosociāls process, jo bioloģiskās pārmaiņas izraisa sociālas, psiholoģiskas un psihogēnas sekas, bet psihosomatiskie un sociālie faktori savukārt ietekmē sāpju uztveri, somatiskās patoloģijas izpausmi, slimības gaitu un smagumu. Novecošanas process tieši ietekmē cilvēka dzīves kvalitāti, un tā mainās dzīves gaitā. Pieaugot bioloģiskajam vecumam, dzīves kvalitāte neizbēgami pasliktinās un kā viens no dzīves kvalitātes indikatoriem ir veselība.

Darba mērķis bija noskaidrot sāpju ietekmi uz vecu cilvēku dzīves kvalitāti un sāpes ietekmējošos faktoros. Pētījumā tika izmantota kvantitatīvā pētniecības metode – aptauja. Pētījuma dalībnieki ir cilvēki, kas vecāki par 65 gadiem. Pētījums tika veikts 2011. gada martā un aprīlī vietās, kuras biežāk apmeklē gados vecāki cilvēki – sociālās aprūpes centrā, ģimenes ārsta praksē un aptiekās.

Pētījumā iegūtie rezultāti liecina, ka sāpes visvairāk ietekmē garastāvokli un dzīvesprieku, vispārējo aktivitāti, ikdienas darbu veikšanu un kustību funkcijas nodrošināšanu, savukārt mazāk iespaido attiecības ar citiem cilvēkiem. Izvērtējot sāpes ietekmējošos faktoros, visstiprāk sāpes ietekmē fiziska piepūle, tad statistiska un garīga slodze un vismazāk miera stāvoklis.

Atslēgvārdi: sāpes, sāpju novērtēšana, sāpes ietekmējošie faktori, vecu cilvēku dzīves kvalitāte.

Ievads

Sāpes ir visbiežākā sūdzība veciem cilvēkiem – apmēram 25% līdz pat 50% cilvēku, kuri ir vecāki par 60 gadiem, cieš sāpes. Vairumam cilvēku ir vismaz viena hroniska slimība. Tādas slimības kā artrīts, spondiloze, hipertensija, sirds slimības, redzes traucējumi, cerebrālas slimības, diabēts ir vismaz 10% cilvēku, kas vecāki par 65 gadiem [Jēgere, 2006]. Veciem cilvēkiem slimību norisi un ārstēšanu sarežģī fizioloģiskie faktori, atšķirīga farmakodinamika metabolisma īpatnību dēļ un sāpju uztveres pārmaiņas. Pacientiem, kas cieš sāpes, parasti ir daudz medicīnisku problēmu un vairāki potenciālie sāpju avoti. Tas kopumā apgrūtinā ikdienas aktivitātes un attiecību veidošanu ar apkārtējo pasauli. Augstās finansiālās izmaksas un ietekme uz pacientu un viņu ģimenes dzīves kvalitāti nosaka nepieciešamību sāpju kontroli veciem cilvēkiem izvirzīt kā sabiedrības veselības aprūpes prioritāti [Arnstein, 2010].

Novecošanas process tieši ietekmē cilvēka dzīves kvalitāti, un tā mainās dzīves gaitā. Pieaugot bioloģiskajam vecumam, dzīves kvalitāte neizbēgami pasliktinās un kā viens no dzīves kvalitātes indikatoriem ir veselība.

Pētījumi pierāda, ka 45–83% no ārstniecības iestādēs ievietotajiem vecajiem cilvēkiem sāpes ir dominējošā problēma [Helme, 2001]. Pamatojoties uz 2008. gada Latvijas Sāpju biedrības veiktā pētījuma datiem par hronisku sāpju izplatību Latvijā, visvairāk respondentu ar hroniskām sāpēm bija vecuma grupā no 51 līdz 80 gadiem (61%) [Logina, 2008].

Galvenā problēma jebkuru sāpju gadījumā ir tā, ka sāpes ir personīga un subjektīva sajūta, tās veidojas cilvēka apziņā, tāpēc izteikt un aprakstīt tās katrs var atbilstoši savām spējām un apziņas stāvoklim.

Darba mērķis, materiāls un metodes

Darba mērķis bija noskaidrot sāpju ietekmi uz vecu cilvēku dzīves kvalitāti un sāpes ietekmējošos faktorus.

Pētījumā tika izmantota kvantitatīvā pētniecības metode un izveidota aptaujas anketa. Aptaujas anketa tika izstrādāta, izmantojot Makgila sāpju skalu (*McGill Pain Questionnaire*), Hroniska sāpju pacienta anketu, Paplašināto verbālā reitinga skalu [LeBel, 2006], kā arī iekļauti jautājumi par respondentu vecumu, dzimumu, sāpju esamību vai neesamību, sāpes ietekmējošajiem faktoriem, kā arī sāpju ietekmi uz respondentu dzīves kvalitāti.

Lai pārliecinātos par pētniecības instrumenta jautājumu saprotamību un pētījuma problēmas aktualitāti, tika veikts pilotpētījums. Pilotpētījumā piedalījās 5 respondenti, kuri tālākā pētījumā netika iesaistīti. Pēc pilotpētījuma analīzes secināts, ka anketā iekļautie jautājumi ir skaidri saprotami. Pamatojoties uz pilotpētījuma rezultātiem, uzsākts pētījums.

Pētījuma dalībnieki bija cilvēki, kas vecāki par 65 gadiem. Pētījums tika veikts 2011. gada martā un aprīlī vietās, kuras biežāk apmeklē gados vecāki cilvēki, – sociālās aprūpes centrā, ģimenes ārsta praksē un aptiekās. Pētījuma laikā tika izdalīts 100 anketu, no kurām apstrādei par derīgām tika atzītas 98 anketas.

Respondentu dzimums – 55% (54/98) sievietes, 45% (44/98) vīrieši. Respondentu vecums: 44% bija 65–74 gadus veci, 34% – 75–85 gadus veci, 22% – vecāki par 85 gadiem.

Iegūto datu statistiskā apstrāde veikta, izmantojot *MS Office Excel* programmu.

Rezultāti

Aptaujā tika iegūta informācija par sāpju regularitāti. Regulāri sāpes cieš 32% (14/44) vīriešu un 61% sieviešu (33/54), savukārt neregulāras sāpju epizodes piedzīvo 68% (30/44) vīriešu un 39% (21/54) sieviešu.

No respondentiem, kas izjūt regulāras sāpes, 38% (18/47) tās jūt vairākas reizes nedēļā, 20% (9/47) – vairākas reizes mēnesī, 17% (8/47) – pastāvīgi, 15% (7/47) – vairākas reizes dienā. Respondenti, kas neuzskata, ka sāpes ir regulāras, tomēr nenoliedz sāpju epizodes – 56% (29/51) sāpes izjūt vairākas reizes gadā, 36% (18/51) – vairākas reizes mēnesī un 8% (4/51) – vairākas reizes nedēļā.

Sāpju norise var ietekmēt pacienta emocionālo līdzsvaru. Ilgstošas un pastāvīgas sāpes spēj vairāk nogurdināt nekā atsevišķas sāpju lēkmes. 49% (48/98) respondentu sāpes atzīmē kā lēkmjveidīgas, 33% (32/98) tās izjūt kā pastāvīgas, un 18% (18/98) respondentiem sāpes ir pastāvīgas ar paasinājuma lēkmēm. Lielākajai daļai aptaujāto – 57% (56/98) sāpes noris bez pavadošiem simptomiem, 18% (17/98) sāpju gadījumā mēdz būt slikta dūša un vemšana, 16% (16/98) novērojams pietūkums vai apsārtums sāpošajā vietā, 4% (4/98) atzīmē pastiprinātu jutīgumu sāpošajā vietā, 2% (2/98) – redzes traucējumus, 2% (2/98) ir nepatika pret gaismu vai skaņu. Elpas trūkumu sāpju gadījumā izjūt 1% (1/98) respondentu.

Aptaujā tika lietota verbālā reitinga skala, lai novērtētu sāpju intensitāti – visstiprāk izjustajā sāpju epizodē, vismazāko sāpju epizodē un sāpes pētījuma momentā. Savas sāpes kā stipras raksturo 51% (50/98) respondentu, kā vidējas – 33% (32/98), kā ļoti stipras – 14% (14/98) un 2% (2/98) respondentu

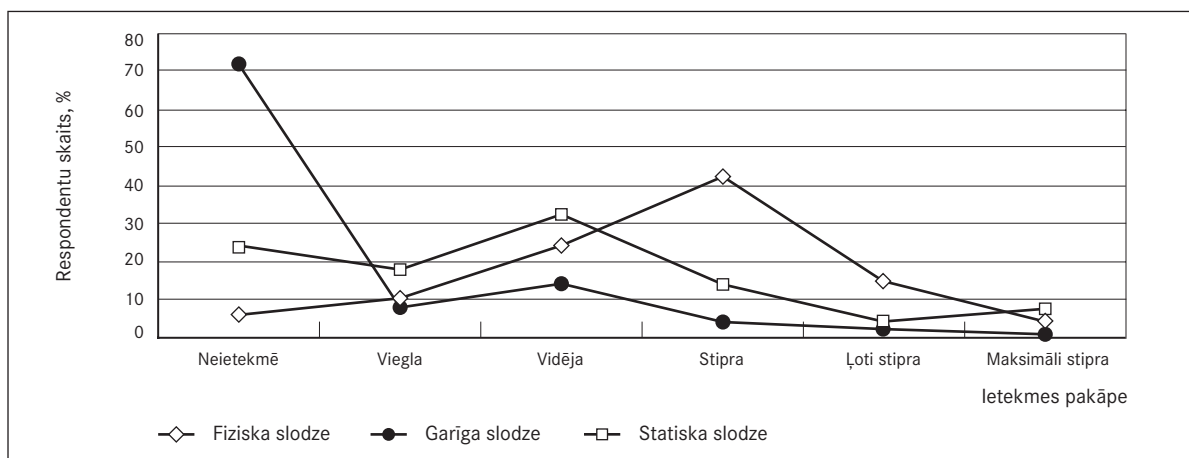
savas visstiprāk izjustās sāpes raksturo kā vieglas. Raksturojot vismazākās izjustās sāpes, 84% (82/98) atzīmē, ka ir brīži, kad sāpju nav vispār, un 16% (16/98) visu laiku izjūt vieglas sāpes. Pētījuma brīdī 63% (62/98) respondentu sāpes neizjuta, bet 37% (36/98) tās raksturoja kā vieglas sāpes.

Izvērtējot sāpes ietekmējošos faktoros, tika analizēta fiziskās, garīgās un statiskās slodzes ietekme uz sāpju pastiprināšanos. Fiziska slodze 42% (41/98) respondentu stipri ietekmē sāpes, 24% (23/98) – vidēji ietekmē, 14% (14/98) – ļoti stipri ietekmē, 10% (10/98) – viegli ietekmē, 6% (6/98) – neietekmē un 4% (4/98) – maksimāli stipri ietekmē sāpju rašanos. Garīga slodze 72% (70/98) respondentu sāpju rašanos neietekmē, 14% (14/98) – vidēji ietekmē, 8% (8/98) – viegli ietekmē, 4% (4/98) – stipri ietekmē un 2% (2/98) – ļoti stipri ietekmē sāpju veidošanos. Savukārt 32% (31/98) respondentu statistiska slodze vidēji ietekmē sāpju rašanos, 24% (23/98) – sāpju rašanos neietekmē, 18% (18/98) – viegli ietekmē, 14% (14/98) – stipri ietekmē, 8% (8/98) – maksimāli stipri ietekmē, bet 4% (4/98) statistiska slodze ļoti stipri ietekmē sāpju rašanos (sk. 1. att.).

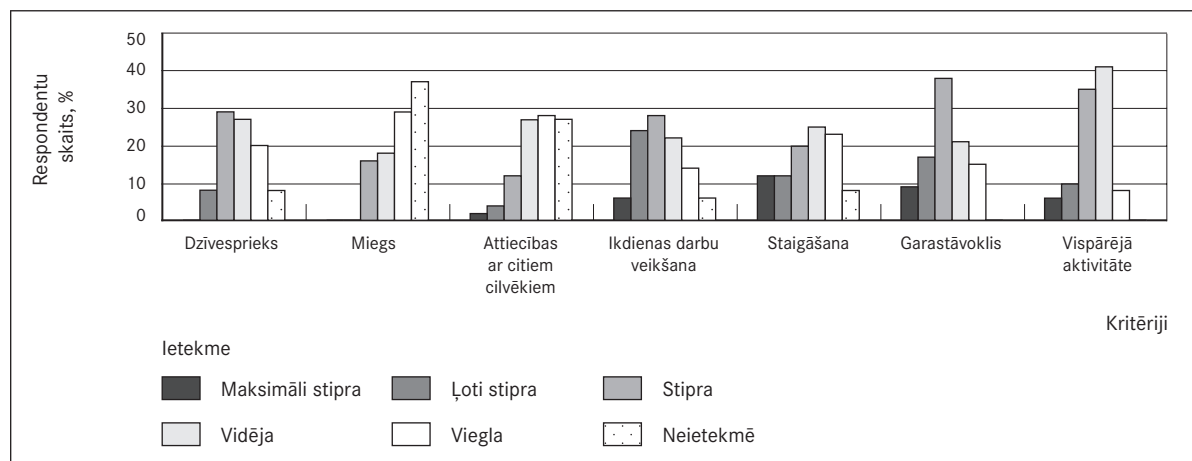
Novērtējot sāpju lokalizāciju, visvairāk – 27% respondentu – atzīmē muguras sāpes. Nākamās biežākās pēc lokalizācijas ir sāpes gūžas locītavā (16%), apakšējās ekstremitātēs (15%), augšējās ekstremitātēs (17%), galvassāpes (10%), visā ķermenī (6%) un citas lokalizācijas sāpes (9%).

Analizējot sāpju ietekmi uz vecu cilvēku dzīves kvalitāti, tika izvērtēta to ietekme uz vispārējo aktivitāti, garastāvokli, staigāšanu, ikdienas darbu veikšanu, uz attiecībām ar citiem cilvēkiem, miegu un dzīvesprieku. Vispārējo aktivitāti 41% (40/98) respondentu sāpes ietekmē vidēji stipri, 35% (34/98) – stipri, 10% (10/98) – ļoti stipri, 8% (8/98) – viegli, bet 6% (6/98) – maksimāli stipri. Stipru sāpju ietekmi uz garastāvokli atzīmē 38% (37/98) respondentu, 21% (20/98) atzīmē kā vidēju, 17% (17/98) – kā ļoti stipru, 15% (15/98) – sāpes viegli ietekmē garastāvokli, bet 9% (9/98) atzīmē maksimāli stipru ietekmi uz garastāvokli. Sāpju ietekmi uz staigāšanu 25% (24/98) respondentu atzīmē kā vidēju, 23% (22/98) – kā vieglu, 20% (20/98) – kā stipru, 12% (12/98) atzīmē kā ļoti stipru, maksimāli stipru ietekmi izjūt 12% (12/98) respondentu, un tikai 8% (8/98) aptaujāto neizjūt sāpju ietekmi uz staigāšanu. Sāpju ietekmi uz ikdienas darbu veikšanu 28% (27/98) respondentu atzīmē kā vidēju, 24% (23/98) – kā stipru, 22% (22/98) – kā vieglu, 14% (14/98) neietekmē, bet ļoti stipri un maksimāli stipri sāpes ietekmē vienādu skaitu respondentu – 6% (6/98). Attiecības ar citiem cilvēkiem sāpes viegli ietekmē 28% (28/98) aptaujāto, 27% (26/98) – neietekmē un tikpat daudz – 27% (26/98) ietekmē vidēji, 12% (12/98) ietekmē stipri, 4% (4/98) – ļoti stipri un 2% (2/98) – maksimāli stipri. Sāpju ietekmi uz miegu noliedz 37% (36/98) respondentu, 29% (28/98) ietekme ir viegla, 18% (18/98) – vidēja, bet 16% (16/98) tomēr atzīmē stipru sāpju ietekmi uz miega kvalitāti. Stipru sāpju ietekmi uz dzīvesprieku atzīmē 29% (28/98) respondentu, 27% (26/98) to atzīmē kā vidēju, 20% (20/98) izjūt vieglu ietekmi uz dzīvesprieku, ļoti stipri un maksimāli stipri dzīvesprieku sāpes ietekmē vienādam skaitam respondentu – 8% (8/98). Tikpat daudz – 8% (8/98) – respondentu sāpju ietekmi uz dzīvesprieku noliedz (sk. 2. att.).

1. attēls. Sāpes ietekmējošo faktoru ietekme uz sāpju pastiprināšanos
Influence of pain affecting factors on pain increase in intensity



2. attēls. Sāpju ietekme uz cilvēka dzīves kvalitāti
Influence of pain on quality of life of an individual



Attiecības ar tuviniekiem un vientulība bieži ir tie psiholoģiskie faktori, kas caur muskuļu sasprindzinājumu, stresa hormonu izdali, iekšējo pretsāpju vielu izsīkumu dod būtisku un nereti izšķirošu nozīmi sāpju veidošanās procesā, tādēļ pētījumā tika iekļauti arī šie faktori. Savas attiecības ar tuviniekiem 72% (71/98) respondentu atzīmē kā labas, attiecīgi 28% (27/98) respondentiem tās nav labas. Vientulības sajūta 62% (61/98) aptaujāto nomoka reti, 22% (21/98) – bieži, un 16% (16/98) atzīmē, ka vientulības sajūtu nekad nav izjutuši.

Diskusija

Sāpju uztveri pārveido jeb modulē pacienta garastāvoklis, psihs uztveres īpatnības un pacienta attieksme pret sāpēm. Gados vecākiem cilvēkiem ir atšķirīga sāpju izpausme, jo paaugstinās absolūtais sāpju sliekšnis un sāpju reakcijas sliekšnis, bet samazinās tolerance [Supe, 2002]. Pētījumā iegūtie dati apliecina, ka gados vecāki cilvēki vairāk izjūt regulāras sāpes, kas pastiprina nogurumu un diskomfortu.

Pētījumā analizējot sāpju lokalizāciju, dominējošu vietu ieņem muguras sāpes, ekstremitāšu sāpes un gūžas locītavas izraisītās sāpes. Zviedrijā veiktajā pētījumā vecuma grupā no 79 līdz 99 gadiem kā dominējošā sāpju lokalizācija tiek atzīmētas apakšējo ekstremitāšu sāpes – 33% gadījumu ($n = 175$), muguras sāpes – 22% ($n = 175$), gūžas locītavas sāpes – 15% ($n = 175$) [Jakobsson, 2006], savukārt Dānijā līdzvērtīgā pētījumā kā dominējošās sāpes veciem cilvēkiem 32% gadījumu tiek atzīmētas apakšējo ekstremitāšu sāpes, 27% – muguras sāpes, 13% – locītavu un roku sāpes [Boerlage, 2008].

Pētījuma dati liecina, ka sievietes biežāk cieš no regulārām sāpēm – 68%, attiecīgi vīrieši tikai 32%, tas ir pamatojams ar bioloģiskajiem un biheivioriskajiem procesiem, kas ietekmē sāpju pieredzi [Miro et al., 2007].

Lai gan lielākajai daļai aptaujāto sāpes noris bez pavadošiem simptomiem, tomēr daudziem mēdz būt slikta dūša un vemšana, novērojams pietūkums vai apsārtums sāpošajā vietā, retāk – pastiprināts jutīgums, redzes traucējumi vai elpas trūkums.

Izvērtējot sāpes ietekmējošos faktorus, visstiprāk sāpes ietekmē fiziska piepūle, tad statiska slodze (stāvēšana, piespiedu poza), pēc tam garīga slodze, kas pamatojas ar vecāka gadagājuma cilvēku multipatoloģiju esamību, kas izraisa vairāk vai mazāk izteiktu visa organisma reakciju [Andrējevs, 2006].

Mūsu pētījuma rezultāti norāda, ka sāpes visvairāk ietekmē garastāvokli (64%), vispārējo aktivitāti (51%), dzīvesprieku (45%), staigāšanu (44%) un ikdienas darbu veikšanu (36%).

Hroniskās sāpes var novest pat līdz trauksmei, depresijai, kā arī miega traucējumiem, līdz ar to var iespaidot attiecības ar līdzcilvēkiem un mazināt darbības un dzīves kvalitāti.

Psiholoģiskie faktori, kas var ietekmēt sāpju rašanos (attiecības ar tuviniekiem un vientulības sajūta) respondentiem, nenorādīja uz negatīvu ietekmi. Labas attiecības ar tuviniekiem ir 72% respondentu, un tikai 22% aptaujāto izjūt vientulības sajūtu.

Secinājumi

1. Pētījumā iegūtie dati liecina, visstiprāk sāpes ietekmē fiziska piepūle, tad statiska un garīga slodze un vismazāk – miera stāvoklis.
2. Pētījumā iegūtie rezultāti apliecina, ka gados vecākiem cilvēkiem sāpes visvairāk ietekmē vispārējo aktivitāti, ikdienas darbu veikšanu un kustību funkcijas nodrošināšanu, savukārt mazāk sāpes iespaido attiecības ar citiem cilvēkiem.
3. Sāpju norise var ietekmēt pacienta garastāvokli un dzīvesprieku, jo ilgstošas, patstāvīgas sāpes spēj vairāk nogurdināt nekā atsevišķas sāpju lēkmes.
4. Psiholoģiskie faktori – attiecības ar tuviniekiem vai vientulības sajūta, kas var ietekmēt sāpju subjektīvo uztveri, – nenorādīja uz negatīvu ietekmi.



Characteristic on Impact of Pain in Old Peoples Life Quality

Abstract

Introduction. Nowadays people live in a period of science and technologies, and their life quality, especially medicine, improves very rapidly. Age structure of the society changes and the society becomes old. Health care of elderly is not only theoretical, but also practically urgent and important question.

The aim of the work is to clarify influence of pain on quality of life in elderly and factors that influence pain.

Material and methods. Investigation employs quantitative research method. Questionnaire was formed utilizing McGill's pain scale (McGill Pain Questionnaire), inquiry form of chronic pain patient, as well as extended verbal rating scale. Respondents were persons older than 65 years.

Results. During inquiry information about regularity of pain was obtained. 32% of men and 61% of women suffer from pain regularly. Accordingly 68% of men and 39% of women experience occasional episodes of pain. 42% of respondents mention that strong influence on pain is caused by physical load, 14% – by statical load. 72% of respondents consider that mental load has no influence on pain.

Outcomes from this research indicate that pain mainly influence mood (64%), further influence on general activity (51%), joy of living (45%), walking (44%), daily work performance (36%), attitude toward other people (18%), sleep (16%).

Conclusion. Evaluating pain influencing factors, study shows that most of all pain is influenced by physical exertion, further comes static and mental load and least of all – rest state. Results of investigation demonstrate that pain most of all has influence on mood and joy of living, general activity, performance of daily work and ensurement of motor functions, whereas pain has less influence on person's relations with other people.

Keywords: pain, evaluation of pain, pain influencing factors, old peoples life quality.

Literatūra

1. Andrējevs N., Andrējeva T. Praktiskā geriatrija. – Rīga, 2006. – 12.-13. lpp.
2. Ballantyne J. C. The Massachusetts general hospital handbook of pain management. – 3rd ed. / LeBel A. A. Assessment of pain. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – Pp. 58-75.

3. Boerlage A. A., Dijk M., Stronks D. L., et al. Pain prevalence and characteristics in three Dutch residential homes // *European Journal of Pain*, 2008; 12: 910-916.
4. Fishman S. M., Ballantyne J. C., Rathmell J. P. *Bonica's Management of Pain*. - 4th ed. / Arnstein P., Herr K. Pain in the older person. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. - Pp. 782-790.
5. Helme R. D., Gibson S. J. The epidemiology of pain in elderly people // *Clinics in Geriatric Medicine*, 2001; 17: 417-431.
6. Jakobsson U., Horstmann V. Psychometric evaluation of multidimensional pain inventory (Swedish version) in a sample of elderly people // *European Journal of Pain*, 2006; 10: 645-651.
7. Jēgere D. Veci cilvēki un sāpes // *Latvijas Ārsts*, 2006; (4): 59-61.
8. Miro J., Paredes S., Rull M., et al. Pain in older adults: A prevalence study in the Mediterranean region of Catalonia // *European Journal of Pain*, 2007; 11(1): 83-92.
9. Logina I., Visocka S. Hroniskas sāpes - Latvijas situācijas raksturojums // *Latvijas Ārsts*, 2008; (9): 22-27.
10. Supe I. Sāpes un depresija veciem cilvēkiem // *Doctus*, 2002; (4): 5-9.

Urīna nesaturēšana pēc smadzeņu infarkta un tās saistība ar bojājuma lokalizāciju

Illa Mihejeva, Anita Vētra

*Rīgas Stradiņa universitāte, Rehabilitācijas katedra
Nacionālais rehabilitācijas centrs "Vaivari"*

Kopsavilkums

Ievads. Trīsdesmit septiņi līdz septiņdesmit deviņi procentu pacientu pēc smadzeņu infarkta akūtajā periodā cieš no urīna nesaturēšanas. Urīna nesaturēšanas biežums, tās klīniskais veids un saistība ar bojājuma lokalizāciju varētu ļaut veidot ticamas prognozes par atveseļošanās gaitu un aprūpes nepieciešamību. Ir zināms, ka smadzeņu bojājuma veidam (išēmija vai hemorāģija), bojājuma pusei, afāzijai, kognitīviem traucējumiem ir saistība ar urīna nesaturēšanu.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iekļauti pacienti pēc hemorāģiska vai išēmiska smadzeņu infarkta ar urīna nesaturēšanu. Pacienti tika aptaujāti par funkcionēšanu pirms insulta un blakusslimībām, ar instrumenta – *The National Institutes of Stroke Scale* (NIHSS) – palīdzību tika novērtēti insulta radītie neiroloģiskie bojājumi un funkcionēšanas traucējumi, kā arī urīna nesaturēšanas simptomi, tika veikta urīna analīze, novērtētas funkcionālās aktivitātes (Bartela indekss) un kognitīvie procesi (Mini-mentālā stāvokļa tests). Bojājuma lokalizācijas novērtēšanai tika izmantoti datortomogrāfijas izmeklēšanas dati. Iegūtie dati tika apkopoti tabulās programmā *Microsoft Excel*. Pētījuma datu statistiskā apstrāde tika veikta, izmantojot *SPSS 15.0* programmu. Nozīmības līmenis tika noteikts ar $p < 0,05$.

Rezultāti. Pētījumā tika iekļauti 42 pacienti (22 vīrieši un 20 sievietes), vidējais vecums $61,88 \pm 15,12$ gadi (vecumā no 35 līdz 84 gadiem). Novērtēšana tika veikta $31,17 \pm 10,25$ dienas (vidēji 10–54) pēc atrašanās stacionārā. Urīna nesaturēšana biežāk radās pacientiem ar asinsrites traucējumiem smadzeņu puslodēs ($p = 0,001$) un subkortikālu smadzeņu bojājumu ($p = 0,004$). Biežākie urīna nesaturēšanas veidi akūtajā periodā pēc smadzeņu infarkta izrādījās steidzamā un funkcionālā urīna nesaturēšana.

Secinājumi. Akūtajā periodā pēc insulta prevalē kombinēta urīna nesaturēšana. Netika atrasta ticama korelācija starp smadzeņu bojājuma lokalizāciju un urīna nesaturēšanu.

Atslēgvārdi: insults, rehabilitācija, pēcinsulta urīna nesaturēšana.

Ievads

Urīna nesaturēšana pēc galvas smadzeņu infarkta ir nopietns veselības stāvokļa traucējums, kas skar no 37% līdz 79% pacientu pirmajās dienās un nedēļās pēc saslimšanas [1]. Urīna nesaturēšanas rašanos pēc smadzeņu infarkta veicina tādi faktori kā pacienta vecums pēc 65 gadiem, detrusora pastiprināta uzbudināmība, kas klīniski izpaužas kā neatliekama vajadzība urinēt vai urīna nesaturēšana [2].

Citi autori precizējuši tādus urīna nesaturēšanu veicinošus faktoros kā mikcijas kontroles mehānisma bojājums ar hiperreflektoru urīnpūsli, antiholīnērgisku medikamentu lietošana, strukturālas pārmaiņas urīnceļos, kā arī smadzeņu infarkta radītie mobilitātes, komunikācijas un sapratnes traucējumi [3].

Galvas smadzeņu infarkts parasti izraisa detrusora muskuļa hiperrefleksiju. Literatūrā to dēvē arī par urīnpūšļa hiperaktivitāti vai pārāk aktīvu urīnpūsli. Virkne pētījumu apliecina, ka urīnpūšļa hiperaktivitāti pēc smadzeņu infarkta novēro 50–82% pacientu [4, 5, 7]. Detrusora hiperrefleksija var neveidoties uzreiz pēc insulta, bet rasties pakāpeniski tuvāko 2–6 mēnešu laikā [2, 8, 12]. Smadzeņu infarkts izraisa mikcijas regulācijas centra bojājumu, mazinot tā kavējošo darbību [6, 9]. Pētījumu rezultāti liecina, ka hiperaktīva urīnpūšļa simptomi biežāk vērojami galvas smadzeņu pieres daivas, bazālo gangliju un iekšējās kapsulas bojājuma gadījumos [10, 11]. To rezultātā urīnpūšļa muskulatūra nekontrolēti saraujas un ārējais sfinkteris atslābst, ko pacienti izjūt kā biežu, pēkšņu un neatliekamu vajadzību urinēt. Šādas epizodes novērojamas arī miega laikā. Tādu urīna nesaturēšanu, ko izraisa pārāk aktīvs urīnpūslis, sauc par pēkšņu urīna nesaturēšanu [5, 8, 10].

Tulīt pēc smadzeņu infarkta 17–25% pacientu detrusora muskuļi var būt atoniski vai hipotoniski. Iztrūkstošās vai vājās muskuļu kontrakcijas neļauj urīnpūslim iztukšoties, un tas savukārt sekmē pūšļa izplešanos un pārplūdes urīna nesaturēšanas veidošanos. Šādos gadījumos pacienti sūdzas par urīna noplūdi mazās porcijās un apgrūtinātu urinēšanu. Urodinamiskie mērījumi rāda, ka detrusora funkcija ar laiku pakāpeniski normalizējas un nesaturēšanas simptomi izzūd [10].

Daļai pacientu pēc smadzeņu infarkta novēro normālu urīnpūšļa darbību un urīna nesaturēšana var būt saistīta ar citiem funkcionāliem traucējumiem, piemēram, afāziju, demenci, smagu hemiparēzi, kuru dēļ pacientam nav iespējams apzināties vajadzību urinēt. Šajos gadījumos ir runa par funkcionālo urīna nesaturēšanu [2].

Stresa jeb slodzes urīna nesaturēšana nav tiešas smadzeņu infarkta sekas, bet pacientiem nereti novēro arī šādu urīna nesaturēšanas veidu. Ja stresa urīna nesaturēšana ir bijusi pirms smadzeņu infarkta, pēc tam tās simptomi var saasināties [2, 3].

Ja smadzeņu infarkta akūtajā fāzē lieto urīnpūšļa katetrus, pieaug urīnceļu infekciju risks. Dažiem pacientiem pēc katetru izņemšanas var rasties pārejošas grūtības uzsākt urināciju un urīnpūšļa iztukšošanu – var izveidoties pārplūdes nesaturēšana [2, 13].

Kā zināms, mikcijas ciklu regulē galvas smadzeņu centri smadzeņu tiltā un pieres un paura daivu garozā [10, 11]. Vienīgi pakauša daiva nepiedalās šī cikla regulācijā. Pētījumi liecina, ka urīna nesaturēšanas rašanos nosaka ne tikai bojājuma lokalizācija, bet arī plašums. Nav pārliciecināšu pierādījumu tam, vai urīna nesaturēšana ir tiešas (konkrētas smadzeņu daļas bojājums) vai netiešas (funkcionāls traucējums, kas radies no kavētas impulsu piekļuves) smadzeņu infarkta sekas, bet zināms, ka tas ir atgriezenisks stāvoklis, kas saistīts ar smadzeņu garozas un tilta – vidussmadzeņu centru – regulācijas traucējumiem [5, 7, 9].

Darba mērķis

Noskaidrot, vai urīna nesaturēšana pacientiem pēc smadzeņu infarkta ir saistīta ar noteiktu galvas smadzeņu struktūru bojājumu.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika iekļauti abu dzimumu pacienti, kas tika stacionēti Nacionālā rehabilitācijas centra “Vaivari” Neirorehabilitācijas nodaļā sakarā ar funkcionēšanas traucējumiem pēc pārciesta smadzeņu infarkta ar sūdzībām par urīna nesaturēšanu. Visi pacienti tika izmeklēti akūtajā stacionārā, un insulta diagnoze noteikta saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas doto definīciju. Tika vērtēti dator-tomogrāfijas izmeklēšanas dati, analizējot bojājuma lokalizāciju. Novērtēšana notika $31,17 \pm 10,25$ dienas (vidēji 10–54) pēc uzturēšanās stacionārā.

Urīna nesaturēšana tika definēta kā patvaļīga urīna noplūde vairāk nekā vienu reizi dienā, un simptomi saglabājās ne mazāk kā divas dienas. Saskaņā ar Starptautiskās saturēšanas biedrības (*International Continence Society*) vadlīnijām urīna nesaturēšana tika klasificēta kā stresa urīna nesaturēšana, pēkšņā urīna nesaturēšana, jaukta urīna nesaturēšana, funkcionālā urīna nesaturēšana, kā arī urīnpūšļa iztukšošanas grūtības – urīna retence.

Lai izslēgtu urīnceļu infekciju, visiem pacientiem akūtajā periodā tika veikta urīna analīze. Pētījuma dalībnieki tika aptaujāti par funkcionēšanu pirms saslimšanas, blakusslimībām, tika novērtēti smadzeņu infarkta radītie neiroloģiskie bojājumi un funkcionēšanas traucējumi, urīna nesaturēšanas simptomi, tika veikta atkārtota urīna analīze, novērtēti funkcionēšanas traucējumi (Bartela indekss) un kognitīvie procesi (Mini-mentālā stāvokļa tests).

Iegūtie dati tika apkopoti tabulās programmā *Microsoft Excel*. Pētījuma datu statistiskā apstrāde tika veikta, izmantojot *SPSS 15.0* programmu.

Atkarībā no datu veida tika izmantoti adekvātas (atbilstošas) medicīniskās un bioloģiskās statistiskās metodes centrālās tendences (vidējais aritmētiskais, mediāna, moda) un izkliedes (standartnovirze, vidējās vērtības standartkļūda) novērtēšanai. Divu grupu mērījumu aritmētisku lielumu atšķirības ticamība novērtēta ar Stjudenta t-testu un hī kvadrāta (χ^2) testu. Nozīmības līmenis tika noteikts ar $p < 0,05$.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 42 pacienti – 22 vīrieši un 20 sievietes, kuru vidējais vecums bija $61,88 \pm 15,12$ gadi (vecumā no 35 līdz 84 gadiem).

Smadzeņu infarkts ar bojājuma lokalizāciju labajā puslodē tika noteikts 19 (45,2%) pacientiem, kreisajā puslodē – 17 (40,5%), cerebrāls infarkts vertebrobasilārajā baseinā – 6 (14,8%). Divdesmit diviem (52,4%) pacientiem tika konstatēta izolēta arteriāla hipertensija un 15 (35,7%) pacientiem – cukura diabēts, savukārt 10 (23,8%) pacientiem kombinējās gan arteriāla hipertensija, gan cukura diabēts. Trīs pacienti bija smēķētāji.

Analizējot bojājuma lokalizāciju, vai insults ir noticis galvas smadzeņu puslodēs vai vertebrobasilārajā baseinā, ar neatkarīgu izlašu t-testa palīdzību secinājām, ka urīna nesaturēšana ticami prevalē pacientiem ar asinsrites traucējumiem smadzeņu puslodēs ($t = 31,278$; $p = 0,001$) un ar zemgarozas bojājuma lokalizāciju ($p = 0,004$), salīdzinot ar smadzeņu garozas bojājumu ($p = 0,143$), bet netika atrasta ticama atšķirība starp bojājuma lokalizāciju labajā vai kreisajā puslodē ($p = 0,487$). Rezultāti ir atspoguļoti 1. tabulā.

Pēkšņā urīna nesaturēšana tika konstatēta 17 pacientiem, 21 pacientam tika novērota funkcionālā urīna nesaturēšana, bet 3 pacientiem – jaukta urīna nesaturēšana. Urīna nesaturēšanas veids korelē ar bojājuma lokalizāciju, to noteica, lietojot korelācijas testus ($p = 0,624$). Korelācija starp urīna nesaturēšanas veidu un bojājuma lokalizāciju netika vērtēta kā ticama ($p = 0,604$ un $0,183$). Rezultāti ir atspoguļoti 2. tabulā.

Netika atrasts ticams urīna nesaturēšanas veida sadalījums pēc smadzeņu infarkta veida (cerebrāla infarkta vai spontānas intracerebrālas hemorāģijas, $\chi^2 = 2,464$; $df = 2$; $p = 0,292$).

1. tabula. Urīna nesaturēšanas pēc smadzeņu infarkta saistība ar smadzeņu bojājuma lokalizāciju

Post-stroke urinary incontinence related to location of brain damage

Bojājuma lokalizācija	p
Asinsrites traucējumi smadzeņu puslodēs	0,001
Zemgarozas bojājums	0,004
Smadzeņu garozas bojājums	0,143
Bojājums labajā / kreisajā puslodē	0,487

2. tabula. Korelācija starp urīna nesaturēšanas veidu un smadzeņu bojājuma lokalizāciju
Correlation between post-stroke urinary incontinence and site of lesion in brain

Bojājuma lokalizācija	Urīna nesaturēšanas veids		
	Pēkšņa urīna nesaturēšana, n*	Funkcionāla urīna nesaturēšana, n	Jaukta urīna nesaturēšana, n
Bazālie gangliji kreisajā pusē	–	3	1
Frontoparietāls bojājums kreisajā pusē	2	2	–
Iekšējās kapsulas bojājums kreisajā pusē	1	1	–
Daudzperēkļains bojājums	–	1	–
Frontoparietāls bojājums kreisajā pusē	2	–	–
Talāma bojājums kreisajā pusē	2	1	–
Bazālo gangliju bojājums labajā pusē	2	3	–
Frontoparietāls bojājums labajā pusē	1	1	1
Temporoparietāls bojājums labajā pusē	1	2	–
Talāma bojājums labajā pusē	1	2	–
Pieres daivas bojājums labajā pusē	–	2	–
Iekšējās kapsulas bojājums labajā pusē	1	2	–
Bojājums vertebrobasilārajā baseinā	4	1	1
Kopā	17	21	3

* n – pacientu skaits

Diskusija

Mikcijas centri saņem impulsus no pieres daivas, *nuclei amygdaloidei*, talāma un hipotalāma, smadzenītēm [13, 14]. Disfunkcija starp smadzeņu garozas centriem un zemgarozas struktūrām var būt iemesls detrusora muskuļa hiperaktivitātei un kavēt mikcijas kontroli [15]. *Khan et al.* (1990), *Gupta et al.* (2009) secināja, ka lielākajai daļai pacientu ar smadzeņu garozas vai iekšējās kapsulas bojājumiem nepatvaļīgas urīnpūšļa kontrakcijas laikā bija vērojama sfinkteru hiperaktivitāte, bet pacientiem ar bojājumu bazālajos ganglijos sfinkteru aktivitāte nemainījās. *Gelber et al.* (1993) pētījumos ar pacientiem pēc smadzeņu infarkta neatrada ticamu korelāciju starp urīnpūšļa aktivitātes pārmaiņām. Mūsu pētījumā netika atrasta pēcinsulta urīna nesaturēšanas saistība ar smadzeņu bojājuma lokalizāciju, tas varētu tikt skaidrots ar nelielo pētījuma dalībnieku skaitu.

Precīzākas urīnpūšļa aktivitātes novērtēšanā būtisku informāciju var sniegt urodinamiskie izmeklējumi, kurus ir plānots lietot nākamajos pētījumos.

Secinājumi

Akūtajā periodā pēc insulta prevalē kombinēta urīna nesaturēšana. Netika atrasta ticama korelācija starp smadzeņu bojājuma lokalizāciju un urīna nesaturēšanu.



Post-Stroke Urinary Incontinence Related to Damage Location in Brain

Abstract

Introduction. Urinary incontinence is one of the medical problems which may develop as a result of a stroke, and, according to several authors, its occurrence may reach up to 80%. Clinical symptoms of urinary incontinence are considered to be one of the symptoms, which, along with the severity of the stroke and the level of functional limitations, allows to develop reliable predictions and to make targeted use of resources.

The aim, material and methods. The aim of the study is to explore whether post-stroke urinary incontinence correlates with localization of lesion. This was a prospective, experimental study in the rehabilitation unit. We included forty two patients with ischemic or hemorrhagic stroke, with urinary incontinence. Age, gender, type of stroke, side of stroke were noted. Radiological findings (CT) were noted. Assessment was performed after mean of 31.17 ± 10.25 days (range: 10–54 days) after the event. Statistical analysis was done using SPSS, version 15.0 ($p < 0.05$).

Results. Forty two patients (22 male / 20 female), mean age 61.88 ± 15.12 years (range: 35–84 years). Post-stroke urinary incontinence was related to anterior circulation stroke ($p = 0.001$) and subcortical localization ($p = 0.004$). No reliable correlation ($p > 0.05$) was found between type of urinary incontinence and site of lesion. No reliable differences were found between the localization of lesion in the right and the left cerebral hemisphere ($p = 0.487$). Common types of urinary incontinence were urge and functional urinary incontinence.

Conclusions. In this study no significant correlation was found between type of urinary incontinence and site of lesion caused by stroke.

Keywords: stroke, rehabilitation, post-stroke urinary incontinence.

Literatūra

1. Pettersen R., Wyller T. B. Prognostic significance of micturition disturbances after acute stroke // *J Am Geriatr Soc*, 2006; 54: 1878–1884.
2. Pettersen R., Saxby B. K., Wyller T. B. Post-stroke urinary incontinence: one-year outcome and relationships with measures of attentiveness // *J Am Geriatr Soc*, 2007 Oct; 55(10): 1571–1577.
3. Liu H. T., Liu A. B., Chancellor M. B., Kuo H. C. Urinary nerve growth factor level is correlated with the severity of neurological impairment in patients with cerebrovascular accident // *BJU Int*, 2009 Oct; 104(8): 1158–1162. Epub 2009 Mar 30.
4. Pettersen R., Haig Y., Nakstad P. H., Wyller T. B. Subtypes of urinary incontinence after stroke: relation to size and location of cerebrovascular damage // *Age Ageing*, 2008; 37(3): 324–327. doi: 10.1093/ageing/afm196.
5. Gupta A., Taly A. B., Srivastava A., Thyloth M. Urodynamics post-stroke in patients with urinary incontinence: Is there correlation between bladder type and site of lesion? // *Ann Indian Acad Neurol*, 2009 Apr-Jun; 12(2): 104–107.
6. Gross J. C. Urinary incontinence after stroke: Evaluation and behavioral treatment // *Topics in geriatric rehabilitation*, 2003; 19(1): 60–83.
7. Pilsētneiece Z. Urodinamiskie izmeklējumi un urīna nesaturēšanas diagnostika // *Doctus*, 2008; 10: 18–23.
8. Good D., Laven L. J., Verhulst S. J. Causes of urinary incontinence after acute hemispheric stroke // *Stroke*, 1993; 24: 378–382.
9. Brittain K. P., Peet S. M., Potter J. F., Casltenden M. Prevalence and management of urinary incontinence in stroke survivors // *Age and Ageing*, 1999; 28: 509–511.
10. Turhan N., Atalay A., Atabec H. K. Impact of stroke etiology, lesion location and aging on post-stroke urinary incontinence as a predictor of functional recovery // *International Journal of Rehabilitation Research*, 2006; 29: 335–338.
11. Jawad S. H., Ward A. B. Study of the relationship between premorbid urinary incontinence and outcome // *Clin Rehabil*, 1999; 13: 447–452.
12. Khan Z., Starer P., Yang W. C., Bholā A. Analysis of voiding disorders in patients with cerebrovascular accidents // *Urology*, 1990; 35: 265–270.
13. Steers J. D. Physiology of the urinary bladder // *Campbell's urology* / Walsh P. C., Retik A. B., Stamey T. A., Vaughan E. D., eds. – 6th ed. – Saunders Company: Philadelphia, 1992. – Pp. 149–162.
14. Adams R. D., Victor M. Principles of neurology. – New York: McGraw-Hill, 1993. – Pp. 473–475.
15. Carlsson C. A. The supraspinal control of the urinary bladder // *Acta Pharmacol Toxicol*, 1978; 43: 8–12.

Ļaundabīgo audzēju incidence Latvijas cukura diabēta slimnieku populācijā

Santa Rozīte^{1,2}, Ieva Strēle¹, Ģirts Briģis¹

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra

² Veselības ekonomikas centrs

Kopsavilkums

Ievads. Otrā tipa cukura diabēts tiek saistīts ar iespējami paaugstinātu vēža risku, it īpaši ar augstāku aknu, aizkuņģa dziedzera, resnās zarnas, dzemdes ķermeņa, urīnpūšļa un krūts vēža risku pacientiem ar cukura diabētu.

Darba mērķis. Šī darba mērķis bija aprēķināt ļaundabīgo audzēju incidenci cukura diabēta populācijā un salīdzināt to ar ļaundabīgo audzēju incidenci kopējā Latvijas populācijā laika posmā no 2001. līdz 2010. gadam, analizējot datus arī atsevišķi pa audzēju lokalizācijām.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iekļauti visi cukura diabēta slimnieki, kas attiecīgajā laika periodā – no 2001. līdz 2010. gadam – ir bijuši Cukura diabēta reģistra uzskaitē, kā arī visi tie pacienti, kuri tika reģistrēti Vēža reģistrā, un kuriem vēža diagnoze tika noteikta vismaz gadu pēc cukura diabēta diagnozes. Tika aprēķināta ļaundabīgo audzēju incidence cukura diabēta populācijā un Latvijas vispārējā populācijā, tika izrēķināts arī saslimstības relatīvais risks un standartizētās incidences attiecība.

Rezultāti. Analizējot saslimstību ar ļaundabīgajiem audzējiem vispārējā Latvijas populācijā, secināts, ka laika periodā no 2001. līdz 2010. gadam saslimstība ir palielinājusies par 1,07 gadījumiem uz 1000 iedzīvotāju, savukārt cukura diabēta populācijā saslimstība 10 gadu laikā ir samazinājusies par 0,62 gadījumiem uz 1000 cukura diabēta slimnieku. Desmit gadu vidējais relatīvais risks ir 2,93 (95% TI [2,86–3,00]). Vēža vidējās standartizētās incidences attiecība (SIR) 10 gadu periodā ir 1,16 (95% TI [1,07–1,25]). Cukura diabēta slimniekiem ir lielāks risks nekā vispārējai populācijai saslimt ar aizkuņģa dziedzera vēzi (vidējais 10 gadu SIR ir 2,98), kolorektālo vēzi (vidējais 10 gadu SIR ir 2,34), sievietēm ar krūts vēzi (vidējais 10 gadu SIR ir 2,17) un dzemdes ķermeņa vēzi (10 gadu vidējais SIR ir 3,22), vīriešiem ar prostatas vēzi (10 gadu vidējais SIR ir 1,9).

Secinājumi. Cukura diabēta populācijā ir nedaudz augstāki ļaundabīgo audzēju saslimstības rādītāji. Cukura diabēta slimniekiem ir augstāks risks saslimt ar aizkuņģa dziedzera, kolorektālo, krūts, dzemdes ķermeņa un prostatas vēzi.

Atslēgvārdi: cukura diabēts, incidence, vēzis, vēža standartizētās incidences attiecība.

Ievads

Otrā tipa cukura diabēts tiek saistīts ar iespējami paaugstinātu vēža risku [Coughlin, 2004]. It īpaši augstāks ir aknu, aizkuņģa dziedzera, resnās zarnas, dzemdes ķermeņa, urīnpūšļa un krūts vēža risks pacientiem ar cukura diabētu [El-Serag, 2006; Everhart, 1995; Larsson, 2005, 2006, 2007; Friberg, 2007]. Lai gan paaugstināta vēža riska iespējama rašanās mehānisms ir aprakstīts, tomēr tas nav pilnībā novērtēts medicīnas literatūrā. Aptaukošanās un insulīna rezistence tiek saistīta ar

paaugstinātu resnās zarnas, aizkuņģa dziedzera un prostatas vēža risku [Giovannucci, 2007]. Ņemot vērā to, ka 2. tipa cukura diabēta patofizioloģiskā attīstība iekļauj aptaukošanos un insulīna rezistenci, arī paaugstināts vēža risks šķiet loģisks šajā pacientu populācijā. Jaunākie pētījumi pierāda, ka specifisks antidiabētiskais medikaments paaugstina saslimstību ar vēzi. 2009. gadā četros novērojumu pētījumos tika pierādīts, ka insulīna analogs glargīns nosaka paaugstinātu vēža saslimstību [Hemkens, 2009; Currie, 2009; Jonasson, 2009; Colhoun, 2009]. Pretstatā tam metformīna lietošana 2. tipa cukura diabēta ārstēšanā uzrādījusi iespējamu riska samazinājumu attiecībā uz dažiem vēža veidiem [Bowker, 2006; Evans, 2005; Libby, 2009; Bodmer, 2010].

Epidemioloģiskajos pētījumos cukura diabēts tiek saistīts ar dažādiem vēža veidiem. Pieejamā informācija 20 gadu griezumā, kas apkopota metaanalīzēs un literatūras apskatos, liecina par paaugstinātu atsevišķu vēža veidu incidenci un mirstību cukura diabēta slimnieku populācijā [Will, 1998, 1999; Adami, 1991; Wideroff, 1997; Chow, 1995; Calle, 1998; Hu, 1999; Smith, 1992; Khaw, 2004; Lee, 2005; Coughlin, 2004]. Īpaši augsti šie rādītāji tiek novēroti aizkuņģa dziedzera un aknu vēzim [Everhart, 1995].

Aizkuņģa dziedzera vēzis. Metaanalīzē tika novērtēts aizkuņģa dziedzera vēža un 2. tipa cukura diabēta risks [Huxley, 2005]. Tika identificēti 36 pētījumi laika posmā no 1973. līdz 2005. gadam. Vecuma un dzimuma standartizēta izredžu attiecība (OR) tika iegūta aizkuņģa dziedzera vēža saistībai ar 2. tipa cukura diabētu. No tiem 17 bija gadījumu kontroles pētījumi un 19 – kohortu pētījumi. Kopumā tika analizēta informācija par 9220 pacientiem. Septiņpadsmit gadījumu kontroles pētījumos tika konstatēta statistiski ticama saistība starp 2. tipa cukura diabētu un aizkuņģa dziedzera vēzi (OR = 1,94; 95% TI [1,43–2,46]). Kohortu pētījumos bija līdzīgi rezultāti (OR = 1,73; 95% TI [1,59–1,88]). Visu pētījumu kombinētais OR bija 1,82 (95% TI [1,66–1,99]).

Autori secināja, ka ir neliela heterogenitāte starp abiem pētījumu veidiem ($p = 0,002$ gadījumu kontroles pētījumiem un $p = 0,05$ kohortu pētījumiem), kas netiek izskaidrota ar dzimumu atšķirībām, smēķēšanas samērošanu vai diabēta diagnosticēšanas metodi. No 36 pētījumiem 9 pētījumos paaugstināts vēža risks tika saistīts ar cukura diabēta ilgumu. Šo pētījumu novērojumi liecina, ka aizkuņģa dziedzera vēža rašanās risks tiem pacientiem, kuri slimo ar cukura diabētu mazāk nekā 4 gadus, ir par 50% lielāks, salīdzinot ar tiem, kuriem diabēts ir ilgāk nekā 4 gadus (OR = 2,1; 95% TI [1,9–2,3] pret OR = 1,5; 95% TI [1,3–1,8]). Metaanalīzes dati apliecina, ka kopā ar smēķēšanu un aptaukošanos 2. tipa cukura diabēts ir uzskatāms par modificējamu aizkuņģa dziedzera riska faktoru.

Hepatocelulārs vēzis. Metaanalīzē [El-Serag, 2006], kurā tika iekļauti 26 pētījumi (13 gadījumu kontroles pētījumi un 13 kohortu pētījumi), no 13 gadījumu kontroles pētījumiem astoņos tika pierādīta statistiski ticama saistība starp cukura diabētu un hepatocelulāru karcinomu. Zemākā OR no visiem gadījumu kontroles pētījumiem bija 1,84 (95% TI [1,25–2,69]). Jaucēfaktori tika samēroti 8 no 13 pētījumiem. Īpaši samērošana tika veikta pēc alkohola lietošanas un vīrusa hepatīta esamības. Samērošana neizmainīja pozitīvo saistību starp cukura diabētu un hepatocelulāru karcinomu. Zemākā novērotā izredžu attiecība visos kohortu pētījumos bija 2,5 (95% TI [1,93–3,24]). Vairākos pētījumos tika konstatēta pozitīva statistiski ticama saistība starp hepatocelulāru karcinomu un cukura diabētu. Pētījumos, kuros tika samēroti atsevišķi jaucēfaktori, izredžu attiecība nedaudz mazinājās, bet tā joprojām norādīja uz saistību starp diabētu un hepatocelulāru karcinomu. Pētnieki ir secinājuši, ka pacientiem ar cukura diabētu ir 2,5 reizes augstāks hepatocelulāras karcinomas risks nekā vispārējā populācijā.

Kolorektālais vēzis. Metaanalīze tika balstīta uz publicētajiem pētījumiem par saistību starp cukura diabētu un kolorektālā vēža incidenci un mirstību [Larsson, 2005]. Kopumā tika identificēti 15 pētījumi (6 gadījumu kontroles un 9 kohortu pētījumi). Astoņos no piecpadsmit pētījumiem tika atrasta statistiski ticama pozitīva saistība starp cukura diabētu un kolorektālo vēzi (visu pētījumu vidējais relatīvais risks (RR) bija 1,3 (95% TI [1,20–1,40]); šo pētījumu heterogenitāte netika konstatēta ($p = 0,21$). Rezultāti neatšķīrās starp ģeogrāfiskajiem reģioniem, un rezultātiem bija pozitīva saistība gan Eiropā, gan ASV. Saistība neatšķīrās arī pa dzimumiem. Pētījumos, kuros tika samēroti tādi labi zināmi jaucēfaktori kā fiziskā aktivitāte un ķermeņa masas indekss, pozitīvā saistība joprojām saglabājās (RR = 1,34; 95% TI [1,20–1,49]).

Sešos kohortas pētījumos, kas novērtēja mirstību, tika novērota statistiski ticama pozitīva saistība starp cukura diabētu un kolorektālo vēzi (RR = 1,26; 95% TI [1,05–1,50]) un bija statistiski ticama heterogenitāte starp šiem pētījumiem ($p = 0,04$). Autori secināja, ka publicētie dati apstiprina pozitīvu saistību starp kolorektālo vēzi un cukura diabētu.

Urīnpūšļa vēzis. 2006. gadā veiktā metaanalīzē [Larsson, 2006] autori identificēja kopumā 16 pētījumus. Izvērtējot visus šos pētījumus, tika konstatēta statistiski ticama saistība starp paaugstinātu urīnpūšļa vēža risku pacientiem ar cukura diabētu, salīdzinot ar tiem, kuriem nebija diabēta (RR = 1,24; 95% TI [1,08–1,42]). Starp pētījumiem bija izteikta heterogenitāte ($p < 0,001$). Novērtējot rezultātus, tika secināts, ka cukura diabēta slimniekiem ir par 40% lielāks urīnpūšļa vēža risks nekā vispārējā populācijā (kopējais RR = 1,43; 95% TI [1,04–1,80]). Interesanti, ka kopējie rezultāti augstāki bija Ziemeļamerikā veiktajiem pētījumiem nekā Eiropā ($p = 0,07$), kā arī pētījumiem, kas bija publicēti pēc 2000. gada ($p < 0,05$), un pētījumos, kuru rezultāti bija samēroti pēc smēķēšanas statusa ($p < 0,001$). Līdzīgi rezultāti tika iegūti pētījumos, kuros rezultāti tika samēroti pēc ķermeņa masas indeksa. Pētnieki ir secinājuši, ka pacientiem ar cukura diabētu ir paaugstināts risks saslimt ar urīnpūšļa vēzi.

Krūts vēzis. MEDLINE datu bāzē meklējot pētījumus par cukura diabēta saistību ar krūts vēzi, tika atrasti 20 pētījumi (5 gadījumu kontroles un 15 kohortu pētījumi) par laika posmu 1966.–2007. gads [Larsson, 2007]. Deviņi no šiem pētījumiem bija veikti ASV, septiņi – Eiropā un četri – Āzijā. Paaugstināts krūts vēža risks tika atklāts 15 pētījumos, statistiski ticams tas bija 8 pētījumos. Gadījumu kontroles pētījumos izredžu attiecība (OR) bija 1,18 (95% TI [1,05–1,32]) un kohortas pētījumos – 1,2 (95% TI [1,11–1,30]). Sieviešu populācijā visu pētījumu relatīvais risks bija 1,20 (95% TI [1,12–1,28]), kas nozīmē par 20% augstāku krūts vēža risku sievietēm ar diabētu. Starp pētījumiem bija statistiski ticama heterogenitāte ($p < 0,05$). Pētnieki secina, ka cukura diabēts, kas lielākoties bija 2. tipa cukura diabēts, ir saistīts ar paaugstinātu krūts vēža saslimstības risku, bet ne ar paaugstinātu mirstību no krūts vēža.

Dzemdnes ķermeņa vēzis. Metaanalīzē par dzemdnes ķermeņa vēža saistību ar cukura diabētu tika iekļauti 16 pētījumi (3 kohortu un 13 gadījumu kontroles pētījumi) [Friberg, 2007]. Paaugstināts dzemdnes ķermeņa vēža risks pacientēm ar cukura diabētu tika pierādīts 12 no 16 pētījumiem (kopējais relatīvais risks bija 2,1 (95% TI [1,75–2,53])). Ciešāka saistība starp dzemdnes ķermeņa vēzi un cukura diabētu tika konstatēta Eiropā veiktajos pētījumos (kopējais RR = 2,51; 95% TI [1,83–3,45]), salīdzinot ar ASV pētījumiem (kopējais RR = 1,7; 95% TI [1,47–1,98]). Divos pētījumos, kuri tika samēroti pēc diviem jaucējfaktoriem – fiziskām aktivitātēm un ķermeņa masas indeksa –, pozitīvā saistība starp dzemdnes ķermeņa vēzi un cukura diabētu saglabājās (kopējais RR = 2,47; 95% TI [1,37–4,45]). Pamatojoties uz veiktajiem pētījumiem, var secināt, ka ir pozitīva saistība starp dzemdnes ķermeņa vēzi un cukura diabētu.

Darba mērķis

Šī darba mērķis bija aprēķināt ļaundabīgo audzēju incidenci cukura diabēta populācijā un salīdzināt to ar ļaundabīgo audzēju incidenci kopējā Latvijas populācijā laika posmā no 2001. līdz 2010. gadam, veicot analīzi arī pa atsevišķām audzēju lokalizācijām.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika iekļauti visi cukura diabēta slimnieki, kas attiecīgajā laika periodā – no 2001. līdz 2010. gadam – ir bijuši “Ar noteiktām slimībām slimojošo pacientu reģistra par pacientiem, kas slimo ar cukura diabētu” (turpmāk – Cukura diabēta reģistrs) uzskaitē, kā arī visi tie pacienti, kuri tika reģistrēti “Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrā par pacientiem, kuri slimo ar onkoloģiskām saslimšanām” (turpmāk – Vēža reģistrs), un kuriem vēža diagnoze tika noteikta vismaz gadu pēc cukura diabēta diagnozes, kā arī apkopota statistiskā informācija no Vēža reģistra par kopējo katru gadu no jauna reģistrēto ļaundabīgo audzēju gadījumu skaitu.

Ļaundabīgo audzēju incidences rādītāja aprēķināšanai vispārējā Latvijas populācijā tika izmantoti Vēža reģistra un Latvijas Republikas Centrālās statistikas pārvaldes publicētie dati par jaunajiem

reģistrētajiem ļaundabīgo audzēju gadījumiem un vidējo populāciju Latvijā attiecīgajā laika periodā. Ļaundabīgo audzēju incidence cukura diabēta populācijā tika iegūta, savienojot Cukura diabēta reģistra datus ar Vēža reģistra datiem un atlasot pacientus, kuri ir abos reģistros, un turpmāk analizē tika iekļauti tikai tie gadījumi, kad vēža diagnoze tika noteikta pēc cukura diabēta diagnozes.

Dalot saslimstību diabēta slimnieku vidū ar saslimstību vispārējā populācijā, tika iegūts t. s. saslimstības relatīvais biežums (*relative incidence, relative incidence rate* – angļu val.). Visi rādītāji tika rēķināti atsevišķi vīriešiem un sievietēm. Turklāt, tā kā cukura diabēta slimnieku un Latvijas iedzīvotāju vecuma struktūras būtiski atšķiras, t. i., diabēta slimnieki ir gados vecāki (vairāk nekā 90% no reģistrētajiem ir 2. tipa cukura diabēta slimnieki), tad saslimstības relatīvais biežums tika rēķināts pa vecuma grupām. Ar netiešās standartizācijas metodi tika iegūts arī pēc vecuma standartizēts rādītājs – standartizētās incidences attiecība (*standardized incidence ratio* – angļu val.). Standartizācijas procedūrā izmantoja Latvijas iedzīvotāju ļaundabīgo audzēju saslimstības rādītājus un saslimstību ar ļaundabīgajiem audzējiem diabēta slimnieku populācijā 5 gadu vecuma grupās.

Lai šiem rādītājiem aprēķinātu 95% TI, incidences un standartizētās incidences attiecības gadījumā tika izmantota programma CIA (*Confidence Interval Analysis*), bet incidences relatīvā riska gadījumā – metode divu incidences biežuma rādītāju salīdzināšanai (*rate ratio* – angļu val.) [Kirkwood, 2003]. Atšķirība tika vērtēta kā statistiski ticama, ja attiecīgo rādītāju 95% TI nepārklājās vai arī 95% TI neietvēra 1, kā tas ir piemērojams saslimstības relatīvā riska un standartizētās incidences attiecības gadījumā.

Rezultāti

Analizējot saslimstību ar ļaundabīgajiem audzējiem vispārējā Latvijas populācijā, var secināt, ka laika periodā no 2001. līdz 2010. gadam saslimstība ir palielinājusies par 1,07 gadījumiem uz 1000 person-gadiem (2001. gadā – 3,7 gadījumi uz 1000, 2010. gadā – 4,85 gadījumi uz 1000 persongadiem), pieaugums ir bijis lineārs gadu no gada. Savukārt, analizējot saslimstību ar ļaundabīgajiem audzējiem cukura diabēta populācijā, var secināt, ka saslimstība 10 gadu laikā ir nedaudz samazinājusies – par 0,62 gadījumiem uz 1000 persongadiem (2001. gadā – 13,43 gadījumi uz 1000, 2010. gadā – 12,81 gadījums uz 1000 persongadiem). Aprēķinot saslimstības attiecību, 1. tabulā redzams, ka tā līdz ar katru nākamo gadu nedaudz samazinās. Desmit gadu vidējā saslimstības attiecība ir 2,93 (95% TI [2,86–3,00]). 2001. gadā cukura diabēta slimniekiem bija 3,5 reizes lielāks risks saslimt ar ļaundabīgu audzēju (RR = 3,52; 95% TI [3,18–3,89]), savukārt 2010. gadā tas bija 2,62 reizes lielāks nekā vispārējā populācijā (RR = 2,62; 95% TI [2,45–2,88]).

1. tabula. Vēža incidences attiecība (RR) ar 95% ticamības intervālu (TI) cukura diabēta reģistrā esošajiem diabēta slimniekiem salīdzinājumā ar Latvijas vispārējo populāciju 2001.–2010. gadā
Risk ratio (RR) of cancer incidence of the registered patients in the Register of *diabetes mellitus* patients to 95% credibility interval (CI) in comparison with the general population of Latvia, 2001–2010

Gads	RR	95% TI
2001	3,52	[3,18–3,89]
2002	3,20	[2,91–3,52]
2003	3,07	[2,80–3,36]
2004	3,12	[2,88–3,39]
2005	3,02	[2,79–3,27]
2006	2,68	[2,48–2,90]
2007	2,86	[2,66–3,08]
2008	2,78	[2,59–2,99]
2009	2,69	[2,50–2,88]
2010	2,62	[2,45–2,88]
10 gadu vidējais	2,93	[2,86–3,00]

Analizējot vecuma standartizētās vēža incidences attiecību cukura diabēta populācijā salīdzinājumā ar Latvijas vispārējo populāciju, var secināt, ka tā, gluži kā nestandardizētā incidence un biežuma attiecība, nedaudz samazinās – no 1,38 (95% TI [1,25–1,53]) 2001. gadā uz 1,03 (95% TI [0,97–1,10]) 2010. gadā. Vidējais SIR 10 gadu periodā ir 1,16 (95% TI [1,07–1,25]), tas nozīmē, ka cukura diabēta populācijā pēdējo 10 gadu laikā ir bijis 1,16 reizes augstāks risks saslimt ar ļaundabīgu audzēju nekā vispārējā populācijā. Pēdējos gados šis rādītājs tuvojas 1, kas norāda uz to, ka nav statistiski ticamas atšķirības starp vēža risku cukura diabēta populācijā un vispārējā populācijā.

Analizējot standartizētās vēža incidences attiecību atsevišķi pa dzimumiem, secināts, ka vīriešiem šī attiecība ir zemāka nekā sievietēm. Vīriešiem 2001. gadā šī attiecība bija 1,31 (95% TI [1,1–1,54]), savukārt 2010. gadā tā jau bija vairs tikai 1,02 (95% TI [0,92–1,13]). Desmit gadu vidējais SIR vīriešiem ir 1,12 (95% TI [1,01–1,31]), tātad var teikt, ka tikpat kā nav statistiski ticamas atšķirības starp vīriešiem cukura diabēta populācijā un vispārējā populācijā.

Sievietēm šī attiecība ir samazinājusies no 1,57 (95% TI [1,38–1,78]) 2001. gadā uz 1,12 (95% TI [1,02–1,22]) 2010. gadā (sk. 2. tab.). Sievietēm 10 gadu vidējais SIR ir 1,32 (95% TI [1,19–1,45]). Var teikt, ka sievietēm, kuras slimo ar cukura diabētu, ir 1,32 reizes lielāks risks saslimt ar ļaundabīgu audzēju nekā sievietēm bez cukura diabēta.

Analizējot standartizētās vēža incidences attiecību pa atsevišķām ļaundabīgā audzēja lokalizācijām, var secināt, ka cukura diabēta slimniekiem ir lielāks risks nekā vispārējā populācijā saslimt ar aizkuņģa dziedzera vēzi. Desmit gadu laikā SIR ir palielinājies divas reizes, no 1,9 (95% TI [1,24–2,87]) 2001. gadā līdz 3,93 (95% TI [3,00–5,11]) 2010. gadā. Vidējais 10 gadu SIR ir 2,98, kas liecina par to, ka cukura diabēta slimniekiem ir gandrīz 3 reizes lielāks risks saslimt ar aizkuņģa dziedzera vēzi nekā vispārējā populācijā, kā arī 2,5 reizes lielāks risks saslimt tieši ar aizkuņģa dziedzera vēzi, nevis kādas citas lokalizācijas ļaundabīgo audzēju.

Cukura diabēta slimniekiem ir arī augstāks risks saslimt ar kolorektālo vēzi (SIR pieaugums no 1,67 (95% TI [1,28–2,14]) 2001. gadā līdz 3,13 (95% TI [2,61–3,73]) 2010. gadā). Vidējais 10 gadu SIR ir 2,34, un, salīdzinot risku saslimt ar jebkādu vēzi un ar kolorektālo vēzi, kolorektālā vēža risks cukura diabēta slimniekiem ir gandrīz 2 reizes lielāks. Pirmajā attēlā redzams, ka kopējam visu ļaundabīgo audzēju SIR 10 gadu laikā ir tendence samazināties, toties pa atsevišķām vēža lokalizācijām ir vērojams pieaugums.

Analizējot atsevišķi pa dzimumiem, 2. attēlā redzams, ka sievietēm, kuras slimo ar cukura diabētu, ir lielāks risks nekā vispārējā populācijā saslimt ar krūts ļaundabīgo audzēju (SIR pieaugums no 1,24 (95% TI [0,88–1,70]) 2001. gadā līdz 2,71 (95% TI [2,20–3,31]) 2010. gadā). Desmit gadu vidējais SIR ir 2,17, tas nozīmē, ka sievietēm ar cukura diabētu ir divas reizes augstāks risks saslimt ar krūts vēzi nekā sievietēm bez cukura diabēta. Cukura diabēta slimniecēm ir gandrīz 2,5 reizes lielāks risks saslimt ar dzemdes ķermeņa vēzi nekā ar kādas citas lokalizācijas vēzi un 3 reizes lielāks risks, ka izveidosies dzemdes ķermeņa vēzis, nekā sievietēm bez cukura diabēta (vidējais 10 gadu SIR pieaugums ir 2,53).

Augsts risks ir saslimt arī ar aizkuņģa dziedzera vēzi, un šis risks gadu no gada pieaug (SIR ir palielinājies no 2,22 (95% TI [1,28–3,56]) 2001. gadā līdz 4,76 (95% TI [3,01–5,11]) 2010. gadā). Cukura diabēta sieviešu populācijā, līdzīgi kā kopējā cukura diabēta populācijā, ir vērojama tendence, ka kopējais visu ļaundabīgo audzēju SIR samazinās, savukārt atsevišķu lokalizāciju SIR ir tendence pieaugt.

Analizējot saslimstību ar ļaundabīgajiem audzējiem, var secināt, ka vīriešiem, kuri slimo ar cukura diabētu, ir augstāks risks saslimt ar aizkuņģa dziedzera, kolorektālo un prostatas vēzi nekā vīriešiem bez cukura diabēta (sk. 3. att.). Salīdzinot SIR 2001. gadā un 2010. gadā, visstraujāk ir pieaudzis risks saslimt ar kolorektālo vēzi (SIR 2001. gadā bija 2,14 (95% TI [1,42–3,08]), savukārt 2010. gadā tas jau bija 4,09 (95% TI [3,23–5,47]); vidējais 10 gadu perioda SIR ir 2,83) un aizkuņģa dziedzera vēzi (SIR pieaugums no 1,7 (95% TI [0,74–3,38]) 2001. gadā līdz 3,26 (95% TI [1,97–5,13]) 2010. gadā; vidējais SIR 10 gadu periodā ir 2,95, tomēr saslimstība ar aizkuņģa dziedzera vēzi nav lineāra, jo, piemēram, 2009. gadā risks cukura diabēta slimniekam saslimt ar aizkuņģa dziedzera

vēzi sasniedza 5,35 (95% TI [3,63-7,73]), savukārt 2010. gadā tas nokritās atkal līdz 3,26 (95% TI [1,97-5,13]). Gadu no gada pieaug arī risks saslimt ar prostatas vēzi, 2010. gadā risks saslimt ar prostatas vēzi bija gandrīz 3 reizes lielāks nekā risks saslimt ar kādu citu audzēja lokalizāciju.

Tāpat kā cukura diabēta slimniecēm, arī vīriešiem ar cukura diabētu kopējais SIR 10 gadu laikā samazinās, savukārt SIR pa atsevišķām vēža lokalizācijām palielinās.

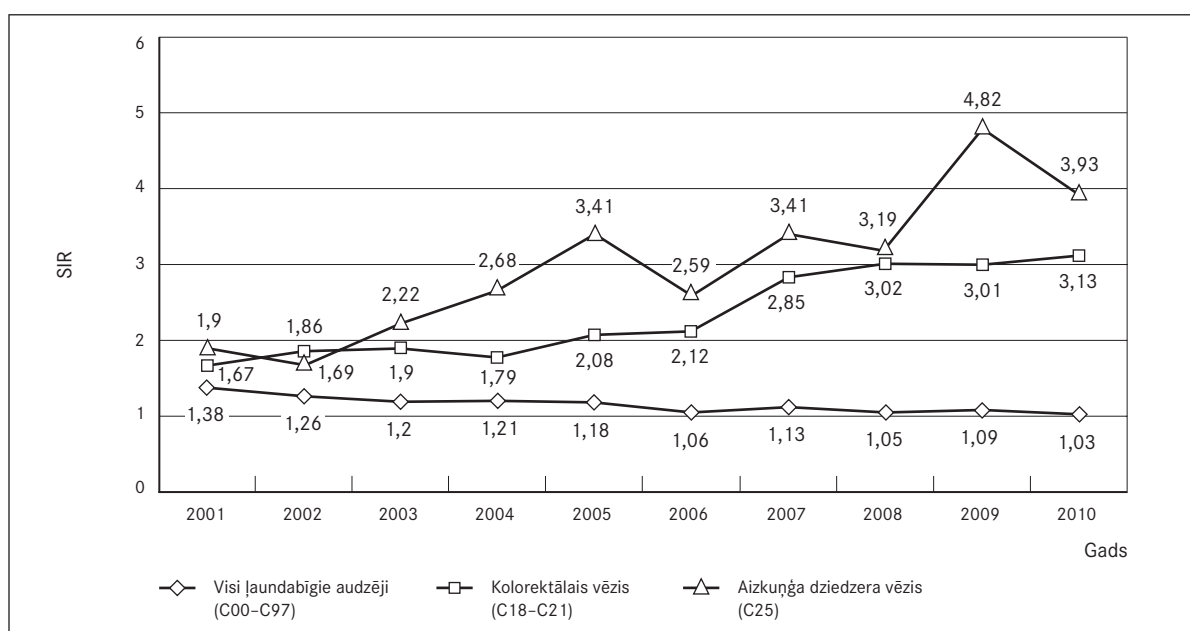
2. tabula. Standartizētās vēža incidences attiecība (SIR) cukura diabēta slimnieku populācijā salīdzinājumā ar vēža incidenci vispārējā Latvijas populācijā 2001.-2010. gadā

Standardised incidence rate of cancer (SIR) in population of patients with *diabetes mellitus* in comparison with cancer incidence in the general population of Latvia, 2001-2010

Gads	Vīrieši		Sievietes		Kopā	
	SIR	95% TI	SIR	95% TI	SIR	95% TI
2001	1,31	[1,1-1,54]	1,57	[1,38-1,78]	1,38	[1,25-1,53]
2002	1,23	[1,05-1,43]	1,42	[1,26-1,59]	1,26	[1,15-1,38]
2003	1,1	[0,94-1,27]	1,4	[1,25-1,56]	1,2	[1,09-1,31]
2004	1,19	[1,04-1,35]	1,34	[1,21-1,48]	1,21	[1,11-1,31]
2005	1,13	[1,00-1,28]	1,36	[1,23-1,49]	1,18	[1,09-1,28]
2006	0,94	[0,82-1,07]	1,26	[1,14-1,38]	1,06	[0,98-1,14]
2007	1,15	[1,02-1,28]	1,22	[1,11-1,34]	1,13	[1,05-1,21]
2008	1,05	[0,93-1,18]	1,29	[1,18-1,41]	1,05	[0,98-1,13]
2009	1,07	[0,96-1,19]	1,21	[1,11-1,33]	1,09	[1,02-1,17]
2010	1,02	[0,92-1,13]	1,12	[1,02-1,22]	1,03	[0,97-1,10]
10 gadu vidējais	1,12	[1,01-1,31]	1,32	[1,19-1,45]	1,16	[1,07-1,25]

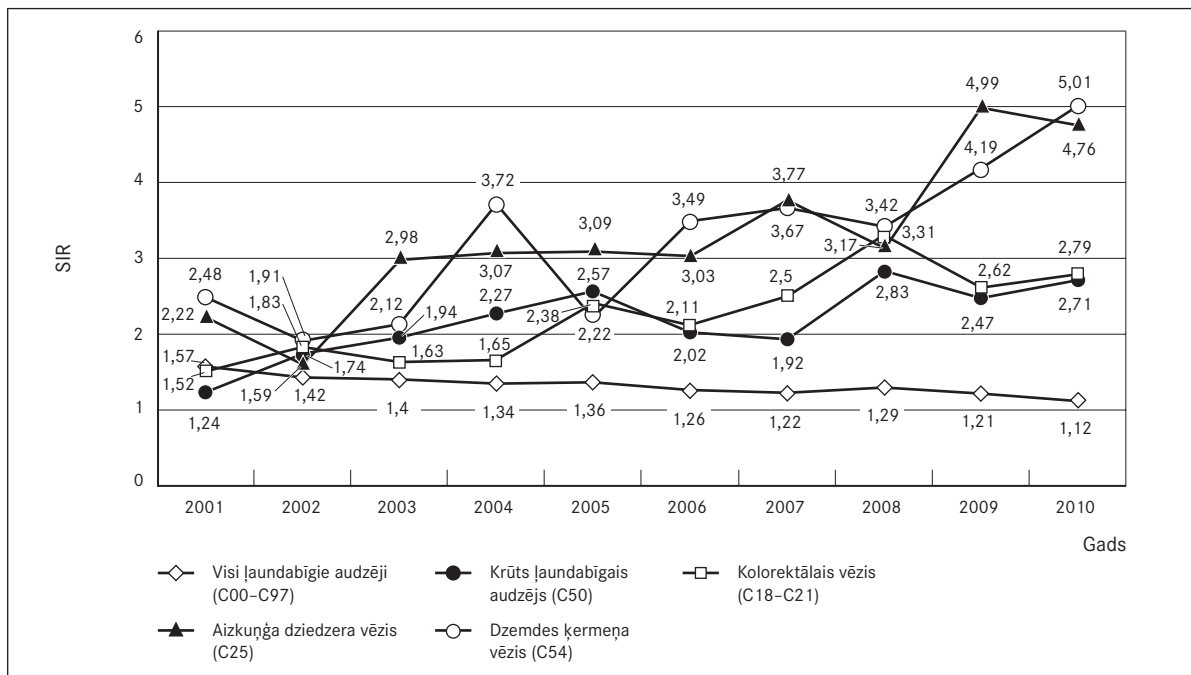
1. attēls. Standartizētās vēža incidences attiecība visiem ļaundabīgiem audzējiem, kolorektālajam un aizkuņģa dziedzera vēzim cukura diabēta slimnieku populācijā salīdzinājumā ar incidenci vispārējā Latvijas populācijā 2001.-2010. gadā

Standardised cancer incidence rate of all malignant tumours, colorectal and pancreas cancer in population of patients with *diabetes mellitus* in comparison with incidence in the general population of Latvia, 2001-2010



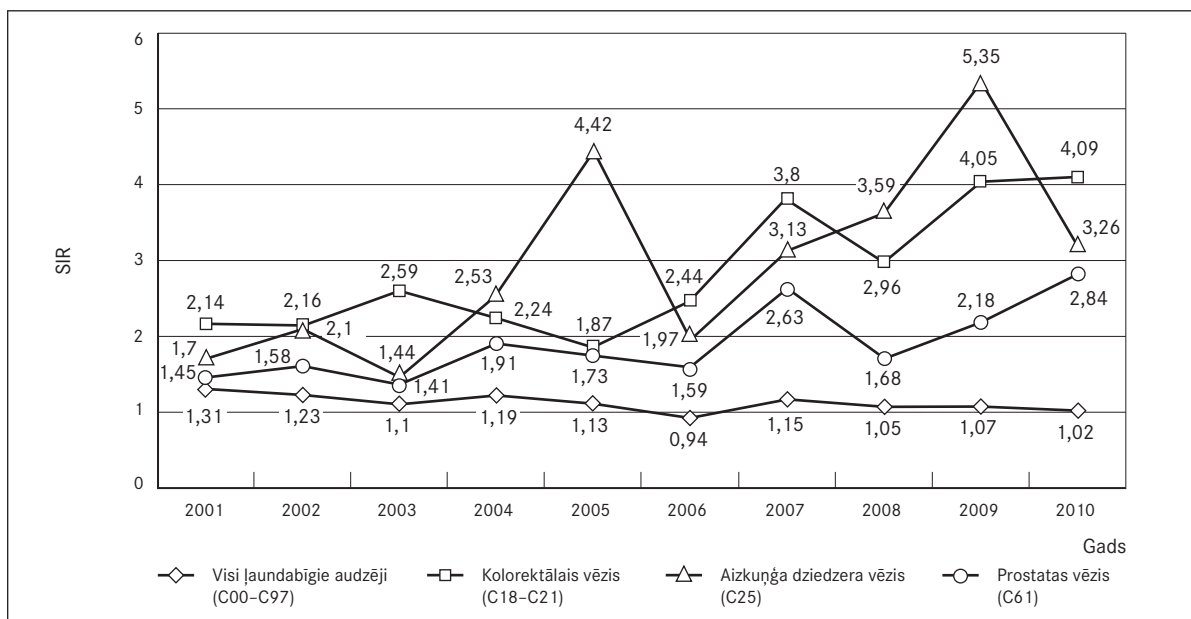
2. attēls. Standartizētās vēža incidences attiecība visiem ļaundabīgajiem audzējiem, kolorektālajam, aizkuņģa dziedzerā, krūts un dzemdes ķermeņa vēzim cukura diabēta pacientu populācijā salīdzinājumā ar incidenci vispārējā Latvijas sieviešu populācijā 2001.–2010. gadā

Standardised cancer incidence rate of all malignant tumours, colorectal, pancreas, breast and *corpus uteri* cancer in population of patients with *diabetes mellitus* in comparison with incidence in the general female population of Latvia, 2001–2010



3. attēls. Standartizētās vēža incidences attiecība visiem ļaundabīgajiem audzējiem, kolorektālajam, aizkuņģa dziedzerā un prostatas vēzim cukura diabēta pacientu populācijā salīdzinājumā ar incidenci vispārējā Latvijas vīriešu populācijā 2001.–2010. gadā

Standardised cancer incidence rate of all malignant tumours, colorectal, pancreas and prostate cancer in comparison with incidence in the general male population of Latvia, 2001–2010



Diskusija

Šajā pētījumā, balstoties uz Cukura diabēta un Vēža reģistra datiem, tika aprēķināta ļaundabīgo audzēju incidence cukura diabēta populācijā un salīdzināta ar ļaundabīgo audzēju incidenci kopējā Latvijas populācijā laika posmā no 2001. līdz 2010. gadam, analizējot arī atsevišķi pa audzēju lokalizācijām.

Laika periodā no 2001. līdz 2010. gadam saslimstība ar ļaundabīgajiem audzējiem Latvijā ir palielinājusies par 1,07 gadījumiem uz 1000 persongadiem (2001. gadā – 3,7 gadījumi, 2010. gadā – 4,85 gadījumi uz 1000 persongadiem). Savukārt, analizējot saslimstību ar ļaundabīgajiem audzējiem cukura diabēta populācijā, secināts, ka saslimstība 10 gadu laikā ir samazinājusies par 0,62 gadījumiem uz 1000 cukura diabēta slimnieku (2001. gadā – 13,43 gadījumi, 2010. gadā – 12,81 gadījums uz 1000 cukura diabēta slimnieku). No šiem rezultātiem izriet, ka pieaug kopējā reģistrētā saslimstība ar ļaundabīgajiem audzējiem populācijā, bet nedaudz samazinās saslimstība ar ļaundabīgajiem audzējiem cukura diabēta populācijā.

Analizējot kopējo relatīvo risku cukura diabēta slimniekiem saslimt ar ļaundabīgu audzēju, salīdzinot ar vispārējo Latvijas populāciju, secināts, ka saslimstības attiecība (*rate ratio RR*) 10 gadu laikā ir samazinājusies no 3,52 līdz 2,62 un vidējais 10 gadu relatīvais risks ir 2,93, respektīvi, 10 gadu periodā no 2001. līdz 2010. gadam cukura diabēta slimniekiem ir gandrīz 3 reizes lielāks ļaundabīgu audzēju risks nekā vispārējā populācijā. Mūsu pētījumā iegūtie dati atbilst citos pētījumos iegūtajiem rezultātiem [Coughlin, 2004]. Ņemot vērā, ka cukura diabēta populācija ir vecāka nekā vispārējā populācija, tad tika rēķināta standartizētās vēža incidences attiecība, kas uzrādīja, ka nav statistiski ticamas atšķirības starp vēža risku cukura diabēta populācijā un vispārējā populācijā.

Analizējot atsevišķi pa ļaundabīga audzēja lokalizācijām, Latvijā, tāpat kā citur pasaulē veiktos pētījumos, tika apstiprināts, ka cukura diabēta slimniekiem ir lielāks risks saslimt ar aizkuņģa dziedzera vēzi, kolorektālo vēzi, sievietēm ar krūts vēzi un dzemdes ķermeņa vēzi un vīriešiem ar prostatas vēzi [El-Serag, 2006; Everhart, 1995; Larsson, 2005, 2006, 2007; Friberg, 2007]. Literatūrā lasāmajā metaanalīzē par cukura diabēta saistību ar aizkuņģa dziedzera vēzi tika secināts, ka cukura diabēta slimniekiem ir gandrīz divas reizes lielāka varbūtība, ka izveidosies aizkuņģa dziedzera vēzis nekā indivīdiem bez cukura diabēta [Huxley, 2005].

Mūsu pētījumā tika atklāts, ka pacientiem ar cukura diabētu ir 3 reizes lielāks risks saslimt ar ļaundabīgu audzēju nekā indivīdam bez cukura diabēta. Vidējais SIR 10 gadu laika periodā ir 2,98. Jāņem vērā, ka metaanalīze atspoguļo vidējo rādītāju, tāvad daļā pētījumu risks bija arī lielāks par 2, līdz ar to mūsu iegūtais rezultāts nav būtiski atšķirīgs no citu pētījumu datiem.

Iespējams, ka atšķirību no metaanalīzes rezultātiem varētu skaidrot ar to, ka metaanalīzē iekļautie pētījumi netika veikti specifiski cukura diabēta populācijā un lielākajā daļā pētījumu cukura diabēta faktu atzīmēja pētījuma dalībnieki, savukārt mūsu pētījumā bija iekļauti cukura diabēta slimnieki, kuriem diagnozi ir apstiprinājis ārsts un sniedzis informāciju par šo pacientu reģistram. Savukārt vēža diagnozes fakts arī ir ņemts no Vēža pacientu reģistra, kurš tiek veidots, pamatojoties uz ārstu sniegto informāciju, tādēļ varētu būt, ka pētījumā iegūtais rezultāts ir lielāks nekā metaanalīzes rezultāts. Protams, jāņem vērā arī dažādu jaucējfaktoru ietekme uz šo rezultātu, kuru diemžēl šajā pētījumā nebija iespējams pārbaudīt, piemēram, smēķēšanas faktu un aptaukošanos. Bet, ņemot vērā citu veikto pētījumu pieredzi, jādodomā, ka pēc šo jaucējfaktoru samērošanas risks samazinātos, bet saistība saglabātos pozitīva. Vēl jāņem vērā fakts, ka nevar droši novērtēt saistību starp aizkuņģa dziedzera vēzi un cukura diabētu, jo varētu būt gadījumi, kad cilvēkam rodas aizkuņģa dziedzera vēzis un cukura diabēts parādās jau kā vēža simptoms, bet vispirms tiek diagnosticēts cukura diabēts, jo to ir vieglāk diagnosticēt, un tikai pēc tam diagnosticē vēzi. Tomēr ar reģistros esošajiem datiem mēs nevaram novērst šāda veida kļūdu, tad ir nepieciešams veikt cita veida pētījumu.

Citās valstīs veiktos pētījumos ir atklāta saistība starp cukura diabētu un hepatocelulāru vēzi [El-Serag, 2006], diemžēl Latvijā netika konstatēta statistiski ticama saistība, kas ir izskaidrojams ar ļoti nelielo saslimstības gadījumu skaitu ar aknu vēzi cukura diabēta populācijā.

Toties tika konstatēta saistība starp cukura diabētu un kolorektālo vēzi. Latvijā cukura diabēta slimniekiem 2010. gadā risks saslimt ar kolorektālo vēzi bija 3,13 reizes lielāks nekā indivīdiem bez cukura diabēta. Metaanalīzē par pasaulē veiktiem pētījumiem tika secināts, ka cukura diabēta slimniekiem vidējais relatīvais risks visos pētījumos bija 1,3, bet jāņem vērā, ka metaanalīzē iekļautie pētījumi ietvēra dažādus laika periodus, kā arī tika veikti dažādās populācijās [Larsson, 2005; Adami, 1991]. Vidējā saslimstības attiecība 10 gadu periodā Latvijā ir 2,34. Jāņem vērā arī fakts, ka šajā pētījumā nebija iespējams samērot rezultātus pēc jaucēfaktoriem, kas, iespējams, samazinātu iegūto rezultātu.

Vairākos pasaulē veiktos pētījumos ir pierādīts, ka cukura diabēts, lielākoties 2. tipa cukura diabēts, ir saistīts ar paaugstinātu krūts vēža saslimstības risku, bet ne ar paaugstinātu mirstību no krūts vēža [Larsson, 2007]. Arī mūsu veiktajā pētījumā tika secināts, ka cukura diabēta slimniecēm ir lielāks risks saslimt ar krūts ļaundabīgo audzēju nekā sievietēm bez cukura diabēta. Pasaulē veiktajos pētījumos ir atklāts, ka cukura diabēta slimniecēm ir 1,2 reizes lielāks risks saslimt ar krūts vēzi. Latvijā šis risks 2010. gadā bija 2,71 reizi augstāks nekā vispārējā populācijā, bet vidējais risks 10 gadu periodā bija 2,17. Šis paaugstinātais krūts vēža risks daļēji varētu tikt izskaidrots ar to, ka diabēta slimniecēm ir palielināts svars. Latvijā 2010. gadā 84,2% cukura diabēta pacienšu (kurām bija noteikts svars un augums) bija aptaukošanās ($\text{KMI} > 29 \text{ kg/m}^2$), salīdzinājumam 2001. gadā – 59,8% cukura diabēta pacienšu bija aptaukošanās [Veselības ekonomikas centrs].

Latvijā, līdzīgi kā citos pasaules pētījumos, tika pierādīta saistība starp cukura diabētu un dzemdes ķermeņa vēzi. 12 no 16 pētījumiem tika pierādīts paaugstināts dzemdes ķermeņa vēža risks pacientēm ar cukura diabētu (kopējais relatīvais risks bija 2,1 (95% TI [1,75–2,53]) [Friberg, 2007]. Mūsu pētījumā vidējā standartizētās vēža incidences attiecība 10 gadu laikā bija 3,22, 2010. gadā sasniedzot standartizētās vēža incidences attiecību 5,01, kas norāda uz to, ka cukura diabēta slimniecēm risks saslimt ar dzemdes ķermeņa vēzi ir 5 reizes lielāks nekā sievietēm bez cukura diabēta. Arī šajā gadījumā rezultāti daļēji varētu tikt skaidroti ar lieko svaru cukura diabēta pacienšu grupā.

Interesanti, ka pasaulē veiktos pētījumos ir pierādīts, ka cukura diabēta slimniekiem ir zemāks prostatas vēža risks nekā slimniekiem bez diabēta ($\text{RR} = 0,81$) [Waters, 2009]. Latvijā šāda saistība netika novērota, mūsu pētījumā tika iegūti rezultāti, kuros cukura diabēta slimniekiem ir lielāks prostatas vēža risks nekā vispārējā vīriešu populācijā [Waters, 2009]. Desmit gadu laikā SIR ir palielinājies gandrīz divas reizes, 2010. gadā sasniedzot 2,84, un vidējais SIR 10 gadu periodā ir 1,9. Iespējams, arī šajā gadījumā liela nozīme ir liekajam svaram. Analizējot aptaukošanos vīriešu cukura diabēta populācijā, redzams, ka no visiem cukura diabēta slimniekiem, kuriem bija noteikts svars un augums, 60,5% ķermeņa masas indekss bija vairāk par 30 kg/m^2 , kas liecina par aptaukošanos. Salīdzinājumam 2001. gadā aptaukošanās bija 34,7% vīriešu cukura diabēta populācijā [Veselības ekonomikas centrs].

Mūsu pētījuma rezultāti pierāda, ka gadu no gada palielinās risks saslimt ar konkrētas lokalizācijas vēzi cukura diabēta populācijā. Šis pieaugums ir grūti izskaidrojams. Iespējams, ir uzlabojusies vēža diagnostika, iespējams, pieaugums ir saistīts ar cukura diabēta ārstēšanā izmantotajiem medikamentiem, kā arī ar to, ka palielinās cukura diabēta slimnieku proporcija, kuriem ir liekais svars un aptaukošanās, kas tiek saistīta ar paaugstinātu vēža risku. Šobrīd pasaulē plaši tiek pētīta cukura diabēta medikamentu loma vēža attīstībā, diemžēl šo hipotēzi mēs nevaram pierādīt šāda veida pētījumā. Šajā pētījumā mēs noskaidrojām esošo situāciju un, iespējams, varam definēt jaunas hipotēzes turpmākiem pētījumiem, lai meklētu iespējamus cēloņus šādam straujam vēža gadījumu pieaugumam cukura diabēta populācijā.

Secinājumi

1. Cukura diabēta slimniekiem ir nedaudz augstāki kopējie ļaundabīgu audzēju saslimstības rādītāji nekā vispārējā populācijā.
2. Cukura diabēta slimniekiem ir augstāks risks saslimt ar aizkuņģa dziedzera, kolorektālo, krūts, dzemdes ķermeņa un prostatas vēzi.



The Incidence of Malignant Tumours in Population of Latvian *Diabetes Mellitus* Patients

Abstract

Introduction. Type 2 *diabetes mellitus* is connected with probably increased risk of cancer. Especially patients with *diabetes mellitus* have a higher risk of liver, pancreas, colon, *corpus uteri*, urinary bladder and breast cancer.

The aim of the work was to calculate incidence of malignant tumours in population of *diabetes mellitus* and compare it to the incidence of malignant tumours in common population of Latvia during the period from 2001 to 2010, also separately analysing localizations of tumours.

Material and methods. In the research were included all patients with *diabetes mellitus*, who in corresponding period from 2001 to 2010 were registered in the Register of *Diabetes mellitus* patients as well as all patients who were registered in the Register of Cancer and to whom the diagnosis of cancer was established at least one year after establishing the diagnosis of *diabetes mellitus*. We calculated the incidence of malignant tumours in population of *diabetes mellitus* and general population of Latvia; relative risk of morbidity and standardized incidence rate were also calculated.

Results. Completing analysis on incidence of malignant tumours in general population of Latvia, we concluded that during the period from 2001 to 2010 the incidence level of malignant tumours has increased by 1.07 cases per 1000 population, on its turn during 10 years incidence level of malignant tumours in population of *diabetes mellitus* has decreased by 0.62 cases per 1000 patients with *diabetes mellitus*. Ten-year average relative risk is 2.93 (95% CI [2.86–3.00]). During 10 years average standardised incidence rate of cancer (SIR) is 1.16 (95% CI [1.07–1.25]). Patients with *diabetes mellitus* have a higher risk of becoming ill with: pancreas cancer (average ten-year period SIR is 2.98), colorectal cancer (average ten-year period SIR is 2.34), for women – breast cancer (average ten-year period SIR is 2.17) and *corpus uteri* cancer (average ten-year period SIR is 3.22), for men – prostate cancer (average ten-year period SIR is 1.9) than in the general population.

Conclusions. The incidence rates of malignant tumours are a little higher in population of *diabetes mellitus*. The patients with *diabetes mellitus* have a higher risk of becoming ill with pancreas, colorectal, breast, *corpus uteri* and prostate cancer.

Keywords: *diabetes mellitus*, incidence, cancer, standardised incidence rate of cancer.

Literatūra

1. Adami H. O., McLoughlin J., Ekblom A., et al. Cancer risk in patients with diabetes mellitus // *Cancer Causes Control*, 1991; 2: 307–314.
2. Bodmer M., Meier C., Krahenbuhl S., et al. Longterm metformin use was associated with decreased risk of breast cancer // *Diabetes Care*, 2010; 33: 1304–1308.
3. Bowker S. L., Majumdar S. R., Veugelers P., et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin // *Diabetes Care*, 2006; 29: 254–258.
4. Calle E. E., Murphy T. K., Rodriguez C., et al. Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults // *Cancer Causes Control*, 1998; 9: 403–410.
5. Chow W. H., Gridley G., Nyren O., et al. Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden // *J Natl Cancer Inst*, 1995; 87: 930–931.
6. Colhoun H. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish diabetes research network epidemiology group // *Diabetologia*, 2009; 52: 1755–1765.
7. Coughlin S. S., Calle E. E., Teras L. R., et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of U. S. adults // *Am J Epidemiol*, 2004; 159: 1160–1167.
8. Currie C. J., Poole C. D., Gale A. M. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // *Diabetologia*, 2009; 52: 1766–1777.

9. El-Serag H., Hampel H., Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence // *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; 4: 369-380.
10. Evans J. M., Donnelly L. A., Emslie-Smith A. M., et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *BMJ*, 2005; 330: 1304-1305.
11. Everhart J., Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: a meta-analysis // *JAMA*, 1995; 273: 1605-1609.
12. Everhart J., Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer // *JAMA*, 1995; 273: 1605-1609.
13. Friberg E., Orsini N., Mantzoros C. S., et al. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis // *Diabetologia*, 2007; 50: 1365-1374.
14. Giovannucci E., Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas // *Gastroenterology*, 2007; 132: 2208-2225.
15. Hemkens L. G., Grouven U., Bender R., et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study // *Diabetologia*, 2009; 52: 1732-1744.
16. Hu F. B., Manson J. E., Liu S., et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women // *J Natl Cancer Inst*, 1999; 91: 542-547.
17. Huxley R., Ansary-Moghaddam A., Berrington de Gonzalez A., et al. Type II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies // *Br J Cancer*, 2005; 92: 2076-2083.
18. Jonasson J. M., Ljung R., Tallback M., et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies: a population-based follow-up study in Sweden // *Diabetologia*, 2009; 52: 1745-1754.
19. Khaw K. T., Wareham N., Bingham S., et al. Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes and incident colorectal cancer in men and women: a prospective analysis from the European prospective investigation into cancer - Norfolk study // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004; 13: 915-919.
20. Kirkwood B. R., Sterne J. A. C. *Essential medical statistics*. - 2nd ed. - Blackwell Science, 2003. - Pp. 240-243.
21. Larsson S. C., Mantzoros C. S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis // *Int J Cancer*, 2007; 121: 856-862.
22. Larsson S. C., Orsini N., Brismar K., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis // *Diabetologia*, 2006; 49: 2819-2823.
23. Larsson S. C., Orsini N., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis // *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97: 1679-1687.
24. Lee S. H., Ohrr H., Sull J. W., et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women // *JAMA*, 2005; 293: 194-202.
25. Libby G., Donnelly L. A., Donnan P. T., et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer // *Diabetes Care*, 2009; 32: 1620-1625.
26. Smith G. D., Egger M., Shipley M. J., et al. Post-challenge glucose concentration, impaired glucose tolerance, diabetes and cancer mortality in men // *Am J Epidemiol*, 1992; 136: 1110-1114.
27. Veselības ekonomikas centrs. Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem, kuri slimo ar cukura diabētu.
28. Waters K. M., Henderson B. E., Stram D. E., et al. Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort // *Am J Epidemiol*, 2009; 169 (8): 937-945.
29. Wideroff L., Gridley G., Møller M., et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark // *J Natl Cancer Inst*, 1997; 89: 1360-1365.
30. Will J. C., Galuska D. A., Vinicor F., et al. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? // *Am J Epidemiol*, 1998; 147: 816-825.
31. Will J. C., Vinicor F., Calle E. E. Is diabetes mellitus associated with prostate cancer incidence and survival? // *Epidemiology*, 1999; 2: 307-314.

Kardiopulmonālās reanimācijas efektivitāte pirmsslimnīcas etapā

Elīna Šņucina, Anita Kalēja, Indulis Vanags

Rīgas Stradiņa universitāte, Anestezioloģijas un reanimatoloģijas katedra

Kopsavilkums

Ievads. Katru gadu ap 700 000 Eiropas iedzīvotāju cieš no asinsrites apstāšanās pirmsslimnīcas etapā. Datu par pēkšņas sirdsdarbības apstāšanās biežumu un kardiopulmonālās reanimācijas (KPR) efektivitāti Latvijā nav.

Darba mērķis. Noskaidrot un analizēt faktoros, kas ietekmē KPR efektivitāti pirmsslimnīcas etapā.

Materiāls un metodes. Veikts retrospektīvs pētījums no 01.01.10. līdz 31.12.10. Dati iegūti no Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienesta Rīgas reģionālā centra pacientu izsaukuma kartēm, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnikas "Gaiļezers" un P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas datu bāzēm. Kā izslēgšanas kritērijs tika pieņemts pacienta vecums mazāks par 18 gadiem, pacienti, kuriem iepriekš diagnosticēta onkoloģiska slimība IV stadijā, un traumu pacienti. KPR efektivitāte raksturota ar pacienta ar atjaunotu asinsriti nogādāšanu stacionārā un pacienta izrakstīšanu no stacionāra. Iegūtie dati apstrādāti ar *MS Excel* un *SPSS 17.0* programmu.

Rezultāti. Pētījumā tika iekļauts 451 pacients. Tika stacionēti 102 (22,6%) pacienti ar atjaunotu asinsriti, 45 (9,98%) pacienti tika izrakstīti no stacionāriem. Sirdsdarbības apstāšanās 36% (162) gadījumu notika Neatliekamās medicīniskās palīdzības (NMP) brigādes klātbūtnē. Klātesošie KPR uzsākuši 19,7% (57) gadījumu. NMP brigādes klātbūtne sirdsdarbības apstāšanās brīdī par 16% uzlabo KPR efektivitāti. Sākotnēji reģistrētais ritms 26,6% (120) pacientu bija kambaru fibrilācija; no stacionāriem izrakstīti 24,2% (29) pacientu; 52,8% (238) pacientu sākotnēji konstatētais ritms ir bezpulsa elektriskā aktivitāte, no stacionāriem izrakstīti 3,8% (9). Ja KPR uzsākta 3 minūšu laikā, izdzīvojuši 19,3% (38) pacientu.

Secinājumi. Klātesošo personu uzsāktā KPR iznākumu būtiski neietekmē. KPR ir efektīvāka, ja sirdsdarbības apstāšanās notikusi NMP brigādes klātbūtnē. Kambaru fibrilācijas un bezpulsa kambaru tahikardijas gadījumā KPR efektivitāte ir visaugstākā. KPR rezultātu ietekmē laiks līdz KPR uzsākšanai.

Atslēgvārdi: kardiopulmonālā reanimācija, pirmsslimnīcas etaps.

Ievads

Četrdesmit sešās Eiropas valstīs ar kopējo populāciju 730 miljoni pēkšņa sirdsdarbības apstāšanās notiek 0,4–1 no 1000 iedzīvotājiem gadā [Sans, 1997]. Katru gadu 275 000 Eiropas iedzīvotāju, t. i., apmēram 60% pacientu, ar asinsrites apstāšanos tiek sniegta palīdzība pirmsslimnīcas etapā [Atwood, 2005; Chugh, 2004]. Tēmas aktualitāti nosaka pēkšņas asinsrites apstāšanās biežums un fakts, ka būtiski nepaaugstinās kardiopulmonālās reanimācijas (KPR) efektivitāte [Abella, 2005]. Publicētie dati par izdzīvošanu pēc pēkšņas sirdsdarbības apstāšanās ir ļoti variabli. Pēc pēkšņas sirdsdarbības apstāšanās izdzīvo 3,6% (Stokholma, Zviedrija) līdz 30,7% (Roterdama, Nīderlande) pacientu, Eiropā vidēji

9,8-10,7% [Atwood, 2005]. Šīs atšķirības nosaka neatliekamās medicīniskās palīdzības sistēma katrā valstī, vidējā dzīvildze reģionā un tā lokalizācija [Sasson, 2010]. Pētījumu pamato nepieciešamība apkopot un analizēt faktus par KPR efektivitāti Latvijā.

Pasaules Veselības organizācija iesaka par pēkšņu definēt nāvi, kas iestājusies stundas laikā pēc simptomu sākuma vai 24 stundu laikā pēc tam, kad pacients pēdējo reizi redzēts dzīvs un bez simptomiem. Sirdsdarbības apstāšanās ir sirds mehāniskās aktivitātes zudums, uz ko norāda cirkulācijas pazīmju neesamība [Jacobs, 2004].

Secīgu palīdzību, ko sniedz pacientam ar pēkšņu sirdsdarbības apstāšanos, sauc par "glābšanas ķēdi". Glābšanas ķēdes ideja apvieno vitāli svarīgos posmus, lai KPR būtu sekmīga [Deakin, 2010].

Pirmais glābšanas posms ir agrīna atpazīšana un palīdzības izsaukšana, tāpēc nozīmīgi KPR efektivitāti ietekmē līdzcilvēku klātbūtne sirdsdarbības apstāšanās brīdī [Sasson, 2010]. Otrais posms ir agrīna kardiopulmonāla reanimācija (līdzcilvēku uzsākta KPR). Tūlītēji uzsākta KPR var uzlabot vai trīskāršot izdzīvošanu pacientam ar kambaru fibrilāciju [Holmberg, 1998; Holmberg 2001; SOS-KANTO, 2007; Valenzuela, 1997; Waalewijn, 2001]. Trešais posms ir agrīna defibrilācija. Katra minūte līdz defibrilācijai par 10-12% samazina pacienta izredzes izdzīvot līdz izrakstīšanai no stacionāra [Valenzuela, 1997; Waalewijn, 2001]. Ceturtais glābšanas ķēdes posms ir agrīna padziļināta kardiopulmonāla reanimācija un efektīva pēcreanimācijas aprūpe, ko nodrošina profesionāli speciālisti, lai saglabātu sirds un galvas smadzeņu funkcijas. 2010. gada Eiropas Atdzīvināšanas padomes (*European Resuscitation Council*) vadlīnijās tiek uzsvērtas kvalitatīvas KPR un pēcreanimācijas aprūpes nozīme [Deakin, 2010].

Latvijā neatliekamo medicīnisko palīdzību nodrošina veselības ministra pakļautībā esoša tiešās pārvaldes iestāde – Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienests. 2010. gadā Latvijā bija spēkā 2005. gadā Eiropas Atdzīvināšanas padomes pieņemtās vadlīnijas.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis ir noskaidrot un analizēt faktorus, kas ietekmē KPR efektivitāti pirmsslimnīcas etapā. Šī mērķa sasniegšanai tika izvirzīti šādi uzdevumi:

- 1) noskaidrot, kā KPR efektivitāti ietekmē sirdsdarbības apstāšanās mehānisms;
- 2) noskaidrot, vai KPR efektivitāti ietekmē pacienta dzimums;
- 3) noskaidrot, vai KPR efektivitāti ietekmē sirdsdarbības apstāšanās vieta un klātesošo personu uzsāktie atdzīvināšanas pasākumi;
- 4) noskaidrot, vai KPR efektivitāti ietekmē neatliekamās medicīniskās palīdzības brigādes profils;
- 5) noskaidrot, vai elpceļu nodrošinājuma veids ietekmē KPR efektivitāti;
- 6) noskaidrot, vai KPR efektivitāti ietekmē laiks līdz KPR uzsākšanai un laiks līdz pirmajai defibrilācijai.

Materiāls un metodes

Pētījumā iegūti, apkopoti un analizēti dati no 604 Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienesta Rīgas reģionālā centra (NMPD RRC) pacientu izsaukuma kartēm, kā arī no Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnikas "Gaiļezers" un P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas arhīvu datu bāzēm.

Pētījumā tika iekļauti visi pacienti (n = 451), kam laika posmā no 2010. gada 1. janvāra līdz 2010. gada 31. decembrim pirmsslimnīcas etapā diagnosticēta sirdsdarbības apstāšanās un Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienesta Rīgas reģionālā centra (NMPD RRC) mediķi veikuši kardiopulmonālo reanimāciju atbilstoši spēkā esošajām 2005. gada Eiropas Atdzīvināšanas padomes vadlīnijām.

Kā izslēgšanas kritērijs tika pieņemts pacienta vecums mazāks par 18 gadiem, pacienti, kuriem iepriekš diagnosticēta un dokumentēta onkoloģiska slimība IV stadijā, un traumu pacienti.

Pacientiem, kuru atdzīvināšanas pasākumos piedalījās vairāk nekā viena NMP brigāde, tika analizētas arī papildu izsaukumu kartes. Pacientiem, kuri pēc veiksmīgas KPR tika nogādāti stacionārā (n = 102), tika izmantota attiecīgā stacionāra arhīva datu bāzes informācija.

Pētījuma veikšanai tika izstrādāta anketa, kurā iekļauts pacienta vecums, dzimums, notikuma vieta, sirdsdarbības apstāšanās mehānisms, laiks, kas pagājis no izsaukuma saņemšanas brīža līdz KPR uzsākšanas brīdim, vai KPR tika veikta līdz NMP brigādes ierašanās brīdim, KPR ilgums, NMP brigādes profils un rezultāts pirmsslimnīcas etapā, izrakstīšanās (miršanas) diagnoze pacientiem, kas pēc veiksmīgiem atdzīvināšanas pasākumiem tika nogādāti stacionārā.

Legūtie rezultāti apkopoti un analizēti *Microsoft Excel* un *SPSS for Windows 17.0* datorprogrammā. Tika izmantota aprakstošā statistika, aprēķinātas frekvences, statistiskie rādītāji – vidējais, mediāna, moda, minimums, maksimums. Tika pārbaudīta datu atbilstība normālam sadalījumam, izmantojot Kolmogorova-Smirnova testu (ja $p > 0,05$, tika pieņemts, ka dati atbilst normālajam sadalījumam). Izlases, kas neatbilda normālajam sadalījumam, tika salīdzinātas, izmantojot neparametrisko Manna-Vitnija testu un hī kvadrāta (χ^2) testu. Vairāk nekā divu neatkarīgu izlašu vidējie rādītāji tika salīdzināti, lietojot neparametriskos Kruskala-Vallisa un mediānu testus. Visos gadījumos nulles hipotēzi noraidīja, ja būtiskuma līmenis bija mazāks vai vienāds ar 0,05 ($p < 0,05$), pretējā gadījumā pieņēma nulles hipotēzi.

Rezultāti

Ar atjaunotu asinsriti stacionāros nogādāti 102 (22,6%) pacienti, spontānu asinsriti nav izdevies atjaunot un bioloģiskā nāve iestājusies 349 (77,4%) pacientiem. No stacionāriem izrakstīti 45 (9,98%) pacienti, 49 pacienti stacionārā miruši un par 8 pacientiem no stacionāru datu bāzēm datus neizdevās iegūt.

Vislielākais pacientu īpatsvars – 27,7% (125) – bijis vecuma grupā no 70 līdz 79 gadu vecumam. Viszemākie izdzīvošanas rādītāji bija vecumu grupās no 50 līdz 69 gadu vecumam (4,1–6,9%). Bet no pacientiem, kas jaunāki par 39 gadiem, izdzīvoja 31,3% pacientu ($p = 0,021$) (sk. 1. tab.).

Pacientu vidū 58,5% (264) bija vīrieši vecumā no 24 līdz 95 gadiem, vidējais vecums 63 gadi. Pacientu vidū bija 41,5% (187) sieviešu vecumā no 37 līdz 96 gadiem, vidējais vecums 73 gadi. KPR efektivitāte dzimumiem statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,615$) (sk. 1. tab.).

Sirdsdarbības apstāšanās iespējama iemesls tika norādīts 347 (76,9%) pacientu izsaukuma kartēs. Iespējama sirds apstāšanās iemesls 273 pacientiem bija kardiāls (akūts koronārs sindroms, hroniska sirds mazspēja vai koronāra sirds slimība). No tiem 28,2% (77) pacientu ar atjaunotu asinsriti nogādāti stacionāros. Asinsriti nebija iespējams atjaunot, ja sirdsdarbības apstāšanās iemesls bijusi plaušu slimība (tuberkuloze, sarkoidoze, pneimonija, HOPS un bronhiālā astma), aortas aneirismas atslāpošanās, asiņošana no kuņģa un zarnu trakta vai sepse (sk. 1. tab.).

Uzsākot KPR, biežākais konstatētais sirdsdarbības apstāšanās mehānisms bija bezpulsa elektriskā aktivitāte – 52,8% (238) gadījumu, kambaru fibrilācija tika reģistrēta 26,6% (120) pacientu. KPR bija visefektīvākā, ja sākotnēji konstatēta bezpulsa kambaru tahikardija vai kambaru fibrilācija – asinsrite pirmsslimnīcas etapā atjaunota 41,3% (52), bet no stacionāra izrakstīti 25,4% (32) pacienti. KPR efektivitāte starp pacientu grupām atkarībā no sākotnēji reģistrētā ritma statistiski ticami atšķiras ($p < 0,001$) (sk. 1. tab.).

74,5% (336) gadījumu palīdzība tika sniegta mājās, 14,6% (66) – uz ielas, 6% (27) – sabiedriskā vietā, 1,6% (7) – medicīnas iestādē un 3,3% (15) – darba vietā. KPR efektivitāte starp pacientu grupām atkarībā no palīdzības sniegšanas vietas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,952$) (sk. 1. tab.).

Sirdsdarbības apstāšanās brīdī 228 gadījumos redzēja / dzirdēja līdzcilvēki; asinsrite atjaunota 14,9% (34) gadījumu, no stacionāriem izrakstīti 4,8% (11) pacienti. Bezsamaņā tika atrasts 61 pacients, un 9,8% (6) no tiem izdevās atjaunot asinsriti, bet no stacionāra tika izrakstīts tikai viens pacients (1,6%). Pirms neatliekamās medicīniskās palīdzības brigādes ierašanās sirdsdarbība apstājusies 289 (74,1%) pacientiem. Klātesošie nav veikuši atdzīvināšanas pasākumus 232 (80,3%) pacientiem, no tiem ar atjaunotu asinsriti stacionēti 32 (13,8%), no stacionāriem izrakstīti 8 (3,4%) pacienti. Klātesošie uzsākuši KPR pasākumus līdz NMP atbraukšanai 57 (19,7%) pacientiem, no kuriem stacionēti 8 (14%) un no stacionāra izrakstīti 4 (7%). Sirdsdarbības apstāšanās NMP brigādes klātbūtnē notikusi 162 (35,9%) pacientiem, no tiem KPR veiksmīga bijusi 62 (38,3%) gadījumos, un no stacionāriem izrakstīti 33 (20,4%) pacienti. KPR pasākumi ir efektīvāki, ja sirdsdarbības apstāšanās notikusi NMP brigādes klātbūtnē ($p < 0,001$) (sk. 1. att.).

1. tabula. Datu apkopojums atkarībā no pacientu vecuma, dzimuma, sirdsdarbības ritma, tās apstāšanās iemesla un vietas un NMP brigādes profila

Results summary according to patients' age, gender, heart rhythm, reason and place of heart arrest and profile of Emergency medical service unit

Parametri	Pacientu skaits, n (%)	Ar atjaunotu asinsriti stacionāru pacientu skaits		Stacionārā				
		n	%	Nav datu	Miris	Izrakstīto pacientu skaits		p vērtība
						n	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vecums, gadi								
< 39	16	5	31,3	0	0	5	31,3	0,021
40-49	39	10	25,6	1	4	5	12,8	
50-59	72	14	19,4	0	9	5	6,9	
60-69	97	19	19,6	3	12	4	4,1	
70-79	125	32	25,6	3	14	15	12,0	
> 80	102	22	21,6	1	10	11	10,8	
Dzimums								
Vīrietis	264	60	22,7	6	27	27	10,2	0,615
Sieviete	187	42	22,5	2	22	18	9,6	
Sirdsdarbības apstāšanās iemesls								
Kardiāls iemesls	273	77	28,2	4	35	38	13,9	0,002
Insults	20	7	35,0	2	2	3	15,0	
Plaušu artērijās trombembolija	29	4	13,8	–	3	1	3,4	
Cits	25	4	16,0	–	4	0	0	
Nav datu	104	10	9,6	2	5	3	2,9	
Sirdsdarbības ritms								
Bezpulsa elektriskā aktivitāte	238 (52,8)	37	15,5	2	26	9	3,8	< 0,001
Kambaru fibrilācija	120 (26,6)	47	39,2	5	13	29	24,2	
Asistolija	87 (19,3)	13	14,9	1	8	4	4,6	
Bezpulsa kambaru tahikardija	6 (1,3)	5	83,3	–	2	3	50	
Sirdsdarbības apstāšanās vieta								
Dzīvesvieta	336	80	23,8	6	38	36	10,7	0,952
Iela	66	14	21,2	1	8	5	7,6	
Sabiedriska vieta	27	6	22,2	1	2	3	11,1	
Medicīnas iestāde	7	0	0	–	0	–	–	
Darba vieta	15	2	13,3	–	1	1	6,7	
Sirdsdarbības apstāšanās NMP brigādes klātbūtnē	162 (35,9)	62	38,3	3	26	33	20,4	< 0,001
Sirdsdarbības apstāšanās līdzpilvēku klātbūtnē	228 (50,6)	34	14,9	2	21	11	4,8	
Sirdsdarbības apstāšanās bez lieciniekiem	61 (13,5)	6	9,8	3	2	1	1,6	
Klātesošie sākuši KPR	57 (19,7)	8	14	2	2	4	7,0	
Klātesošie nav sākuši KPR	232 (80,3)	32	13,8	3	21	8	3,4	

1. tabulas turpinājums

1	2	3	4	5	6	7	8	9
NMP brigādes profils								
Reanimācijas brigāde	105 (23,3)	27	25,7	1	15	11	10,5	0,084
Kardioloģiskā brigāde	47 (10,4)	11	23,4	1	5	5	10,6	
Kardioloģiskā + papildu brigāde	16 (3,5)	5	31,3	1	2	2	12,5	
Intensīvās terapijas brigāde	73 (16,2)	10	13,7	1	4	5	6,8	
Intensīvās terapijas + papildu brigāde	30 (6,7)	7	23,3	—	5	2	6,7	
Ārstu brigāde	42 (9,3)	7	16,7	1	3	3	7,1	
Ārstu + papildu brigāde	85 (18,8)	28	32,9	—	14	14	16,5	
Ārstu palīga brigāde	33 (7,3)	3	9,1	3	0	0	0	
Ārstu palīga + papildu brigāde	20 (4,4)	4	20,0	—	1	3	15	
Laiks līdz KPR uzsākšanai, min								
0-3	197	70	35,5	4	28	38	19,3	< 0,001
4-6	57	13	22,8	1	7	5	8,8	
7-9	29	6	20,7	—	6	0	0	
10-12	66	5	7,6	—	4	1	1,5	
> 12	42	2	4,8	—	2	0	0	
Laiks līdz 1. defibrilācijai, min								
0-3	54	34	63,0	3	7	24	44,4	0,001
4-6	18	9	50,0	1	3	5	27,8	
7-9	18	7	38,9	—	6	1	5,6	
10-12	24	2	8,3	—	0	2	8,3	
> 12	9	0	0	—	0	0	0	

Viena NMP brigāde sniegusi palīdzību 298 (66%) pacientiem. Divas brigādes sniegušas palīdzību 153 pacientiem (34%). Rīgā pie pacienta kā pirmā biežāk tikusi nosūtīta ārsta reanimatologa vadītā brigāde (reanimācijas brigāde) – 28,6% gadījumos, bet ārpus Rīgas – ārstu palīga vadītā brigāde (40,8%).

Papildu reanimācijas brigāde izsaukta 142 gadījumos, 7 gadījumos – ārsta kardiologa vadītā brigāde (kardioloģiskā brigāde), 4 gadījumos – neatliekamās medicīnas ārsta vadītā (intensīvās terapijas) brigāde.

Kopumā reanimācijas brigāde palīdzību sniegusi 245 pacientiem, kardioloģiskā brigāde – 70, intensīvās terapijas brigāde – 107, ārstu brigāde – 128, ārstu palīgu brigāde – 54 pacientiem.

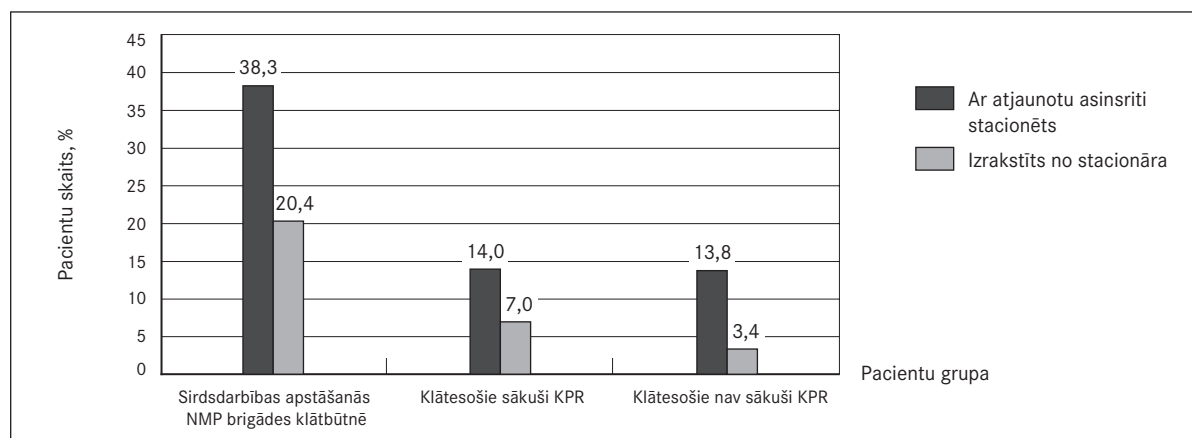
Vislabākie rezultāti sasniegti, ja palīdzību sniegusi ārstu brigāde kopā ar reanimācijas brigādi (asinsrite atjaunota 32,9% pacientu un no stacionāriem izrakstīti 16,5%), bet vissliktākie rezultāti fiksēti, ja palīdzību sniegusi ārstu palīgu brigāde – asinsrite atjaunota 9,1% pacientu, bet no stacionāra nav izrakstīts neviens (p = 0,084) (sk. 2. att.).

Vidējais laiks no NMP izsaukšanas līdz brigādes ierašanās brīdim pie pacienta Rīgā ir 8,9 minūtes (minimums – 0 min, maksimums – 32 min). Pierīgā NMP brigāde ierodas pie pacienta vidēji 11,8 minūtes (minimums – 2 min, maksimums – 34 min) pēc izsaukuma saņemšanas.

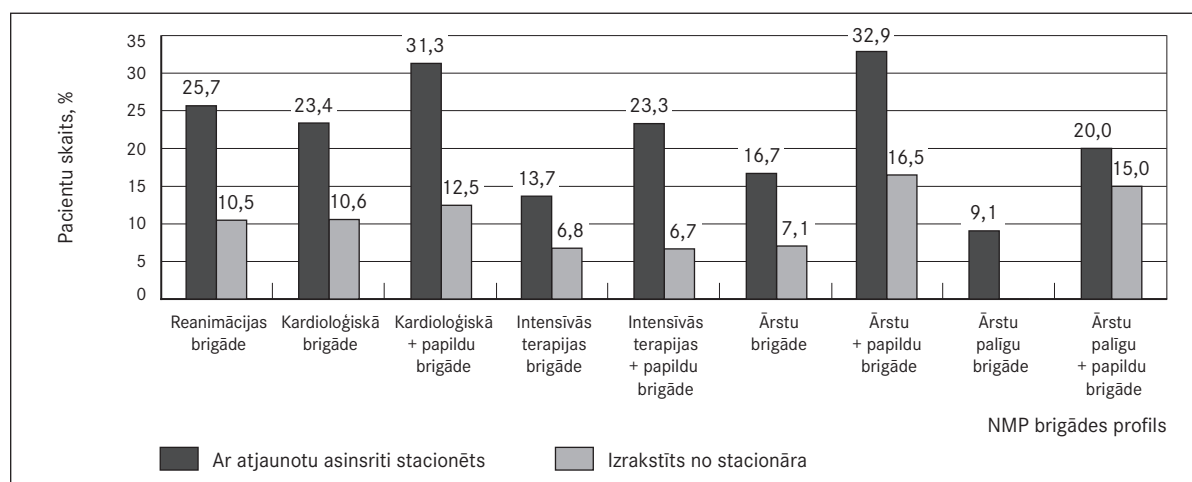
Informācija par laiku, kas pagājis no asinsrites apstāšanās līdz reanimācijas uzsākšanai, bija norādīta 391 pacienta izsaukuma kartē.

Vislabākie rezultāti tiek sasniegti, ja KPR ir uzsākta 0-3 minūšu laikā, – tad asinsrite atjaunota 35,5% (70) pacientu un no stacionāra izrakstīti 19,3% (38). Vissliktākie rezultāti bija, ja reanimācijas pasākumi sākti vēlāk nekā 12 minūšu laikā, – tad no stacionāra nav izrakstīts neviens pacients. Stacionēto pacientu grupā vidējais laiks līdz KPR uzsākšanai ir 2,01 minūte (minimums – 0 min, maksimums – 15 min). Vidējais laiks līdz KPR uzsākšanai mirušo pacientu grupā ir 5,66 minūtes (minimums – 0, maksimums – 20 min). Atšķirības starp grupām ir statistiski ticamas (p < 0,001).

1. attēls. KPR efektivitāte atkarībā no klātesošo uzsāktas KPR
Efficiency of bystander CPR and EMS witnessed cardiac arrest



2. attēls. KPR efektivitāte atkarībā no NMP brigādes profila
CPR efficiency depending on the EMS providers' qualification



KPR pasākumu ilgums variē no 1 minūtes līdz 151 minūtei. Stacionēto pacientu grupā reanimācijas vidējais ilgums ir 16,3 minūtes (minimums – 1 min, maksimums – 54 min), bet pacientu grupā, kam iestājusies bioloģiskā nāve, vidēji 32,9 minūtes (minimums – 5, maksimums 151 – min).

Analizējot KPR ilgumu dažādās vecuma grupās, dati atbilst normālam sadalījumam. Vidējais reanimācijas ilgums grupās atšķiras – vecuma grupā līdz 39 gadiem tas ir 43,1 minūte, bet vecuma grupā virs 70 gadiem – 25,1 minūte ($p < 0,001$, sk. 3. att.).

Laiks līdz pirmajai defibrilācijai bija norādīts 123 pacientu izsaukumu kartēs. Stacionēto pacientu grupā ($n = 52$) vidējais laiks līdz pirmajai defibrilācijai bija 2,75 minūtes (minimums 0 min, maksimums 12 min). Pacientiem, kam asinsriti atjaunot neizdevās (71), pirmā defibrilācija bija vidēji 7,11 minūtes (minimums – 0 min, maksimums – 17 min) pēc sirdsdarbības apstāšanās. Atšķirības starp grupām ir statistiski ticamas ($p < 0,001$).

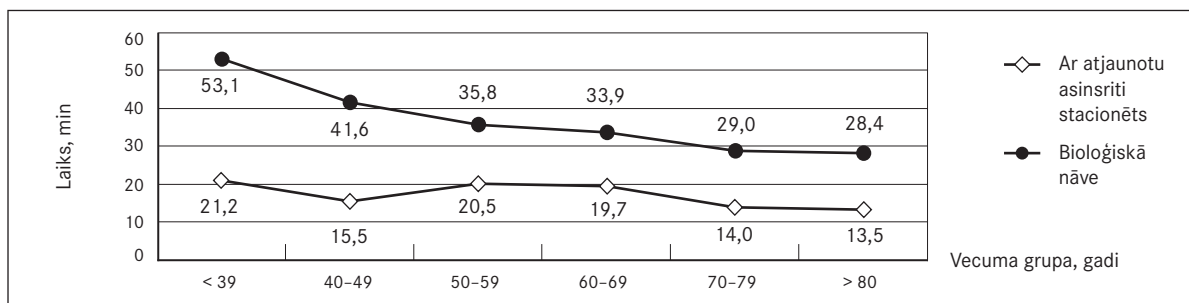
Ja defibrilācija veikta 0–3 minūšu laikā pēc sirdsdarbības apstāšanās, asinsrite atjaunota 63% (34) pacientu, no stacionāra izrakstīti 44,4% (24). Reanimācija bija mazefektīva, ja defibrilācija veikta vēlāk nekā 10 minūtes pēc sirdsdarbības apstāšanās ($p = 0,001$) (sk. 1. tab.).

Elpināšana caur sejas masku notikusi 127 (28,2%) pacientiem, 324 (71,8%) pacienti intubēti, no tiem 61 pacientam intubāciju veikusi papildu brigāde. Stacionēto pacientu grupā 37,3% KPR laikā elpināšana notikusi ar sejas masku, 50% intubēti un 12,7% intubāciju veikusi papildu brigāde. Pacientu

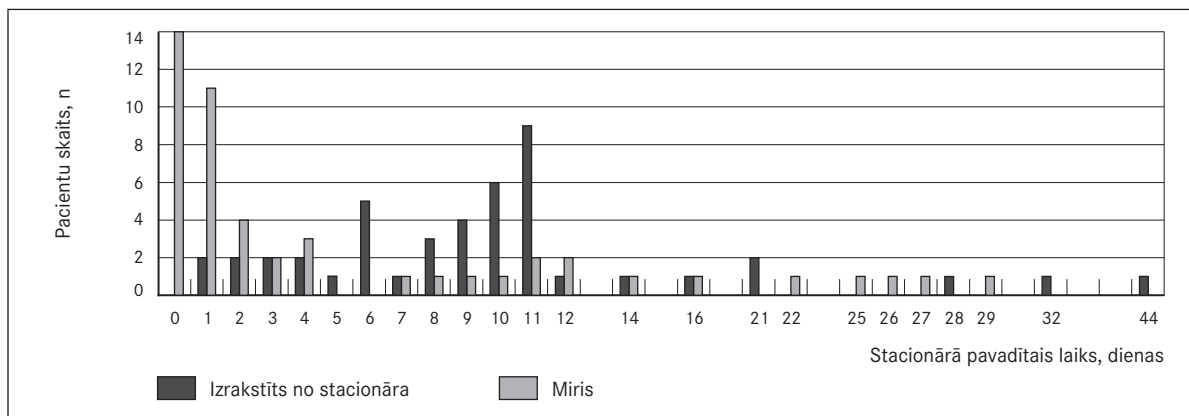
grupā, kam KPR pasākumi nebija efektīvi, 25,5% gadījumu elpināšana veikta caur sejas masku, 60,7% intubēti un 13,8% intubējusi papildu brigāde. KPR efektivitāti elpceļu nodrošinājuma veids neietekmē ($p = 0,064$).

Stacionārā pavadītais laiks pacientiem ir no 30 minūtēm līdz 44 dienām. Pirmo 24 stundu laikā pēc hospitalizācijas miruši 22 (21,6%) pacienti. Izdzīvojušo pacientu grupā stacionārā pavadītais laiks ir no vienas līdz 44 dienām, vidēji 10,42 dienas (mediāna – 10 dienas, moda – 11 dienas). Mirušo pacientu grupā stacionārā pavadītais laiks ir no 30 minūtēm līdz 29 dienām, vidēji 5,63 dienas (mediāna – 1 diena, moda – 0 dienu). Atšķirības starp grupām ir statistiski ticamas ($p = 0,001$, sk. 4. att.).

3. attēls. Vidējais KPR ilgums dažādās vecuma grupās
Duration of CPR among different age groups



4. attēls. Stacionārā pavadītais laiks pēc KPR pirmsslimnīcas etapā
Length of hospital stay after out-of-hospital cardiac arrest



Diskusija

Pacientu skaits (22,6%), kas ar atjaunotu sirdsdarbību nogādāti stacionāros, neatšķiras no literatūras datiem (20–26%) [Atwood, 2005]. No visiem pacientiem, kam notikusi sirdsdarbības apstāšanās, izdzīvojuši ir 9,98% (Eiropā pēc dažādu autoru datiem 3,6–30,7%). No pacientiem, kam, uzsākot KPR, diagnosticēta kambaru fibrilācija, izdzīvojuši ir 24,2%, kas atbilst vidējiem rezultātiem Eiropā – 6,4–38,8% [Atwood, 2005].

Pētījuma rezultāti apstiprina sirdsdarbības apstāšanās mehānisma ietekmi uz rezultātu. No pacientiem, kam pirmais reģistrētais ritms bija kambaru fibrilācija un kambaru tahikardija, izdzīvojuši 25,4%, salīdzinot ar pacientiem, kam sākotnēji konstatēta bezpulsu elektriskā aktivitāte (3,8%) un asistolija (4,6%).

Pētījuma rezultāti liecina, ka asinsrites atjaunošanas varbūtību neietekmē nedz klātesošo klātbūtne sirdsdarbības apstāšanās brīdī, nedz klātesošo uzsāktie reanimācijas pasākumi. Tas ļoti atšķiras no literatūras datiem, kur liecinieku klātbūtne sirdsdarbības apstāšanās brīdī ir atzīta par svarīgu veiksmīgas KPR faktoru, jo tieši nosaka laiku līdz KPR uzsākšanai. Izredzes izdzīvot samazinās ar katru minūti bez KPR un defibrilācijas [Deakin, 2010]. Klātesošo uzsāktie KPR pasākumi divas līdz trīs reizes palielina

izdzīvošanu pēc sirdsdarbības apstāšanās [Waalwijk, 2001]. Šīs atšķirības ar literatūras datiem norāda uz sliktajām cilvēku zināšanām un prasmēm pirmajā palīdzībā.

Latvijā nav automātisko ārējo defibrilatoru programmas, tādēļ līdz NMP atbraukšanai defibrilācija netiek veikta. Bet pēc literatūras datiem katra minūte līdz defibrilācijai par 10–12% samazina izredzes izdzīvot līdz izrakstīšanai no stacionāra [Valenzuela, 1997; Waalwijk, 2001], tāpēc šādas programmas ieviešana būtu jāaktualizē.

Vidējais laiks no palīdzības izsaukšanas brīža līdz nokļūšanai pie pacienta Rīgā ir 8,9 minūtes, Pierīgā 11,8 minūtes. Šie rādītāji pārsniedz vidējos literatūrā – 5–7 minūtes [Vadeboncoeur, 2008; Viridi, 2009].

Asinsrites apstāšanās NMP brigādes klātbūtnē notikusi 35,9% pacientu, kas ir salīdzinoši lielāka daļa, nekā minēts literatūrā (8–11%). KPR pasākumi ir efektīvāki, ja sirdsdarbības apstāšanās notikusi brigādes klātbūtnē – izdzīvojuši 20,4%, jo šajos gadījumos KPR un defibrilācija ir veikta nekavējoties.

Notiek diskusijas par ārstu nepieciešamību neatliekamajā palīdzībā, bet pētījumā iegūtie dati apliecina, ka ārstu brigāžu KPR ir efektīvāka par ārstu palīgu veiktajām KPR. Divu brigāžu (četrus cilvēkus) veiktā KPR ir efektīvāka par vienas brigādes (divu, retos gadījumos viena cilvēka) veiktajām KPR.

2010. gada vadlīnijās tiek pieminēti dažādi faktori, kas var ietekmēt KPR iznākumu, piemēram, fibrinolīze [Deakin, 2010]. Latvijā fibrinolīze pirmsslimnīcas etapā tiek veikta tikai tad, ja pacientu ar akūtu koronāru sindromu un ST segmenta elevācijām nav iespējams nogādāt perkutānas koronāras intervences (PCI) laboratorijā 90 minūšu laikā [Ērglis, 2011]. Nevienam no šajā pētījumā iekļautajiem pacientiem fibrinolīze pirmsslimnīcas etapā netika veikta.

Pētījumu dati liecina, ka terapeitiskā hipotermija ir neiroprotektīva un var uzlabot iznākumu pēc cerebrālas hipoksijas [Gunn, 2006; Froehler, 2007]. Šobrīd nav pietiekamu pierādījumu, ka prehospitali sāktā hipotermija uzlabo ārstēšanas rezultātu. Nevienam no pētījumā iekļautajiem pacientiem šī metode pirmsslimnīcas etapā netika lietota.

Secinājumi

1. Kambaru fibrilācijas un bezpulsu kambaru tahikardijas gadījumā KPR efektivitāte ir visaugstākā.
2. Pacienta dzimums KPR efektivitāti neietekmē.
3. KPR efektivitāti neietekmē sirdsdarbības apstāšanās vieta un klātesošo personu uzsāktie KPR pasākumi.
4. Ārstu brigādes veiktā KPR ir efektīvāka par ārsta palīgu brigādes veikto KPR.
5. Elpceļu nodrošinājuma veids KPR efektivitāti neietekmē.
6. KPR rezultātu ietekmē laiks līdz KPR uzsākšanai un laiks līdz pirmajai defibrilācijai.



Efficiency of Out-Of-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation

Abstract

Introduction. Sudden cardiac arrest is a leading cause of death in Europe, affecting about 700.000 individuals per year. There are no estimates of incidence and survival in Latvia.

The aim of this study was to explore patient characteristics, pre-hospital factors and survival in patients with out-of-hospital cardiac arrest.

Methods. A retrospective, quantitative study of all cardiac arrest patients (except trauma victims and terminal cancer patients) older than 18 years treated between 01.01.2010 and 31.12.2010 by the Emergency medical service (EMS) personnel in Riga. Main outcome measure was survival to hospital discharge.

Results. For the study 451 patients met the inclusion criteria. 102 (22.6%) patients were admitted to the hospital with spontaneous circulation. 45 (9.98%) patients survived until hospital discharge. Female cardiac arrest patients were older than males by an average of ten years (73 vs. 63 years). The majority of cardiac arrests occurred in a residential location (74.5%; n = 336). 36% (n = 162) of cardiac arrests were

witnessed by EMS personnel. Bystander CPR was attempted in 19.7% (n = 57) of cases. Patients who were witnessed by EMS personnel had a 16% increase in survival rate compared with those not witnessed by EMS personnel. The initial rhythm of arrest was ventricular fibrillation (VF) in 26.6% cases (n = 120), pulseless ventricular tachycardia (VT) in 1.3% (n = 6), pulseless electrical activity (PEA) in 52.8% (n = 238), or asystole in 19.3%. The highest survival rate was observed in cases of VF and pulseless VT (25.4%), while patients with asystole and PEA had the least chance of survival (4.6% and 3.8%). CPR within 3 min of collapse produces survival rates 19.3%.

Conclusions. Gender, location and bystander CPR did not affect the outcome of CPR. The factors influencing the outcome of CPR were EMS personnel witnessed cardiac arrest, VT/VF as the initial rhythm of arrest, time to CPR and early defibrillation.

Keywords: cardiac arrest, resuscitation.

Literatūra

1. Abella B. S., Alvarado J. P., Myklebust H., et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest // *J Am Med Assoc*, 2005; 293(3): 305–310.
2. Atwood C., Eisenberg M. S., Herlitz J., Rea T. D. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe // *Resuscitation*, 2005; 67: 75–80.
3. Chugh S. S., Jui J., Gunson K., et al. Current burden of sudden cardiac death: Multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community // *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1268–1275.
4. Deakin C., Kosterg R. W., Wyllie J., Böttiger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 1. Executive summary // *Resuscitation*, 2010; 81: 1219–1276.
5. Ērglis A., Kalvelis A., Latkovskis G. u. c. Akūta koronāra sindroma (AKS) diagnostikas, loģistikas un ārstēšanas vadlīnijas. – Latvijas Invazīvās Kardioloģijas attīstības biedrība, 2011. – 34.–36. lpp.
6. Froehler M., Geocadin R. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care // *J Neurol Sci*, 2007; 261: 118–126.
7. Gunn A., Thoresen M. Hypothermic neuroprotection // *NeuroRx*, 2006; 3: 154–169.
8. Holmberg M., Holmberg S., Herlitz J., Gardelov B. Survival after cardiac arrest outside hospital in Sweden. Swedish Cardiac Arrest Registry // *Resuscitation*, 1998; 36: 29–36.
9. Holmberg M., Holmberg S., Herlitz J. Factors modifying the effect of bystander cardiopulmonary resuscitation on survival in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden // *Eur Heart J*, 2001; 22: 511–519.
10. Jacobs I., Nadkarni V., Bahr J., et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa) // *Circulation*, 2004; 110(21): 3385–3397.
11. Sans S., Kesteloot H., Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe // *Eur Heart J*, 1997; 18: 1231–1248.
12. Sasson C., Rogers A. M., Dahl J., Kellermann A. L. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2010; 3: 63–81.
13. SOS-KANTO Study Group. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study // *Lancet*, 2007; 369: 920–926.
14. Vadeboncoeur T. F., Richman P. B., Darkoh M., et al. Bystander cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest in the Hispanic vs the non-Hispanic populations // *American Journal of Emergency Medicine*, 2008; 26: 655–660.
15. Valenzuela T. D., Roe D. J., Cretin S., et al. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model // *Circulation*, 1997; 96: 3308–3313.
16. Viridi G., Watson L., Donohoe R. Cardiac Arrest Annual Report: 2008/09 Clinical Audit and Research Unit, London Ambulance Service 2009 // http://www.londonambulance.nhs.uk/about_us/publications.aspx (sk. 26.02.2011.).
17. Waalewijn R. A., de Vos R., Tijssen J. G., Koster R. W. Survival models for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation from the perspectives of the bystander, the first responder, and the paramedic // *Resuscitation*, 2001; 51: 113–122.

Darba ņēmēju informētība par individuāliem darba aizsardzības līdzekļiem un to lietošana darba vietā

*Mārīte Ārija Baķe, Ieva Zveginceva, Ivars Vanadziņš,
Žanna Martinsons*

*Rīgas Stradiņa universitāte,
aģentūra "Darba drošības un vides veselības institūts"*

Kopsavilkums

Cilvēks dzīves lielāko daļu pavada darba vietā, tādēļ ir ļoti svarīgi, lai darba vide būtu droša un veselībai nekaitīga. Latvijas Brīvo arodbiedrību savienības konferencē tika secināts, ka nodarbinātie neapzinās individuālo aizsardzības līdzekļu lietošanas nepieciešamību un aizsargmehānismu patvaļīgas noņemšanas bīstamību. Eiropas Darba drošības un veselības aģentūras pētījumā par darba drošību un veselību 27 Eiropas Savienības (ES) dalībvalstīs tika konstatēts, ka tikai 52% iedzīvotāju uzskata, ka ir ļoti labi vai diezgan labi informēti par drošības un veselības riskiem darba vietā.

Pētījuma mērķis ir salīdzināt, kā ir izmainījusies darba ņēmēju informētība par individuāliem darba aizsardzības līdzekļiem (IAL), to lietošanu, un novērtēt galvenos nosacījumus, kas ietekmē IAL lietošanas uzlabojumu.

Darbā izmantotas divas Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Darba drošības un vides veselības institūta (DDVVI) aptauju datu bāzes. Pētījumā izmantoti dati par 5025 respondentiem. Pētījums rāda, ka vidēji 46% aptaujāto nodarbināto strādājoši ir nepieciešams lietot IAL. Izteikti vairāk vīriešu (aptuveni 66%) nekā sievietes uzskata, ka darba laikā ir jālieto IAL. Jaunāki respondenti mazāk nekā vecāka gada gājuma nodarbinātie uzskata, ka darba laikā vajag lietot IAL. Nodarbinātie, kas saņēma kvalitatīvu instruktāžu par IAL lietošanu darba vietā, 2010. gadā nepieciešamos IAL lietoja par 5,1% vairāk nekā 2006. gadā. Darba devēja sniegtā informācija par darba drošības jautājumiem, drošām darba metodēm, par riska faktoriem un to ietekmi uz veselību ir nozīmīgākie IAL lietošanas palielināšanas nosacījumi. Galvenais IAL nelietošanas iemesls ir tā neērtums strādājot.

Atslēgvārdi: individuālie aizsardzības līdzekļi (IAL), IAL lietošanas instruktāža, darba vides riski, informētība par bīstamību un veselības risku.

Ievads

Cilvēks aizvien vairāk laika pavada savā darba vietā, tādēļ ir ļoti svarīgi, lai darba vide būtu droša un veselībai nekaitīga. Pasliktinoties darba vides apstākļiem, pasliktinās arī darbinieku veselība, ir iespēja rasties arodslimībām un ievērojami palielinās nelaimes gadījumu skaits darbā. Nepieciešamību pēc IAL lietošanas darba vidē atspoguļo Eiropas Kopienas Statistikas biroja (EUROSTAT) dati, kur ir minēts, ka ES katru gadu 5720 cilvēki mirst darba negadījumu dēļ. Turklāt Starptautiskā darba organizācija ziņo, ka vēl 159 500 darbinieku ES katru gadu mirst arodslimību dēļ. Ņemot vērā abus skaitļus, ir aprēķināts,

ka ik trijās ar pusi minūtēs ES kāds mirst ar darbu saistītu iemeslu dēļ. Ik četrās ar pusi sekundēs kāds cilvēks ES cieš nelaimes gadījumā, un viņam nākas kavēt darbu vismaz trīs darba dienas [Eiropas Darba drošības un veselības aizsardzības aģentūra, 2011].

Bieži darba vidē veselības draudi rodas kā sekas darba ņēmēja veiktajām darbībām, neievērojot darba aizsardzības noteikumus, piemēram: strādājot ar mehāniskām mašīnām un neievērojot drošības noteikumus, var sagriezties, sasities, nokrist un citādi savainot sevi; darbojoties ar ķīmiskas izcelsmes vielām, var saindēties ar pulveriem, dūmiem, gāzēm, dažādiem iztvaikojumiem. Lai izvairītos no šādiem vai citiem veselības draudiem, darba devējiem visiem saviem darbiniekiem ir jānodrošina individuālie aizsardzības līdzekļi (IAL), kas garantētu drošību, veicot dažādus darba pienākumus. Savukārt Darba aizsardzības likumā (20.06.2001.) ir minēti darba ņēmēju pienākumi saistībā ar viņu drošību darba vietā. Likumā ir norādīts, ka nodarbinātajam ir jālieto kolektīvie aizsardzības līdzekļi, kā arī viņa rīcībā nodotie IAL saskaņā ar normatīvajos aktos noteikto dokumentāciju (ražotāja instrukcijām, ķīmisko vielu un ķīmisko produktu drošības datu lapām u. c.). Darba devēju pienākums ir arī informēt nodarbinātos par darba vides riska faktoriem, kas ietekmē viņu veselību, kā arī par tiem riska faktoriem, pret kuriem viņus aizsargā izsniegtais aizsardzības līdzeklis. To nosaka Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumi Nr. 372 "Darba aizsardzības prasības, lietojot individuālos aizsardzības līdzekļus".

Pētījumi pierāda, ka darba ņēmēji nepietiekami izmanto IAL, lai sevi pasargātu no nevēlamām veselībai bīstamām sekām. 2010. gada 28. aprīlī Valsts Darba inspekcijas organizētajā Latvijas Brīvo arodbiedrību savienības konferencē par aktualitātēm darba aizsardzības jomā ziņojumā "Tematiskās pārbaudes kokapstrādes nozarē 2010. gadā" secināts, ka 94% nodarbināto tiek izsniegti individuālie aizsardzības līdzekļi, bet tie bieži netiek lietoti. Tika secināts, ka nodarbinātie neapzinās individuālo aizsardzības līdzekļu lietošanas nepieciešamību un aizsargmehānismu patvaļīgas noņemšanas bīstamību [LABS, 2010].

Lielākā daļa pētījumu pierāda, ka nodarbinātie ir informēti par IAL, par to nozīmi visās darba vietās, tomēr viņi nelabprāt tos izmanto, lai sevi pasargātu no veselībai bīstamiem riskiem darba laikā. Tas apstiprināts arī pētījumā Dienvidfloridā, kur 82% darba ņēmēju uzskatīja, ka, lietojot IAL, var sevi pasargāt no nelaimes gadījumiem darbā, taču gandrīz 60% nodarbināto šos IAL lietoja nelabprāt [Farooqui et al., 2009].

Darba mērķis

Salīdzināt, kā ir mainījusies darba ņēmēju informētība par individuāliem darba aizsardzības līdzekļiem, to lietošanu, un novērtēt galvenos nosacījumus, kuri ietekmē IAL lietošanas uzlabojumu, izmantojot DDVVI veikto aptauju datu bāzes.

Materiāls un metodes

Pētījumā izmantotas divas RSU DDVVI pētījumu datu bāzes: "Darba apstākļi un riski Latvijā 2006. gadā" un "Darba apstākļi un riski Latvijā 2010. gadā". Šie pētījumi tika veikti Eiropas Savienības struktūrfondu nacionālās programmas "Darba tirgus pētījumi" projekta ietvaros, un tie atspoguļo darba drošības situāciju Latvijā. Aptaujas sadarbībā ar LR Labklājības ministriju veica pārstāvji no pētījumu aģentūras "TNS Latvia". Datu ieguve notika laika periodā no 2006. gada aprīļa līdz jūlijam un no 2010. gada janvāra līdz martam.

Strādājošo salīdzināmās grupas abos pētījumos ir veidotas pēc vienota uzņēmuma darbības sektora (nozares) un uzņēmuma darbības reģiona principa, ietverot ekonomiskās darbības veidu (pēc Starptautiskās standartizētās klasifikācijas). Nodarbināto aptaujas veids – tiešās datorizētās intervijas respondentu dzīvesvietās (*Computer Assisted Personal Interviews - CAPI*), pētījuma metode – specializētā nodarbināto iedzīvotāju aptauja (*Ad hoc*). Pētījuma izlase tika veidota, izmantojot kombinētu izlases veidošanas metodi – kvotu – un stratificētās nejaušās atlasēšanas metodi. Izlases veidošanā izmantota vairākpakāpju izlases metode. Vispirms tika noteiktas kvotas uzņēmuma (iestādes), kurā strādā respondents, darbības nozarei (katrā nozarē veicot ne mazāk kā 50 interviju). Kvotu izmantošanu noteica nepieciešamība veikt

rezultātu analīzi sīkākās apakšgrupās, tādējādi katrā no tām bija plānots veikt ne mazāk kā 50 interviju. Pētījuma izlase aptver visas tautsaimniecības nozares. Aptauja notika visos Latvijas reģionos, ņemot vērā Valsts darba inspekcijas reģionālo dalījumu. Respondentu dzīvesvietās tika aptaujāti ģimenes jaunākie vīrieši un jaunākās sievietes vecumā no 18 līdz 74 gadiem, kuri strādā algotu darbu pie darba devēja, par kuru saņem darba algu naudā. Aptauja bija anonīma un ilga aptuveni 30 minūšu.

2006. gada pētījumā tika aptaujāts 2520 darba ņēmēju. 2010. gada pētījumā – 2505 darba ņēmēji. Pavisam tika aptaujāti 5025 respondenti.

Pamata intervijās abu gadu aptaujām darba ņēmējiem bija 66 jautājumi ar dažādiem iespējamiem atbilžu variantiem. Intervijas daļā tika iekļauti šādi jautājumi – apmierinātība ar savu pašreizējo darbu, darba apstākļiem un vidi, jautājumi par darba aizsardzību uzņēmumā (vai tiek veikta apmācība un instruktāža, vai tiek lietoti individuālie aizsardzības līdzekļi, utt.), informētība par kaitīgiem darba vides riska faktoriem un darba pienākumu veikšanu un darba attiecībām. Pamata intervijas daļā tika iekļauti jautājumi arī par nelaimes gadījumiem darba vietās, par obligātajām veselības pārbaudēm un par Valsts darba inspekcijas un arodbiedrību darbību.

Aptaujas beigās bija 6 jautājumi par aptaujāto personu (vecums, dzimums, tautība, izglītība, ieņemamais amats pamata darba vietā utt.) un 12 jautājumi par respondenta pašreizējo darba vietu (darba lokalizācija, darba stāžs, darbinieku skaits, darba alga utt.).

Pētījumā tika izmantoti 7 jautājumi un atbilžu varianti no pamata intervijas daļas, kas saistīti ar novērtējamo mērķi.

1. Vai pēdējā gada laikā respondents savā darba vietā tika informēts par darba drošības jautājumiem?
2. Vai pagājušā gada laikā respondenta darba devējs nodrošināja darbinieku instruktāžu un speciālu apmācību (piemēram, par riska faktoru bīstamību, ietekmi uz veselību)?
3. Vai strādājot respondentam ir nepieciešams lietot IAL?
4. Vai darba devējs nodrošina visus darbam nepieciešamos IAL?
5. Vai strādājot respondents lieto IAL, kurus ir nodrošinājis darba devējs?
6. Kāds ir iemesls, kādēļ respondents nelieto individuālās aizsardzības līdzekļus?
7. Vai respondents darba laikā tiek pakļauts kādam no 8 darba vides riska faktoriem (vibrācijai, troksnim, putekļiem, ķīmiskām vielām, smagu priekšmetu nešanai, pārvietošanai, darbam augstumā (vairāk nekā 1,5 m augstumā), darbam ar aprīkojumu (piemēram, slīpmašīnu, frēzi), darbam ar bīstamām iekārtām)?

Darbā tika izmantoti jautājumi par respondentu dzimumu, vecumu, izglītības līmeni, nodarbošanos, nodarbināto skaitu uzņēmumā un respondentu darba stāžu.

Datu statistiskai apstrādei tika izmantota datorprogramma *SPSS for Windows 14.0*, kā arī *Microsoft Excel 2003*. Analīzē tika izmantotas šādas statistiskās apstrādes metodes: aprakstošā statistikas metode – frekvenču aprēķināšana, salīdzinošās statistikas metodes – šķērstabulu analīze un hī kvadrāta (χ^2) tests, kā arī Manna-Vitnija tests. Rezultātu statistiskā ticamība novērtēta, nosakot savstarpējās sakarības būtiskumu, kas ir pieņemts kā $p < 0,05$.

Rezultāti

Visu 5025 respondentu vidū dominēja darba ņēmēji ar 1–5 gadu (35%), kā arī ar 10 un vairāk gadu (28%) darba stāžu pamata darba vietā.

Abu gadu pētījumos vairāk piedalījās sievietes nekā vīrieši. 2006. gada aptaujā piedalījās 46,5% (n = 1172) vīriešu un 53,5% (n = 1348) sieviešu, bet 2010. gada aptaujā piedalījās 44,8% (n = 1121) vīriešu un 55,2% (n = 1384) sieviešu.

Visvairāk aptaujāto (26,8%) bija vecumā no 45 līdz 54 gadiem, bet vismazāk (9,50%) – vecumā no 18 līdz 24 gadiem. 2010. gada pētījumā par 2,1% palielinājās respondentu īpatsvars vecumā no 45 līdz 54 gadiem un par 2,7% samazinājās respondentu skaits vecuma posmā no 18 līdz 24 gadiem. Relatīvi nemainīgu sadalījumu abu gadu pētījumos sastādīja respondenti vecumposmā no 25 līdz 34 gadiem (20,5%), no 35 līdz 44 gadiem (25,1%) un respondenti vecumposmā no 55 līdz 74 gadiem (18,1%).

IAL lietošanas raksturojums. Pētījums parādīja, ka 46% no visiem respondentiem atzina, ka viņiem ir nepieciešams darba laikā lietot IAL (2006. gada pētījumā – 1167, bet 2010. gadā – 1153 respondenti).

No 2006. gada respondentiem, kuri atzina, ka viņiem ir nepieciešams darba laikā lietot IAL, tos vienmēr lieto 79,1% (n = 923), bet tikai dažreiz lieto 17,7% (n = 206) nodarbināto, turpretī 2010. gadā vienmēr IAL lieto jau 82,7% (n = 953) un dažreiz tos lieto 16% (n = 186) aptaujāto. 2006. gada pētījumā no visiem 1167 respondentiem, kuriem darba laikā ir nepieciešams lietot IAL, 3,3% jeb 38 nodarbināto atzina, ka nelieto nekādus aizsarglīdzekļus. Savukārt 2010. gada pētījumā no 1153 respondentiem nekādus IAL nelieto 1,3% jeb 15 nodarbināto. Pēc Manna-Vitnija testa nodarbinātajiem, kam ir nepieciešams lietot IAL, ir vērojamas statistiski ticamas atšķirības to lietošanas biežumā 2010. gadā, salīdzinot ar 2006. gadu (p = 0,016) (sk. 1. att.).

2010. gadā ir palielinājies to respondentu skaits, kas IAL lieto regulāri (82,7%), bet samazinājies to nodarbināto skaits, kas IAL lieto dažreiz (16%) vai nelieto nemaz (1,3%). Veicot χ^2 testu, tika noskaidrots, ka IAL lietošanai starp abiem gadiem ir statistiski ticama atšķirība ($\chi^2 = 13,600$; df = 3; p = 0,003).

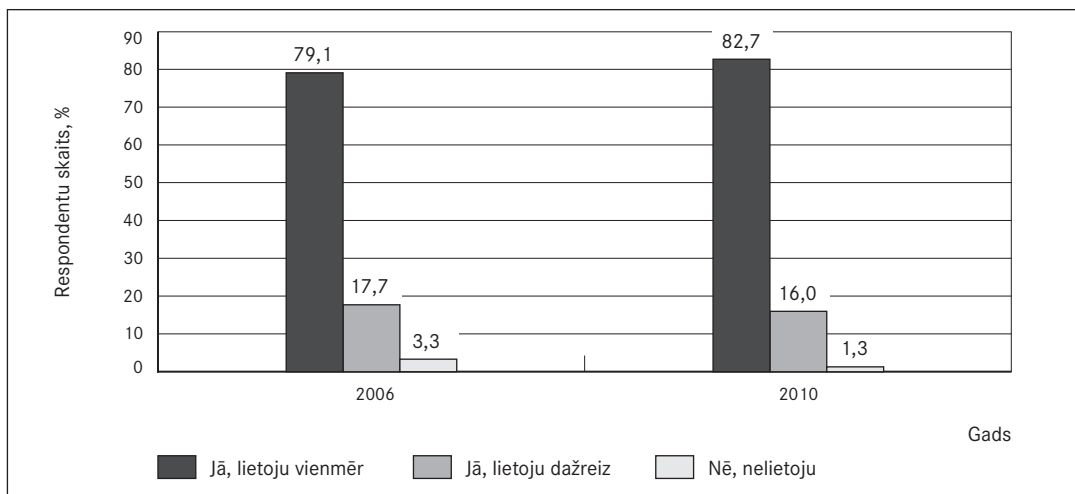
Statistiski ticamas atšķirības novērotas IAL lietošanas nepieciešamībā abu dzimumu respondentiem (2006. gada pētījumā $\chi^2 = 265,933$, df = 2, p = 0,001; 2010. gada pētījumā $\chi^2 = 287,607$, df = 2, p = 0,001) (sk. 2. att.). Nepieciešamība lietot IAL vīriešiem ir daudz izteiktāka nekā sievietēm: 2006. gadā 63,5% vīriešu un tikai 36,5% sieviešu pastāvīgi bija nepieciešams lietot IAL un 2010. gadā atbilstoši 62% un 38%. Salīdzinot ar 2006. gadu, 2010. gadā nepieciešamība lietot IAL sievietēm ir palielinājusies, bet vīriešiem pamazinājusies par 1,5%.

Savukārt, salīdzinot IAL lietošanu starp dzimumiem, ja darba devējs ir nodrošinājis darbinieku ar austiņām aizsargķiveri, cimdiem, respiratoru u. c., sievietes ir apzinīgākas IAL lietošanā (2006. gadā par 0,3%, 2010. gadā par 0,8%).

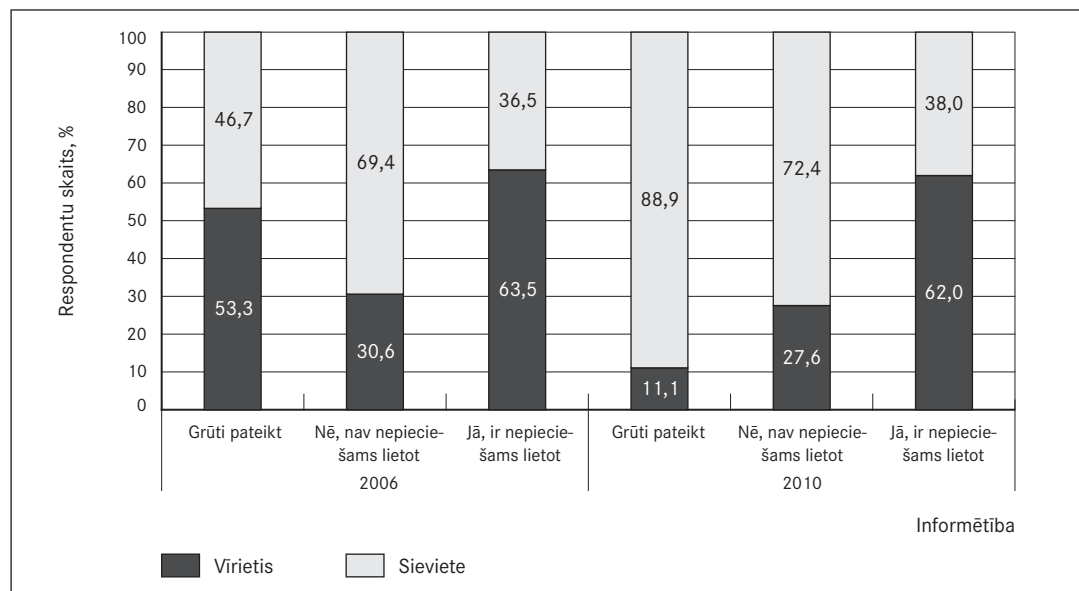
IAL lietošanas izvērtējums saistībā ar darba devēja nodrošināto instruktāžu. 2010. gadā IAL lietošanai ir novērojama statistiski ticama atšķirība ar darba devēja nodrošināto instruktāžu ($\chi^2 = 12,018$, df = 2, p = 0,002), savukārt 2006. gadā starp šiem lielumiem nav novērojamas statistiski ticamas atšķirības ($\chi^2 = 2,976$, df = 2, p = 0,225; sk. 3. att.). Kvalitatīva instruktāža par darba drošību un veselības aizsardzību darba vietā būtiski (par 5,1%) ir palielinājusi atbilstošu IAL lietošanu.

2006. gadā darba devēja sniegto instruktāžu saņēma 72,8% (n = 849), bet 2010. gadā – 77,5% (n = 894) nodarbināto. 2010. gadā no 894 nodarbinātajiem, kuri saņēma darba devēja instruktāžu, 84,7% (n = 757) IAL lieto vienmēr, 14,3% (n = 128) lieto dažreiz un 1% (n = 9) nepieciešamos IAL nelieto nemaz. 2006. gadā no 849 nodarbinātajiem, kuri saņēma darba devēja instruktāžu, 79,6% (n = 676) IAL lieto vienmēr, 17,7% (n = 150) lieto dažreiz un 2,7% (n = 23) nelieto nemaz. 2010. gada pētījumā tie nodarbinātie, kuri nesaņēma instruktāžu, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma, vairāk IAL lietoja dažreiz (22%) vai nelietoja vispār (2,3%).

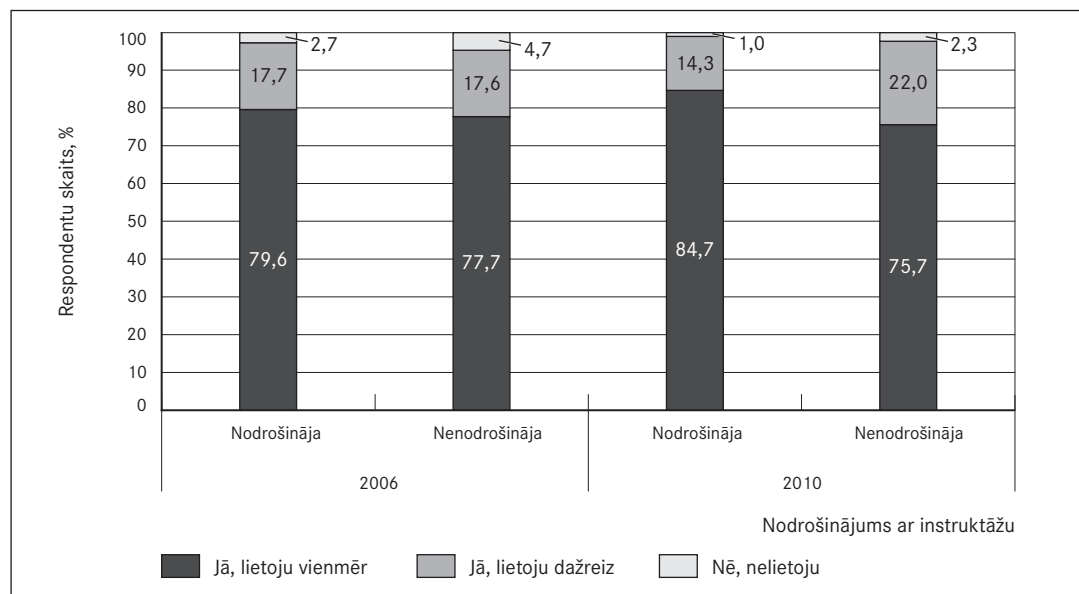
1. attēls. Nodarbinātie, kuriem ir nepieciešams lietot IAL, sadalījumā, vai IAL tiek lietots, %
 Surveyed employees' need to wear PPE while they are working in connection with real use, in %



2. attēls. IAL lietošanas nepieciešamības sadalījums atkarībā no respondentu dzimuma, %
 Surveyed employees according to gender need to wear PPE while they are working in connection with real use, in %



3. attēls. Darba devēja nodrošinātās instruktāžas saistībā ar IAL lietošanu, %
 The connection of use PPE of employees with instruction on safety measures in workplace, in %



IAL lietošana saistībā ar informācijas saņemšanu darba vietā par darba vides riska faktoriem. 2010. gadā informācijas saņemšanai par darba vides riska faktoriem darba vietā ir statistiski ticama atšķirība ar IAL lietošanu ($\chi^2 = 12,802$, $df = 4$, $p = 0,012$), savukārt 2006. gadā starp šiem lielumiem nav novērojamas statistiski ticamas atšķirības ($\chi^2 = 7,592$, $df = 4$, $p = 0,108$, sk. 4. att.).

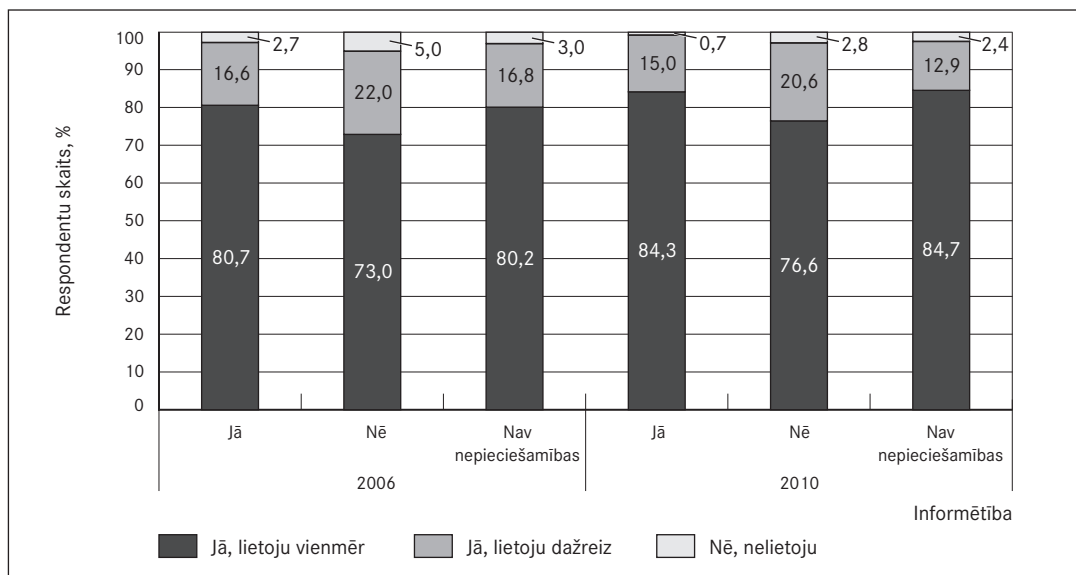
2010. gada pētījumā no 820 (71,1%) respondentiem, kuri atbildēja, ka ir saņēmuši informāciju par darba vides riska faktoriem, 691 jeb 84,3% pastāvīgi lieto nepieciešamos IAL; 123 jeb 15% tos lieto dažreiz un tikai 6 jeb 0,7% respondentu darbam nepieciešamos IAL nelieto vispār. IAL lietotāju skaits, salīdzinot ar 2006. gadu, 2010. gadā ir palielinājies arī tiem respondentiem, kuri nav saņēmuši nepieciešamo

informāciju (2010. gadā IAL vienmēr lieto 76,60%, 2006. gadā – 73%; 2010. gadā IAL dažreiz lieto 20,6%, 2006. gadā – 22%; 2010. gadā IAL nelieto vispār 2,8% respondentu, 2006. gadā – 5%). 2006. gadā 11,2% (n = 131) un 2010. gadā 7,4% (n = 85) respondentu uzskata, ka viņiem informācija nav nepieciešama.

IAL lietošana saistībā ar informācijas saņemšanu darba vietā par darba vides riska faktoru ietekmi uz veselību. Statistiski ticama atšķirība starp IAL lietošanu un informācijas saņemšanu par darba vides riska faktoru ietekmi uz veselību ir vērojama gan 2006. gadā ($\chi^2 = 11,862$, $df = 4$, $p = 0,018$), gan 2010. gadā ($\chi^2 = 31,442$, $df = 4$, $p < 0,0001$; sk. 5. att.).

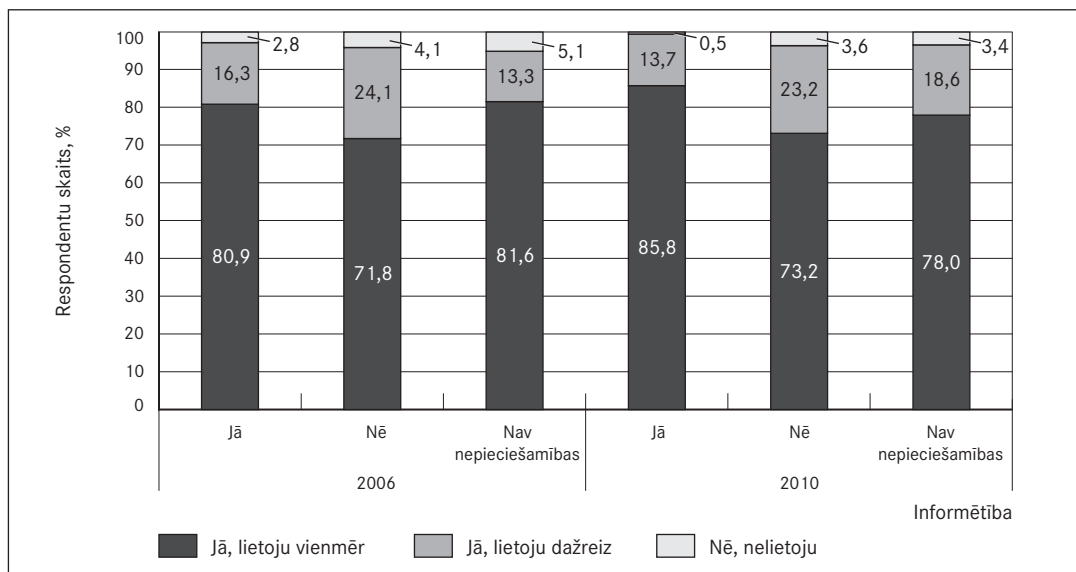
4. attēls. IAL lietošana darba vietā saistībā ar respondenta informētību pēdējā gada laikā par darba vides riska faktoriem, %

The connection of use PPE of employees with received information on risk factors in workplace, in %



5. attēls. IAL lietošana darba vietā saistībā ar respondenta informētību par vides riska faktoru ietekmi uz veselību, %

The use of PPE in workplace in connection with received information on impact of risk factors on health, in %

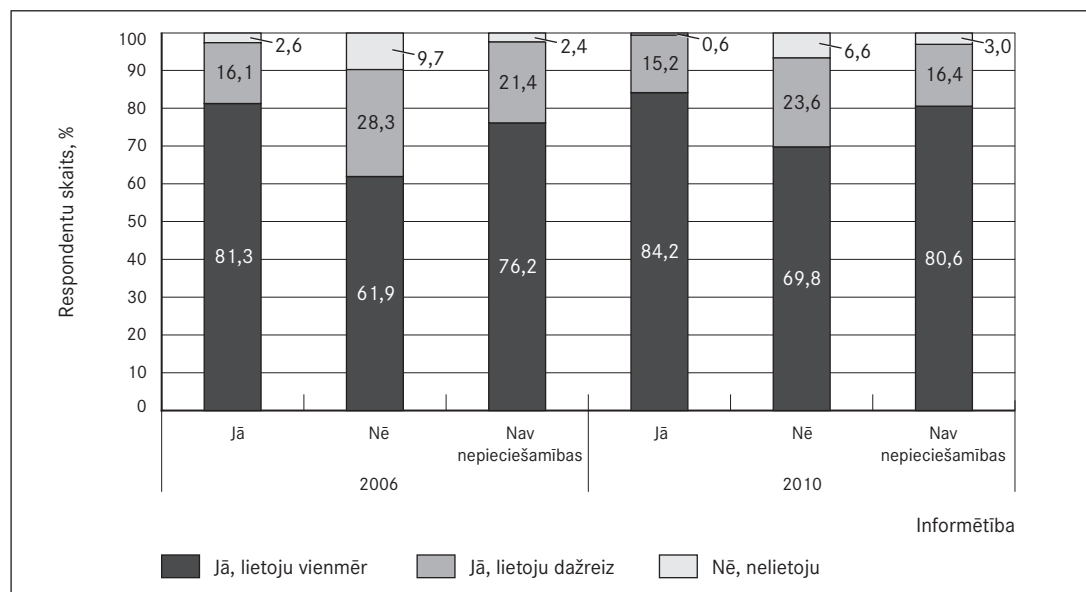


2006. gadā 824 (70,6%) respondenti un 2010. gadā 844 (73,2%) respondenti bija saņēmuši informāciju par vides riska faktoru ietekmi uz veselību, no kuriem 2006. gadā IAL pastāvīgi lietoja 80,9% (n = 667), bet 2010. gadā - 85,8% (n = 724). 2006. gadā IAL vispār nelietoja 2,8% (n = 23), bet 2010. gadā jau tikai 0,5% (n = 4) no informētajām personām. 2006. gadā 245 (21%) un 2010. gadā 250 (21,7%) respondentu nebija saņēmuši nepieciešamo informāciju, no tiem 2006. gadā IAL vienmēr lieto 71,8% (n = 176) un 2010. gadā - 73,2% (n = 183) respondentu, savukārt 2006. gadā 4,1% (n = 10) un 2010. gadā 3,6% (n = 9) respondentu savā darba vietā vispār nelieto IAL. 2006. gadā 8,4% (n = 98) un 2010. gadā 5,1% (n = 59) no visiem aptaujātajiem respondentiem uzskata, ka viņiem informācija nav nepieciešama.

IAL lietošana saistībā ar informācijas saņemšanu darba vietā par nepieciešamajiem IAL. Rezultāti rāda, ka IAL lietošanai saistībā ar informācijas saņemšanu par nepieciešamajiem IAL darba vietā ir statistiski ticama atšķirība abos gados - 2006. gadā ($\chi^2 = 30,360$, $df = 4$, $p < 0,0001$) un 2010. gadā ($\chi^2 = 34,566$, $df = 4$, $p < 0,0001$, sk. 6. att.).

6. attēls. IAL lietošana darba vietā saistībā ar saņemto informāciju pēdējā gada laikā par nepieciešamo IAL lietošanu, %

The use of PPE in workplace in connection with received information on necessity of using PPE, in %

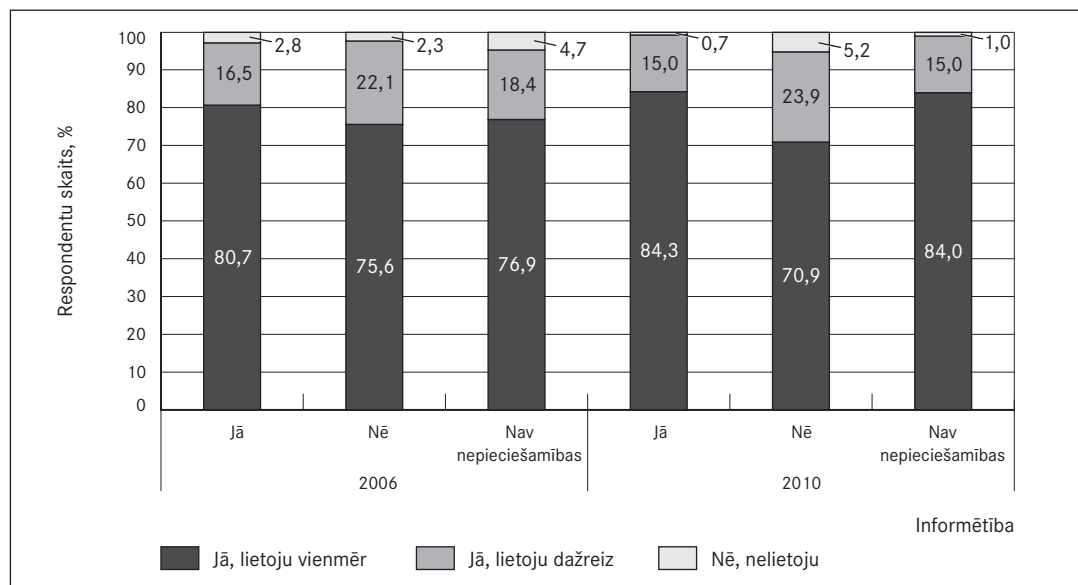


2006. gadā 970 (83,1%) respondenti un 2010. gadā 980 (85%) respondenti bija saņēmuši informāciju par darbam nepieciešamajiem IAL, no kuriem 2006. gadā IAL regulāri lietoja 81,3% (n = 789), bet 2010. gadā mazliet vairāk - 84,2% (n = 825) aptaujāto. Lai arī respondenti ir saņēmuši informāciju, 2006. gadā 2,6% (n = 25) un 2010. gadā 0,6% (n = 6) aptaujāto IAL darba vietā nelietoja. 2006. gadā 9,7% (n = 113) un 2010. gadā 9,2% (n = 106) respondentu atzina, ka nav saņēmuši nepieciešamo informāciju, no šiem aptaujātajiem 2006. gadā IAL tomēr vienmēr lieto 61,9% (n = 70) un 2010. gadā - 69,8% (n = 74) respondentu; nekad nelieto 2006. gadā 9,7% (n = 11) un 2010. gadā - 6,6% (n = 7) respondentu. 2006. gadā 7,2% (n = 84) un 2010. gadā 5,8% (n = 67) respondentu uzskatīja, ka viņiem šāda informācija nav nepieciešama.

IAL lietošana saistībā ar informācijas saņemšanu par drošām darba metodēm darba vietā. Apskatot IAL lietošanu saistībā ar saņemto informāciju par drošām darba metodēm, statistiski ticama atšķirība ir novērojama tikai 2010. gada pētījumā ($\chi^2 = 26,452$, $df = 4$, $p < 0,0001$), toties 2006. gada pētījumā statistiski ticama atšķirība nav novērojama ($\chi^2 = 5,566$, $df = 4$, $p = 0,234$, sk. 7. att.).

7. attēls. IAL lietošana darba vietā saistībā ar respondenta informētību pēdējā gada laikā par drošām darba metodēm, %

The use of PPE in workplace in connection with received information on safe working methods during last year, in %



2006. gadā 715 (61,3%) respondenti un 2010. gadā 725 (62,9%) respondenti bija saņēmuši informāciju par drošām darba metodēm, no kuriem 2006. gadā IAL regulāri lietoja 80,7% (n = 577), bet 2010. gadā 84,3% (n = 611) aptaujāto. Lai arī respondenti bija saņēmuši informāciju, 2006. gadā 2,8% (n = 20) un 2010. gadā 0,7% (n = 5) aptaujāto IAL darba vietā nelietoja. 2006. gadā 11,2% (n = 131) un 2010. gadā 11,6% (n = 134) respondentu atzina, ka nav saņēmuši nepieciešamo informāciju, tomēr no šiem aptaujātajiem 2006. gadā IAL vienmēr lietoja 75,6% (n = 99) un 2010. gadā – 70,9% (n = 95); nekad nelietoja 2006. gadā 2,3% (n = 3) un 2010. gadā – 5,2% (n = 7) respondenti. 2006. gadā 27,5% (n = 321) un 2010. gadā 25,5% (n = 294) respondentu uzskatīja, ka viņiem šāda informācija nav nepieciešama.

IAL lietošanas nepieciešamība saistībā ar respondentu vecumu. Veicot χ^2 testu, tika noskaidrots, ka IAL lietošanas nepieciešamībai saistībā ar respondentu vecumu ir statistiski ticama atšķirība 2010. gada pētījumā ($\chi^2 = 9,665$, $df = 4$, $p = 0,046$), savukārt 2006. gadā statistiski ticama saistība netika novērota ($\chi^2 = 1,914$, $df = 4$, $p = 0,752$, sk. 1. tab.).

1. tabula. IAL lietošanas nepieciešamības sadalījums atkarībā no respondentu vecuma

The use of PPE in workplace in relation to the age group of respondents

Gads	Vecuma grupa, gadi	Kopskaits	Jā, ir nepieciešams lietot		Nē, nav nepieciešams lietot	
			Skaitis, n	Skaitis, %	Skaitis, n	Skaitis, %
2006	18–24	272	129	47,40	143	52,60
	25–34	501	245	48,90	256	51,10
	35–44	604	273	45,20	331	54,80
	45–54	631	304	48,20	327	51,80
	55–74	447	216	48,30	231	51,70
2010	18–24	196	94	48,00	102	52,00
	25–34	499	212	42,50	287	57,50
	35–44	609	305	50,10	304	49,90
	45–54	650	325	50,00	325	50,00
	55–74	424	217	51,20	207	48,80

Pirmā tabula uzskatāmi parāda šādu sakarību: jo jaunāki respondenti, jo izteiktāks ir uzskats, ka mazāka nepieciešamība darba laikā ir lietot IAL. 2010. gadā vairāk nekā puse respondentu, kas uzskatīja, ka IAL nav nepieciešams lietot, ir vecumā no 18 līdz 24 gadiem (52%) un no 25 līdz 34 gadiem (57,50%). 2010. gadā (salīdzinot ar 2006. gadu) gandrīz visās vecuma grupās, izņemot 25–34 gadu grupu, ir palielinājies nodarbināto skaits, kuri uzskata, ka darba laikā ir nepieciešams lietot IAL.

IAL nelietošanas izvērtējums. Abu gadu datu bāzēs vidēji 59,2% (2006. gadā – 133; 2010. gadā – 127) respondenti atbildēja, ka IAL traucē strādāt, ir neērti vai spiež. Otrs biežākais iemesls 16,7% gadījumu (2006. gadā – 41; 2010. gadā – 33), kādēļ nodarbinātie nelieto IAL, ir uzskats, ka tos lietot nav svarīgi. Ar 13,9% (n = 34) 2006. gadā un 12,6% (n = 25) 2010. gadā dominēja atbilde, ka IAL nav nepieciešams lietot visu laiku (kad vajag, tad lieto). Ar atbildi “Tie tāpat nepasargās” ir atbildējuši 7% (n = 17) 2006. gadā un 9,5% (n = 19) 2010. gadā. 2010. gadā 3,5% (n = 7) nodarbināto nelieto nepieciešamos IAL, jo tie ir nepievilcīgi. 2010. gadā 6,5% respondentu (par 0,9% mazāk nekā 2006. gadā) ir atbildējuši, ka vajadzīgos IAL darba devējs nav nodrošinājis.

Diskusija

Pētījuma mērķis bija salīdzināt, kā ir izmainījusies darba ņēmēju informētība par individuāliem darba aizsardzības līdzekļiem un to lietošanu pēc DDVVI 2006. gada un 2010. gada veikto aptauju datubāzēm un kādi nosacījumi IAL lietošanu ir ietekmējuši visvairāk.

Salīdzinot ar 2006. gadu, 2010. gadā ir palielinājies nodarbināto skaits, kam darba laikā ir nepieciešams lietot IAL. Par 3,6% palielinājies to nodarbināto skaits, kas nepieciešamo IAL lieto vienmēr un par 2% samazinājies to darbinieku skaits, kas zina, ka IAL ir jālieto, bet tos nelieto. 2010. gada pētījumā IAL lietošanu par nepieciešamu uzskatīja 48,5%, bet Sabiedriskās domas pētījumu centra 2. aptaujā tādu uzskatu pauda mazāk (43%) respondentu [Safonova, 2009].

Pētījumā tika noskaidrots, ka daudz lielāka nepieciešamība lietot IAL ir vīriešiem nekā sievietēm (atšķirība 24–27%). Pie šāda rezultāta nonāca arī Dienvidfloridas pētījumā [Farooqui et al., 2009]. No 2006. gada vajadzība darba laikā lietot IAL par 1,5% ir pieaugusi sievietēm, bet vīriešiem par tādu pašu daudzumu samazinājusies.

Apskatot jautājumu “Vai darba devējs respondentam nodrošina nepieciešamos IAL?”, tika konstatēts, ka 2010. gadā par 2,7% ir palielinājies to darba devēju skaits, kas nodrošina darbiniekus ar pilnīgi visiem nepieciešamajiem IAL. 2009. gadā Latvijas iedzīvotāju aptaujā, salīdzinot ar 2010. gada pētījumu, 16,9% respondentu mazāk atzina, ka darba devēji nodrošina viņus ar pilnīgi visiem nepieciešamajiem IAL [Safonova, 2009]. Tātad situācija valstī darba drošības jomā uzlabojas.

2010. gada pētījums rāda, ka gandrīz visās vecuma grupās ir palielinājusies izpratne par nepieciešamību pēc IAL darba laikā. Tika konstatēta likumsakarība – jo jaunāki respondenti, jo mazāk tie uzskata, ka darba laikā jālieto IAL; jo vecāki darbinieki, jo lielāka ir izpratne par IAL lietošanas nepieciešamību darba laikā. Tika pierādīts, ka abu gadu pētījumos vismazāk (aptuveni 3,4%) IAL lieto jaunākie nodarbinātie vecumā no 18 līdz 24 gadiem. Arī pasaulē ir vērojama līdzīga tendence [VDI, 2009; Lombardi, et al., 2009].

2010. gadā par 2,1% ir pieaudzis nodarbināto skaits, kas no darba devēja ir saņēmuši informāciju par darba drošības jautājumiem (par darba vides riska faktoriem, to ietekmi uz veselību, par nepieciešamajiem IAL un drošām darba metodēm darba vietā). Ir skaidri redzama saistība starp sniegto informāciju un IAL lietošanu. Rezultāti rāda, ka pēc darba devēja sniegtās informācijas par darba drošības jautājumiem par 3,8% ir palielinājies to nodarbināto skaits, kas darba laikā ir sākuši lietot IAL, un analīze rāda, ka šīs sakarības ir statistiski ticamas ($p < 0,05$). Ir vērojama tendence par 2,6% samazināties to respondentu skaitam, kas uzskata, ka viņiem šāda darba devēja sniegtā informācija nav nepieciešama.

Kā ir minēts iepriekš, sievietes 2006. gadā (par 27%) un 2010. gadā (par 24%) mazāk nekā vīrieši uzskata, ka viņām darba laikā ir nepieciešams lietot kādu IAL. Tomēr tās sievietes, kuras atbildēja, ka viņām darba laikā ir nepieciešams lietot kādu aizsarglīdzekli, šos IAL lieto nedaudz biežāk nekā vīrieši (2006. gadā par 0,3% un 2010. gadā par 0,8% vairāk).

2010. gadā pilnīgi visās profesijās ir palielinājies darba ņēmēju skaits, kas vienmēr lieto IAL, tomēr visvairāk IAL lieto speciālisti (86,2%), bet vismazāk – kvalificēti (81,1%) un nekvalificēti strādnieki (82,2%). Ir vērojama pozitīva tendence par 12,5% palielināties to iestādes vadītāju skaitam, kas paši ikdienā lieto IAL. Savukārt Honkongas pētījumā tika minēts, ka IAL retāk lieto tādi būvniecības pārstāvji kā inženieri, projektu, būvlaukumu vadītāji, mazāk kvalificēti darbinieki (meistari un strādnieki) [Tam, Fung, 2008].

Salīdzinot ar 2006. gadu, 2010. gada pētījumā gandrīz visu vecumu darba stāža grupās par vidēji 5,4% ir palielinājies to respondentu skaits, kas IAL lieto regulāri, it sevišķi tas palielinājies 10 un vairāk gadu darba stāža grupā (2010. gadā par 9,4% vairāk nekā 2006. gada pētījumā). Rezultāti rāda, ka vienīgi 1–5 gadu darba stāža grupā nedaudz (par 0,4%) ir samazinājies to respondentu skaits, kas IAL lieto regulāri. Pozitīva ir iezīme, ka 2010. gadā, salīdzinot ar 2006. gadu, IAL nelietotāju skaits ir samazinājies pilnīgi visās darba stāža grupās, arī 1–5 gadu darba stāža grupā. Arī ASV pētījumā secināja, ka darba ņēmēji ar lielāku darba stāžu IAL lieto daudz biežāk [Chi, et al., 2009].

Apskatot nodarbināto skaitu uzņēmumā saistībā ar darba devēja nodrošināto instruktāžu, netika novērota statistiski ticama atšķirība neviena gada pētījumā. Saņemto instruktāžu skaits, neatkarīgi no nodarbināto skaita uzņēmumā, vidēji bija ~ 60,7%. Savukārt Jaunzēlandes un Ungārijas pētījumā starp šiem lielumiem tika novērota statistiski ticama saistība [Chi, et al., 2009; Walls and Dryson, 2002; Balogh, 2010].

Apskatot IAL lietošanu abu gadu pētījumos sadalījumā pēc izglītības, ir redzams, ka 2010. gadā visos norādītajos izglītības līmeņos ir pieaudzis to nodarbināto skaits, kas vienmēr darba laikā lieto izsniegtos IAL. 2010. gada pētījumā tika noskaidrots, ka vismazāk IAL lieto respondenti ar pamata un profesionālo izglītību, bet visvairāk – cilvēki ar augstāko izglītību.

Tie nodarbinātie, kas saņēma kvalitatīvu instruktāžu par IAL lietošanu darba vietā, 2010. gadā nepieciešamos IAL lietoja par 5,1% vairāk nekā 2006. gadā. 2010. gada pētījumā par 4,7% ir samazinājies to respondentu skaits, kas nebija saņēmuši darba devēja nodrošināto instruktāžu par IAL lietošanu. Analizējot iegūtos rezultātus, redzams, ka IAL lietošanu visvairāk ietekmējošie nosacījumi paralēli kvalitatīvai instruktāžai ir paplašināta informācija par riska faktoriem un to bīstamību, nepieciešamiem specifiskiem IAL, drošām darba metodēm un riska faktoru ietekmi uz veselību (sk. 4.–7. att.). IAL lietošanas biežums saistībā ar uzlabojumu informācijā par riska faktoriem pieaudzis par 4,3%, saistībā ar informāciju par ietekmi uz veselību – par 4,9%, par drošām darba metodēm – 3,6%, par IAL specifiku – 2,9%. Informētības uzlabojums šajā jomā dod statistiski ticamu uzlabojumu IAL lietošanā. Valsts darba inspekcija skaidro, ka, neveidojot darbiniekam izpratni, kādēļ ir nepieciešams lietot IAL, ir lielāka iespēja, ka darbinieks iekļūs kādā darba negadījumā [A/S Inspecta Latvia, 2006].

Vairākos pētījumos pasaulē tika konstatēts, ka aptuveni 30% darba devēju nepiedāvā IAL apmācību saviem nodarbinātajiem [Farooqui, et al., 2009; Tam, Fung, 2008], tomēr 2010. gada pētījumā tika konstatēts, ka tikai 22,5% darba devēju nesniedza instruktāžu par IAL lietošanu. Kā galvenais iemesls IAL nelietošanai abu gadu pētījumos tika minēts to neērtums lietošanas laikā. Arī citos Latvijas un pasaules pētījumos neērtums tika minēts kā viens no galvenajiem iemesliem IAL nelietošanai [Safonova, 2009; Farooqui, et al., 2009; Akbar-Khanzadeh, et al., 1995].

Pētījuma rezultāti rāda, ka darba ņēmēji neuzskata, ka IAL darba laikā lietot ir svarīgi. Līdzīgs secinājums tika minēts arī LBAS 2010. gada konferencē [LABS, 2010]. Tas, ka darba ņēmēji neuzskata, ka IAL lietot ir svarīgi, var norādīt uz apmācības trūkumu par darba drošības jautājumiem (par IAL lietošanas nepieciešamību un to funkciju). 2010. gada Eiropas darba apstākļu pētījumā 13% aptaujāto atzina, ka tiem būtu nepieciešama papildu apmācība, lai veiksmīgāk tiktu galā ar saviem darba pienākumiem [Farooqui, et al., 2009; Eurofonds, 2010; Lombardi, et al., 2009; Tam, Fung, 2008; Liaudanskienė, et al., 2010].

Trešā dominējošā atbilde DDVVI pētījumā “Darba apstākļi un riski Latvijā 2006. un 2010. gadā” bija, ka IAL nav nepieciešams lietot visu laiku (kad vajag, tad lieto). Arī citos pētījumos nodarbinātie bieži paši izlemj, kad un vai vispār vajag lietot IAL [Safonova, 2009; Farooqui, et al., 2009; Lombardi, et al., 2009]. Pētījumā tika noskaidrots, ka svarīgs faktors IAL nelietošanai ir tā vizuālais izskats, jo pētījuma rezultāti rāda, ka sievietes (par 3,40% vairāk nekā vīrieši) nelieto IAL tādēļ, ka tas ir vizuāli nepievilcīgs. Šis apgalvojums sasaucas ar pētījumu Dienvidfloridā, kur, atbildot uz jautājumu “Kāpēc Jūs darba laikā nelietojat IAL?”, 8% respondentu atbildēja, ka tajā viņš varētu izskatīties smieklīgi apkārtējo kolēģu acīs [Farooqui, et al., 2009].

Pētījuma laikā tika apskatīts, vai darbiniekiem darba laikā ir jāsaskaras ar 8 svarīgākajiem darba vides riska faktoriem. No 4833 nodarbinātajiem, kas atbildēja uz šo jautājumu, 34% norādīja, ka viņi darba laikā ir pakļauti kādam darba vides riska faktoram, kas var ietekmēt viņu veselību. Līdzīgs rezultāts tika atklāts arī Eurostat pētījumā [Venema, et al., 2007].

Secinājumi

1. Kopš 2006. gada pētījuma ir vērojami uzlabojumi visos apskatītajos darba drošības jautājumos un ir palielinājies to nodarbināto skaits, kas regulāri darba laikā lieto izsniegtos IAL.
2. Nodarbinātie, kas saņēma kvalitatīvu instruktažu par IAL lietošanu darba vietā, 2010. gadā nepieciešamos IAL lietoja par 5,1% vairāk nekā 2006. gadā.
3. Vīrieši ievērojami vairāk par sievietēm uzskata, ka darba laikā viņiem ir nepieciešams lietot kādu IAL, bet tās sievietes, kurām ir nepieciešams lietot IAL, šo aizsarglīdzekli lieto daudz apzinīgāk nekā vīrieši.
4. Jo jaunāki respondenti, jo mazāk tie uzskata par vajadzību darba laikā lietot IAL; jo vecāki darbinieki, jo lielāka ir izpratne par IAL lietošanas nepieciešamību darba laikā.
5. Darba devēja sniegtā informācija par darba drošības jautājumiem, darba vides riskiem, to bīstamību un ietekmi uz veselību, drošām darba metodēm ir galvenie nosacījumi, kas palielina IAL lietošanu darba vietā.
6. Visbiežākais iemesls, kādēļ nodarbinātie nelieto IAL, ir to neērtums un apziņa, ka tos lietot nav svarīgi vai ka tos var neliidot visu laiku. Sievietes biežāk nekā vīrieši nelieto IAL to nepievilcīgā izskata dēļ.



Employees Awareness of Personal Protection Equipment and their Use in the Workplace

Abstract

The aim. Compare the change of how employees' awareness of personal protection equipment (PPE) and its use and evaluate the most important points of using PPE.

Urgency of topic. People are spending more and more time at their work place, so it is very important that the working environment is safe and harmless. Latvian Free Trade Union Conference concluded that the employees are not completely aware of the importance of personal protective equipment on their health and the hazard of arbitrary defensive removal in work places. In European Safety and Health Agency research about occupational safety and health of 27 EU member states it was found that only 52% of Latvia's population considers that they are very well or fairly well informed about the safety and health hazards in the workplace.

Material and methods. Two Riga Stradiņš University (RSU) Occupational Safety and Environmental Health Institute research Databases were used in work. The database contains information about 5025 respondents. Data were statistically processed using SPSS for Windows and Microsoft Excel.

Conclusions. On average, 46% of the surveyed employees need to wear PPE while they are working. Women less than men thought that at work they need to wear some kind of PPE. Younger respondents more thought that they do not need to wear a PPE in working time than older workers. Workers who received high-quality instruction about PPE use in the workplace, in 2010 PPE were used for 5.1% more than in 2006. The information received from employers about labour safety issues; risk factors and its impact on health are the most rational points that increased use of PPE. The main reason why employees do not wear PPE is discomfort while working.

Keywords: personal protective equipment (PPE), instruction on use of PPE, risk factors at work, awareness on health risk and hazard.

Literatūra

1. Akbar-Khanzadeh F., Bisesi M. S., Rivas R. D. Comfort of personal protective equipment // *Applied Ergonomics*, 1995; 26(3): 195–198.
2. A/S Inspecta Latvia. Par darba aizsardzības jautājumiem, uzsākot darba gaitas. Informatīvs materiāls. Rīga, 2006. – 20. lpp.
3. Balogh K. Continuing vocational training in enterprises. 2010 // <http://www.eurofound.europa.eu/ewco/surveyreports/HU0909019D/HU0909019D.pdf> (sk. 02.03.2011.).
4. Chia-Fen Chi, Chong-Cheng Yang and Zheng-Lun Chena. In-depth accident analysis of electrical fatalities in the construction industry // *International Journal of Industrial Ergonomics*, 2009; 39(4): 635–644.
5. Eiropas Darba drošības un veselības aizsardzības aģentūras mājas lapa // <http://osha.europa.eu/lv/press/press-releases/eu-health-and-safety-week-launched-to-reduce-workplace-accidents-and-diseases> (sk. 02.03.2011.).
6. Eurofonda 2010. gada 5. Eiropas darba apstākļu pētījums // <http://www.eurofound.europa.eu/surveys/smt/ewcs/results.htm> (sk. 01.03.2011.).
7. Farooqui R. U., Ahmed S. M., Panthi K., Azhar S. Addressing the issue of compliance with personal protective equipment on construction worksites: a workers' perspective. <http://ascpro0.ascweb.org/archives/cd/2009/paper/CPRT176002009.pdf> (sk. 02.02.2011.).
8. LABS. Latvijas Brīvo arodbiedrību savienības mājas lapa. Valsts Darba Inspekcijas aktualitātes darba aizsardzības jomā // http://www.lbas.lv/upload/stuff/201005/aktua_da_joma_vdi.pdf (sk. 07.01.2011.).
9. Liaudanskienė R., Varnas N., Ustinovichius L. Modelling the application of workplace safety and health act in Lithuanian construction sector // *Baltic Journal on Sustainability*, 2010; 16(2): 233–253.
10. Lombardi D. A., Verma S. K., Brennan M. J., Perry M. J. Factors influencing worker use of personal protective eyewear // *Accident Analysis & Prevention*, 2009; 41(4): 755–762.
11. Safonova S. Latvijas iedzīvotāju aptauja (2. aptauja). Rīga: Sabiedriskās domas pētījumu centrs, 2009.
12. Tam V. W. Y., Fung I. W. H. A study of knowledge, awareness, practise and recommendations among Hong Kong construction workers on using personal protective equipment at risk // *The Open Construction and Building Technology Journal*, 2008; 2: 69–81.
13. Venema A., van den Heuvel S., Geuskens G. Eiropas darbaspēka apsekojums, 2007; Eurostat, *Statistics in focus*, 63/2009 // http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY_OFFPUB/KS-SF-09-063/EN/KS-SF-09-063-EN.PDF (sk. 21.02.2011.).
14. Valsts darba inspekcijas 2009. gada nelaimes gadījumu statistikas pārskats // http://www.vdi.lv/files/nelaines_gadijumu_statistika_2009.doc (sk. 21.02.2011.).
15. Walls C. B., Dryson E. W. Failure after 5 years of self-regulation: a health and safety audit of New Zealand engineering companies carrying out welding // *Occupational Safety and Health, Occup Med*, 2002; 52(6): 305–309.

Veselības aprūpē strādājošo personības faktori

Liāna Deklava, Inga Millere, Inese Birka

*Rīgas Stradiņa universitāte, Māszinību fakultāte,
Māszinību akadēmiskā skola*

Kopsavilkums

Pētījuma mērķis ir izpētīt personību raksturojošos faktoros – atvērtību pieredzei, apzinīgumu, ekstraversiju, labvēlīgumu, neirotismu un kontroles lokusu veselības aprūpē strādājošajiem. Pētījums tika veikts divās Latvijas ārstniecības iestādēs, iesaistot 200 veselības aprūpē strādājošas māsas un ārsta palīgus, kuru darba stāžs nav mazāks par 5 gadiem. Pētījuma mērķa sasniegšanai tika lietotas trīs kvantitatīvās pētniecības metodes – anketēšana, Lielā piecnieka aptauja (BFI) un Subjektīvās kontroles līmeņa noteikšanas tests. Iegūtie rezultāti liecina, ka piecu personības faktoru (atvērtības pieredzei, apzinīguma, ekstraversijas, labvēlīguma, neirotisma) izlases vidējās vērtības ir 3,0 (maks. 5), neviens faktors nedominē. Personības faktors “neirotisms” ar nozīmīgu statistiskās ticamības rādītāju vidēji un vāji korelē ar izlases respondentu izglītību, darba vietu, noslodzi, darba stundām un grafiku. Pārējiem faktoriem nenovēro statistiski nozīmīgu korelāciju ar respondentu demogrāfiskajiem un ar darbu saistītajiem faktoriem. Lielākajai daļai respondentu (83,2%) raksturīgs eksternālais (ārējais) kontroles lokuss, 17,5% – vidējais kontroles lokuss, bet neviens respondents nav ar internālo (iekšējo) kontroles lokusu.

Atslēgvārdi: personība, personību raksturojošie faktori, atvērtība pieredzei, apzinīgums, ekstraversija, labvēlīgums, neirotisms, subjektīvās kontroles lokuss.

Ievads

Cilvēka personība veidojas un attīstās, dzīvojot konkrētā sabiedrībā un apgūstot sociālo pieredzi apkārtējā vidē, kur darba videi ir sava nozīme. Tā nepārprotami ietekmē cilvēka personību, veidojot viņa stiprās un vājās puses, kas parādās cilvēka profesionāli relevantajā uzvedībā. Katram cilvēkam piemīt daudz dažādu personību raksturojošo faktoru – emocionālā inteliģence, komunikabilitāte, saskarsmes spējas, spēja darboties komandā, konfliktu risināšanas prasme, profesionālās prasmes un spējas, individualitāte, pieredze, motivācija un citi. Cilvēka psiholoģiskās īpašības raksturo katra cilvēka individualitāti, kas parādās, arī pildot darba pienākumus veselības aprūpē. Tās var gan veicināt konkrēta darba pienākumu izpildi, gan kavēt. Personība ir viens no būtiskākajiem faktoriem, kas ietekmē darba sniegumu.

Veselības aprūpē strādājošo darbā ir paaugstināta atbildība par cilvēku veselību, ikdienas darbā nākas saskarties ar dažādām situācijām, pieņemt patstāvīgus lēmumus, jāspēj rīkoties neatliekamās situācijās, jāiztur fiziskā un psiholoģiskā spriedze, turklāt vienmēr jāsniedz kvalitatīvi veselības aprūpes pakalpojumi. Kvalitāti veselības aprūpes pakalpojumu sniegšanā nodrošina vairāki aspekti, un viens no tiem ir veselības aprūpē strādājošā personība un profesionālās prasmes. Latvijā joprojām lielāka uzmanība tiek pievērsta tieši profesionālajām prasmēm. Pasaules pētījumi rāda, ka veselības aprūpē strādājošā personības raksturojumam un veselības aprūpes sniegto pakalpojumu kvalitātei ir būtiska nozīme. Katram cilvēkam ir jābūt pārliecinātam par sevi, savu nākotni, tikai tad viņš var izvirzīt noteiktus mērķus

un īstenot tos. Katru raksturo noteiktas rakstura īpašības, kas nosaka, kā cilvēks spēj darboties situācijās, kad lēmums jāpieņem patstāvīgi, kādas ir viņa emocijas un spējas tās kontrolēt, kāda ir atbildības sajūta. Šīs īpašības ir ļoti būtiskas un nozīmīgas ikdienā, strādājot veselības aprūpē [Reņģe, 2000].

70. gadu beigās un 80. gadu sākumā autori O. Džons un D. Digmans izveidoja Lielā piecnieka teoriju jeb Lielā piecnieka modeli (*Big Five* jeb *Five Factor Model*) – pieeju personības īpašību noteikšanā, kas aplūko piecas nozīmīgākās personības īpašības [Digman, 1990]. Šis modelis piecās lielās faktoru grupās, kas veido personības pamatu, apvieno daudzveidīgas cilvēka spējas un īpašības. Tika atklāti pieci būtiski personību raksturojošie faktori – neirotisms, ekstraversija, atvērtība pieredzei, labvēlīgums un apzinīgums [De Raad, 2002].

Veiktajos pētījumos ir apstiprinājies, ka ar personības faktoru palīdzību var prognozēt virkni nozīmīgu cilvēka dzīves aspektu – sekmes akadēmisko zināšanu apguvē, profesijas izvēles virzienu, darba izpildes pakāpi un pat aptuveno peļņu. Kopš 90. gadu sākuma veiktās metaanalīzes ir atkārtoti parādījušas, ka noteiktos apstākļos, ņemot vērā personības iezīmes, var prognozēt darba izpildi. Daudz ir pētīta saikne starp Lielā piecnieka faktoriem un darba rādītājiem dažādās profesijās. Īpaša interese ir izrādīta par darba izpildes pakāpi un kadru atlases efektivitāti. Tā kā profesionālā interese un personības parametri ir ļoti stabili visā personības brieduma periodā, šiem mainīgajiem ir svarīga nozīme profesijas izvēlē un tās maiņā. Novērtējot Lielā piecnieka parametrus saistībā ar profesionālajām interesēm un spējām, var gūt vērtīgu papildu informāciju, kas liecina par darbinieka adaptācijas un motivācijas gan stiprajiem, gan vājajiem aspektiem. Personības faktori korelē ar uzvedību. Citās valstīs veiktie pētījumi pierāda, ka konkrēti rādītāji šajās piecās faktoru grupās ar lielu ticamību ļauj prognozēt indivīda izvīrziņanos par vadītāju vai neformālu līderi.

Personības faktori nav vispārināti uzvedības apraksti, bet dispozīcijas, kas veido noturīgas domāšanas, pārdzīvojumu un rīcības likumsakarības, ļaujot prognozēt un skaidrot uzvedību. Personības faktoriem ir ģenētisks pamats, tāpēc tie ir tik stabili dažādās situācijās un noturīgi laikā. Dzīves laikā personības faktori savstarpēji mijiedarbojas ar apkārtējo vidi, kā rezultātā rodas noteiktas kultūras adaptācijas (ievirzes, motīvi, attieksmes).

Atvērtība pieredzei raksturojas ar cilvēka intelektuālo attīstību, bagātīgu iztēli, noslieci uz redzesloka paplašināšanu, zinātkāri, nepārtrauktu tiekšanos pēc jaunas informācijas un mācīšanos. Atvērtība pieredzei parāda personas oriģinalitāti, to, cik persona ir atvērta dažādiem jauniem stimuliem, cik plašs ir interešu loks un cik gatava tā ir riskam. Cilvēki, kas ir atvērti pieredzei, var iegūt priekšrocības jomās, kur ir strauji mainīga vide, kur nepieciešams veikt dažādus jauninājumus un tādējādi uzņemt risku, kas saistīts ar to [Reņģe, 2002].

Apzinīgums nozīmē centīgumu, neatlaidību, organizētību un atbildīgumu. Apzinīgs ir tāds, kas ir godīgs, patiess, atklāts, taisnīgs. Apzinīgums prognozē darba izpildi visos amatos, jebkurā darba vietā ir nepieciešams būt atbildīgam un godīgam – apzinīgam pret savu darbu. Sociālais atbildīgums – spēja parādīt sevi kā darbīgu, sadarboties spējīgu kādas sociālās grupas dalībnieku. Šie cilvēki ir gatavi rīkoties citu labā un ievēro sabiedrības normas. Apzinīgiem cilvēkiem ir raksturīga spēja izvīrīt sev mērķus un tos sasniegt, bet cilvēki ar zemiem apzinīguma rādītājiem uzskata, ka viņi nav neko vērti. Cilvēki ar augstu apzinīguma līmeni ir organizēti un ļoti disciplinēti. Turklāt cilvēkiem ar zemu apzinīguma līmeni var nepietikt mērķtiecības un pašdisciplīnas. Apzinīgums ir svarīgs daudzās darbības jomās un skaitās labs rādītājs kvalitatīvi paveiktam darbam [Garleja, 2006].

Jēdzienus “introversija” un “ekstraversija” 1921. gadā ieviesa šveiciešu psihiatrs-analītiķis Karls Gustavs Jungs. Viņš uzskatīja, ka cilvēka enerģijas virzība uz iekšu ir introversija, bet enerģijas virzība uz āru – ekstraversija. Ekstraversijai raksturīgas šādas īpašības – sabiedriskums, pārliecinātība sevī, nosliece uz līderību, atvērtība, satīcība. Ekstraverti cilvēki ir draudzīgi, jautri, viegli pieejami, spēj sadzīvot ar visiem [Ashton, 2002].

Labvēlīgumam ir raksturīga empātija – līdzī jušana, iecietība un spēja saprast, pieņemt citu cilvēku izjūtas, spēja iejusties cita cilvēka situācijā, saprast viņa emocijas un jūtas, prasme veidot savstarpējās attiecības saskaņā ar emocionālām reakcijām. Empātija ir veiksmīgas saskarsmes priekšnoteikums. Empātiski cilvēki rūpējas par citiem, tiem ir būtiski, kā citi cilvēki jūtas [Bornes, 2001].

Emocionalitāte raksturo to, cik spēcīgi emocijas ietekmē cilvēka uzvedību un rīcību. Pēc Aizenka teorijas, lai apzīmētu emocionalitāti, vairāk tiek lietots vārds “neirotisms”. Tas norāda, ka cilvēkam ātri rodas emocionālā spriedze un stress, ka viņš ātri sāk uztraukties un nervozēt. Visus cilvēkus pēc emocionalitātes radītāja var iedalīt divās grupās – emocionāli stabilos jeb līdzsvarotos un emocionāli labilos, kas ir mazāk līdzsvaroti emocionālā ziņā [Reņģe, 2000].

Kontroles lokusa jēdzienu psiholoģijā 50. gadu vidū ieviesa amerikāņu psihologs Džulians Rotters. Ir divu veidu kontroles lokusi – iekšējais jeb internālais kontroles lokuss un ārējais jeb eksternālais. Internālais kontroles lokuss nozīmē to, ka cilvēks jūtas savas dzīves noteicējs, savas dzīves saimnieks. Turklāt nav svarīgi, vai patiesībā tā ir vai nav – cilvēkam tā liekas, viņš ir pārliecināts, ka dzīve galvenokārt ir atkarīga no viņa paša. Eksternālais kontroles lokuss – tā ir subjektīva atkarības izjūta no citiem cilvēkiem, no ārējiem apstākļiem, no likteņa. Kontroles lokuss nav kaut kas iedzimts, tas arī nav bioloģiski vai ģenētiski nosacīts. Kontroles lokusu veido cilvēka dzīves pieredze. Pieredzes rezultātā viņš nonāk pie tās vai citas pārliecības. Kontroles lokuss var arī mainīties atkarībā no tā, kā veidojas cilvēka dzīve. Taču šīs pārmaiņas nav straujas, tām nepieciešami gadi. Eksternāļiem ir zema personiskās atbildības izjūta, viņiem var būt ļoti augsta pienākuma izjūta, piemēram, cilvēki var ļoti precīzi izpildīt to, ko no viņiem prasa, un būt ļoti disciplinēti, bet viņi nejūtas personiski atbildīgi par savām veiksmeš un neveiksmeš. Eksternāļiem ir raksturīgi savu rīcību un uzskatus pieskaņot apkārtējo uzskatiem un rīcībai, viņi parasti ir vieglāk emocionāli satraucami. Tie ir cilvēki, kuriem ir augstāka trauksmes izjūta. Eksternāļi dod priekšroku kārtībai un noteiktībai. Tieši eksternālā tipa cilvēkiem parasti ir ļoti izteikta pienākuma izjūta – to, ko viņiem liek darīt, viņi bieži vien cenšas izpildīt ļoti precīzi, tomēr viņi gaida ļoti precīzus norādījumus. Internālais kontroles lokuss nosaka augstu personiskās atbildības izjūtu, šie cilvēki ir patstāvīgāki, neatkarīgāki, emocionāli līdzsvarotāki, ir efektīvāki situācijās, kurās viņi var pieņemt patstāvīgus lēmumus, viņi ir līderi iniciatori, kas nāk ar jaunām idejām, priekšlikumiem un problēmu risinājumiem [Reņģe, 2000].

Personību raksturojošiem faktoriem ir liela nozīme profesionāli nozīmīgas uzvedības veidošanā, kā arī personāla atlases procesos veselības aprūpes un ārstniecības iestādēs. Tāpēc svarīgi būtu noteikt šos faktorus, pieņemot darbā darbiniekus, un izvērtēt tos atbilstoši darba specifikai. Kaut arī valstī ir izveidojusies sarežģīta ekonomiskā situācija un par darbinieku trūkumu pašlaik nevar runāt, personību raksturojošo faktoru noteikšana ir nozīmīga, lai izvērtētu jau esošos darbiniekus un maksimāli uzlabotu veselības aprūpes cilvēkresursus. Pētniecības darbs dod iespēju noskaidrot iezīmes šādiem personību raksturojošajiem faktoriem – atvērtība pieredzei, apzinīgums, ekstraversija, labvēlīgums, neirotisms un kontroles lokuss veselības aprūpē strādājošajiem.

Darba mērķis

Izpētīt personību raksturojošos faktorus – atvērtību pieredzei, apzinīgumu, ekstraversiju, labvēlīgumu, neirotismu un kontroles lokusu veselības aprūpē strādājošajiem.

Materiāls un metodes

Pētījums tika veikts divās Latvijas ārstniecības iestādēs, iesaistot 200 veselības aprūpē strādājošas māsas un ārsta palīgus, kuru darba stāžs nav mazāks par 5 gadiem. Minimālais 5 gadu darba stāžs bija noteicošais, jo tas ir laiks, kurā darbinieks spēj adaptēties un apgūt nepieciešamās darba prasmes, kā arī spēj tās izmantot praktiski dažādās darba situācijās. Veselības aprūpē adaptācija darba vidē ir īpaši svarīga, jo ir jāprot lietot teorētiskās zināšanas un izmantot nepieciešamās prasmes un kompetences, kas iegūtas studiju procesā un darba praksē. Veicot pētījumu, ir ievēroti pētniecības un ētikas normu principi.

Pētījuma veikšanā izmantotas trīs kvantitatīvās pētniecības metodes – anketēšana, Lielā piecnieka aptauja (BFI, *Big Five Factor Model*, Benet-Martinez & John, 1998) un Subjektīvās kontroles līmeņa noteikšanas tests.

Anketa tika izmantota sociāli demogrāfisko datu iegūšanai, tā ir strukturēta un sastāv no 10 jautājumiem, ar kuru palīdzību tika iegūti dati par respondentu vecumu, izglītību, profesiju, darba stāžu, darba vietu, darba profilu, darba vietu skaitu konkrētajā brīdī, darbinieka noslogojumu, darba dienas ilgumu un darba grafiku.

Respondentu personības faktoru noteikšanai tika izmantota Lielā piecnieka aptauja. Tas ir pasaulē bieži izmantots profesionālais instruments personības iezīmju izpētei, ko dēvē par personības Piecu faktoru modeli, kura autori ir O. Džons un D. Digmans (*O. John, D. Digman*). Šis modelis piecās lielās faktoru grupās, kas veido personības pamatu, apvieno daudzveidīgas cilvēka spējas un īpašības. Ar personības faktoru palīdzību var prognozēt virkni nozīmīgu cilvēka dzīves aspektu, tādus kā sekmes akadēmisko zināšanu apgūvē, profesijas izvēles virzienu, darba izpildes pakāpi [*Borns, 2001; Mozgis, 2008*]. Novērtējot Lielā piecnieka parametrus saistībā ar profesionālajām interesēm un spējām, var gūt vērtīgu papildu informāciju, kas liecina par darbinieka adaptācijas un motivācijas gan vājajiem, gan stiprajiem aspektiem, kas ļauj prognozēt un skaidrot uzvedību [*Mozgis, 2008*]. 2006. gadā Latvijā Lielā piecnieka aptauju adaptējis Latvijas Universitātes Psiholoģijas un pedagoģijas fakultātes profesors I. Austers [*Schmitt, Allik, Austers et al.*].

Lielā piecnieka aptauju veido 44 apgalvojumi, ar kuru palīdzību nosaka piecus personības faktorus – atvērtību pieredzei, apzinīgumu, ekstraversiju, labvēlību un neirotismu. Apgalvojumi tiek vērtēti Likerta skalas 5 punktu gradācijā: pilnībā nepiekrītu = 1, mazliet nepiekrītu = 2, ne piekrītu, ne nepiekrītu = 3, mazliet piekrītu = 4, pilnībā piekrītu = 5, atbildes atzīmētas speciālās atbilžu lapās. Lai iegūtu rezultātus, tiek summētas atbildes uz katru apgalvojumu no 1 līdz 5, daļa atbilžu tiek pārkodētas apgrieztā vērtībā. Šādi tiek iegūts rezultāts, kurš raksturo katra personības faktora vidējo vērtību izlasē. Katra personības faktora izlases vidējā vērtība ir atkarīga no punktu skaita, ko iegūst, respondentam atbildot uz aptaujas apgalvojumiem, – jo lielāks punktu skaits, jo personības faktora rādītājs ir augstāks [*Schmitt, 2007*].

Katram aptaujas personības faktoram, kurš tiek mērīts ar atbilstošu skalu, atbilst noteikti apgalvojumi un skalu iekšējās ticamības rādītāji:

- 1) atvērtība pieredzei = 5; 10; 15; 20; 25; 30; 40; 41(P – pārkodēts); 44. Kronbaha alfa 0,65;
- 2) apzinīgums = 3; 8(P); 13; 18(P); 23(P); 28; 33; 35(P); 38; 43(P). Kronbaha alfa 0,69;
- 3) ekstraversija = 1; 6(P); 11; 16; 21(P); 26; 31(P); 36. Kronbaha alfa 0,57;
- 4) labvēlība = 2(P); 7; 12(P); 17; 22; 27(P); 32; 37(P); 42. Kronbaha alfa 0,60;
- 5) neirotisms = 4; 9(P); 14; 19; 24(P); 29; 34(P); 39. Kronbaha alfa 0,70 [52].

Subjektīvās kontroles lokusa jeb līmeņa noteikšanas tests ir amerikāņu psihologa Dž. Roterā testa modifikācija. Subjektīvās kontroles līmenis ir jēdziens, kuru psiholoģijā ieviesuši šī testa sastādītāji, krievu psihologi J. Bažins, J. Golkina un A. Etkinds. Tas atbilst kontroles lokusa jēdzienam amerikāņu psiholoģijā. Subjektīvās kontroles līmeņa noteikšanas tests sastāv no 44 apgalvojumiem, kur atbilžu varianti ir “piekrītu” vai “nepiekrītu” (“jā” vai “nē”), atbildes tiek atzīmētas speciālās atbilžu lapās.

Katra atbilde “jā” uz šiem apgalvojumiem dod vienu punktu: 2; 4; 11; 12; 13; 15; 16; 17; 19; 20; 22; 25; 27; 29; 31; 32; 34; 36; 37; 39; 42; 44.

Katra atbilde “nē” uz šiem apgalvojumiem dod vienu punktu: 1; 3; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 14; 18; 21; 23; 24; 26; 28; 30; 33; 35; 38; 40; 41; 43.

Iegūtie atbilžu punkti tiek summēti, un tiek iegūts kopējais punktu skaits. Ja iegūto punktu summa ir 33 vai lielāka, tad raksturīgs ir iekšējais jeb internālais kontroles lokuss. Ja iegūto punktu skaits ir 24 vai mazāks, tad raksturīgs ārējais jeb eksternālais kontroles lokuss. Rezultāts no 25 līdz 32 ir vidējs, kas norāda, ka cilvēkam pašam ir jāizlemj, kurš – iekšējais vai ārējais – kontroles lokuss vairāk raksturo personību [*Reņģe, 2000*].

Pētījumā iegūtie dati apstrādāti *SPPS* programmas 18.0 versijā, aprēķināti vidējie lielumi, proporcijas, standartnovirzes, veikta hipotēžu pārbaude, izmantojot neatkarīgo izlašu t-testu, vidējo lielumu salīdzināšanai izmantota dispersiju analīze (ANOVA), noteikts korelācijas koeficients, izmantojot Pīrsona un Spīrmena ranga metodes, kā arī lietota datorprogramma *Microsoft Office Excel*. Visos gadījumos izmantots nozīmīguma (būtiskuma) līmenis p , kas bija mazāks par 0,05.

Rezultāti

Demogrāfiskās anketas rezultāti parāda, ka pētījuma izlasi veido respondenti vecumā no 25 līdz 62 gadiem, vidējais vecums 40,1 (SD – 8,9) gads, pusei respondentu (50%) ir vidējā speciālā izglītība, 25% ir ar bakalaura grāda izglītību, 14% ir medicīnas koledžas izglītība, bet 11% – maģistra grāda izglītība. Lielākā daļa respondentu ir māsas – 92% no izlases, tikai 8% ir ārsta palīgi. Izlases respondentu darba stāžs profesijā ir intervālā no 6 līdz 41 gadam, bet vidējais darba stāža rādītājs – 16,8 (SD – 8,4) gadi. Pētījumā piedalījās 62% respondentu, kuru pašreizējā darba vieta ir stacionārs, bet 38% strādā ambulatorajā aprūpē.

Darba profils, kurā pašlaik strādā respondenti, ir plašs, un tas sadalās 11 profilos – 15,5% strādā ķirurģijā, 13,5% – pediatrijā, 12% – terapijā, 10,5% – kardioloģijā, 8,5% – psihiatrijā un ginekoloģijā, 8% – neiroloģijā, 7% – stomatoloģijā, 6,5% – endokrinoloģijā, 6% – uroloģijā un 4% – fizioterapijā. Lielākā daļa (93%) respondentu strādā vienā darba vietā, un tikai 7% – divās darba vietās. Izlases noslodzes rādītāji ir šādi: 89% strādā 1,0 slodzi, 7,5% – 1,5 slodzes un 3,5% – 0,5 slodzes, turklāt 56,5% strādā 24 stundas, 22% respondentu strādā 8 stundas dienā, 14,5% – 6 stundas, bet 7% – 12 stundas dienā. Darba grafiks lielākajai respondentu daļai ir darbs katru dienu (68,5%) un darbs maiņās (31,5% respondentu).

Izmantojot Lielā piecnieka aptaujas piecu personības faktoru – atvērtība pieredzei, apzinīgums, ekstraversija, labvēlīgums un neirotisms – tika iegūtas piecu personības faktoru izlases vidējās vērtības (maks. 5) (sk. 1. tab.).

Vidējais punktu skaits visiem faktoriem būtiski neatšķiras, un personības faktoru sadalījums ir vienāds, neviens no pieciem personības faktoriem nav dominējošais izlases respondentiem, kā arī neviens no faktoriem nav maznozīmīgs.

Izmantojot subjektīvās kontroles lokusa testu, tika noskaidrots, ka 82,5% respondentu raksturīgs ārējais – eksternālais – kontroles lokuss, 17,5% – vidējais subjektīvās kontroles līmenis jeb kontroles lokuss. Nevienam no respondentiem nav raksturīgs iekšējais – internālais – kontroles lokuss.

Subjektīvās kontroles lokusa rādītāji saistībā ar profesiju ir šādi: ar eksternālo (ārējo) subjektīvās kontroles līmeni ir 83,2% mūsu, bet ar vidējo subjektīvās kontroles līmeni – 16,8%. Ārsta palīgi ar eksternālo (ārējo) subjektīvās kontroles līmeni ir 75%, bet ar vidējo subjektīvās kontroles līmeni – 25%.

Saistībā ar izglītību subjektīvā kontroles lokusa rādītāji liecina, ka eksternālais (ārējais) subjektīvās kontroles līmenis ir 89% respondentu, kuriem ir vidējā speciālā izglītība, 78,6% – ar koledžas izglītību, 70% – ar bakalaura grāda izglītību un 86,4% – ar maģistra grāda izglītību. Savukārt vidējs subjektīvās kontroles līmenis ir 11% respondentu ar vidējo speciālo izglītību, 21,4% – ar koledžas izglītību, 30% – ar bakalaura grāda izglītību un 13,6% – ar maģistra grāda izglītību.

Iegūtie subjektīvā kontroles lokusa rezultāti saistībā ar pašreizējo darba vietu liecina, ka ar eksternālo (ārējo) subjektīvās kontroles līmeni pašlaik stacionārā strādā 80,6% respondentu, bet ambulatorajā aprūpē – 85,5% respondentu. Ar vidējo subjektīvās kontroles līmeni pašlaik stacionārā strādā 19,4% respondentu, bet ambulatorajā aprūpē – 14,5% respondentu.

Tiem respondentiem, kuri strādā 0,5 slodzes, 100% gadījumu raksturīgs ir eksternālais (ārējais) subjektīvās kontroles līmenis; 1,0 slodzi strādājošajiem 82% gadījumu ir raksturīgs eksternālais (ārējais), 18% gadījumu – vidējais subjektīvās kontroles līmenis; un 1,5 slodzes strādājošajiem 80% gadījumu ir raksturīgs eksternālais (ārējais) un 20% gadījumu – vidējais subjektīvās kontroles līmenis. Tiem, kas strādā darbu katru dienu, eksternālais (ārējais) subjektīvās kontroles līmenis novērojams 84,1% gadījumu, bet vidējais – 15,9%. Savukārt maiņu darbu strādājošajiem eksternālais (ārējais) subjektīvās kontroles līmenis ir vērojams 81,8%, bet vidējais – 18,2% gadījumu.

Iegūtie dati par savstarpējo saistību starp personības faktoriem un demogrāfiskiem un ar darbu saistītiem faktoriem (sk. 2. tab.) parāda, ka statistiski nozīmīgi: ar vāju korelāciju savstarpēji korelē neirotisms ar respondenta izglītību (korelācijas koeficients $r = 0,157$, ja korelācijas rādītājs ir robežās no 0,25 līdz 0,75; statistiskās ticamības rādītājs $p = 0,027$, ja $p = 0,05$); ar vidēju korelāciju – neirotisms ar darba vietu, kur pašlaik strādā respondents ($r = 0,455$, $p = 0,001$); vāji savā starpā korelē neirotisms ar darba noslodzi ($r = 0,148$, $p = 0,036$, ja $p = 0,05$); vidēju saistību novēro starp neirotismu un darba dienas stundām ($r = 0,504$, $p = 0,001$); vidēju savstarpējo korelāciju novēro arī starp neirotismu un darba grafiku ($r = 0,384$, $p = 0,001$).

1. tabula. Piecu personības faktoru izlases vidējā vērtība

Average scores of five personality factors

Personības faktors	Minimālā vērtība	Maksimālā vērtība	Vidējā vērtība	Standartnovirze
Atvērtība pieredzei	2,4	4,1	3,1	0,3
Apzinīgums	1,9	3,8	3,0	0,2
Ekstraversija	2,2	4,0	3,0	0,3
Labvēlīgums	2,3	4,1	3,0	0,2
Neirotisms	2,1	4,1	3,0	0,3

2. tabula. Personības faktoru korelācija ar demogrāfiskiem un ar darbu saistītiem faktoriem (respondentu skaits n = 200)

Correlation between factors of personality and sociodemographic indicators and work related factors

Vecums		Izglītība	Darba stāžs	Pašlaik strādā	Darba vietu skaits	Darba slodze	Darba dienas stundas	Darba grafiks	
Atvērtība pieredzei	Korelācijas koeficients	0,092	0,136	0,130	0,076	-0,049	-0,125	-0,100	-0,081
	p	0,197	0,055	0,067	0,282	0,488	0,077	0,159	0,253
Apzinīgums	Korelācijas koeficients	0,036	0,136	0,049	0,103	0,013	-0,008	0,059	-0,066
	p	0,614	0,055	0,487	0,148	0,855	0,908	0,407	0,353
Ekstraversija	Korelācijas koeficients	0,027	-0,123	0,006	-0,044	0,046	-0,024	0,055	0,099
	p	0,707	0,083	0,936	0,541	0,522	0,731	0,438	0,161
Labvēlīgums	Korelācijas koeficients	-0,031	-0,033	-0,053	-0,018	0,036	0,044	-0,007	-0,018
	p	0,667	0,647	0,458	0,804	0,610	0,538	0,917	0,796
Neirotisms	Korelācijas koeficients	0,052	0,157*	0,067	0,455**	-0,122	-0,148*	-0,504**	-0,384**
	p	0,467	0,027	0,345	0,000	0,086	0,036	0,000	0,000
Subjektīvās kontroles līmenis	Korelācijas koeficients	-0,065	0,091	-0,036	-0,029	0,002	0,015	0,087	0,049
	p	0,363	0,200	0,616	0,681	0,975	0,839	0,223	0,487

* ja statistiskās ticamības rādītājs p = 0,05.

** ja statistiskās ticamības rādītājs p = 0,001.

Diskusija

Datu apkopošanai un analizēšanai tika izmantotas 200 anketas un testi, ko bija aizpildījuši veselības aprūpē strādājošie – māsas un ārsta palīgi, kuru darba stāžs nebija mazāks par 5 gadiem. Aptaujā piedalījās 200 respondenti vecumā no 25 līdz 62 gadiem, ar vidējo vecumu 40,1 (SD – 8,9) gads. No visiem aptaujātajiem respondentiem lielākā daļa (92%) bija māsas un tikai 8% respondentu – ārsta palīgi. Iegūtie rezultāti parāda, ka pusei respondentu (50%), kas piedalījās pētījumā, bija vidējā speciālā izglītība, katram ceturtajam respondentam bija bakalaura grāda izglītība, 14% – koledžas izglītība, bet 11% – maģistra grāda izglītība. Analizējot respondentu darba stāžu, var secināt, ka minimālais darba stāžs profesijā ir 6 gadi, bet maksimālais – 41 gads. Vidējais darba stāža rādītājs ir 16,8 (SD – 8,4) gadi. Apkopojot datus par darba stāžu, var secināt, ka lielākajai daļai respondentu darba stāžs ir lielāks par 5 gadiem.

Lielākajai daļai respondentu darba vieta pētījuma brīdī ir stacionārs (62%), bet 38% strādā ambulatorajā aprūpē. Darba profils, kurā pašlaik strādā respondenti, ir plašs. Tas sadalās 11 profilos, vidēji ar diezgan līdzīgu procentuālo skaitu: 15,5% respondentu strādā ķirurģijā, 13,5% – pediatrijā, 12% – terapijā, 10,5% – kardioloģijā, 8,5% – psihiatrijā un ginekoloģijā, 8% – neiroloģijā, 7% – stomatoloģijā, 6,5% – endokrinoloģijā, 6% – uroloģijā un 4% – fizioterapijā. Apskatot iegūtos datus, var secināt, ka lielākā daļa respondentu strādā tāda profila nodaļās, kur ir akūtas un neatliekamas situācijas. Lielākā daļa respondentu (93%) strādā vienā darba vietā, bet divās darba vietās strādā 7% aptaujāto respondentu. Apkopojot datus par respondentu darba noslodzi, var secināt, ka lielākā daļa – 89% – no visiem aptaujātajiem respondentiem strādā 1,0 slodzi, 7,5% – 1,5 slodzes un 3,5% – 0,5 slodzes. No visiem aptaujātajiem respondentiem 56,5% strādā 24 stundas jeb diennakts dežūras, 22% – 8 stundas, 14,5% – 6 stundas un 7% – 12 stundas dienā. Bet, apskatot datus par darba grafiku, darbs katru dienu ir 68,5% respondentu un darbs maiņās – 31,5% respondentu, tātad lielākā daļa respondentu strādā katru dienu.

Analizējot iegūtos datus, secinājām, ka stacionārajā aprūpē strādā 91,1% māsu un 8,9% ārsta palīgu; ar vidējo speciālo izglītību – 54,9%, koledžas – 16,9%, bakalaura – 25% un maģistra – 3,2%; vienā darba vietā strādā 90,3%, bet divās – 9,7% respondentu; 0,5 slodzes strādā 8%, 1,0 slodzi – 81,5%, 1,5 slodzes – 10,5% respondentu; darbs katru dienu ir 6,5%, bet maiņās – 93,5% respondentu. Turklāt ambulatorajā aprūpē strādā 93,4% māsu, bet ārsta palīgi ir 6,6% respondentu; vidējā speciālā izglītība ir 42,1%, koledžas – 9,2%, bakalaura – 25% un maģistra – 23,7% respondentu; vienā darba vietā strādā 97,4%, bet divās – 2,6% respondentu; 0,5 slodzes strādā 7,9%, 1,0 slodzi – 89,5%, 1,5 slodzes – 2,6% respondentu; darbs katru dienu ir 72,4%, bet maiņās – 27,6% respondentu.

Apkopojot datus, var secināt, ka lielākā daļa aptaujāto māsu (93,4%) strādā ambulatorajā aprūpē ar vidējo speciālo izglītību (42,1%) un bakalaura izglītību (25%). Bakalaura izglītība ir vienādam skaitam respondentu (25%) gan stacionārajā, gan ambulatorajā aprūpē strādājošajiem, bet ar maģistra izglītību vairāk strādā ambulatorajā aprūpē (23,7%). Lielākā daļa respondentu gan no stacionārās aprūpes (90,3%), gan no ambulatorās aprūpes (97,4%) strādā vienā darba vietā 1,0 slodzi (stacionārajā aprūpē – 81,5%; ambulatorajā aprūpē – 89,5%). Turklāt darbu maiņās strādā 93,5% stacionārā strādājošo, bet 72,4% respondentu katru dienu strādā darbu ambulatorajā aprūpē.

Apskatot Lielā piecnieka aptaujas piecu personības faktoru (atvērtība pieredzei, apzinīgums, ekstraversija, labvēlīgums, neirotisms) izlases vidējās vērtības punktu skaitu, kas tiek vērtēts pēc Likerta skalas piecu punktu gradācijā no 1 līdz 5, secinām, ka atvērtību pieredzei raksturo no 2,4 līdz 4,1 punktam (vidējais – 3,1, SD – 0,3); apzinīgumu – no 1,9 līdz 3,8 punktiem (vidējais – 3,0, SD – 0,2); ekstraversiju – no 2,2 līdz 4,0 punktiem (vidējais – 3,0, SD – 0,3); labvēlīgumu – no 2,3 līdz 4,0 punktiem (vidējais – 3,0, SD – 0,2); neirotismu – no 2,1 līdz 4,1 punktam (vidējais – 3,0, SD – 0,3). Vidējais punktu skaits visiem faktoriem būtiski neatšķiras, atšķirība starp kopējās vērtības rādītājiem ir neliela, un piecu personības faktoru sadalījums visiem aptaujātajiem respondentiem ir samērā līdzīgs ar vidējo punktu skaitu 3,0 (maks. 5). Neviena no pieciem personības faktoriem pēc skalu vidējiem rādītājiem nav dominējošais izlasē, tādēļ varētu pieņemt, ka izlasē visi pieci personības faktori ir vidēji izteikti.

Apkopojot datus starp sešiem personības faktoriem un demogrāfisko, ar darbu saistīto datu aptaujas anketas, var novērot savstarpējo saistību, ka statistiski nozīmīgi ar vāju korelāciju savstarpēji korelē neirotisms un respondentu izglītība ($r = 0,157$, pie $p = 0,027$), ar vidēji ciešu korelāciju – neirotisms ar darba vietu, kur pašlaik strādā respondents ($r = 0,455$, $p = 0,001$), vāji savā starpā korelē neirotisms ar darba noslodzi ($r = 0,148$, $p = 0,036$), vidēji ciešu saistību novēro starp neirotismu un darba dienas stundām ($r = 0,504$, $p = 0,001$), kā arī starp neirotismu un darba grafiku ($r = 0,384$, $p = 0,001$).

Personības faktors neirotisms korelē ar vairākiem izlases demogrāfiskajiem un ar darbu saistītajiem datiem, un, apskatot datus pēc neatkarīgo izlašu t-testa, var secināt, ka pēc sešu personības faktoru vidējās vērtības saistībā ar izglītību statistiski ticama vidēji cieša korelācija ($r = 0,294$, $p = 0,001$) ir neirotismam ar maģistra grāda izglītību, kas varētu liecināt par to, ka respondentiem ar maģistra grāda izglītību neirotisms ir vairāk izteikts.

Analizējot datus par neirotismu un respondentu pašreizējo darba vietu, novēro statistiski nozīmīgu vidēji ciešu korelāciju ($r = 0,363$, $p = 0,001$) tiem respondentiem, kuri strādā ambulatorajā aprūpē. Vidēji ciešu korelāciju novēro arī starp neirotismu un darba noslodzi tiem respondentiem, kuriem ir 1,5 darba

slodze ($r = 0,339$, $p = 0,051$), kā arī starp neirotismu un darba dienas garumu tiem respondentiem, kuriem tā ir 24 stundas ($r = 0,499$, $p = 0,001$), un tiem, kuri veic darbu katru dienu ($r = 0,317$, $p = 0,001$).

Analizējot piecu personības faktoru vidējo vērtību sadalījumā ar izlases pašreizējo darba vietu, var novērot, ka piecu personības faktoru vidējais punktu skaits sadalās līdzīgi gan tiem respondentiem, kas strādā ambulatorajā aprūpē, gan tiem, kas strādā stacionārajā aprūpē – vidējais punktu skaits ir no 2,9 līdz 3,2 (SD – 0,2–0,3 punkti), kas tiek vērtēts piecu punktu gradācijā no 1 līdz 5.

Apskatot piecu personības faktoru vidējo vērtību sadalījumā ar izlases pašreizējo darba vietu skaitu, secinām, ka piecu personības faktoru vidējais punktu skaits sadalās līdzīgi gan tiem respondentiem, kas strādā ambulatorajā aprūpē, gan tiem, kas strādā stacionārajā aprūpē, – vidējais punktu skaits ir no 2,8 līdz 3,1 (SD 0,2–0,3). Bet, analizējot piecu personības faktoru vidējo vērtību sadalījumā ar izlases darba grafiku, var secināt, ka piecu personības faktoru vidējais punktu skaits sadalās robežās no 2,9 līdz 3,2 punktiem (SD 0,3) tiem, kas strādā darbu katru dienu, un no 2,9 līdz 3,1 punktam (SD 0,2–0,3) tiem, kas strādā darbu maiņās (maks. 5).

Lielākajai daļai (82,5%) respondentu raksturīgs eksternālais kontroles lokuss, 17,5% – vidējais kontroles lokuss, bet neviens respondents nav ar internālo kontroles lokusu.

Analizējot iegūtos rezultātus pēc profesijas un subjektīvās kontroles līmeņa, lielākā daļa māsu (83,2%) un arī ārstu palīgu (75%) ir ar eksternālo subjektīvās kontroles līmeni. Salīdzinot subjektīvā kontroles lokusa rādītājus ar izglītību, var novērot, ka eksternālais subjektīvās kontroles līmenis visvairāk novērojams izlases grupai ar vidējo speciālo izglītību (89%), nedaudz mazāk (86,4%) – ar maģistra grāda izglītību, 78,6% – ar koledžas izglītību un 70% – ar bakalaura grāda izglītību.

Vērtējot iegūtos datus par subjektīvo kontroles lokusu un respondentu pašreizējo darba vietu, var secināt, ka eksternālais kontroles lokuss ir lielākajai daļai respondentu, kas strādā stacionārā (85,5%), un līdzīgi tas dominē arī ambulatorajā aprūpē strādājošajiem respondentiem (80,6%).

Apskatot subjektīvā kontroles lokusa rādītājus saistībā ar darba profilu, iegūtie rezultāti liecina, ka procentuāli vairāk ir respondentu ar eksternālo subjektīvās kontroles līmeni – no 75% līdz 100%, bet procentuāli mazāk ir ar vidējo subjektīvās kontroles līmeni – no 7,7% līdz 25%.

Eksternālais kontroles lokuss dominē izlasē, arī vērtējot to saistībā ar darba slodzi un darba režīmu.

Analizējot iegūtos datus, var secināt, ka lielākajai daļai respondentu ir eksternālais subjektīvās kontroles līmenis, salīdzinoši nelielai daļai ir vidējs kontroles lokuss. Tā kā lielākajai daļai respondentu ir vērojams eksternālais subjektīvās kontroles līmenis, tas nozīmē, ka lielākā daļa respondentu jūtas atkarīgi no citiem cilvēkiem un ārējiem apstākļiem, tie uzskata, ka veiksmes un neveiksmes ir atkarīgas no citiem, nevis no viņiem pašiem, viņiem ir zema personīgās atbildības sajūta, bet augsta pienākuma un atbildības izjūta. To bieži var novērot arī veselības aprūpē strādājošajiem, kad cilvēks ļoti precīzi izpilda savu pienākumu, bet tomēr nejūtas personīgi atbildīgs par veiksmēm un neveiksmēm. Šie cilvēki ir vieglāk satraucami, kas varētu būt iemesls neirotisma izpausmēm, ko uzrāda iegūtie izlasi raksturojošie neirotisma rādītāji. Tiem ir vērojami vidēji izteikti personību raksturojošie faktori – atvērtība pieredzei, apzinīgums, ekstraversija, labvēlīgums un neirotisms, kas ir savstarpēji saistīti un atkarīgi viens no otra.

Secinājumi

Pētījumā iegūtie dati liecina par to, ka Piecu personības faktoru (atvērtība pieredzei, apzinīgums, ekstraversija, labvēlīgums, neirotisms) izlases vidējās vērtības ir vidējas, kas norāda, ka šīs personības īpašības izlasē ir vidēji izteiktas un neviens no šiem personības faktoriem nedominē.

Izlasē novēro vidēji ciešu un vāju korelāciju ar nozīmīgu statistiskās ticamības rādītāju atvērtībai pieredzei, neirotismam, apzinīgumam, ekstraversijai un labvēlīgumam, neviens no šiem faktoriem nekorelē ar subjektīvās kontroles lokusu. Personības faktors neirotisms ar nozīmīgu statistiskās ticamības rādītāju vidēji cieši un vāji korelē ar izlases izglītību, darba vietu, noslodzi, darba stundām un grafiku. Pārējiem faktoriem nenovēro statistiski nozīmīgu korelāciju ar respondentu demogrāfiskajiem un ar darbu saistītajiem datiem. Lielākajai daļai izlases respondentu raksturīgs eksternālais (ārējais) kontroles lokuss.



Personality Factors of the Employees in Health Care

Abstract

The aim of the paper is to examine the factors – characterizing personality receptiveness to experience, scrupulosity, extraversion, benevolence, neuroticism and control locus of the health care employees. Respondents were 200 employees in health care from different areas of hospitals and outpatient health care services (nurses and doctors' assistants with the work experience at least 5 years). The quantitative research methods were used – the questionnaire of social demographic indicators and data related to paper, questionnaire of the Big Five (BFI) [Benet-Martinez & John, 1998], with the help of which 5 personality factors are defined – receptiveness to experience, scrupulosity, extraversion, benevolence, neuroticism and the test of defining level of subjective control. There are 10 questions in the questionnaire, questionnaire of the Big Five (BFI) and the test of defining subjective locus of control.

The five personality factor (receptiveness to experience, scrupulosity, extraversion, benevolence, neuroticism) average value amount of points of the selection are 3.0, none of the factors is less important or very dominating. Statistically close correlation is not observed, but there is observed medium or weak correlation with significant indicators of statistic belief openness to receptiveness to experience, scrupulosity, extraversion, benevolence, neuroticism, none of these factors correlate with the locus of subjective control. The personality factor neuroticism with the significant indicator of statistic belief has medium or weak correlation with the education, working place, work amount and working time of the selection. Other factors do not show statistically important correlation with the demographic and job related data of the respondents. The greatest part (82.5%) of the respondents are characterized by external locus of control, 17.5% medium locus of control, but none of the respondents has internal locus of control.

Keywords: personality, the factors characterizing personality, receptiveness to experience, scrupulosity, extraversion, benevolence, neuroticism, locus of control.

Literatūra

1. Borns L. E., Ruso N. F. Psiholoģija. 4. daļa. – Rīga: RaKa, 2001. – 241.-245. lpp.
2. Garleja R. Cilvēkpotenciāls sociālā vidē. – Rīga: RaKa, 2006. – 199 lpp.
3. Mozgīs Dz. Ceļvedis veselības aprūpes vadībā. – Rīga: Nacionālais apgāds, 2008. – 359 lpp.
4. Reņģe V. Psiholoģija. Personības psiholoģija. – Rīga: Zvaigzne ABC, 2000. – 126.-128. lpp.
5. Ashton M. C., Lee K., Paunonen S. V. What is the central feature of extraversion? Social attention versus reward sensitivity // Journal of Personality and Social Psychology, 2002; 83: 245-251.
6. De Raad B. The Big Five personality factors: The psycholexical approach to personality. – Seattle, WA: Hogrefe & Huber, 2002.
7. Digman J. M. Personality structure: Emergence of the five-factor model // Annual Review of Psychology, 1990; 41: 417-440.
8. Schmitt P. D., Allik J., McCrae R. R., et al. The geographic distribution of big five personality traits: patterns and profiles of human self-description across 56 nations // Journal of Cross-Cultural Psychology, 2007; 38: 212.

Datortomogrāfijas perfūzijas relatīvās robežvērtības agrīna akūta insulta diagnostikā

Maija Radziņa, Gaida Krūmiņa^{1,4}, Kārlis Kupčs^{1,3}, Evija Miglāne^{1,2},
Arta Šmite⁴, Aija Medne³

Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Radioloģijas katedra

² Rīgas Stradiņa universitāte, Neuroloģijas un neiroķirurģijas katedra

³ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Diagnostiskās radioloģijas institūts

⁴ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Klīnika Gailezers, Radioloģijas nodaļa

Kopsavilkums

Ievads. Akūta išēmiska insulta diagnostikā pašreiz aktuāla ir spēja agrīni noteikt smadzeņu hipoperfūzijas pakāpes. Tās var diferencēt ar datortomogrāfijas perfūzijas metodi gan pēc vizuāliem, gan kvantitatīviem parametriem, taču līdzšinējos pētījumos tiek uzrādītas atšķirīgas robežvērtības.

Darba mērķis. Noteikt išēmiska galvas smadzeņu bojājuma pakāpi, pamatojoties uz datortomogrāfijas perfūzijas (CTP) parametriem akūta išēmiska insulta slimniekiem, noteikt minēto parametru relatīvās robežvērtības.

Materiāls un metodes. Pētījumā iekļauti 30 pacienti ar akūtu neiroloģisku deficītu 12 stundu laikā kopš simptomu sākuma. Tika veikta multimodāla izmeklēšana (bezkontrasta datortomogrāfija (CT) galvai, CT angiogrāfija un CT perfūzija un kontroles CT galvai pēc 24 stundām). CTP datu apstrāde tika veikta, analizējot šādus parametrus: CBF (cerebrālā asins plūsma, angl. *cerebral blood flow*) ml/min/100 g, CBV (cerebrālo asiņu tilpums, angl. *cerebral blood volume*) ml/100 g un MTT (vidējais tranzīta laiks, angl. *mean transit time*) sekundēs. Veicot automātiskus kvantitatīvus un salīdzinošus mērījumus abās smadzeņu puslodes, tika diferencēts atgriezenisks bojājums (*penumbra*) vai neatgriezenisks bojājums (*core*).

Rezultāti. Izvērtējot CTP kartes ar kvantitatīviem un relatīviem mērījumiem (salīdzinot ar pretējo puslodi), akūtas išēmijas gadījumā rMTT bija pagarināts vismaz 1,5 reizi, salīdzinot ar pretējo puslodi gan pabeigta infarkta zonā, gan *penumbra* lokalizācijā (64,7% un 58,8%; n = 11 un n = 10). rCBF kartēs konstatēja izteiktu plūsmas samazinājumu līdz < 30% apjomā – 82,4% (n = 14) gadījumu nekrozes lokalizācijā, un vairāk nekā 40% no normālā apjoma – 70,6% (n = 12) gadījumu *penumbra* lokalizācijā. rCBV *penumbra* lokalizācijā bija samazināts līdz 60% no normālā apjoma (35,2%, n = 6), neizmainīts (76,4%, n = 13) vai pat palielināts (58,8%, n = 10), savukārt pabeigta infarkta zonā rCBV izteikti samazinājās zem 40% no normālā apjoma (58,8%, n = 10).

Veicot iegūto datu korelāciju, konstatēja statistiski ticamu saistību starp ievērojamu CBF un CBV samazinājumu nekrozes lokalizācijā (r = 0,841; p < 0,01) un samazinātu CBF (r = 0,461; p < 0,01) pie variabliem CBV lielumiem *penumbra* lokalizācijā (r = 0,240; p < 0,05).

Secinājumi. Visprecīzākais parametrs, kas apstiprina hipoperfūzijas esamību, ir MTT pagarinājums. Ieteicamās robežvērtības nekrotiska bojājuma noteikšanā ir: CBF mazāk nekā 30–40% un CBV mazāk nekā 40% no normālā apjoma, salīdzinot ar pretējo puslodi. *Penumbra* bojājumam raksturīgs

palielināts vai neizmainīts CBV vai tā samazinājums ne vairāk kā 60% no normālā apjoma, ja CBF ir samazināts un MTT pagarināts. Izmantojot relatīvas robežvērtības, ar CTP metodi var ticami diferencēt išēmiska galvas smadzeņu bojājuma pakāpi.

Atslēgvārdi: akūts insults, smadzeņu perfūzija, CT.

levads

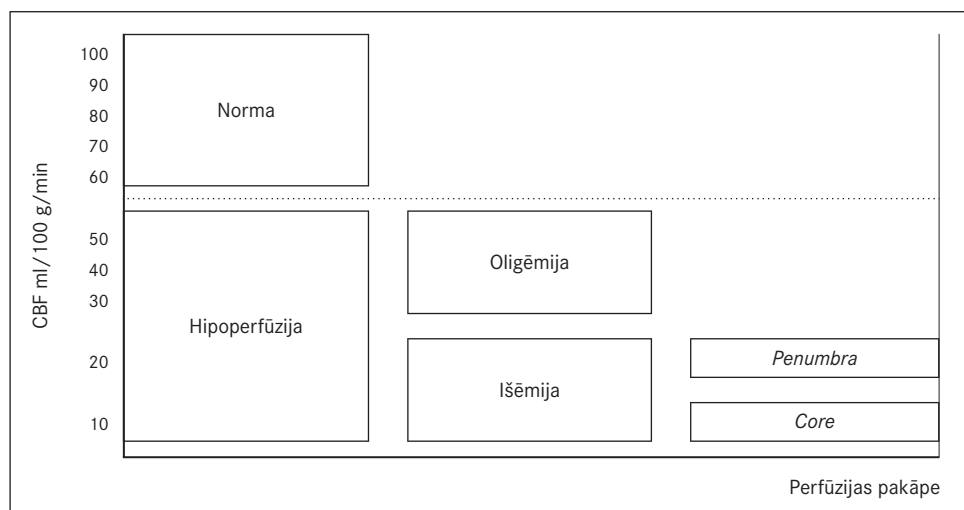
Smadzeņu hemodinamikas pētījumi akūta insulta slimniekiem ir vērsti uz arteriālās apasiņošanas teritoriju lomas izpēti smadzeņu vielas perfūzijā. Pašreiz pieejamās jaunās diagnostiskās radioloģijas tehnoloģijas – datortomogrāfijas angiogrāfija (CTA) un perfūzija (CTP) – paver iespēju noteikt smadzeņu perfūzijas teritorijas un raksturu agrīnāk nekā iepriekš, tādējādi paplašinot specifiskas terapijas iespējas. Datortomogrāfijas perfūzija ir jauna tipa funkcionāls radioloģisks izmeklējums, un, to pievienojot jau līdz šim esošajam izmeklēšanas protokolam, ir papildus iegūstami teorētiski un kliniski 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 h – intravenoza, līdz 6 h – intraarteriāla, selektīva) vai minimāli invazīva terapija (trombektomija digitālās subtrakcijas angiogrāfijas kontrolē), par to lietderību lemj, pamatojoties uz klīniskiem kritērijiem un agrīnu radioloģijas diagnostikas atradni [Hacke, 2008; Wahlgren, 2008].

Nesaņemot savlaicīgu ārstēšanu, hipoperfūzijas zonā autoregulācijas un kompensācijas mehānismi išēmiskajos audos izsīkst un no *penumbra* (potenciāli atgriezeniska bojājuma, ja to laikus ārstē) izveidojas neatgriezenisks galvas smadzeņu audu bojājums – nekroze (*core*) (sk. 1. att.).

Pašreiz aktuāla ir spēja agrīni noteikt smadzeņu hipoperfūzijas pakāpes akūta išēmiska insulta slimniekiem, diferencējot tās ar datortomogrāfijas perfūzijas metodi gan pēc vizuāliem, gan kvantitatīviem salīdzinošiem parametriem, taču līdzšinējos pētījumos tiek uzrādītas atšķirīgas robežvērtības.

1. attēls. Galvas smadzeņu asins plūsmas izmaiņas hipoperfūzijas gadījumā (modificēts no Heiss, Graf, 1994)
Cerebral blood flow changes in hypoperfusion (modified from Heiss & Graf, 1994)



Darba mērķis

Noteikt išēmiska galvas smadzeņu bojājuma pakāpi, pamatojoties uz datortomogrāfijas perfūzijas (CTP) parametriem akūta išēmiska insulta slimniekiem. Noteikt minēto parametru relatīvās robežvērtības un izvērtēt parametru izmaiņu korelāciju, lai diferencētu išēmiskā bojājuma pakāpi audos, salīdzinot ar pretējo puslodi.

Materiāls un metodes

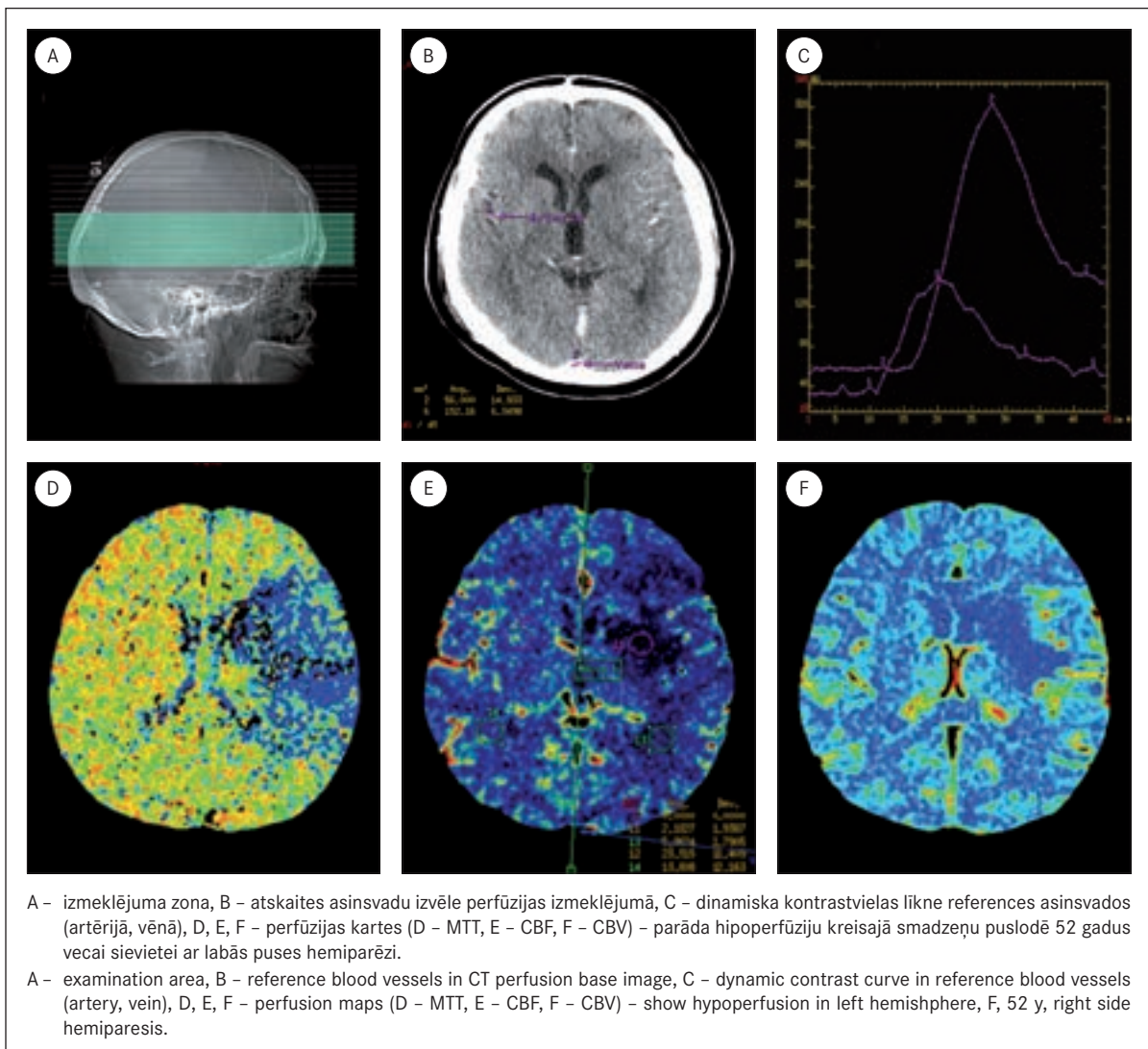
Izvērtēt datortomogrāfijas (CT) perfūzijas parametrus galvas smadzenēs akūta išēmiska insulta slimniekiem. Pētījumā iekļauti 30 pacienti (19 sievietes un 11 vīrieši, vecumā no 35 līdz 85 gadiem) ar akūtu neiroloģisku deficītu 12 stundu laikā kopš simptomu sākuma. Tika veikti šādi izmeklējumi:

- bezkontrasta CT galvai,
- CT angiogrāfija (CTA) brahiocefāliem un intrakraniāliem asinsvadiem,
- CT perfūzija (CTP),
- kontroles CT galvai pēc 24 stundām.

Pētījumā izmantota 64 daudzslāņu datortomogrāfijas iekārta. Iegūto attēlu interpretācija tika veikta pēc apstrādes darba stacijās, izmantojot primāros attēlus, kā arī multiplanāras rekonstrukcijas programmas CT un CTA attēliem. CTP attēliem tika izmantota dekonvolūcijas matemātisko aprēķinu standartizēta programma. Veicot CTP attēlu apskati un automātiskus kvantitatīvus un salīdzinošus mērījumus abās smadzeņu puslodēs, tika izvērtēta smadzeņu audu perfūzija un audu reperfūzijas kritēriji, kā arī tika veikta atgriezeniska bojājuma (*penumbra*) vai neatgriezeniska bojājuma (*core*) diferenciacija.

2. attēls. Galvas smadzeņu CT perfūzijas izmeklējuma metodika un parametru kartes

Brain CT perfusion methodology and parameter maps

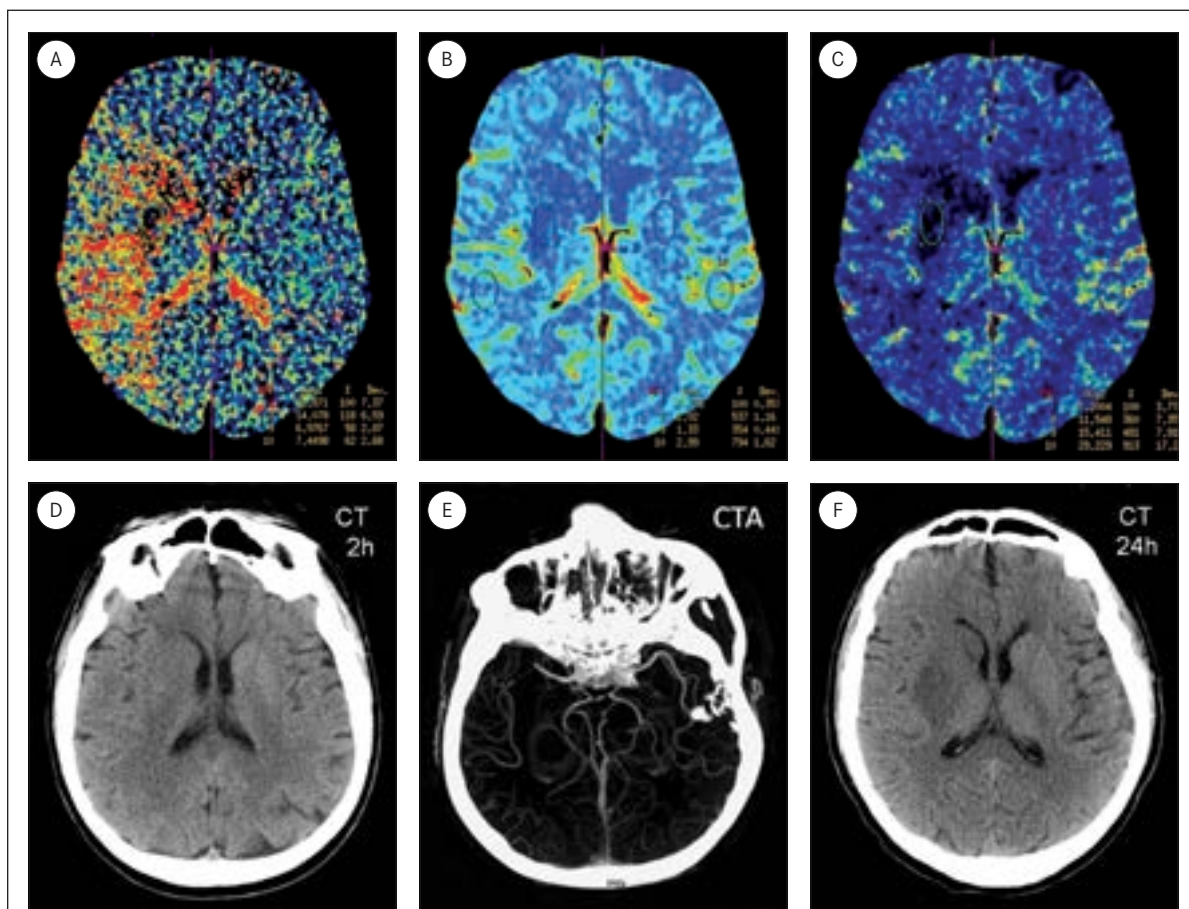


Rezultāti

Ar CTP metodi katram pacientam tika iegūtas 3 smadzeņu perfūzijas parametru kartes – CBF (cerebrālā asins plūsma, angl. *cerebral blood flow*) ml/min/100 g, CBV (cerebrālo asiņu tilpums, angl. *cerebral blood volume*) ml/100 g un MTT (vidējais tranzīta laiks, angl. *mean transit time*) sekundēs. CTP dati agrīni parādīja bojājuma apjomu, palīdzēja diferencēt išēmisko hipoperfūzijas un nekrotisko audu zonas (sk. 2., 3. att.).

Salīdzinot iegūtos CTP un kontroles CT attēlus, 21 pacientam bija perfūzijas traucējumi, no tiem 17 pacientiem bija gan diferencēta nekroze, gan *penumbra* bojājums. Četriem pacientiem CTP kartēs bija sastopamas hipoperfūzijas pazīmes pārciestas išēmijas seku izmaiņu zonās, kas nebija klasificējamas viennozīmīgi kā *penumbra* vai nekrotisks bojājums. Visiem 17 pacientiem ar nekrozes pazīmēm CTP kartēs tās nebija diferencējamas pirmreizējā natīvā galvas smadzeņu CT izmeklējumā, bet tika konstatētas nekrotiskas izmaiņas tajā pašā lokalizācijā kontroles CT izmeklējumā 24 stundas pēc trombektomijas terapijas (sk. piemēru 3. attēlā).

3. attēls. Vīrietis (56 gadus vecs) ar kreisās puses hemiparēzi 1 stundu kopš simptomu sākuma
M, 56 y, left hemiparesis, 1 hour from onset



Multimodāls izmeklējums. Augšējā rinda: A, B, C – CTP kartes (MTT, CBV, CBF) uzrāda plašu hipoperfūziju labajā smadzeņu puslodē, *a. cerebri media dxt.* apasiņošanas baseinā. CBF plašāks bojājums nekā CBV – tas liecina par atgriezeniska tipa bojājumu. Bazālos kodolos neatgriezenisks bojājums; apakšējā rinda: D – CT 2 h neuzrāda bojājumu; E – CTA – 2 h – uzrāda *a. cerebri media dx.* oklūziju M2 segmentā, F – kontroles CT pēc 24 h uzrāda nelielu defektu bazālo kodolu apvidū 20 h pēc trombektomijas.

Multimodal examination. Upper row: A, B, C – CTP maps (MTT, CBV, CBF) show right hemisphere hypoperfusion in middle cerebral artery supply territory. CBF lesion is larger than CBV lesion – reversible lesion. Irreversible lesions of basal nuclei; lower row: D – CT 2 h does not show any lesion; E – CTA – 2h – shows middle cerebral artery occlusion at M2 segment, F – follow up CT after 24 h reveals small defect in basal ganglia 20 h after thrombectomy.

Izvērtējot CTP kartes ar kvantitatīviem un relatīviem mērījumiem (salīdzinot ar pretējo puslodi), akūtas išēmijas gadījumā tika noteiktas relatīvās vērtības (r) (sk. 1. tab.).

1. tabula. Relatīvās MTT, CBV un CBF vērtības akūtas išēmijas gadījumā

Relative MTT, CBV and CBF values in acute ischemia

Parametrs		Nekroze (n = 17)		Penumbra (n = 17)
rMTT	↑	> 150% (n = 11)	↑	> 150% (n = 10)
rCBV	↓↓	< 40% (n = 10)	↓↔↑	< 60% (n = 6) 100% (n = 13) > 100% (n = 10)
rCBF	↓↓	< 30% (n = 14)	↓	> 40% (n = 12)

rMTT bija pagarināts vismaz 1,5 reizi, salīdzinot ar pretējo puslodi gan pabeigta infarkta zonā, gan *penumbra* lokalizācijā (64,7% un 58,8%; n = 11 un n = 10). rCBF kartēs konstatēja izteiktu plūsmas samazinājumu līdz < 30% apjomā – 82,4% (n = 14) gadījumu nekrozes lokalizācijā un vairāk nekā 40% no normālā apjoma – 70,6% (n = 12) gadījumu *penumbra* lokalizācijā. rCBV *penumbra* lokalizācijā bija samazināts līdz 60% no normālā apjoma (35,2%, n = 6), neizmainīts (76,4%, n = 13) vai pat palielināts (58,8%, n = 10), savukārt pabeigta infarkta zonā rCBV izteikti samazinājās zem 40% no normālā apjoma (58,8%, n = 10).

Veicot iegūto datu korelāciju, konstatēta statistiski ticama saistība starp ievērojamu CBF un CBV samazinājumu nekrozes lokalizācijā (r = 0,841; p < 0,01) un samazinātu CBF (r = 0,461; p < 0,01) pie variabliem CBV lielumiem *penumbra* lokalizācijā (r = 0,240; p < 0,05). MTT izmaiņām statistiski ticama korelācija nav konstatēta.

Diskusija

Akūtas galvas smadzeņu išēmijas rezultātā aktivizējas vaskulārie autoregulācijas mehānismi, kas cenšas nodrošināt optimālu cerebrālo asiņu plūsmu (CBF), par spīti lokālām izmaiņām arteriālā perfūzijas spiedienā un metabolai aktivitātei neironos. Cerebrālas išēmijas gadījumā pagarinās vidējais tranzīta laiks (MTT) gan *core*, gan *penumbra* apvidū. Pirmajās stundās MTT pagarinājums pārsniedz 145% [Leiva-Salinas, 2011], salīdzinot ar otru puslodi, kas atbilst mūsu pētījuma rezultātiem, taču šis parametrs parāda tikai hipoperfūziju (gan *penumbra*, gan *core*).

Būtiskākie parametri, kas ļauj CT perfūzijas izmeklējumā diferencēt potenciāli atgriezenisku bojājumu no neatgriezeniska išēmiska bojājuma, ir cerebrālo asiņu tilpums (CBV) un cerebrālo asiņu plūsma (CBF).

Līdzīgi kā iepriekšējos CT perfūzijas pētījumos [Wintermark, et al., 2002], mēs definējām *penumbra* zonu kā neatbilstību starp CBV / CBF bojājumu lielumu un *core* zonu kā atbilstošu CBV / CBF izmaiņu sakritību. Ja CBF patoloģijas zona ir lielāka nekā CBV patoloģijas zona, tas liecina par labām kolaterālēm, bet nepieciešama aktīva terapija. Ja patoloģijas zonas sakrīt, tad tas liecina par kolaterālās asinsapgādes deficītu un nekrotisku bojājumu. Tikai *penumbra* rajonā vērojama kapilāru dilatācija, lai nodrošinātu pietiekamu un konstantu CBF, kā rezultātā CBV *penumbra* zonā ir saglabāts vai palielināts vazodilatācijas dēļ. Autoregulācijas mehānismu izsīkuma izpausme ir CBV samazinājums.

Normāli CBF un CBV lielumi pelēkajai smadzeņu vielai ir aptuveni 60 ml/100 g/min un 4 ml/100 g, savukārt baltajai smadzeņu vielai – 25 ml/100 g/min un 2 ml/100 g [Wintermark, et al., 2002], taču išēmijas gadījumā tiek skarta gan pelēkā, gan baltā smadzeņu viela, tādēļ, veicot mērījumus hipoperfūzijas apvidū, reti iegūstam noteiktam smadzeņu vielas veidam atbilstošus lielumus. Vēl vairāk – išēmijas gadījumā dažādas šūnas pelēkajā un baltajā vielā var reaģēt atšķirīgi. Šis faktors izskaidro, kādēļ, izvērtējot *penumbra* zonu, bija izteiktas atšķirības starp CBV un CBF rādījumiem išemizētā un veselā smadzeņu puslodē.

Tāpat arī absolūtās vērtības divos dažādos penumbra mērījuma apvidos var atšķirties, salīdzinot ar neizmainītiem audiem pretējā puslodē, ko ietekmē individuāls pelēkās un baltās vielas īpatsvars [Schaefer, 2006].

Tāpat arī, salīdzinot CTA pamata attēlus un CBV kartes, tika konstatēta atbilstība starp bojājumu CTA pamata attēlos un rCBV apjoma zemiem rādītājiem *core* lokalizācijā, kas sakrīta ar koncepciju par *core* bojājuma un vājas kolaterālas asinsapgādes saistību. Mūsu rezultāti, kur rCBF *core* gadījumā ir < 40%, korelē ar citu autoru datiem, ka išēmiski audi ar CBF > 35% var tikt glābti, ja tiek rekanalizēti laikā līdz 5 stundām kopš simptomu sākuma [Schaefer, 2006].

Faktori, kas ietekmē perfūzijas parametrus, ir laiks un reperfūzijas pakāpe, kas tieši korelē ar kolaterāļu efektivitāti. Akūta atgriezeniska išēmiska bojājuma gadījumā rCBV var būt neizmainīts vai nedaudz palielināts – tas apstiprina reperfūziju. Palielinoties laikam no simptomu sākuma līdz izmeklējumam, mēs novērojam tendenci pieaugt neatgriezeniska bojājuma apjomam, līdzīgi kā citos pētījumos [Schaefer, 2006].

Variabli rCBV rādītāji (palielināts, normāls vai nedaudz samazināts) *penumbra* lokalizācijā korelē ar PET (pozitronu emisijas tomogrāfijas) pētījumiem, ka sākotnējs CBV palielinājums nodrošina pietiekamu CBF, kam seko CBV kritums išēmijas gadījumā [Heiss, 2003]. Mūsu gadījumā variabilitāti ietekmē laiks kopš simptomu sākuma, kā arī kolaterālās asinsapgādes un autoregulācijas mehānismu efektivitāte. Savukārt izteikti samazināts CBV *core* lokalizācijā (< 40%) jeb < 2 ml/100g liecināja par neatgriezenisku audu bojājumu, līdzīgi kā citos pētījumos [Schaefer, 2006; Schramm, 2002; Lev, 2001].

Minētie rādītāji kombinācijā ar CT angiogrāfijas datiem, kas parāda ekstrakraniālo un intrakraniālo asinsvadu stāvokli, var tikt izmantoti turpmākās terapijas taktikas izvēlē līdz pat 6 stundām kopš simptomu sākuma, atbilstoši bojājuma pakāpei, lokalizācijai un apjomam izvēloties trombolīzi vai mehāniskas trombektomijas metodi [Konstas, 2009].

Kā būtiski pētījumu ierobežojoši faktori jāmin tehniskie faktori. Lai izvērtētu CT perfūzijas parametru kartes, var izmantot divas metodes – manuālu un automātisku. Mūsu pētījumā tika lietota automātiskā metode, ko papildina vizuālā kontrole – noteikta bojājuma zonas identificēšana ar sekojošu parametru savstarpēju salīdzinājumu, t. sk. kvantitatīvu mērījumu izdarīšanu. Tāpat arī pilnībā automātiska kvantitatīva dekonvolūcijas aprēķina programmas izmantošanā jāizvairās no daļēju tilpumu izvēles, variablu skenēšanas laiku vai kļūdainas pēcapstrādes attēlu sērijas izvēles, jo pat niecīgas kļūdas minētos elementos var būtiski ietekmēt kvantitatīvo mērījumu precizitāti un datu interpretāciju. Piemēram, kad pirmreizējā vizuālā apskatē tiek konstatētas liknes deformācijas, ir nepieciešama korekcija references asinsvada izvēlē (artērija, vēna) [Sanelli, 2004], mūsu pētījumā šādas korekcijas bija nepieciešamas 3 pacientiem kustību radīto artefaktu vai automātiskas pēcapstrādes kļūdas dēļ.

Vēl mūsu pētījuma rezultātus ietekmēja sākotnējo un kontroles izmeklējumumu laiks, variabla ārstēšana (trombolīze, trombektomija) un līdz ar to variabla rekanalizācijas pakāpe. Dzīvotspējīgu audu robežvērtības varētu būt nozīmīgi zemākas, ja tiktu izvēlēta homogēna populācija ar pilnīgu rekanalizāciju. Tūska kā infarkta apjomu ietekmējošs faktors ierobežo interpretācijas iespējas par išēmijas izplatību iepriekš normāli apasiņotos audos vai to kompresiju. Tāpat mums nebija iespējas ietvert visu išēmijas apvidu limitētā 4 cm skenēšanas zonas pārklājuma dēļ.

Būtisks faktors ir sirds izviedes apjoma samazinājums vai aizkavētas asinsapgādes situācijas (piemēram, proksimālu iekšējās miega artērijas oklūziju, kas sekmēja nepilnīgas kontrastējuma liknes atspoguļojumu standartizētā izmeklējumumu laikā), šajos gadījumos būtu jāizvēlas garāks laika intervāls (kavējums) starp kontrastvielas ievadi un skenēšanas sākumu.

Secinājumi

Akūta išēmiska insulta slimniekiem agrīni veicot CT perfūzijas izmeklējumumu kvantitatīvus un relatīvus mērījumus, konstatē, ka MTT pagarinājums apstiprina išēmiska bojājuma esamību.

Ieteicamās robežvērtības nekrotiska bojājuma raksturošanā ir, ja CBF ir mazāk nekā 30–40% un CBV mazāk nekā 40% no normālā apjoma, pie pagarināta MTT > 150%, salīdzinot ar pretējo puslodi.

Penumbra bojājumam raksturīgs palielināts vai neizmainīts CBV vai tā samazinājums ne vairāk kā 60% no normālā apjoma, ja CBF ir samazināts un MTT pagarināts.

Izmantojot robežvērtības, ar CT perfūzijas metodi išēmiskos audos var ticami diferencēt atgriezenisku smadzeņu audu bojājumu no pabeigta infarkta zonas, ņemot vērā individuālas īpatnības.



Computed Tomography Perfusion Relative Threshold Values in Early Diagnostics of Acute Stroke

Abstract

Introduction. Actual imaging includes early detection of brain hypoperfusion grades in acute stroke. Computed tomography perfusion (CTP) provides visual and quantitative values for differentiation of tissue viability, but they are varied in previously published data.

The aim. To detect brain tissue viability grade on the basis of the CTP parameters in acute stroke patients, determine relative threshold values.

Material and methods. Multimodal CT imaging protocol (unenhanced CT, CT angiography, followed by CTP and 24 hour follow-up CT) was performed in 30 patients within 12 hours after onset. CTP data were analysed on three perfusion parameters: mean transit time (MTT), cerebral blood flow (CBF) and cerebral blood volume (CBV). Automated quantitative and relative measurements were performed in affected and contralateral hemisphere, defining values for *penumbra* (potentially reversible) and core (irreversible) lesions.

Results. Increased MTT was found to be increased at least 1.5 times compared to contralateral hemisphere in both lesions (core 64.7% (n = 11) and *penumbra* 58.8% (n = 10)). CBF was considerably decreased less than 30% in 82.4% (n = 14) at core lesion cases, and above 40% from normal values in 70.6% (n = 12) at *penumbra* cases. CBV in *penumbra* lesion was decreased (above 60% from normal values (35.2%, n = 6)), normal (76.4%, n = 13) or increased (58.8%, n = 10), but in core there was marked CBV decrease (below 40% of normal volume (58.8%, n = 10)). There was highly significant correlation between CBF and CBV decrease in core (r = 0.841; p < 0.01) and decreased CBF (r = 0.461; p < 0.01) with variable CBV values in *penumbra* locations (r = 0.240; p < 0.05).

Conclusions. Most accurate parameter that confirms presence of hypoperfusion is increased MTT. Proposed relative threshold values for necrosis: CBF less than 30–40% and CBV less than 40% compared with contralateral hemisphere. *Penumbra* lesion is characterized by increased or normal CBV or decrease not more than 60% of normal value, while CBF is decreased and MTT increased. CT perfusion method can differentiate ischemic tissue viability grade, if relative threshold values are used.

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. Heiss W. D., Graf R. The ischemic penumbra // *Curr Opin Neurol*, 1994; 7: 11–19.
3. Heiss W. D. Best measure of ischemic penumbra: positron emission tomography // *Stroke*, 2003; 34: 2534–2535.
4. Konstant A. A., Goldmakher G. V., Lee T. Y., Lev M. H. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: theoretic basis // *American Journal of Neuroradiology*, 2009; 30: 662.
5. Leiva-Salinas C., Provenzale J. M., Wintermark M. Responses to the 10 most frequently asked questions about perfusion CT // *American Journal of Radiology*, 2011; 196: 53–60.
6. Lev M. H., Segal A. Z., Farkas J., et al. Utility of perfusion-weighted CT imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with intra-arterial thrombolysis: prediction of final infarct volume and clinical outcome // *Stroke*, 2001; 32: 2021–2028.

7. 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.
8. Sanelli P. C., Lev M. H., Eastwood J. D., et al. The effect of varying user-selected input parameters on quantitative values in CT perfusion maps // *Acad Radiol*, 2004; 11: 1085-1092.
9. Schaefer P. W., Roccatagliata L., Ledezma C., et al. First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy // *American Journal of Neuroradiology*, 2006; 27: 20-25.
10. Schramm P. S. P., Fiebach J. B., Heiland S., et al. Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset // *Stroke*, 2002; 33: 2426-2432.
11. 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.
12. 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.
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.

Ļaundabīgo audzēju invāzijas dziļuma noteikšanas metode operācijas materiālā

Silvija Roga

Rīgas Stradiņa universitāte

Kopsavilkums

Audzēja invāzijas dziļuma noteikšana operācijas materiālā ir svarīgs diagnostisks kritērijs. Pētījuma mērķis ir izstrādāt jaunu metodi patohistoloģijā ļaundabīgo audzēju invāzijas dziļuma noteikšanai operācijas materiālā visa audzēja un audu fragmenta augstumā. Pētniecībā tika izmantots dzemdes kakla operācijas materiāls. Audzēju invāzijas dziļuma noteikšanas metode iekļāva dzemdes kakla audu garenisku griezumumu, cilindriskā audu fragmenta atvēršanu, veikti lineārie mērījumi, noteikts audu fragmenta augšējās robežas garums un audu fragmenta augstums. Tālāk tika veikti audu fragmenta augstuma gareniski griezumumi paralēlās vertikālās sloksnēs ar 3–4 mm atstarpi starp sloksnēm. Audu fragmenta vertikālās sloksnes sadala 10 mm audu gabaliņos, kas tiek marķēti gareniski sloksnei. Pēc tam tiek veikta audu histoloģiskā standarta apstrāde. Audu griezumus izkārtu ar vertikālo numerāciju, mikroskopē, nosaka audzēja invāzijas dziļumu.

Tika izmeklēti 69 pacientu operācijas materiāls, 23 pacientēm jeb 44% gadījumu izmeklēti dzemdes kakla ļaundabīgie audzēji ar invāziju cervikālā kanāla audos. Kopumā veikti 276 dzemdes kakla audu materiāla histoloģiskie izmeklējumi. Audzēju invāzijas dziļums 10 pacientēm jeb 43,4% gadījumu sasniedza 15 mm, 11 pacientēm jeb 47,8% gadījumu – 20 mm, bet 12 pacientēm jeb 52,1% sasniedza audzēja 25 mm invāzijas dziļumu.

Vertikālā audu marķēšanas metode dod iespēju izgriezt un marķēt ļaundabīgo audzēju līdz 50 mm un augstāk, audu izgriešanas un marķēšanas tehnika neizjauc audu fragmenta arhitektoniku.

Atslēgvārdi: patohistoloģija, audu materiāla izgriešanas un marķēšanas tehnika, ļaundabīgie audzēji, audzēja invāzijas dziļums.

Ievads

Latvijā saslimstībai ar dzemdes kakla vēzi ir tendence pieaugt. Tas ir otrs izplatītākais ļaundabīgais audzējs sievietēm līdz 45 gadu vecumam, t. i., reproduktīvajā vecumā. Eiropas Savienības valstīs 2004. gadā pirmreizēji dzemdes kakla vēzis diagnosticēts 52 000 gadījumu, reģistrēti 27 000 nāves gadījumi [11]. Latvijā 2007. gadā ar dzemdes kakla vēzi pirmreizēji reģistrēti 243 saslimšanas gadījumi, 2008. gadā 196, 2009. gadā 230, bet 2010. gadā 252 saslimšanas gadījumi [15].

Dzemdes kakla vēzi izraisa infekcija – cilvēka papillomas vīruss (HPV), tāpēc saslimstības risks skar arvien jaunākas sievietes. Jo agrāk tiek uzsāktas seksuālās attiecības, jo lielāka ir iespēja inficēties ar HPV vīrusu. Ir 30 cilvēka HPV papillomas vīrusa tipi, kas spēj inficēt dzimumceļus, un 40% sieviešu to atklāj 2 gadus pēc dzimumattiecību uzsākšanas. Būtiskākie riska faktori dzemdes kakla vēža attīstībā ir bieža partneru maiņa, seksuāli transmisīvās slimības, imūnsupresīvs stāvoklis.

Slimību spektrs dzemdes kakla audos ir ļoti plašs: akūtie, hroniskie nespecifiskie un specifiskie iekaisumi, HPV infekcija, vīrusu izraisītās seksuāli transmisīvās slimības (STS), dzemdes kakla displāzijas CINI-III, preinvazīvas karcinomas – “*Ca in situ*”, invazīvas karcinomas [1, 10]. Maksts sienu un dzemdes kakla maksts daļu sedz daudzkārtainais plakanais nepārragotais epitēlijs, tāpēc 90% no dzemdes kakla histoloģiski diagnosticētajiem audzējiem ir plakanšūnu vēzis ar vai bez pārragošanās, pārējos 10% histoloģiski iedala adenokarcinomās, adenoskvamozā vēzī (tas pēdējos gados histoloģiski tiek samērā bieži diagnosticēts) un dzemdes kakla sarkomās.

Latvijā no 2007. gada 1. janvāra sievietēm no 25 līdz 70 gadu vecumam reizi trijos gados ir iespējams veikt dzemdes kakla vēža skrīningu. Onkocitoloģiskajās iztriepēs atklātā patoloģisko šūnu klātbūtne ir kā nosacījums turpmākai dzemdes kakla audu histoloģiskai izmeklēšanai un diagnozes precizēšanai. *Ca in situ* dzemdes kakla vēža gadījumos jaunām sievietēm līdz 45 gadu vecumam veic dzemdes kakla ekscīziju vai konizāciju, tādēļ patoloģiem arvien biežāk jāizmeklē konizētie dzemdes kakla audi mikroinvazīvo procesu noteikšanai.

Audzēja invāzijas dziļuma noteikšana operācijas materiālā, kas pārsniedz audu paraugu kasešu izmērus, mikroskopijas laikā patoloģiem bieži rada problēmas izsekot audzēja invāzijas dziļumam pa visiem audu slāņiem. Izgriežot operācijas materiālu, klasiskā audu gabaliņu marķēšana ir lineāra, un, ja audzējs pārsniedz audu paraugu kasetes lielumu līdz 1,5 cm, lielākus audzējus par 1,5 cm tehniski izgriezt visu audu slāņu augstumā nav iespējams, tiek izjaukta audu arhitektonika audu slāņu līmenī. Operācijas materiāla izgriešana ir ļoti atbildīgs process patologa ikdienā, un, ja izgrieztajā audu materiālā nav ietverti visi audu slāņi, ir iespējamās diagnostiskas problēmas ar audzēja invāzijas dziļuma noteikšanu. Mezglveida audzējiem, kas izlobīti bez lielas piegulošo audu masas, problēmas var nerasties, bet dzemdes kakla preinvazīvo karcinomu – *Ca in situ*, invazīvo karcinomu un citu ļaundabīgo procesu, kas iegūti operāciju, konizācijas, elektrokonizācijas un dzemdes kakla amputācijas ceļā, – izpēte invāzijas līmeņa noteikšana ir ļoti aktuāla.

Dzemdes kakla erozijas, dažādu pakāpju displāzijas, agrīnās vēža stadijas, izgriežot operāciju materiālu, makroskopiski neliecina par ļaundabīgo audzēju, tikai mikroskopiski tiek konstatēts, ka ļaundabīgais process bieži vien ir jau IB stadijā [3, 4] un pārsniedz 5 mm invāziju stromas dziļumā un 7 mm invāziju stromas plašumā. Jebkurš manipulācijās iegūtais audu materiāls, arī dzemdes kakls, natīvā veidā pakļaujas lineārai novērtēšanai. Lai nepieļautu diagnostisku kļūdu, histoloģiski būtu nepieciešams izmeklēt visu dzemdes kakla audu materiālu, kas ļautu iegūt informāciju par patoloģiskā procesa invāzijas dziļumu.

Pētījuma aktualitāti un metodes izstrādi noteica agrīna preinvazīvo karcinomu histoloģiska diagnostika, jo, pielietojot dzemdes kakla konizāciju un tālāko ārstēšanu, var saglabāt sievietes dzīves kvalitāti un pagarināt dzīvildzi.

Darba mērķis

Izstrādāt jaunu metodi patohistoloģijā ļaundabīgo audzēju invāzijas dziļuma noteikšanai operācijas materiālā visa audzēja un audu fragmenta augstumā audzēja invāzijas dziļuma izsekošanai audu slāņos.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika izmantots operācijas audu materiāls ar dažāda lieluma un dažādu lokalizāciju ļaundabīgajiem audzējiem, bet par pamata izmeklējamu audu materiālu kļuva dzemdes kakla audi, kas iegūti operāciju laikā – dzemdes kakla konizācijas un amputācijas ceļā. Pētniecībā tika izmantots operācijas audu materiāls ar smagām displāzijām un sākotnējām ļaundabīgā procesa stadijām.

Lieliem dzemdes kakla konusiem virs 10 mm augstumā patologs, veicot standarta griezumus un audus marķējot lineārā kārtībā, nevarēja saglabāt audu fragmenta arhitektoniku, tādēļ ļaundabīgā audzēja invāzijas dziļumu varēja noteikt tikai vienā griezumā, bet ne visa audu fragmenta augstumā. Tāpēc tika izstrādāta jauna audu izgriešanas un audu marķēšanas metode ar griezumiem visa audu fragmenta augstumā.

Jaunās metodes būtība ir šāda – audu fragments ar audzēju ar vienu griezienu tiek šķeltas, šķeltais cilindriskais dzemdes kakls tiek atvērts, tas līdzinās taisnstūrim un stūros ir fiksēts ar adatām. Tiek veikts audu makroskopiskais apraksts un dzemdes kakla fragmenta lineārie mērījumi gar fragmenta garumu un augstumu. Audu fragmentu ar fiksējošām adatām fiksē pie izgriežamā galdiņa. Materiāla griešanai izmanto speciālos apgriešanas asmeņus makropreparātu izgriešanai. Šķeltā dzemdes kakla fragmenta izklātnes garums – X mm, augstums – Y mm, griezumus tiek izdarīts perpendikulāri 3–4 mm biežumā gar audu fragmenta augstuma malu, nogrieztais audu fragments tiek dalīts 10 mm gabaliņos un marķēts kā 1, 1a, 1b, nākamais griezumus atkal seko gar audu fragmenta augstuma malu, un tā marķējums ir 2, 2a, 2b; tādā veidā ir sagriezts audu fragments visā audu augstumā. Izmeklēts tiek viss audu materiāls.

Turpmākā audu standarta apstrāde notiek pēc 10 histoloģisko procedūru shēmas, fiksējot 10% buferētā formalīna šķīdumā, izvadot audu materiālu spirtos, ieguldot parafīnā un mikrotomējot 3–4 μm biezus griezumus. Izmantota standarta pārskata krāsošanas metode ar hematoksilīnu un eozīnu, ieslēdzošā viela – polistirols, žāvēšana.

Gatavie audu materiāla griezumi uz planšetes tiek izvietoti rindās viens zem otra kā Nr. 1, Nr. 2, Nr. 3, zem šīs stiklu rindas zem Nr. 1 tiek novietots Nr. 1a, zem Nr. 2 – Nr. 2a un tā visi stikli, trešā rinda 1b, 2b, 3b, kamēr ir izvietoti visi stikli ar audu paraugu griezumiem. Šāds histoloģisko stiklu izvietojums, patoloģam mikroskopējot, ļauj bez pūlēm noteikt audzēja invāzijas dziļumu visā audu fragmentā.

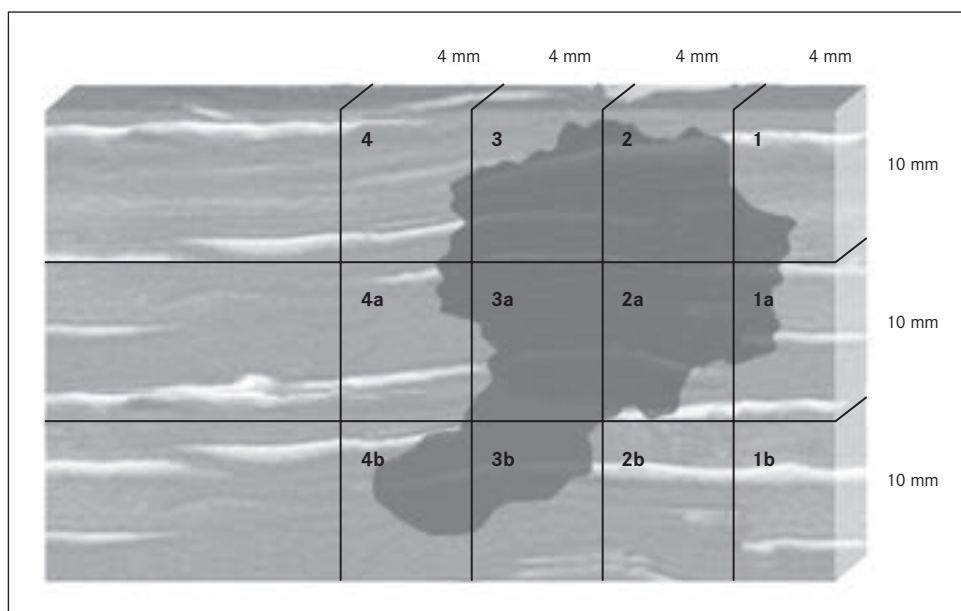
Mikroskopēšanai izmantots NIKON firmas mikroskops “Eclipse 200” ar objektīviem E Plan 10 × 0,25; LWD 20×/0,40; 60×/0,80; Plan 100×/0,90 NCG, ar lineāro atzīmi uz galdiņa 1–90 mm, 90–150 mm.

Pieņemsim, ka dzemdes kakla vēzis audu fragmenta griezumā Nr. 3 un Nr. 3a ir invazīvi cauraudzis abus šos audu gabaliņus, bet griezumā Nr. 3b tikai līdz ½ griezumam. Uz preparātu stikliem ar marķieri jāveic atzīmes par invāzijas dziļumu. Zinot audu izgriešanas tehniku un katra audu gabaliņa garumu, var noteikt dzemdes kakla ļaundabīgā audzēja invāzijas dziļumu audu fragmentā (sk. 1. att.).

1995. gada pieņemtā FIGO klasifikācijā [2, 3, 4, 10] dzemdes kakla vēža stadijas nosaka ne tikai pēc karcinomas invāzijas stromas dziļumā, bet arī pēc invāzijas stromas plašumā. Audu fragmenta izgriešana ar vertikālo griezumu numerāciju dod iespēju noteikt ne tikai ļaundabīgā audzēja invāzijas dziļumu, bet arī audzēja invāzijas plašumu stromā.

1. attēls. Shematiska audu fragmenta izgriešana ar vertikālo numerāciju audzēja invāzijas dziļuma noteikšanai visa audu fragmenta augstumā

Schematic cutting of tissue plast with vertical numeration for determination of the tumour invasion depth throughout entire height of a plast



Shematiski iezīmētais ļaundabīgā procesa apvidus norāda, ka audzēja invāzijas dziļums ir 25 mm. Audu materiāla apstrāde un mikroskopēšana tika veikta SIA "Rīgas 1. slimnīca" Patoloģijas nodaļas Histoloģijas laboratorijā.

Pētījumi tika apstrādāti ar bioloģisko pētījumu apstrādē pieņemtām standarta metodēm, izmantojot datorprogrammas *MS Excel 2003* un *SPSS 17*. Metodes aprobācijas laikā strādājām pie audzēja invāzijas dziļuma noteikšanas kļūdas un konstatējām, ka metodes drošticamība ir $p < 0,002$.

Rezultāti

Metode attiecas uz patohistoloģiju un jebkuru medicīnas nozari, īpaši ginekoloģiju un ķirurģiju, ir saistīta ar ļaundabīgajiem audzējiem operācijas materiālā un to invāzijas dziļumu. Tika izmeklēti 69 pacientu operācijas materiāls, 33 pacientiem jeb 47,8% tika izmeklēti kuņģa un zarnu trakta audzēji ar audzēja invāziju perigastrālajos un apzarņa audos, 36 pacientēm jeb 52,2% gadījumu tika izmeklēti ginekoloģiskais materiāls, 23 pacientēm jeb 44% gadījumu izmeklēti dzemdes kakla ļaundabīgie audzēji ar invāziju cervikālā kanāla audos, 13 pacientēm jeb 8,2% gadījumu tika izmeklēti endometrija adenokarcinomas invāzijas gadījumi miometrijā.

Dzemdes kakla ļaundabīgo audzēju gadījumos tika izmeklēts viss dzemdes kakla konusa audu materiāls, veikti lineārie mērījumi, dots audu bojājuma makroapraksts. Vidēji dzemdes kakla konusa augstums bija no 2,5 līdz 4,5 cm. Kopumā veikti 276 dzemdes kakla audu materiāla histoloģiskie izmeklējumi, katrs dzemdes kakla konuss pa 12 griezumiem. Audzēju invāzijas dziļums 10 pacientēm jeb 43,4% gadījumu sasniedza 15 mm invāzijas dziļumu un 12 mm invāzijas plašumu, 11 pacientēm jeb 47,8% gadījumu sasniedza līdz 20 mm invāzijas dziļumu un 15 mm invāzijas plašumu, bet 12 pacientēm jeb 52,1% sasniedza 25 mm invāzijas dziļumu un 20 mm invāzijas plašumu.

Diskusija

Pētījumā tika izmantots dzemdes kakla audu operācijas audu materiāls ar dažādu ļaundabīgo audzēju invāzijas dziļumu. Līdz šim tika lietota dzemdes kakla standarta patohistoloģiskās izgriešanas metode, kurā dzemdes kakla audu fragments tiek griezts $10 \times 10 \times 4$ mm lielos audu gabaliņos radiāli dzemdes kakla audi, marķējot audu gabaliņus rindas kārtībā ar lineāro marķējumu, kā pieņemts patohistoloģijā.

Jaunās metodes izstrādes laikā, izgriežot operācijas audu materiālu pēc materiāla izgriešanas tehnikas prasībām, uzmanība tika vērsta uz to, lai maksimāli tiktu izgriezts viss audu materiāls. Konizētā dzemdes kakla audi tika makroskopiski izvērtēti, veikti lineārie mērījumi. Dzemdes kakla audu fragments tika šķelts, makroskopiski aprakstīta dzemdes kakla gļotāda, vizualizējamie gļotādas defekti. Dzemdes kakla audi tika griezti 1,5 cm augstos fragmentos – 1., 2., 3. fragmenti, atkarībā no dzemdes kakla augstuma.

Pēc nogrieztā audu fragmenta fiksācijas audu fragments pieņēma gredzenveida formu, tāpēc tas tika fiksēts ar adatām. Katrs gredzens tika griezts 3–4 mm biezos audu gabaliņos un lineāri numurēti: pirmā audu fragmenta griezumam skaits Nr. 1–12, otrā audu fragmenta griezumam skaits Nr. 13–24, trešā audu fragmenta griezumam skaits Nr. 25–36, tātad no katra audu fragmenta pa 12 audu gabaliņiem.

Katrā audu fragmentā tika veikta atzīme, kur sāks pirmais grieziens, tomēr, veicot 1., 2., 3. audu fragmenta izgriešanu, nebija pārliecības, ka 1. audu fragmenta izgrieztais 1. audu gabaliņš sakrītis ar 2. un 3. audu fragmenta izgrieztajiem pirmajiem audu gabaliņiem un arī pārējiem audu gabaliņiem. Šīs šaubas radās tāpēc, ka natīvs audu materiāls ir samērā elastīgs un arī rodas grūtības nogriezt vienādu audu gabaliņus visos audu fragmentos, kas vienādi sakristu.

Arī mikroskopiski testējot audu materiālu, visu laiku bija jāveic atzīmes uz katra testējamā audu griezumam priekšmetstikla un jāsalīdzina visu trīs audu fragmentu griezumi, paturot prātā, kurā stiklā 1. audu fragmentā un kurā stiklā 2. audu fragmentā ir ļaundabīgā audzēja invāzija, un jānovērtē, cik

tā ir dziļa, jo, lai arī dzemdes kakls tika sadalīts trijos audu fragmentos, tika lietots audu gabaliņu lineārais numurējums. Lai atvieglotu mikroskopēšanu, testējamie audu paraugi izvietoti uz planšetes viens zem otra, kā tika veikta audu fragmentu izgriešana. Tas atviegloja mikroskopēšanu un preparātu izvērtēšanu. Šādi izvietoti testējamā audu materiāla paraugi norādīja, ka audu fragmentu var griezt arī citādi – gar vienu malu izdarīt griezumus visa audu fragmenta augstumā un tad nogriezto audu strēmeli dalīt nosacītos audu gabaliņos 1 cm vai 1,5 cm augstumā un to numerāciju veikt vertikāli. Tādējādi nonācām pie šādas audu izgriešanas metodes, vienīgi atlika izlemt jautājumu par audu paraugu numerāciju.

Patohistoloģijā ir stingrs noteikums – viens izgrieztais audu gabaliņš tiek apzīmēts ar vienu numuru. Numuri seko rindas kārtībā, bet šajā gadījumā izgrieztais audu materiāls jānomarķē vertikāli. Ja katram vertikālajam griezumam tiks dots savs kārtas numurs, tas gala rezultātā atkal būs lineārais marķējums un neatbildīs mūsu mērķim un var rasties problēmas mikroskopējot, jo visu laiku būs jāskaita testējamā materiāla numuri un jādomā, ka esošajā gadījumā katrā slejā ir četri testējamā materiāla preparāti. Jāņem vērā, ka lielās patoloģijas nodaļu histoloģijas laboratorijās audu gabaliņu numerācija, sākot no gada vidus, var sasniegt lielus skaitļus, piemēram, Nr. 18234 un vairāk. Lai izveidotu vertikālo numerāciju, izvēlējamies kārtas numuru papildināt ar burtiem – 1, 1a, 1b, 1c, zinot, ka zem griezuma Nr. 1 būs griezumam Nr. 1a, zem šī griezuma Nr. 1b un sekojošais Nr. 1c vai arī, piemēram, Nr. 18234, 18234a, 18234b, 18234c. Numura papildinājums ar burtu ļauj testējamo audu materiālu izvietot uz planšetēm atbilstoši izgrieztajam audu materiālam, un ārsts patologs var viegli izsekot ļaundabīgā audzēja invāzijas dziļumam jebkurā testējamā materiāla audu gabaliņā.

Metodes aprobācijas laikā veicām arī citu orgānu ļaundabīgo audzēju izgriešanu un vertikālo audu numerāciju, lai audzēja invāzijas dziļuma noteikšanai iekļautu visu audu slāņus: endometrija karcinomu gadījumā ar dziļu invāziju ieaugšanu miometrijā, kā arī kuņģa un zarnu trakta ļaundabīgo audzēju gadījumā ar infiltratīvu ieaugšanu perigastrijā un apzarnī. Lietojot jauno vertikālo audu marķēšanas metodi visa izoperētā audu fragmenta augstumā, konstatējām, ka audu arhitektonika ir saglabāta un audzēja invāzijas dziļumam var viegli izsekot visu audu slāņu līmeni.

Darba gaitā svarīgi bija izvērtēt šīs metodes lietderību, salīdzinot ar esošajām izmeklēšanas metodēm. Diagnostikā lietojamās citoloģiskās diagnostikas metodes, kurās dzemdes kakla kanāla uztriepes materiāls tiek krāsots ar kodolkrāsotāju un ar datoranalizatora starpniecību tiek pētīti normālo un ļaundabīgo šūnu kodolu laukumi, un, izmantojot iegūtos rādītājus, diagnosticēts dzemdes kakla vēzis [9], nesniedz informativitāti par ļaundabīgā procesa invāzijas dziļumu dzemdes kakla audos.

Dzemdes kakla vēža imunofermentās diagnostikas paņēmieni, kurā pēta vaginālo sekrētu, kurā nosaka lektīnu – saistīto antigēnu koncentrāciju ar lektīnimunofermentās analīzes starpniecību [12], un dzemdes kakla lokālā iekaisuma aktivitātes novērtēšanas paņēmieni, kurā pēta dzemdes kakla ārējās malas ņemto natīvo materiālu, izmantojot trīsfāžu imunofermentās analīzes metodi un nosakot citokīna interferon- γ koncentrāciju [13, 14], nesniedza informāciju par ļaundabīgā procesa invāzijas dziļumu dzemdes kakla audos.

Izmantojot membrānu endoteliālo proteīnu (EMP), kas kalpo kā biomarķieris endometrija neoplāzijas noteikšanā [7], metode nesniedz informāciju par ļaundabīgā procesa invāzijas dziļumu dzemdes kakla audos.

Endometrija vēža kriodestrukcijas dziļuma prognozēšanas paņēmieni iekļauj dzemdes dobuma kriopstrādi pirms apstarošanas, to kontrolējot ar ultraskaņas izmeklēšanu starpniecību [6], tomēr arī šis paņēmieni nesniedz informāciju par ļaundabīgā procesa invāzijas dziļumu dzemdes kakla audos.

Dzemdes kakla audu biopsijas metode ar tai sekojošu audu histoloģisko apstrādi un mikroskopēšanu noder, lai noteiktu patoloģisko procesu audu vizuālā defekta zonā, bet ne ļaundabīgā procesa invāzijas dziļumu dzemdes kakla audos [1, 4].

Dzemdes kakla audu konizācijas metode [1, 4], dzemdes kakla audu elektroekscīzijas metode [1, 4], dzemdes kakla audu amputācijas metodes [1, 4] ir ķirurģiskas manipulācijas, kuras lieto, lai apturētu un likvidētu patoloģisko procesu. Turpmākais atkarīgs no patologa pieredzes operācijas materiāla

izgriešanā un konizētā dzemdes kakla lieluma. Ja dzemdes kakla augstums ir līdz 1,5 cm un griezumus var ieguldīt kasetēs, var izmantot lineāro marķējumu, bet, ja dzemdes kakls ar iespējamo ļaundabīgo procesu ir augstumā virs 1,5 cm un tiks izmantots vecais lineārais audu marķējums, būs izjaukta audu slāņu arhitektonika un invāzijas dziļuma noteikšana var būt problemātiska.

Lietojot audu izgriešanu ar vertikālo marķēšanu, patologam jau pēc pārskata krāsošanas metodes ar hematoksilīnu un eozīnu ir iespēja noteikt ļaundabīgā audzēja invāzijas dziļumu visā audu fragmentā.

Izstrādātā metode nav sarežģīta, patologam nepaildzina operācijas materiāla izgriešanas laiku, nav sarežģīta biomedicīnas laborantiem histologiem.

Izstrādāts un 01.12.2010. pieteikts Latvijas Patents P-10-163 "Ļaundabīgo audzēju invāzijas dziļuma noteikšanas paņēmiens dzemdes kakla konusa audos".

Secinājumi

1. Vertikālā audu marķēšanas metode ir lietojama patohistoloģijā ļaundabīgo audzēju invāzijas dziļuma noteikšanai.
2. Vertikālā audu marķēšana dod iespēju izgriezt un marķēt ļaundabīgo audzēju līdz 50 mm un augstāk, audu izgriešanas un marķēšanas tehnika neizjauc audu fragmenta arhitektoniku.
3. Histoloģisko preparātu izkārtojums ļauj mikroskopiski precizēt audzēja invāzijas dziļumu.
4. Metode ir vienkārši lietojama, neprasa lielus materiālos ieguldījumus.



Determination Method of Invasion Depth of Malignant Tumours in Operation Material

Abstract

Introduction. Determination of invasion depth of tumours in operation material is an important diagnostic criterion. The aim of the research is to develop a new method in pathohistology for determination of invasion depth of malignant tumours in operation material throughout the entire height of the tumour and the tissue plast.

Material and methods. A tissue material from cervix uteri operations was used in the study. Application of the determination method included: making of longitudinal section at the height of the cervix uteri cone, opening of the cylindrical fragment of the tissue, performing linear measurements, estimation of the length of the top boundary and height of the plast. These steps were followed by longitudinal cuttings of tissue plast in parallel vertical strips with 3–4 mm space between them. The vertical strips of plast tissue were divided in 10 mm pieces of tissue that were marked lengthwise, followed by standard histological processing of tissue material. After that, arrangement of the tissue cuts with vertical numeration, microscoping, and determination of invasion depth of tumours took place.

Results. The operation material of 69 patients was examined. In 44% of cases (23 patients) cervix uteri malignant tumours with invasion in cervix uteri tissue were examined. 276 histological examinations of cervix uteri tissue materials were done. The invasion depth of tumours for 10 patients (43.4% of cases) reached 15 mm invasion depth. The respective result for 11 patients (47.8% of cases) was 20 mm while for 12 patients (52.1% of cases) the result was 25 mm.

Conclusions. The vertical tissue marking method gives an opportunity to cut and mark malignant tumours up to 50 mm and higher. The technique of cutting and marking of tissue material does not disarrange the architectonics of the tissue plast.

Keywords: pathohistology, technique of cutting and marking of tissue material, malignant tumour, invasion depth of tumours.

Literatūra

1. Krajevskis N. A., Smolannikova A. V., Sarkisova D. S. Pathologic diagnosis of human tumors. – 4th ed. – Moscow: Medicine, 1993. – Pp. 198–234.
2. Paladini D., Cross P., Lopes A., et al. Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva // International Journal of Cancer, 1994; 74: 2491–2496.
3. Comerci G., Bolger B. S., Flannelly G., et al. Prognostic factors in surgically treated stage IB–IIB carcinoma of the cervix with negative lymph nodes // International Journal Gynecological Cancer, 1998; 8: 23–26.
4. Pavāre I., Zvaigznīte M., Siliņš I. Sievietes dzimumorgānu audzēji // Kliniskā onkoloģija / autoru kolektīvs D. Baltiņas vadībā. Rīga: Apgāds Zvaigzne ABC, 1999. – 371.–388. lpp.
5. Tavassoli F. A., Devilee P. Tumors of the breast and female genital organs. – World Health Organization Classification of Tumors. Lyon: IARC Press, 2003. – Pp. 217–233.
6. Mikhanovskiy O. A., Anipko O. B., Kondratieva O. H. Method for predicting depth of cryogenic destruction of endometrial cancer. Int. Cl. A61N5/10; (IPC - 7): A61N5/10. UA 61356 (A) 2003, A61N5/10.
7. Haile L. A. Methods for diagnosis and treatment of endometrial cancer. G01N33/574. WO 2006/094014 A2.
8. Dikareva L. V., Shvarev E. G., Teplyj D. L. Method of hyperplastic endometrium processes diagnostics at hysteromyoma. G01N 33/50. RU 2327164, C1, 2008.
9. Avtandilov G. G., Gluhova J. K. Methods of differential diagnosis of hyperplasia, intraepithelial neoplasia and cancer of cervix uterine. G01N33/483. RU 2321859, C2, 2008.
10. Brown L. Pathology of uterine malignancies // Clinical Oncology, 2008 Aug; 20(6): 433–447.
11. European quid lines for quality assurance in cervical cancer screening. – 2nd ed. – Epidemiological quid lines for quality assurance in cervical cancer screening. 2008. – Pp. 13–17.
12. Bulgakov A. A., Rodionova O. M., Apanasevich V. I. Method of diagnostic of uteri cervix cancer. G01N33/53. RU 2343485, C1, 2009.
13. Gribova S. N., Zaharova N. B., Hripunova G. I. Evaluation methods of the activity of local inflammation of cervix. G01N33/53, RU 2385460, C1, 2010.
14. Gribova S. N., Zaharova N. B., Hripunova G. I. Evaluation methods of the activity of local inflammation of cervix and methods of the taking native material from the cervix. G01N33/53. RU 2402779, C1, 2010.
15. Statistikas dati par 2010. gadu (iekļauts arī salīdzinājums ar iepriekšējiem gadiem). Onkoloģija // <http://www.vec.gov.lv/33> (sk. 05.10.2010.).

Internalizētās homonegativitātes līmeņa raksturojums vīriešiem Latvijā, kuriem ir sekss ar vīriešiem

*Inga Vītola, Anda Karnīte, Inese Stars,
Ģirts Briģis, Inga Upmace¹*

Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra

*¹ Latvijas Infektoloģijas centrs, Epidemioloģiskās drošības un sabiedrības veselības departamenta
HIV/AIDS epidemioloģiskās uzraudzības un profilakses nodaļa*

Kopsavilkums

Latvijā seksuālās minoritātes ir stigmatizēta sociālā grupa. Stigmatizācijas ietekmē persona var izjust bailes, kaunu, nosodījumu un vainas apziņu, kas var paaugstināt indivīda internalizētās homonegativitātes (IH) līmeni. Augsts IH līmenis ir viens no pašnāvību, alkohola, narkotiku lietošanas, psihiskās veselības problēmu riska faktoriem. Tā kā Latvijā līdz šim pētījumi par IH nav veikti, būtu vērtīgi noskaidrot, kāds IH līmenis ir Latvijā dzīvojošiem vīriešiem, kuriem ir sekss ar vīriešiem (VSV).

Pētījumā izmantota 2010. gadā veiktā "Eiropas Interneta pētījuma par vīriešiem, kuriem ir sekss ar vīriešiem" (EMIS) šķērsgriezuma pētījuma datu bāze. Pētījumā izmantoti dati par 545 respondentiem. IH līmeņa noteikšanai izmantota Ross *et al.* izstrādātā skala. Darbā novērtēta rezultātu statistiskā ticamība, nosakot būtiskuma līmeni p (rezultāti atzīti par statistiski ticamiem, ja $p < 0,05$). Lai noteiktu IH līmeņa atšķirības starp strātām, lietotas parametriskās statistikas metodes: t -tests un ANOVA.

Kopumā IH līmenis Latvijā dzīvojošiem VSV ir relatīvi zems – vidējā IH līmeņa vērtība ir 2,13 (iespējamā variācija no 0 līdz 6). IH līmenis ir zemāks respondentiem, kuri dzīvo lielās vai vidēji lielās pilsētās, nekā tiem, kuri dzīvo nelielās pilsētās ($p = 0,025$), kuru seksuālā orientācija ir homoseksuāla, nevis biseksuāla ($p = 0,001$), kuriem šobrīd ir pastāvīgas attiecības ar vīrieti ($p = 0,001$) vai nav pastāvīgu attiecību ar sievieti ($p = 0,001$). Statistiski ticamas IH līmeņa atšķirības netika novērotas saistībā ar personu vecumu, dzīvesvietas reģionu, izglītības līmeni, alkohola un narkotisko vielu lietošanu.

Latvijā IH līmenis ir relatīvi zems. Augstāks IH līmenis ir nelielās pilsētās dzīvojošiem VSV, biseksuāliem vīriešiem, indivīdiem, kuriem šobrīd nav pastāvīgu attiecību ar vīrieti, un tiem, kuriem šobrīd ir pastāvīgas attiecības ar sievieti.

Atslēgvārdi: internalizētā homonegativitāte (IH), vīrieši, kuriem ir sekss ar vīriešiem (VSV), sociāli demogrāfiskie faktori, riska uzvedības faktori.

Ievads

Latvijā seksuālās minoritātes ir stigmatizēta un diskriminēta sociālā grupa, par ko liecina gan veiktie pētījumi par attieksmi pret seksuālajām minoritātēm [Lesbiešu, geju, biseksuāļu, transpersonu un viņu draugu apvienība "Mozaika", 2009; Tirgus un sabiedriskās domas pētījumu centrs "SKDS", 2009], gan dažādi tiesību akti [Eiropas Savienības Padome, 2008; Latvijas Republikas Civillikums, 1992; Latvijas Republikas Satversme, 1922].

Stigmas un diskriminācija, kas ir vērsta pret seksuālajām minoritātēm, negatīvi ietekmē personas identitātes veidošanos un pašcieņu. Stigmū ietekmē cilvēks var izjust nepatīkamas izjūtas, piemēram, bailes, kaunu, nosodījumu un vainas apziņu. Individam var izstrādāties neveselīgi psihiskās aizsardzības mehānismi, kuri traucē nodibināt un uzturēt pilnvērtīgas attiecības ar apkārtējiem, kā arī ietekmē paša uzvedību, kas nereti ir vērsta uz tīšu paškaitējumu [Currie, 2004; Williamson, 1999].

Pastāv terminoloģijas dažādība, lai raksturotu internalizēto homonegativitāti (angļu val. – *internalized homonegativity*, turpmāk tekstā – IH), un līdz šim nav izstrādāta vienota definīcija tās apzīmēšanai. Termins “homonegativitāte” ir vēsturiski izveidojies no vārda “homofobija”, tādēļ daži pētnieki vēl joprojām lieto vārdu “homofobija” [Adams, 1996; Morrison, 2002; Rye, 2010; Wrench, 2003]. Homofobija ir aizspriedumi, diskriminācija, uzmākšanās un vardarbība pret seksuālajām minoritātēm [Sears, 1997], savukārt IH nozīmē pozitīvu pārliecību trūkumu par savu seksuālo orientāciju, vērtējumā par homoseksuāliem cilvēkiem kopumā un par morāles principiem, ar kuriem viņiem jāsadzīvo [Mayfield, 2001; Shoptaw, 2009]. Lai izmēritu internalizētās homonegativitātes līmeni VSV vidū, tiek izmantotas dažādas skalas tā mērīšanai. IH mērīšanas skalas ir dažādas, un arī šajā jautājumā pētnieki nav vienojušies par vienotas skalas izstrādi. Mērījumu rezultāti parāda to, cik lielu diskomfortu savas seksuālās orientācijas dēļ indivīds piedzīvo. Augstāks IH rādītājs liecina par lielāku internalizēto homonegativitāti un savas seksuālās orientācijas nepieņemšanu [Baiocco, 2010; Martin, 1987; Morrison, 2009; Nungesser, 1983; Ross, 1996, 2010; Shidlo, 1994; Szymanski, 2001; Wagner, 1994, 1996].

Vairāku pasaulē veikto pētījumu rezultāti liecina, ka IH ir viens no iemesliem paaugstinātai riska uzvedībai. Personām ar augstāku IH rādītāju ir raksturīgas destruktīvas uzvedības formas – pašnāvības mēģinājumi, alkohola un narkotisko vielu lietošana –, un viņiem ir lielāka vardarbības pieredze nekā personām, kurām IH līmenis ir zemāks. Individiem, kuriem ir augsts IH līmenis, ir raksturīga arī paaugstināta riska seksuālā uzvedība [Amadio, 2006; Baiocco, 2010; Cabaj, 2000; Cheng, 2003; Currie, 2004; Kus, 1988; Ross, 2010; Shoptaw, 2009; Weber, 2008; Williamson, 1999].

Tā kā augsts internalizētās homonegativitātes līmenis ir saistīts ar paaugstinātu riska uzvedību un psihiskās veselības problēmām un Sabiedrības veselības pamatnostādņu projektā 2011.–2017. gadam ir rakstīts: “Laba sabiedrības garīgā jeb psihiskā veselība ir būtisks nosacījums stabilas, drošas, labklājīgas sabiedrības veidošanai. Svarīgākie sabiedrības garīgās veselības uzlabošanas aspekti ir psihisko slimību un pašnāvību profilakse, psihiskās veselības un labklājības uzlabošana, somatiskās veselības uzlabošana, cilvēku resursu un potenču pilnvērtīga realizācija, aizspriedumu un diskriminācijas mazināšana” [Latvijas Republikas Veselības ministrija, 2010], būtu noderīgi noskaidrot, kāds ir IH līmenis VSV vidū Latvijā, jo šādi pētījumi valstī līdz šim nav veikti. Darba rezultāti varētu palīdzēt noteikt, vai Latvijā ir nepieciešami specifiski, VSV populācijai paredzēti veselības veicināšanas pasākumi.

Darba mērķis

Darba mērķis bija raksturot internalizētās homonegativitātes līmeni VSV vidū Latvijā saistībā ar respondenta vecumu, dzīvesvietu, izglītības līmeni, seksuālo orientāciju, partnerattiecību statusu, alkohola un narkotisko vielu lietošanas paradumiem.

Materiāls un metodes

Darbā tika izmantota 2010. gadā veiktā “Eiropas Interneta pētījuma par vīriešiem, kuriem ir sekss ar vīriešiem” (*The European MSM Internet survey – EMIS*) šķērsgrūzuma pētījuma datu bāze. Atzinums par pētījuma atbilstību ētikas normām tika saņemts no Portsmutas Universitātes Ētikas komisijas (*University of Portsmouth*). Galvenie pētījuma metodiskie vadītāji bija Roberta Koha Institūts (*Robert Koch Institute*), Māstrihtas Universitāte (*Maastricht University*) un Sigma izpētes centrs (*Sigma Research*). Latvijā projektu koordinēja Latvijas Infektoloģijas centrs sadarbībā ar biedrību “LBGT un viņu draugu apvienību “Mozaika”” un interneta portālu Gay.lv. EMIS tika veikts Eiropas Komisijas projekta ietvaros [Roberta Koha Institūts, 2010; Schmidt, 2010].

Pētījumā atlases veidošanai tika izmantota izdevīguma atlase. EMIS vienlaikus notika 33 Eiropas valstīs, un anketa bija pieejama timeklī 25 dažādās valodās laikposmā no 2010. gada 4. jūnija līdz 31. augustam [Schmidt, 2010]. Lai anketas jautājumi tiktu ieskaitīti, respondentiem bija jāatbilst šādiem kritērijiem: vīrietis, kuru piesaista tikai / vai cits vīrietis, vai vīrietis, kuram ir sekss tikai / vai ar citu vīrieti, vai vīrietis, kurš domā, ka viņam tuvākajā nākotnē varētu būt sekss ar citu vīrieti. Respondentam bija jābūt arī pietiekami vecam, lai seksuāla rakstura attiecības būtu legālas attiecīgajā valstī, kurā viņš dzīvo [Roberta Koha Institūts, 2010]. Pavisam aptaujas anketu aizpildīja vairāk nekā 180 000 Eiropā dzīvojošu VSV, padarot EMIS par lielāko pētījumu, kāds jebkad veikts VSV populācijā [Schmidt, 2010]. Darbā izmantotajā datu bāzē ir informācija par 734 Latvijā dzīvojošiem VSV. Par derīgām tika atzītas 708 anketas, jo 26 anketās tika konstatēta vairāk nekā viena atbilžu nesakrītība. Darbā netika iekļauti vēl 163 respondenti, kuriem nebija iespējams aprēķināt IH rādītāju (sk. turpmāk). Tālākā datu analīzē tika iekļauti 545 respondenti.

Lai anketas dati būtu vieglāk apstrādājami un interpretējami, lielākā daļa pētīto pazīmju tika kategorizētas. Dati, kuri neiekļāvās nevienā no jaunizveidotajām grupām, konkrētā mainīgā analīzē netika iekļauti. Rezultātu daļā dažādās kategorijās kopējais respondentu skaits var atšķirties atbilžu kategoriju pārgrupēšanas vai trūkstošo atbilžu dēļ (*missing cases*).

IH līmeņa noteikšanai tika izmantota *W. Ross, D. Smolenski et al.* Internalizētās homonegativitātes skala [Ross, 2010]. Skalas rādītājs tika lietots kā nepārtrauktais mainīgais. Šis mainīgais lielums tika iegūts, apvienojot 8 anketas jautājumus par apmierinātību ar savu seksuālo orientāciju, izveidojot vienotu skalu, ar ko mēra IH. Pēc pētījuma lauka darba beigām tika konstatēts, ka viens no astoņiem jautājumiem (Q267 – “homoseksuāli vīrieši man liek justies neērti”) nav nepieciešams, jo skala precīzi atspoguļo IH bez šī jautājuma [Smolenski, 2010].

IH vērtība tika aprēķināta šādi: mainot skalu ar atlikušajiem 7 jautājumiem no 1 līdz 7 uz 0 līdz 6 (0 – nav novērota IH; 6 – augsta IH); pārkodējot sešiem reversajiem anketas jautājumiem (Q268, Q270–Q274) skalas vērtības pretēji norādītajām (0 – augsta IH; 6 – nav novērota IH); atrodot visu 7 jautājumu vidējo vērtību. Rezultātus var izskaitļot tikai tad, ja respondents atbildējis uz visiem 7 jautājumiem. Gadījumos, kad uz šiem jautājumiem ir atbildēts “tas uz mani neattiecas” vai vispār nav sniegta atbilde, netiek uzrādīta IH vērtība.

Darba statistiskā analīze tika veikta ar datorprogrammu *SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 17.0 for Windows* un *Microsoft Excel*. Darbā tika lietotas aprakstošās, parametriskās statistikas metodes: kā t-tests un dispersiju analīze (ANOVA), kur tika noteikts Fišera kritērijs, kā arī aprēķinātas frekvences (angļu val. – *frequencies*). Rezultātu statistiskā ticamība tika novērtēta, nosakot būtiskuma līmeni p, kur rezultāti tiek atzīti par statistiski ticamiem, ja $p < 0,05$.

Rezultāti

No 545 respondentiem 65,3% (n = 356) ir homoseksuāli un 20,7% (n = 113) – biseksuāli vīrieši. Izanalizējot respondentu vecumu, var secināt, ka visvairāk respondentu ir vecumā no 17 līdz 29 gadiem (n = 260 jeb 47,7%). 29,7% (n = 162) respondentu ir vecumā no 30 līdz 39 gadiem, 15,0% (n = 82) ir vecumā no 40 līdz 49 gadiem, bet vecāki par 50 gadiem (ieskaitot) ir 7,5% (n = 41) respondentu. Jaunākajam respondentam ir 17 gadi, bet vecākajam – 70. Respondentu modālais vecums ir 22 gadi (n = 31).

Analizējot respondentu sadalījumu pēc dzīvesvietas, var novērot, ka lielākā daļa respondentu dzīvo lielā vai vidēji lielā pilsētā, kur iedzīvotāju skaits ir virs 100 000 (ieskaitot) (n = 311 jeb 57%). Visretāk respondenti kā savu dzīvesvietu ir atzīmējuši mazu pilsētu vai ciemu, kur iedzīvotāju skaits ir mazāks par 10 000 (n = 67 jeb 12,3%). Savukārt nelielā pilsētā (10 000–99 999 iedzīvotāju) dzīvo 14,7% (n = 80) respondentu. Lielākā daļa respondentu dzīvo Rīgā (n = 356 jeb 65,3%), bet mazākā – Latgalē (n = 13 jeb 2,4%).

Lielākajai daļai respondentu ir augstākā vai nepabeigta augstākā izglītība – 73,8% (n = 402) aptaujāto.

Analizējot respondentu attiecību statusu, 53,8% (n = 293) šobrīd nav pastāvīgu attiecību ar vīrieti un 91,0% (n = 496) nav pastāvīgu attiecību ar sievieti.

Internalizētās homonegativitātes līmeņa raksturojums saistībā ar sociāli demogrāfiskajiem faktoriem. Pirms tika pētītas atkarīgās pazīmes (IH rādītāja) atšķirības neatkarīgo pazīmju grupās, tika noteikts, vai IH līmenis atbilst normālsadalījumam, izskaitļojot asimetrijas rādītāju (*skewness*). Tika noteikts, ka asimetrijas rādītājs atkarīgajai pazīmei ir 0,455, un tas iekļaujas intervālā [-1; +1], tātad internalizētās homonegativitātes līmeņa rādītājs var tikt uzskatīts par normāli sadalītu.

Tika noteikta arī IH rādītāja modālā vērtība 0,86 (n = 35 jeb 6,4%), minimālā vērtība ir 0 (n = 5 jeb 0,9%) un maksimālā vērtība ir 5,57 (n = 1 jeb 0,2%).

Ar dispersijas analīzi (ANOVA) netika noteiktas statistiski ticamas IH līmeņa atšķirības starp respondentu vecuma grupām (p = 0,58). Tomēr var novērot, ka vecuma grupā virs 50 gadiem (ieskaitot) IH līmeņa vidējā vērtība ir augstāka (IH = 2,23) nekā pārējās grupās (IH = 2,17 (17-29 gadi); IH = 2,03 (30-39 gadi); IH = 2,06 (40-49 gadi)).

Tāpat nav novērojamas statistiski ticamas IH līmeņa atšķirības starp dzīvesvietas raksturojuma grupām (p = 0,08) un respondentu dzīvesvietas reģiona grupām (Rīga / Kurzeme / Zemgale / Latgale / Vidzeme) (p = 0,13) (sk. 1. tab.).

Tā kā statistiski ticama IH līmeņa atšķirība starp dzīvesvietas raksturojuma grupām ir relatīvi tuvu statistiskās ticamības robežai (p = 0,05), papildus tika veikta grupu salīdzināšana pa pāriem, lai noskaidrotu katram pārim p vērtību. Salīdzinot pa pāriem, tika konstatēts, ka statistiski ticama IH līmeņa atšķirība ir vērojama starp grupām: liela vai vidēji liela pilsēta un neliela pilsēta, jo p = 0,025 (sk. 2. tab.).

Var novērot, ka nelielā pilsētā dzīvojošiem (10 000-99 999 iedzīvotāju) IH līmenis ir augstāks nekā pārējās grupās, tāpat var novērot tendenci, ka Latgalē IH līmenis ir visaugstākais, turpretim, Rīgā - viszemākais (sk. 1. tab.).

IH līmeņa rādītājs statistiski ticami neatšķiras starp izglītības līmeņa grupām (p = 0,26). Tomēr var novērot tendenci, ka IH līmenis ir augstāks tiem respondentiem, kuriem izglītība ir vidējā vai zemāka par vidējo (IH = 2,22), nekā tiem, kuriem ir augstākā vai nepabeigta augstākā izglītība (IH = 2,09).

Pētījumā tika noskaidrots, ka IH līmenis statistiski ticami atšķiras seksuālās orientācijas grupās (p < 0,001). IH līmeņa vidējā vērtība ir augstāka biseksuāliem vīriešiem (IH = 2,65) salīdzinājumā ar homoseksuāliem vīriešiem, kuru IH līmeņa vidējā vērtība ir 1,83.

Tika novērotas statistiski ticamas IH līmeņa atšķirības starp attiecību statusa kategorijām: šobrīd ir / nav pastāvīgas attiecības ar vīrieti (p < 0,001) un šobrīd ir / nav pastāvīgas attiecības ar sievieti (p < 0,001). Interessants ir fakts, ka respondentiem, kuriem šobrīd nav pastāvīgu attiecību ar vīrieti, IH līmenis ir augstāks nekā tiem, kuriem ir šādas attiecības, turpretim respondentiem, kuriem nav pastāvīgu attiecību ar sievieti, IH līmenis ir zemāks nekā tiem, kuriem ir šādas attiecības (sk. 3. tab.).

Internalizētās homonegativitātes līmeņa raksturojums saistībā ar alkohola un narkotisko vielu lietošanu. 73,8% (n = 402) respondentu ir norādījuši, ka alkoholu lieto reizi nedēļā. Netika novērotas statistiski ticamas IH līmeņa atšķirības starp alkohola lietošanas biežuma grupām: lieto alkoholu reizi nedēļā / reizi mēnesī / reizi 6-12 mēnešos / nelieto nemaz (p = 0,37). Kaut arī atšķirības nav statistiski ticamas, ir novērota tendence, ka IH līmenis ir zemāks tiem respondentiem, kuri alkoholu lieto reizi nedēļā (IH = 2,09), nekā tiem, kuri nelieto nemaz (IH = 2,62).

Injicējamās narkotikas kaut reizi dzīvē lietojuši 3,5% respondentu (n = 19), bet marihuānu un hašiņu - 30,5% (n = 166). Salīdzinoši maz respondentu kaut reizi dzīvē lietojuši metamfetamīnu (n = 23 jeb 4,2%) un heroīnu vai citus opiātus (n = 4 jeb 0,7%). Trešā daļa respondentu (n = 55 jeb 10,1%) atzīmējuši, ka kaut reizi dzīvē lietojuši kokaīnu. IH līmenis nevienā no narkotisko vielu grupām (starp kategorijām ir / nav lietojis) statistiski ticami neatšķiras. Taču var novērot, ka IH līmenis ir augstāks respondentiem, kuri jebkad lietojuši injicējamās narkotiskās vielas (IH = 2,18) un heroīnu vai citus opiātus (IH = 3,14), nekā tiem, kuri nekad nav lietojuši šīs vielas (IH = 2,12/2,11). Savukārt respondentiem, kuri jebkad ir lietojuši marihuānu vai hašiņu, metamfetamīnu, kokaīnu, IH līmenis ir zemāks (IH = 2,09/1,88/1,99) nekā tiem, kuri atzīmējuši, ka nekad nav lietojuši šīs narkotiskās vielas (IH = 2,13/2,13/2,14).

1. tabula. IH līmeņa raksturojums saistībā ar respondentu dzīvesvietu
IH level characterization in regard to respondents' place of residence

Rādītājs / faktors		IH līmeņa vidējā vērtība	Standartnovirze	p
Dzīvesvietas raksturojums	Liela vai vidēji liela pilsēta (100 000 iedzīvotāju un vairāk)	2,07	1,24	0,08
	Neliela pilsēta (10 000–99 999 iedzīvotāju)	2,41	1,28	
	Maza pilsēta / ciems (mazāk nekā 10 000 iedzīvotāju)	2,19	1,04	
Dzīvesvietas reģions	Rīga	2,02	1,22	0,13
	Kurzeme	2,35	1,31	
	Zemgale	2,46	1,19	
	Latgale	2,51	1,37	
	Vidzeme	2,21	1,08	

2. tabula. IH līmeņa raksturojums salīdzinājumā pa pāriem atkarībā no respondentu dzīvesvietas
The comparison of IH level in pairs in the cohorts of residence characterization

	Liela vai vidēji liela pilsēta (100 000 iedzīvotāju un vairāk)	Neliela pilsēta (10 000–99 999 iedzīvotāju)	Maza pilsēta / ciems (mazāk nekā 10 000 iedzīvotāju)
Liela vai vidēji liela pilsēta (100 000 iedzīvotāju un vairāk)	–	0,34 (p = 0,025)	0,12 (p = 0,47)
Neliela pilsēta (10 000–99 999 iedzīvotāju)	0,34 (p = 0,025)	–	0,22 (p = 0,27)
Maza pilsēta / ciems (mazāk nekā 10 000 iedzīvotāju)	0,12 (p = 0,47)	0,22 (p = 0,27)	–

3. tabula. IH līmeņa raksturojums saistībā ar respondentu pastāvīgo attiecību statusu
IH level characterization in regard to respondents' status of permanent relationship

Pastāvīgo attiecību statuss		IH līmeņa vidējā vērtība	Standartnovirze	p
Šobrīd ir pastāvīgas attiecības ar vīrieti	Nav	2,32	1,25	0,001
	Ir	1,88	1,26	
Šobrīd ir pastāvīgas attiecības ar sievieti	Nav	2,06	1,21	0,001
	Ir	2,65	1,20	

Diskusija

Latvijā dzīvojošiem VSV internalizētās homonegativitātes līmenis ir relatīvi zems – tikai vienam respondentam IH rādītājs ir tuvu maksimālajai robežai (5,57) un pieciem IH līmenis ir 0, modālā IH līmeņa vērtība ir 0,86 (6,4% respondentu), bet vidējā – 2,13. Kādā ASV veiktā pētījumā IH līmeņa vidējā vērtība bija 1,72, minimālā vērtība bija 1, bet maksimālā – 5,35, taču šos rezultātus nav iespējams korekti salīdzināt savstarpēji, jo šajā pētījumā tika izmantota *Mayfield* 23 punktu skala, kuru mēra no 1 līdz 6 [Amadio, 2006]. Līdzīga problēma datu salīdzināšanā un atšķirību noteikšanā ir vērojama arī citos pētījumos, jo tajos vai nu tiek lietotas dažādas mērījumu skalas ar visnotaļ atšķirīgu punktu skaitu, vai arī pētījumos vispār netiek aprakstīta modālā, vidējā, minimālā un maksimālā IH vērtība.

Fakts, ka Latvijā IH līmenis ir samērā zems, ir interesants, jo Latvijā, salīdzinot ar citām valstīm, ir mazs iedzīvotāju skaits un seksuālo minoritāšu stigmatizācija ir izplatīta, tādēļ teorētiski IH līmenim vajadzētu būt augstākam, kā tas ir pierādīts citu valstu veiktajos pētījumos par valstīm ar mazu / lielu iedzīvotāju skaitu [D'Augelli, 1987; Lindhorst, 1998; SKDS, 2009]. Iespējams, ka IH līmenis ir zems, jo EMIS pētījumā tika izmantota izdevīguma atlase, t. i., lielāka iespēja aizpildīt aptaujas anketu bija respondentiem, kuriem ir pieejams dators un internets, tādēļ lielākoties respondenti bija gados jauni cilvēki, lielās pilsētās dzīvojošie, kā arī ar augstāko izglītību. Aptaujas anketas aizpildīja arī ārvalstu pilsoņi, kuri pašlaik dzīvo Latvijā.

Pētījumu rezultātos statistiski ticamas IH līmeņa atšķirības bija tikai saistībā ar trim faktoriem: dzīvesvietas raksturojumu, seksuālo orientāciju un pastāvīgo attiecību statusu. Pārējās sociāli demogrāfisko faktoru kategorijās (vecums, dzīvesvietas reģions, izglītības līmenis) un riska uzvedības faktoru kategorijās (ir aktīvs alkohola lietotājs, alkohola lietošanas biežums, ir aktīvs narkotisko vielu lietotājs, jebkad dzīvē lietotas injicējamās narkotiskās vielas, jebkad dzīvē lietota marihuāna vai hašišs, metamfetamīns, heroīns vai citi opiāti, kokaīns) tās nebija vērtējamās kā statistiski nozīmīgas.

Lai gan IH līmeņa rādītājs statistiski ticami neatšķiras starp vecumgrupām, vērojama tendence, ka IH līmenis ir augstāks vecākiem respondentiem (vecumgrupā virs 50 gadiem (ieskaitot)), tomēr pētījuma rezultāti neliecina par to, ka IH līmenis Latvijā dzīvojošiem VSV palielinās līdz ar vecumu, jo otrs augstākais IH līmenis ir vecumgrupā no 17 līdz 29 gadiem. Arī *Shoptaw et al.* veiktā pētījuma dati norāda uz to, ka vecākiem cilvēkiem IH līmenis ir augstāks nekā jaunākiem, kā arī to, ka IH līmenis pieaug līdz ar vecumu. Šajā pētījumā tika noteiktas statistiski ticamas IH atšķirības vecuma grupās, taču netika skaidroti IH līmeņa atšķirību cēloņi. Iespējams, gados vecāki cilvēki nav tik atraisīti savās domās un darbībās un viņiem ir grūtāk atklāties apkārtējai sabiedrībai, kā arī, iespējams, savā vecumā ir grūtāk atrast sev dzīvesdraugu un iekļauties homoseksuāļu vai biseksuāļu kopienā, jo mūsdienās lielākās homoseksuāļu pulcēšanās vietas ir viņiem domāti klubi vai interneta vietnes, kurus pārsvarā apmeklē jaunāka gadagājuma cilvēki. Nav iespējams korekti salīdzināt šī darba un iepriekš minēto pētījumu rezultātus par IH līmeni vecuma grupās dažādu izmantoto IH mērijumu skalu dēļ.

Darbā tika pētītas IH līmeņa atšķirības starp lielām vai vidēji lielām, nelielām pilsētām un mazām pilsētām / ciemiem, kā arī starp Rīgas un Latvijas reģioniem, savukārt citu valstu pētījumos IH līmeņa atšķirības tika pētītas starp pilsētās un laukos dzīvojošiem respondentiem. Pētījuma rezultāti liecina, ka VSV, kuri dzīvo lielās vai vidēji lielās pilsētās, IH līmenis ir zemāks nekā tiem, kuri dzīvo nelielās pilsētās. Var novērot tendenci, ka lielās vai vidēji lielās pilsētās IH līmenis ir zemāks nekā mazās pilsētās / ciemos, kaut arī starp šīm grupām nebija vērojamas statistiski ticamas IH līmeņa atšķirības. Salīdzinot IH līmeni starp Rīgu un Latvijas reģioniem, var novērot tendenci, ka Rīgā dzīvojošiem IH līmenis ir zemāks nekā Latvijas reģionos. Visaugstākais IH līmenis ir respondentiem, kuri dzīvo Latgalē. Tātad var secināt, ka iegūtie pētījuma rezultāti ir līdzīgi *D'Augelli et al.* pētījuma rezultātiem, jo parāda tendenci, ka pilsētās dzīvojošiem (it īpaši teritorijās ar lielāku iedzīvotāju skaitu) VSV internalizētās homonegativitātes līmenis ir zemāks nekā lauku jeb mazapdzīvotos reģionos dzīvojošajiem. Vairāku pētījumu autori šos rezultātus skaidro ar to, ka lauku reģionos dzīvojošie VSV nereti slēpj vai apspiež savu seksuālo orientāciju un daži pat sevi neidentificē kā homoseksuālu vai biseksuālu vīrieti, kā arī augstāku IH līmeni var radīt fakts, ka laukos dzīvojošie VSV ir sociāli izolēti no savas kopienas un viņiem nav tik lielu iespēju nodibināt sociālos kontaktus ar citiem homoseksuāliem vīriešiem [D'Augelli, 1987, 2002; Lindhorst, 1997; Mancoske, 1998; Smith, 1997].

IH līmeņa atšķirības izglītības kategorijās nav vērtējamās kā statistiski ticamas. Tendences, kādas tiek novērotas šajās grupās, ir līdzīgas kā citās valstīs, proti, IH līmenis ir augstāks respondentiem ar zemāku izglītības līmeni [Ross, 2010; Shoptaw, 2009]. Tas varētu būt skaidrojams ar to, ka cilvēkiem ar augstāku izglītības līmeni ir vispusīgākas zināšanas dažādos jautājumos, viņi pārzina savas tiesības, kā arī šādi cilvēki pastāvīgi ir sabiedrībā, nereti ir uzmanības centrā, tā iegūstot pašpārliecību, uzdrīkstēšanos un pārliecību par savu viedokli un seksuālo orientāciju. Kā arī nevar izslēgt faktu, ka respondentiem ar augstāku izglītības līmeni varētu būt pamatotāks savas nākotnes redzējums, labāka savu spēju un iespēju apzināšanās nākotnes kontekstā, kas paaugstina cilvēka apmierinātību ar dzīvi.

Darba rezultāti uzrāda statistiski ticamas IH līmeņa atšķirības seksuālās orientācijas kategorijās, kā tas ir pierādīts arī citu valstu pētījumos. Proti, ka augstāks IH rādītājs ir biseksuāliem vīriešiem. Šo sakarību autori skaidro ar to, ka biseksuāli vīrieši stresu izjūt spēcīgāk nekā homoseksuāli un viņiem var būt grūtības identificēt un nepārkāpt morāles robežas, kuras apzināti vai neapzināti vēlas noteikt gan homoseksuālie, gan heteroseksuālie draugi, mudinot pieņemt viņu dzīvesveidu [Firestein, 1996; Shoptaw, 2009; Smiley, 1997; Weber, 2008].

Statistiski ticamas IH līmeņa atšķirības tika konstatētas tikai kategorijā: šobrīd ir pastāvīgas attiecības ar vīrieti un šobrīd ir pastāvīgas attiecības ar sievieti. Pētījumā pierādās, ka IH līmenis ir zemāks tiem respondentiem, kuriem ir pastāvīgas attiecības ar partneri vīrieti, kā tas ir pierādīts arī Brown *et al.* pētījumā. Bet, papildus pētot IH līmeni respondentiem, kuriem ir pastāvīgas attiecības ar partneri sievieti, tika noskaidrots, ka IH līmenis viņiem ir augstāks nekā tiem, kuriem nav šādu attiecību. Iespējams, tas skaidrojams ar to, ka šie respondenti vai nu slēpj, vai nespēj pieņemt savu patieso seksuālo orientāciju, nonākot konfliktā gan ar sevi, gan apkārtējiem. Nevar izslēgt arī faktu, ka šiem vīriešiem, iespējams, ir bērni, kuru dēļ viņi nevēlas pamest esošās attiecības, kaut arī ir pārliecināti par savu seksuālo orientāciju.

Analizējot IH līmeņa atšķirības alkohola lietošanas kategorijās, rezultāti liecina, ka tās nav statistiski ticamas. Citu valstu pētījumos ir pierādītas gan statistiski ticamas IH līmeņa atšķirības, gan pozitīva korelācija starp IH līmeni un alkohola lietošanas biežuma grupām [Baiocco, 2010; Weber, 2008]. Interesants ir fakts, ka citu valstu pētījumu dati norāda, ka IH līmenis ir augstāks respondentiem, kuri alkoholu lieto biežāk un lielākās devās, taču izstrādātā darba rezultātos iegūtie dati parāda fenomenu, ka, jo retāk tiek lietots alkohols, jo IH līmenis ir augstāks, kā arī tiem respondentiem, kuri nelieto alkoholu nemaz, IH līmenis ir visaugstākais. Tas, ka IH līmenis paaugstinās, pieaugot alkohola lietošanas biežumam un devai, varētu būt skaidrojams ar to, ka alkohols tiek lietots kā līdzeklis, lai atbrīvotos no depresijas un citām negatīvām izjūtām, jo homoseksuālu un biseksuālu personu identitātes nobriešanas process var būt ilgstošs un tas ir saistīts ar paaugstinātu stresu, biežāku pakļautību emocionāliem pārdzīvojumiem un vilšanās izjūtai. Tādēļ, lai kompensētu vai izvairītos no šīm nepatīkamajām izjūtām, tiek praktizēta riska uzvedība, tai skaitā alkohola lietošana [Cabaj, 2000; Cheng, 2003; Kus, 1988; Weber, 2008]. Rezultātus, ka IH līmenis samazinās, biežāk lietojot alkoholu, iespējams, ietekmē jaucējfaktori, taču, lai to noskaidrotu, būtu nepieciešams veikt daudzfaktoru analīzi. Iespējams, ka liela nozīme ir arī lietotajai alkohola devai un alkohola fizioloģiskajai iedarbībai uz organismu, taču literatūrā šāda informācija nebija minēta.

Kaut arī IH līmeņa vidējā vērtība starp narkotisko vielu lietošanas kategorijām statistiski ticami neatšķiras, salīdzinot darbā iegūtos rezultātus ar citiem pētījumiem, kuros tika novērotas statistiski ticamas IH līmeņa atšķirības, var secināt, ka respondentiem, kuri lieto narkotiskās vielas, IH līmenis ir augstāks nekā tiem, kuri tās nelieto nemaz [Shoptaw, 2009; Weber, 2008]. Gan šī darba, gan Shoptaw *et al.* pētījuma rezultāti parāda to, ka respondentiem, kuri jebkad lietojuši injicējamās narkotiskās vielas, IH līmenis ir augstāks, bet respondentiem, kuri jebkad lietojuši metamfetamīnu, IH līmenis ir zemāks nekā tiem, kuri šīs vielas nekad nav lietojuši. Respondentiem, kuri jebkad lietojuši heroīnu, IH līmenis ir augstāks nekā tiem, kuri nekad nav to lietojuši [Shoptaw, 2009]. Darba rezultāti norāda arī to, ka zemāks IH līmenis ir respondentiem, kuri jebkad lietojuši marihuānu vai hašišu un kokaīnu, taču tas netika pierādīts citos pētījumos. Kā iemeslus augstākam IH līmenim narkotisko vielu lietotāju vidū pētījumu autori min, ka narkotiskās vielas palīdz atbrīvoties no stresa, depresijas un citām nepatīkamām izjūtām, ko izraisa internalizētā homonegativitāte, taču skaidrojumu zemajam IH līmenim metamfetamīna lietotāju vidū pētījumu autori nesniedza [Cabaj, 2000; Ross, 1996]. Šo iemeslu ir grūti izskaidrot, tāpat grūti izskaidrot iemeslus zemajam IH līmenim marihuānas vai hašiša un kokaīna lietotāju vidū, taču, iespējams, tam ir saistība ar jaucējfaktoru klātbūtni vai arī ar šo vielu iedarbību uz cilvēka organismu, jo visas iepriekš minētās vielas ir psihostimulanti, kas izraisa labsajūtu, pat eiforiju un fiziskā spēka, enerģijas pieplūdumu.

Izstrādātajam pētījumam tika konstatēti vairāki ierobežojumi: pētījuma aptaujas anketa tika ieviesta interneta vietnēs, kas varēja veicināt atlases kļūdas rašanos (tika atlasīti sociāli aktīvāki, jaunāki, izglītotāki VSV). Tāpat aptaujas anketu varēja aizpildīt jebkurš respondents, kurš nav VSV, kā arī

atlasītie respondenti varēja sniegt nepatiesas atbildes, taču tika veikti pasākumi, lai to novērstu – anketa tika publicēta tikai speciāli homoseksuāliem un biseksuāliem cilvēkiem domātos portālos, kā arī par nederīgām anketām tika atzītas tās, kurās novērota vairāk nekā viena atbilžu nesakritība.

Būtu nepieciešams veikt turpmākus pētījumus par šiem un vēl citiem faktoriem, piemēram, pašnāvībām, stresu, smēķēšanu u. c., kā arī veikt kvalitatīvos pētījumus, kas ļautu dziļāk izprast IH līmeņa saistību ar dažādiem faktoriem un, iespējams, ļautu atklāt vēl citus faktorus, kuri ietekmē IH līmeņa paaugstināšanos, gan arī tos, kurus ietekmē augstais IH līmenis. Tāpat nepieciešams izstrādāt vienotu metodoloģiju IH mērīšanai, lai pētījumiem būtu lielāka salīdzināmība, jo pašlaik tiek izmantotas dažādas skalas IH mērīšanai un pētījumu autori tās nepārtraukti izmaina atbilstoši sava pētījuma vajadzībām, tādēļ pētījumus nevar salīdzināt starpvalstu līmenī. Autoriem ir jāvienojas arī par vienotas IH definīcijas lietošanu, lai nerastos pārpratumi datu interpretēšanā.

Pagaidām nav iespējams veikt Latvijas analizēto datu salīdzināšanu ar šī paša pētījuma (EMIS) citu Eiropas valstu datiem, jo, tā kā pētījuma lauka darbs veikts salīdzinoši nesen (2010. gadā), šāda informācija vēl nav publiski pieejama.

Ņemot vērā pētījumā novērotās tendences, būtu ieteicams izglītēt gan individuus, gan sabiedrību jautājumos par internalizēto homonegativitāti (definīcijas nozīmes un faktoru, kas, iespējams, paaugstina/pazemina IH līmeni, izprašana, augsta IH līmeņa riska grupu un atstāto seku uz indivīdu apzināšanās), kā arī veidot dažādas informētības un atbalsta (piemēram, psihologa, psihoterapeita konsultācijas, “uzticības tālrunis”) pieejamības veicināšanas programmas, īpašu uzmanību pievēršot homoseksuāliem un biseksuāliem indivīdiem, kuri dzīvo nelielās vai mazās pilsētās, kuriem nav pastāvīgu attiecību ar vīrieti, lai saglabātu un uzlabotu viņu mentālo veselību. Kā arī ieteicams papildus strādāt atsevišķi ar biseksuāli orientētu vīriešu garīgās veselības veicināšanu, lai samazinātu atšķirības IH līmenī starp homoseksuāli un biseksuāli orientētiem vīriešiem. Sabiedrībai ir jāzina, ka tās homonegativā izturēšanās var atstāt smagas psihiskas sekas uz indivīdu, tādēļ ir nepieciešamība pēc lielākas tolerances sociālajā telpā pret homoseksuāliem un biseksuāliem cilvēkiem, lai mazinātu indivīdu izolētības iespējas, kā arī homonegativās izturēšanās radītos psihoemocionālos pārdzīvojumus.

Secinājumi

Statistiski ticamas IH atšķirības ir novērojamas tikai starp lielām vai vidēji lielām un nelielām pilsētām, starp seksuālās orientācijas grupām un pastāvīgo attiecību statusa grupām. Augstāks IH līmenis ir nelielās pilsētās dzīvojošiem VSV, biseksuāliem vīriešiem, indivīdiem, kuriem šobrīd nav pastāvīgu attiecību ar vīrieti, un tiem, kuriem šobrīd ir pastāvīgas attiecības ar sievieti.



Internalized Homonegativity Level Characterization among Men who have Sex with Men in Latvia

Abstract

In Latvia sexual minorities represent a stigmatized social group. In affect of this an individual may feel fear, shame, condemnation, and sense of guilt which may raise the individual's internalized homonegativity (IH) level. High IH level is a risk factor for attempted suicides, use of alcohol, narcotic substances, as well as mental health problems. Since studies on IH level in Latvia haven't been done it would be useful to clarify it among men who have sex with men (MSM) in Latvia.

The research is based on the database of the cross-sectional study The European MSM Internet survey – EMIS that was carried out in 2010. The study is based on data about 545 respondents. Determination of IH level was based on the scale of Ross et al. The Paper evaluates statistical reliability of the results by determining the significance level “p” (results are statistically reliable if $p < 0.05$). To calculate IH level difference between scales parametric statistical methods T-test and ANOVA are used.

The overall IH level among MSM in Latvia is relatively low – the average IH level – 2.13 (possible variation from 0 to 6). IH level is lower for respondents who live in large or medium cities than for those who live in small cities ($p = 0.025$), whose sexual orientation is homosexual not bisexual ($p = 0.001$), who currently are in permanent relationship with a man ($p = 0.001$) or have no permanent relationship with a woman ($p = 0.001$). Statistically reliable IH level differences haven't been observed with regard to person's age, region of residence, education level, status of relationship, alcohol and drug consumption.

IH level in Latvia is relatively low. It is higher for those MSM who are living in small cities, who are bisexual, for individuals who currently aren't in permanent relationship with man and for those who currently have permanent relationship with a woman.

Keywords: internalized homonegativity (IH), man who have sex with man (MSM), social demographic factors, risk behavior factors.

Literatūra

1. Adams H. E., Wright L. W., Lohr B. Is homophobia associated with homosexual arousal // *Journal of Abnormal Psychology*, 1996; 105(3): 337–347.
2. Amadio D. M. Internalized heterosexism, alcohol use, and alcohol-related problems among lesbians and gay men // *Addictive Behaviors*, 2006; 31(7): 1153–1162.
3. Baiocco R., D'Alessio M., Laghi F. Binge drinking among gay, and lesbian youths: The role of internalized sexual stigma, self-disclosure, and individuals' sense of connectedness to the gay community // *Addictive Behaviors*, 2010; 35(10): 896–899.
4. Brown J., Trevethan R. Shame, internalized homophobia identity formation, attachment style, and the connection to relationship status in gay men // *American Journal of Men's Health*, 2010; 4(3): 267–276.
5. Cabaj R. P. Substance abuse, internalized homophobia, and gay men and lesbians: Psychodynamic issues and clinical implications // *Journal of Gay & Lesbian Psychotherapy*, 2000; 3(3/4): 5–24.
6. Cheng Z. Issues and standards in counseling lesbians and gay men with substance abuse concerns // *Journal of Mental Health Counseling*, 2003; 25(4): 323–336.
7. Currie M. R., Cunningham E. G., Findlay B. M. The short internalized homonegativity scale: examination of the factorial structure of a new measure of internalized homophobia // *Educational and Psychological Measurement*, 2004; 64(6): 1053–1067.
8. D'Augelli A. R., Preston D. B., Kassab C. D., Cain R. E. Rural men who have sex with men: An exploratory study of sexual orientation characteristics and adjustment patterns // *Journal of Rural Community Psychology – Rural MSM*, 2002; 1–21.
9. D'Augelli A. R., Hart M. M. Gay women, men, and families in rural settings: Toward the development of helping communities // *American Journal of Community Psychology*, 1987; 15(1): 79–93.
10. Firestein B. A. *Bisexuality as paradigm shifts: Transforming our disciplines* // *Bisexuality: The psychology and politics of an invisible minority* / Ed. by Firestein B. A. – California: Sage Publication, 1996. – Pp. 263–291.
11. Kus R. J. Alcoholism and non-acceptance of gay self: The critical link // *Journal of Homosexuality*, 1988; 15(1/2): 25–41.
12. Latvijas Republikas Civillikums // http://www.likumi.lv/likumi.php?order=alpha&sort_by=title&set_filter_char=C&sort_dir=asc (sk. 01.09.2011.).
13. Latvijas Republikas Satversme // <http://www.likumi.lv/doc.php?id=57980> (sk. 01.09.2011.).
14. Latvijas Republikas Veselības ministrija. Sabiedrības veselības pamatnostādnes 2011.–2017. gadam. Informatīvā daļa (projekts) // [http://phoebe.vm.gov.lv/misc_db/web.nsf/bf25ab0f47ba5dd785256499006b15a4/0d12aafd0b0abe72c22575b0003093b9/\\$FILE/Sab.vesel_141210_PVO.doc](http://phoebe.vm.gov.lv/misc_db/web.nsf/bf25ab0f47ba5dd785256499006b15a4/0d12aafd0b0abe72c22575b0003093b9/$FILE/Sab.vesel_141210_PVO.doc) (sk. 01.09.2011.).
15. Lesbiešu, geju, biseksuāļu, transpersonu un viņu draugu apvienība “Mozaika”. Homofobiskā runa Latvijā: politiķu monitorings // <http://www2.mozaika.lv/?lang=1&mid=50> (sk. 01.09.2011.).
16. Lindhorst T. Lesbians and gay men in the country: Practice implications for rural social workers // *Rural gays and lesbians: Building on the strengths of communities* / Ed. by Smith J. D., Mancoske R. J. – New York: Haworth Press, 1998. – Pp. 1–11.
17. Mancoske R. J. Rural HIV/AIDS social services for gays and lesbians // *Rural gays and lesbians: Building on the strengths of communities* / Ed. by Smith J. D., Mancoske R. J. – New York: Haworth Press, 1998. – Pp. 37–52.

18. Martin J. L., Dean L. L. Ego-dystonic homosexuality scale. – New York: Columbia University, 1987. – P. 243.
19. Mayfield W. The development of an internalized homonegativity inventory for gay men // *Journal of Homosexuality*, 2001; 41(2): 53–76.
20. Morrison M. A., Morrison T. G. Development and validation of a scale measuring modern prejudice toward gay men and lesbian women // *Journal of Homosexuality*, 2002; 43(2): 15–38.
21. Morrison M. A., Morrison T. G., Franklin R. Modern and old-fashioned homonegativity among samples of Canadian and American university students // *Journal of Cross-Cultural Psychology*, 2009; 40(4): 523–542.
22. Nungesser L. G. Homosexual acts, actors, and identities. – New York: Praeger Publishing, 1983. – P. 215.
23. Roberta Koha Institūts. EMIS final questionnaire (English version) // http://www.rki.de/cln_178/nn_1621184/EN/Content/Prevention/EMIS/Publications/Questionnaire__English,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Questionnaire_English.pdf (sk. 01.09.2011.).
24. Roberta Koha Institūts. The EMIS Project. The European MSM Internet survey (EMIS) // http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/EMIS/EMIS__node.htm/ (sk. 01.09.2011.).
25. Ross M. W., Rosser B. R. Measurement and correlates of internalized homophobia: A factor analytic study // *Journal of Clinical Psychology*, 1996; 52(1): 15–21.
26. Ross M. W., Smolenski D. J., Kajubi P., et al. Measurement of internalized homonegativity in gay and bisexual men in Uganda: Cross-cultural properties of the internalized homonegativity scale // *Psychology, Health & Medicine*, 2010; 15(2): 159–165.
27. Rye B. J., Meaney G. J. Measuring homonegativity: A psychometric analysis // *Canadian Journal of Behavioural Science*, 2010; 42(3): 158–167.
28. Schmidt A., Marcus U., Mikolajchuk M., et al. Eiropas Interneta pētījums par vīriešiem, kuriem ir sekss ar vīriešiem (EMIS), 1. kopienas ziņojums // http://www.rki.de/cln_109/nn_1621184/EN/Content/Prevention/EMIS/Publications/EMIS__2010__CommunityReport1__Latvian,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/EMIS_2010_CommunityReport1_Latvian.pdf (sk. 01.09.2011.).
29. Sears J. T., Williams W. L. Overcoming heterosexism and homophobia: Strategies that work (between men-between women). – New York: Columbia University Press, 1997. – P. 456.
30. Shidlo A. Internalized homophobia: Conceptual and empirical issues in measurement // *Lesbian and gay psychology: Theory, research, and clinical applications* / Ed. by Greene B., Herek G. M. – California: Sage Publication, 1994. – Pp. 176–205.
31. Shoptaw S., Weiss R. E., Munjas B., et al. Homonegativity, substance use, sexual risk behaviors, and HIV status in poor and ethnic men who have sex with men in Los Angeles // *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 2009; 86(1): 77–92.
32. Smiley E. B. Counseling bisexual clients // *Journal of Mental Health Counseling*, 1997; 19(4): 373–382.
33. Smith J. D. Working with larger systems: Rural lesbians and gays // *Rural gays and lesbians: Building on the strengths of communities* / Ed. by Smith J. D., Mancoske R. J. – New York: Haworth Press, 1998. – Pp. 37–52.
34. Smolenski D. J., Diamond P. M., Ross M. W., Rosser B. R. S. Revision, criterion validity, and multigroup assessment of the reactions to homosexuality scale // *Journal of Personality Assessment*, 2010; 92(6): 568–576.
35. Szymanski D. M., Chung Y. The lesbian internalized homophobic scale: A rational/theoretical approach // *Journal of Homosexuality*, 2001; 41(2): 37–52.
36. Tirgus un sabiedriskās domas pētījumu centrs (SKDS). Attieksme pret seksuālajām minoritātēm. Latvijas iedzīvotāju aptauja // <http://www2.mozaika.lv/upload/file/Aptauja%202009.pdf> (sk. 01.09.2011.).
37. Wagner G., Brondolo E., Rabkin J. Internalized homophobia in a sample of HIV+ gay men, and its relationship to psychological distress, coping, and illness progression // *Journal of Homosexuality*, 1996; 32(2): 91–106.
38. Wagner G., Serafini J., Rabkin J., et al. Integration of one's religion and homosexuality: A weapon against internalized homophobia // *Journal of Homosexuality*, 1994; 26(4): 91–109.
39. Weber G. N. Using to numb the pain: substance use and abuse among lesbian, gay, and bisexual individuals // *Journal of Mental Health Counseling*, 2008; 30(1): 31–48.
40. Williamson I. R. Internalized homophobia and health issues affecting lesbians and gay men // *Oxford Journals*, 1999; 15(1): 97–107.
41. Wrench J. S., McCroskey J. C. A comunibiological explanation of ethnocentrism and homophobia // *Communication Research Reports*, 2003; 20(1): 24–33.

Latvijas injicējamo narkotiku lietotāju zināšanu līmenis par HIV/AIDS

Madara Vilkrīste, Anda Karnīte, Ģirts Brīģis, Inga Upmace¹

Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra

¹ Latvijas Infektoloģijas centrs, Epidemioloģiskās drošības un sabiedrības veselības departamenta HIV / AIDS epidemioloģiskās uzraudzības un profilakses nodaļa

Kopsavilkums

Cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) izplatība ir nopietna sabiedrības veselības problēma visā pasaulē – pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) datiem 2009. gadā ar HIV inficēti bija 33,3 miljoni iedzīvotāju. Latvijā līdz 2010. gada beigām bija reģistrēti 4888 HIV gadījumi, no kuriem 57% iegūti narkotiku injicēšanas ceļā. Injicējamo narkotiku lietotāji (INL) ir riska grupa, kurus izglītojot par preventīvo uzvedību, var samazināt HIV izplatību valstī. Apskatot UNAIDS ziņojumu par INL zināšanām HIV profilakses un transmisijas jautājumos citās Eiropas valstīs, ir jāatzīst, ka INL nav pietiekamu zināšanu par šiem jautājumiem.

Darba mērķis. Noskaidrot, kādas zināšanas ir Latvijas INL un vai tās ietekmē viņu preventīvo uzvedību.

Materiāls un metodes. Darbā tika izmantota 2007. gada Sabiedrības veselības aģentūras anonīmā šķērsgriezuma pētījuma datu bāze, kurā bija informācija par 407 respondentiem. Zināšanu līmeņa atšķirību būtiskums starp dažādām strātām tika novērtēts ar hī kvadrāta (χ^2) testu. Rezultātu statistiskā ticamība novērtēta, nosakot būtiskuma līmeni p.

Rezultāti. Vienīgās būtiskās zināšanu līmeņa atšķirības tika konstatētas saistībā ar respondentu izglītības līmeni ($p = 0,046$). INL, kuriem ir vidējā izglītība, ir lielāks indivīdu īpatsvars (77,2%) ar labām zināšanām salīdzinājumā ar respondentiem, kuriem ir pamatskolas izglītība (62,5%). INL, kuriem ir vidējā speciālā izglītība, ir mazāks indivīdu ar labām zināšanām īpatsvars (64,9%) salīdzinājumā ar respondentiem, kuriem ir vidējā izglītība (77,2%).

Secinājumi. Lai gan atšķirības nav vērtējamās kā statistiski ticamas, tika noskaidrots, ka respondentu īpatsvars ar labām zināšanām par HIV ir lielāks sievietes vidū, kā arī gados vecāku INL vidū, kuri kopīgi nelieto šļirci, kuri ne vienmēr lieto prezervatīvus ar gadījuma seksa partneriem, kuri vienmēr lieto prezervatīvu ar pastāvīgu partneri, kuriem nav bijis gadījuma seksa partneru pēdējā pusgada laikā, kuri ir mēģinājuši ārstēties no atkarībām un kaut reizi mūžā veikuši HIV testu.

Atslēgvārdi: HIV, injicējamo narkotiku lietotāji, zināšanas par HIV.

Ievads

Cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) izplatība ir nopietna problēma visā pasaulē – pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) datiem 2009. gadā ar HIV inficēti bija 33,3 (31,4–35,3) miljoni iedzīvotāju, no kuriem 30,8 (29,2–32,6) miljoni bija pieaugušie, bet 2,5 (1,6–3,4) miljoni – bērni līdz 15 gadu vecumam. 2009. gadā tika reģistrēti 2,6 miljoni jaunu HIV gadījumu [World Health Organization, 2009].

Latvijā 2008. gadā tika reģistrēti 358 jauni HIV gadījumi, 2009. un 2010. gadā to skaits ir mazāks – attiecīgi 275 un 274 gadījumi. Kopumā līdz 2010. gada 31. decembrim valstī bija reģistrētas 4888 HIV inficētās personas [Latvijas Infektoloģijas centrs, 2011].

Kā minēts HIV infekcijas izplatības ierobežošanas programmā 2009.–2013. gadam [Latvijas Republikas Ministru kabinets, 2009], viena no īpaši augstam HIV inficēšanās riskam pakļautām grupām ir INL, jo, kā liecina pētījumi, INL populācijai ir raksturīga ar asins un seksuālo transmisiju infekcijām saistīta riska uzvedība, t. i., kopīga šīrču un citu piederumu lietošana narkotiku injicēšanai, sekss bez prezervatīva, seksuālo tieksmi pastiprinošu narkotisko vielu (amfetamīni u. c.) lietošana u. tml.

Zinātniskajā literatūrā paaugstināta inficēšanās riska uzvedība bieži tiek saistīta ar vājām zināšanām par inficēšanās iespējām ar HIV un citām asins un seksuāli transmisīvajām infekcijām [Dengelegi, 1990; Kelly, 1995]. Līdz ar to viens no galvenajiem pasākumiem INL uzvedības maiņas panākšanai un HIV izplatības mazināšanai ir INL informēšana un izglītošana par HIV / AIDS jautājumiem [Bulmestre, 2008; Longshore, 1992]. Piemēram, Ukrainā 2007. gadā tika noskaidrots, ka labas zināšanas ir mazāk nekā pusei INL – 47%, savukārt 2009. gadā INL īpatsvars ar labām zināšanām par HIV bija paaugstinājies līdz 55% un attiecīgi bija palielinājies arī to INL īpatsvars, kuri pēdējā narkotiku injicēšanas reizē bija izmantojuši sterilus injicēšanas piederumus – 2007. gadā šādu preventīvo uzvedību atzīmēja 84% INL, savukārt 2009. gadā – 87% [UNAIDS, 2010].

Ņemot vērā iepriekš minēto, būtu lietderīgi noskaidrot, vai Latvijas INL zināšanas par HIV ir labas un kuras ir specifiskās INL subpopulācijas, kurās zināšanas nav apmierinošas, kas varētu noderēt tieši uz šīm specifiskajām grupām orientētu informācijas un izglītības pasākumu izstrādē un īstenošanā valstī. Turklāt būtu svarīgi noskaidrot, vai zināšanu par HIV līmenis ir atšķirīgs INL vidū ar paaugstināta riska uzvedību un to INL vidū, kuri šādu uzvedību nepraktizē. Tas savukārt palīdzētu identificēt, vai labs zināšanu līmenis ir pietiekams uzvedības maiņu veicinošs faktors Latvijā.

Darba mērķis

Darba mērķis bija raksturot INL zināšanu līmeni par HIV Latvijā saistībā ar sociāli demogrāfiskajiem, kā arī riska un preventīvās uzvedības faktoriem.

Materiāls un metodes

Darbā tika izmantota anonīmā šķērsgriezuma pētījuma “HIV un citu infekciju slimību prevalences un asociētās riska uzvedības izplatības noteikšana injicējamo narkotiku lietotāju vidū Latvijā, Lietuvā un Igaunijā 2007. gadā” datu bāze. Latvijā pētījumu veica Sabiedrības veselības aģentūra sadarbībā ar Latvijas Infektoloģijas centru un Tuberkulozes un plaušu slimību valsts aģentūru Eiropas Komisijas finansēta projekta “*Expanding Network for Coordinated and Comprehensive Actions on HIV / AIDS Prevention among IDUs and the Bridging Population (ENCAP)*” ietvaros.

Riska uzvedības izplatības noteikšanai tika izmantota strukturēta aptaujas anketa.

Latvijā (Rīgā) dati tika vākti laika posmā no 2007. gada septembra līdz decembrim. Pētījuma veikšanai atļauju deva Tuberkulozes un plaušu slimību valsts aģentūras Ētikas komisija. Respondentu rekrutēšanai tika izmantota respondentu vadītās atlases (*respondent driven sampling*, RDS) metode. Starta respondentus izraudzīja tā, lai tie pārstāvētu demogrāfiski, sociāli un ģeogrāfiski atšķirīgas INL grupas. Rīgā tika identificēti 8 starta respondenti. Dalībnieku atlase un intervijas notika Sabiedrības veselības aģentūras (šobrīd Latvijas Infektoloģijas centra) AIDS Konsultāciju kabinetā un nevalstiskās organizācijas DIA+LOGS telpās.

Dalībnieki tika iekļauti pētījumā, ja viņi runāja latviešu vai krievu valodā, bija 18 gadus veci vai vecāki, pēdējo divu mēnešu laikā bija injicējuši narkotiskās vielas, bija spējīgi sniegt informētu piekrišanu, kā arī nebija iepriekš intervēti šī pētījuma ietvaros. Lai pārliecinātos, ka respondenti ir aktīvi INL, tiem tika lūgts uzrādīt injicēšanas vietas uz ķermeņa un / vai arī viņi tika lūgti aprakstīt narkotiku sagatavošanas procesu pirms to injicēšanas.

Respondenti par dalību pētījumā saņēma lielveikala dāvanu karti piecu latu (LVL) vērtībā un karti tādā pašā vērtībā par cita dalībnieka piesaisti. Tā kā katram respondentam lūdza pētījumā iesaistīt ne vairāk kā trīs savus paziņas INL, maksimālā summa, ko varēja saņemt viens respondents, bija 20 LVL [Veselības attīstības valsts institūts, 2009].

INL zināšanas par HIV novērtēja pēc UNGASS indikatora – zināšanas par HIV / AIDS riska populācijās [UNGASS, 2008]. Šī indikatora veidošanai tika izmantoti pieci jautājumi. Lai zināšanas tiktu novērtētas kā labas, bija jāatbild pareizi uz visiem pieciem jautājumiem.

1. Vai sekss ar vienu pastāvīgu, uzticamu un neinficētu partneri var mazināt risku inficēties ar HIV?
2. Vai prezervatīva lietošana spēj pasargāt no HIV inficēšanās riska?
3. Vai pēc izskata vesels cilvēks var būt HIV inficēts?
4. Vai cilvēks var inficēties ar HIV no oda koduma?
5. Vai cilvēks var inficēties ar HIV, daloties ar ēdienu ar kādu, kuram ir HIV?

Datu bāzē bija informācija par 407 respondentiem, bet seši respondenti nebija snieguši atbildes uz jautājumiem, līdz ar to tie tika izslēgti no tālākas datu analīzes.

Dati tika apstrādāti ar SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) un MS Excel programmu palīdzību. Darbā arī tika izmantota salīdzinošās statistikas metode – šķērstabulas un hī kvadrāta (χ^2) tests. Ar šīs metodes palīdzību tika noteiktas INL zināšanu par HIV līmeņa atšķirību būtiskums saistībā ar viņu dzimumu, vecumu, formālās izglītības līmeni, vai respondents ir veicis HIV testu un ar citiem faktoriem.

Darbā tika novērtēta rezultātu statistiskā ticamība, nosakot būtiskuma līmeni p (rezultāti tika atzīti statistiski ticami, ja rādītājs bija mazāks par 0,05 ($p < 0,05$)).

Rezultāti

No visiem respondentiem, kuri piedalījās pētījumā, 29,9% ($n = 120 / 401$) bija sievietes un 70,1% ($n = 281 / 401$) vīrieši. 53,9% respondentu bija krievu tautības, 38,7% – latviešu un 7,4% – citas tautības. Respondenti bija vecumā no 17 līdz 55 gadiem. Vidējais respondentu vecums bija 29,8 gadi (standartnovirze (SD) = 8,1). Atsevišķi vīriešu un sieviešu skaits katrā vecuma grupā, kā arī kopējais vīriešu un sieviešu skaits katrā vecuma grupā atspoguļots 1. tabulā.

Kopvērtējumā respondentu zināšanas par HIV bija relatīvi labas – 68,8% ($n = 276 / 401$), bet attiecīgi 31,2% ($n = 125 / 401$) respondentu bija vājas zināšanas par HIV.

Aplūkojot atbildes uz katru no pieciem zināšanu jautājumiem atsevišķi, tika iegūti šādi rezultāti – uz jautājumu “Vai cilvēks, kurš ārēji izskatās vesels, var būt inficēts ar HIV?” pareizi atbildēja 94,8% ($n = 380 / 401$) respondentu. 92,3% ($n = 370 / 401$) respondentu zināja, ka ir iespējams samazināt risku inficēties ar HIV, ja sekta laikā vienmēr tiek lietots prezervatīvs. 92,3% ($n = 370 / 401$) respondentu apstiprināja, ka nevar inficēties ar HIV no oda koduma. 86,5% ($n = 347 / 401$) respondentu apstiprināja, ka sekss ar vienu pastāvīgu uzticamu partneri var samazināt inficēšanās ar HIV risku.

1. tabula. Respondentu sadalījums dzimuma un vecuma grupās

Respondent profile by age and gender

Dzimums		Vecums, gadi					Kopā
		≤ 20	21–30	31–40	41–50	≥ 51	
Sieviete	n	23	52	25	14	6	120
	%	19,2	43,3	20,8	11,7	5,0	100
Vīrietis	n	20	146	87	27	1	281
	%	7,0	52,0	31,0	9,6	0,4	100
Kopā	n	43	198	112	41	7	401
	%	10,8	49,4	27,9	10,2	1,7	100

Vismazākais atbildējušo īpatsvars bija par jautājumu "Vai sekss ar vienu pastāvīgu uzticamu partneri var samazināt inficēšanās ar HIV risku" – 13,5% (n = 54 / 401) respondentu uz jautājumu atbildēja noliedzoši.

Vislielākais atbildējušo īpatsvars tika konstatēts jautājumā par kopīgu trauku lietošanu un ēšanu kopā ar personu, kura ir inficējusies ar HIV, – 95,5% (n = 383 / 401) respondentu zināja, ka tā nav iespējams inficēties.

Respondentu zināšanu par HIV raksturojums saistībā ar demogrāfiskajiem un sociālekonomiskajiem rādītājiem. Pētījumā netika pierādīts, ka zināšanu līmenis par HIV būtiski atšķiras dzimuma grupās. Tika konstatēts, ka nedaudz labākas zināšanas par HIV bija sievietēm – 71,7% (n = 86 / 120) sieviešu atbildēja pareizi uz visiem pieciem zināšanu jautājumiem; vīriešu īpatsvars, kuriem bija pareizas zināšanas par HIV, bija mazāks – 67,6% (n = 190 / 281), tomēr, kā jau minēts, šī atšķirība nav vērtējama kā statistiski ticama (p = 0,42).

Arī analizējot datus pa vecuma grupām, netika konstatēts, ka zināšanu līmenis par HIV ir statistiski ticami atšķirīgs respondentiem dažādās vecuma grupās (p = 0,99). Rezultāti liecina, ka vislielākais respondentu īpatsvars ar labām zināšanām par HIV ir vecuma grupā virs 51 gada – 71,4% (n = 5 / 7), bet vislielākais respondentu īpatsvars ar vājām zināšanām ir vecuma grupā līdz 20 gadiem – 32,6%.

Darbā tika pierādīts, ka zināšanas par HIV ir atkarīgas no respondentu izglītības līmeņa (p = 0,046). Vislielākais respondentu īpatsvars (77,2%, n = 125 / 162) ar labām zināšanām par HIV bija to respondentu vidū, kuriem bija vidējā izglītība, bet vislielākais respondentu īpatsvars (46,2%, n = 6 / 13) ar vājām zināšanām par HIV bija starp respondentiem, kuriem ir "cits" izglītības līmenis (sk. 2. tab.). Tā kā tika identificēta atšķirība starp izglītības līmeņa grupām, tālāk tika veikta grupu salīdzināšana pa pāriem, lai noteiktu, tieši starp kurām divām grupām ir vērojamas nozīmīgas atšķirības.

2. tabula. Respondentu ar labām un vājām zināšanām par HIV skaits un īpatsvars formālās izglītības līmeņa grupās

Number and proportion of respondents with good and poor knowledge about HIV by formal education level

Izglītības līmenis	Respondentu skaits	Vājas zināšanas	Labas zināšanas	Kopā
Pamatizglītība	n	51	85	136
	%	37,5	62,5	100
Vidējā izglītība	n	37	125	162
	%	22,8	77,2	100
Vidējā speciālā izglītība	n	26	48	74
	%	35,1	64,9	100
Augstākā izglītība	n	5	11	16
	%	31,2	68,8	100
Cita	n	6	7	13
	%	46,2	53,8	100

Tika identificēts, ka zināšanu līmenis par HIV ir atšķirīgs starp vidējo izglītības līmeni un vidējo speciālo izglītību.

Respondentu vidū, kuriem ir vidējā speciālā izglītība, ir mazāks indivīdu ar labām zināšanām īpatsvars salīdzinājumā ar tiem respondentiem, kuriem ir vidējā izglītība, attiecīgi 64,9% un 77,2% (p = 0,047). Vēl tika atrasts, ka zināšanu līmenis par HIV ir atšķirīgs starp respondentiem, kuriem ir pamatskolas un vidējā izglītība. Respondentu vidū, kuriem ir vidējā izglītība, ir lielāks indivīdu īpatsvars ar labām zināšanām par HIV nekā respondentiem ar pamatskolas izglītību, attiecīgi 77,2% un 62,5% (p = 0,005). Starp pārējām formālās izglītības grupām atšķirības neizrādījās statistiski nozīmīgas.

Respondentu zināšanu par HIV raksturojums saistībā ar riska un preventīvās uzvedības faktoriem.

Darbā arī netika konstatētas atšķirības zināšanu līmenī par HIV starp tiem respondentiem, kuri ir lietojuši kopīgas šļirces, un tiem, kuri nebija lietojuši kopīgas šļirces pēdējo sešu mēnešu laikā. Lielāks respondentu īpatsvars (71,0%) ar labām zināšanām bija to respondentu vidū, kuri nelietoja kopīgas šļirces, salīdzinājumā ar respondentiem, kuri kopīgas šļirces pēdējo sešu mēnešu laikā bija lietojuši (65,9%, $p = 0,27$), tomēr, kā jau minēts, atšķirība starp šiem rādītājiem nav vērtējama kā statistiski ticama.

Apskatot datus par prezervatīvu lietošanu, tika konstatēts, ka 45,5% respondentu vienmēr lieto prezervatīvu ar gadījuma seksa partneri, bet 54,5% respondentu ne vienmēr lieto prezervatīvu. Tālākā datu analizē netika pierādīts, ka zināšanu līmenis par HIV būtu būtiski atšķirīgs starp šīm divām grupām. Lielāks respondentu īpatsvars (70,5%) ar labām zināšanām par HIV ir to respondentu vidū, kuri ne vienmēr lieto prezervatīvu ar gadījuma seksa partneri ($p = 0,51$).

80,9% respondentu ne vienmēr lieto prezervatīvu seksa laikā ar pastāvīgu partneri, bet 19,1% respondentu vienmēr lieto prezervatīvu. Netika pierādīts, ka zināšanu līmenis būtu statistiski ticami atšķirīgs starp respondentiem, kuri vienmēr lieto prezervatīvu ar pastāvīgu seksa partneri, un tiem respondentiem, kuri ne vienmēr lieto prezervatīvu ($p = 0,25$). Tomēr rezultāti liecina, ka respondentu īpatsvars ar vājām zināšanām ir lielāks to respondentu vidū, kuri ne vienmēr lieto prezervatīvu ar pastāvīgu seksa partneri.

Respondentiem tika lūgts atbildēt, cik pretējā dzimuma gadījuma seksa partneru viņiem ir bijis pēdējo sešu mēnešu laikā; uz šo jautājumu neatbildēja 298 respondenti, ieskaitot arī tos respondentus, kuri anketas sākumā atzīmēja, ka viņiem nav bijis seksa pēdējā pusgada laikā. No visiem respondentiem, kuri atbildēja uz šo jautājumu, 1,9% ($n = 2 / 103$) respondentu nav bijis neviena gadījuma seksa partnera sešu mēnešu laikā, 21,4% ($n = 22 / 103$) respondentu ir bijis viens gadījuma seksa partneris, savukārt 76,7% ($n = 79 / 103$) respondentu ir bijuši divi vai vairāk gadījuma seksa partneri pēdējo sešu mēnešu laikā.

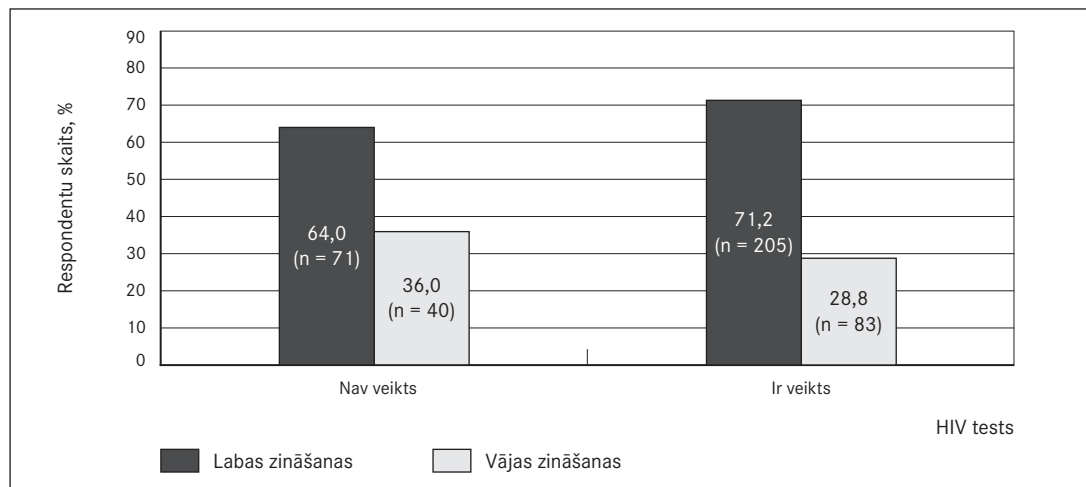
Vislielākais respondentu īpatsvars ar labām zināšanām par HIV bija to personu vidū, kurām nav bijis gadījuma seksa partneru, bet vismazākais – to respondentu vidū, kuriem ir bijis viens gadījuma seksa partneris. Netika pierādīts, ka zināšanas par HIV šajās trīs grupās statistiski ticami atšķirtos ($p = 0,18$).

72,2% ($n = 288 / 399$) respondentu apstiprina, ka ir veikuši HIV testu vismaz reizi mūžā, bet 27,8% ($n = 111 / 399$) atbildējuši, ka nav veikuši HIV testu.

Aplūkojot 1. attēlu, var secināt, ka 71,2% respondentu no tiem, kas bija veikuši HIV testu, bija ar labām zināšanām, bet 28,8% respondentu – ar vājām zināšanām par HIV. Lielāks respondentu īpatsvars ar labām zināšanām bija to respondentu vidū, kuri bija veikuši HIV testu. Bet statistiski ticamas atšķirības starp respondentiem, kuri bija un kuri nebija veikuši HIV testu, netika pierādītas ($p = 0,16$).

1. attēls. Respondentu ar labām un vājām zināšanām par HIV īpatsvars saistībā ar HIV testa veikšanu dzīves laikā

Number and proportion of respondents with good / poor knowledge about HIV according the status of lifetime HIV testing



59,4% (n = 238 / 401) respondentu nav mēģinājuši ārstēties no atkarības dzīves laikā, bet 40,6% (n = 163 / 401) respondentu ir mēģinājuši. 73,6% respondentu, kuri ir mēģinājuši ārstēties, ir labas zināšanas par HIV, bet to respondentu vidū, kuri nav mēģinājuši ārstēties no atkarībām, labas zināšanas par HIV ir 65,5% aptaujāto. Tomēr zināšanu līmenis par HIV statistiski ticami neatšķiras starp šīm divām grupām (p = 0,08).

Diskusija

Injicējamo narkotiku lietošanas būtiskas sekas ir infekciju pievienošanās. INL ir pakļauti īpaši augstam inficēšanās riskam ar dažādām asins un seksuālās transmisijas infekcijām, jo tiem raksturīga augsta riska uzvedība, kā arī citi blakus apstākļi – nabadzība, slikta higiēna u. tml. [*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, 2010]. INL skaits Eiropā ir robežās no 750 000 līdz vienam miljonam, un izplatības ziņā starp valstīm pastāv lielas atšķirības. Tomēr datu kvalitātes problēmas nozīmē, ka šīs aplēses jāizmanto piesardzīgi [Eiropas narkotiku un narkomānijas centrs, 2010]. 2009. gada PVO misijas atskaitē tika secināts, ka Latvijā HIV epidēmija joprojām ir koncentrēta INL un viņu seksa partneru vidū [Joncheere, 2009].

Pētījumā tika noskaidrots, ka 68,8% INL zināšanas par HIV bija labas, bet 31,2% – vājas. Tā kā darbā tika izmantots UNGASS indikators, lai noskaidrotu INL zināšanas par HIV, ir sarežģīti salīdzināt darba rezultātus ar citiem pētījumiem, kuros, lai noteiktu INL zināšanas par HIV, tika izmantota cita metodoloģija. Salīdzinot ar citām valstīm, kuras ir iesniegušas ziņojumu par UNGASS indikatoriem, Latvijā INL zināšanu par HIV līmenis ir vērtējams kā relatīvi labs. Piemēram, Kirgizstānā 64% respondentu bija labas zināšanas par HIV, Taizemē – 49%, bet Mjanmā – 76% respondentu [UNAIDS, 2010].

Iespējams, ka pētījumā iegūtie rezultāti par INL labām zināšanām par HIV nepārsniedz 70% tāpēc, ka tika izmantota RDS atlasē metode, kas nodrošina relatīvi reprezentatīvu visu INL atlasi. Tātad tiek atlasīti ne tikai tie narkotiku injicētāji, kuri izmanto profilakses un kaitējuma mazināšanas programmu pakalpojumus, bet arī INL, kuri neizmanto šos pakalpojumus un kuri, iespējams, ir mazāk izglītoti, informēti un nav veikuši HIV testu.

Pētījumā netika atrastas statistiski ticamas zināšanu līmeņa atšķirības respondentu dzimuma un vecuma grupās. Tomēr rezultāti apliecina, ka nedaudz labākas zināšanas par HIV ir sievietēm. 71,7% (n = 86 / 120) sieviešu atbildēja pareizi uz visiem pieciem zināšanu jautājumiem; vīriešu īpatsvars, kuriem bija pareizas zināšanas par HIV, bija mazāks – 67,6% (n = 190 / 281). Līdzīgus rezultātus arī konstatēja zinātnieki, kas veica pētījumu Ukrainā 2006. gadā. Pētījumā piedalījās 1557 INL, no kuriem 76% (1182) bija vīrieši un 24% (375) – sievietes; vidējais vecums – 26 gadi. 67,1% sieviešu uz pētījumā uzdotajiem jautājumiem par HIV zināšanām atbildēja pareizi, bet vīrieši – 66,6%. Taču rezultāti nav statistiski ticami (p ≥ 0,05), līdz ar to šis pētījums nepierāda, ka sievietēm būtu labākas zināšanas par HIV [Booth, 2007]. Pētījuma rezultātos var redzēt tendenci, ka palielinoties vecumam, palielinās respondentu īpatsvars ar labām zināšanām par HIV, izņemot vecuma grupā no 40 līdz 51 gadam. Iespējams, ka šo tendenci varētu izskaidrot ar to, ka INL, kļūstot vecākam, palielinās dzīves pieredze un prasmes un līdz ar to arī zināšanas. Arī ārvalstu pētījumi norāda, ka palielinoties INL vecumam, samazinās riska uzvedība, ko varētu skaidrot ar dzīves pieredzi [Cassin, 2004].

Analizējot datus par respondentu zināšanām par HIV saistībā ar viņu formālās izglītības līmeni, tika atrastas statistiski ticamas atšķirības, respektīvi, zināšanas par HIV ir atkarīgas no respondentu izglītības līmeņa. Pētījumā tika pierādīts, ka lielāks respondentu īpatsvars ar labām zināšanām par HIV ir to vidū, kuriem ir vidējā izglītība, nekā to respondentu vidū, kuriem ir vidējā speciālā vai pamatskolas izglītība. Lielāko daļu literatūrā atrodamo pētījumu apstiprina, ka INL zināšanas par HIV ir saistītas ar respondentu izglītību. Piemēram, 2005. gadā Pakistānā veiktajā pētījumā, kurā piedalījās 149 INL, tika pierādīts, ka zināšanu līmenim par HIV ir saistība ar respondentu izglītības līmeni (p = 0,0001). Autori skaidro, ka respondentiem ar augstāku izglītības līmeni ir labāk pieejami informācijas avoti, piemēram, grāmatas, prese [Maqsood, 2009]. Fakts, ka zināšanas par HIV ir atšķirīgas saistībā ar izglītību, būtu skaidrojams ar to, ka vidusskolas izglītība salīdzinājumā ar pamatskolas izglītību sniedz plašāka spektra zināšanas un dzīves prasmes, ko indivīds izmanto turpmākajā dzīvē.

Tomēr pētījuma rezultāti norāda, ka INL ar labām zināšanām ir mazāk to respondentu vidū, kuriem ir vidējā speciālā izglītība. Iespējams, tas ir tāpēc, ka Latvijā pamatskolas un vidusskolas izglītības standartos ir iekļauti ar veselības veicināšanu saistīti jautājumi, taču profesionālās izglītības skolās nav.

Pētījumā netika pierādītas statistiski ticamas atšķirības zināšanu līmenī par HIV saistībā ar seksuālo riska uzvedību. Zinātnieki atzīst, ka ir grūti mainīt seksuālo riska uzvedību. Pašreiz galvenais līdzeklis, lai samazinātu seksuālo riska uzvedību INL vidū, ir informēšana par prezervatīvu lietošanu un motivēšana tos lietot dzimumkontakta laikā. Apskatot citu zinātnieku pētījumus, netiek konstatēts, ka būtu saistība starp prezervatīvu lietošanu un zināšanām, ka prezervatīvu lietošana spēj pasargāt no HIV. Lai gan pētījumi nav veikti starp INL, bet citām populācijām, ir jāatzīst, ka zināšanas nav galvenais faktors, kas ietekmētu respondentu seksuālo riska uzvedību [Adib, 1991; Catania, 1989]. Tomēr ir atrodamī pētījumi, kuros apgalvots pretējais, piemēram, ASV no 1992. līdz 1996. gadam veiktā pētījuma autori apgalvo, ka zināšanas ietekmē INL seksuālo riska uzvedību. Pētījumā tika pierādītas statistiski ticamas atšķirības starp tiem INL, kuri bija informēti par HIV, un tiem INL, kuri nebija informēti par HIV. Tie INL, kuri bija informēti par HIV, biežāk lietoja prezervatīvus ($p < 0,001$) [Kwiatkowski, 1999].

Statistiski ticamas atšķirības zināšanu līmenī par HIV starp INL ar dažādu gadījuma seksa partneru skaitu pētījumā arī netika pierādītas. INL, kuriem ir bijis tikai viens gadījuma seksa partneris sešu mēnešu laikā, respondentu īpatsvars ar labām zināšanām ir lielāks nekā to INL vidū, kuriem ir divi vai vairāk seksa partneri (attiecīgi 72,2% un 54,5%). Iemesls, kāpēc INL izvēlas vairāk nekā divus gadījuma seksa partnerus, neskatoties uz to, ka viņi apzinās, ka tas palielina viņu risku inficēties ar HIV, varētu būt tas, ka daudzi INL ir prostitūcijā nodarbinātās personas.

Netika arī atrastas atšķirības zināšanu līmenī par HIV starp INL, kuri lieto kopīgas šļirciņas, un tiem, kuri nelieto. Šie rezultāti atbilst citu zinātnieku pētījumiem [Magura, 1989; Parra, 1993; Pisani, 2003].

Iemesls, kāpēc INL zināšanas neietekmē kopīgu šļirciņu lietošanu, varētu būt tas, ka INL riska uzvedību ietekmē citi būtiskāki faktori. Piemēram, ekonomiskais faktors, – ne vienmēr INL ir finansiāli līdzekļi, lai iegādātos jaunas šļirciņas [Magura, 1989], tas, ka INL domā, ka viņš jau ir inficēts ar HIV. Iespējas iegūt sterilu injicēšanas inventāru šļirciņu apmaiņas punktos daļa INL neizmanto, jo baidās no policijas [Hopkins, 1988].

Pētījumā netika pierādīts, ka zināšanu līmenis ir statistiski ticami atšķirīgs to respondentu grupā, kuri ir veikuši HIV testu vai ārstējušies no atkarības, un to, kuri nav pārbaudījuši savu HIV statusu vai ārstējušies no atkarības. Lai arī rezultāti nav statistiski ticami, tie parāda, ka INL īpatsvars ar labām zināšanām tomēr ir nedaudz lielāks to INL vidū, kuri ir veikuši HIV testu. Līdzīgi ir ar rezultātiem par INL zināšanām un to, vai INL ir mēģinājis ārstēties no atkarībām. Tātad, iespējams, zināšanas par risku inficēties ir veicinājušas INL veikt HIV testu vai uzsākt ārstēšanos. Tomēr iespējams, ka kauzālā saistība varētu būt arī pretēja – labākas zināšanas testēto INL vidū un to vidū, kuri ārstējušies no atkarības, ir tādēļ, ka HIV testa vai ārstēšanas laikā viņi ir tikuši informēti un izglītoti par HIV jautājumiem.

Pēc pētījuma rezultātiem var secināt, ka INL izglītošana un informēšana par HIV vien nav pietiekama, lai INL mainītu savu riska uzvedību, tai ir jānotiek kompleksi ar citiem profilakses un kaitējuma mazināšanas pasākumiem, piemēram, prezervatīvu izplatīšanu, šļirciņu maiņu, INL seksa partneru izglītošanu, motivēšanu u. tml.

Secinājumi

1. Latvijā nav novērojamas zināšanu līmeņa atšķirības INL vidū saistībā ar sociāli demogrāfiskajiem, kā arī riska un preventīvās uzvedības faktoriem.
2. Ir novērotas tikai atsevišķas statistiski nozīmīgas sakarības saistībā ar INL formālās izglītības līmeni – INL vidū, kuriem ir vidējā izglītība, ir lielāks indivīdu īpatsvars (77,2%) ar labām zināšanām salīdzinājumā ar respondentiem, kuriem ir pamatskolas izglītība (62,5%).
3. INL vidū, kuriem ir vidējā speciālā izglītība, ir mazāks indivīdu ar labām zināšanām īpatsvars (64,9%) salīdzinājumā ar respondentiem, kuriem ir vidējā izglītība (77,2%).



Knowledge about HIV Related Issues among Injecting Drug Users in Latvia

Abstract

The spread of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a serious public health problem all over the world – according to the data of the World Health Organization (WHO), in the year 2009 there were 33.3 million people infected with HIV. By the end of the year 2010 there were 4888 HIV cases registered in Latvia, 57% of those were transmitted by drug injection. The injecting drug users (IDU) make the risk group that should be educated and informed about the preventive behavior in order to decrease the HIV spread in the country. The UNAIDS reports about the IDU knowledge on HIV prophylaxis and transmission state that IDU do not have enough knowledge about these questions.

The aim. To research the knowledge of Latvian IDU and whether it affects their preventive behavior.

Material and methods. Data base of a cross-sectional study held by the Public Health Agency in 2007 was used. Thus data on 407 respondents were analyzed. Chi square test was used to evaluate the HIV knowledge differences between strata. The statistical significance of the results was evaluated by calculating the significance level p .

Results. The only significant difference in the respondents' knowledge level were observed in connection with their education level ($p = 0.046$).

Conclusions. Although the results were not statistically significant, they showed that the respondents with better knowledge were – females; of older age; do not share syringes; have not always used a condom with causal partners; have always used a condom with primary sex partner; have not had a casual sex partner within the last 6 months, have tried to treat their addictions and have had an HIV test at least once in a lifetime.

Keywords: HIV, injecting drug users, knowledge about HIV.

Literatūra

1. Adib S. M., Joseph J. G., Ostrow D. G. Predictors of relapse in sexual practices among homosexual men // AIDS Education and Prevention, 1991; 3(4): 293–304.
2. Booth R. E., Lehman W., Brewster J., et. al. Gender differences in sex risk behaviors among Ukraine injection drug users // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2007; 46(1): 113.
3. Bulmiste I., Bundule L., Brokere I., u. c. Rokasgrāmata kaitējuma mazināšanas pakalpojumu sniedzējiem darbā ar injicējamo narkotiku lietotājiem // http://www.lic.gov.lv/docs/268/handbook_lv_2009.pdf (sk. 09.04.2011.).
4. Cassin S., Geoghegan T., Co G. Young injectors: a comparative analysis of risk behaviour // www.drugsandalcohol.ie/6702/1/1746-1669.pdf (sk. 09.05.2011.).
5. Catania J. A., Dolcini M. M., Coates T. J. Predictors of condom use and multiple partnered sex among sexually active adolescent women: implications for AIDS-related health interventions // Journal of Sex Research, 1989; 26(4): 514–524.
6. Dengelegi L., Weber J., Torquato S. Drug Users' AIDS-related knowledge, attitudes, and behaviors before and after AIDS education session // Public Health Report, 1990; 105(5): 504–510.
7. Eiropas Narkotiku un narkomānijas uzraudzības centrs. Situācija narkomānijas problēmas jomā Eiropā 2010. – 17. lpp.
8. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Guidelines for testing HIV, viral hepatitis and other infections in injecting drug users, 2010. – P. 12.
9. Hopkins W. Needle sharing and street behavior in response to AIDS in New York City. NIDA Research Monograph 80 // <http://archives.drugabuse.gov/pdf/monographs/80.pdf> (sk. 06.05.2011.).
10. Joncheere K., Eramova I., Kehler J., et. al. WHO and UNODC. Evaluation of access to HIV / AIDS treatment and care in Latvia // www.unodc.org/documents/balticstates/Library/Other/Report_ART_Latvia.pdf (sk. 05.01.2011.).
11. Kelly Y. A. Changing HIV risk behavior: practical strategies. – New York: Guildford Press, 1995. – P. 16.
12. Kwiatkowski C. F., Stober D. R., Booth R. E., Zhang Y. Predictors of increased condom use following HIV intervention with heterosexually active drug users // Drug and Alcohol Dependence, 1999; 54(1): 57–62.

13. Latvijas Infektoloģijas centrs. Kopējais HIV infekcijas un AIDS gadījumu skaits Latvijā // <http://www.lic.gov.lv/docs/268/HIV/Kumulativi.pdf> (sk. 03.04.2011.).
14. Latvijas Republikas Ministru kabinets. Noteikumi Nr. 437 "Cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas izplatības ierobežošanas programma 2009.-2013. gadam" // <http://polsis.mk.gov.lv/LoadAtt/file17811.doc> (sk. 05.01.2010.).
15. Longshore D., Hsieh S. C., Anglin M. D. AIDS knowledge and attitudes among injection drug users: the issue of reliability // *AIDS Education and Prevention*, 1992; 4(1): 29-40.
16. Magura S., Grossman J. I., Lipton D. S., et. al. Determinants of needle sharing among intravenous drug users // *Am J Public Health*, 1989; 79(4): 460.
17. Maqsood N., Malik J. A., Bhatti M. R., et. al. HIV / AIDS risk behaviours among injecting drug users: addressing development of risk behaviour knowledge and patterns of risk behaviour practices in context of demographic characteristics // *Annals*, 2009; 15(2): 95-96.
18. Parra E., Shapiro M., Moreno C., Linn L. AIDS-related risk behavior, knowledge, and beliefs among women and their Mexican-american sexual partners who used intravenous drugs // *Arch Fam Med*, 1993; 2(6): 603-610.
19. Pisani E., Sucahya P., Kamil O., Jazan S. Sexual behavior among injection drug users in 3 Indonesian cities carries a high potential for HIV spread to noninjectors // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003; 34(4): 404.
20. UNAIDS. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010 // http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf (sk. 03.04.2011.).
21. UNGASS. Guidelines on construction of core indicators 2008 // http://data.unaids.org/pub/Manual/2007/20070411_ungass_core_indicators_manual_en.pdf (sk. 06.02.2011.).
22. World Health Organization, UNAIDS. Global report 2009. Global summary of the AIDS epidemic 2009 // http://www.who.int/hiv/data/2009_global_summary.png (sk. 03.05.2011.).
23. Veselības attīstības valsts institūts, Tartu Universitāte, Sabiedrības veselības aģentūra u. c. HIV un citu infekciju slimību prevalences un asociētās uzvedības izplatības noteikšana injicējamo narkotiku lietotāju vidū Latvijā, Lietuvā un Igaunijā 2007. gadā // <http://www.lic.gov.lv/docs/268/HIV/petijumi-01.pdf> (sk. 03.02.2011.).

Endometrija karcinoma: jaunā klasifikācija, hormonu receptoru un MMP-9 imūnhistoķīmisks novērtējums

Regīna Kleina^{1,2}, Solvita Kuļežņova^{1,2}, Valērija Groma¹, Jekaterina Vasiļjeva¹

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Patoloģijas katedra un
Anatomijas un antropoloģijas institūts

² Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Patoloģijas centrs

Kopsavilkums

Darba mērķis ir izanalizēt endometrija vēža patohistoloģiju un tā klīnisko stadiju saskaņā ar jauno ASV Apvienotās vēža komitejas (2010) klasifikāciju, kā arī izvērtēt MMP-9 (matrices metaloproteināze-9) un ER (estrogēna receptoru) un PR (progesterona receptoru) ekspresiju endometrija karcinomas (EK) invāzijas vietā miometrijā.

Materiāls un metodes. Mēs izanalizējām 67 endometrija vēža gadījumus no Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Patoloģijas centra arhīva, ņemot vērā klīniskos datus. Preparāti tika krāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu, bet imūnhistoķīmiski noteicām ER un PR marķierus, kā arī MMP-9. MMP-9 klātbūtne tika izvērtēta semikvantitatīvi, bet ER un PR ekspresiju izvērtējām procentuāli. Iegūto imūnhistoķīmisko izmeklējumu rezultātu savstarpējās saistības izvērtējām, izmantojot Spīrmena ranga korelācijas (t un r), bet pārējie dati apstrādāti ar *Excel* programmu.

Rezultāti. Analizētos endometrija vēža gadījumus grupējām saskaņā ar jauno ASV Apvienotās vēža komitejas (AJCC 2010) klasifikāciju. Audzēja diferenciācijas pakāpes biežums mūsu pētījumā bija sekojošs: G3 - 12,8%; G2 - 52,8%; G1 - 34,4%, bet invāzija variēja plašā diapazonā. Paralēli endometrija vēzim 41 pacientei dzemdē bija cita patoloģija. Estrogēna un progesterona receptoru daudzums EK bija no 4% līdz 95%, bet ap 10% slimnieču ER un PR bija negatīvi. Visās EK želatināze B (MMP-9) bija lokalizēta vēža epiteliālajās šūnās, daļā no stromas šūnām un miometrijā, tai skaitā limfātiskajos folikulos un asinsvadu sienīnās.

Secinājumi. Saskaņā ar jauno endometrija vēža klasifikāciju, Latvijā pacientes biežāk tiek operētas T_{1b} un T₂ klīniskajā stadijā un to detalizēts patomorfoloģiskais raksturojums dod zināmu ieguldījumu ārstēšanas shēmu izstrādē. Vienlaikus vairāku epiteliālas un mezenhimālas izcelsmes neoplastisku procesu klātbūtne sievietes dzimumorgānos analizētajā grupā liek domāt par kopīgu etiopatogēnētisku faktoru šiem proliferatīvajiem procesiem. Netika konstatēta konkrēta korelācija starp estrogēna, progesterona receptoru un želatināzes B variablu daudzumu endometrija vēzī un tā invāzijas vietā miometrijā.

Atslēgvārdi: endometrija karcinoma, estrogēna, progesterona receptoru marķieri, MMP-9.

Ievads

Pasaulē no visiem ļaundabīgajiem procesiem sievietēm endometrija vēzis novērojams 7% gadījumu [1, 1086. lpp.]. Latvijā saskaņā ar Veselības ekonomikas centra datiem endometrija karcinoma (EK) ir ceturrtā biežākā ļaundabīgo audzēju lokalizācija sievietēm pēc krūts, kolorektālā un ādas vēža, un 2009. gadā tika atklāti 352 jauni dzemdes vēža gadījumi [2, 8.-9. lpp.]. Ap 75% slimnieču ir

postmenopauzālā vecumā (laiks pēc menopauzes), bet ap 25% – premenopauzālā vecumā (laiks, kad parādās olnīcu funkciju traucējumi, kas izpaužas kā ovulācijas traucējumi un relatīva hiperestrogenēmija) [3, 175. lpp.]. Saslimstība biežāk sastopama pacientēm no 55 līdz 66 gadu vecumam. Endometrija vēža riska faktori ir aptaukošanās, cukura diabēts, hipertensija, neauglība, endometrija hiperplāzija, agrā vai vēla menarhe, policistiskas olnīcas, hormonus producējoši olnīcu audzēji, eksogēnu estrogēnu un tamoksifēna lietošana, ģenētiska predispozīcija [4, 1464. lpp.]. Interesants ir fakts, ka nereti pēdējos gados EK attīstās sievietēm ar krūts audzēju, kurš tika ārstēts ar tamoksifēnu. Starptautiskā vēža pētniecības aģentūra (IARC – *International Agency for Research on Cancer*) atzinusi, ka pastāv pietiekami pierādīta saistība starp tamoksifēna lietošanu un endometrija vēzi, ko pagaidām tik droši nevar apgalvot par citu lokalizāciju audzējiem, kas varētu attīstīties tamoksifēna lietošanas laikā. Valsts mēroga vēža gadījumu kontroles pētījums Skandināvijā parādīja, ka ilgstoša (līdz pieciem gadiem pēc kārtas) tamoksifēna lietošana ticami palielina endometrija vēža saslimstības risku, turklāt ar sliktu prognozi [4, 1464.–1470. lpp.].

Kā zināms, endometrija dziedzeru šūnās ir estrogēna un progesterona epitopi. Šie hormoni ir endometrija proliferācijas un diferenciācijas modulatori. Savstarpējās attiecības starp ER (estrogēna receptoru) ekspresiju un šūnu proliferāciju ir pierādīta gan normālā, gan maligni izmainītā endometrijā [5, 794. lpp.]. Ar estrogēnatkarīgo EK biežāk saslimst sievietes pre- un perimenopauzālā vecumā (laiks, kad menstruācijas kļūst neregulāras un folikulstimulējošā hormona līmenis palielinās, līdz 12 mēnešiem pēc pēdējās asiņošanas), un tas ir saistīts ar endometrija hiperplāziju, hiperlipidēmiju, hiperestrogenēmiju, insulīna rezistenci, neauglību. Šie audzēji ir augstas diferenciācijas pakāpes, lēni progresējoši un sastopami 80% no visiem endometrija vēžiem. Savukārt ar estrogēnneatkarīgo EK sievietes biežāk slimo postmenopauzālā vecumā, tas attīstās uz endometrija atrofijas fona ar p53 mutāciju. Adenokarcinomas ir zemas diferenciācijas pakāpes, ātri progresē un ir ar sliktāku prognozi; sastāda 20% no visiem endometrija vēžiem [6, 27. lpp.; 7, 213. lpp.].

Latvijas klīnikās plašāk jāievieš EK jaunā ASV Apvienotās vēža komitejas (*American Joint Committee on Cancer 2010 – AJCC*) klasifikācija, kurā TNM un klīniskās stadijas ir izmainītas, salīdzinot ar sesto izdevumu, pamatojoties uz Starptautisko ginekologu un dzemdību speciālistu federācijas klasifikāciju (FIGO, 2008). 2010. gadā ASV ginekoloģisko specialitāšu ārsti sīkāk raksturoja endometrija adenokarcinomas un dzemdes sarkomas, salīdzinot ar FIGO [8, 481.–482. lpp.].

Pēdējos 20 gados ir pierādīta onkoloģisko slimību saistība ar pārmantotību. Daudzi autori uzskata, ka ir zināma korelācija starp pārmantoto endometrija vēzi un pārmantoto nepolipozā kolorektālā vēža sindromu, ja ģimenē ir vismaz 3 EK gadījumi. Ar šo sindromu saistās mutācijas DNS reparācijas gēnos *mlh1*, *msh2*, *msh6* [9, 251. lpp.; 10, 274. lpp.; 11, 97.–102. lpp.].

Endometrijā normā un patoloģisko procesu gadījumā ir svarīgas epitēlija un mezenhīmas mijiedarbības [12, 1031.–1034. lpp.]. Ir zināms, ka dažādos dzemdes slāņos ir konstatētas vairākas matricas metaloproteināzes (MMP). Mūsdienās bioķīmiski ir pierādītas vairāk nekā 20 vielas, kas ietilpst MMP saimē. Ņemot vērā to struktūru, substrāta specifiku un lokalizāciju šūnās, tās iedala 5 grupās: kolagenāzes, želatināzes, stromelizīni, matrilizīni un ar membrānu saistītās MMP. MMP pieder pie cinka atkarīgām endopeptidāzēm, kurām piemīt īpašība degradēt ekstracelulārās matricas (ECM) komponentus, kā arī tās piedalās tādu procesu regulācijā kā audu morfoģenēze, embriogēnēze un angiogēnēze.

Premenstruālā un menstruālā fāzē ir atklātas MMP-1 (kolagenāze) un MMP-3 (stromelizīns), pārsvarā normālā endometrija stromas šūnās. Savukārt MMP-2 un MMP-9 (želatināzes) ir stromā un dziedzeru epitēlijā menstruālā cikla laikā, sevišķi sekrēcijas fāzē. MMP ekspresiju regulē steroidie hormoni (estradiols, progesterons) un dažādi citokīni un augšanas faktori (IL-1, TNF- α , TNF- β). Endometrija stromas un epitēlija šūnas sintezē arī audu MMP inhibitorus, kuru daudzumu regulē endokrīnie un parakrīnie faktori [13, 6063.–6064. lpp.].

Daudzi patoloģiskie procesi, tajā skaitā arī audzēju veidošanās un metastazēšanās, notiek ar MMP līdzdalību [14, 12.–13. lpp.]. MMP-9 tiek dēvēta arī par želatināzi B. Ir zināms, ka MMP-9 ir iesaistīta neproteolītiskos mehānismos, kuru rezultātā degradējas bazālā membrāna un epiteliālās šūnas sāk migrēt. MMP-9 piedalās gan cikliskajā endometrija reģenerācijas procesā, gan ietekmē EK prognozi. Ir pētījumi, ka I tipa EK gadījumā MMP-9 ekspresija ir augstāka salīdzinājumā ar II tipa EK [15, 1363. lpp.; 16, 2352. lpp.; 17, 1469.–1471. lpp.].

Darba mērķis

Izanalizēt endometrija vēža patohistoloģiju un tā klīnisko stadiju saskaņā ar jauno ASV Apvienotās vēža komitejas (2010) klasifikāciju, kā arī izvērtēt MMP-9, ER un PR ekspresiju EK invāzijas vietā miometrijā.

Materiāls un metodes

Mēs analizējām 67 endometrija vēža gadījumus no Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Patoloģijas centra arhīva, ņemot vērā klīniskos datus no slimības vēsturēm LOC. No katra gadījuma izvērtējām 10–20 mikropreparātus, jo audu paraugi tika analizēti no primārā audzēja, apkārtējā endometrija, dzemdes kanāla un kakla, olnīcām, olvadiem, limfmezgliem un taukplēves. Preparāti tika krāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu, bet imūnhistoķīmiski noteicām ER un PR receptorus (*DakoCytomation*), kā arī MMP-9 (*Novocastratm Lyophilized Mouse Monoclonal Antibody Matrix Metalloproteinase 9*). Audzēju imūnhistoķīmiskai izmeklēšanai tika iegūti 3 mkm biezi griezumi uz elektrostatiskajiem stikliem (*Histobond*, Marienfelde, Vācija), griezumi tika pakļauti antigēna struktūras atjaunošanai mikroviļņu krāsnī 15 minūtes 97 °C temperatūrā Tris / EDTA bufera šķīdumā ar pH 9,0; imūnhistoķīmiskā izmeklēšana veikta, izmantojot pieminētās antivielas un lietojot polimēru konjugēto vizualizācijas sistēmu *EnVision*.

MMP-9 klātbūtne tika izvērtēta semikvantitatīvi no 0 līdz 2+, savukārt, ņemot vērā tās imūnreaktivitāti miometrijā vēža invāzijas vietā, vēl atzīmējām tās difūzu vai perēklveida ekspresiju. ER un PR ekspresiju izvērtējām procentuāli, t. i., skaitot pozitīvi marķētās audzēja šūnas pret 100 endometrija dziedzeru šūnām 3 redzes laukos un izsakot to attiecību procentos. Iegūto imūnhistoķīmisko izmeklējumu rezultātu savstarpējās saistības izvērtējām, izmantojot Spīrmena ranga korelācijas (t un r) [18, 88.–90. lpp.], bet pārējie dati tika apstrādāti ar *Excel* programmu. Kā kontroles gadījumus izmantojām 5 dzemdes, kas tika ekstirpētas citu neoplāzisku slimību dēļ.

Rezultāti

Analizētos 67 endometrija vēža gadījumus grupējām saskaņā ar jauno ASV Apvienotās vēža komitejas klasifikāciju. 45,7% slimnieču endometrijā tika noteikta endometrioida karcinoma, 20% – endometriālas papilārā glandulārās adenokarcinomas, 18,6% – adenoskvamozās karcinomas, 7,8% – endometrija adenokarcinomas ar gaišo šūnu komponenti, 4,7% – serozas adenokarcinomas, 3,2% – karcinosarkomas un citas. Audzēja diferenciacijas pakāpes biežums mūsu pētījumā bija šāds: G3 – 12,8%; G2 – 52,8%; G1 – 34,4%. Izvērtējot karcinomas invāzijas dziļumu, ieguvām šādus rezultātus: audzēja augšana gļotādas robežās – 17,9% gadījumu; ieaugšana līdz 1/3 miometrija – 55,2%; ieaugšana līdz 2/3 miometrija – 23,9%; ieaugšana > 2/3 miometrija – 2,9% gadījumu (sk. 1. att.).

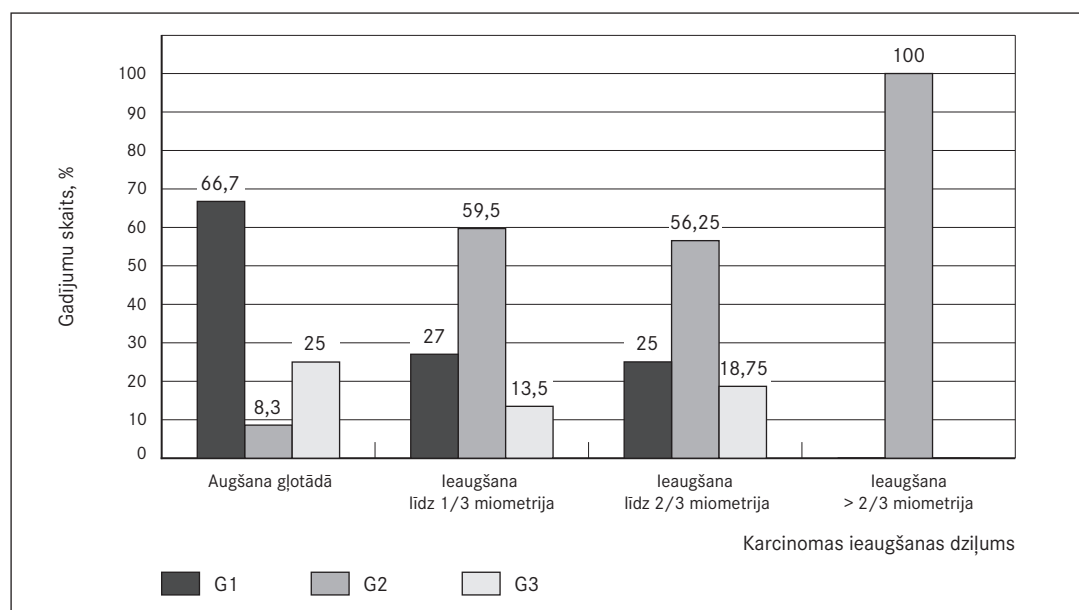
Operēto endometrija karcinomu klīniskās stadijas saskaņā ar slimnieču slimības vēstures datiem atspoguļotas 1. tabulā. Mūsu analizētajos gadījumos pacientēm biežāk bija konstatēta saslimšana stadijās – T_{1b}N_xM₀, T₂N_xM₀, T_{1a}N_xM₀. Proporcioniāli liels ir slimnieču skaits, kam operācija bija veikta T₂–T₄ stadijā – 29,4% no visām EK.

Limfmezgli bija izoperēti 7 gadījumos no 67. No tiem vienai pacientei limfmezglos bija atrastas metastāzes, t. i., labajā pusē 2 no 5 limfmezgliem, kreisajā – nevienā no 6 limfmezgliem. Pārējos 6 gadījumos limfmezglos konstatējām reaktīvu limfadenītu un hiperplāziju.

12 pacientēm veica omentektomiju. Analizējot šo audu materiālu, atradām šādas izmaiņas: 5 gadījumos taukaudi bija neizmainīti, 2 pacientēm taukplēvē konstatējām metastāzes, atlikušajos gadījumos izmaiņas nebija būtiskas vēža stadijas noteikšanai.

Paralēli izvērtējām dzemdes kakla materiālu, kurā biežākās izmaiņas bija: gļotādas izvēršanās, Nabotija cistas, parakeratoze, cervicīts, leikoplakija, īsta erozija. 6 pacientēm konstatējām cervikālu intraepiteliālu neoplāziju I–II stadijā. 31,3% gadījumu dzemdes kakls bija bez patoloģijas.

1. attēls. Endometrija karcinomas ieaugšanas dziļums dzemdes sienā atkarībā no tās diferenciācijas pakāpes
Depth of invasion of endometrial carcinoma depending on the level of its differentiation



1. tabula. EK stadiju raksturojums saskaņā ar AJCC (2010) un FIGO klasifikāciju
Characterization of endometrial carcinoma grouped under AJCC (2010) and FIGO classification

Kategorija TNM (AJCC)	Stadija FIGO	Gadījumu skaits, n	Gadījumu skaits, %
T ₁ N _x M ₀	I	2	3,0
T _{1a} N _x M ₀	I A	9	13,4
T _{1b} N _x M ₀	I B	29	43,3
T _{1b} N _x M _x	I B	1	1,5
T _{1b} N ₀ M ₀	I B	5	7,5
T _{1c} N _x M ₀ (karcinosarkoma)	IC	1	1,5
T ₂ N _x M ₀	II	10	14,9
T ₂ N ₀ M ₀	II	4	5,9
T _{3a} N _x M ₀	III A	2	3,0
T _{3a} N ₀ M ₀	III A	2	3,0
T _{any} N _{any} M ₁	IV B	2	3,0

Cervikālajā kanālā 5 pacientēm noteicām vēža ieaugšanu tajā, 2 pacientēm bija fibroadenomatozs polips, bet 27% gadījumu patoloģija netika konstatēta. Pie dzemdes iekšējās mutes izmaiņām jāmin audzēja ieaugšana tajā (n = 7), savukārt citām pacientēm šeit bija konstatēta gļotādas atrofija vai perēkļveida dziedzeru hiperplāzija.

Olnīcas slimniecēm bija izoperētas visos mūsu analizētajos gadījumos. Tajās diagnosticējām neoncogiskus procesus: tekozi, hialinizētus baltos ķermeņus, folikulāru cistu, fibrozi, hialinozi, serozu cistu, dermoīdu cistu. No audzēju procesiem olnīcās jāmin primāri un sekundāri audzēji: 1) cistadenoma (7 pacientēm); 2) divām pacientēm attiecīgi bija papillāri glandulāras adenokarcinomas un endometriālas endometrioidas adenokarcinomas metastāzes.

Olvados tika diagnosticēti patoloģiski procesi: atrofisks salpingīts, paratubāras cistas, sienas skleroze, kā arī sienas tūska un asinsvadu pilnasinība.

Paralēli endometrija vēzīm 41 pacientei dzemdē konstatējām vēl šādas izmaiņas: leiomiomas – 53,7%, adenomiozi – 19,5%, endometrija dziedzeru hiperplāziju – 12,2%, atipisku dziedzeru hiperplāziju – 2,4%, fibradenomatozu polipu – 12,2%.

Pacienšu vecums, kurām tika operēta EK, bija no 44 līdz 82 gadiem (vidēji – 64,8 gadi). Menopauzes iestāšanās laiks variēja no 42 līdz 57 gadu vecumam (vidēji – 51,6). Pēc mūsu aprēķiniem vidējais laiks no menopauzes iestāšanās līdz operācijas veikšanai bija 14,4 gadi. 4 gadījumos menopauze nebija iestājusies. Sievietēm bija variabls dzemdību (0–4) un abortu (0–10) skaits (vidēji: dzemdības – 1,5 un aborti – 2,3), to skaitā arī spontānie un medicīniskie aborti, kā arī ārpusdzemdes grūtniecības. 3 pacientēm no ginekoloģiskās anamnēzes zināms, ka tām nebija ne dzemdību, ne abortu.

Mūsu pētījumā imūnhistoķīmiskie izmeklējumi veikti: ER un PR ekspresija noteikta 57 audu paraugos, bet MMP-9 – 19 audu paraugos.

ER un PR ekspresija analizētajā grupā bija ļoti variabla. Kā ilustrāciju ļoti dažādam hormonu receptoru daudzumam endometrija vēzī izvēlējamies augsti diferencētu vēžu gadījumus (G1) un 2. attēlā atspoguļojām visu šīs grupas slimnieču imūnhistoķīmiskās atrades rezultātus.

Estrogēna receptori EK slimniecēm bija no 4% līdz 95% (sk. 3. att.). Progesterona receptoru daudzums arī variēja un svārstījās no 5% līdz 85%. Ja PR receptoru daudzums bija liels, tie tika konstatēti gan karcinomas epiteliālajā frakcijā, gan miometrijā pret vēža invāzijas vietu (sk. 4. att.).

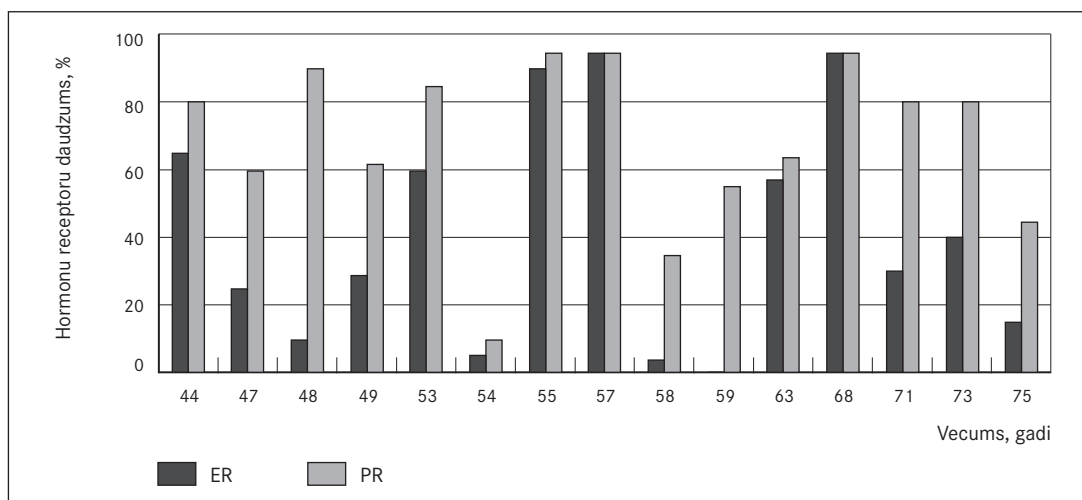
10,5% no endometrija vēžiem ER un 8,8% gadījumu PR receptori bija negatīvi un audzēji ar negatīvu ER ekspresiju epitēlija kodolos auga dziļāk miometrija sienā, un ieaugšana bija dziļāka par 2/3 no miometrija biezuma. Endometrija vēža diferenciācijas pakāpe šīm pacientēm bija G2 un G3.

Visām pacientēm ar vēža augstāko diferenciācijas pakāpi (G1) endometrija vēzis auga endometrija gļotādas robežās vai tā invāzija bija līdz 1/3 no miometrija.

Visos endometrija vēža gadījumos želatināze B (MMP-9) tika konstatēta vēža epiteliālajās šūnās, daļā no tā stromas šūnās, kā arī miometrijā. Audzēja epiteliālajā daļā MMP-9 ekspresija variēja no 1+ līdz 2+, maksimumu sasniedzot adenoskvamozās karcinomās. Ar MMP-9 bija marķētas retas endometrija stromas šūnas, bet želatināze B pieauga apvidos, kuri bija tuvāk lokalizēti ļaundabīgā procesa invāzijas vietai miometrijā. Savukārt miometrijā ar MMP-9 iezīmējās gan gludās muskulatūras šūnas un fibroblasti, gan limfocītu folikuli pret vēža kompleksu infiltrācijas vietām. Endometrija vēzī MMP-9 tika konstatēta arī asinsvadu sienīnās, kas netika fiksēts kontroles grupas miometrijā, kur kopumā želatināzes B daudzums bija mazāks (no 0 līdz 1+), (sk. 5., 6. att.).

2. attēls. ER un PR receptoru ekspresija G1 endometrija vēzī atkarībā no vecuma

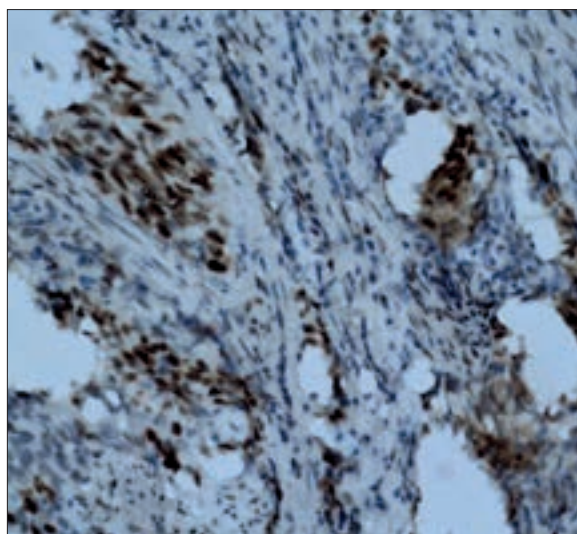
Expression of ER and PR receptors in G1 endometrial carcinoma by patient's age



Analizējot estrogēna, progesterona receptorus un MMP-9 ekspresiju, mēs konstatējam paralēlu hormonu receptoru klātbūtni EK epitēlija kodolos un MMP-9 ekspresiju citoplazmā sērijveida griezumos analogās struktūrās – gan tumorāli izmainītā epitēlijā, gan tumoram līdzās esošajā miometrijā (sk. 7. un 8. att.). Izmantojot Spīrmena ranga korelācijas (t un r_s), netika konstatētas statistiski nozīmīgas sakarības starp endometrija vēža jauno klīnisko 2010. gada klasifikāciju, hormonu marķieru daudzumu izteiktu % un želatināzes B semikvantitatīvo daudzumu ($t > 1,9$).

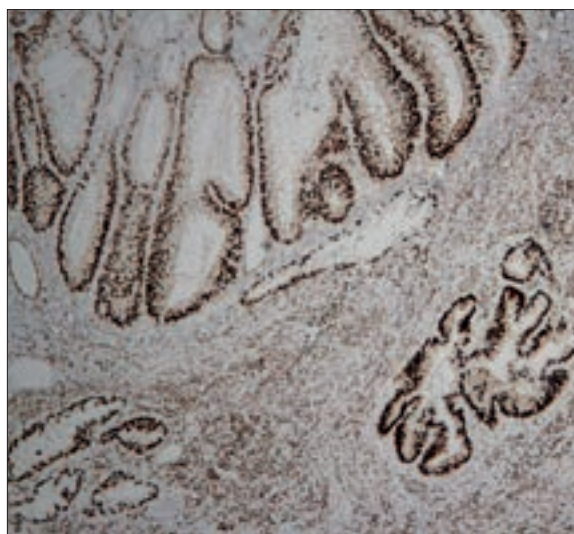
3. attēls. Izteikta ER receptoru ekspresija adeno-skvamozā endometrija vēzī. × 200

Large amount of estrogen receptors in adeno-squamous carcinoma structures. × 200



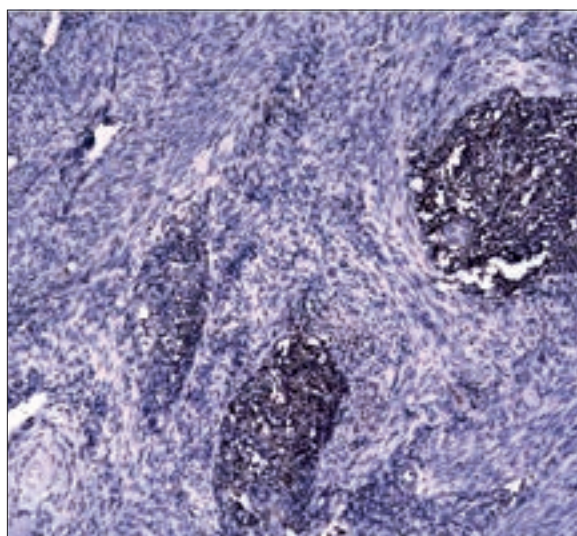
4. attēls. Bagātīga PR receptoru ekspresija endometrija vēža invāzijas vietā miometrijā. × 100

Expressed reaction of PR receptors in endometrial carcinoma and myometrium in the area of its invasion. × 100



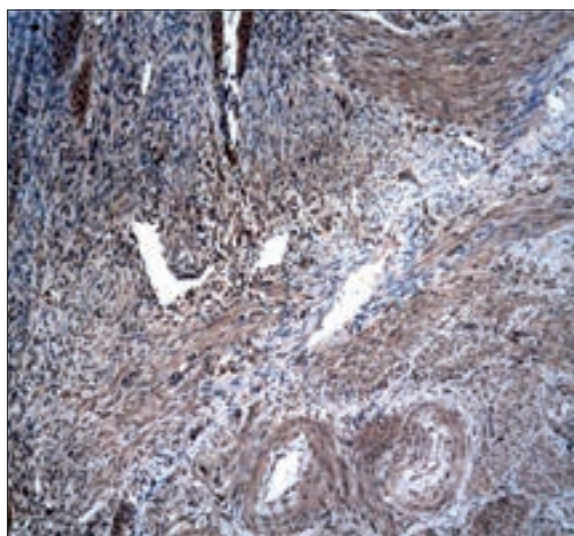
5. attēls. Izteikta MMP-9 ekspresija limfoidālos folikulos miometrijā pret vēža invāzijas fronti. × 200

Strong reaction of MMP-9 in lymphatic follicles of myometrium in front of cancer invasion area. × 200

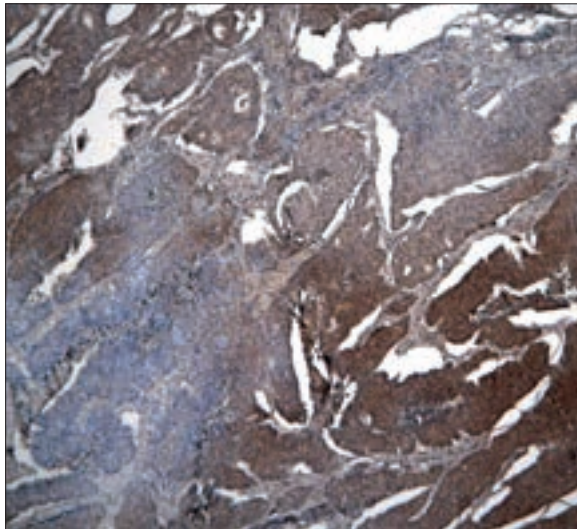


6. attēls. Spēcīga MMP-9 ekspresija miometrijā un asinsvadu gludās muskulatūras šūnās pret adenokarcinomas struktūrām. × 200

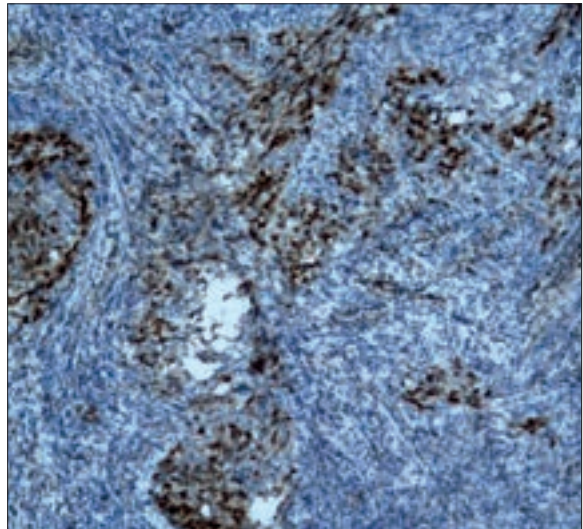
Strong expression of MMP-9 in the smooth muscle cells of myometrium and vessels near the invasion of adenocarcinoma. × 200



7. attēls. Spēcīga MMP-9 ekspresija adenoskvamozā vēzī endometrija slānī. × 200
Strong expression of MMP-9 in adeno-squamous carcinoma in endometrial layer. × 200



8. attēls. Tā paša vēža struktūras miometrijā ar augstu progesterona receptoru ekspresiju tumora epiteliālajās struktūrās. × 100
The same carcinoma with high amount of PR receptors in the myometrial invasion site. × 100



Diskusija

Mūsu analizētajā slimnieču grupā endometrija vēzis tika diagnosticēts un operēts samērā vēlīni – 58,2% tā bija audzēja T_{1b} un T₂ stadija ar dažāda dziļuma invāziju miometrijā un niecīgu limfmezglu ekstirpāciju skaitu, kas pasliktina slimības prognozi. Mūsu pētītajos gadījumos proporcionāli liels ir to slimnieču skaits, kurām tika diagnosticēti citi neoplastiski procesi dzimumorgānos. Starp tiem jāmin cervikāla intraepiteliāla neoplāzija (II stadija), dzemdes kanāla un endometrija polipi, leiomiomas, labdabīgi audzēji olnīcās. Paralēli vairāku displastisku procesu un jaunveidojumu rašanās sievietes organismā norāda uz līdzīgiem riska faktoriem to attīstībā.

Nav pierādījuma tam, ka ER un PR ekspresija ir atkarīga no sievietes vecuma. Mūsu veiktajā pētījumā par to liecina šādi piemēri: divām 66 gadus vecām sievietēm bija endometriāla adenokarcinoma G1 stadijā, bet ER / PR receptori vienai bija 15% / 90%, otrai attiecīgi – 85% / 80%. Tas parāda, ka hormonu receptoru ekspresija var būt no zemas līdz pat augstai, tādēļ ir mēģinājumi zinātnieku starpā izvērtēt to savstarpējo attiecību, kas samazinās audzēja audos [19, 1679. lpp.].

Mūsu iepriekšējo pētījumu rezultātu statistiskā apstrāde norāda, ka EK stadiju prognozi neietekmē dzemdību un abortu skaits [20, 314. lpp.], bet savukārt šī pētījuma ietvaros tikai 3 no 67 sievietēm nebija bijušas grūtniecības.

EK hormonu receptori ir pētīti daudzu dekāžu garumā gan *in vitro*, gan *in vivo*, gan eksperimentāli. Izvērtējot ER un PR daudzumu dažāda vecuma sievietēm, mēs konstatējām, ka hormonu receptoru ekspresija vēža šūnās nav atkarīga no pacientes vecuma (sk. 2. att.). Savukārt mūsu morfoloģiskie izmeklējumi pierādīja, ka augsts PR marķieru daudzums ir vienlīdz izteikts gan audzēja epiteliālajā komponentē, gan miometrijā pret tumora invāzijas fronti. Pēc vairāku autoru domām tam kombinācijā ar paaugstinātu MMP-9 ekspresiju miometrijā ir nozīme tumora sliktākai prognozei, bet pētījumos grūtniecības laikā ir konstatēts, ka progesterons ir MMP-9 supresors [21, 197. lpp., 22, 98. lpp.].

Atšķirībā no hormonu receptoru pētījumiem MMP-9 ir retāk izvērtēta viela endometrija vēža gadījumā, sevišķi miometrijā. Tā kā želatīnāze B ir cinku saturošs proteolītisks ferments, kas degradē starpšūnu vielas proteīnus, tās daudzums un aktivitāte ir ļoti variabli gan normā, gan onkoloģisku dzemdes slimību gadījumā.

Literatūras dati liecina, ka MMP-9 ekspresija paaugstinās tad, ja ir zemu diferencēta karcinoma, invāzija asinsvados, kā arī metastāzes limfmezglos [23, 142. lpp.], savukārt mūsu analizētajā endometrija karcinomu grupā MMP-9 maksimāli tika konstatēta adenoskvamozā vēzī. Kā zināms, maligno šūnu invāzijā un migrācijā ir iesaistīti mehānismi – šūnas–šūnas vai šūnas–ekstracelulārās matricēs mijiedarbība, ko varējām vērot arī miometrijā, kur MMP-9 mūsu analizētajos gadījumos mainījās no 2+ līdz pat perēklīveidīgam tās zudumam. Pēdējos gados ir imūnhistoķīmiski pētījumi ne vien par dažādām želatināzēm (MMP-2, 9), bet arī par to inhibitoriem, ko mēs savā pētījumā neveicām.

Svarīgi atzīmēt visu mūsu pētīto vielu koekspresiju gan audzēja audos, gan miometrijā (ER, PR, MMP-9), lai gan līdz galam nav zināms, vai MMP-9 audos ir aktīvā vai neaktīvā veidā, bet ir tikai pierādīts, ka želatināzes tiek sekretētas un pēcāk tās tiek aktivētas starpšūnu telpā. Piemēram, mūsu gadījumos konstatējam MMP-9 limfoidālos foliķuļos miometrijā pret vēža invāzijas zonu, ko, iespējams, var traktēt kā audu aizsargreakciju pret vēža dziļāku infiltrāciju audos. Daudzi autori izsaka secinājumus, ka metaloproteāzes nav vienkārši proteīni ar lokālu darbību, bet tām ir vispārēja loma šūnu un starpšūnu telpas mijiedarbībā, kam varam pievienoties arī mēs, jo MMP-9 daudzums un krāsošanas intensitāte dažādos endometrija vēža veidos un diferenciacijas pakāpes (G) gadījumos bija salīdzinoši variabla.

Secinājumi

1. Saskaņā ar jauno endometrija vēža klasifikāciju Latvijā pacientes biežāk tiek operētas T_{1b} un T₂ klīniskajā stadijā, un to detalizēts patomorfoloģiskais raksturojums dod zināmu ieguldījumu ārstēšanas shēmu izstrādē.
2. Vienlaikus vairāku epiteliālas un mezenhimālas izcelsmes neoplastisku procesu klātie sievietes dzimumorgānos liek domāt par kopīgu etiopatogēnētisku eksogēnu un / vai endogēnu, iespējams, hormonālu faktoru, kas pastiprina proliferatīvos procesus.
3. Estrogēna, progesterona receptoru un želatināzes B variablu daudzumu endometrija vēzī un tā invāzijas vietā miometrijā ietekmē gan lokāli, gan vispārēji procesi slimnieces organismā.



Endometrial Carcinoma: New Classification, Its Immunohistochemical Evaluation of Hormonal Receptors and MMP-9

Abstract

The aim of the study was to analyse the morphology of endometrial cancer, its clinical stage according to the new U.S. Joint Committee on Cancer (2010) classification, as well as to evaluate MMP-9 (matrix metalloproteinase-9) and ER (oestrogen receptors) and PR (progesterone receptors) expression in endometrial carcinoma (EC) and its myometrial invasion site.

Material and method. We analyzed 67 cases of endometrial cancer from Riga Eastern Clinical University Hospital, Pathology Centre archives, taking into account the clinical data. Preparations were stained with haematoxylin / eosin and immunohistochemically were determined ER and PR receptors and MMP-9.

Results. MMP-9 was evaluated semiquantitatively, but ER and PR expression was evaluated as a percentage. Results of immunohistochemical examination were evaluated using the Spearman rank correlation (r, t), while other data are processed with Excel software. All analyzed endometrial cancer cases were grouped under the new AJCC (2010) classification. Grade tumour incidence in our study was as follows: G3 – 12.8%, G2 – 52.8%, G1 – 34.4%, but varied the range of invasion. In parallel with endometrial cancer, 41 patients had other pathology of the uterus. Expression of ER and PR receptors in EC were between 4% and 95%, but around 10% of patients ER and PR were negative. In all EC cases gelatinase B (MMP-9) was localized in epithelial cancer cells, in the part of the stromal cells and myometrium, including lymphoid follicles and blood vessel wall.

Conclusions. Under the new classification of endometrial cancer in Latvian patients often are operated in the clinical stage T_{1b} and T₂ and the detailed description of cancer morphology gives a certain contribution to the development of a treatment regimen. At the same time, a number of presences of multiple neoplastic processes of epithelial and mesenchymal origin in female sex organs of analyzed group may indicate about common aetiological factors of these proliferative processes. We have not proved any specific correlation between oestrogen, progesterone receptors and gelatinase B variable amount of endometrial cancer and myometrial invasion site.

Keywords: endometrial carcinoma, oestrogen, progesterone receptors, MMP-9.

Literatūra

1. Crum C. P. The Female Genital Tract // Robbins Pathologic Basis of Disease / Ed. by Kumar V., Abbas A., Fausto N. – 7th ed. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. – Pp. 1086–1088.
2. Stengrevics A. Saslimstība ar vēzi Latvijā. Latvijas onkologu asociācija // 2010 <http://www.euradcom.org/images/riga2010/stengrevics.pdf> (sk. 25.05.2011.).
3. Groma V., Andrejeva S., Vasiļjeva E. u. c. Endometrija hiperplāzija: klīnisko, imūnhistoķīmisko un ultrastrukturālo īpatnību izpēte // 2008. gada RSU Zinātniskā konference: Tēzes. – RSU, 2008. – 175. lpp.
4. Assikis V., Neven P., Jordan V. C., Vergote I. A realistic clinical perspective of tamoxifen and endometrial carcinogenesis // European Journal of Cancer, 1996; 32A: 1464–1476.
5. Taylor L. J., Jackson T. L., Reid J. G., Duffy S. R. The differential expression of estrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps // BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2003; 110(9): 794–798.
6. Oehler M. K., Brand A., Wain G. V. Molecular genetics and endometrial cancer // Journal of British Menopause Society, 2003 Mar; 9(1): 27–31.
7. Lax S. F. Molecular genetics pathways in various types in endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification // Virchows Arch, 2004; 444: 213–223.
8. Edge S. B., Byrd D. R., Compton C. C., et al. Corpus uteri // AJCC Cancer Staging Handbook. – 7th ed. – Springer, 2010. – Pp. 481–491.
9. Bērziņa D., Borošenko V., Švampāne L. u. c. Mutāciju noteikšana *mlh1* un *msl2* gēnos HNPCC un HEC slimniekiem // 2010. gada RSU Zinātniskā konference: Tēzes. – RSU, 2010. – 251. lpp.
10. Švampāne L., Štrumfa I., Miklaševičs E. u. c. Ģimenes onkoloģiskās anamnēzes un DNS molekulārās izmeklēšanas loma agrīna pārmantotā endometrija vēža diagnostikā // 2011. gada RSU Zinātniskā konference: Tēzes. – RSU, 2011. – 274. lpp.
11. Froggatt N. J., Green J., Brassett C., et al. A common MSH2 mutation in English and North American HNPCC families: origin, phenotypic expression, and sex specific differences in colorectal cancer // Journal of Medical Genetics, 1999; 36(2): 97–102.
12. Hendrickson M. R., Atkins K. A., Kempson R. L. Uterus and fallopian tubes. Female genital system // Histology for Pathologist / Ed. by Mills, Stacey E. – 3rd ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – Pp. 1012–1062.
13. Noguchi Y., Sato T., Hirata M., et al. Identification and characterization of extracellular matrix metalloproteinase inducer in human endometrium during the menstrual cycle *in vivo* and *in vitro* // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003; 88(12): 6063–6072.
14. Ganusevich I. I. Role of matrix metalloproteinases (MMP) in malignancies. I MMP characteristics, regulation and prognostic value // Journal of Oncology, 2010; 12(1): 10–16.
15. Clark I. M., Swingler T. E., Sampieri C. L., Edwards D. R. The regulation of the matrix metalloproteinases and their inhibitors // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2008; 40: 1362–1378.
16. O'Mara T., Clements J. A., Spurdle A. B. The use of predictive or prognostic biomarkers in endometrial and other hormone-related cancers: justification for extensive candidate gene single nucleotide polymorphism studies of the matrix metalloproteinase family and their inhibitors // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2009; 18(9): 2352–2365.
17. Di Nezza L. A., Misajon A., Zhang J., et al. Presence of active gelatinases in endometrial carcinoma and correlation of matrix metalloproteinase expression with increasing tumour grade and invasion // American Cancer Society, 2002; 94: 1466–1475.

18. Teibe U. *Bioloģiskā statistika*. – Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2007. – 156 lpp.
19. Mylonas I., Jesche U., Shabani N., et al. Normal and malignant human endometrium express immunohistochemically estrogen receptor alpha (ER- α), estrogen receptor beta (ER- β) and progesterone receptor // *Anticancer Research*, 2005; 25: 1679-1686.
20. Kleina R., Strazdiņa K., Elksne K. Operēto endometrija vēžu morfoloģija, imūnhistoķīmija un iespējamā prognoze // 2008. gada RSU Zinātniskie raksti. – RSU, 311.-315. lpp.
21. Kanca H., Walter I., Miller I., et al. Expression and activity of matrix metalloproteases in the uterus of bitches after spontaneous and induced abortion // *Reproduction of Domestic Animals*, 2011; 46: 197-204.
22. Roh C. R., Oh W. J., Yoon B. K., Lee J. H. Up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in human myometrium during labour: a cytokine-mediated process in uterine smooth muscle cells // *Molecular Human Reproduction*, 2000; 6(1): 96-102.
23. Inoue Y., Abe K., Obata K., et al. Immunohistochemical studies of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and type IV collagen in endometrial carcinoma // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1997; 23: 139-145.

Endometrija hiperplastisko procesu diagnostika un ārstēšanas taktika

Jekaterina Vasiļjeva¹, Valērija Groma², Svetlana Andrejeva³

Rīgas Stradiņa universitāte,

¹ Medicīnas fakultāte

² Morfoloģijas katedra,

³ Dzemdniecības un ginekoloģijas katedra

Kopsavilkums

Endometrija hiperplastiskie procesi ir bieži sastopama endometrija patoloģija sievietēm, sākot ar pēcmenarhes vecumu līdz postmenopauzes vecumam. Endometrija hiperplāzija ir saistīta ne tikai ar risku pāriet endometrija vēzī, bet tās gaita ir saistīta ar traucējošiem klīniskiem simptomiem, menorāģiju, menometrorāģiju, un ir biežs iemesls vērsties pēc akūtas medicīniskās palīdzības.

Darba mērķis. Endometrija hiperplāzijas diagnostika un terapija ir saistīta ar invazīvām procedūrām un līdz ar to ar zināmām izmaksām, tāpēc īpaši svarīga ir endometrija hiperplastisko procesu savlaicīgas diagnostikas un ārstēšanas taktikas optimizācija.

Materiāls un metodes. Laika periodā no 2007. līdz 2009. gadam tika retrospektīvi analizēti Rīgas 1. slimnīcas ginekoloģijas nodaļās 421 ārstētas sievietes dati, kurai histoloģiski tika apstiprināta endometrija hiperplāzijas diagnoze. Tika analizētas pacienšu sūdzības, anamnēzes dati, objektīvo izmeklējumu rezultāti, kā arī rekomendēta terapijas taktika.

Rezultāti. Vidējais asiņošanas ilgums, līdz paciente konsultējās ar ārstu, pārsniedz divas nedēļas. Pamatojoties uz ambulatori veikto izmeklējumu datiem, tikai 37,8% gadījumu bija radušās aizdomas par endometrija hiperplāziju vai polipu, iestājoties stacionārā. Ultrasonogrāfijas izmeklēšanas dati, nozīmējot dzemdes dobuma abrāziju, ir pieejami tikai 67% gadījumu. Diagnostiskā histeroskopija tiek lietota reti. Endometrija hiperplāzijas konstatētais atkārtotais biežums (30,9%) ir augsts.

Secinājumi. Dzemdes dobuma abrāzija pati par sevi nedrīkst tikt uzskatīta par ārstēšanas metodi, bet tālākā terapija tiek rekomendēta tikai 37% gadījumu.

Atslēgvārdi: endometrija hiperplāzija, endometrija polips.

Ievads

Pēc Pasaules ginekoloģijas patologu asociācijas norādēm endometrija hiperplāzija tiek klasificēta četrās grupās atkarībā no varbūtības progresēt karcinomā [McMeekin, 2009]. Endometrija hiperplāzijas iedalījums četros veidos (vienkāršā hiperplāzija, kompleksā hiperplāzija, vienkāršā hiperplāzija ar atipiju un kompleksā hiperplāzija ar atipiju) balstās uz arhitektonikas sarežģītību un šūnu atipijas esamību [Kurman, 1985]. Bieži vienkāršā endometrija hiperplāzija ar atipiju netiek nodalīta no kompleksās endometrija hiperplāzijas ar atipiju un tiek apzīmēta kā endometrija hiperplāzija ar atipiju vai atipiskā hiperplāzija. Pastāv arī diferenciāldiagnostikas grūtības starp komplekso endometrija hiperplāziju ar atipiju un labi diferencētu endometrija vēzi [Kurman, 1982].

Savlaicīgi atšķirt endometrija hiperplāziju ar atipiju no vēža ir būtiski gan pirms histerektomijas, gan arī izmeklējot histerektomijas preparātus; tas ir svarīgi sarunā ar pacienti, rekomendējot endometrija hiperplāzijas terapiju un pārrunājot operācijas iznākumu un tālākās terapijas nepieciešamību.

Neskatoties uz pilnveidotām histoloģiskās izmeklēšanas metodēm, lielā prospektīvā pētījumā (GOG 167 *The Gynecologic Oncology Group*) aprakstīts, ka pacientēm ar endometrija hiperplāziju ar atipiju, kurām nekavējoties pēc diagnozes uzstādīšanas bija veikta histerektomija, 43% gadījumu (123 pacientēm no 289) galīgā histoloģiskā preparātā tika konstatēta dzemdes ķermeņa karcinoma [Trimble, 2006; Zaino, 2006]. Endometrija vēzis ir biežākais ginekoloģiskais vēzis ASV, tā incidence ir 23,2 uz 100 000 sieviešu. Turklāt endometrija vēzis ir pirmajā vietā no ginekoloģiskajiem vēžiem arī Apvienotajā Karalistē ar apmēram 6000 jauniem gadījumiem un 1600 nāves gadījumiem gadā [Ries, 2008].

Salīdzinājumā ar endometrija vēzi dati par endometrija hiperplāzijas incidenci ir nepilnīgi. Endometrija hiperplastiskie procesi ir bieži sastopama endometrija patoloģija sievietēm, sākot ar pēcmenarhes vecumu līdz postmenopauzes vecumam. Pēc literatūras datiem sastopamības biežums ir līdz 50% sieviešu vispārējā populācijā. Perimenopauzē endometrija hiperplastiski procesi sastopami 9,5–30,6%, bet postmenopauzē – 40% sieviešu [SOGC, 2003]. Ja endometrija hiperplastiskie procesi kombinējas ar dzemdes miomu, tad sastopamība pieaug līdz 76% [Pestrikova, 2004]. 54% gadījumu endometrija hiperplāzija ir nejauša atrade parastā ultrasonogrāfiskā izmeklējuma gaitā [Fox, 1995].

Jāpiemin, ka endometrija hiperplāzija ir saistīta ne tikai ar risku pāriet endometrija vēzī, bet tās gaita ir saistīta ar traucējošiem klīniskiem simptomiem, menorāģiju, menometrorāģiju, un ir biežs iemesls vērsties pēc akūtas medicīniskās palīdzības. Visi šie simptomi atstāj iespaidu gan uz sievietes veselību un reproduktīvo funkciju, gan uz dzīves kvalitāti.

Endometrija hiperplāzijas diagnostika un terapija ir saistīta ar invazīvām procedūrām un līdz ar to ar zināmām izmaksām. Diemžēl nav pieejama neviena dzemdes ķermeņa vēža vai premaligno endometrija stāvokļu skrīninga metode [Gull, 1996; Shipley, 1994]. Endometrija izmaiņas parasti tiek diagnosticētas pēc papildu izmeklējumiem disfunkcionālas asiņošanas gadījumā. Līdz ar to endometrija hiperplāzijas incidenci var aprēķināt tikai to sieviešu vidū, kurām veikta jebkura veida endometrija audu paraugu morfoloģiskā izmeklēšana. Ir tikai daži klīniskie pētījumi [Gol, 2001; Korhonen, 1997], kas ietver informāciju par endometrija biopsiju, kas veikta simptomātiskām sievietēm. Pamatojoties uz šo pētījumu rezultātiem, ir zināms, ka sievietēm ar regulāru menstruālo ciklu vienkāršās un kompleksās endometrija hiperplāzijas prevalence ir tikai 0,5–5%, bet endometrija hiperplāzija ar atipiju vai ļaundabīgas endometrija izmaiņas asimptomātisku pacienšu vidū ir sastopamas retāk nekā 1% gadījumu.

Lielā histoloģisko rezultātu datu bāzes analīze par gandrīz 530 000 pacienšu rada priekšstatu par endometrija hiperplāzijas sastopamību dažādās vecuma grupās. Jebkura tipa endometrija hiperplāzijas incidence visaugstākā bija sievietēm vecuma grupā no 50 līdz 54 gadiem un ļoti zema sievietēm pirms 30 gadu vecuma. Izvērtējot vienkāršās un kompleksās hiperplāzijas sastopamību, visbiežāk tā bija sastopama vecuma grupā no 50 līdz 54 gadiem. Tomēr endometrija hiperplāzijas ar atipiju sastopamība visaugstākā bija vecuma grupā no 60 līdz 64 gadiem. Šajā vecuma grupā visbiežāk bija sastopama arī endometrija karcinoma [Reed, 2009].

Ar patoloģisku dzemdes asiņošanu sastopas 9–30% reproduktīvā vecuma sieviešu. Šī patoloģija ietekmē daudzus sieviešu dzīvi, jo, kā liecina pasaules literatūras dati, katru gadu viena no 20 sievietēm vecumā no 30 līdz 49 gadiem konsultējas ar ārstu sakarā ar menorāģiju. Operatīvā pieeja šīs problēmas atrisināšanai, proti, histerektomijas veikšana, ir plaši izplatīta. Katrai piektajai sievietei Lielbritānijā līdz 60 gadu vecumam ir izoperēta dzemde. Gandrīz pusei no tām, kurām tikusi veikta histerektomija, galvenā sūdzība ir bijusi menorāģija. Savukārt pusi no visām sievietēm, kurām veikta histerektomija menorāģijas dēļ, ir bijusi normāla izmēra dzemde [Shaw, 2001].

Latvijā 2004. gadā veica 3233 histerektomijas (dažādu iemeslu dēļ) un 665 histeroskopijas un histerorezektoskopijas. 2006. gadā veikto histerektomiju skaits sasniedza 3596, 2008. gadā – 3426. Latvijā veiktā novērojumā tika konstatēts, ka 26,9% gadījumu histerektomijas veikšanas iemesls bija endometrija hiperplastiski procesi [Matule, 2004].

Ir zināms, ka endometrija hiperplāzija var pārvērsties ļaundabīgā procesā. Olnīcu darbības traucējumi ar hroniskiem anovulācijas procesiem sievietēm reproduktīvā un perimenopauzālā vecumā paaugstina endometrija vēža risku trīs reizes. Neauglības gadījumā risks pieaug 4,8 reizes, bet, ja neauglība kombinējas ar hronisku anovulāciju, – 10,3 reizes. Pētījumos tika noskaidrots, ka vienkāršā (cistiskā) hiperplāzija bez ārstēšanas 15 gadu laikā tikai 1% gadījumu ir pārvērtusies par vēzi, bet 80% gadījumu spontāni regresējusi. Adenomatozā hiperplāzija bez atipijas 13 gadu periodā bez ārstēšanas pārgājusi vēzī 3% gadījumu, bet spontāni regresējusi 83% gadījumu, un tā netiek uzskatīta par premaligno. Adenomatozā hiperplāzija ar atipiju tiek uzskatīta par premaligno stāvokli, jo 8–29% (pēc citu autoru datiem līdz pat 50%) gadījumu pāriet vēzī [Schlesinger, 1998; Novac, 2005]. Endometrija vēzis ir pirmajā vietā visu ginekoloģisko vēžu vidū. Latvijā endometrija vēzis 2005. gadā bija trešajā vietā pēc sastopamības biežuma (incidence 30,8 uz 100 000 sieviešu pēc Latvijas Veselības ekonomikas centra datiem).

Zināms, ka bez hroniskas anovulācijas endometrija hiperplastisko procesu rašanās un recidivēšanas riska faktori ir tādas patoloģijas kā hiperplastiskie procesi olnīcās, aptaukošanās un cukura diabēts, kam ir raksturīga insulīnrezistence un hiperinsulinēmija [Burke, 1996]. Savukārt patoģenētiski nepamatotas ārstēšanas izvēle ir priekšnosacījums hiperplastisko endometrija procesu recidīviem.

Līdz ar to savlaicīga endometrija hiperplāzijas un / vai polipu agrīna diagnostika un patoģenētiski pamatota ārstēšana ir pamatnosacījumi endometrija vēža profilaksei.

Darba mērķis

Latvijā sistematizēti klīniski pētījumi par endometrija hiperplastiskajiem procesiem līdz šim nav veikti. Tādēļ darba mērķis ir analizēt klīniskās īpatnības, diagnostikas un terapijas iespējas endometrija hiperplastisko procesu gadījumā, salīdzinot tās ar pasaules literatūrā minētajām rekomendācijām. Darba mērķa sasniegšanai tika izvirzīti šādi uzdevumi:

- 1) noteikt endometrija hiperplastisko procesu sastopamību sievietēm dažādās vecuma grupās, pamatojoties uz Rīgas 1. slimnīcas stacionāra datiem;
- 2) novērtēt sūdzību struktūru endometrija hiperplastisko procesu gadījumā un to atšķirības dažādās vecuma grupās;
- 3) izrēķināt vidējo ilgumu no sūdzību parādīšanās brīža līdz operatīvas diagnostikas brīdim endometrija hiperplastisko procesu gadījumā;
- 4) novērtēt endometrija hiperplastisko procesu recidīvu sastopamību anamnēzē analizētā sieviešu grupā;
- 5) noteikt endometrija hiperplastisko procesu kombinācijas biežumu ar citām ginekoloģiskām patoloģijām;
- 6) izmantojot anamnēzes datus, izvērtēt papildu riska faktoru esamību sievietēm ar endometrija hiperplastiskiem procesiem;
- 7) novērtēt diagnostikas metodes endometrija hiperplastisko procesu gadījumā;
- 8) raksturot histoloģisko atražu struktūru endometrija hiperplāzijas gadījumā, balstoties uz vienas Rīgas slimnīcas datiem;
- 9) analizēt nozīmētās ārstēšanas taktiku endometrija hiperplastisko procesu gadījumā.

Materiāls un metodes

Retrospektīvi tika analizēti 421 sievietes slimības vēstures dati, kas iegūti no pacientēm, kuras laika periodā no 2007. gada janvāra līdz 2009. gada decembrim tika ārstētas Rīgas 1. slimnīcas ginekoloģijas nodaļā. Visos gadījumos endometrija hiperplāzijas process tika apstiprināts histoloģiski. Endometrija audu paraugi tika iegūti dzemdes dobuma abrāzijas laikā, kas veikta vispārējā narkozē. Izmantojot standartizētu anketu, tika apkopotī un analizēti dati par sūdzībām, reproduktīvās anamnēzes datiem, klīnisko izmeklējumu rezultātiem, histoloģiskās atbildes un terapijas ieteikumiem. Endometrija audu

paraugu izmeklēšana tika veikta, novērtējot pārskata audu griezumus. Izvērtēšanu veica viens no slimnīcas štata patologi, kurš specializējies ginekoloģiskajā patoloģijā. Statistikas datu apstrādei tika izmantota SPSS programmas 18.0 versija. Pētījuma protokolu apstiprināja Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisija.

Rezultāti

Vidējais pacienšu vecums analizētajā grupā bija 44,77 gadi (standartdeviācija ± 8,88 gadi). Jaunākajai pacientei bija 18 gadi, un vecākajai pacientei analizētajā grupā bija 78 gadi.

Lielākā daļa pacienšu bija no Rīgas un Rīgas rajona (378 gadījumi, 89,8%), un tikai 10,2% (43 sievietes) tika nosūtītas uz Rīgu no citām Latvijas pilsētām un rajoniem.

53% (223 sievietes) pavadīja stacionārā vienu nakti un nākamajā dienā tika izrakstītas. 29% gadījumu (122 sievietes) hospitalizācija ilga no divām līdz četrām dienām – paciente iestājās ar nespecifiskām sūdzībām un vispirms tika uzņemta kādas citas specialitātes nodaļā (uroloģija, ķirurģija), tika veikti papildu izmeklējumi, pirms tika uzstādīta ginekoloģiskā diagnoze, vai arī hospitalizācijas ilgumu pagarināja tālākā diagnostika ginekoloģijas nodaļā. Hospitalizācija bija ilgāka gadījumos, kad uzreiz pēc diagnostikas tika piedāvāta tālāka operatīvā terapija (histerektomija). Maksimālais hospitalizācijas ilgums bija 13 dienas, 9–13 dienas slimnīcā ārstējās 16 patientes (3,9%).

70 sievietes (16,6%) vecumā no 43 līdz 78 gadiem iestāšanās brīdī atradās stabilā postmenopauzē (menstruālās asiņošanas nebija ilgāk par divpadsmit mēnešiem), 159 sievietes bija reproduktīvā vecumā (līdz 45 gadu vecumam) un 192 sievietes – premenopauzālā vecumā (no 46 līdz 55 gadiem) (sk. 1. att.).

Analizētajā pacienšu grupā vienai sievietei bijušas vidēji 3,24 (standartdeviācija 2,19) grūtniecības, bet tikai vidēji 1,39 (standartdeviācija 0,92) dzemdības, pie tam vidēji 1,72 (maksimālais abortu skaits 10) legālie aborti (sk. 2. att.).

Iestājoties ginekoloģijas nodaļā, biežākā sūdzība bija asiņošana (267 sievietes, 63,4%) (sk. 3. att.).

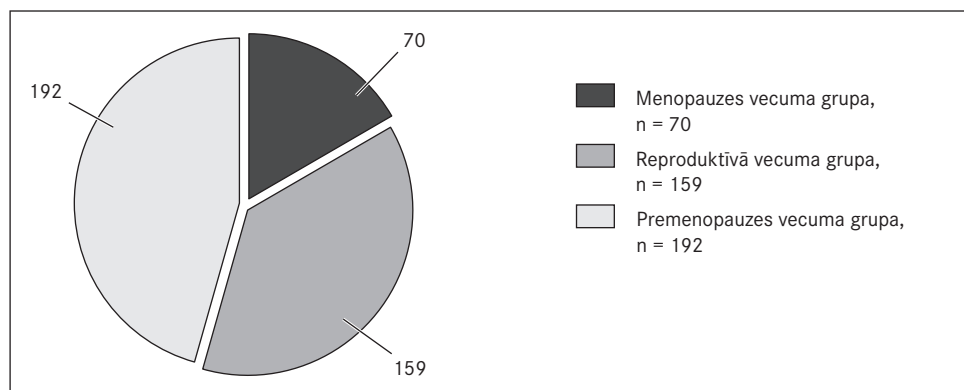
Vidējais asiņošanas ilgums bija 17,7 dienas (no vienas dienas līdz maksimāli 210 dienām). Tātad vidēji paiet ilgāk nekā divas nedēļas, līdz sievietei konsultējās ar ārstu un tiek nosūtīta uz operatīvo diagnostiku.

Gandrīz vienai trešdaļai pacienšu nebija nekādu sūdzību (130 patientes, 30,8%), un dzemdes dobuma frakcionēta kiretāža tika indicēta, pamatojoties tikai uz ultrasonogrāfijas (US) datiem (sk. 3. att.).

Iestāšanās brīdī, pamatojoties uz sievietes sūdzībām, objektīvas izmeklēšanas datiem vai uz nosūtījumā iekļautās informācijas (tātad pamatojoties uz ambulatori veikto izmeklējumu datiem), tikai 72 sievietēm (17,1% no kopēja skaita) par iestāšanās diagnozi tika uzskatīta endometrija hiperplāzija un 87 sievietēm (20,7% no kopējā skaita) bija aizdomas par dzemdes dobuma polipu. Ultrasonogrāfiskās izmeklēšanas rezultāti bija pieejami tikai 67% sieviešu (n = 286), no tām gandrīz pusei (45,7%, n = 129) ultrasonogrāfija tika veikta jau stacionārā.

1. attēls. Sieviešu sadalījums vecuma grupās

Distribution of patients according to age groups



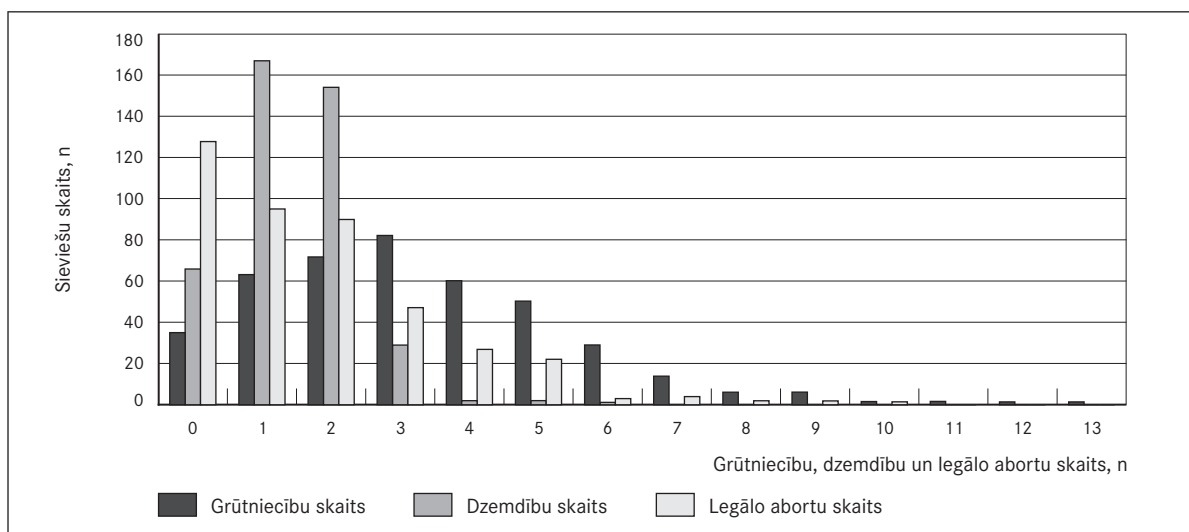
Visbiežākā blakusdiagnoze bija dzemdes mioma, to novēroja 260 sievietēm jeb 61,8% gadījumu. Kā nejauša papildu diagnoze 85 sievietēm (20,2%) bija kāds dzemdes piedēkļu veidojums (pārsvarā ehonegatīvs, gluds, norobežots cistisks veidojums, jādombā, funkcionāla persistējoša cista).

Pavadoša sekundāra anēmija bija 46 sievietēm (10,9%). Vidējais hemoglobīna līmenis bija 8,24 g/dl, bet minimālais – 3,2 g/dl. Sešām sievietēm bija nepieciešama asins pārliešana.

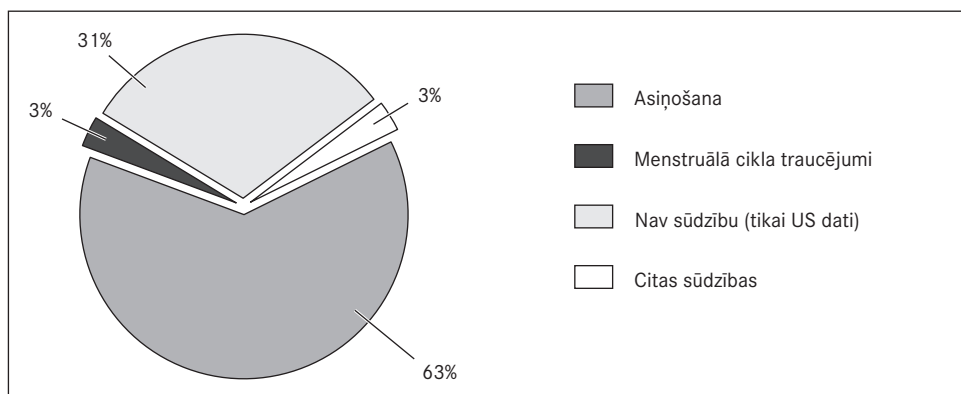
Otrās vai trešās pakāpes adipozitāte tika diagnosticēta 16 sievietēm (3,8%), arteriālā hipertensija – 33 sievietēm (7,9%).

Ievērojamam sieviešu skaitam – 135 (32,1%) – endometrija hiperplastiskā procesa diagnoze nebija pirmo reizi mūžā. 131 sievietei šī diagnoze tika apstiprināta histoloģiski, pēc dzemdes dobuma abrāzijas (dati par dzemdes dobuma abrāzijas veikšanu anamnēzē nebija pieejami četrām sievietēm). No tām sievietēm, kurām dzemdes dobuma abrāzija bija veikta anamnēzē, 107 sievietēm histoloģiski tika apstiprināta endometrija hiperplāzija un 24 sievietēm – dzemdes dobuma polips. 80,2% gadījumu (105 sievietēm) anamnēzē bija viena abrāzija. Jāuzsver, ka 26 sievietēm anamnēzē bija vairāk nekā viena abrāzija endometrija hiperplastisko procesu dēļ. Viena sieviete tikusi pakļauta abrāzijai pat sešas reizes. Atsevišķi jāatzīmē fakts, ka gandrīz pusei sieviešu šajā apakšgrupā (64 sievietēm no 131, tātad 48,9%, vai 15,2% no kopējās analizējamās 421 sievietes kopas) iepriekšējā dzemdes dobuma abrāzija tikusi veikta pēdējo divpadsmit mēnešu laikā.

2. attēls. Grūtniecību, dzemdību un legālo abortu skaits
Number of pregnancies, deliveries and pregnancy terminations



3. attēls. Sūdzību struktūra iestāšanās brīdī
Structure of complaints at admission



Visām sievietēm tika veikta dzemdes kakla un dzemdes dobuma frakcionēta kiretāža. Tikai 28 gadījumos (6,7% no kopējā sieviešu skaita) dzemdes dobuma abrāzija tika kombinēta ar diagnostisko histeroskopiju. Visos gadījumos, kad bija veikta histeroskopija, pacientes iestājās ar aizdomām par dzemdes dobuma polipu (aizdomas tika izteiktas pēc ultrasonogrāfijas izmeklēšanas), un visām anamnēzē jau ir bijušas aizdomas vai pierādīts dzemdes dobuma polips.

Histoloģiskā audu izmeklēšana kā pamatizmaiņas 339 gadījumos atklāja vienkāršo dzemdes dobuma hiperplāziju bez atipijas, 18 gadījumos – komplekso dzemdes dobuma hiperplāziju, 10 gadījumos – endometrija hiperplāziju ar atipiju, 16 gadījumos – endometrija vēzi un 38 gadījumos – dzemdes polipu (sk. 5. att.). Kā papildu diagnoze 148 gadījumos bija nelieli dzemdes dobuma vai dzemdes kakla polipi.

Sūdzību struktūra dažādās vecuma grupās ir līdzīga (sk. 1. tab. un 4. att.).

Pēc veiktās diagnostiskās endometrija izmeklēšanas 39 sievietēm (9,3% no kopējā sieviešu skaita) uzreiz tika piedāvāta dzemdes ekstirpācija, kas arī tika veikta pēc atbilstošas sagatavošanās vienas hospitalizācijas laikā (sk. 6. att.). Vēl 73 sievietēm dzemdes ekstirpācija tika rekomendēta pēc histoloģiskās atbildes saņemšanas. Lielai pacienšu daļai (91 sievietei), kam tika veikta vai rekomendēta dzemdes ekstirpācija, endometrija hiperplastiskais process kombinējās ar dzemdes miomu. 35 sievietēm tika rekomendēta hormonālās dzemdes dobuma sistēmas Mirena® ievietošana (sk. 6. att.). Visas šīs sievietes bija reproduktīvā vecumā, bet ģimenes plānošana bija noslēgta. Deviņām sievietēm tika rekomendēta cita veida hormonālā terapija (visos gadījumos *DepoProvera* preparāts) (sk. 6. att.). 21 sievietei saņēma rekomendāciju turpināt dzelzs preparātu lietošanu. 306 sievietēm tika rekomendēts profilaktisks antibakteriālo preparātu cikls. Pamatojoties uz pieejamiem datiem, jāsecina, ka konkrētas rekomendācijas, kas būtu attiecināmas uz dzemdes dobuma hiperplastisko procesu ārstēšanu, bija sniegtas tikai 156 sievietēm (37,1% no kopējā skaita). Nevienu gadījumu nebija dokumentēts, ka būtu rekomendējama endometrija audu histoloģiskā kontrole ārstēšanas rezultātu izvērtēšanai. Visas sievietes ar endometrija hiperplāziju ar atipiju un endometrija vēzi tika nosūtītas uz Latvijas Onkoloģijas centru tālākai terapijai un dispanserizācijai. Nevienu sievietei šajā grupā netika piedāvāta konservatīvā terapija.

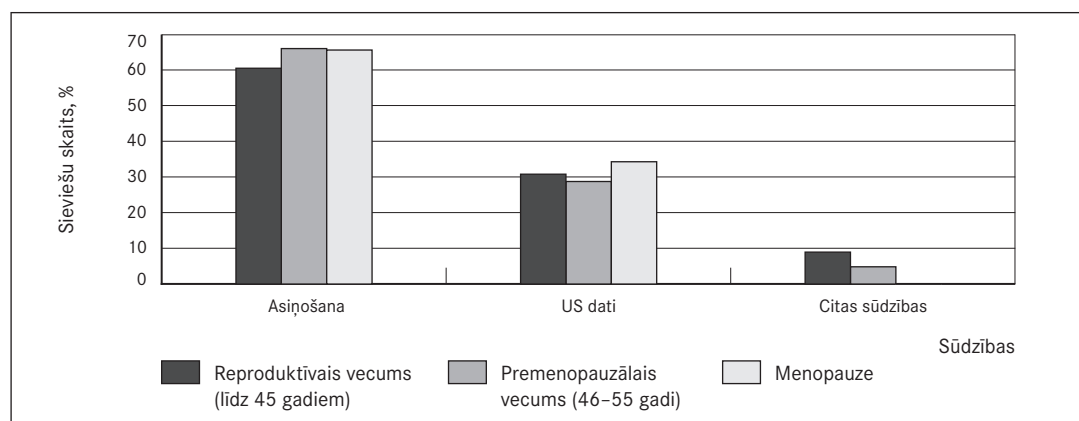
1. tabula. Sūdzību spektrs dažādās vecuma grupās

Spectra of complaints in different age groups

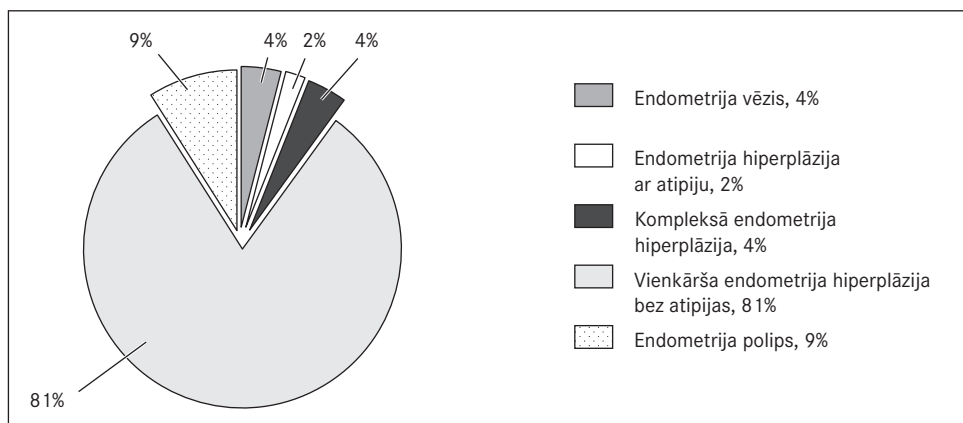
Sūdzības	Reproduktīvais vecums (līdz 45 gadiem)	Premenopauzālais vecums (46–55 gadi)	Menopauze (ilgāk nekā vienu gadu nav bijušas menstruālas asiņošanas)
Asiņošana	116 sievietes, 60,4%	105 sievietes, 66%	46 sievietes, 65,7%
US dati	59 sievietes, 30,7%	46 sievietes, 28,9%	24 sievietes, 34,3%
Citas sūdzības	17 sievietes, 8,9%	8 sievietes, 5%	–
Kopā	192 sievietes	159 sievietes	70 sievietes

4. attēls. Sūdzību struktūra dažādās vecuma grupās

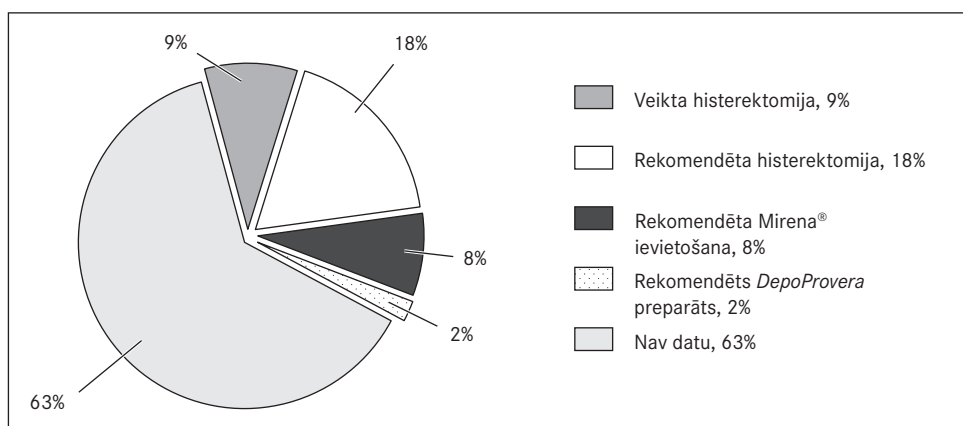
Structure of complaints in different age groups



5. attēls. Histoloģiskās atrades
Histologic findings



6. attēls. Terapijas rekomendācijas
Therapy recommendations



Diskusija

Mūsu pētījumā endometrija hiperplastiskie procesi bija biežāk sastopami sievietēm reproduktīvā un premenopauzālā vecumā. Lielos epidemioloģiskos pētījumos uzsvars tiek likts uz menopauzālā vecuma sievietēm [Reed, 2009].

Apmēram vienai trešdaļai (37,8% no analizējamās grupas) sieviešu iestāšanās diagnozē bija izteiktas aizdomas par endometrija hiperplastisko procesu. Citām sievietēm endometrija hiperplāzijas vai polipa diagnoze tika uzstādīta tikai pēc veiktās histoloģiskās izmeklēšanas.

No sūdzību parādīšanās brīža (visbiežāk tā ir asiņošana) paiet vidēji vairāk nekā divas nedēļas, līdz sieviete nonāk stacionārā un tiek veikta diagnostika. Īsto izskaidrojumu ilgajam periodam no sūdzību parādīšanās brīža līdz medicīniskās palīdzības meklēšanai grūti rast. Ginekologs ir tiešās pieejamības ārsts, un pieraksts uz pieņemšanu, ņemot vērā labo nodrošinātību ar ginekoloģiskajām praksēm Rīgā, nevarētu būt iemesls ilgajam laika periodam. To, ka medicīniskā palīdzība tiek meklēta novēloti, apstiprina fakts, ka sešām sievietēm bija nepieciešama asins pārlišana dzemdes asiņošanas dēļ.

Salīdzinoši lielais sieviešu skaits, kurām dzīves laikā endometrija hiperplastisko procesu dēļ tikusi veikta atkārtota dzemdes dobuma abrazija, liek domāt, ka sieviešu un ārstu vidū dzemdes dobuma kiretāža tiek maldīgi uzskatīta par ārstēšanu, nevis par diagnostisko procedūru, un histoloģiski apstiprinātas endometrija hiperplāzijas gadījumā ir nepieciešams rekomendēt tālāko terapiju un terapijas rezultātu kontroli.

Šajā aspektā jāpievērš uzmanība arī faktam, ka Latvijas sieviešu populācijā joprojām ir augsts invazīvo iejaukšanos skaits dzemdes dobumā, kas saistītas gan ar grūtniecības pārtraukšanu (līdz 2008. gadam medikamentozais aborts Latvijā nebija pieejams), gan arī ar dzemdes dobuma recidivējošiem hiperplastiskajiem procesiem.

Dzemdes dobuma diagnostiskā histeroskopija tiek veikta ļoti nelielam pacientu skaitam, neskatoties uz to, ka šī ir ļoti vērtīga diagnostiskā procedūra [Alcázar, 1996; Lee, 2011], kas ļauj izvērtēt endometrija hiperplastisko procesu tipu, atšķirt dzemdes dobuma polipus no endometrija hiperplāzijas, veikt precīzu biopsiju no visvairāk izmainītajiem audiem, kā arī ļauj uzreiz pēc veiktas kiretāžas izvērtēt, vai ir izdevusies pilnīga izmainīto audu evakuācija [Tinelli, 2011; Kebaili, 2010]. Tā kā dzemdes dobuma abrazija tika kombinēta ar histeroskopiju gadījumos, kad sievietē iestājās ar atkārtotiem dzemdes dobuma polipiem, jādomā, ka histeroskopijas un histerorezektoskopijas vērtība un lietderība nerada šaubas. Jādomā, ka neliels histeroskopijas veikšanas biežums saistīts ar tehniskām grūtībām (jāizmanto operāciju zāle, nepieciešama papildu personāla palīdzība, nepieciešama pieredzējuša kolēģa klātbūtne), kā arī papildu izdevumiem.

Dzemdes ekstirpācija biežāk tika rekomendēta kombinēto patoloģiju gadījumos (visbiežāk endometrija hiperplastisko procesu un dzemdes miomas kombinācijas gadījumā). Tomēr nevarētu teikt, ka kombinēta patoloģija būtu vienīgais iemesls rekomendēt radikālo terapijas metodi, jo lielai daļai pacientu papildus dzemdes dobuma hiperplastiskajām izmaiņām bija sastopama dzemdes mioma, bet dzemdes ekstirpācija netika ieteikta.

Pasaules literatūrā ir publicēti dati par intrauterīnās levonorgestrēlu saturošās sistēmas efektivitāti endometrija hiperplastisko procesu gadījumos [Buttini, 2009; Varma, 2008; Ørbo, 2008; Haimovich, 2008; Wildemeersch, 2007]. Ir dati, ka intrauterīnā sistēma Mirena[®] pat dod labākus rezultātus, salīdzinot ar orāli lietoto progesterona terapiju vai nogaidošo taktiku [Ørbo, 2008]. Neskatoties uz paredzēto hormonālās dzemdes dobuma sistēmas Mirena[®] izmaksu kompensāciju Latvijā histoloģiski apstiprinātos hiperplastisko procesu gadījumos, šī rekomendācija, izrakstot sievieti no stacionāra, tiek dota samērā reti. Mūsu pētījumā nebija iespējas izvērtēt, vai iemesls neslēpjas pašu pacientu priekšstatos. Nedrīkst aizmirst par sabiedrībā vēl joprojām valdošiem mītiem par hormonālās terapijas kaitīgumu vai blakusparādībām. Tas pats būtu attiecināms arī uz citiem hormonālās terapijas veidiem.

Mūsu pētījuma rezultāti liecina par ievērojamu informācijas trūkumu gan attiecībā uz tālāko taktiku pēc ārstēšanas, gan uz informāciju saistībā ar lietoto hormonālo terapiju un tās rezultātu. Ļoti vērtīgi būtu veikt endometrija histoloģisko kontroli pēc terapijas kursa [Wheeler, 2007]. Domājams, ka šis jautājums tiek atstāts ambulatori strādājošo ārstu ziņā, kuri turpina pacientu novērošanu.

Vēl joprojām konservatīvā terapija endometrija hiperplāzijas gadījumos ar atipiju vai pat endometrija vēža agrīnās stadijas gadījumos pasaulē tiek lietota tikai atsevišķos gadījumos pēc risku un drošības izvērtēšanas [Gadducci, 2009]. Neskatoties uz daudzsološiem rezultātiem, it īpaši gados jauno pacientu vidū ar nerealizētu reproduktīvo funkciju, līdz šim ir pieejami dati par atsevišķiem novērojumu gadījumiem un nelielām gadījumu sērijām [Gadducci, 2009].

Ir publikācijas par plaši nozīmīgiem antibakteriālajiem līdzekļiem, kaut gan šādām rekomendācijām nav pamatojuma [Thinkhamrop, 2007].

Secinājumi

1. Rīgas 1. slimnīcas ginekoloģijas nodaļas pacientēm endometrija hiperplastiskie procesi biežāk bija sastopami sievietēm reproduktīvā un premenopauzālā vecuma grupā.
2. Biežākā sūdzība endometrija hiperplastisko procesu gadījumā bija asiņošana. Vienai trešdaļai sieviešu sūdzību nebija, un diagnoze tika uzstādīta, pamatojoties uz ultrasonogrāfijas datiem. Sūdzību struktūra dažādās vecuma grupās bija līdzīga.
3. Pacientes vēlini konsultējās ar ārstu un tika nosūtītas uz operatīvo diagnostiku vidēji vairāk nekā divas nedēļas pēc sūdzību parādīšanās endometrija hiperplastisko procesu gadījumā.
4. Augsts bija atkārtoto endometrija hiperplastisko procesu diagnostikas līmenis, pie tam bieži viena gada laikā.

5. Endometrija hiperplastiskie procesi analizētajā populācijā bieži kombinējās ar dzemdes miomu.
6. Kā papildu riska faktori sievietēm ar endometrija hiperplastiskiem procesiem tika novērota adipozitāte, arteriālā hipertensija un sekundāra anēmija.
7. Mazāk nekā pusei pacienšu pēc klīniskās izmeklēšanas un ultrasonogrāfijas datiem bija aizdomas par endometrija hiperplāziju vai endometrija polipu. Histeroskopija tika veikta ļoti nelielam pacienšu skaitam.
8. Biežākā histoloģiskā atrade bija vienkārša endometrija hiperplāzija bez atipijas.
9. Lielākajai daļai pacienšu datu par terapijas rekomendācijām nebija. Tikai 37,1% gadījumu bija dotas konkrētas rekomendācijas, kas attiecināmas uz endometrija hiperplastisko procesu ārstēšanu.



Endometrial Hyperplasia: Diagnostic and Therapy Tactics

Abstract

The aim of the study was to analyze the patient's anamnestic data, complaints, symptoms, objective clinical investigation data, histological findings in case of endometrial hyperplasia (EH) providing recommendations regarding therapy tactics.

Material and methods. 421 patients with histologically confirmed diagnosis of endometrial hyperplasia and endometrioid carcinoma treated between 2007 and 2009 at the Gynecological Department, Riga Hospital No 1 were included in this study.

Results. The average age of patients was 44.77 years (SD ± 8.9), and 16.6% of patients (n = 70) were postmenopausal. The most common clinical symptom in 63.2% cases (n = 266) was bleeding. The mean duration of bleeding was 17.7 days. In 30.9% of cases (n = 130) there were no complaints, and examination was initiated based on ultrasonographic data. Diagnostic hysteroscopy was performed in 6.7% of cases. EH relapse was diagnosed in 30.9% (n = 130) of cases, with 20% of women (n = 26) undergone dilatation and curettage more than once in the past. Ultrasound data were available in 67% of cases (n = 282), from them 45.7% (n = 129) were obtained from the hospital services. Analysis data suggest that only 37% of patients (n = 156) received some therapy after confirmed EH diagnosis (hysterectomy or hormonal treatment).

Conclusions. The average time of bleeding is more than 2 weeks before the woman consults a doctor. The EH relapse rate is 30.9% high. More attention should be devoted to the suitable drug selection and treatment with subsequent histological control of endometrium in order to prove the EH regression and to prevent relapses. This approach can significantly reduce hysterectomy rate.

Keywords: endometrial hyperplasia, endometrial carcinoma.

Literatūra

1. Alcázar J. L., Laparte C. Comparative study of transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding // *Gynecol Obstet Invest*, 1996; 41(1): 47-49.
2. Burke T. W., Tortolero-Luna G., Malpica A., et al. Endometrial hyperplasia and endometrial cancer // *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1996 Jun; 23(2): 411-456.
3. Buttini M. J., Jordan S. J., Webb P. M. The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review // *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2009 Jun; 49(3): 316-322.
4. Fox H. Endometrial hyperplasia: a conceptual and practical approach // *Eur Menopause J*, 1995; 2(4): 10-12.
5. Gadducci A., Spirito N., Baroni E., et al. The fertility-sparing treatment in patients with endometrial atypical hyperplasia and early endometrial cancer: a debated therapeutic option // *Gynecol Endocrinol*, 2009 Oct; 25(10): 683-691.
6. Gol K., Saracoglu F., Ekici A., Sahin I. Endometrial patterns and endocrinologic characteristics of asymptomatic menopausal women // *Gynecol Endocrinol*, 2001; 15: 63-67.

7. Gull B., Karlsson B., Milsom I., et al. Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women // *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996 May; 7(5): 322-327.
8. Haimovich S., Checa M. A., Mancebo G., et al. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia in peri- and postmenopausal women with a levonorgestrel intrauterine device // *Menopause*, 2008; 15(5): 1002-1004.
9. Kebaili S., Dhouib M., Chaabane K., et al. Exploration of post-menopausal uterine bleeding. Hysteroscopy-histology correlation in 94 cases // *Sante*, 2010 Apr-Jun; 20(2): 99-104.
10. Korhonen M. O., Symons J. P., Hyde B. M., et al. Histologic classification and pathologic findings for endometrial biopsy specimens obtained from 2964 perimenopausal and postmenopausal women undergoing screening for continuous hormones as replacement therapy (CHART 2 Study) // *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 176: 377-380.
11. Kurman R. J., Kaminski P. F., Norris H. J. The behavior of endometrial hyperplasia: a long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients // *Cancer*, 1985; 56: 403-412.
12. Kurman R. J., Norris H. J. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma // *Cancer*, 1982; 49: 2547-2559.
13. Lee D. O., Jung M. H., Kim H. Y. Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding // *J Obstet Gynaecol Res*, 2011 Jun 9 // doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01558.x. [Epub ahead of print] (sk. 29.06.2011.).
14. Matule D. Policistisku olnicu sindroms // *Dzemdniecība un ginekoloģija*, 2004; 1: 4-8.
15. McMeekin D. S., Alektiar K. M., Sabbatini P. J., Zaino R. J. Corpus: epithelial tumors // Barakat R. R., Markman M., Randall M. E. Principles and practice of gynecologic oncology. - 5th ed. - Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. - Pp. 683-732.
16. Novac L., Grigore T., Cernea N., et al. Incidence of endometrial carcinoma in patients with endometrial hyperplasia // *Eur J Gynaecol Oncol*, 2005; 26(5): 561-563.
17. Ørbo A., Arnes M., Hancke C., et al. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only // *Gynecol Oncol*, 2008 Oct; 111(1): 68-73.
18. Reed S. D., Newton K. M., Clinton W. L., et al. Incidence of endometrial hyperplasia // *Am J Obstet Gynecol*, 2009; 200: 678.e1-678.e6.
19. Ries L. A. G., Melbert D., Krapcho M., et al. Finding cancer statistics. Cancer stat fact sheets, cancer of the corpus and uterus, NOS. 2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute // <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (skat. 29.06.2011.).
20. Schlesinger C., Kamoi S., Ascher S. M., et al. Endometrial polyps: a comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups // *Int J Gynecol Pathol*, 1998 Oct; 17(4): 302-311.
21. Shaw R. National evidence-based clinical guidelines / Royal College of Ob & Gyn, 2001.
22. Shipley C. F. 3rd, Simmons C. L., Nelson G. H. Comparison of transvaginal sonography with endometrial biopsy in asymptomatic postmenopausal women // *J Ultrasound Med*, 1994 Feb; 13(2): 99-104.
23. Guidelines for the management of abnormal uterine bleeding // SOGC Clinical Practice Guidelines, Aug 2003; No. 106.
24. Thinkhamrop J., Laopaiboon M., Lumbiganon P. Prophylactic antibiotics for transcervical intrauterine procedures // *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 Jul; 18(3): CD005637.
25. Tinelli R., Surico D., Leo L., et al. Accuracy and efficacy of narrow-band imaging versus white light hysteroscopy for the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a multicenter controlled study // *Menopause*, 2011 Sep; 18(9): 1026-1029.
26. Trimble C. L., Kauderer J., Zaino R., et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study // *Cancer*, 2006; 106: 812-819.
27. Varma R., Soneja H., Bhatia K., et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia - a long-term follow-up study // *European Journal of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Biology*, 2008 Aug; 139(2): 169-175.
28. Wheeler D. T., Bristow R. E., Kurman R. J. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins // *Am J Surg Pathol*, 2007 Jul; 31(7): 988-998.
29. Wildemeersch D., Janssens D., Pyllyser K., et al. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up // *Maturitas*, 2007; 57(2): 210-213.
30. Zaino R. J., Kauderer J., Trimble C. L., et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study // *Cancer*, 2006; 106: 804-811.
31. Пестрикова Т. Ю., Безрукова Н. И., Юрасов И. В., Юрасова Е. А. Современные аспекты тактики при сочетанной патологии тела матки. - Хабаровск, 2004.

CD44s glikoproteīna ekspresija nefroblastomas gadījumā

Ivanda Franckeviča^{1,2}, Regīna Kleina¹, Ivars Melderis²

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Patoloģijas katedra

² Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Bērnu patoloģijas birojs

Kopsavilkums

Pētījumu rezultāti attiecībā uz CD44 ekspresijas noteikšanas lomu dažādu audzēju gadījumā ir pretrunīgi. Nefroblastomas gadījumā ir aprakstīta tās saistība ar audzēja histoloģisko tipu un riska pakāpi.

Darba mērķis ir imūnhistoķīmiski noteikt CD44s glikoproteīna ekspresiju Latvijā diagnosticēto nefroblastomu gadījumos atkarībā no audzēja stadijas, histoloģiskā tipa, histoloģiskā riska pakāpes, salīdzināt ekspresijas intensitāti primāro un metastātisko audzēju grupā.

Materiāls un metodes. Analizēti 22 primāras nefroblastomas, 7 metastāžu un 1 recidīva gadījums. Izmeklēšana veikta, izmantojot antivielu CD44s antigēna noteikšanai (*DakoCytomation*), lietojot vizualizācijas sistēmu *EnVision*. Reakcijas pozitivitāte tika izteikta procentuāli un izvērtēta atsevišķi katrā histoloģiskajā komponentā.

Rezultāti. Konstatēta paaugstināta CD44s ekspresija metastātisko audzēju stromā un epiteliālajā komponentā, salīdzinot ar primāras nefroblastomas stromālo un epiteliālo komponentu ($Z = 2,095$, $p = 0,036$; $Z = 1,649$, $p = 0,099$). Primāro audzēju grupā iegūta negatīva korelācija starp CD44s ekspresiju stromālajā komponentā un audzēja stadiju ($p \leq 0,01$), negatīva korelācija starp CD44s ekspresiju blastematozajā komponentā, stromālā un epiteliālā komponenta eksistences pakāpi, pozitīva korelācija starp CD44s ekspresiju blastematozajā komponentā un histoloģiskā riska pakāpi ($p \leq 0,05$), negatīva korelācija starp CD44s ekspresiju stromālajā komponentā un audzēja stadiju ($p \leq 0,01$).

Secinājumi. 1. CD44s ekspresija ir paaugstināta metastātisko audzēju epiteliālajā un stromālajā komponentā, kas var liecināt par tās pozitīvu saistību ar augstāku audzēja malignitātes pakāpi. 2. Pastāv pozitīva saistība starp CD44s ekspresiju blastematozajā komponentā un histoloģiskā riska pakāpi, kas ir atbilstoša tās negatīvajai saistībai ar stromālā un epiteliālā komponenta eksistenci. 3. Pastāv negatīva saistība starp CD44s ekspresiju stromālajā komponentā un audzēja stadiju.

Atslēgvārdi: nefroblastoma, CD44s.

Ievads

Bērnu vecumā biežākais nieru audzējs ir Vilmsa tumors jeb nefroblastoma, kura gadījumā ir pētīta vairāku potenciāli prognostiski svarīgu imūnhistoķīmisko marķieru, tai skaitā CD44, ekspresija [1, 627. lpp.]. CD44 ir transmembranozs glikoproteīns, kurš kā šūnas virsmas adhēzijas molekula izpilda multifunkcionāla receptora funkcijas un ir iesaistīts šūnu migrācijas, proliferācijas un diferenciācijas procesos, hemokīnu un augšanas faktoru prezentācijā, kā arī angiogēnēzē [2, 527. lpp.]. Tā molekula sastāv no glikolizēta distālā ekstracelulārā domēna, proksimālā membrānas reģiona, transmembranozā

domēna un citoplazmatiskās daļas. CD44 ir galvenais hialuronskābes receptors, tas piesaista arī tādus ekstracelulāros glikoproteīnus kā fibronektīns un kolagēni. CD44 molekulas genoma veidošanā ir iesaistīti divdesmit eksoni. Pirmie pieci un pēdējie pieci eksoni ir nemainīgi, bet starp tiem esošie desmit eksoni var mainīties atkarībā no RNS saspišanas procesa izmaiņām. Desmit mainīgo eksonu variācijas, kā arī N-glikozilācijas, O-glikozilācijas un glikozaminoglikanizācijas izmaiņas (mainība no heparāna sulfāta uz hondroitīna sulfātu) rada daudzas CD44 izoformas, no kurām pašlaik labi zināmas vismaz divdesmit. Mazākā CD44 molekula (85–95 kDa) ir standarta CD44 jeb CD44s, kura ir pazīstama arī kā hematopoētiskā CD44 (CD44H) izoforma [3, 241. lpp.]. Pozitīva CD44s ekspresija parasti satopama monocītos, granulocītos, eritrocītos, B limfocītos un nobriedušos T limfocītos [4, 621. lpp.]. Ārpus hematopoētiskās sistēmas CD44s tiek ekspresēti epiteliālajās šūnās, fibroblastos, šķērsvītrotās muskulatūras šūnās un galvas smadzeņu baltajā vielā [5, 624. lpp.]. Epiteliālās šūnas ekspresē arī CD448 līdz CD4410 izoformas, T limfocīti un leukocīti pēc imunoloģiskās aktivācijas ekspresē CD44v izoformu. Pozitīva reakcija dažādu CD44 izoformu noteikšanai parādās vairāku ļaundabīgo audzēju – kā ne-Hodžkina limfomas, gastrointestinālā trakta, urīnpūšļa, krūts un dzemdes kakla vēža – gadījumā, savukārt gliomas gadījumā sastopama CD44s izoformas ekspresija. Literatūrā ir aprakstīti pētījumi, kuros konstatēta lokālas tumora augšanas un metastazēšanās inhibīcija dzīvniekiem, injicējot CD44s vai CD44v specifiskās antivielas, kas ļauj domāt, ka specifisko CD44 antivielu lietošana ļauj ierobežot ļaundabīgo audzēju augšanu un CD44 ekspresijas pakāpe var tikt izmantota kā prognostisks parametrs, kurš norāda uz invazīvu procesu [3, 318. lpp.]. Pētījumu rezultāti attiecībā uz CD44 izoformu ekspresijas noteikšanas prognostisko lomu dažādu audzēju gadījumā ir pretrunīgi. Piemēram, krūts dziedzerā infiltratīva alveolāra un mucinoza alveolāra daiviņu vēža gadījumā ir aprakstīta CD44v5 pozitīvas citoplazmatiskas ekspresijas saistība ar negatīvu metastāžu atradi limfmezglos, kamēr pozitīva membranoza CD44v5 atrade šajos audzējos ir saistīta ar metastātisku procesu limfmezglos, un pozitīva membranoza CD44s ekspresija trabekulāra infiltrējoša daiviņu vēža gadījumā arī pozitīvi korelē ar limfmezglu metastāžu atradi [6, 29. lpp.].

CD44 izoformu ekspresija olnīcu vēža gadījumā ir paaugstināta, salīdzinot ar audzēja neskartajiem audiem un labdabīgajiem audzējiem šajos orgānos, taču nav konstatēta tās pārliecinoša saistība ar histoloģiski noteikto audzēja malignitātes pakāpi, hormonālo marķieru ekspresiju un audzēja lielumu [7, 151. lpp.]. CD44s izoforma parasti tiek ekspresēta audzēja neskartas prostatas audos epitēlijā un tā bazālajās šūnās [8, 2. lpp.], tās līmenis samazinās intraepiteliālas neoplāzijas un prostatas vēža gadījumā. Metastātiska prostatas audzēja gadījumā CD44s ekspresija samazinās, salīdzinot ar primāro audzēju [9, 128. lpp.]. Tāpat ir aprakstīta samazināta CD44s un CD44v6 ekspresijas saistība ar augstāku tumora stadiju TNM sistēmā, augstāku Glisona pakāpi, metastātisku procesu, augstu mitotisko indeksu, perineirālu augšanu un samazinātu pacienta dzīvildzi [10, 144. lpp.].

Turpretī nieru šūnu vēža gadījumā konstatēta pozitīva korelācija starp dažādu CD44 izoformu ekspresiju un audzēja malignitātes pakāpi [11, 453. lpp.], kā arī samazināta dzīvildze pacientiem ar CD44 pozitīvu nieru šūnu vēzi [12, 254. lpp.]. Analizējot literatūras datus, Vilmsa audzēja gadījumā jāņem vērā, ka nefroblastoma sastāv no trim histoloģiskajiem komponentiem – epiteliālā, stromālā un blastematozā –, kuri var būt pārstāvēti dažādās proporcijās, taču ir iespējama arī bifāziska vai monofāziska veidojuma uzbūve. Audzēja histoloģiskais veids tiek noteikts atkarībā no prevalējošā komponenta, līdz ar to Vilmsa audzējs histoloģiski var piederēt pie epiteliālā, blastematozā, stromālā un jauktā tipa [13, 49. lpp.]. Savukārt, ja nefroblastomas ārstēšanā ir tikusi lietota preoperatīva ķīmijterapija un vairāk nekā 66% jeb divās trešdaļās no histoloģiskā materiāla tiek konstatētas ķīmijterapijas inducētas sekojošas izmaiņas – koagulācijas nekroze, fibroze, lipīdus saturošu makrofāgu un siderofāgu infiltrācija un asinsizplūdumi –, tad audzējs pieder pie regresīvā tipa [14, 103. lpp.].

Galvenie faktori, kas klīniskajā praksē tiek lietoti ārstēšanas taktikas un pacienta prognozes izvērtēšanai, ir audzēja stadija un histoloģiskā riska pakāpe. Histoloģiskā riska pakāpe tiek izvērtēta, balstoties uz Starptautiskās pediātru onkologu savienības (*International Society of Paediatric Oncology* / SIOP) 2001. gada rekomendācijām. Risks tiek noteikts atkarībā no audzēja tipa un ārstēšanas, pirms veikta histoloģiskā izmeklēšana. Pacientiem, kuri saņēmuši preoperatīvu ķīmijterapiju, zema riska

audzēju grupā iekļauta cistiska, daļēji diferencēta, kā arī pilnībā nekrotizēta nefroblastoma. Pie vidēja riska audzējiem pieder epiteliāla, stromāla, jaukta un regresīva tipa nefroblastomas, kā arī audzēji ar fokālu anaplāziju. Pie augsta riska audzējiem pieder blastemāla tipa nefroblastoma un audzēji ar difūzu anaplāziju. Ja pacients nav saņēmis pirmsoperācijas ķīmijterapiju un histoloģiski tiek izmeklēts terapijas neietekmēts materiāls, tad pie zema riska audzējiem pieder cistiska, daļēji diferencēta nefroblastoma, pie vidēja riska audzējiem – visu histoloģisko tipu nefroblastomas, arī ja konstatēta fokāla anaplāzija, pie augsta riska audzējiem – audzēji ar difūzu anaplāziju [13, 48. lpp.].

Pētījumos par CD44 izoformu ekspresijas nozīmi nefroblastomas gadījumā konstatēts, ka dažādas intensitātes membranoza pozitīva reakcija CD44s, CD44v5 un CDv10 antigēnu noteikšanai parasti ir sastopama gan Vilmsa audzēja blastemālajā un epiteliālajā, gan stromālajā komponentā. Šīs reakcijas ir pozitīvas arī audzēja neskartajās nieru kanāliņu epitēlija šūnās, ko var lietot arī kā pozitīvu iekšējo kontroli [15, 3. lpp.]. Pirms operācijas ķīmijterapeitiski ārstētajās nefroblastomās CD44s, CD44v un CD44v10 ekspresija epiteliālajās šūnās pakāpeniski pieaug, paaugstinoties audzēja stadijai, CD44s izoformas ekspresija blastematozajā daļā pozitīvi saistās ar audzēja stadiju, bet CD44v5 izoformas ekspresija blastematozajā daļā – ar augstāku audzēja stadiju, ātrāku progresiju un ļaundabīgā procesa izraisītu nāvi [16, 686. lpp.]. Savukārt nav konstatēta pārliecinoša saistība starp CD44s izoformas ekspresiju un preoperatīvi neārstētas nefroblastomas stadiju un klīnisko gaitu [15, 1. lpp.], taču literatūrā ir aprakstīta tās saistība ar audzēja histoloģisko tipu un riska pakāpi neatkarīgi no tā, vai pirms operācijas ir vai nav bijusi lietota ķīmijterapija [17, 180. lpp.].

Darba mērķis

Imūnhistoķīmiski noteikt CD44s glikoproteīna ekspresiju Latvijā diagnosticēto nefroblastomu un to metastāžu histoloģiskajā materiālā un noteikt tās intensitāti atkarībā no primārā audzēja stadijas, histoloģiskā tipa un histoloģiskā riska pakāpes, kā arī salīdzināt ekspresijas intensitāti primāro un metastātisko audzēju grupā.

Materiāls un metodes

Tika veikts retrospektīvs pētījums, analizējot Bērnu klīniskās universitātes Bērnu patoloģijas birojā saglabāto nefroblastomu, to metastāžu un recidīvu histoloģisko materiālu un slimnieku klīnisko vēsturu datus no Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas arhīva. Pētītie audzēji diagnosticēti laika posmā no 1997. gada janvāra līdz 2011. gada maijam. Visi audu paraugi bija fiksēti 10% buferētā formalīnā, ieguldīti paraplasta (*Diapath S.r.l. Bergamo, Itālija*) blokos un rutīnas veidā krāsoti ar hematoksilīnu-eoziņu. Diagnoze tika atkārtoti verificēta hematoksilīna-eoziņa krāsojumā pārskata mikropreparātos, izslēdzot no analizējamās grupas audzējus, kuru saglabātā histoloģiskā materiāla kvalitāte nebija atbilstoša atkārtotas imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas veikšanai vai primārajā morfoloģiskajā izmeklēšanā uzstādītā nefroblastomas diagnoze radīja diagnostiskas problēmas.

Visos tālākai izmeklēšanai izvēlētajos gadījumos hematoksilīna-eoziņa preparātos pārskata mikroskopijā tika noteikts arī histoloģiskais audzēja tips saskaņā ar jaunāko klasifikāciju [14, 103. lpp.]. Audzēju imūnhistoķīmiskai izmeklēšanai iegūti 3 mkm biezi griezumumi uz elektrostatiskajiem stikliem (*Histobond, Marienfelde, Vācija*). Griezumumi pakļauti antigēna struktūras atjaunošanai mikroviļņu krāsnī 15 minūtes 97 °C temperatūrā Tris / EDTA bufera šķīdumā ar pH 9,0 (*DakoCytomation, Dānija*), imūnhistoķīmiskā izmeklēšana veikta, izmantojot antivielu CD44s antigēna noteikšanai (CD44, klons DF1485, monoklonāla peles antiViela pret cilvēka antigēnu, *DakoCytomation, Dānija*) ar atšķaidījumu 1 : 50, lietojot polimēru konjugēto vizualizācijas sistēmu *EnVision*. Reakcijas pozitīvitāte izvērtēta atsevišķi visos trijos audzēja komponentos – stromālajā, epiteliālajā un blastematozajā. Par pozitīvu uzskatīta membranoza reakcija, iekšējai pozitīvajai kontrolei izmantota reakcija audzēja neskartās nieru kanāliņu epitēlija šūnās. Ņemot vērā fokālo reakcijas raksturu, lai objektīvizētu rezultātu, katrā audzēja histoloģiskajā komponentā

gaismas mikroskopijā izvērtēts šūnu daudzums trijos redzes laukos (palielinājums 400 ×) ar vizizteiktāko reakcijas intensitāti. Turpmākajā darba gaitā katrā redzes laukā procentuāli aprēķināta pozitīvi reaģējušo šūnu attiecība pret visām katrā redzes laukā esošajām šūnām, vidējie lielumi katrā analizētajā grupā aprēķināti, izmantojot visu trīs redzes lauku izmeklēšanā iegūto rezultātu. Negatīvs rezultāts atzīmēts kā nulle. Ja pārskata mikroskopijā hematoksilīna-eozīna preparātos bija grūtības diferencēt blastematozu komponentu no ļoti primitīva embrionāla epiteliāla komponenta vai epiteliālais komponents nebija diferencējams ķīmijterapijas inducētu izmaiņu dēļ, tā vizualizācijai tika lietota imūnhistoķīmiska kopējā citokeratīna antigēna noteikšana (CKAE1 / AE3, *DacoCytomation*). Par pilnvērtīgu epiteliālu komponentu uzskatītas tubulāras vai glomerulāras struktūras ar pozitīvu citokeratīna ekspresiju audzēja šūnu citoplazmā, un CD44s ekspresija noteikta šajās struktūrās. Ja kāds no histoloģiskajiem komponentiem sastādīja mazāk par 10% no izmeklētajām audzēja struktūrām, komponents klasificēts kā praktiski neeksistējošs. Dati par ķīmijterapijas veikšanu pirms vai pēc operācijas un audzēja stadiju iegūti no klīniskajām slimības vēsturēm, audzēju histoloģiskā riska pakāpe noteikta, salīdzinot pārskata mikroskopijā noteikto audzēja histoloģisko tipu ar klīniskajās slimības vēsturēs iegūtajiem datiem attiecībā uz preoperatīvas ķīmijterapijas izdarīšanu.

Iegūtie dati analizēti ar datorprogrammām *Microsoft Excel* un *SPSS 17*, to apstrādei tika izmantotas aprakstošās statistikas metodes. CD44s ekspresijas salīdzināšanai primāro audzēju un metastāžu grupā izmantojām neparametriskās statistikas metodi – Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) kritēriju. Analizējot primāro audzēju grupas izmeklēšanā iegūtos datus, lai noteiktu saistību starp CD44s pozitīvo šūnu daudzumu katrā audzēja histoloģiskajā komponentā, audzēja stadiju un histoloģiskā riska pakāpi, lietota Pīrsona parametriskā korelāciju analīze.

Darbā analizēts tikai Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā diagnostiskām vajadzībām lietotais materiāls. Ievēroti visi ar Helsinku Vienošanas saistītie noteikumi.

Rezultāti

Laika posmā no 1997. gada janvāra līdz 2011. gada maijam Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Bērnu patoloģijas birojā tika diagnosticēti 36 primāra Vilmsa audzēja gadījumi. Pēc pārskata mikroskopijas veikšanas tālākai CD44s ekspresijas noteikšanai izvēlēti 22 nefroblastomas gadījumi. 40,9% (n = 9) no analizētā materiāla sastādīja blastematoza tipa audzēji, 18,2% (n = 4) – epiteliāla tipa, 13,6% (n = 3) – jaukta tipa, 13,6% (n = 3) – regresīva tipa, 9,1% (n = 2) – mezenhimāla tipa audzēji, 4,5% (n = 1) – cistiska nefroblastoma. Attiecībā uz izmeklēto nefroblastomu histoloģisko riska pakāpi konstatēts, ka zemas histoloģiskā riska pakāpes audzēju nav. Lielāko daļu – 86,4% (n = 19) – sastāda vidēja histoloģiskā riska Vilmsa audzējs. 13,6% (n = 3) audzēju ir augsta histoloģiskā riska pakāpe. 4,5% (n = 1) no izmeklētajām nefroblastomām bija 1. stadijas audzēji, 54,5% (n = 12) – 2. stadijas, 27,3% (n = 6) – 3. stadijas, 13,6% (n = 3) – 4. stadijas audzēji. Izmeklēto audzēju pacientu vecums bija robežās no 8 mēnešiem līdz 17 gadiem 11 mēnešiem. CD44s pozitīvo šūnu daudzums noteikts trijos redzes laukos (palielinājums 400 ×) un izteikts procentuāli. Iegūtie primāro audzēju izmeklējumu rezultāti atspoguļoti 1. tabulā.

Iepriekš aprakstītajā laika posmā Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Bērnu patoloģijas birojā histoloģiski apstiprināti astoņi nefroblastomas metastāžu gadījumi un viens recidīva gadījums. CD44s ekspresija attiecīgi noteikta septiņos metastāžu un vienā audzēja recidīva gadījumā. 4 gadījumos metastāzes lokalizējās plaušās, 1 – intraperitoneāli, 1 – liesas augšpolā un intraperitoneāli, 1 gadījumā – diafragmas kupolā. Metastātisko audzēju un recidīva izmeklējumu rezultāti atspoguļoti 2. tabulā.

Turpmākajiem vidējo CD44s pozitīvo šūnu daudzuma aprēķiniem izmantotas visas trīs noteiktās vērtības. Monofāziskas un bifāziskas nefroblastomas uzbūves gadījumos, aprēķinot vidējo CD44s pozitīvo šūnu lielumu katrā komponentā un iztrūkstot kādam no komponentiem, gadījums tika izslēgts no kopējā skaita. Primāro audzēju grupā, neatkarīgi no to histoloģiskajiem tiem, stadijas un histoloģiskā riska pakāpes, CD44s pozitīvo šūnu daudzums stromālajā komponentā atrodas robežās no 4,68 līdz 96,6% ar vidējo lielumu 34,79%, standartnovirze (SD) 21,36%, epiteliālajā komponentā CD44s pozitīvo šūnu

daudzums atrodas robežās no 0,00 līdz 96,6% ar vidējo lielumu 17,04% (SD 24,71%), blastematozajā komponentā CD44s pozitīvo šūnu daudzums atrodas robežās no 0,00 līdz 20,00% ar vidējo lielumu 3,76% (SD 4,84%). Metastātisko audzēju un recidīva grupā stromālajā komponentā CD44s pozitīvo šūnu daudzums atrodas robežās no 5,88 līdz 97,80% ar vidējo lielumu 48,34% (SD 29,40%), epiteliālajā komponentā – robežās no 0,00 līdz 96,29% ar vidējo lielumu 41,70% (SD 34,94%), blastematozajā komponentā – robežās no 0,35 līdz 13,76% ar vidējo lielumu 3,83% (SD 3,32%). Izmantojot Manna-Vitnija testu CD44s ekspresijas salīdzināšanai primāro audzēju un metastāžu / recidīva grupā, uzskatot par nozīmīgiem rezultātus $p < 0,05$ būtiskuma līmenī, konstatējām statistiski būtisku paaugstinātu CD44s ekspresiju metastātisko audzēju stromā, salīdzinot ar primāras nefroblastomas stromu ($Z = 2,095$, $p = 0,036$). Lai gan epiteliālā un blastematozā komponenta reaktivitāte metastātisko audzēju un recidīva grupā bija paaugstināta, salīdzinot ar primāro nefroblastomu gadījumiem, CD44s ekspresijas atšķirība, izvērtējot reakciju epiteliālajā komponentā, bija mazāk būtiska ($Z = 1,649$, $p = 0,099$); izvērtējot reakciju blastematozajā komponentā, būtisku atšķirību starp CD44s ekspresiju metastātisko audzēju un recidīva grupā un primāro nefroblastomu grupā nekonstatē ($Z = 1,273$, $p = 0,203$). Analizējot primāro audzēju gadījumus atbilstoši to stadijai, histoloģiskajam tipam un histoloģiskā riska pakāpei, iegūtie rezultāti atspoguļoti 3., 4. un 5. tabulā.

Tā kā datu sadalījums primāro audzēju grupā atbilda normālajam, lai noteiktu saistību starp CD44s pozitīvo šūnu daudzumu katrā audzēja histoloģiskajā komponentā, audzēja stadiju un histoloģiskā riska pakāpi tika lietota Pīrsona parametriskā korelāciju analīze. Kā mainīgo lielumu izmantojām arī histoloģiskā komponenta eksistenci, trūkstošās komponentes eksistence apzīmēta ar nulli. Pīrsona korelāciju analīzē ieguvām statistiski ticamu (būtiskuma līmenis $p \leq 0,01$) negatīvu korelāciju starp CD44s pozitīvo šūnu daudzumu analizēto nefroblastomu stromālajā komponentā un audzēja stadiju, kā arī statistiski ticamu ($p \leq 0,05$) negatīvu korelāciju starp CD44s pozitīvo šūnu daudzumu blastematozajā komponentā, stromālā un epiteliālā komponenta eksistences pakāpi. Pastāv arī statistiski ticama ($p \leq 0,05$) pozitīva saistība starp CD44s pozitīvo šūnu daudzumu audzēja blastematozajā komponentā un histoloģiskā riska pakāpi. Netika konstatēta CD44s pozitīvo šūnu daudzuma epiteliālajā komponentā saistība ar audzēja stadiju vai histoloģiskā riska pakāpi, kā arī CD44s ekspresijas stromālajā komponentā saistība ar audzēju histoloģiskā riska pakāpi.

1. tabula. CD44s pozitīvo šūnu daudzums, kopējais audzēja histoloģiskais un klīniskais raksturojums primāru Vilmsa audzēju gadījumā

Characteristics of CD44s occurrences and histological specification of primary Wilms' tumor cases

Nr. p. k.	CD44s pozitīvo šūnu daudzums stromālajā komponentā, %	CD44s pozitīvo šūnu daudzums epiteliālajā komponentā, %	CD44s pozitīvo šūnu daudzums blastematozajā komponentā, %	Histoloģiskais tips	Histoloģiskā riska pakāpe	Stadija
1	2	3	4	5	6	7
1.	37,50 41,66 23,48	6,34 0,00 29,33	6,07 1,39 8,37	Jaukts (epiteliāli blastematozs)	Vidēja	IV
2.	12,22 4,68 16,36	0,00 0,00 0,00	0,71 0,40 1,23	Epiteliāls	Vidēja	IV
3.	Stromālā komponenta praktiski nav	Epiteliālā komponenta praktiski nav	16,25 18,00 20,00	Blastematozs	Augsta	II
4.	Stromālā komponenta praktiski nav	Epiteliālā komponenta praktiski nav	4,07 4,84 2,50	Regresīvs	Vidēja	II
5.	50,00 45,83 50,00	8,57 5,44 11,34	Blastematozā komponenta praktiski nav	Epiteliāls	Vidēja	II

1. tabulas turpinājums

1	2	3	4	5	6	7
6.	30,23 30,00 42,42	Epiteliālā komponenta praktiski nav	12,22 5,88 11,88	Blastematozs	Vidēja	II
7.	14,28 8,46 8,43	0,00 0,00 0,00	6,19 2,59 3,92	Blastematozs	Vidēja	III
8.	5,55 6,97 14,28	Epiteliālā komponenta praktiski nav	0,00 0,00 0,00	Blastematozs	Vidēja	III
9.	28,75 28,72 37,50	36,36 8,84 13,85	Blastematozā komponenta praktiski nav	Regresīvs	Vidēja	II
10.	28,98 24,76 50,00	Epiteliālā komponenta praktiski nav	1,39 0,83 1,94	Blastematozs	Vidēja	II
11.	28,57 19,16 96,60	0,00 0,00 0,00	0,83 1,11 1,66	Blastematozs	Augsta	II
12.	13,33 17,85 20,58	79,16 88,37 96,15	1,00 1,00 1,66	Blastematozs	Vidēja	III
13.	19,48 13,07 18,94	0,00 0,00 0,00	2,60 3,04 6,08	Blastematozs	Vidēja	III
14.	36,58 20,40 40,00	1,81 7,57 3,93	Blastematozā komponenta praktiski nav	Epiteliāls	Vidēja	II
15.	41,07 62,00 59,70	32,71 10,28 40,00	Blastematozā komponenta praktiski nav	Mezenhimāls	Vidēja	II
16.	84,28 50,00 78,37	Epiteliālā komponenta praktiski nav	4,00 3,71 4,85	Jaukts (blastematozi mezenhimāls)	Vidēja	IV
17.	37,03 33,75 57,89	3,19 1,50 1,11	0,00 0,00 0,00	Epiteliāls	Vidēja	II
18.	40,00 17,65 22,64	30,00 25,26 14,21	Blastematozā komponenta praktiski nav	Jaukts (epiteliāli mezenhimāls)	Vidēja	II
19.	Stromālā komponenta praktiski nav	56,60 40,00 20,37	0,00 0,00 0,00	Cistiska nefro- blastoma	Vidēja	III
20.	29,80 20,29 17,33	0,00 0,00 0,00	Blastematozā komponenta praktiski nav	Mezenhimāls	Vidēja	III
21.	73,21 80,00 66,25	54,54 8,00 32,30	Blastematozā komponenta praktiski nav	Regresīvs	Vidēja	I
22.	37,73 53,19 35,63	Epiteliālā komponenta praktiski nav	2,00 2,80 2,40	Blastematozs	Augsta	II

2. tabula. CD44s pozitīvo šūnu daudzums nefroblastomas metastāžu un recidīva gadījumā
Amount of CD44s positive cells in the metastasis and relapse cases

Nr. p. k.	CD44s pozitīvo šūnu daudzums stromālajā komponentā, %	CD44s pozitīvo šūnu daudzums epiteliālajā komponentā, %	CD44s pozitīvo šūnu daudzums blastematozajā komponentā, %	Veidojuma tips atkarībā no prevalējošā histoloģiskā komponenta	Veidojuma lokalizācija
1.	30,43 15,78 14,89	Epiteliālā komponenta praktiski nav	13,76 8,60 7,59	Blastematozs	Recidīvs pēc primārā tumora rezekcijas
2.	27,02 45,83 30,76	96,29 71,42 61,29	Blastematozā komponenta praktiski nav	Stromāls	Metastāze plaušās
3.	22,00 15,62 5,88	52,63 55,00 38,70	2,63 4,21 3,15	Jaukts (epiteliāli blastematozs)	Metastāze plaušās
4.	97,80 96,70 97,77	Epiteliālā komponenta praktiski nav	2,22 5,00 5,55	Blastematozs	Metastāze diafragmas kreisajā kupolā
5.	89,52 56,00 55,55	Epiteliālā komponenta praktiski nav	2,60 3,47 2,17	Blastematozs	Metastāze apzarnī
6.	44,74 55,93 62,50	Epiteliālā komponenta praktiski nav	0,35 1,42 1,78	Blastematozs	Metastāze intraperitoneāli un liesas augšpolā
7.	Stromālā komponenta praktiski nav	0,00 0,00 0,00	1,46 1,50 1,50	Epiteliāls	Metastāze plaušās
8.	74,07 26,31 50,00	Epiteliālā komponenta praktiski nav	Blastematozā komponenta praktiski nav	Stromāls	Metastāze plaušās

3. tabula. CD44s pozitīvo šūnu daudzums atkarībā no audzēja histoloģiskā tipa
CD44s positive cells count depending on the tumor histological type

Audzēja histoloģiskais tips	CD44s pozitīvo šūnu daudzums stromālajā komponentā, %	CD44s pozitīvo šūnu daudzums epiteliālajā komponentā, %	CD44s pozitīvo šūnu daudzums blastematozajā komponentā, %
1	2	3	4
Blastematoza tipa nefroblastoma	Maksimālais – 96,60 Minimālais – 5,55 Vidējais – 20,03% Standartnovirze – 19,86	Maksimālais – 96,15 Minimālais – 0,00 Vidējais 21,97% Standartnovirze – 39,91	Maksimālais – 20,00 Minimālais – 0,00 Vidējais 2,4 Standartnovirze – 5,75
Cistiska nefroblastoma	Stromāla komponenta audzējā praktiski nav	Maksimālais – 56,00 Minimālais – 20,37% Vidējais – 38,99 Standartnovirze – 18,13	Maksimālais – 0,00 Minimālais – 0,00 Vidējais – 0,00 Standartnovirze – 0,00
Epiteliāla tipa nefroblastoma	Maksimālais – 57,89 Minimālais – 4,68 Vidējais – 33,72 Standartnovirze – 16,79	Maksimālais – 11,34 Minimālais – 0,00 Vidējais – 3,70 Standartnovirze – 3,77	Maksimālais – 1,23 Minimālais – 0,00 Vidējais – 0,39 Standartnovirze – 0,50

3. tabulas turpinājums

1	2	3	4
Jaukta tipa nefroblastoma	Maksimālais – 84,28 Minimālais – 17,65 Vidējais – 43,95 Standartnovirze – 23,65	Maksimālais – 30,00 Minimālais – 0,00 Vidējais – 17,52 Standartnovirze – 12,63	Maksimālais – 8,37 Minimālais – 1,39 Vidējais – 4,73 Standartnovirze – 2,35
Mezenhimāla tipa nefroblastoma	Maksimālais – 62,00 Minimālais – 17,33 Vidējais – 38,36% Standartnovirze – 19,30	Maksimālais – 40,00 Minimālais – 0,00 Vidējais – 13,83% Standartnovirze – 18,04	Blastematoza komponenta audzējos praktiski nav
Regresīva tipa nefroblastoma	Maksimālais – 80,00 Minimālais – 28,72 Vidējais – 52,40 Standartnovirze – 23,36	Maksimālais – 54,54 Minimālais – 8,00 Vidējais – 25,64 Standartnovirze – 18,58	Maksimālais – 4,84 Minimālais – 2,50 Vidējais – 3,80 Standartnovirze – 1,19257

4. tabula. CD44s pozitīvo šūnu daudzums atkarībā no audzēja histoloģiskās riska pakāpes
CD44s positive cells amount depending on the tumor histological risk

Audzēja histoloģiskā riska pakāpe	CD44s pozitīvo šūnu daudzums stromālajā komponentā, %	CD44s pozitīvo šūnu daudzums epitēliālajā komponentā, %	CD44s pozitīvo šūnu daudzums blastematozajā komponentā, %
Vidējas malignitātes pakāpes nefroblastoma	Maksimālais – 84,28 Minimālais – 4,68 Vidējais – 33,57 Standartnovirze – 20,51	Maksimālais – 96,15 Minimālais – 0,00 Vidējais – 18,26 Standartnovirze – 25,15	Maksimālais – 12,22 Minimālais – 0,00 Vidējais – 2,89 Standartnovirze – 3,19
Augstas malignitātes pakāpes nefroblastoma	Maksimālais – 96,60 Minimālais – 19,16 Vidējais – 45,14 Standartnovirze – 27,59	Maksimālais – 0,00 Minimālais – 0,00 Vidējais – 0,00 Standartnovirze – 0,00	Maksimālais – 20,00 Minimālais – 0,83 Vidējais – 7,22 Standartnovirze – 8,21

5. tabula. CD44s pozitīvo šūnu daudzums atkarībā no audzēja stadijas
CD44s positive cells amount depending on the tumor stage

Audzēja stadija	CD44s pozitīvo šūnu daudzums stromālajā komponentā, %	CD44s pozitīvo šūnu daudzums epitēliālajā komponentā, %	CD44s pozitīvo šūnu daudzums blastematozajā komponentā, %
Pirmā	Maksimālais – 80,00 Minimālais – 66,25 Vidējais – 73,15 Standartnovirze – 6,87	Maksimālais – 54,54 Minimālais – 8,00 Vidējais – 31,61 Standartnovirze – 23,27	Blastematozā komponenta audzējā praktiski nav
Otrā	Maksimālais – 96,60 Minimālais – 17,65 Vidējais – 39,55 Standartnovirze – 16,13	Maksimālais – 40,00 Minimālais – 0,00 Vidējais – 12,18 Standartnovirze – 12,86	Maksimālais – 20,00 Minimālais – 0,00 Vidējais – 5,27 Standartnovirze – 6,35
Trešā	Maksimālais – 29,80 Minimālais – 5,55 Vidējais – 15,24 Standartnovirze – 6,40	Maksimālais – 96,15 Minimālais – 0,00 Vidējais – 25,38 Standartnovirze – 36,72	Maksimālais – 1,00 Minimālais – 0,00 Vidējais – 0,83 Standartnovirze – 0,383
Ceturta	Maksimālais – 84,28 Minimālais – 4,68 Vidējais – 38,72 Standartnovirze – 28,23	Maksimālais – 29,33 Minimālais – 0,00 Vidējais – 5,94 Standartnovirze – 11,73	Maksimālais – 8,37 Minimālais – 0,40 Vidējais – 3,41 Standartnovirze – 2,72

Diskusija

Analizējot mūsu pētījumā iegūtos rezultātus, pirmkārt, jāņem vērā tas, ka nefroblastoma ir samērā reti sastopams audzējs. Pēc dažādiem literatūras datiem tā sastopamība atrodas robežās no viena gadījuma uz 10 000 bērnu vecumā līdz 15 gadiem [18, 172. lpp.] līdz vienam gadījumam uz 8000 bērnu vecumā līdz 15 gadiem [19, 2. lpp.]. Latvijā Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā, kurā koncentrēta visu Latvijas bērnu vecuma onkoloģisko pacientu diagnostika un ārstēšana, gandrīz četrpadsmit gadu ilgā laika posmā no 1997. gada janvāra līdz 2011. gada maijam ir diagnosticēti tikai 36 pirmreizēji nefroblastomas gadījumi. Nelielais gadījumu skaits apgrūtina iegūto datu pilnvērtīgu statistisku apstrādi un, interpretējot atradi, jāņem vērā atsevišķi lielumi, kuriem var būt būtiska ietekme uz rezultātiem. Piemēram, iepriekš aprakstītajā laika posmā diagnosticēts tikai viens 1. stadijas Vilmsa tumora gadījums. Tā bija regresīva tipa nefroblastoma pēc preoperatīvi izdarītas ķīmijterapijas ar izteiktu CD44s ekspresiju stromā, kas var būt saistīta ar ķīmijterapijas inducētām izmaiņām un intensīvu fibroblastu proliferāciju. Minētā atrade jāņem vērā, izvērtējot Pīrsona korelācijas analizē iegūto negatīvo korelāciju starp audzēju stadiju un CD44s ekspresijas intensitāti stromā, lai gan redzams, ka CD44s ekspresijas intensitāte nefroblastomas stromas šūnās pakāpeniski samazinās no pirmās līdz trešās stadijas audzējiem, atkal pieaugot ceturtās stadijas audzējos. Turklāt tikai vienā no izmeklētajiem gadījumiem konstatēta cistiska nefroblastoma, līdz ar to iegūtā CD44s ekspresijas atrade šajā gadījumā praktiski nav izvērtējama attiecībā uz audzēju sadalījumu pēc histoloģiskajiem tiem. Jāatzīmē arī pozitīvas imūnhistoķīmiskās reakcijas fokālais raksturs, kas visvairāk ir izteikts nefroblastomu epiteliālajā komponentā. Lai rezultātu padarītu objektīvāku, tika noteikts CD44s pozitīvo šūnu skaits trijos redzes laukos (palielinājums 400 ×) audos ar visizteiktāko reakcijas intensitāti. Taču, izvērtējot audzēju epiteliālo daļu, nereti izveidojās situācija, kad vienā redzes laukā ir vairākas CD44s pozitīvas struktūras. Tas rada augstu CD44s ekspresijas procentu, kamēr citos redzes laukos reakcija šajās struktūrās ir pilnībā negatīva (sk. 1. un 2. att.).

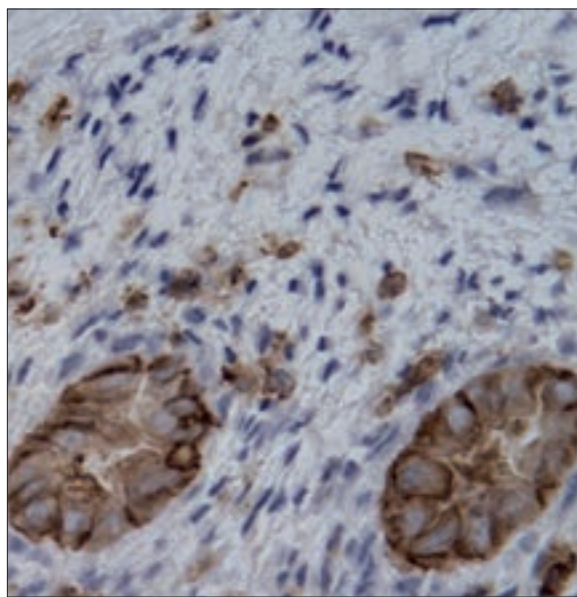
Līdz ar to mūsu pētījumā tika novērotas ļoti lielas CD44s ekspresijas intensitātes svārstības epiteliālajās struktūrās. Piemēram, primāro audzēju grupā CD44s pozitīvo šūnu daudzums epiteliālajā komponentā atradās robežās no 0,00 līdz 96,6% ar vidējo lielumu 17,04%, SD 24,71%. Līdzīga aina parādās, arī analizējot datus par CD44s ekspresivitāti epiteliālajā komponentā pa primāro audzēju grupām.

Aprakstītā atrade, mūsaprāt, liecina par to, ka CD44s pozitīvo šūnu skaita noteikšana nav optimālākā metode šī marķiera ekspresivitātes izvērtēšanai nefroblastomas gadījumā, lai gan zinātniskajās publikācijās atrodamajos datos tieši šī metode tiek lietota CD44s ekspresivitātes noteikšanai visos trīs Vilmsa audzēja histoloģiskajos komponentos [15, 3. lpp.; 17, 178. lpp.]. Iespējams, ka labāk izvērtējama metode varētu būt CD44s pozitīvo tubulāro vai glomerulāro struktūru skaita noteikšana un sekojoša skaita salīdzināšana vienā laukuma vienībā. Tāpat fokāls reakcijas raksturs un lielas CD44s ekspresijas intensitātes svārstības, līdz pat pilnīgi negatīvam rezultātam, parādās blastematozajā komponentā, kur rezultāts gan ir samērā stabils regresīvas un jaukta tipa nefroblastomas gadījumā, kā arī 3. stadijas audzēju gadījumā, kas, mūsaprāt, varētu liecināt, ka pastāv šajā pētījumā neanalizētu faktoru, kā preoperatīvās ķīmijterapijas u. c. ietekme uz rezultātu (sk. 3. un 4. att.).

Runājot par CD44s ekspresijas trūkumu daļā no Vilmsa audzēju gadījumiem, līdzīgs rezultāts ir atspoguļots arī zinātniskajās publikācijās, piemēram, *K. Taran* un autori apraksta CD44s pozitivitāti tikai 47,37% no visiem analizēto nefroblastomu gadījumiem [17, 180. lpp.]. Kopumā imūnhistoķīmisko prognostisko faktoru noteikšana nefroblastomu gadījumā, izmeklēšanā iegūto datu analīze un to statistiskā apstrāde ir ļoti komplicēta arī tāpēc, ka audzēju histoloģiskā uzbūve var būt variabla. Atbilstoši SIOP 2001. gada kritērijiem par stromāla vai epiteliāla tipa nefroblastomu tiek saukti audzēji, kuros atbilstoši epiteliālais vai stromālais komponents veido vairāk nekā 66% no to struktūras, taču ir iespējama līdz pat 10% liela blastematozā komponenta klātbūtne [14, 103. lpp.]. Līdz ar to arī mūsu analizētajos gadījumos bija iespējama blastematozā komponenta klātbūtne epiteliāla tipa nefroblastomu gadījumā. Tajā pašā laikā ir iespējama arī monofāziska vai bifāziska audzēja uzbūve, kad veidojums sastāv tikai no diviem vai viena histoloģiskajiem komponentiem, kā to var redzēt arī mūsu analizētajos gadījumos. Šajos gadījumos, piemēram, sastopamas epiteliāla tipa nefroblastomas, kurās praktiski nav blastematozā komponenta. Daļā no mūsu analizētajiem gadījumiem kāds histoloģiskais komponents nebija sastopams arī ķīmijterapijas inducētu izmaiņu dēļ.

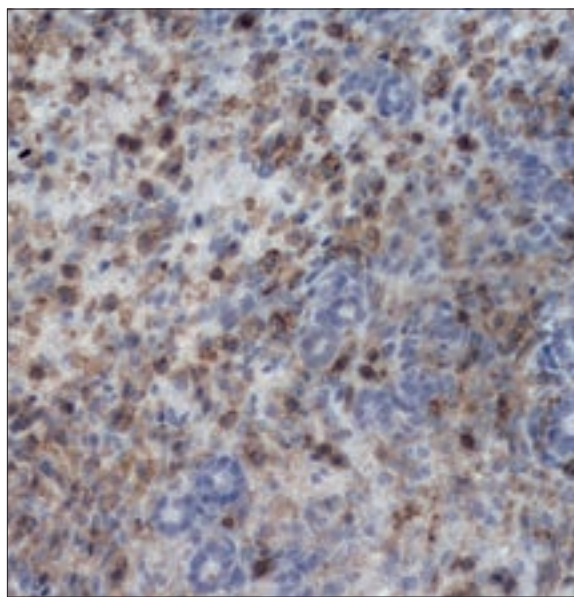
1. attēls. Atsevišķas CD44s pozitīvas epiteliālas struktūras epiteliāli blastematozas nefroblastomas gadījumā (audzējs pēc preoperatīvas ķīmijterapijas, palielinājums $\times 400$)

Some CD44s positive epithelial structures in mixed-type pretreated tumor case (magnification $\times 400$)



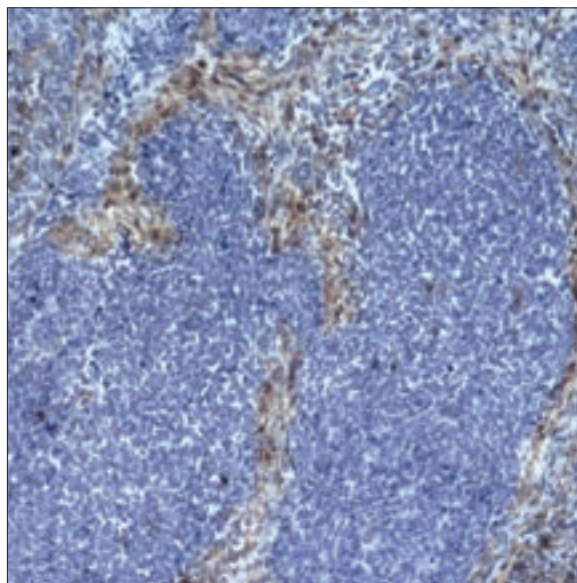
2. attēls. CD44s pozitīvitāte blastematozās un stromas daļās šūnās epiteliāli blastematozas nefroblastomas gadījumā (audzējs pēc preoperatīvas ķīmijterapijas, palielinājums $\times 200$)

CD44s positive blastemal and stromal cells in mixed type pretreated tumor case (magnification $\times 200$)



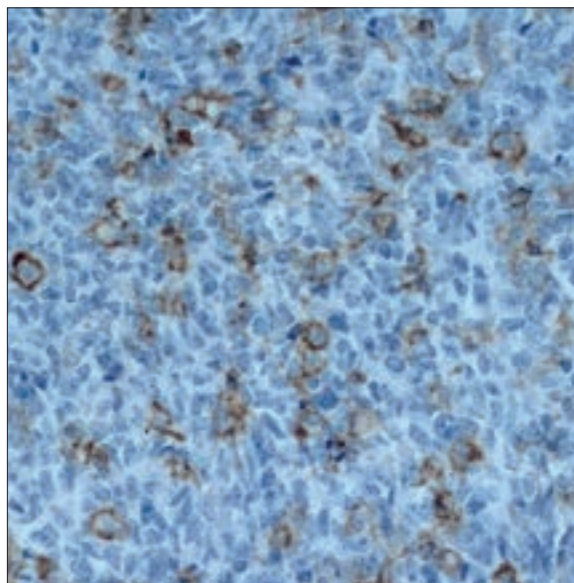
3. attēls. Pozitīva CD44s ekspresija blastematozas nefroblastomas stromā, negatīva reakcija blastematozā komponenta šūnās (palielinājums $\times 100$)

Positive CD44s expression in stromal component of blastemal type tumor case, negative reaction of the blastemal component cells (magnification $\times 100$)



4. attēls. CD44s pozitīvitāte blastematozas nefroblastomas gadījumā (palielinājums $\times 200$)

CD44s positivity in blastemal type tumor case (magnification $\times 200$)



Lai rezultātus padarītu objektīvākus, statistiskajos aprēķinos Pīrsona korelāciju analizēs kā mainīgais lielums tika izmantots arī histoloģiskā komponenta eksistence, trūkstošā komponenta eksistence apzīmēta ar nulli. Apstrādājot iegūtos datus, iegūta statistiski ticama ($p \leq 0,05$) negatīva korelācija starp CD44s pozitīvu šūnu daudzumu blastematozajā komponentā un stromālā un epiteliālā komponenta eksistences pakāpi. Tas ļauj domāt, ka CD44s ekspresijas pakāpe ir augstāka audzējos, kuri sastāv pārsvarā no blastematozā komponenta. Tā kā pirms operācijas ķīmijterapeitiski ārstētas blastematoza tipa nefroblastomas pieder pie augsta histoloģiskā riska pakāpes Vilmsa audzējiem, šī atrade ir saskaņā ar otru Pīrsona korelāciju analizēs iegūto statistiski ticamo ($p \leq 0,05$) pozitīvo saistību starp CD44s pozitīvu šūnu daudzumu audzēja blastematozajā komponentā un histoloģiskā riska pakāpi, tāpēc var domāt, ka CD44s glikoproteīna ekspresijas imūnhistoķīmiska noteikšana varētu būt izmantojama kā prognostisks marķieris blastematoza tipa nefroblastomu gadījumā. Ņemot vērā to, ka datu analizē jau tika izmantoti divi parametri – audzēju histoloģiskā riska pakāpe un histoloģiskais tips (var būt regresīvs pēc ārstēšanas) –, kas iekļauj sevī izdarītās ķīmijterapijas izvērtējumu, tad pašreizējā mūsu darba posmā netika atsevišķi analizēta CD44s ekspresija atsevišķās grupās nefroblastomām ar un bez pirmsoperācijas periodā veiktās ķīmijterapijas.

Tomēr, lai pareizi interpretētu iegūto pozitīvo saistību starp blastematoza tipa nefroblastomām un audzēju histoloģisko risku, būtu nepieciešams turpmākajos pētījumos atsevišķi analizēt pirmsoperācijas periodā ārstētos un pirmsoperācijas periodā neārstētos audzējus. Turklāt rezultātu interpretācijā būtiska varētu būt nefroblastomas klīniskā atbildes reakcija ķīmijterapijas gadījumos. Analizējot nefroblastomas metastāžu un recidīva izmeklēšanā iegūtos datus, redzams, ka pastāv statistiski būtiski paaugstināta CD44s ekspresija nefroblastomas metastāžu un recidīva gadījumos stromālajā un epiteliālajā komponentā, salīdzinot ar primāro nefroblastomu grupu, kas varētu liecināt par pozitīvu saistību starp augstāku CD44s ekspresiju un augstāku audzēja malignitātes pakāpi. Šajā gadījumā kritiski būtu jāvērtē iegūtā statistiski ticamā paaugstinātā CD44s ekspresija metastātisko veidojumu stromā, salīdzinot ar primāro audzēju stromu, jo visos operēto metastāžu gadījumos pacienti ir saņēmuši ķīmijterapeitisku primāro audzēju ārstēšanu, kas var izraisīt veidojuma fibrozi, lai gan tikai 25% jeb divos no izmeklētajiem astoņiem gadījumiem prevalējošais komponents metastātiskajā audzējā bija stroma.

Diemžēl Latvijas apstākļos nav iespējams pilnvērtīgi salīdzināt CD44s glikoproteīna ekspresivitāti metastātiskajos audzējos un primārajās nefroblastomās vienam un tam pašam pacientam, jo kopējais gadījumu skaits ir neliels, pētījums tiek veikts ar materiālu, kas savākts ilgstošā laika posmā un praktiski nav saglabāts primāro Vilmsa audzēju materiāls pacientiem, kuriem nefroblastomas metastāzes diagnosticētas laika posmā no 1997. gada līdz 2001. gadam. Izvērtējot pētījuma rezultātu, ir saprotams arī, ka turpmākajos pētījumos pilnīgākai CD44s ekspresivitātes nozīmīguma izvērtēšanai nefroblastomas gadījumā Latvijā ir nepieciešama datu interpretācija saistībā ar pacienta dzīvildzes rādītājiem.

Secinājumi

1. CD44s glikoproteīna ekspresivitāte ir statistiski būtiski paaugstināta metastātisko audzēju un recidīva grupas epiteliālajā un stromālajā komponentā, kas var liecināt par pozitīvu saistību starp augstāku CD44s ekspresiju un augstāku audzēja malignitātes pakāpi.
2. Paaugstināta CD44s ekspresija blastematozajā komponentā var tikt izmantota Vilmsa audzēja malignitātes potenciāla pētīšanai, jo pastāv pozitīva saistība starp CD44s ekspresiju nefroblastomu blastematozajā komponentā un histoloģiskā riska pakāpi un negatīva saistība starp blastematozā komponenta reaktivitāti un stromālā un epiteliālā komponenta eksistenci audzējā.
3. Analizētajā materiālā pastāv negatīva saistība starp CD44s ekspresiju stromālajā komponentā un audzēja stadiju.



CD44s Glycoprotein Expression in Nephroblastoma Cases

Abstract

The aim of the study is to examine expression of CD44s glycoprotein in nephroblastoma cases depending on the tumor stage, histological type, and histological risk as well as compare marker's expression intensity of primary and metastatic tumors.

Material and methods. 22 primary nephroblastoma, 7 metastases and 1 relapse cases were analyzed. The investigation carried out using antibodies against CD44s antigen (DakoCytomation,) with the EnVision visualization system. Reaction positivity was expressed as a percentage and evaluated separately for each component of Wilms' tumor.

Results. Our study proved that in the primary tumor group was found increased CD44s expression in metastatic tumor stromal and epithelial component ($Z = 2.095$, $p = 0.036$, $Z = 1.649$, $p = 0.099$). Primary tumor group showed a negative correlation between CD44s expression in stromal component and tumor stage ($p \leq 0.01$), negative correlation between CD44s expression in blastemal component and existence of stromal and epithelial component, a positive correlation between CD44s expression in blastemal component and the histological risk ($p \leq 0.05$), negative correlation between CD44s expression in stromal component and tumor stage ($p \leq 0.01$).

Conclusions. 1. CD44s expression is increased in epithelial and stromal component of metastatic Wilms' tumors, which may indicate its positive relationship with a higher degree of tumor malignancy. 2. There is a positive correlation between CD44s expression in blastemal component and the histological risk that is consistent with its negative relationship with stromal and epithelial component existence in tumors. 3. There is a negative correlation between CD44s expression in stromal component and tumor stage.

Keywords: nephroblastoma, CD44s.

Literatūra

1. Coffin C. M., Belchis D. Immunohistology of pediatric neoplasms // Diagnostic immunohistochemistry / Ed. by Dabbs D. - 2nd ed. - Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006. - Pp. 611-637.
2. Naor D., Nedvetzki S., Golan I., et al. CD44 in cancer // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2002; 39(6): 527-579.
3. Naor D., Sionov R. V., Ish-Shalom D. CD44: structure, function, and association with the malignant process // Advances in Cancer Research, 1997; 71: 241-319.
4. Stoll M., Dalchau R., Shmidt R. E. N6 cluster report: CD44 // Leukocyte typing IV. White cell differentiation antigens: Proceedings of the 4th International Workshop and Conference / Ed. by Knapp W., Dörken B., Gilks W. R., et al. 1989 Feb 21-25, Vienna, Austria. - Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1989. - Pp. 619-622.
5. Dalchau R., Flanagan B. F., Allen A. K., et al. Chemical composition and tissue distribution of the human CD44 glycoprotein // Leukocyte typing IV. White cell differentiation antigens: Proceedings of the 4th International Workshop and Conference / Ed. by Knapp W., Dörken B., Gilks W. R., et al. 1989 Feb 21-25, Vienna, Austria. - Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1989. - Pp. 622-625.
6. Berner H. S., Nesland J. M. Expression of CD44 isoforms in infiltrating lobular carcinoma of the breast // Breast Cancer Research and Treatment, 2001; 65(1): 23-29.
7. Sanches L. M., Hajos S. E., Basilio F. M., et al. Splice variant expression of CD44 in patients with breast and ovarian cancer // Oncology Reports, 2001; 8(1): 145-151.
8. Ickowski K. A. Cell adhesion molecule CD44: its functional roles in prostate cancer // American Journal of Transnational Research, 2011; 3(1): 1-7.
9. Ickowski K. A., Pantazis C. G., Collins J. The loss of expression of CD44 standard and variant isoforms is related to prostatic carcinoma development and tumor progression // Journal of Urologic Pathology, 1997; 6: 119-129.
10. Aaltoma S., Lipoonen P., Ala-Opas M., et al. Expression and prognostic value of CD44 standard and variant v3 and v6 isoforms in prostate cancer // European Urology, 2001; 39(2): 138-144.

11. Terpe J. H., Störkel S., Zimmer U., et al. Expression of CD44 isoforms in renal cell tumors. Positive correlation to tumor differentiation // *American Journal of Pathology*, 1996; 148(2): 453-463.
12. Kabiri M., Sichani M. M., Taheri D., et al. Prognostic value of CD44 in renal cell carcinoma // *Journal of Research in Medical Sciences*, 2006; 11(4): 252-256.
13. 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.
14. 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.
15. Ghanem M., Van der Kwast T. H., Molenaar W. M. The predictive value of immunohistochemical markers in untreated Wilms' tumors: are they useful? // <http://www.springerlink.com/content/a1u84r721876730j/> (sk. 25.05.2011.).
16. Ghanem M. A., Van Steenbrugge G. J., Van der Kwast T. H., et al. Expression and prognostic value of CD44 isoforms in nephroblastoma (Wilms' tumor) // *Journal of Urology*, 2002; 168(2): 681-686.
17. Taran K., Kobos J., Sporny S. Examination of expression of WT1 gene product and CD44 adhesive molecule in nephroblastoma histologic types // *Polish Journal of Pathology*, 2008; 59(3): 177-182.
18. Breslow N., Olshan A., Beckwith J. B., Green D. M. Epidemiology of Wilms' tumor // *Medical and Pediatric Oncology*, 1993; 21(3): 172-181
19. Sebire J. N. Renal pathology // *Diagnostic Pediatric Surgical Pathology* / Ed. by Sebire J. N., Malone M., Answorth M., et al. - 1st ed. - Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010. - Pp. 1-103.

Mutes veselības stāvokļa novērtējums agrīna vecuma bērniem piecās valstīs

Simona Skrīvele, Rūta Care, Sandra Bērziņa

Rīgas Stradiņa universitāte, Terapeitiskās stomatoloģijas katedra

Kopsavilkums

Mutes veselībai ir būtiska nozīme cilvēka vispārējā veselībā. Lai gan ir vērojama mutes veselības uzlabošanās, kariess pastāv gan attīstītās, gan jaunattīstības valstīs un joprojām ir izplatīts bērnu populācijā, to ir iespējams kontrolēt, bet ne pilnībā novērst.

Materiāls un metodes. Pētījumu sadarbībā ar Jēnas universitāti veica piecās valstīs laika posmā no 2002. līdz 2008. gadam. Reģionālajā pētījumā piedalījās Rīga (Latvija), Orupretu (Brazīlija), Erfurte (Vācija), Volgograda (Krievija) un Minska (Baltkrievija). Pētījumā tika iekļauti bērni vecumā no 26 līdz 34 mēnešiem. Saskaņā ar vienoto pētījuma dizainu mātes aizpildīja anketu par bērna veselību, tika veikta bērnu mutes apskate.

Datu analīzei izmantoja statistikas programmu SPSS (15.00), korelāciju starp mainīgajiem lielumiem izteica ar Spīrmena rangu korelācijas koeficientu (r).

Rezultāti. Pētījumā, kurā piedalījās piecas valstis, tika apskatīti 472 bērni: no Rīgas (179), Erfurtes (152), Orupretu (62), Minskas (116) un Volgogradas (84). Tieša sakarība pastāvēja starp valsti un aplikumu ($r = 0,16$) un kariesa indeksu ($r = -0,11$). Erfurtes bērniem atrada tiešu korelāciju starp kpe un *Streptococcus mutans* ($r = 0,36$). Viszemākais kpe indekss bija Erfurtes bērniem (0,62), bet lielākais – Orupretu bērniem (1,57).

Secinājumi. Agrīna vecuma bērniem kariesa intensitāte un izplatība Rīgā ir augsta, viszemākā tā bija Erfurtē. Aplikums un kpe bija viens no galvenajiem tiešas sakarības rādītājiem Rīgā, Orupretu un Minskā. Mātes zināšanas un attieksme iespaido bērna mutes veselību.

Atslēgvārdi: kpe, aplikums, *Streptococcus mutans*.

Ievads

Mutes veselībai ir būtiska nozīme cilvēka vispārējā veselībā. Tomēr, neskatoties uz ievērojamo mutes veselības uzlabošanos, pasaulē kariess sastopams gan attīstītās, gan jaunattīstības valstīs [Pakpour, 2011]. Tas joprojām ir izplatīts bērnu populācijā, to ir iespējams kontrolēt, bet ne pilnībā novērst [Petersen, 2005]. Precīzu kariesa intensitātes noteikšanu iespējams panākt tikai tad, ja pieejami dati par visu populāciju. Tomēr šāda situācija ir reta un iespējama tikai valstīs ar ļoti labi izveidotu un attīstītu uzraudzības un kontroles sistēmu [Vadiakas, 2008]. Tādēļ šajā starptautiskajā pētījumā iegūtie dati varētu būt uzskatāmi par orientējošiem kariesa izplatības un intensitātes novērtēšanai agrīna vecuma bērniem pētījumā iekļautajās valstīs, tie salīdzinoši precīzi ataino situāciju Rīgā, Erfurtē, Volgogradā, Minskā un Orupretu.

Vairāki autori jau iepriekš ir pievērsuši uzmanību tam, ka kariess ir daudzu faktoru izraisīta saslimšana, kuras novērtēšanai nepastāv viena atsevišķa metode, kas ietvertu visus kariesa etioloģijas faktorus [Reich, 1999]. Pie šiem faktoriem pieder *Streptococcus mutans* daudzums siekalās bērniem [Tinanoff, 1995] un mātēm [Hansel Petersson, 2001], aplikums [Fontana, 2006], smaganu iekaisums un vecāku attieksme pret veselību [Pine, 2004].

Pētījuma mērķis

Aprakstīt un salīdzināt mutes dobuma stāvokli agrīna vecuma bērniem un vecāku attieksmi pret mutes veselību piecās valstīs.

Materiāls un metodes

Pētījumu sadarbībā ar Frīdriha Šillera universitāti Jēnā veica piecās valstīs laika posmā no 2002. līdz 2008. gadam. Reģionālajā pētījumā piedalījās Rīga (Latvija), Orupretu (Brazīlija), Erfurte (Vācija), Volgograda (Krievija) un Minska (Baltkrievija). Pētījumā tika iekļauti bērni vecumā no 26 līdz 34 mēnešiem. Bērnu mutes dobuma apskate notika pēc iespējas vienādos apstākļos pirmsskolas iestādēs – attiecīgās bērnu vecuma grupiņās, un to veica zobārsti, kas apmācīti Frīdriha Šillera universitātē Jēnā. Iegūtos datus reģistrēja kliniskās apskates kartēs (WHO *Oral Health Assessment Form*). Rentgena kontroli apskatēs neizmantoja. Kariesa raksturošanai izmantoja tā izplatību un intensitāti. Kariesa izplatību izsaka procentos (%): tā ir attiecība starp personām, kurām ir bojāti zobi, un kopējo apskatīto personu skaitu, kas reizināta ar 100.

Kariesa intensitātes indekss bērniem piena sakodienā (kp) parāda kariesa intensitāti vienai personai vai bērnu grupai. Bērniem kp vienai personai ir kariozo un plombēto zobu summa (k – kariozs, p – plombēts). Kp vidējais lielums ir kp summa bērnu grupai, kas dalīta ar apskatīto bērnu skaitu. Mutes higiēnas novērtēšanai izmantoja neasu zondi. Aplikumu noteica uz priekšzobu vestibulārām virsmām, pārbaudot aplikumu ar zondi. Iegūtos rezultātus pierakstīja šādi: 2 – aplikuma nav, 1 – aplikums ir redzams uz zondes. Gingivīta pakāpes novērtēšanai izmantoja SBI (*Sulcus Bleeding Index*) indeksu, kur 1 – marginālas smaganas krāsas izmaiņas (iekaisums), 2 – patoloģijas nav. Bērniem un viņu mātēm noteica *Streptococcus mutans* daudzumu siekalās, izmantojot *Ivoclar Vivadent CRT bacteria* (Lihtenšteina) barotnes. Siekalas tika atsevišķi savāktas no mutes dobuma ar pipeti bērnam un viņa mātei. Pēc tam siekalas tika uznestas uz atsevišķām barotnēm. Barotnes ievietoja inkubatorā uz 48 h 37 °C. Pēc tam tika novērtēts *Streptococcus mutans* daudzums redzes laukā uz barotnes, salīdzinot ar *Ivoclar Vivadent CRT bacteria* karti. Saskaņā ar vienoto pētījuma dizainu mātes aizpildīja anketu par bērna veselību, tika veikta bērnu mutes apskate.

Pētījumā izmantoja piecām valstīm (Latvijai, Vācijai, Brazīlijai, Krievijai, Baltkrievijai) kopējam pētījumam adaptētu anketu – “Zobu veselība bērniem agrīnajā vecumā”. Anketā iekļāva šādas jautājumu kopas: vispārīgie dati (bērna dzimums, vecums, brāļu un māsu skaits, vecāku ģimenes stāvoklis un izglītības līmenis un nodarbošanās), bērna aprūpe un audzināšana, ēšanas ieradumi, slimības vēsture, zobu higiēna un profilakse, attieksme pret zobu veselību, mutes veselības stāvoklis. Anketas aizpildīja bērnu vecāki mājas apstākļos, pēc nedēļas anketas tika saņemtas atpakaļ.

Datu analīzei izmantoja statistikas programmu SPSS (15.00), standarta novirzi, un saistības korelāciju starp mainīgajiem lielumiem izteica ar Spīrmena rangu korelācijas koeficientu (r).

Rezultāti

Pētījumā, kurā piedalījās piecas valstis, tika apskatīti 472 bērni: no Rīgas (179), Erfurtes (152), Orupretu (62), Minskas (116) un Volgogradas (84). Kariesa intensitāte (kp) 26–34 mēnešus veciem bērniem viszemākā bija Erfurtes bērniem – 0,62, visaugstākā – Orupretu bērniem – 1,57, bet Rīgas bērniem tā bija 1,16, Volgogradas bērniem – 1,02, Minskas bērniem – 1,28 (sk. 1. tab.).

1. tabula. Apskatīto bērnu skaits un kariesa intensitāte (kp)

The number of children and caries intensity

Valsts (pilsēta)	Apskatīto bērnu skaits, n	kp	Standartnovirze
Latvija (Rīga)	179	1,16	2,68
Vācija (Erfurte)	152	0,62	1,98
Brazīlija (Orupretu)	62	1,57	3,73
Krievija (Volgograda)	84	1,02	1,80
Baltkrievija (Minska)	116	1,28	2,85

Kariesa nebija 83% bērnu no Erfurtes, 78% - no Orupretu, 75% - no Minskas, 74% - no Rīgas un 69% bērnu no Volgogradas.

Visvairāk aplikumu atrada: 56,9% bērnu no Minskas, vismazāk - 19% bērnu no Rīgas, Erfurtē aplikumu novēroja 42,1% bērnu, Volgogradā - 32,4% un Orupretu - 22,6% bērnu. Aplikums un kpe bija viens no galvenajiem tiešas sakarības rādītājiem Rīgā ($r = -0,24$), Orupretu ($r = -0,24$), Minskā ($r = -0,26$). Smaganu iekaisums (gingivīts) pētījuma grupā bija 33,6% bērnu Erfurtē, 9,7% bērnu Orupretu un 9,5% bērnu Rīgā, Volgogradā, Minskā (sk. 2. tab.).

Streptococcus mutans daudzumu siekalās noteica 3 valstīs - Latvijā, Vācijā un Brazīlijā (sk. 2. tab.). Aplūkojot iegūtos datus par *Streptococcus mutans* skaitu siekalās, konstatēja, ka *Streptococcus mutans* < 10 000 CFU Rīgā bija 84,3% bērnu un 71,7% māšu, Orupretu - 80,7% bērnu un 77,4% māšu, Erfurtē - 77,5% bērnu un 35,8% māšu. *Streptococcus mutans* > 10 000 CFU bija 22,5% bērnu Erfurtē, 19,3% bērnu Orupretu, 15,7% bērnu Rīgā un 64,2% māšu Erfurtē, 28,3% māšu Rīgā un 22,6% māšu Orupretu. Anketējot mātes, noskaidroja, ka galvenajam, kam, pēc viņu domām, vajadzētu informēt vecākus par bērnu zobu kopšanu un veselīgu uzturu, jābūt zobārstam - 56,4% Rīgā, 71,7% - Erfurtē, 88,1% - Volgogradā, 80,6% - Orupretu un 87,3% - Minskā. Nākamais bija minēts zobu higiēnists - 36,9% Rīgā, 19,4% - Orupretu, 9,9% - Erfurtē un 0,8% - Minskā. Tomēr 62% māšu no Orupretu un 34,1% no Rīgas, 5,3% no Erfurtes un 3,6% māšu no Volgogradas uzskatīja, ka tam jābūt ģimenes ārstam.

Pētot māšu zināšanas par piena zobiem, 74,9% no Rīgas, 70,2% no Volgogradas, 53,2% no Orupretu, 38,8% no Erfurtes un 29,3% no Minskas bija nepietiekami informētas par piena sakodienu, bet 69,8% māšu no Rīgas, 95,2% no Orupretu, 87,5% no Erfurtes, 83,3% no Volgogradas un 77,6% no Minskas uzskatīja, ka piena zobus vajag ārstēt. 63,6% māšu no Rīgas, 77,6% no Minskas, 65,5% no Volgogradas, 44,7% no Erfurtes un 30,6% no Orupretu uzskatīja, ka labi vai slikti zobi ir pārmantojami. 79,3% māšu no Rīgas, 99,1% no Minskas, 93,5% no Orupretu, 82,2% no Erfurtes, 60,7% no Volgogradas uzskatīja, ka bērni var uzaugt ar pilnīgi veselīgiem zobiem.

84,4% māšu no Rīgas, 98% no Erfurtes, 90,5% no Volgogradas un 88,7% no Orupretu uzskatīja, ka pastāv sakarība starp uzturu un zobu veselību. 13,4% māšu no Rīgas, 9,5% no Volgogradas, 4,2% no Minskas, 3,2% no Orupretu un 0,7% no Erfurtes nemainīja savus ieradumus, lai iespēju robežās bērnam saglabātu veselus zobus. Rīgā 8,9% māšu, Minskā - 27,7%, Erfurtē - 7,9%, Volgogradā - 7,1% apliecināja, ka lieto fluorizētu vārāmo sāli. 57% māšu no Rīgas, 90,3% no Orupretu, 66,7% no Volgogradas, 13,2% no Erfurtes un 10,1% no Minskas ierobežo saldumu lietošanu, lai saglabātu veselus zobus.

Aptaujājot mātes, kā viņas sagatavo bērnus zobārsta apmeklējumiem, 24,6% māšu no Rīgas, 56,3% no Minskas, 19,1% no Erfurtes un 6% no Volgogradas lasa bērnam grāmatas par šo tēmu. 29,6% māšu no Rīgas, 39,3% no Volgogradas, 32,3% no Orupretu, 25% no Erfurtes un 0,8% no Minskas nomierina bērnus, ka zobārsts tikai apskatīs zobus. 11,2% māšu no Rīgas, 39,3% no Volgogradas, 14,3% no Minskas, 13,8% no Erfurtes, 8,1% no Orupretu stāsta par savu pieredzi pie zobārsta. 8,9% māšu no Rīgas, 25% no Erfurtes, 9,5% no Volgogradas, 5% no Minskas un 4,8% no Orupretu ņem bērnu līdzī, ejot pie zobārsta. 6,7% māšu no Rīgas, 4,8% no Orupretu, 4,6% no Erfurtes, 4,2% no Minskas un 2,4% no Volgogradas apsola atlīdzību par labu uzvešanos pie zobārsta. 10,6% māšu no Rīgas, 14,3% no Volgogradas, 6,5% no Orupretu, 4,2% no Minskas un 3,3% no Erfurtes uzskata, ka, ejot pie zobārsta, neko īpašu darīt nevajag.

2. tabula. Kariesa riska faktoru izplatība pētījuma populācijā
Caries risk factor in study population

Pilsēta	Aplikums		Gingivīts		SM* > 10 ⁵ bērnā		SM < 10 ⁵ bērnā		SM > 10 ⁵ mātei		SM < 10 ⁵ mātei	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Rīga	34	19,0	17	9,5	25	15,7	134	84,3	45	28,3	114	71,7
Erfurte	64	42,1	51	33,6	34	22,5	117	77,5	88	64,2	49	35,8
Orupretu	14	22,6	6	9,7	12	19,3	50	80,7	14	22,6	48	77,4
Volgograda	27	32,1	8	9,5	–	–	–	–	–	–	–	–
Minska	66	56,9	11	9,5	–	–	–	–	–	–	–	–

* *Streptococcus mutans*

Diskusija

Zobu kariess ir starptautiska sabiedrības veselības problēma, īpaši bērniem agrīnā vecumā. Maziem bērniem kariess ir strauji progresējošs un izraisa stipras sāpes, trauksmi un miega zudumu [Arora, et al., 2011]. Pēdējos 30 gados visā Eiropā kariess strauji samazinājies visās vecuma grupās, īpaši bērniem [Reich, 2001]. Latvijā 1993. gadā veiktais epidemioloģiskais pētījums parādīja augstu kariesa intensitāti sešus gadus veciem bērniem – 1,2 [Urtāne, 1994]. Šajā pētījumā Latvijā kariesa izplatība 26–34 mēnešus veciem bērniem bija 1,16, kas bija viens no sliktākajiem rādītājiem. Viszemākais kpe rādītājs bija Erfurtē – 0,62, pārējās valstīs kpe bija 1,02 – Volgogradā, 1,28 – Minskā, bet visaugstākais – 1,57 – Brazīlijā. 2001. gadā Latvijā veiktajā pētījumā kpe 2 gadus veciem bērniem bija 0,7 [Henkuzena, 2001], bet citā pētījumā, kuru Latvijā veica 2006.–2008. gadā, kpe 6 gadus veciem bērniem bija 0,12 [Gudkina, 2008]. Zobu kariess kalpo kā valsts sociāli ekonomiskās attīstības līmeņa rādītājs [Lalloo, 1999; Reich, 2001], bet šis nav populāciju pētījums un nevar raksturot sociāli ekonomisko attīstību.

Vairāku faktoru mijiedarbību var uzskatīt par kariesa risku modificējošiem faktoriem. Pie šiem faktoriem pieder aplikums, smaganu iekaisums, *Streptococcus mutans* un attieksme, ar kādu tiek aprūpēts bērns [Petti, 2010]. Šajā pētījumā aplikums un kpe bija viens no galvenajiem tiešas sakarības rādītājiem Rīgā ($r = -0,24$), Brazīlijā ($r = -0,24$), Minskā ($r = -0,26$). Daudzi pētnieki, analizējot mutes higiēnas līmeni kā kariesa riska faktoru, pierādīja sliktas mutes dobuma higiēnas veicinošo ietekmi kariesa tālākajā attīstībā [Anusavice, 1995]. Smaganu iekaisums visbiežāk bija Erfurtes bērniem – 33,6%, bet pārējās valstīs gingivīta sastopamības biežums neatšķīrās (9,5%), savukārt kpe Erfurtē bija viszemākais, kas lika domāt, ka Vācijā ir mērķa profilakse kā optimāla preventīva stratēģijas izvēle, lai samazinātu kariesa izplatību. 2001. gadā Latvijā veiktajā pētījumā 3,8% 3 gadus vecu bērnu bija gingivīts [Henkuzena, 2001]. Šajā pētījumā konstatēja, ka smaganu iekaisums bērniem liecina par nepietiekamu mutes dobuma higiēnu. Astoņdesmitajos gados tika konstatēts, ka *Streptococcus mutans* skaits siekalās kā kariesa riska faktors spēcīgāk darbojas kopā ar citiem kariesu izraisošiem faktoriem, nosakot tālāko kariesa attīstību [Motohashi, 2006; Denny, 2007; Zukanovic, 2007].

Šajā pētījumā tika noteikts *Streptococcus mutans* daudzums siekalās, jo tas ir plaši atzīts kā galvenais kariesa attīstības etioloģiskais faktors. Agrīna tā kolonizācija var palielināt kariesa risku. *Streptococcus mutans* transmisija zīdāinim visplašāk iespējama ar mātes siekalām [Li, 2002; Robert, 2006]. Nosakot *Streptococcus mutans* daudzumu siekalās, pastāv iespēja prognozēt kariesa attīstību [Pettis, 1999]. Caufield veiktajā pētījumā *Streptococcus mutans* atklāja 25% bērnu 19 mēnešu vecumā un pierādīja, ka *Streptococcus mutans* daudzums siekalās pieaug ar bērna vecumu [Caufield, 1993]. Šajā pētījumā tiešu korelāciju atrada Erfurtes bērniem starp kpe un *Streptococcus mutans* ($r = 0,36$). Pārējās valstīs šādu korelāciju neatrada.

Nevērīga attieksme pret veselību varētu būt iemesls sliktai mutes dobuma higiēnai. Pēc pētījuma datiem salīdzinoši daudz māšu nezina par piena sakodiena saglabāšanu, tomēr lielākā daļa uzskatīja, ka piena zobi jāārstē. Aptuveni 70% māšu no Volgogradas un Minskas uzskatīja, ka labi vai slikti zobi ir pārmantojami, kas norāda, ka mātes nav pietiekami informētas, tomēr lielākā daļa māšu no aplūkotajām

valstīm uzskatīja, ka bērns var uzaugt ar pilnīgi veselīem zobiem. Pārsvārā mātes uzskatīja, ka pastāv pozitīva sakarība starp uzturu un zobu veselību. Savukārt pozitīvi vērtējams, ka mātes no Orupretu, Rīgas un Volgogradas vēlējās ierobežot saldumu ēšanu, lai bērnam saglabātos veseli zobi. *Pine* un citi norādīja, ka slimības pieredze nosaka vecāku attieksmi un uzvedību pret bērnu veselību. Pēc vecāku izturēšanās varētu prognozēt slimības attīstību [*Pine*, 2004]. No aptaujātajām mātēm ļoti mazs procents bērnus sagatavoja zobārsta apmeklējumam, ko varētu izskaidrot ar laika trūkumu un nezināšanu.

Secinājumi

Agrīna vecuma bērniem kariesa intensitāte un izplatība Rīgā ir augsta, viszemākā tā bija Erfurtē. Aplikums un kpe bija viens no galvenajiem tiešas sakarības rādītājiem Rīgā, Orupretu un Minskā. Mātes zināšanas un attieksme iespaido bērna mutes veselību.



Assessment of Oral Health in Early Childhood Caries in Five Countries

Abstract

The state of oral health has an essential meaning in the human comprehensive health. Notwithstanding the considerable improvement in oral health, caries is still noted both in developed and newly developing countries; it is still widespread among children generations and it is possible to be monitored, but not to be eliminated in a proper way

Material and methods. Investigation in cooperation with Jena university was carried out in five countries within years 2002–2008. Rīga (Latvia), Ouro Preto (Brazil), Erfurt (Germany), Volgograd (Russia) and Minsk (Belarus) were engaged in this regional investigation. Children aged 26–34 months were surveyed. In accordance with the research design mothers filled in questionnaires about the children's health and the examination of their oral health was performed. The statistics program SPSS (15.00) was used to analyze the obtained data and correlation between changing findings was expressed by Spearman rank correlation coefficient (r).

Results. During this research 472 children were observed: 179 from Riga, 152 from Erfurt, 62 from Ouro Preto, 116 from Minsk and 84 from Volgograd. The direct correlation existed between the state and plaque ($r = 0.16$) and caries (dmft) ($r = -0.11$). The direct correlation between kpe and *Streptococcus mutans* ($r = -0.36$) was characteristic for children from Erfurt. The lowest kpe index (0,62) was for children from Erfurt and the highest (1.57) for children from Ouro Preto.

Conclusions. In Rīga (Latvia) caries experience among children aged 26–34 months is highest, but in Erfurt (Germany) – lowest. Plaque accumulation and dmft is one of the direct correlation factors in Rīga, Brazil and Minsk. Mother's knowledge and altitude have impact on the child's oral health maintenance.

Keywords: early childhood caries, plaque, *Streptococcus mutans*.

Literatūra

1. Anusavice K. J. Present and future approaches for the control of caries // *J Dent Oral Epidemiol*, 1999; 27(6): 442–448.
2. Arora A., Scott J. A., Bhole S., et al. Early childhood feeding practices and dental caries in preschool children; a multi-centre birth cohort study // *BMC Public Health*, Jan 12 2011; 11: 28.
3. Caufield P. W., Cutter G. R., Sasanyake A. P. Initial acquisition of mutants streptococci by infants evidence for a discrete window of infectivity // *J Dent Res*, 1993; 72: 37–45.
4. Denny P. C., Denny P. A., Takashima J., et al. A novel caries risk test // *Ann N Y Acad Sci*, Mar 2007; 1098: 204–215.
5. Fontana M., Zero D. T. Assessing patients caries risk // *J Am Dent Assoc*, 2006; 137: 1231–1239.

6. Gudkina J., Brinkmane A. Caries experience in relation to oral hygiene, salivary cariogenic microflora buffer capacity and secretion rate in 6-year olds and 12-year olds in Riga // *Stomatologija*, 2008; 10(2): 76–80.
7. Hansel Petersson G., Twetman S., Bratthall D. Evaluation of a computer program for caries risk assessment in school children // *Caries Res.*, Sep–Oct 2002; 36(5): 327–340.
8. Henkuzena I., Care R., Rogovska I. Dental status among 2–6 year old children in Riga City, Latvia // *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 2004; 6(1): 28–30.
9. Laloo R., Myburgh N. G., Hobdel M. H. Dental caries, socio-economic development and national oral health policies // *Internat Dent J*, 1999; 49: 196–202.
10. Li Y., Wang W. Predicting caries in permanent teeth from caries in primary teeth: an eight year cohort study // *J Dent Res*, 2002; 81(8): 561–566.
11. Motohashi M., Yamada H., Genkai F., et al. Employing dmft score as a risk predictor for caries development in the permanent teeth in Japanese primary school girls // *Arch Oral Biol*, Dec 2006; 48(4): 233–237.
12. Pakpour A. H., Hidarnia A., Hajizaden E. The status of dental caries and related factors in a sample of Iranian adolescents // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, Jan 2011; 16(1):106–112.
13. Pine C. M., Adair P. M., Petersen P. E., Douglass C., et al. Developing explanatory models of health inequalities in childhood dental caries // *Community Dent Health*, 2004; 21(1): 86–95.
14. Petersen P. E., Bougreois D., Ogawa H., et al. The global burden of oral diseases and risks to oral health // *Bulletin of the World Health Organization*, 2005; 83 (9): 661–669.
15. Petti S. Why guidelines of early childhood caries prevention could be ineffective amongst children at high risk // *J Dent*, Dec 2010; 38(12): 946–955.
16. Petti S., Bossa M. C., Tarsitani G., et al. Variables affecting salivary *Streptococcus mutans* counts in a cohort of 12-year-old subject // *Minerva Stomatol*, Sept 1999; 48(9): 361–366.
17. Tinanoff N. Dental caries risk assessment and prevention // *Dent Clin North Am*, Oct 1995; 39(4): 709–719.
18. Reich E. Trends in caries and periodontal health epidemiology in Europe // *Int Dent J*, 2001; 51(6 suppl 1): 392–398.
19. Berkowitz R. J. Mutans Streptococci: acquisition and transmission // *Pediatric Dentistry*, 2006; 28:2 1–6–109.
20. Urtāne I., Brinkmane A., Senakola E., Bērziņa S. “ICS-2” projekta gaita un zobu slimību epidemioloģiskie dati Latvijā // *Zobārstniecības mēnešraksts*, 1994; (1): 36–40.
21. Vadiakas G. Case definition, aetiology and risk assessment of early childhood caries: a revisited review // *Eur Arch Paediatr Dent*, 2008 Sept; 9(3): 114–125.
22. Zukanovic A., Kobaslija S., Ganibegovic M. Caries risk assessment in Bosnian children using Cariogram computer model // *Int Dent J*, 2007 Jun; 57(3): 177–183.

Mīksto audu biezuma izmaiņas pēc divu žokļu ortognātiskās operācijas *Angle III* klases korekcijai

Andris Ābeltiņš, Gundega Jākobsons

Rīgas Stradiņa universitāte, Ortodontijas katedra

Kopsavilkums

Ievads. Skeletāla *Angle III* klase ir sakodiena anomālija, kas var ietekmēt runāšanas, ēšanas funkcijas, kā arī radīt psiholoģiskus traucējumus un samazināt indivīda sociālās iespējas.

Darba mērķis bija izvērtēt mīksto audu biezuma ietekmi uz mīksto audu pārvietojumu.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iekļauti 83 (29 sievietes, 54 vīrieši) eiropiešu izcelsmes skeletālas *Angle III* klases pacienti, kuriem tika veikta abu žokļu ortognātiskās ķirurģijas operācija, ar augšžokļa *Le Fort I* osteotomiju un pārvietojumu uz priekšu, apakšžokļa pārvietojumu uz aizmuguri un iekšējo rigīdo fiksāciju. Vidējais vecums bija $25,8 \pm 9,5$ gadi.

Pacientiem veiktas laterālās cefalogrammas sešos laika periodos, un tās analizētas pirms un pēc operācijas. Cefalogrammās tika konstruētas X un Y assis, kur X ass tika konstruēta 7° leņķī pret SN taisni, un Y ass ir perpendikulāra X asij un iet cauri S punktam. Cieto un mīksto audu pārvietojumi tika rēķināti attiecībā pret horizontālo un vertikālo asi.

Rezultāti. Pacientus sadalīja grupās atkarībā no mīksto audu biezuma pirms operācijas, ķirurģiskajos pārvietojumos nekonstatēja atšķirības starp grupām. Novēroja augšlūpas biezuma samazināšanos gan plānās, gan biežās augšlūpas pacientu grupās. Biezās apakšlūpas grupā notika attāluma apakšlūpas, mentolabiālās rievas dziļuma un zoda biezuma samazināšanās. Plānās lūpas grupa uzrādīja nelielu biezuma palielināšanos attālumā no B punkta līdz mentolabiālajai rievai. Salīdzinot plānās un biežās lūpas pacientu grupas, varēja konstatēt, ka biežākas lūpas var nomaskēt lielāku daudzumu no cieto audu operācijas pārvietojuma.

Secinājumi. Pie nelieliem cieto audu pārvietojumiem mīksto audu biezumam kā atsevišķam lielumam ir būtiska nozīme tajā, kā reaģēs mīkstie audi kopumā. Mīksto audu biezums būtu tas lielums, kas jāintegrē operāciju plānošanas programmatūrā, papildus standarta mīksto / cieto audu pārvietojuma attiecībām.

Atslēgvārdi: mīkstie audi, ortognātiskā operācija.

Ievads

Harmonisks mīksto audu profils, kas ir svarīgs ortodontiskās ārstēšanas mērķis, ir dažreiz grūti sasniedzams, daļēji tāpēc, ka mīkstie audi, kas aptver kaulus un zobus, ir dažāda biezuma. Mīksto audu biezuma variācijas saistītas ne tikai ar nesakrītību dentālajās un skeletālajās struktūrās, bet arī ar mīksto audu iestiepuma un biezuma individuālajām variācijām [1]. Pacienti ar plānām lūpām un izteiktu lūpu iestiepumu uzrāda izteiktu korelāciju starp incisīvu retrakciju un lūpu retrakciju, bet savukārt pacienti ar biežām un atslābinātām lūpām neuzrāda šādu korelāciju [2].

Lai panāktu pacientu informētu sapratni par ortognātisko operāciju, ortodontam un sejas žokļu ķirurgam ir jāprot efektīvi izskaidrot operācijas rezultātus, un to ir ļoti grūti (praktiski neiespējami) realizēt bez vizuāliem līdzekļiem. Mūsdienās ir pieejamas vairākas programmas, kas ļauj klīnicistiem manipulēt ar cieta un mīksto audu digitālajiem attēliem, lai radītu ārstēšanas rezultātu simulāciju. Tomēr nav precīzi izvērtēts, cik šī simulācija atbilst reālajam ārstēšanas rezultātam [3]. Datoru algoritmi, kas simulē audu pārvietojumus, ir atvasināti no klīniskajiem pētījumiem [4], kas uzrāda plašu variabilitāti.

Vērtējot mīksto audu biezuma ietekmi uz prognozēšanu un recidīva iespējamību, literatūras dati ir samērā skopi un neviendabīgi. *Gjorup* [5] un *Chunmaneechote* [6] konstatēja ļoti vāju sakarību, pārbaudot mīksto audu biezumu lūpas un zoda rajonā kā prognozējošo faktoru, lai noteiktu mīksto un cieta audu savstarpējās pārvietošanās attiecību. Savukārt *Mobarak* [4] konstatēja, ka pastāv sakarība starp pirms operācijas augšlūpas un apakšlūpas biezumu un pēc ārstēšanas konstatēto biezumu (jo lielāks pirms operācijas mīksto audu biezums, jo lielākas izmaiņas gaidāmas), bet visos gadījumos korelācijas koeficienti bija pārāk vāji, lai nodrošinātu klīnisko nozīmību. *Jensen* [7] izdarīja līdzīgus secinājumus, sadalot grupu pēc lūpu biezuma un konstatējot, ka izteiktākas izmaiņas ir indivīdiem ar biezākām lūpām, kaut gan statistiski nenozīmīgas. Arī *Stella* [8] attiecībā uz augšlūpu konstatē sakarību – jo biezāki audi, jo lielākas pēcoperācijas izmaiņas.

Izteikti variabls ir laika periods, kad notiek mīksto audu nostabilizēšanās pēc operācijas. *Dann* [9] un *Stella* [8] ziņo, ka lūpu biezums stabilizējas aptuveni 6 mēnešus pēc operācijas. *Singh* [10] novēroja, ka mīksto audu zoda izmaiņas turpinājās līdz pat 5 gadiem pēc ārstēšanas. *Anderson* [11] uzskata, ka mīksto audu profils var mainīties arī 10 gadus pēc retensijas. *Hack* [12] savukārt raksta, ka lielākās izmaiņas notiek pirmajā gadā pēc operācijas un tikai apakšlūpa un *subnasale* punkts uzrādīja izmaiņas, kas turpinājās pat 5 gadus.

Arī operācijas pārvietojumam ir būtiska nozīme, jo ir neiespējami prognozēt izmaiņas mīkstajos audos pie maziem pārvietojumiem (līdz 3 mm) [4, 13].

Katrai ortognātiskās ķirurģijas komandai ir jābūt pieejamiem saviem datiem par mīksto audu pārvietojumu attiecībā pret cietajiem audiem, balstoties uz vecumu, skeletālās pārvietošanas apjomu un ilgtermiņa stabilitāti [4].

Darba mērķis

Izvērtēt mīksto audu biezuma un skeletālā pārvietojuma ietekmi uz mīksto audu pārvietojumu.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika iekļauti 83 (29 sievietes, 54 vīrieši) eiropiešu izcelsmes skeletālas *Angle III* klases pacienti, kuriem tika veikta abu žokļu ortognātiskās ķirurģijas operācija Oslo universitātes *Ullevaal* slimnīcā laika periodā no 1990. gada līdz 2003. gadam, ar augšžokļa *Le Fort I* osteotomiju un pārvietojumu uz priekšu un apakšžokļa pārvietojumu uz aizmuguri ar abpusēju sagitālu slīpo osteotomiju un iekšējo cieta fiksāciju.

Nevienam no šiem pacientiem nebija diagnosticēti kraniofaciālie sindromi, sejas žokļu rajona šķeltnes un traumas, kā arī netika veiktas papildu ķirurģiskās manipulācijas, pacientiem nebija smagu sejas asimetriju.

Pacientu vecums ķirurģijas laikā variēja no 16,2 līdz 52,2 gadiem. Vidējais vecums bija 25,8 gadi (standartnovirze – $\pm 9,5$ gadi). Pacientiem tika veiktas laterālās cefalogrammas tieši pirms operācijas (T0), nedēļas laikā pēc operācijas (T1), 2 mēnešus pēc operācijas (T2), 6 mēnešus pēc operācijas (T3), 1 gadu (T4) un 3 gadus pēc operācijas (T5). Visām cefalogrammām tika izmantots viens un tas pats cefalostats, un visas rentgenogrammas tika uzņemtas, galvai esot standartpozīcijā ar zobiem centrālā oklūzijā un lūpām miera stāvoklī. Tika analizētas pirms un pēc operācijas laterālās cefalogrammas. Cefalogrammās tika konstruētas X un Y assis, kur X ass tika konstruēta 7° leņķī pret SN taisni un Y ass ir perpendikulāra

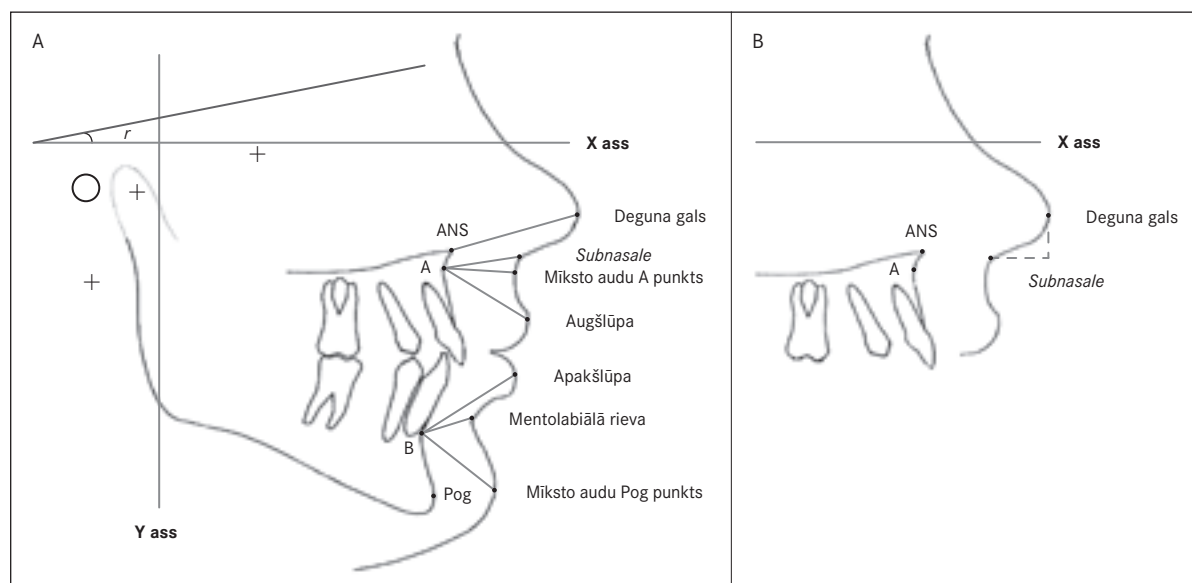
X asij un iet cauri S punktam. Cieto un mīksto audu pārvietojuma analīze tika novērota attiecībā pret horizontālo un vertikālo plakni. Cefalogrammās tika atzīmēti vispārpieņemti punkti (sk. 1. A att.), un šie punkti tika ievadīti ar *Numerical Aquagrid Digitazer (Dentofacial Software, Toronto, Kanāda)*. Mērījumos netika koriģēts palielinājums (5,6%).

Sadalījums grupās atkarībā no mīksto audu biezuma tika veikts, sadalot kopu divās līdzīgās grupās, par pamatu ņemot augšlūpas un apakšlūpas vidējo biezumu, kā arī vidējo attālumu no ANS punkta līdz deguna galam.

Attālumi un punkti, kas tika izmantoti mīksto audu biezumu mērījumos, ir attēloti 1. A, B attēlā.

1. attēls. Mīksto audu biezums (A) un deguna projekcija (raustītā līnija) (B)

Soft tissue thickness (A) and nasal projection (dotted line) (B)



Statistiskā analīze. Aprakstošā statistika tika izmantota, lai aprakstītu visu grupu vidējos lielumus, standartnovirzi un izkliedi. Sapāroto paraugu t-tests – lai noteiktu atšķirību rādītājos starp dažādiem laika intervāliem vienas grupas ietvaros. Neatkarīgo paraugu t-tests – lai salīdzinātu abas grupas savā starpā.

Metodes kļūda tika noteikta, atkārtoti analizējot 20 nejaušināti atlasītas cefalogrammas. Analīzi veica tas pats operators, kas pirmo reizi, un tā tika veikta vismaz divas nedēļas pēc pirmās reizes. Metodes kļūda bija robežās no 0,35 līdz 0,63 mm lineārajiem mērījumiem un no 0,42° līdz 1,30° leņķiskajiem mērījumiem.

Rezultāti

Tika veikts salīdzinājums starp ķirurģisko pārvietojumu starp plānas augšlūpas pacientu un biezas augšlūpas pacientu grupām un konstatēts, ka ne vertikālā, ne horizontālā virzienā nebija statistiski ticamas atšķirības starp šīm grupām. Deguna garumam arī tika veikts šis pats salīdzinājums starp augšžokļa priekšējās daļas vertikālajiem un horizontālajiem pārvietojumiem. Konstatēja, ka nebija statistiski ticamas atšķirības starp grupām, un līdz ar to šīs grupas ir savstarpēji salīdzināmas, jo nebija būtisku atšķirību operāciju pārvietojumos, tādējādi izslēdzot faktorus, kas būtu saistīti ar operāciju pārvietojumu un recidīvu (sk. 1. tab.).

Apakšžokļa pārvietojuma gadījumā arī tika veikts salīdzinājums ķirurģiskajos pārvietojumos gan vertikālā, gan horizontālā virzienā starp plānas un biezas apakšlūpas pacientu grupām. Konstatēja, ka nav statistiski ticamas atšķirības starp abām grupām, un līdz ar to tās ir savstarpēji salīdzināmas (sk. 2. tab.).

Mīksto audu biezuma izmaiņas augšlūpas un deguna rajonā ilgtermiņā (T0-T5) bija ar labu statistisko ticamību. Novēroja mīksto audu biezuma samazināšanos gan plānas, gan biezas augšlūpas pacientu grupās starp dažādiem anatomiskiem punktiem. Īsa un gara deguna pacientu grupas arī uzrādīja statistiski ticamu mīksto audu biezuma samazināšanos ($p < 0,01$) (sk. 3. tab.).

Apakšlūpas rajonā šīs izmaiņas bija nedaudz sarežģītākas. Attālumos starp B punktu un apakšlūpu un B punktu un mīksto audu zodu novēroja biezuma samazināšanos abās grupās. Attālumā starp B punktu un mentolabiālo rievu novēroja nelielu, bet statistiski ticamu biezuma palielināšanos plānās apakšlūpas pacientu grupā un nelielu, bet ticamu biezuma samazināšanos biežās apakšlūpas pacientu grupā (sk. 4. tab.).

Mīksto audu biezuma izmaiņas, salīdzinot savā starpā plāno (1A) un biezo (2A) augšlūpu pacientu grupas, uzrādīja statistiski ticamas atšķirības attālumos: A punkts – augšlūpas pamatne, A punkts – SN punkts, A punkts – augšlūpa. Plāno (1B) un biezo (2B) apakšlūpu pacientu grupu salīdzinājumā atšķirības bija tikai attālumā B punkts – mentolabiālā rievā. Salīdzinot īso degunu pacientu (1C) grupu ar garo degunu pacientu (2C) grupu, konstatēja statistiski ticamas atšķirības attālumos: A punkts – augšlūpas pamatne un A punkts – augšlūpa (sk. 5. tab.).

1. tabula. Ķirurģiskie pārvietojumi augšlūpas un deguna grupās un atšķirības starp grupām

Surgical repositions in nasal and upper lip groups and difference between the groups

Lielums	Plāna augšlūpa (1A)	Bieza augšlūpa (2A)	p vērtība	Īss deguns (1C)	Garš deguns (2C)	p vērtība
A punkts horizontālā plaknē	3,3 ± 2,5	4,0 ± 1,9	0,13	3,5 ± 2,5	3,8 ± 2,0	0,63
A punkts vertikālā plaknē	0,1 ± 3,3	-0,1 ± 2,7	0,73	0,1 ± 4,0	1,1 ± 3,7	0,50

Horizontālā plaknē: “+” – pārvietojums uz priekšu,
 “-” – pārvietojums uz aizmuguri.
 Vertikālā plaknē: “+” – pārvietojums uz leju,
 “-” – pārvietojums uz augšu.

2. tabula. Ķirurģiskie pārvietojumi apakšlūpas grupā un atšķirības starp grupām

Surgical repositions in lower lip groups and differences between the groups

Lielums	Plāna apakšlūpa (1B)	Bieza apakšlūpa (2B)	p vērtība
B punkts horizontālā plaknē	-6,8 ± 5,6	-6,9 ± 5,5	0,54
B punkts vertikālā plaknē	2,6 ± 4,7	1,8 ± 4,1	0,41

Horizontālā plaknē: “+” – pārvietojums uz priekšu,
 “-” – pārvietojums uz aizmuguri.
 Vertikālā plaknē: “+” – pārvietojums uz leju,
 “-” – pārvietojums uz augšu.

3. tabula. Mīksto audu biezuma izmaiņas augšlūpas un deguna rajonā ($p < 0,01$)

Changes in soft tissue thickness in nasal and upper lip groups ($p < 0.01$)

Lielumu izmaiņas laika intervālā no T0 līdz T5	Plāna augšlūpa (1A)	Bieza augšlūpa (2A)	Īss deguns (1C)	Garš deguns (2C)
ANS punkts – deguna gals	-1,6 ± 3,0	-2,3 ± 2,3	-1,4 ± 3,1	-2,5 ± 2,0
A punkts – augšlūpas pamatne	-1,4 ± 1,8 (9%)	-2,8 ± 1,7 (14%)	–	–
A punkts – SN punkts	-1,9 ± 2,1	-3,1 ± 1,4	–	–
A punkts – augšlūpa	-0,9 ± 2,6	-2,9 ± 2,7	–	–

“+” – mīksto audu biezuma palielināšanās,
 “-” – mīksto audu biezuma samazināšanās.

4. tabula. Mīksto audu biezuma izmaiņas apakšlūpas rajonā ($p < 0,01$)
Soft tissue thickness changes in lower lip region ($p < 0.01$)

Lielumu izmaiņas laika intervālā no T0 līdz T5	Plāna apakšlūpa (1B), mm	Bieza apakšlūpa (2B), mm
B punkts – apakšlūpa	-1,1 ± 2,6	-1,8 ± 2,2
B punkts – mentolabiālā rievā	0,4 ± 0,7 (4%)	-0,5 ± 1,4 (4%)
B punkts – mīksto audu zods	-1,2 ± 1,8	-1,1 ± 1,9

“+” – mīksto audu biezuma palielināšanās,
“-” – mīksto audu biezuma samazināšanās.

5. tabula. Atšķirības mīksto audu pārvietojumos starp grupām
Differences in soft tissue changes among the groups

Lielumu izmaiņas laika intervālā no T0 līdz T5	1A ar 2A, mm	1B ar 2B, mm	1C ar 2C, mm
ANS punkts – deguna gals	-0,8	–	-1,1
A punkts – augšlūpas pamatne	-1,3**	–	-0,9*
A punkts – SN punkts	-1,2**	–	-0,7
A punkts – augšlūpa	-2,0**	–	-1,3*
B punkts – apakšlūpa	–	-0,7	–
B punkts – mentolabiālā rievā	–	-0,9**	–
B punkts – mīksto audu zods	–	-0,1	–

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

Deguna vertikālā un horizontālā projekcija gan plānās, gan biežās augšlūpas pacientu grupās pirms ķirurģijas bija līdzīga biezuma, un nebija statistiski ticamas atšķirības starp grupām arī šajā aspektā. Ilgtermiņa periodā deguna horizontālā projekcija neuzrādīja statistiski ticamas izmaiņas. Deguna vertikālā projekcija uzrādīja nelielu (0,3 mm), bet statistiski ticamu ($p = 0,028$) palielināšanos visā kopā. Biežās augšlūpas pacientu grupa uzrādīja lielāku (0,7 mm) un statistiski vairāk ticamu ($p < 0,001$) izmaiņu.

Lineārās regresijas vienādojumi tika veikti, lai noteiktu faktorus, kas ietekmē deguna gala vertikālās un horizontālās izmaiņas. Tika testēti lielumi, kas atstāja ietekmi uz rezultātiem: deguna vertikālā un horizontālā projekcija, A punkta horizontālais pārvietojums, A punkta vertikālais pārvietojums, apakšžokļa plaknes leņķis un attālums no ANS punkta līdz deguna galam. Lineārās regresijas vienādojums spēja izskaidrot 35% no notikušajām vertikālajām un 42% – no horizontālajām izmaiņām.

Diskusija

Visā kopā vīrieši veidoja 65%, sievietes – 35%. Pēc literatūras datiem vīriešiem parasti ir biežāki mīkstie audi [14]. Lielākā daļa sieviešu dotajā kopā ietilpa plāno audu grupās, un savukārt lielākā daļa vīriešu veidoja biezo audu grupas. Pārvietojot augšžokli uz priekšu un veicot frenuloplastiku, parasti novēro deguna gala pārvietošanos uz priekšu un uz augšu [15]. Šajā pētījumā konstatēja augšlūpas pagarināšanos, kas atbilst citiem literatūras avotiem [15, 16]. Esošajā kopā nekad netika veikta deguna pamatnes sašūšana pēc augšžokļa pārvietojuma uz priekšu, jo pārvietojumi nebija lieli, un līdz ar to nenotika būtiska deguna pamatnes paplašināšanās. Deguna pamatnes sašūšanas procedūra netiek literatūrā vērtēta viennozīmīgi attiecībā pret efektu, ko tā atstāj uz mīkstajiem audiem [8, 15, 17].

Pirms veikt mīksto audu biezuma izmaiņu salīdzināšanu, tika salīdzināti operāciju pārvietojumi cietajiem audiem starp biezo un plāno audu grupām. Tā kā netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības starp grupām to operācijas pārvietojumos, tad arī grupas bija salīdzināmas savā starpā.

Augšlūpas biežuma samazināšanās, kas notika gan plānās, gan biežās augšlūpas pacientu grupā atbilda literatūras avotos minētajiem [4, 18, 19]. Augšžokļa pārvietojums uz priekšu rezultējās ar attāluma samazināšanos starp ANS punktu un deguna galu.

Apakšlūpas rajonā izmaiņas bija interesantākas, jo biežās apakšlūpas grupā notika attāluma no B punkta līdz apakšlūpai, mentolabiālajai rievai un mīksto audu zodam samazināšanās. Attāluma samazināšanās varētu būt izskaidrojama ar B punkta rotāciju pretēji pulksteņrādītāja virzienam vairumā gadījumu, jo lielākā daļa no pacientiem bija ar palielinātu sejas vertikālo augstumu, kas tika samazināts operācijas rezultātā. Plānās lūpas pacientu grupa uzrādīja nelielu biežuma palielināšanos attālumā no B punkta līdz mentolabiālajai rievai, un tas saskan ar literatūras datiem [4, 6].

Biežuma samazināšanās šajā pašā attālumā – no B punkta līdz mentolabiālajai rievai – varētu būt skaidrojama ar sejas vertikālā augstuma samazināšanos vidēji grupā, un līdz ar to varēja izveidoties labāk konturēta mentolabiālā rievā.

Salīdzinot savā starpā plānās un biežās lūpas pacientu grupas, varēja konstatēt, ka biežākas lūpas var nomaskēt lielāku daudzumu no cieto audu operācijas pārvietojuma. Izmaiņas augšžokļa rajonā nebija lielas starp plāno un biezo lūpu pacientu grupām, bet ar lielu statistisko ticamību. Biežās lūpas pacientu grupā mīksto audu biežuma samazinājums nomaskēja 70% no augšžokļa horizontālā ķirurģiskā pārvietojuma.

Grupā bija samērā liela izkliede pēc vecuma, tāpēc tika veikta statistiskā analīze, kas neuzrādīja vecuma ietekmi uz mīksto audu izmaiņām.

Secinājumi

1. Pie nelieliem cieto audu pārvietojumiem mīksto audu biežumam ir būtiska nozīme tajā, kā reaģēs mīkstie audi.
2. Mīksto audu biežums būtu tas lielums, kas jāintegrē operāciju plānošanas programmatūrā, papildus standarta mīksto / cieto audu pārvietojuma attiecībām.
3. Deguna vertikālās projekcijas palielināšanās pat pie tik neliela augšžokļa horizontālā pārvietojuma uz priekšu ir būtisks faktors, kas jāņem vērā, plānojot ortognātisko ķirurģiju un mīksto audu papildu procedūras.



Soft Tissue Thickness Changes after Correcting Class III Malocclusion with Bimaxillary Surgery

Abstract

Aim of the study was to evaluate and analyze soft tissue thickness changes after bimaxillary orthognathic surgery.

Material and methods. Eighty three consecutive patients (54 males and 29 females) with Class III malocclusion operated with bimaxillary orthognathic surgery were enrolled in this study. Standardized lateral cephalograms of adequate quality were analysed.

Results. The mean upper lip thickness decreased as a result of surgery and statistically significant differences were recorded ($p < 0.01$). The statistically significant difference in the post surgical tissue thickness of the lower lip also was recorded ($p < 0.05$). Subjects with thick upper lips compared to patients with thin upper lips demonstrated greater (0.7 mm) and statistically significant ($p < 0.01$) increase of vertical nasal projection. Vertical repositions of the mandible had an influence only on B point to lower lip distance, which exhibited greater (2.2 mm; $p < 0.01$) decrease during observation period.

Conclusion. Differences in the soft tissue responses between patients with thick or thin soft tissues after bimaxillary surgery were found and it should be taken into account while planning operation.

Keywords: orthognathic surgery, soft tissue changes.

Literatūra

1. Kazutaka K. Soft tissue adaptability to hard tissues in facial profiles // *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1998; 113: 674-684.
2. Oliver B. M. The influence of lip thickness and strain on upper lip response to incisor retraction // *Am J Orthod*, 1982; 82: 141-148.
3. Smith J. D. A comparison of current prediction imaging programs // *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2004; 125: 527-536.
4. Mobarak K. A. Factors influencing the predictability of soft tissue profile changes following mandibular setback surgery // *Angle Orthod*, 2001; 71: 216-227.
5. Gjørup H. Soft tissue and dentoskeletal profile changes associated with mandibular setback osteotomy // *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1991; 100: 312-323.
6. Chunmaneechote P. Mandibular setback osteotomy: facial soft tissue behavior and possibility to improve the accuracy of the soft tissue profile prediction with the use of a computerized cephalometric program: Quick Ceph Image Pro: v 2.5 // *Clin Orth Res*, 1999; 2: 85-98.
7. Jensen A. C. Soft tissue changes associated with double jaw surgery // *Am J Orthod Dentofac Orthopaed*, 1992; 101: 266-275.
8. Stella J. P. Predictability of upper lip soft tissue changes with maxillary advancement // *J Oral Maxillofac Surg*, 1989; 47: 697-703.
9. Dann J. J. Soft tissue changes associated with maxillary advancement: a preliminary study // *J Oral Surg*, 1976; 34: 19-23.
10. Singh R. N. Changes in soft tissue chin after orthodontic treatment // *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1990; 98: 41-46.
11. Anderson J. P. A cephalometric study of profile changes in orthodontically treated cases ten years out of retention // *Angle Orthod*, 1973; 43: 324-336.
12. Hack G. A. Long-term stability and prediction of soft tissue changes after Le Fort I surgery // *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1993; 104: 544-555.
13. Mobarak K. A. Soft tissue profile changes following mandibular advancement surgery: Predictability and long term outcome // *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2001; 119: 353-367.
14. Hu J. Differences in soft tissue profile changes following mandibular setback in Chinese men and women // *J Oral Maxillofac Surg*, 1999; 57: 1182-1186.
15. Rosenberg A., Muradin M. S, van der Bilt A. Nasolabial esthetics after Le Fort I osteotomy and V-Y closure: statistical evaluation // *Int J Adult Orthod and Orthog Surg*, 2002; 17: 29-39.
16. Chew M. T. Soft and hard tissue changes after bimaxillary surgery in Chinese Class III patients // *Angle Orthod*, 2005 Nov; 75(6): 959-963.
17. Carlotti A. E. Jr., Aschaffenburg P. H., Schendel S. A. Facial changes associated with surgical advancement of the lip and maxilla // *J Oral Maxillofac Surg*, 1986; 44(8): 593-596.
18. Rosen H. M. Lip-nasal aesthetics following Le Fort I osteotomy // *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1988; 81(2): 171-182.
19. Bailey L. J., Dover A. J., Proffit W. R. Long-term soft tissue changes after orthodontic and surgical corrections of skeletal class III malocclusions // *Angle Orthod*, 2007; 77(3): 389-396.

Medikamentu savstarpējā mijiedarbība arteriālās hipertensijas slimniekiem

Ruta Vīgestāne, Renāte Medne, Anna Šaļapina

*Rīgas Stradiņa universitāte,
Farmācijas ķīmijas katedra*

Kopsavilkums

Darba mērķis. Veicot izrakstīto recepšu analīzi Rīgas, citu pilsētu un lauku aptiekās visā Latvijas teritorijā, noskaidrots, kādus medikamentus mono- vai kombinētā terapijā lieto pacienti ar paaugstinātu asinsspiedienu, un, vai starp pacientiem nozīmētajām kombinācijām ir arī tādas, kuru ilgstoša lietošana varētu radīt veselības problēmas.

Materiāls un metodes. Pētījumā iesaistīti 198 pacienti – 128 sievietes un 70 vīrieši – vecumā no 19 līdz 91 gadam. Lielākajai daļai pacientu bez hipotensīvajiem līdzekļiem tika nozīmēti arī hipoglikēmiskie, dislipidēmiskie un citi dažādām farmakoloģiskām grupām piederoši medikamenti hronisku slimību ilgstošai ārstēšanai. Dati vākti par laika periodu no 2010. gada 1. septembra līdz 2011. gada 1. martam.

Rezultāti. Pētījumā iesaistīto pacientu izmantoto hipotensīvo līdzekļu lietošanas biežums samazinās šādā secībā: angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitori, β adrenoblokatori, diurētiskie līdzekļi, kalcija antagonisti, selektīvie imidazolīna receptoru agonisti, angiotensīna II receptoru antagonisti, α_1 adrenoblokatori un klonidīns. Lietojot monoterapiju, asinsspiediena kontroli sasniedza 29% gadījumu, kas ir tuvu Pasaules Veselības organizācijas sniegtajiem vidējiem datiem pasaulē (30%). 71% gadījumu tika nozīmēta kombinētā terapija. Medikamentu kombinācijas, kuras, kā pierādīts teorētiski un / vai eksperimentāli, ilgstoši lietojot varētu radīt veselības problēmas, tika konstatētas 7% gadījumu. Atbilstoši literatūras datiem šādu gadījumu skaits ir pat 35%.

Secinājumi. Pētījuma laikā sūdzības par veselības problēmām, kas varētu būt radušās, vienlaicīgi lietojot 2 līdz pat 12 medikamentus, netika saņemtas. Pacientiem nozīmēto medikamentu daudzums nebija atkarīgs no viņu vecuma.

Atslēgvārdi: antihipertensīvie līdzekļi, zāļu mijiedarbība, kombinētā terapija.

Ievads

Atbilstoši Eiropas Kardiologu biedrības izstrādātām vadlīnijām, par galvenajiem arteriālās hipertensijas farmakoterapijas līdzekļiem uzskatāmi β adrenoblokatori, kalcija antagonisti, angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti, α_1 adrenoblokatori un diurētiskie līdzekļi [1]. Pētījumu rezultāti rāda, ka ar monoterapijas palīdzību asinsspiediena kontroli var sasniegt apmēram 30% hipertensijas gadījumu [2]. Pārējos gadījumos vienlaicīgi tiek lietoti vairāki antihipertensīvie līdzekļi, kuru mijiedarbība var būt gan vēlams, gan traucējošs faktors terapijas mērķa sasniegšanai.

Lietojot kombinētu terapiju, iespējams samazināt medikamentu devas un līdz ar to arī atsevišķu medikamentu izraisītos nevēlamos blakusefektus. Taču šādos gadījumos jāņem vērā, ka medikamentu savstarpējās iedarbības rezultātā var rasties blakusprodukti, kuri var nelabvēlīgi ietekmēt veselību.

Modernā medicīna, neapšaubāmi, balstās uz zinātniski pamatotiem pētījumiem par konkrēta medikamenta spēju izārstēt konkrētu slimību. Taču vēl joprojām ļoti maz ir pētījumu par medikamentu savstarpējo mijiedarbību vairāku medikamentu vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

2004. gadā veiktajā pētījumā konstatēja, ka pacientiem ar arteriālu hipertensiju un vienu vai vairākām citām patoloģijām, kuri vienlaicīgi lietoja četrus vai vairāk medikamentus, 35% gadījumu radās nozīmīgas medikamentu nelabvēlīgas mijiedarbības izraisītas veselības problēmas [3].

Vienlaicīgi lietotu vairāku medikamentu nelabvēlīgas mijiedarbības sekas var būt bīstamas ne tikai veselībai, bet arī dzīvībai. Ir publicēti dati, ka no pacientiem, kuriem par nāves cēloni uzskatīti medikamentu nevēlamie blakusefekti, 30% miruši nelabvēlīgas medikamentu mijiedarbības rezultātā [4].

Zāļu mijiedarbību nav viegli konstatēt un pētīt, jo to var ietekmēt arī pacienta organisma individuālās īpašības, medikamentu devas un lietošanas veids, kā arī zāļu un pārtikas produktu iespējamā mijiedarbība.

Darba mērķis

Veicot anketēšanu Latvijas aptiekās, noskaidrot arteriālās hipertensijas slimniekiem nozīmēto dažādām farmakoloģiskām grupām piederošo hipotensīvo līdzekļu lietošanas biežumu un izvērtēt multikombinētā terapijā nozīmēto medikamentu mijiedarbības teorētiski un / vai eksperimentāli pamatoto iespēju izraisīt veselības problēmas, tos ilgstoši lietojot.

Materiāls un metodes

Balstoties uz izrakstīto recepšu analīzi Rīgas, Daugavpils, Liepājas, Valmieras, Jelgavas un dažās lauku aptiekās visos Latvijas reģionos, noskaidrots, kādus medikamentus lieto pacienti ar paaugstinātu asinsspiedienu. Pētījumā iesaistīti 198 pacienti – 128 sievietes un 70 vīrieši – vecumā no 19 līdz 91 gadam (sk. 1. tab.).

Vismazākais arteriālās hipertensijas pacientu skaits bija vecumā līdz 40 gadiem, vislielākais – vecumā no 60 līdz 80 gadiem, bet vecāku pacientu skaits – virs 80 gadiem – samazinājās, acīmredzot, sakarā ar šāda vecuma cilvēku nelielo skaitu kopējā populācijā. Pacientiem nozīmēto medikamentu daudzums nebija atkarīgs no vecuma: jaunākās grupas pacientiem – vecumā līdz 40 gadiem – tika nozīmēti no 2 līdz 6 medikamentiem, arī 79% vecākās grupas pacientu – vecumā virs 80 gadiem – vienlaicīgai lietošanai tika nozīmēti no 1 līdz 6 medikamentiem, bet pārējiem pacientiem nozīmēto medikamentu daudzums bija intervālā no 1 līdz pat 12.

Latvijā bez Eiropas Kardiologu biedrības ieteiktajiem antihipertensīvajiem līdzekļiem – angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem, β adrenoblokatoriem, kalcija antagonistiem, angiotensīna II receptoru antagonistiem, α_1 adrenoblokatoriem un diurētiskajiem līdzekļiem – lieto arī selektīvos imidazolīna receptoru agonistus moksonidīnu un rilmenidīnu, ļoti reti arī centrālas darbības α_2 adrenomimētisko līdzekli klonidīnu.

Daļai pacientu bez hipotensīvajiem līdzekļiem bija nozīmēti arī hipoglikēmiskie un / vai dislipidēmiskie līdzekļi, kā arī dažādi citi medikamenti hronisku slimību ilgstošai ārstēšanai.

Dati vākti par laika periodu no 2010. gada 1. septembra līdz 2011. gada 1. martam, izvairoties no pacientu atkārtotas iekļaušanas pētījumā.

1. tabula. Arteriālās hipertensijas pacientu sadalījums pēc vecuma

Division of patients with arterial hypertension by age

Vecums, gadi	< 40	40-49	50-59	60-69	70-79	> 80
Skaitis, %	3	8	14	30	31	14

Rezultāti

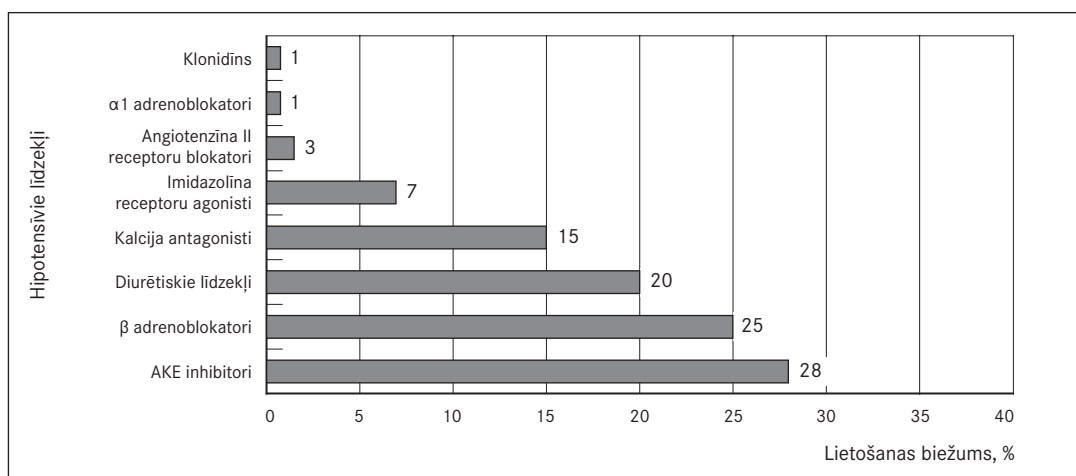
Apkopojot pētījumā iegūtos datus, noskaidrojām, ka hipotensīvo līdzekļu lietošanas biežums samazinās šādā secībā: angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, β adrenoblokatori, diurētiskie līdzekļi, kalcija antagonisti, selektīvie imidazolīna receptoru agonisti, angiotensīna II receptoru antagonisti, α_1 adrenoblokatori, klonidīns (sk. 1. att.).

Hipotensīvo līdzekļu monoterapija tika lietota 29% gadījumu, bet 71% gadījumu – kombinētā terapija (sk. 2. att.). Biežāk lietotie monoterapijas preparāti bija enalaprils, metoprolols, bisoprolols.

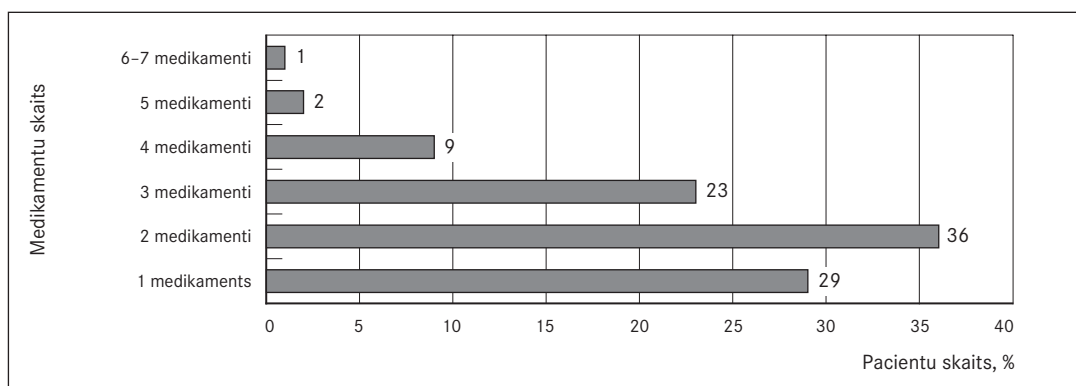
Daļa pētījuma dalībnieku vienlaicīgi ar hipotensīvajiem līdzekļiem saņēma arī hipoglikēmiskos vai/ un hipolipidēmiskos, kā arī citus dažādām farmakoloģiskām grupām piederošus medikamentus – visbiežāk asinsvadus paplašinošos līdzekļus, antitrombotiskos līdzekļus, vairogdziedzera hormonpreparātus, līdzekļus obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, nervu sistēmu ietekmējošus līdzekļus, protonu sūkņa inhibitorus (sk. 3. att.).

Nav iespējams ne apgalvot, ne noliegt, ka pacientiem, lietojot 4 līdz 12 medikamentu kombinācijas, radīšies vai neradīšies veselības problēmas, jo medikamentu savstarpējās mijiedarbības sekas daudzkomponentu kombinācijās nav pētītas. Daudzkomponentu kombinācijās nesaderību iespējams konstatēt ne vairāk kā starp diviem vai trim medikamentiem.

1. attēls. Dažādām farmakoloģiskām grupām piederošu hipotensīvo līdzekļu lietošanas biežums, %
Frequency of use of hypotensive medicines of different pharmacological groups, %



2. attēls. Pētījumā iesaistīto personu lietoto hipotensīvo līdzekļu skaits
Number of hypotensive medicines used by persons involved in the experiment

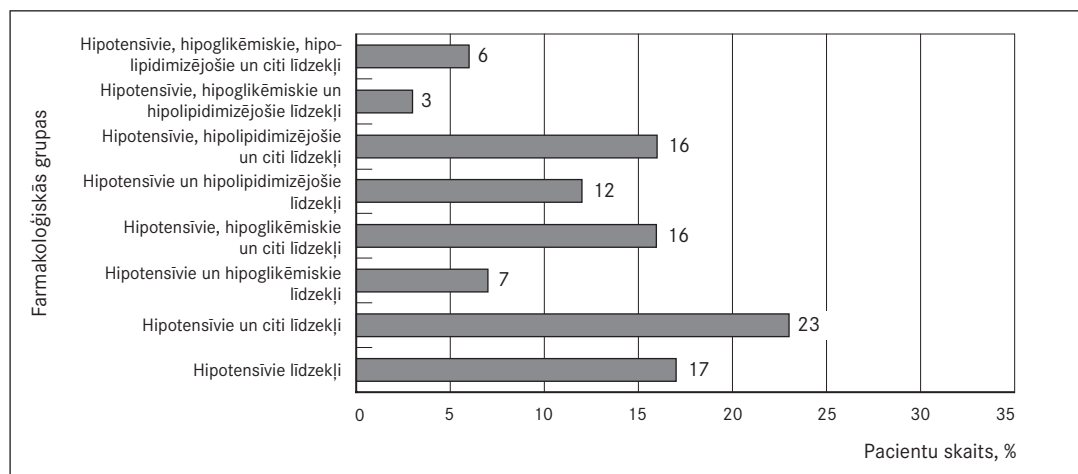


Izvērtējot pētījuma dalībniekiem nozīmētās 186 medikamentu kombinācijas, konstatējām, ka, 51 (27,27%) no tām ir ieteicamas, 84 (44,92%) pieļaujamas, 39 (20,86%) jālieto piesardzīgi, atrodoties pastāvīgā ārsta uzraudzībā, bet 13 (6,95%) kombinācijās iekļauto medikamentu savstarpējā mijiedarbība var nelabvēlīgi ietekmēt pacienta veselību (sk. 4. att.).

Pētījuma laikā sūdzības par veselības problēmām, kuras varētu būt radušās, vienlaicīgi lietojot 2 līdz pat 12 medikamentus, netika saņemtas.

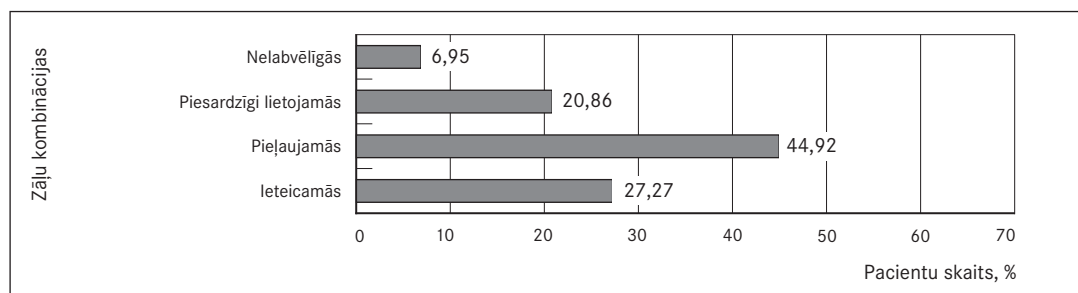
3. attēls. Dažādām farmakoloģiskām grupām piederošo medikamentu lietošanas biežums

Frequency of use of medicines of different pharmacological groups



4. attēls. Pētījuma dalībniekiem nozīmēto medikamentu kombināciju raksturojums

Characterization of drug combinations used by persons involved in the experiment



Diskusija

Izanalizējot eksperimenta dalībniekiem nozīmētās medikamentu kombinācijas, konstatējām, ka negatīva ietekme uz pacienta veselību iespējama, lietojot 13 (7%) no tām. Vairāku medikamentu vienlaicīgas lietošanas lietderība ir diskutabla, jo literatūras dati ir pretrunīgi. Tādas kombinācijas jālieto piesardzīgi ārsta uzraudzībā.

17% pētījuma dalībnieku mērķa asinsspiediena sasniegšanai lietoja vai nu antihipertensīvo līdzekļu monoterapiju, vai arī tos kombinācijās no diviem līdz pieciem medikamentiem. Vienā gadījumā vienlaicīgai lietošanai tika nozīmēti pat septiņi hipotensīvie līdzekļi. Literatūrā nav datu, ka vairāku antihipertensīvo līdzekļu vienlaicīga lietošana varētu nelabvēlīgi ietekmēt pacienta veselību. Dažādas kombinācijas, sevišķi fiksētās, ir pārbaudītas gan zinātniskos pētījumos, gan praksē vairākus gadu desmitus un atzītas par relatīvi drošām vai pat ieteicamām, kaut gan literatūrā sastopami arī pretrunīgi dati. Nepieļaujama ir β adrenoblokatoru kombinācija ar verapamila tipa kalcija antagonistiem, jo šāda kombinācija var izraisīt kardiodepresiju [5]. Minētā kombinācija eksperimenta dalībniekiem netika nozīmēta.

Analizējot pētījuma dalībniekiem nozīmētās hipotensīvo līdzekļu kombinācijas konstatējām, ka no fiksētām kombinācijām visbiežāk tika lietotas ieteicamās perindoprila-indapamīda (Noliprel) un kvinaprila-hidrolorotiazīda (Accuzide) kombinācijas. Perindoprila-indapamīda kombinācija daudz efektīvāk samazina insulta un vaskulāro notikumu risku nekā perindoprila monoterapija [6], bet kvinaprils samazina kombinācijas sastāvā ietilpstošā hidrochlorotiazīda radīto kāliju samazinošo efektu.

Tikai trim pacientiem tika nozīmēta racionālā enalaprilā un hidrochlorotiazīda kombinācija (Enap HL). Abas vielas darbojas sinerģiski, tām ir līdzīgas farmakokinētiskās īpašības. Enalaprils mazina hidrochlorotiazīda radītos metaboliskos traucējumus [7].

Piesardzīgi lietojama sešiem pacientiem nozīmētā AKE inhibitoru un kāliju aizturošā diurētiķa spirinolaktona kombinācija, jo tie abi samazina kālija jonu sekrēciju nieru kanāliņos un tā koncentrācija asinīs palielinās, radot hiperkaliēmijas risku [5].

α_1 adrenoblokatoru efektivitāte palielinās, tos kombinējot ar β adrenoblokatoriem vai diurētiskajiem līdzekļiem, bet kombinācija ar nifedipīna tipa kalcija antagonistiem vai AKE inhibitoriem ir nelabvēlīga [5, 8]. Taču, analizējot pētījuma dalībniekiem nozīmēto medikamentu kombinācijas, konstatējām, ka ieteicamā kombinācija α_1 adrenoblokators (Kamiren) un diurētiķi saturošs preparāts (Fortzaar) tika nozīmēta tikai vienu reizi, bet nelabvēlīgas kombinācijas trīs reizes: α_1 adrenoblokatori (Doxazosin Actavis, Kamiren) vienlaicīgi ar nifedipīna tipa kalcija antagonistiem (Lercandipin, Lusopress) un α_1 adrenoblokators (Kamiren) vienlaicīgi ar AKE inhibitoru (Prestarium).

23% hipertensijas pacientu bez hipotensīvajiem līdzekļiem lietoja arī citus dažādām farmakoloģiskām grupām piederošus medikamentus.

Šajā grupā vienam pacientam AKE inhibitoru saturošas zāles (Noliprel) tika nozīmētas vienlaicīgi lietošanai ar diklofenaku (Dicloberl), otram pacientam – AKE inhibitoru saturošas zāles (Monozide) ar ketorolaku (Ketanov). Šādas kombinācija ir nevēlamas, jo nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi, kavējot iekaisuma modulatoru un renoprotektoru prostaglandīnu sintēzi, var ne tikai samazināt AKE inhibitoru hipotensīvo darbību, bet arī veicināt nieru mazspējas attīstību [9].

Divos gadījumos protonu sūkņa inhibitori tika nozīmēti vienlaicīgi ar β adrenoblokatoriem: Dilatrend kopā ar Omeprazol un Lokren kopā ar Gasec. Šādas kombinācijas nav racionālas, jo protonu sūkņa inhibitori nomāc, bet β adrenoblokatori pastiprina kuņģa sekrētu aktivitāti [5].

7% pētījuma dalībnieku bez hipotensīvajiem līdzekļiem lietoja arī hipoglikēmiskos līdzekļus, bet 16% – vēl papildus arī citus dažādām farmakoloģiskām grupām piederošus līdzekļus.

Latvijas Diabēta asociācijas un Latvijas Endokrinologu asociācijas izstrādātajās 2. tipa cukura diabēta profilakses, diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijās norādīts, ka arteriālās hipertensijas slimniekiem cukura diabētu konstatē divas reizes biežāk nekā cilvēkiem, kuri neslimo ar cukura diabētu [10]. Šiem slimniekiem mērķa asinsspiediena sasniegšanai nepieciešams lietot vairāk nekā divu antihipertensīvo medikamentu kombinācijas. Līdz ar to palielinās ne tikai lietojamo medikamentu skaits, bet arī veselības problēmu rašanās risks, tiem savstarpēji iedarbojoties.

27 pētījuma dalībniekiem ar arteriālo hipertensiju un cukura diabētu asinsspiediena samazināšanai tika nozīmētas β adrenoblokatorus saturošas zāles: Betaloc, Bisoprolol, Concor, Coronal, Emzok, Metoprolol, Nebilet. Cukura diabēta slimniekiem tās jālieto piesardzīgi, jo var izraisīt gan hiper-, gan hipoglikēmiju, kā arī, sevišķi neselektīvie β adrenoblokatori, samazināt insulīna sekrēciju, veicinot glikozes intoleranci, vai pat izraisot hiperosmolāru komu [9, 11].

Cukura diabēta slimniekiem asinsspiediena samazināšanai ieteicama β adrenoblokatoru kombinācija ar α_1 adrenoblokatoriem, jo α_1 adrenoblokatori uzlabo glikozes toleranci, palielinot glikozes atkarīgā insulīna sekrēciju, tādējādi darbojoties preti β adrenoblokatoru insulīna sekrēcijas samazinošajai darbībai [12]. Taču šāda kombinācija (Metoprolol un Kamiren) tika nozīmēta tikai vienam pētījuma dalībniekam.

No perorāli lietojamiem hipoglikēmiskajiem līdzekļiem 66% pētījuma dalībnieku tika nozīmēti metformīns, 30% gadījumos – gliklazīds un tikai atsevišķos gadījumos – glimepirīds, glikvīdons, glipezīds, repaglinīds vai piaglitazons.

Ne vienmēr tika ņemts vērā ieteikums, ka metformīnu nav ieteicams lietot cilvēkiem pēc 80 gadu vecuma sakarā ar laktacidozes risku [11]. Diezgan augstas metformīna devas (2000 mg un 1500 mg diennaktī) tika nozīmētas attiecīgi 82 un 87 gadus veciem pacientiem.

Sešiem pacientiem vienlaicīgai lietošanai ar metformīnu tika nozīmētas kalcijs antagonistus saturošas zāles (Lacipil, Lercapin, Lusopress, Presteram, Tenox, Lofral). Tā kā informācija par kalcijs antagonistu ietekmi uz metformīna hipoglikemizējošo darbību ir pretrunīga (13, 14), šādas kombinācijas jālieto piesardzīgi.

Uz ogļhidrātu vielmaiņu pozitīva ietekme ir moksonidīna un enalaprila kombinētai terapijai [15]. Taču šāda kombinācija tika nozīmēta tikai divas reizes.

Vienam slimniekam ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu tika nozīmētas AKE inhibitoru un diurētiķi saturošas zāles (Accuzide), kas 1 tabletē satur 25 mg diurētiķa hidrohlorotiazīda. Liela hidrohlorotiazīda deva nav ieteicama slimniekiem ar 2. tipa cukura diabētu, jo tas toksiski iedarbojas uz aizkuņģa dziedzera, kavē insulīna sekrēciju un glikozes noārdīšanos, glikozes tolerances traucējumu incidencei sasniedzot pat 30% [16]. Pieciem šīs grupas slimniekiem tika nozīmēti hidrohlorotiazīdu saturoši hipotensīvie līdzekļi (Accuzide, CoAprovel, Micardis plus, Monozide), kuros tā daudzums ir 12,5 mg/tabletē. Tāda deva cukura diabēta slimniekiem ir pieļaujama, jo mazas hidrohlorotiazīda devas (6,25 vai 12,5 mg) mazākā mērā ietekmē ne tikai kālija izvadīšanu, bet arī glikozes toleranci [17].

Divas reizes biežāk (12 pacientiem) nekā hidrohlorotiazīds cukura diabēta slimniekiem tika nozīmēts perifēros asinvadus paplašinošais diurētiskais līdzeklis indapamīds. Tas vērtējams pozitīvi, jo indapamīds ir metaboliski neitrāls medikaments un neietekmē glikozes un lipīdu vielmaiņu [5].

12% pētījuma dalībnieku bez hipotensīvajiem līdzekļiem lietoja arī hipolipidimizējošos līdzekļus, bet 16% – vēl papildus arī citus dažādām farmakoloģiskām grupām piederošus līdzekļus.

Pētījuma dalībniekiem holesterīna līmeņa pazemināšanai 90% gadījumu tika nozīmēts atorvastatīns, 8% gadījumu – rosuvastatīns un tikai 2% gadījumu – simvastatīns.

Šajā grupā 2 pacientēm bez citiem medikamentiem vienlaicīgai lietošanai tika nozīmēti arī perindopriils, indapamīds un diklofenaks (Noliprel forte un Dicloberl). Šāda kombinācija nav pieļaujama, jo, lietojot AKE inhibitorus un / vai diurētiķus kopā ar nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem, iespējama nieru funkciju mazināšanās pat līdz akūtai nieru mazspējai [5].

3% pētījuma dalībnieku bez hipotensīvajiem līdzekļiem lietoja arī hipoglikēmiskos un hipolipidimizējošos līdzekļus, bet 6% – vēl papildus arī citus dažādām farmakoloģiskām grupām piederošus līdzekļus.

Nesaderība starp medikamentiem, analizējot iepriekš minēto medikamentu kombināciju grupu, netika konstatēta.

Pilnīga medikamentu nelabvēlīgas mijiedarbības ietekmes novēršana uz pacienta veselību, lietojot kombinētu terapiju, protams, būtu ideāls variants, bet praktiski tam iespējams tikai tuvoties. Tā kā pacienti ir atšķirīgi un hipertensijai ir multifaktorāla patoģenēze, pacientiem nozīmētajās kombinācijās ietilpstošo medikamentu savstarpējās mijiedarbības izpausmes var būt atšķirīgas. Kombinētas terapijas gadījumā nav iespējams paredzēt visas medikamentu mijiedarbības nianses, pat vienlaicīgi lietojot divus medikamentus, un gandrīz neiespējami multikombinētas terapijas gadījumā. Medikamentu mijiedarbību var ietekmēt pacienta vecums, slimības smaguma pakāpe, blakussaslimšanas, medikamentu devas, zāļu lietošanas ilgums, ievadīšanas veids, zāļu formu sastāvā ietilpstošās palīgvielas, sevišķi gadījumos, kad tiek lietoti patentbrīvie medikamenti, kuri var saturēt no oriģinālā zāļu formām atšķirīgas palīgvielas. Praksē noteikti ir gadījumi – ārstēšanās pie vairākiem ārstiem, bezrecepšu zāļu lietošana, daļu zāļu pacients saņēmis citā aptiekā u. c. –, kas liecina, ka vienlaicīgi lietotās medikamentu kombinācijās medikamentu ir vēl vairāk, nekā liecina pētījumā iegūtie dati.

Secinājumi

1. 7% gadījumu pētījuma dalībnieku lietošanai nozīmētajās kombinācijās iekļauto medikamentu savstarpējā mijiedarbība varētu nelabvēlīgi ietekmēt pacientu veselību, tās ilgstoši lietojot.
2. Iespēja pacientiem nozīmēto medikamentu savstarpējās iedarbības rezultātā radīt veselības traucējumus pētījumā iekļautajiem pacientiem ir zemāka (7%) nekā literatūrā minēts (35%).
3. Daudzkomponentu kombinācijās nesaderību iespējams konstatēt ne vairāk kā starp diviem vai trim medikamentiem, jo nav pētījumu par vairāku vienlaicīgi lietotu medikamentu savstarpējo mijiedarbību.



Drug Interaction in Patients Suffering from Arterial Hypertension

Abstract

Introduction. In accordance with European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension as the main pharmaco-therapeutic means of arterial hypertension are considered to be β adrenoreceptor blockers, calcium antagonists, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor antagonist, α_1 adrenoreceptor blockers and diuretics.

The results of investigations suggest that with monotherapy blood pressure can be controlled in about 30% of hypertension cases. In the rest of the cases, several antihypertensive medicines are used simultaneously, interaction of which may be both desirable and interfering factor in reaching the goal of therapy. Applying combination therapy, reduction of doses of medicines is possible, and thus also reduction of undesirable side-effects of certain medicines. However, in such cases, it should be taken into account that interaction of medicines may result in side products that can affect health unfavourably.

Modern medicine is based on scientifically justified research into the ability of the drug to treat a concrete disease. However, there is still insufficient indisputable research which could scientifically prove interaction of several simultaneously used drugs.

Aim of the study. Carrying out a survey in pharmacies of Latvia, to assess theoretically and / or experimentally based possibility of creating health problems in arterial hypertension patients caused by interaction of drugs prescribed to the patients for prolonged multi-combined therapy.

Material and methods. Basing on analysis of prescriptions in pharmacies of Rīga and other cities, as well as countryside pharmacies all over Latvia, it was found out what medicines are used by hypertensive patients. The study involved 198 patients – 128 females and 70 males –aged from 19 to 91. The majority of the patients, apart from hypotensive medicines, received also hypoglycaemic and / or hypolipidimetic remedies, as well as different other drugs for prolonged treatment of chronic diseases.

The data were collected in the period of September 1, 2010 – March 1, 2011, avoiding repeated involvement of patients in the study.

Results. Frequency of use of hypotensive drugs for the patients, involved in the experiment, decreases in the following sequence: angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, β adrenoreceptor blockers, diuretics, calcium antagonists, selective imidazoline receptor agonists, angiotensin II receptor antagonists, α_1 adrenoreceptor blockers and clonidine. In Latvia, apart from antihypertensive drugs suggested by ESC, selective imidazolin receptor agonists moksonidin and rilmenidin are used, very rarely also α_2 adrenomimetic of central activity klonidine is used.

Monotherapy with hypotensive medicines was used in 29% of cases, but in 71% of cases – combination therapy. Frequency of use of monotherapy is close to the mean world data given by World Health Organization. Most frequently used monotherapeutic preparations were enalapril, metoprolol un bisoprolol.

Evaluating drug interaction, only those combinations of medicines were analysed, which had been prescribed to the patients involved in the study. Negative effect on patient's health is possible using 13 of them.

Discussion. Since the patients are different, and pathogenesis of hypertension contains many factors, they may have different manifestations of efficacy and drug interaction of antihypertensive medicines and their combinations. Drug interaction may be affected by patient's age, severity of the disease, secondary diseases, doses, length of drug use, route of administration, additives, contained in drug forms

In practical life, one can definitely find cases – undergoing treatment by several doctors, use of OTC drugs, the patient has got part of drugs in other pharmacy, etc. – which suggest that simultaneously used drug combinations contain more drugs than data revealed by the study.

Conclusions. 7% of patients, included in the study, could experience unfavourable effect on their health due to interaction of prescribed drug combinations, using them for an extended period of time. Possibility of health disturbances in hypertensive patients, caused by interaction of the prescribed drugs, is lower (7%) among the patients included in the study than among those described in literature (35%). In multi-component combinations, incompatibility can be detected in not more than two or three medicines, as there are no studies on drug interaction of several simultaneously used medicines.

Keywords: antihypertensive medicines, drug interaction, combination therapy.

Literatūra

1. 2003 European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines committee // *J Hypertens*, 2003; 21: 1011-1053.
2. Epstein M. Recent landmark clinical trials: how do they modify the therapeutic paradigms // *Am J Hypertens*, 2002; 15(7): 82-84.
3. Carter B. L., Lund B. C., Hayase N., Crischilles E. A. A longitudinal analysis of antihypertensive drug interactions in Medicaid population // *Am J Hypertens*, 2004; 17(5): 421-427.
4. Остроумова О. Д., Батутина А. М., Зыкова А. А. Лекарственное взаимодействие: существуют ли “идеальные” лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии? // <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=17234> (sk. 15.01.2011.).
5. Purviņš I., Purviņa S. Praktiskā farmakoloģija. – 4. izdevums. – Rīga: Zāļu infocentrs, 2011. – 488.-531. lpp.
6. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*, 2001; 358(9287): 1033-1041.
7. Canadian working group. Enalapril and enalapril-hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension // *Clin Ther*, 1993; 15: 364-373.
8. Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J. Basic and clinical pharmacology. – 11th ed. – Singapore: McGraw-Hill company, 2009. – P. 177.
9. Grossman E., Sharabi Y. The ABC of antihypertensive therapy / Ed. by Messerli. – 2nd ed. – Lippincot, 2000. – Pp. 111-123.
10. Latvijas Diabēta asociācija, Latvijas Endokrinologu asociācija. 2. tipa cukura diabēta profilakses, diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijas. – Rīga: 2007. – 70., 76. lpp.
11. Micossi P., Pollavini G., Raggi U., Librenti M. C., et al. Effect of metoprolol and propranolol on glucose tolerance and insulin secretion in diabetes mellitus // *Horm Metab Res*, 1984; 16: 59-63.
12. Manjula K., Pandit M. D., Burke J., Gustafson A. B., et al. Drug-induced disorders of glucose tolerance // *Annals of Internal Medicine*, 1993; 118(7): 529-536.
13. Metformin drug interactions // <http://diabetes.emedtv.com/metformin/metformin-drug-interactions-p2.html> (sk. 11.02.2011).
14. Sung E. Y., Moore M. P., Lunt H., Doogue M. Do thiazide diuretics alter the pharmacokinetics of metformin in patients with type 2 diabetes already established on metformin? // *Br J Clin Pharmacol*, 2009; 67(1): 130-131.
15. Mananko E. I., Vorobeva E. V., Kalashnikova T. P., Bushkova E. A., et al. The efficiency of combinations of Enalapril and long-acting Nifedipin and Moxonidine in patients with arterial hypertension and a metabolic syndrome // *Klin Med (Mosk)*, 2008; 86(7): 56-61.
16. Helderman J. H., Elahi D., Andersen D. K., Raizes G. S., et al. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium // *Diabetes*, 1983; 32: 106, 111.
17. Guul S. J., Os J., Jounela A. J. The efficacy and tolerability of enalapril in formulation with very low doses of hydrochlorothiazide in hypertensive patients resistant to enalapril monotherapy // *Am J Hypertens*, 1995, 8(7): 727-730.

Fitolīdzekļa Fitesten® (priežu skuju biezā ekstrakta) bioloģisko efektu raksturojums

Natālija Saženova¹, Jānis Vētra¹, Juris Rubens², Maiga Artjuha²

¹ Rīgas Stradiņa universitāte

² SIA "BF-esse"

Kopsavilkums

Darba mērķis. Apkopot datus par daudzu gadu eksperimentāli veiktajiem farmakoloģiskiem un toksikoloģiskiem pētījumiem ar fitolīdzekli Fitesten® (priežu skuju biezais ekstrakts – PSBE), lai pamatotu tā bioloģisko aktivitāti un nekaitīgumu, ar nolūku lietot šo līdzekli medicīniskā praksē.

Materiāls un metodes. Eksperimenti tika veikti kā *in vivo*, tā arī *in vitro* ar dažādām dzīvnieku sugām.

Rezultāti. Eksperimentos konstatēts, ka fitolīdzeklis Fitesten® kuņģa čūlas modeļos uzrāda pretčūlas aktivitāti un tam piemīt imunomodulējošās īpašības. Fitesten® nemaina sirds un asinsvadu sistēmas funkciju, neuzrāda mutagēnu un kancerogēnu darbību, neietekmē reproduktīvo funkciju. Akūtos un hroniskos eksperimentos Fitesten® neuzrādīja toksiskas īpašības.

Secinājumi. *In vitro* tika konstatēts, ka Fitesten® piemīt antioksidanta iedarbība un tas uzrāda baktericīdu aktivitāti.

Atslēgvārdi: priežu skuju biezais ekstrakts, bioloģiskie efekti, eksperimentāli farmakoloģiskie un toksikoloģiskie pētījumi, pretčūlas aktivitāte, antioksidanta īpašības.

Saīsinājumi: AE – auna eritrocīti; AVŠ – antivielas šūnas; HA – hemaglutinācijas titrs; TRPS – transplantāta reakcija pret saimnieku; KTH – kavēta tipa hiperjutības; CNS – centrālā nervu sistēma.

Ievads

Jaunu augu izcelsmes zāļu meklēšanas aktualitāte mūsdienās nerada šaubas. Interese par fitoterapiju pēdējā laikā ir pieaugusi daudzās pasaules valstīs. To plaši izmanto mūsdienu medicīnā Vācijā, Francijā, Polijā, Bulgārijā, Ķīnā, Indijā un citās valstīs.

Svarīga ārstniecības augu zāļu līdzekļu īpatnība ir tāda, ka tie satur noteiktu daudzumu bioloģiski aktīvu vielu, kam piemīt dažādas pakāpes ārstnieciskās īpašības. Ir labi zināms, ka augos biosintēzes rezultātā veidojas organiskās vielas, kuras var iedalīt primāros un sekundāros biosintēzes produktos. Pie primārajiem produktiem pieder olbaltumvielas, ogļhidrāti, lipīdi, fermenti un vitamīni. Pie sekundārajiem biosintēzes produktiem pieder produkti ar dažādu ķīmisku struktūru, kuriem piemīt specifiska iedarbība: terpēni un terpenoīdi, fenola savienojumi, hlorofili, organiskās skābes, flavonoīdi, mikro- un makroelementi.

Mūžzaļu skujaugu ekstrakts ir bioloģiski aktīvo vielu spirta izvilkums no priežu skuju tumši zaļā krāsā ar raksturīgu smaržu. Mūsdienās eksistē objektīvi priekšnosacījumi mūžzaļu skujaugu ekstraktu saturošu preparātu izstrādei un klīniskajam lietojumam. Mūžzaļajos skuju augos to dzīves cikla laikā tiek uzkrāts bagātīgs bioloģiski aktīvu savienojumu klāsts, kas pagaidām cilvēka veselības uzturēšanai un atjaunošanai tiek izmantots tikai nelielos daudzumos.

Mūsdienu tehnoloģiskais nodrošinājums otrreizējo mežu resursu pārstrādē ļauj izdalīt principiāli jaunu ekstraktvielu kompleksu un atsevišķu vielu grupu, tā saucamos meža bioķīmijas produktus [1, 2].

Starp kokiem, kuri satur ārstnieciskās vielas, pirmo vietu ieņem parastā priele – *Pinus sylvestris*, kuras visas sastāvdaļas satur kādu vielu ar ārstnieciskām īpašībām.

Pumpuri un priežu skujuas no seniem laikiem tiek plaši izmantotas tautas medicīnā [3–6]. Priežu pumpuri satur ēterisko eļļu (līdz 0,36%), galvenokārt α -, β -pinēnu, limonēnu, borneolu, kamfēnu, gļotvielas, flavonoīdus, karotinoīdus, mikroelementus – magniju, varu, alumīniju u. c. Priežu skujuas satur askorbīnskābi (0,1–0,3%), karotīnu, miecvielas (5%), niecīgu daudzumu alkaloīdu, kā arī ēterisko eļļu (0,13–1,3%), kuras sastāvā ietilpst β -pinēns, limonēns, borneols, bornilacetāts, kadinēns un citi [7]. Priežu skuju biezā ekstrakta sastāvs ir izklāstīts I. S. Pavluckas ar līdzautoriem darbā [1], kurā tika konstatēts, ka priežu skuju biezais ekstrakts satur brīvās skābes un neitrālās vielas. Brīvo skābju daļa galvenokārt sastāv no okso- un oksiskābēm. Neitrālās vielas iekļauj ogļūdeņražus – alkānus un terpēnus. Pārstrādes produkti ir kompleksi, daudzkomponentu preparāti. To ķīmiskais sastāvs ir zināms [1, 8]. Priežu skuju biezā ekstrakta (SBE), fitolīdzekļa Fitesten[®] sastāvā ir bioloģiski aktīvie karotinoīdi, hlorofils, E vitamīns, fitosterīni, terpēni un citas vielas. Priežu skuju biezā ekstrakta analogs – hlorofila-karotīna pasta – pieder līdzekļu grupai, kas ietekmē audu vielmaiņas procesus [8].

Fitesten[®] – dabisks fitolīdzeklis uz priežu skuju ekstrakta bāzes – ir ļoti spēcīgs aizsardzības faktoru aktivators cilvēka organismā [9].

Fitolīdzeklis Fitesten[®] ir izstrādāts un kliniski pārbaudīts Latvijā sadarbībā ar Latvijas gastroenterologiem un Rīgas Stradiņa universitāti [10, 11].

Darba mērķis

Eksperimentālos pētījumos izzināt fitolīdzekļa Fitesten[®] bioloģisko aktivitāti, kā arī tā iespējamo kaitīgo ietekmi uz dzīvnieku organismu.

Materiāls un metodes

In vivo eksperimenti tika veikti ar dažādiem dzīvniekiem: baltām bezšķirnes žurkām un *Vistar* līnijas žurkām (408 dzīvnieki), baltām bezšķirnes pelēm un C57B1/6 un F1(CBAXC57B1) līnijas pelēm (726 dzīvnieki), jūras cūciņām (16 dzīvnieki) un suņiem (16 dzīvnieki). Eksperimentālie pētījumi tika veikti saskaņā ar esošajām metodiskajām prasībām.

Eksperimenti tika veikti ar dažāda veida dzīvniekiem: bezšķirnes baltām žurkām un *Vistar* un *Vistar-Kioto* līnijas žurkām, bezšķirnes baltām pelēm un C57/B1/6 un F1 (CBAXC57B1) līnijas pelēm, jūras cūciņām, suņiem). Eksperimentālie pētījumi tika veikti, izmantojot vispārpieņemtās metodes un saskaņā ar esošajām metodiskajām prasībām.

Lai sasniegtu iecerēto mērķi, tika izmantoti 2 ulceroģenēzes modeļi: “indometacīna” un “acetāta” kuņģa čūla. Indometacīna čūlu izveidoja, ievadot kuņģī indometacīnu vienreizēji vai atkārtoti 20,0 mg/kg devā. Acetāta kuņģa čūlu reproducēja, ievadot kuņģa subserozā slānī 0,05 ml 10% etiķskābes šķīduma pēc ķirurģiskas iejaukšanās [12]. Acetāta čūlai ir ieapaļa forma, un tā saglabājas līdz 30 diennaktīm.

Lai salīdzinātu reparatīvo efektu, tika izmantota smiltsērķšķu eļļa (*Ol. Hippophaeae*), bet kā kuņģa gļotādas barjeras nostiprinošs līdzeklis – alantoīns (*Allantoinum*). Tika aprēķināts vidējais ulcerācijas skaits uz vienu dzīvnieku grupā un procentuāli – dzīvnieku skaits ar čūlām. Pēc tā tika noteikts indekss (Paulsa indekss – IP) [13] pēc formulas:

$$IP = \frac{\text{ulcerācijas pakāpe} \times \text{dzīvnieki ar čūlām, \%}}{100}$$

Pēc tam tika noteikta pētāmo vielu pretčūlu aktivitāte (PA) kā kontroles grupas ulcerācijas indeksa attiecība pret ulcerācijas indeksu attiecīgajā eksperimentālajā grupā.

Pēc vispārpieņemtām metodēm 4 dzīvniekiem no katras grupas [14] pagatavoja kuņģa histoloģiskos preparātus, kurus fiksēja 10% formalīna buferšķīdumā.

Pētījumu rezultātu statistisko apstrādi veica pēc eksperimentos vispārpieņemtajām metodēm, rēķinot rādītāju vidējo vērtību un vidējo aritmētisko kļūdu.

Iegūto rezultātu pareizību kontrolēja ar Stjudenta T kritērija palīdzību [15].

Fitolīdzekļa Fitesten® antioksidanta iedarbība [16] izpētīta *in vitro*, izmantojot pacientu žulti pēc divpadsmitpirkstu zarnas intubācijas. Eksperimentā noteica: žults oksidācijas spējas pēc metilēnzilā, lipīdu peroksidācijas produktu reakcijas ar 2-tiobarbitūrskābi un brīvo radikāļu komponentus fitoproduktā Fitesten®.

Fitolīdzekļa Fitesten® imūnmodulējošās īpašības novērtēja šādās reakcijās:

- 1) vietējā hemolīze pēc *Cunningham*;
- 2) hemaglutinācija pēc E. Zigļa [17];
- 3) kavēta tipa hiperjutības (KTH) pēc Kitamura;
- 4) transplantāta reakcija pret saimnieku (TRPS) pēc *Claman*;
- 5) fagocitoze ar peles F₁(CBAXC57Bl) peritoneālo makrofāgu auna eritrocītus (AE);
- 6) tušas klīrenss pēc *Biozzi*.

Statistiskā datu apstrāde ir veikta uz SM-4 ar pieliekamo programmu pakešu palīdzību. Lai noteiktu atšķirību pareizību, tika izmantoti Stjudenta kritēriji. Lai apstrādātu rezultātus, AVŠ un HT titrus operējām ar logaritmu rādītājiem.

Metode Fitesten® baktericīdo īpašību noteikšanai *in vitro* [18] balstās uz izmeklējamo vielu difūzijas agarā, salīdzinot test-mikroorganismu augšanas procesa kavēšanu ar pētāmo vielu noteiktās koncentrācijās un augšanas procesa kavēšanu ar standarta antibakteriālo preparātu zināmās koncentrācijās [19].

Pētījumi par fitolīdzekļa Fitesten® ietekmi uz **arteriālo asinsspiedienu** (AS) tika veikti ar *Vistar* līnijas žurku tēviņiem ar normālu AS-NTŽ līmeni un ar žurkām ar iedzimtu (spontānu) arteriālo hipertensiju. AS mērīšana tika veikta fotometriski astes artērijā ar AS mērīšanas sistēmas IITS (ASV) palīdzību. Pētīt fitolīdzekļa Fitesten® ietekmi uz centrālās hemodinamikas rādītāju normotensīvām žurkām, izmantoja plaši lietotu modifikācijas metodi impedanskardiogrāfijas klīnikā, lai strādātu ar maziem laboratorijas dzīvniekiem. Izmantoja tetrapolāro reopletizmogrāfu RPG-2-02, kurš bija modificēts, lai palielinātu mērīšanas diapazonu. Tika izmantota ierakstīšanas ierīce ELKAR-6. Darbam ar žurkām tika izstrādāti oriģināli adatu elektrodi ar stingri fiksētu attālumu starp tiem. Elektrodu pārus dūra normotensīvām žurkām (NTŽ) lāpstiņas priekšējā kreisajā apvidū un labajā gurnā, turklāt attālums katrā eksperimentā bija nemainīgs.

Fitolīdzekļa Fitesten® ietekmes uz **centrālo nervu sistēmu** pētījums tika veikts ar līdzekļiem, kas nomāc CNS (heksenāls, medināls, hloralhidrāts), kā arī ar CNS stimulatoriem (korazols un bemegrīds). Tika izpētīta arī fitolīdzekļa Fitesten® ietekme uz 2 veidu hipoksijām – hemisko un hipoksisko.

Fitolīdzekļa Fitesten® toksicitāti pētīja **akūtā un hroniskā eksperimentā**. Akūtās toksicitātes pētījums eksperimentālos apstākļos ar dzīvniekiem ļauj noteikt simptomu raksturu un izteiktību saindēšanās ar preparātu pie vienreizējas ievadīšanas maksimālā devā. Kvantitatīva akūtās toksicitātes rādītāju novērtēšana atšķiras ar diezgan lielu precizitāti un dod iespēju noteikt pētāmā preparāta vietu toksisko ķīmisko vielu klasifikācijā [20]. Akūto toksicitāti noteica eksperimentā ar baltajām pelēm, ievadot fitolīdzekli Fitesten® kuņģī un intraperitoneāli. Hronisko toksicitāti noteica eksperimentā ar baltajām žurkām un suņiem, ievadot fitolīdzekli Fitesten® dzīvnieku kuņģī. Hroniskās toksicitātes noteikšanai veica fitolīdzekļa Fitesten® kumulatīvo īpašību izpēti.

Fitolīdzekļa Fitesten® **kairinošo darbību** novērtēja, ar patomorfoloģiskām metodēm izmeklējot kuņģa un zarnu trakta gļotādas stāvokli pēc akūta eksperimenta beigām ar baltajām žurkām un pēc kumulācijas izpētes.

Saskaņā ar metodiskajām rekomendācijām [21] tika veikta fitolīdzekļa Fitesten® **sensibilizējošās aktivitātes** izpēte. Pie tam primāro alerģizāciju ar bioloģiskās izcelsmes līdzekli veic ar vienu intradermālo sensibilizāciju.

Šim mērķim jūras cūciņas ausī ādas augšējā slāni ar tuberkulīna šļirci ievadīja vienreizēju devu – 0,02 ml suspensijas, kas saturēja 100 mg/kg un 200 mg/kg fitolīdzekļa Fitesten®. Kontroles dzīvniekiem ievadīja 0,02 ml šķīdinātāja – olīveļļu [22].

Sensibilizācijas atklāšanu veica pēc 12 dienām, ievadot koncentrētu devu, kura 5 reizes pārsniedza sensibilizējošo devu. Pēc 24 stundām visiem dzīvniekiem tika ņemtas asinis, lai veiktu laboratorisko imunoloģisko testu – leikocītu aglomerācijas specifisko reakciju (LASR).

Fitolīdzekļa Fitesten® embriotoksicitātes un teratogenitātes izpēte veikta saskaņā ar vadlīnijām un metodiskajiem norādījumiem [23, 24].

Rezultāti

Fitolīdzekļa Fitesten® antiulcerogēnā darbība: profilaktiskā darbība akūta indometacīna ulceroģenēzes modelī [19]. Kuņģa makro- un mikroskopiskās apskates rezultātā tika konstatētas destruktīvas izmaiņas žurku kuņģī, kuru rezultāti ir attēloti 1. tabulā.

Par aktīviem uzskata līdzekļus, kuru PA indekss ir 1,5–2,0 [20]. Fitolīdzekļa Fitesten® augsto PA indeksu var izskaidrot ar kuņģa čūlas neesamību šajā eksperimentālajā grupā. Izpētītās mikroskopiskās izmaiņas kuņģī ir parādītas 2. un 3. tabulā.

Fitolīdzekļa Fitesten® iedarbība uz hronisko indometacīna ulceroģenēzes modeli [19]. Lai pierādītu Fitesten® reparatīvo efektu, salīdzināšanai tika izmantota smiltsērķšķu eļļa (*Ol. Hippophaeae*).

Fitolīdzekļa Fitesten® terapeitiskais efekts šajā modelī samazināja destruktijas daudzumu ārstēšanās 5. dienā līdz $2,5 \pm 0,4$, izmantojot devu 40 mg/kg, un līdz $2,8 \pm 0,3$ ar devu 20 mg/kg. Pēc tam destruktijas daudzums samazinājās visās eksperimentālās grupās (sk. 4. tab.). Starpība ar kontroli ir nozīmīga ($p = 0,001$).

1. tabula. Pētāmo pretčūlas vielu aktivitāte žurku kuņģī

The activity of anti-ulcer substances

Pētāmā viela	Patoloģiskās izmaiņas kuņģa gļotādā, balles	Dzīvnieku skaits ar erozijām, %	Paulsa indekss (IP)	Pretčūlas aktivitāte (PA)
Indometacīns	14,0	100,0	14,0	0
Smiltsērķšķu eļļa	6,0	100,0	6,0	2,3
Alantoīns	4,0	70,0	2,8	7,0
Fitesten®	4,0	50,0	2,0	7,0

2. tabula. Morfoloģisko izmaiņu biežums kuņģa gļotādā, ievadot pētāmo vielu profilakses nolūkos

Frequency of morphological changes in gastric mucosa when the investigated substance is administered with a prophylactic purpose

Pētāmā viela	Kopējās kuņģa gļotādas izmaiņas*					
	Tūska	Epitēlija distrofiskās izmaiņas	Gļotādas iekaisums	Submukozā slāņa iekaisums	Pilnasinība	Gastrīts
Indometacīns	++ / 2 +++ / 2	++ / 1 +++ / 3	+++ / 4	++ / 2 +++ / 2	+ / 3 +++ / 1	+++ / 4
Alantoīns + indometacīns	++ / 1 +++ / 3	+ / 1 +++ / 3	++ / 1 +++ / 3	++ / 2 +++ / 2	+ / 2 ++ / 2	++ / 3 +++ / 1
Smiltsērķšķu eļļa + indometacīns	++ / 3 +++ / 1	+ / 2 ++ / 2	+ / 2 +++ / 2	++ / 2 +++ / 2	+ / 1 0 / 3	++ / 2 +++ / 2
Fitesten® + indometacīns	+ / 1 ++ / 3	+ / 3 ++ / 1	0 / 1 + / 1 ++ / 2	0 / 1 + / 2 ++ / 1	0 / 3 + / 1	+ / 3 0 / 1

* Skaitītājā – patoloģijas pakāpe: + – vāja, ++ – vidēja, +++ – izteikta; saucējā – dzīvnieku skaits ar šo patoloģiju.

3. tabula. Morfoloģisko izmaiņu biežums kuņģa gļotādā, ievadot pētāmo vielu profilakses nolūkos

Frequency of morphological changes in gastric mucosa when the investigated substance is administered with a prophylactic purpose

Pētāmā viela	Akūtā čūla*			Piezīmes
	Muskuļu slāņu iekaisums	Serozā slāņa iekaisums	Asiņojoša čūla	
Indometacīns	0 / 3 +++ / 1	0 / 3 + / 1	0 / 3 + / 1	Vienā gadījumā – čūla ar hemorāģisku iekaisumu
Alantoīns + indometacīns	+++ / 1 0 / 3	0 / 4	0 / 4	Vienā gadījumā – iekaisums un čūla
Smiltsērķšķu eļļa + indometacīns	++ / 1 0 / 3	0 / 4	+ / 1 0 / 3	Iekaisums ar asiņojošu čūlu
Fitesten® + indometacīns	0 / 4	0 / 4	0 / 4	Nav čūlu

* Skaitītājā – patoloģijas pakāpe: + – vāja, ++ – vidēja, +++ – izteikta; saucējā – dzīvnieku skaits ar šo patoloģiju.

Materiāla morfoloģiskais novērtējums parādīja, ka destruktīvās izmaiņas raksturo ulcerācijas un asinsizplūdumu veidošanās, kuri atradās uz kroku augšdaļām svītru formā 2–3 mm garumā un lokalizējās augšējā kuņģa daļā.

Vairumā gadījumu ir konstatētas tipiskas destrūkcijas parādības: dziedzeru caurules, izbīdīti eritrocītu sakopojumi, leikocītu infiltrācija muskuļu slāņos. Desmitajā dienā samazinājās pietūkums un gļotādas hiperēmija, pazuda deskvamācijas gastrīta parādība. Dzīvniekiem, kuri saņēma Fitesten®, ir raksturīgas mazas erozijas ½ gļotādas biežumā, muskuļu slāņa tūska, limfātiskie infiltrāti. Līdz eksperimenta beigām nosauktās izmaiņas pazuda, samazinājās tūska, gļotādas hiperēmija.

Fitolīdzekļa Fitesten® antiulcerogēnā iedarbība hroniskas acetāta kuņģa čūlas gadījumā [19].

Ikdienas dzīvnieku novērošana parādīja, ka dzīvnieki labprāt ēda barību, spalva bija gluda, spīdīga, acis tīras. Starp dzīvniekiem, kuri saņēma zāles, nav novērota tendence svāra samazinājumam (sk. 5. tab.).

Acetāta čūlas lauka izmaiņas. Kuņģa bojājuma ar etiķskābi rezultātā veidojas ovālveida čūla, un uz eksperimenta beigām tās platība ir 11–21 mm². Līdz 21. dienai bez ārstēšanas čūla nesadzīst.

4. tabula. Pētāmo vielu reparatīvās ietekmes novērtējums indometacīna hroniskās ievadīšanas laikā

Assessment of the reparative effect of the investigated substances during chronic administration of indomethacin

Novērošanas periods	Dzīvnieku grupa, kuriem lietoja:	Bojājumu skaits (n* = 8)
5. diena	Placebo – kontrole	8,2 ± 0,9
	Fitesten® 20 mg/kg	2,8 ± 0,3
	Fitesten® 40 mg/kg	2,5 ± 0,4
	Smiltsērķšķu eļļu	2,0 ± 0,2
10. diena	Placebo – kontrole	7,4 ± 1,1
	Fitesten® 20 mg/kg	2,4 ± 0,3
	Fitesten® 40 mg/kg	2,2 ± 0,3
	Smiltsērķšķu eļļu	1,5 ± 0,3
21. diena	Placebo – kontrole	6,9 ± 0,7
	Fitesten® 20 mg/kg	1,2 ± 0,2
	Fitesten® 40 mg/kg	1,1 ± 0,1
	Smiltsērķšķu eļļu	0,6 ± 0,1

* n – dzīvnieku skaits grupā.

5. tabula. Balto žurku svara izmaiņas eksperimenta laikā
Changes in white rat weight during the experiment

Līdzeklis	Deva, mg/kg	Dzīvnieku svars, g	
		Pirms eksperimenta	Eksperimenta beigās
Kontrole	–	150,0 ± 0	270,0 ± 27,2
Smiltsērķšķu eļļa	1 mg/kg	210,6 ± 6,0	250,0 ± 12,2
Fitesten®	20 mg/kg	170,5 ± 10,0	230,5 ± 269,3
Fitesten®	40 mg/kg	190,1 ± 6,0	260,7 ± 13,5

Uz dzīvnieku eitanāzijas laiku (21. dienā) dzīšanas procesa pakāpe un to veidi variēja pat vienas grupas dzīvniekiem. Acīmredzami tas ir saistīts ar individuālo reaktīvo audu īpatnībām, kā arī ar bojājuma dziļumu. Tomēr grupu un starpgrupu morfoloģiskā analīze ļāva izvērtēt tipveida procesa īpatnības un to tendenci katrā grupā. Līdz 21. dienai tiek atzīmētas rētainas čūlas tikai 10% dzīvnieku, kuriem tika dots fitolīdzeklis Fitesten® 40 mg/kg, un 13% tiem, kas saņēma smiltsērķšķu eļļu.

Izmeklējumu rezultāti, kas raksturo pētāmo līdzekļu terapeitiskās iedarbības efektivitāti, ir parādīti 6. tabulā un 1. attēlā.

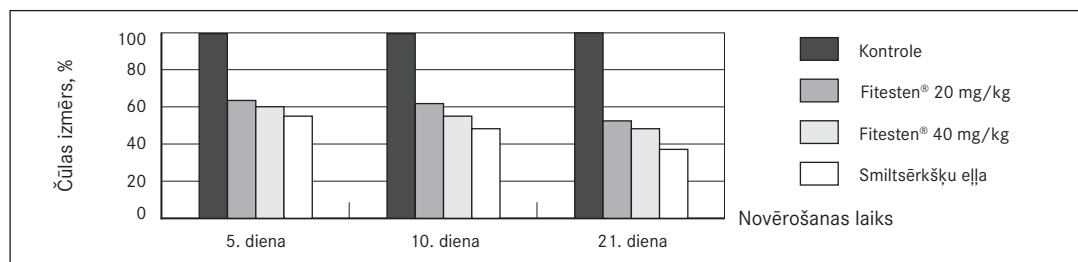
6. tabula. Fitolīdzekļa Fitesten® reparatīvās iedarbības novērtēšana acetāta čūlas modeli
Assessment of the reparative effect of phyto-preparation Fitesten® in the acetate ulcer model

Novērošanas periods	Dzīvnieku grupa, kuriem lietoja:	Bojājumu lauks, mm ² (n* = 9)
5. diena	Placebo – kontrole	64,5 ± 5,1
	Fitesten® 20 mg/kg	43,1 ± 4,3
	Fitesten® 40 mg/kg	39,2 ± 3,4
	Smiltsērķšķu eļļu	35,3 ± 4,2
10. diena	Placebo – kontrole	52,8 ± 6,1
	Fitesten® 20 mg/kg	32,4 ± 5,8
	Fitesten® 40 mg/kg	29,0 ± 4,6
	Smiltsērķšķu eļļu	25,4 ± 3,2
21. diena	Placebo – kontrole	28,1 ± 5,2
	Fitesten® 20 mg/kg	15,1 ± 1,7
	Fitesten® 40 mg/kg	13,3 ± 2,1
	Smiltsērķšķu eļļu	10,4 ± 0,9

* n – dzīvnieku skaits grupā.

1. attēls. Acetāta čūlas izmaiņas pēc pētītā preparāta lietošanas. Par 100% pieņemts čūlas izmērs pēc etiķskābes iedarbības

Changes in acetate ulcers after the use of the preparation. 100% is ulcer size after exposure to acetic acid



No 6. tabulas un 1. attēla datiem izriet, ka fitolīdzeklis Fitesten® 20,0 mg/kg un 40,0 mg/kg devās, kā arī smiltsērķšķu eļļa paātrina kuņģa čūlas sadzīšanas procesu. Pie tam ir redzams, ka fitolīdzekļa Fitesten® aktivitāte nedaudz atpaliek no smiltsērķšķu eļļas aktivitātes, taču statistiskās atšķirības starp eksperimentālajām grupām nav konstatētas. Visām eksperimentālajām grupām ir konstatēta statistiski nozīmīga starpība ar kontroli, $p = 0,001$.

Lai izvērtētu Fitesten® **antioksidatīvo aktivitāti**, tika pētīta tā spēja ietekmēt žults oksidēšanu. Šī izmeklējumā dati ir parādīti 7. tabulā, kas pārliciecināti pierāda, ka fitolīdzeklim Fitesten® piemīt antioksidanta darbība jau pie mazas devas (0,1 ml), ar efekta palielinājumu preparāta devu paaugstinot. Svarīgi atzīmēt, ka Fitesten® inhibējošā iedarbība neatstās uzreiz pēc ievadīšanas, bet inkubācijas procesa laikā un kļūst īpaši manāma pēc 2-3 stundām pēc inkubācijas sākuma, kas norāda uz Fitesten® komponentu iesaistīšanos oksidēšanās procesā. Kas attiecas uz ilgstošo inkubācijas periodu (< 3 stundas), paraugos hromogēna lielums izrādās zemāks par neinkubēto paraugu, t. i., rodas ievērojama hromogēna atgūšanas daļa leikoformā. Šāda darbība ir raksturīga spēcīgiem antioksidantiem, piemēram, unitiolam.

Fitolīdzekļa Fitesten® brīvo radikāļu komponentu noteikšana ar EPR-spektroskopijas palīdzību parādīja, ka organisko paramagnētisko centru pazīmes Fitesten® neeksistē, t. i., tajā nav brīvo radikāļu komponentu.

Fitolīdzekļa Fitesten® iedarbības uz imūno sistēmu pētījuma rezultāti. Pētījumi par Fitesten® iedarbību uz humorālās imunitātes veidošanos parādīja, ka vienreizēja fitolīdzekļa Fitesten® ievadīšana neietekmē pulu formēšanu AVŠ liesā, kas vāji atbild par AE (aunu eritrocītiem) C57B1/6 līnijas pelēm un F₁ (CBAXC57B1) līnijas pelēm; stimulējošu efektu izsauca tikai deva 400,0 mg/kg pie AE imunizācijas suboptimālās devās.

Pēc piekārtējas fitolīdzekļa Fitesten® ievadīšanas 20,0, 200,0 un 400,0 mg/kg devā atzīmēts stimulējošais efekts (sk. 2. att.).

Maksimālā stimulējošā aktivitāte pie suboptimālās imunizācijas pelēm tika konstatēta, ievadot 200,0 mg/kg devu (stimulācija 2,43 un 3,36 reizes attiecīgi pelēm C57B1/6 un F₁) Mazāk izteikts fitolīdzekļa Fitesten® stimulējošais efekts ir atzīmēts pie dzīvnieku imunizācijas ar optimālo AE devu.

Fitolīdzeklis Fitesten® neuzrādīja ietekmi uz transplantāta reakciju uz saimnieku attīstību. Fitolīdzekļa Fitesten® ietekmes uz fagocitozi pētījuma rezultāti parādīja, ka piekārtēja fitolīdzekļa Fitesten® ievadīšana palielina fagocītu skaitu peritoneālā eksudātā par 15, 16 un 30% atkarībā no pētītām devām - 20,0, 200,0 un 400,0 mg/kg.

Fitolīdzekļa Fitesten® ietekmes uz fagocitozi *in vivo* vāji stimulējošs efekts ir konstatēts devai 20 mg/kg pēc vienreizējas ievadīšanas (sk. 8. tab.).

8. tabulā ir norādītas tikai ticamas atšķirības salīdzinājumā ar kontroli.

Fitolīdzekļa Fitesten® baktericīdās iedarbības izpētes rezultāti. Kā rāda 9. tabulas dati, fitolīdzeklis Fitesten® uzrāda baktericīdo iedarbību *in vitro* pret grampozitīvo floru *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* un dažām gramnegatīvām baktērijām (*Pseudomonas aeruginosa*) un nerada nekādu iedarbību uz sēnišu veidiem *Candida albicans*.

Staph. aureus 209R testkultūras augšanas kavēšanas zona ar penicilīna kālija sāli koncentrācijā 1 DV/ml bija 19,0 mm. *Bac. subtilis ATCC* testkultūras augšanas kavēšanas zona ar bleomicetīnu - 18 mm. *Candida albicans* testkultūras augšanas kavēšanas zona ar nistatīnu koncentrācijā 40 DV/ml - 14 mm.

Pētāmā preparāta kavējošā ietekme uz *Escherichia coli* testkultūras augšanu nebija novērota, bet standartpreparāts bleomicetīns koncentrācijā 805 DV/ml radīja 18 mm kavēšanas zonu.

Fitolīdzekļa Fitesten® ietekme uz sirds asinsvadu sistēmu - uz arteriālo asinsspiedienu. Eksperimentos tika izmantoti fitolīdzekļa Fitesten® ūdens un eļļas šķīdumi. Eksperimenti ar normotensīvām žurkām (NTŽ) parādīja, ka 50 mg/kg Fitesten® deva neietekmēja normālo SAS un DAS līmeni. Palielinot fitolīdzekļa Fitesten® devu 4 reizes - līdz 200 mg/kg - preparāta ietekme uz AS līmeni nepalielinājās.

Pie desmitkārtīga, salīdzinājumā ar sākotnējo, fitolīdzekļa Fitesten® devas palielinājuma līdz 500,0 mg/kg pēc 30 min vairākumam dzīvnieku tika novērota neliela DAS pazemināšanās - par $13,78 \pm 11,06\%$, 17% dzīvnieku tika novērota DAS paaugstināšanās - par 6 mm Hg, kā arī 2. eksperimenta stundā novērota mazsvarīga SAD pazemināšanās. Pārējās noteikšanas reizēs asinsspiediena līmenis neatšķīrās no sākotnējā.

Žurkām ar spontānu hipertensiju fitolīdzekļa Fitesten® lietošana uzrādīja neviennozīmīgu efektu. Vienai dzīvnieku daļai AS paaugstinājās, bet otrai – pazeminājās. Tādējādi iegūtie rezultāti parādīja, ka priežu skuju biežā ekstrakta ūdens un eļļas maisījumi nerada īpašu ietekmi uz asinsspiediena līmeni kā žurkām ar normālu arteriālo asinsspiedienu, tā arī žurkām ar iedzimtu spontānu hipertensiju.

7. tabula. Fitolīdzekļa Fitesten® ietekme uz žults oksidatīvo spēju ($D_x - D_0$)

The influence of phyto-preparation Fitesten® on the oxidative capacity of bile ($D_x - D_0$)

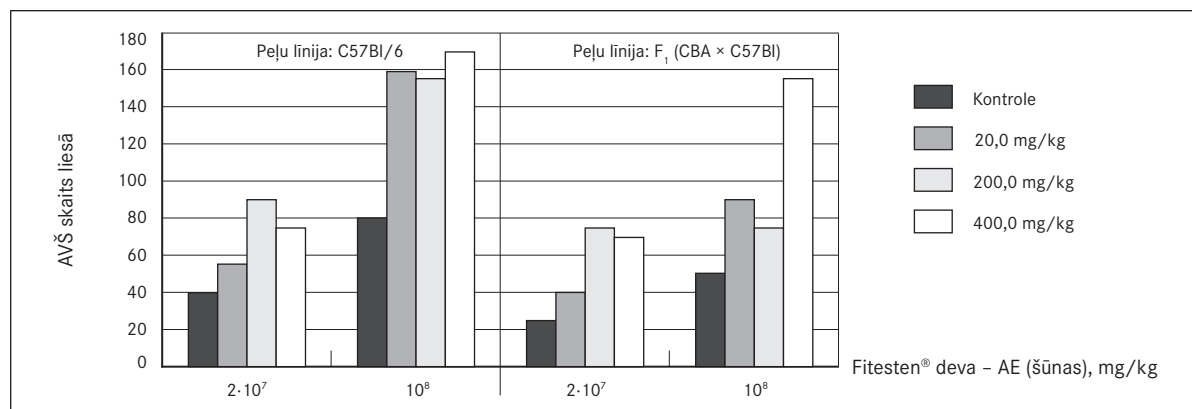
Fitesten® deva, ml	Inkubācijas laiks, stundas				
	1	2	3	4	5
0 ($n^* = 5$)	0,031** ± 0,003	0,065** ± 0,005	0,071** ± 0,004	0,092** ± 0,006	0,136** ± 0,012
0,1 ($n = 5$)	0,029** ± 0,002	0,051 ± 0,001	0,010** ± 0,001	0,007** ± 0,0005	0,008** ± 0,0005
0,3 ($n = 5$)	0,027** ± 0,001	0,013** ± 0,002	0,002** ± 0,0003	0,010** ± 0,0004	0,006** ± 0,0002

* n – rādītāju skaits.

** $p > 0,05$.

2. attēls. Fitolīdzekļa Fitesten® ietekme uz pūla antivielu šūnu (AVŠ) veidošanos peles liesā

The influence of phyto-preparation Fitesten® on the formation of pool antibody cells (AVŠ) in mouse spleen



8. tabula. Fitolīdzekļa Fitesten® ietekme uz fagocitozes aktivitāti *in vivo* F1 (CBAXC57Bl) pelēm

The influence of phyto-preparation Fitesten® on phagocytic activity *in vivo* in F1 (CBAXC57Bl) mice

Preparāta ievadišanas reižu skaits	Preparāta deva, mg/kg	(M ± m)	Relatīva aktivitāte
Viena	Kontrolē	4,43 ± 0,26	
	20,0	5,20 ± 0,15	1,17*
	200,0	4,39 ± 0,21	0,99
	400,0	4,69 ± 0,19	1,06
Piecas	Kontrolē	4,03 ± 0,08	
	20,0	4,38 ± 0,21	1,09
	200,0	4,53 ± 0,25	1,12
	400,0	4,12 ± 0,25	1,02

* $p < 0,05$.

9. tabula. Fitolidzekļa Fitesten® baktericīdās īpašības
Bactericidal properties of phyto-preparation Fitesten®

Pētāmais preparāts	<i>Bacillus subtilis</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Pseudomona aeruginosa</i>		<i>Candida albicans</i>	
	Koncentrācija 1 ml	Kavēšanas zona, mm	Koncentrācija 1 ml	Kavēšanas zona, mm	Koncentrācija 1 ml	Kavēšanas zona, mm	Koncentrācija 1 ml	Kavēšanas zona, mm
Fitesten®	100 mg	17,5	100 mg	14,0	100 mg	15,0	100 mg	–
	50 mg	16,0	50 mg	14,0	50 mg	14,0	50 mg	–
	20 mg	14,0	20 mg	15,0	20 mg	14,0	20 mg	–
K-penicilīna sāls	–	–	1 DV/ml	21,0	–	–	–	–
Bleomicetins	3 mkg	18,0	–	–	–	–	–	–
Nistatīns	–	–	–	–	–	–	40 DV/ml	–
Karbenicilīns	–	–	–	–	65 mkg/kg	15,0	–	–

Fitolidzekļa Fitesten® ūdens un eļļas maisījumi žurkām ar normālu AS neradīja būtisku ietekmi uz centrālo hemodinamiku: sirds darbību, sistolisko un diastolisko arteriālo asinsspiedienu, kopējo perifērisko pretestību, minūtes un sistolisko apjomu.

Fitolidzekļa Fitesten® ietekmes uz centrālo nervu sistēmu pētījumi parādīja, ka 500,0 mg/kg Fitesten® palielināja heksenāla narkozes ilgumu 2,5 reizes, bet 2000,0 mg/kg to samazināja. Pēdējā gadījumā atšķirība bija statistiski nenozīmīga (sk. 10. tab.).

Netika konstatēta fitolidzekļa Fitesten® 50,0 mg/kg un 500,0 mg/kg devas īpaša ietekme uz medināla un hloralhidrāta narkozes ilgumu.

Fitolidzekļa Fitesten® ietekme uz CNS stimulatoru darbību parādīja, ka 500,0 mg/kg un 2000,0 mg/kg devās tas pagarināja periodu, kad iestājās krampju lēkmju kloniskais komponents, ko izsauc bemeģrīds.

Tajā pašā laikā pētījumos ar korazolu fitolidzeklis Fitesten® 500,0 mg/kg un 2000,0 mg/kg devās neizraisīja statistiski nozīmīgu krampju lēkmju kloniskā komponenta iestāšanās latentā perioda palielinājumu (sk. 11. tab.).

Acīmredzot fitolidzekļa Fitesten® pretkrampju darbības cēlonis ir tā ietekme uz aknu fermentiem, kas ir atbildīgi par bemeģrīda vai korazola metabolismu. Eksperimentos netika konstatēta fitolidzekļa Fitesten® 500,0 mg/kg un 2000,0 mg/kg devās ietekme uz hipoksisko vai hemisko hipoksiju.

Fitolidzekļa Fitesten® toksikoloģiskie pētījumi. Toksikoloģiskos eksperimentos tika konstatēts, ka fitolidzeklis Fitesten® nav toksisks līdzeklis. Nosakot fitolidzekļa Fitesten® **akūto toksicitāti**, ievadot to kuņģī, LD₅₀ sastādīja 12,500 mg/kg, bet pie intraperitoneālas ievades – LD₅₀=1050,0 mg/kg ūdens emulsijai un LD₅₀=1400,0 mg/kg eļļas maisījumam.

10. tabula. Fitolidzekļa Fitesten® ietekme uz heksenāla narkozes ilgumu
The influence of phyto-preparation Fitesten® on the duration of hexenal narcosis

Viola	Deva, mg/kg	Vidējais narkozes ilgums (T ₅₀), min	Relatīva aktivitāte
Heksenāls	100	21,8 (18,0–25,6)	1,00
Fitesten® + heksenāls	500	56,1 (37,9–74,4)*	2,57
Fitesten® + heksenāls	2000	27,0 (11,1–42,9)	1,24

* Starpība ar kontroli ir statistiski ticama.

11. tabula. Fitolidzekļa Fitesten® ietekme uz krampju lēkmju kloniskās fāzes iestāšanos bemegrīda un korazola gadījumā

The influence of phyto-preparation Fitesten® on the clonic phase seizure in case of bemegrīde and corazole

Viela	Devā, mg/kg	Krampju sākuma vidējais ātrums (T_{50}), sek	Relatīva aktivitāte
Bemegrīds	20	59,5 (33,7–85,3)	1,00
Fitesten® + bemegrīds	500	146,5 (83,6–209,4)*	2,50
Fitesten® + bemegrīds	2000	177,4 (87,6–267,2)*	2,98
Korazols	100	48,3 (44,9–51,7)	1,00
Fitesten® + korazols	500	74,5 (36,3–112,7)	1,54
Fitesten® + korazols	2000	74,2 (36,3–112,1)	1,54

* Starpība ar kontroli ir statistiski ticama.

Veiktie **subhroniskie un hroniskie** eksperimenti, lai pētītu fitolidzekļa Fitesten® toksisko iedarbību 20,0 mg/kg, 200 mg/kg, 500 mg/kg un 1000,0 mg/kg devās ar žurkām un suņiem, neparādīja nekādas izmaiņas perifēriskajā asins ainā, asins un urīna bioķīmiskajos rādītājos un iekšējo orgānu morfoloģiskajos izmeklējumos. Netika konstatēta fitolidzekļa Fitesten® **vietēja kairinošā darbība** kuņģī un zarnu traktā un nav konstatēta **alergizējoša** darbība.

Fitesten® **mutagēno** īpašību veikto pētījumu rezultātā konstatēts, ka tam nepiemīt spējas inducēt gēnu mutācijas, dominantās letālās mutācijas peļu šūnās, tas neizraisa hromosomu mutāciju peļu kaulu smadzeņu šūnās un cilvēka perifērisko asiņu limfocītos, t. i., tas nav mutagēns un tādējādi arī potenciāli kancerogēns.

Datu, kas tika iegūti žurku reproduktīvās toksicitātes pētījumos, analīze parādīja, ka fitolidzeklis Fitesten®, kas tika ievadīts kritiskajā grūtniecības periodā (5. un 9. grūtniecības dienā) 600 mg/kg devā, kas 28 reizes pārsniedz ieteikto diennakts terapeitisko devu, nekaitē dzīvnieka augļa iekšējiem orgāniem un neietekmē tā iekšējo orgānu un skeleta kaulu audu formēšanos veiktā eksperimenta apstākļos.

Fizioloģiskie un bioķīmiskie rādītāji, kuri raksturo pirmās paaudzes līdz divu mēnešu vecumam pēcnācēju attīstību dzīvniekiem, kuriem lietoja fitolidzekli Fitesten®, nemainījās, un tie neatšķīrās no rādītājiem kontroles dzīvnieku grupās, kas apliecina fitolidzekļa Fitesten® embriotoksiskās un teratogēnās darbības neesamību.

Diskusija

Fitolidzeklis Fitesten® ir izstrādāts SIA “BF-esse” un tiek piedāvāts lietošanai mīksto želatīna kapsulu veidā. Fitesten® ir dabīgs preparāts uz priežu skuju biežā ekstrakta bāzes.

Pašlaik eksistē objektīvi priekšnoteikumi un nosacījumi, lai izstrādātu un lietotu klīniskos apstākļos koku zaļo skuju ekstraktus. Mūsdienu tehnoloģiskais process nodrošina otrreizējo meža resursu pārstrādi, ļaujot izdalīt principiāli jaunu ekstraktvielu kompleksu grupu un atsevišķas vielas, tā saucamos meža bioķīmijas produktus [1, 2].

Zaļeņa pārstrādes produkti ir kompleksi daudzkomponentu preparāti. To ķīmiskais sastāvs ir zināms [1, 8]. Fitesten® sastāvā, kurš pēc būtības ir priežu skuju biežais ekstrakts, ietilpst bioloģiski aktīvie karotinoīdi, hlorofili, E vitamīns, fitosterīni, terpeni un citas vielas. Priežu skuju ekstrakta analogs – hlorofila-karotīna pasta satur bioloģiski aktīvas vielas, kuras ietekmē vielmaiņas procesus [8]. Daudz tuvāki priežu skuju ekstraktam pēc bioloģiskās ietekmes raksturojuma ir karotīni un smilts-ērškņu eļļa.

Veiktajos pētījumos konstatēts, ka fitolidzekļa Fitesten® reparatīvā iedarbība ir saistīta ar kuņģa gļotādas epitelizācijas procesa paātrinājumu un proliferējoša epitēlija diferenciāciju, kas notiek jau sākumposmā gļotu dziedzeru defekta zonā. Tika arī parādīts, ka fitolidzeklim Fitesten® piemīt ne tikai

antiulcerogēna, bet arī pretmikrobu, antioksidanta un imūnmodulējoša darbība, kas ietekmē sarežģītos patoģenētisko procesu mehānismus augšējā gremošanas traktā un kas ir pretčūlu preparātu salīdzinoši reta īpašība vispārpieņemtajā terapijā.

Veiktie toksikoloģiskie pētījumi parādīja fitolīdzekļa Fitesten® nekaitīgumu un to, ka tas neietekmē reproduktīvo funkciju, kā arī pēcnācēju attīstību, kas ļauj šo produktu lietot arī grūtniecības laikā.

Secinājumi

1. Eksperimentāls pētījums par Fitesten® reparatoru iedarbību uz dažādiem pēc izcelsmes mehānisma erozīvi čūlainiem augšējā gremošanas trakta bojājumu modeļiem atklāja principiāli jaunas tā īpašības salīdzinājumā ar citām augu izcelsmes zālēm:
 - tam ir izteikts profilaktiskās aizsardzības mehānisms uz kuņģa un zarnu trakta gļotādu;
 - tas nivelē sarežģījumus, kas ir saistīti ar čūlainiem procesiem (iekaisuma samazinājums, saaugumu procesi u. c.).
2. Antioksidantās aktivitātes izpētes rezultātā atklāts, ka fitolīdzeklim Fitesten® piemīt izteikta antioksidanta aktivitāte.
3. Veiktie imunoloģiskie pētījumi parādīja, ka fitolīdzeklim Fitesten® piemīt vāji izteikta imūnmodulējošā aktivitāte.
4. Eksperimentos *in vitro* tika pierādīts, ka fitolīdzeklim Fitesten® piemīt baktericīda iedarbība kā uz grampozitīvām, tā arī uz gramnegatīvām baktērijām, bet tas neietekmē *Candida* sēnītes ģinti.
5. Fitolīdzeklis Fitesten® neietekmē galveno sirds asinsvadu sistēmu funkciju kā normotensīvām žurkām, tā arī žurkām ar spontānu hipertoniju.
6. Fitolīdzeklis Fitesten® var vāji nomākt centrālo nervu sistēmu, tam nepiemīt pretkrampju aktivitāte.
7. Fitolīdzeklim Fitesten® nepiemīt mutagēna un kancerogēna aktivitāte.
8. Fitolīdzeklis Fitesten® veiktā eksperimenta apstākļos neietekmē dzīvnieku reproduktīvo funkciju un pirmās paaudzes attīstību, kas dod iespēju lietot to grūtniecības laikā.



Characteristics of the Biological Effects of Phyto-preparation FITESTEN® (Dense Conifer Needle Extract)

Abstract

Aim of the study. Data were submitted on long-term experimental pharmacological and toxicological studies of phyto-remedy Fitesten® (dense conifer needle extract) in order to prove its biological activity and safety with the intention to use this preparation in medical practice.

Material and methods. Experiments were performed *in vivo* with different species of animals, as well as *in vitro*.

Results. Experiments found out that phyto-preparation Fitesten® shows anti-ulcer activity on gastric ulcer models and has immunomodulating properties. Fitesten® does not alter cardiovascular function; it does not show any mutagenic and carcinogenic activity and does not affect reproductive function. Fitesten® showed no toxic properties in acute and chronic experiments. It was shown *in vitro*, that Fitesten® has an antioxidant effect and shows bactericidal activity.

Keywords: dense conifer needle extract, biological effects, experimental pharmacological and toxicological studies, anti-ulcer activity, antioxidant properties.

Literatūra

1. Павлуцкая И. С., Рошин В. И., Соловьев В. А. Групповой состав хлорофилло-каротиновой пасты и провитаминового концентрата из хвойной древесной зелени // Химия древесины, 1984; 3: 109-112.
2. Павлуцкая И. С., Рошин В. И., Соловьев В. А. Состав эфиров хлорофилло-каротиновой пасты // Химия древесины, 1987; 3: 102-109.
3. Носаль М. А., Носаль И. М. Лекарственные растения и способы их применения. - Киев: Медицина, 1985. - С. 207-208.
4. Фитотерапия с основами клинической фармакологии. Справочник (ред. В. Г. Кукес). - М: Медицина, 1999. - С. 188.
5. Rubine H., Ozola S., Eņiņa V. Ārstniecības augu sagatavošana un lietošana. - Rīga, 1974. - 380 lpp.
6. Murray M. T. The healing power of herbs: the enlightened person's guide to the wonders of medical plants. - Prima Pub, 1995. - P. 410.
7. Кюсев П. А. Полный справочник лекарственных растений. - М: ЭКСМО, 2004.
8. Рубис А. В., Бартков Б. И., Титлинов Э. А., Краснилов В. Н. К механизму биологической активности хлорофилло-содержащих препаратов // Материалы по клинической и теоретической медицине. - Т. VIII. - Владивосток, 1973. - С. 25.
9. Рубис А. В. Применение препаратов хлорофилла в медицине // Материалы по клинической и теоретической медицине. - Т. VIII. - Владивосток, 1973. - С. 41.
10. Селезнев Ю. В., Кузнецов С. Ю., Рубенс Ю. П., Орликов Г. А., Покротниекс Ю. Я. Гастропротективное действие густого экстракта хвои *Pinus Sylvestris* L. и *Picea Abies* (L.) Karst // Растительные ресурсы. - Вып. 1. - Ленинград, 2001. - С. 63-69.
11. Rubens J., Seļežņevs J., Kleina R., Pokrotņieks J. Fitestēna kliniskā aprobācija // Latvijas ārsts, 1995; 4(sadaļa Farmakoterapija): 35-37.
12. Методические рекомендации по экспериментальному изучению новых противоязвенных препаратов, предлагаемых для клинических испытаний. - М., 1984. - С. 5.
13. Pauls F., Wick A. M., MacKey E. M., et al. An assay method for antiulcer substances // Gastroenterology, 1947; 8: 774-782.
14. Меркулов Г. А. Курс патологической техники. - М., 1969. - С. 178.
15. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Ленинград, 1963. - С. 16-32.
16. Rubens J., Seļežņevs J. Kokneses zaļās masas pārstrādes produktu antioksidāto īpašību izpēte // Latvijas ārsts, 1995; 8(sadaļa Farmakoterapija): 35-37.
17. Зигль Э. Реакция геагглютинаций. Иммунологические методы. - М: Мир, 1979. - С. 108-112.
18. Rubens J., Kuzņecovs S., Daugavietis M., Seļežņevs J. Fitestēna reparatīvo un baktericīdo īpašību izpēte. Teorija un prakse. - Rīga, 1995. - 41-44 lpp.
19. Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар / Государственная Фармакопея СССР. - Изд. XI. - Т. 2. - М., 1987, - С. 210-217.
20. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ. - М., 1985. - С. 19.
21. Постановка исследований по гигиеническому нормированию промышленных аллергенов в воздухе рабочей зоны / Метод. рек. - Рига, 1980. - С. 21.
22. Хаджай Я. И., Щербаков Н. К вопросу о методах изучения алергизирующего действия лекарственных форм // Фармакол. и токсикол, 1978; 3: 369-376.
23. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию. - М., 1986. - С. 26.
24. Динерман А. А. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития. - М: Медицина, 1980. - С. 183.

Autoru alfabētiskais rādītājs

A, Ā

Ābeltiņš, Andris 255
 Andrejeva, Svetlana 226
 Ansone, Santa 11
 Artjuha, Maiga 270

B

Bahs, Guntis 54
 Baķe, Mārīte Ārija 161
 Bērziņa, Sandra 249
 Birka, Inese 173
 Briģis, Ģirts 141, 197, 207

C

Care, Rūta 249

D

Deklava, Liāna 173
 Dombrovskis, Andis 72

E, Ē

Eglīte, Elena 123
 Eihvalde, Linda 5
 Eņiņa, Gertrūde 26
 Eņģelis, Arnis 96
 Ērglis, Andrejs 72
 Erta, Aiva 130

F

Franckeviča, Ivanda 236

G

Gardovska, Dace 5, 11, 20, 45
 Gintere, Sandra 64
 Grāve, Aļona 72
 Groma, Valērija 216, 226
 Grope, Ilze 5, 11, 20, 45
 Gude, Ināra 5

J

Jākobsone, Gundega 255
 Jēgere, Sanda 72
 Jubele, Kristīne 82

K

Kalēja, Anita 152
 Kalējs, Oskars 82
 Kalvelis, Andrejs 54
 Karnīte, Anda 197, 207
 Kasjko, Diāna 123
 Kleina, Regīna 216, 236
 Kovaļčuka, Lilija 64, 123
 Kovaldina, Ženija 26
 Krūmiņa, Angelika 37, 64, 130
 Krūmiņa, Gaida 182
 Kučika, Guntra 72
 Kuļezņova, Solvita 216
 Kumsārs, Indulis 72
 Kupčs, Kārlis 182

Ķ

Ķikule, Ilga 26

L

Latkovskis, Gustavs 72
 Lavruhina, Olga 45
 Lejnieks, Aivars 54, 82
 Logina, Ināra 64, 130
 Lucenko, Irina 37, 64

M

Martinsone, Žanna 161
 Medne, Aija 182
 Medne, Renāte 262
 Mekša, Līga 64
 Meldēris, Ivars 236
 Miglāne, Evija 182
 Mihejeva, Illa 136
 Millere, Inga 173

N

Narbute, Inga 72

P

Pavāre, Jana 5, 20, 45
 Pētersons, Aigars 96

R

Radziņa, Maija 182
 Rasnača, Kristīne 20
 Rasnačs, Oskars 20
 Roga, Silvija 190
 Roze, Rūdolfis 82
 Rozentāle, Baiba 37, 64
 Rozīte, Santa 141
 Rožāne, Sandra 108
 Rubens, Juris 270

S

Sabule, Areta 108
 Saženova, Natālija 270
 Skrīvele, Simona 249
 Sniedze, Dace 45
 Sočņevs, Artūrs 123
 Sondore, Dace 72
 Stakena, Ieva 26
 Stars, Inese 197
 Storoženko, Jeļena 37
 Strēle, Ieva 141
 Strēlnieks, Aldis 82
 Strode, Iveta 130
 Stukēna, Inga 54
 Stūre, Gunta 123
 Sviestiņa, Inese 20

Š

Šaļapina, Anna 262
 Šmite, Arta 182
 Šņucina, Elīna 152
 Šurna, Dace 96

T

Trušinskis, Kārlis 72

U

Upmace, Inga 197, 207

V

Vanadziņš, Ivars 161
 Vanags, Indulis 152
 Vasiļjeva, Ginta 37
 Vasiļjeva, Jekaterina 216, 226
 Vētra, Anita 136
 Vētra, Jānis 270
 Vīgestāne, Ruta 262
 Vikmane, Maija 82
 Viksna, Ludmila 37, 64, 123
 Vilkriste, Madara 207
 Vītola, Inga 197
 Vītola, Māra 82

Z

Zālīte, Māra 64
 Zveginceva, Ieva 161

