

Zinātniskie raksti 2013

2013. gada
medicīnas nozares
pētnieciskā darba publikācijas

**Internā medicīna
Ķirurģija
Medicīnas bāzes zinātnes
Stomatoloģija
Farmācija**

Rīga
RSU
2014

UDK 61(063)
Z66

Zinātniskie raksti: 2013. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas: Internā medicīna. Ķirurģija. Medicīnas bāzes zinātnes. Stomatoloģija. Farmācija / Rīgas Stradiņa universitāte. – Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2014. – 464 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

E. Miklašēvičs, Latvija

M. Murovska, Latvija

E. Leibur, Igaunija

A. Sinarska-Wolańska, Polija

A. Skaģers, Latvija

J. Vētra, Latvija

L. Viksna, Latvija

K. Zariņš, ASV

Redakcijas padome:

D. Bandere, Latvija

U. Berķis, Latvija

A. Brinkmane, 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

Izdevniecības un poligrāfijas daļas vadītājs: T. Nigulis

Vecākā redaktore: A. Lapsa

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

Tehniskā redaktore: I. Reitere

Datorgrafiķe: I. Stikāne

IPD Nr. 13-280

© Rīgas Stradiņa universitāte, 2014
Dzirčiema ielā 16, Rīgā, LV-1007

ISBN 978-9984-793-56-6
ISSN 1407-9453

Saturs

Internā medicīna

Temporomandibulāro locītavu artrīta diagnostika un lokālā terapija juvenila idiopātiska artrīta slimniekiem <i>V. Staņēviča, Z. Dāvidsone, R. Šantere, S. Dzelzīte, Z. Krišjāne, I. Urtāne, D. Strazdiņa</i>	7
Terapijas izvērtējums pacientiem ar augšējo gastrointestinālo asiņošanu Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās medicīnas centrā <i>P. Zaļizko, A. Ozoliņa, V. Ratobiļskis, N. Bērza, I. Vanags</i>	12
Bāzes simptomu parādīšanās laiks un biežums pa simptomu grupām pirmreizēji stacionētiem šizofrēnijas un unipolārās depresijas spektra slimniekiem <i>O. Krumholcs</i>	22
Retrospektīva cistiskās ehinokokozes gadījumu analīze Latvijas populācijā <i>S. Laivacuma, A. Ivanovs, L. Vīksna</i>	31
Trauksmes simptomu un muskuļu spēka testu rezultātu savstarpējā saistība pacientiem ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm <i>D. Šmite, G. Ancāne</i>	38
Akūtas atgrūšanas reakcijas pēc nieres transplantācijas <i>S. Svīkle, A. Pūce, I. Ziediņa</i>	43
Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes saistība ar sirds un asinsvadu slimību attīstības riska faktoriem <i>J. Zepa, I. Buliņa, V. Lavrentjevs, E. Sikora, S. Ābelīte, I. Astiča, L. Zepa, L. Ņikitina-Zaķe, D. Andersone, A. Lejnieks</i>	52
Autoantivielu prevalence multiplās sklerozes slimniekiem RAKUS klīnikā "Gaiļezers" <i>L. Vainšteine, I. Mihailova</i>	60
Depresijas līmenis pacientiem ar permanentu termiska apdeguma radītu kosmētisku defektu <i>Ļ. Renemane, R. Logins, B. Kupča</i>	66
Vai BNP līmenis serumā ir pietiekami jutīgs diagnostisks marķieris pacientiem ar kardiālu hidrotoraksu? <i>D. Žentiņa, R. Bočins, I. Stukēna, A. Krams, A. Lejnieks</i>	75
Bioloģiskās terapijas efektivitāte pacientiem ar poliartikulāru un sistēmas juvenilu idiopātisku artrītu <i>I. Kajuna, B. Cikovska, R. Šantere, V. Staņēviča</i>	82
Urīnskābe kā informatīvs metabolisko pārmaiņu rādītājs aptaukošanās gadījumā <i>I. Skuja, I. Stukēna, D. Vanaģele, A. Kalvelis, A. Lejnieks</i>	89
Fiziskās slodzes tolerances novērtēšana pēc veloergometrijas datiem <i>J. Daniļenko, A. Kalvelis, I. Kurcalte</i>	97

Reperfūzijas terapija akūta cerebrāla infarkta gadījumā – faktori, kas ietekmē ārstēšanas metodi un rezultātu <i>R. Valante, A. Gudreniece, O. Minibajeva, E. Miglāne, A. Millers, K. Kupčs, H. Kidikas</i>	104
Subjektīvu un objektīvu diagnostisko parametru korelācija sirds mazspējas slimniekiem 12 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas terapijas <i>M. Vikmane, O. Kalējs, O. Semjonova, A. Lejnieks, G. Kamzola, M. Zabunova</i>	116
Dzīvību apdraudošo kambaru aritmiju biežums, riska faktori un ietekme uz klīnisko iznākumu slimniekiem ar akūtu koronāro sindromu <i>A. Mača, O. Kalējs, E. Siliņa, A. Ūdre, M. Zeps, I. Zakke, I. Mintāle, A. Lejnieks, A. Ērglis</i>	128
Orālo antikoagulantu klīniskā pielietojuma problēmu analīze pacientiem ar priekškambaru mirgošanu <i>O. Kalējs, B. Luriņa, O. Lituņenko, A. Strēlnieks, M. Vikmane, G. Rancāne, I. Šime, S. Sakne, I. Mintāle, D. Behmane, G. Bahs, A. Lejnieks</i>	138
Ķirurģija	
Funkcionālais stāvoklis pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām vidējā periodā pēc pārciestas politraumas <i>R. Jakušonoka, A. Jumtiņš, Z. Pavāre, A. Smolovs, T. Anaņjeva</i>	160
Plazminogēna aktivatora inhibitora-1 koncentrācija asins plazmā grūtniecēm ar un bez liekā svara grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī un tā saistība ar sarežģījumiem dzemdību laikā <i>K. Elksne, Z. Pauniņa, A. Jurka, D. Rezeberga, P. Tretjakovs</i>	172
Maligna cerebrālā infarkta slimnieku <i>arteria cerebri media</i> apasīņošanas baseina pēcoperācijas iznākuma prognozēšanas modelis atkarībā no slimnieku vecuma <i>J. Šlēziņš, V. Keris, E. Valeinis, A. Millers, J. Stukēns, R. Mikijanskis, R. Putniņš, O. Minibajeva, K. Auslands</i>	179
Sekvenciālo un izolēto anastomožu tehnika miokarda revaskularizācijas operācijās un agrīnā pēcoperācijas perioda rezultāti <i>J. Volkolakovs, Z. Vīksne, R. Kolītis</i>	190
Perioperatīvi veikto eritrocītu masas transfūziju ietekme uz HHV-6 un HHV-7 infekcijas reaktivāciju pēc ilgstošām mikrovaskulārām operācijām <i>R. Dzalbs, A. Vilks, J. Krustiņš, V. Boka, M. Murovska, B. Mamaja</i>	198
Medicīnas bāzes zinātnes	
Interleikīna-10 limenis asins plazmā beta-herpesvīrusu koinfekcijas gadījumā pacientiem ar mialģisko encefalomielītu / hroniskā noguruma sindromu <i>S. Rasa, S. Čapenko, A. Krūmiņa, Z. Nora-Krūkle, A. Roce, M. Murovska</i>	204
Nieršūnas karcinomas slimnieku saslimstības, mirstības, dzīvildzes un terapijas tendences Latvijā pēdējā desmitgadē <i>I. Vaivode, D. Baltiņa, A. Hegmane, V. Lietuvietis</i>	212
Ģimenes, kurā ir pirmsskolas vecuma bērns ar cerebrālo trieku, specifiskās vajadzības <i>D. Bērtule, A. Vētra</i>	224
Izdegšanas sindroms, līdzjūtības izraisīts nogurums un subjektīvais veselības vērtējums garīgās veselības aprūpes māsām <i>V. Aveniņa, K. Circenis</i>	232

Cilvēka parvovīrusa B19 latentā un aktīvā infekcija vairogdziedzera audos pacientiem ar dažāda tipa tireoidītiem <i>S. Grāvelsiņa, S. Čapenko, A. Sultanova, A. Roce, S. Roga, E. Cunsks, Z. Nora-Krūkle, M. Murovska</i>	242
Onkoloģisko slimnieku antropometriskie mērījumi <i>A. Geriņa-Bērziņa, S. Umbraško, U. Viķmanis, G. Purkalne</i>	248
D vitamīna avoti uzturā un 25 (OH) D vitamīna līmeņa asins serumā sezonālās svārstības Latvijā vīriešiem pēc 45 gadu vecuma <i>A. Šitova, Z. Zariņš</i>	256
Traumas bērniem 0–17 gadu vecumā laikposmā no 2009. līdz 2012. gadam un stacionārā ārstēto bērnu traumu skaita pārmaiņas <i>Dz. Mozgis, J. Skrule, J. Lepiksone, I. Šmate</i>	266
Nagu patomorfoloģiskās pārmaiņas onihomikozes gadījumā <i>O. Zaikovska, M. Pilmane, J. Ķīsis</i>	274
Paplašināta spektra beta-laktamāzi producējošu <i>Enterobacteriaceae</i> dzimtas baktēriju ierosinātās nozokomiālās infekcijas ķirurģiskā klīnikā <i>U. Caune, G. Vasiļjeva, Dz. Ozoliņš, T. Tračevska, A. Žileviča, A. Krūmiņa</i>	282
D vitamīns uzturā un serumā priekšdziedzera vēža slimniekiem un kontroles grupas vīriešiem <i>L. Meija, V. Cauce, G. Ignace, I. Siksnā, V. Lietuvietis, A. Lejnieks</i>	291
Pusaudžu pašnāvnieciskā uzvedība Latvijā: sakarības ar atkarību izraisošo vielu lietošanu <i>T. Pulmanis, M. Trapencieris, L. Sprinģe, M. Taube</i>	300
Maģiskās domāšanas, ticības paranormālajam un kritiskās domāšanas dispozīcijas aptauja Rīgas Stradiņa universitātes studentiem <i>A. Utināns, G. Ancāne, J. Vētra</i>	308
Dzīves kvalitāte pacientiem ar koronāro sirds slimību pirms un pēc koronārās angioplastijas <i>J. Visocka, K. Circenis</i>	318
TNF- α gēna polimorfisms juvenila idiopātiska artrīta slimniekiem un tā saistība ar slimības gaitu <i>A. Lazareva, J. Eglīte, V. Staņēviča</i>	325
Augšstilba kaula lielā grozītāja kaulaudu kvantitatīva imūnhistoķīmiska analīze pacientiem ar osteoporotiskiem lūzumiem <i>S. Petronis, M. Pilmane, A. Skaģers</i>	330
DRB1*01:01 gēna mutācijas izpēte 2. eksonā HIV/AIDS slimniekiem <i>D. Kasjko, V. Jasinskis, E. Dobeļe, L. Kovaļčuka, J. Eglīte, A. Sočņevs, G. Stūre, L. Vīksna</i>	337
Narkoloģisko pacientu sociālā intelekta rādītāji <i>V. Sudraba, K. Mārtinsons</i>	345
Drāmas terapija no psihoaktīvām vielām atkarīgiem trauksmainiem pusaudžiem rehabilitācijas procesā veselības uzvedības sekmēšanai: pilotpētījums <i>S. Hartmane, K. Mārtinsons, V. Sudraba</i>	352
Netiešo aerobo darbaspēju testu pareizība dažāda vecuma, dzimuma un fiziskās sagatavotības cilvēkiem <i>L. Liepiņa, V. Arnis, I. Vīnberga, M. Kuļša</i>	364
Lielu delēciju noteikšana <i>BRCA1</i> un <i>BRCA2</i> gēnā ģimenēm ar pārmantotu krūts-olnīcu vēzi, izmantojot MLPA analīzes metodi <i>G. Zvīgule, D. Bērziņa, Z. Daneberga, J. Gardovskis, E. Miklaševičs</i>	375

Dzemdību un jaundzimušo raksturojums ar diabētu komplikētas grūtniecības gadījumā Latvijas populācijā no 2005. līdz 2010. gadam <i>E. Teterē, I. Kalere, A. Jēkabsone, I. Strēle, S. Vītiņa, I. Zīle, A. Villeruša</i>	380
Akūtas pre-B šūnu limfoblastu leikozes bērnu vecumā attīstības riska saistība ar polimorfismiem <i>MDR1</i> un <i>IKZF1</i> gēnā <i>M. Kreile, L. Piekuse, Ž. Kovaļova, E. Cebura, G. Medne, M. Grūtupa</i>	391
Stomatoloģija	
Mutes veselības stāvoklis 10 gadu veciem bērniem Latvijā <i>J. Kalniņa, R. Care, A. Brinkmane</i>	397
Četru līdz divpadsmit gadu vecu bērnu bailes no zobārsta un to saistība ar mutes dobuma stāvokli un dažādiem ģimenes faktoriem <i>L. Kroniņa, R. Care, M. Raščevska</i>	403
Biežāk minētie iemesli un saistītie faktori bailēm no zobārsta pieaugušajiem Daugavpilī <i>J. Čehlova, L. Kroniņa</i>	411
Deguna estētikas novērtējums pacientiem ar vienpusēju caurejošu lūpas, alveolārā izauguma un aukslēju šķeltni <i>I. Bāgante, I. Akota</i>	421
Farmācija	
Parastās egles <i>Picea abies</i> (L.) Karst. un citu Latvijā sastopamo egļu sugu sistemātiskais raksturojums <i>S. Sikсна, I. Bārene, I. Daberte</i>	428
Elektroniskās receptes ieviešanas un darbības sākuma pieredzes izpēte Igaunijā <i>A. Tūlika, E. Ardava, O. Onževs</i>	435
Blūmentāli – ievērojami Latvijas farmaceiti XX gadsimta pirmajā pusē <i>S. Lauze, V. Šidlovska, B. Mauriņa, Dz. Bernāte</i>	450
Autoru alfabētiskais rādītājs	462

Temporomandibulāro locītavu artrīta diagnostika un lokālā terapija juvenila idiopātiska artrīta slimniekiem

Valda Staņēviča, Zane Dāvidsone¹, Ruta Šantere¹,
Sarmīte Dzelzīte¹, Zane Krišjāne²,
Ilga Urtāne², Dace Strazdiņa³

Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra, Latvija

¹ Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Stomatoloģijas institūts, Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Juvenils idiopātisks artrīts (JIA) ir izplatīta (17–87%) heterogēna autoimūnu reimatoloģisku slimību grupa ar biežu temporomandibulāro locītavu (TML) iesaistīšanos. Optimālākā metode TML izvērtēšanai ir magnētiskās rezonanses izmeklējums (MRI). Paralēli sistēmiskai terapijai, TML artrīta gadījumā tiek izmantotas intraartikulāras steroidu injekcijas un atslogojošas zobu kapes.

Darba mērķis. Izpētīt TML bojājuma MRI atradi JIA slimniekiem ar aizdomām par TML iekaisumu un noskaidrot biežāko lokālās terapijas taktiku.

Metodes. Pētījumā piedalījās 65 JIA slimnieki ar klīniskām aizdomām par TML artrītu, kuriem tika veikts TML MRI no 2010. līdz 2012. gadam. Retrospektīvi analizētas Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas un Stomatoloģijas institūta ortodontijas nodaļas pacientu kartes. Datu apstrāde veikta ar MS Excel 2007, SPSS 17.0 versiju.

Rezultāti. Izmeklēti 65 JIA slimnieki ar aizdomām par TML bojājumu, pacientu vidējais vecums – 15,8 (7–17) gadi. JIA slimnieku sadalījums pa tipiem bija: seronegatīvs poliartrīts 39 (60%), seropozitīvs poliartrīts 4 (6,2%), oligoartrīts 8 (12,3%), artrīts ar entezītu 6 (9,2%), nediferencēts 6 (9,2%), sistēmisks un psoriātisks artrīts – 1,5% katrs. Atkarībā no MRI atrades tika izveidotas 4 grupas: 1. grupa – 14 (21%) pacienti ar akūta artrīta pazīmēm; 2. grupa – 27 (42%) pacienti ar locītavās ieejošo struktūru bojājumu; 3. grupa – 27 (42%) pacienti ar akūta artrīta pazīmēm uz strukturāla bojājuma fona; 4. grupa – 17 (26%) pacienti bez bojājuma pazīmēm. 32 pacienti tika izmeklēti un ārstēti pie ortodonta; 29 (91%) pacientiem tika izveidotas kapes, 15 (47%) pacienti saņēma intraartikulāras steroidu injekcijas, 14 (44%) pacienti tika ārstēti ar abām metodēm.

Secinājumi. 1. TML MRI bojājums tika konstatēts 74% JIA slimnieku ar aizdomām par TML iekaisumu, un akūtas iekaisuma izmaiņas ar strukturālu locītavas bojājumu bija biežākā atrade. 2. TML bojājuma MRI atrade netika konstatēta 26% JIA slimnieku ar klīniskām aizdomām par TML iekaisumu. 3. 91% slimnieku noteikta JIA TML bojājuma lokālā terapija ar atslogojošām kapēm, retāk – 47% slimnieku – veiktas intraartikulārās glikokortikoidu ievades.

Atslēgvārdi: temporomandibulāro locītavu artrīts, juvenils idiopātisks artrīts, magnētiskās rezonanses izmeklējums.

Ievads

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA) ir nezināmas etioloģijas heterogēna artrītu grupa ar 7 tiem [Cassidy, 2011]. Pēc Starptautiskās reimatologu asociāciju līgas (ILAR) kritērijiem JIA jēdziens ietver slimību grupu, kam ir kopīga iezīme – artrīts, kas sākas bērniem līdz 16 gadu vecumam un ilgst vairāk nekā 6 nedēļas un kam nav zināma etioloģija. Šī ir biežākā autoimūnā iekaisuma slimība bērniem ar incidenci 1–20 / 100 000 bērnu [Cassidy, 2011].

TML bojājumu nosaka anatomiskās īpatnības – apakšžokļa kaula augšanas centrs atrodas tieši zem skrimšļa, kas izklāj locītavu, tādēļ iekaisums ietekmē apakšžokļa augšanu [Ringold, 2009; Fam, 2006; Cassidy, 2011].

TML iesaistīšanās (akūta iekaisuma pazīmes vai locītavās izejošo struktūru izmaiņas, kas var veidoties, nediagnosticējot un neārstējot akūtās izmaiņas) pēc literatūras datiem sastopama 17–87% un bieži tiek diagnosticēta vēlīnā, kad tiek konstatēts locītavās izejošo struktūru neatgriezenisks bojājums [Argyropoulou, 2009; Ringold, 2009]. Visbiežāk TML iesaistīšanās ir konstatēta JIA pacientiem ar poliartikulāru un sistēmisku gaitu, TML artrīts var būt arī pirmā un vienīgā slimības izpausme [Cassidy, 2011].

JIA pacientiem ar TML iesaistīšanos var izraisīties dentofaciālās attīstības traucējumi, kas neārstēti var kļūst par komplikācijām ar patoloģiski izmainītām kranio-mandibulārām funkcijām un dentofaciāliem morfoloģiskiem traucējumiem: mikrognātiju, retrognātiju, sejas asimetriju, patoloģisku sakodienu, samazinātu mutes atvēršanu [Perttiniemi, 2009; Fjeld, 2010].

Informatīvākā TML iekaisuma diagnosticēšanas metode ir magnētiskās rezonanses izmeklējums (MRI) ar kontrastvielu [Müller, 2009]. Ar MRI metodi var izvērtēt kaulu, locītavas disku un fibrozo skrimslī, kā arī intraartikulārā šķidruma daudzumu un sinovija pastiprinātu kontrastēšanos.

TML artrīta gadījumā paralēli sistēmiskai terapijai ar slimību modificējošiem pretreimatiskiem līdzekļiem tiek izmantota lokālā terapija ar intraartikulārām (i/a) steroīdu ievadēm un atslogojošām zobu kapēm [Ringold, 2008; Stoll, 2012]. Lai saglabātu locītavu kustīgumu un dotu iespēju bojātajiem apakšžokļa kondiļiem reģenerēties, ir svarīga agrīna sistēmiska un lokāla terapija.

Darba mērķis

Izpētīt TML bojājuma MRI atradi JIA slimniekiem ar aizdomām par TML iekaisumu un noskaidrot biežāko lokālās terapijas taktiku.

Materiāls un metodes

Pētījumā piedalījās 65 JIA slimnieki ar klīniskām aizdomām par TML artrītu, kuriem tika veikts TML MRI no 2010. līdz 2012. gadam. Analizētas Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas un Stomatoloģijas institūta ortodontijas nodaļas pacientu kartes. Pētījums veikts retrospektīvi. Dati apkopoti un apstrādāti, izmantojot MS Excel 2007, SPSS 17.0 versiju.

Rezultāti

65 JIA slimnieki bija vecumā no 7 līdz 17 gadiem (vidējais vecums 15,8 gadi), no kuriem 47 (72%) bija meitenes, 18 (28%) – zēni. Vidējais slimības ilgums no JIA diagnosticēšanas brīža līdz TML MRI bija 1,5 gadi (6 nedēļas – 10 gadi). JIA sadalījums pa tiem: seronegatīvs poliartrīts bija 39 (60%) pacientiem, seropozitīvs poliartrīts – 4 (6,2%), oligoartrīts – 8 (12,3%), artrīts ar entezītu – 6 (9,2%), nediferencēts – 6 (9,2%), pa 1 (1,5%) pacientam bija ar sistēmisku un psoriātisku artrītu. HLA B27 alēle bija pozitīva 10 (15%), pozitīvas antinukleārās antivielas (ANA) 19 (29%) un reimatoīdais faktors (RF) 5 (8%) pacientiem.

MRI TML izmaiņas tika konstatētas 48 (74%) pacientiem. Izvērtējot MRI atradi, JIA slimnieki tika sadalīti grupās: 1. grupa – akūtas izmaiņas (sinoviālā apvalka kontrastēšanās, kaulu tūska, palielināts šķidruma daudzums) – 14 (21%) pacienti; 2. grupa – locītavās izejošo struktūru izmaiņas (erozijas,

apakšžokļa galviņas saplacinājums, deformācija) bez akūta iekaisuma – 7 (11%); 3. grupa – akūta iekaisuma atrade uz strukturāla bojājuma fona – 27 (42%); 4. grupa – bojājums netika konstatēts – 17 (26%) pacienti. Kopējais vidējais aktīvo locītavu skaits 1. grupā bija 5,6; 2. grupā – 1,3; 3. grupā – 4,8; 4. grupā – 6,4 locītavas. 10 JIA pacienti 3. grupā bija ANA pozitīvi, kā arī visi pacienti, kuriem bija pozitīvs RF. 32 JIA pacienti ar TML MRI bojājumu ārstējās pie ortodonta, no kuriem 29 (91%), tika izveidotas kapes, 15 (47%) saņēma i/a steroidu ievades, bet 14 (44%) – gan i/a ievadi, gan atslogojošas zobu kapes. Atsevišķi JIA pacienti ir saņēmuši tikai vienu ārstēšanas metodi: 1 (3%) pacients – i/a ievadi, 15 (47%) – atslogojošas kapes. Lokālās ārstēšanas metodes nav bijušas nepieciešamas 2 (6%) JIA pacientiem ar TML iekaisumu.

1. tabula. Pacientu demogrāfiskie dati un iedalījums atbilstoši JIA tipiem

Demographic data and distribution of patients by JIA types

Pacientu raksturojums	Pacientu skaits, n	Pacientu skaits, %
JIA pacientu skaits, kuriem veikts MRI	65	100,0
Meitenes	47	72,0
Zēni	18	28,0
Seronegatīvs poliartrīts	39	60,0
Seropozitīvs poliartrīts	4	6,2
Oligoartrīts	8	12,3
Artrīts ar entezītu	6	9,2
Nediferencēts artrīts	6	9,2
Sistēmisks artrīts (Stilla slimība)	1	1,5
Psoriātisks artrīts	1	1,5
Pozitīva HLA B 27 alēle	10	15,0
Pozitīvas antinukleārās antivielas	19	29,0
Reimatoīdais faktors	5	8,0

Diskusija

TML bojājumi JIA slimniekiem ir problēma, kas aktualizēta pēdējos 3–4 gadus Eiropā un ASV. Notikušas jau 5 starptautiskas konferences ar reimatologu, ortodontu, stomatologu piedalīšanos, kas veltītas JIA slimnieku temporomandibulārajām locītavām, kurās piedalījušies arī Latvijas bērnu reimatologi un ortodonti no Rīgas Stradiņa universitātes Stomatoloģijas institūta.

TML iesaistīšanās aktualizēšana vistiešākajā veidā saistīta ar diagnostikas iespēju uzlabošanu. Par zelta standartu TML diagnostikā šobrīd tiek uzskatīta MRI ar kontrastvielu, ar kuras palīdzību tiek konstatētas izmaiņas arī asimptomātiskiem pacientiem [Argyropoulou, 2009; Pedersen, 2008; Weiss, 2008]. Mūsu pētījumā apsekoti simptomātiskie pacienti, jo līdz šim pieejamie resursi (MRI un TML izmeklēšanā kvalificēts radiologs) nav ļāvuši paplašināt izmeklēšanu, iekļaujot arī JIA pacientus, kuriem nav TML simptomu. Cīrihes pētījumā apsekotajiem 33 pacientiem kondīļu deformācija konstatēta 30%, bet aktīva iekaisuma pazīmes – 63% pacientu [Müller, 2009]. Pensilvānijā analizēti 32 pacienti ar nesen diagnosticētu JIA. Akūts artrīts konstatēts 75%, hronisks artrīts 69%, gan akūtas, gan hroniskas izmaiņas 53% pacientu. 71% pacientu bija asimptomātiski [Weiss, 2008]. Šo pētījumu rezultātus grūti salīdzināt ar mūsu iegūtajiem rezultātiem, jo skrīnēti arī asimptomātiski pacienti, tomēr visos pētījumos ievērojamam skaitam pacientu (to skaitā arī tiem, kam nesen diagnosticēts JIA) atrastas jau strukturālas locītavu izmaiņas, kas apstiprina nepieciešamību izmeklēt arī asimptomātiskos pacientus. Arī mūsu pētījumā lielākajai daļai pacientu tika atrasts kombinēts locītavas bojājums (akūtas izmaiņas uz strukturāla locītavas bojājuma fona), kas liek pievērst īpašu uzmanību TML, respektīvi, mērķtiecīgi izjaugt JIA slimniekus par iespējamajiem simptomiem, veikt detalizētu locītavas klīnisko izmeklēšanu, kā arī agrīni veikt MRI.

Attiecībā uz simptomātiskiem pacientiem Bostonā analizēts 61 bērns ar JIA diagnozi un klīniskiem TML iesaistīšanās simptomiem. 34,4% pacientu tika diagnosticēts aktīvs TML artrīts, 34,4 % – tikai miofasciālais sāpju sindroms, bet 18% – gan artrīts, gan miofasciālais sāpju sindroms [Abramowicz, 2013]. Arī mūsu pētījumā 26% pacientu, kuriem bija TML simptomi – sāpes, ēdot cietāku barību, palpatori sāpes, klikšķēšana un citi –, veicot MRI, netika atrasts bojājuma cēlonis, kas varētu liecināt par iniciālu procesu vai miofasciālo sāpju sindromu.

Biežāk TML iesaistīšanās konstatēta JIA pacientiem ar pozitīvām antinukleārajām antivielām un reimatoīdo faktoru, kā arī aktīvāku, lielākoties poliartikulāru un sistēmisku slimības gaitu, kas novērojams arī mūsu pētījumā [Arabshahi, 2006]. Tomēr ir pētījumi, kas liecina, ka TML iesaistīšanās var būt pie jebkura JIA apakštipa, kā arī citu locītavu iekaisuma remisijas gadījumos [Stoll, 2012].

Lokālā terapija TML iesaistīšanās gadījumā ir intraartikulāras (i/a) glikokortikoīdu injekcijas, kā arī atslogojošas zobu kapes [Ringold, 2008; Stoll, 2012]. Mūsu pētījumā iesaistītie pacienti biežāk saņēmuši terapiju ar atslogojošām kapēm, retāk – ar intraartikulārām injekcijām. Ir pētījumi, kas liecina, ka intraartikulāra steroīdu ievade ir droša un efektīga gan, lai mazinātu sāpes, gan arī uzlabotu TML funkcijas [Arabshahi, 2005]. Šobrīd nav starptautisku vadlīniju, kādos gadījumos intraartikulāra ievade būtu veicama obligāti, kā arī, ņemot vērā, ka uzlabojušās JIA vispārējās terapijas iespējas (metotraksāta neefektivitātes gadījumā pacienti saņem terapiju ar bioloģiskajiem medikamentiem), iespējams, ka daļai pacientu pietiekīga ir sistēmiskā terapija. Tiek strādāts pie Eiropas vadlīnijām lokālai terapijai.

Secinājumi

1. Veicot magnētiskās rezonanses izmeklējumus, temporomandibulāro locītavu (TML) bojājums tika konstatēts 74% JIA slimnieku ar aizdomām par TML iekaisumu; akūtas iekaisuma izmaiņas ar strukturālu locītavas bojājumu ir biežākā atrade.
2. Temporomandibulāro locītavu bojājumi netika konstatēti 26% juvenila idiopātiska artrīta (JIA) slimnieku ar klīniskām aizdomām par TML iekaisumu.
3. Temporomandibulāro locītavu bojājuma biežākā lokālā terapija JIA slimniekiem ir bijusi atslogojošas kapes, retāk – intraartikulāras glikokortikoīdu ievades.



Diagnosics and Therapy of Temporomandibular Joint Arthritis in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis

Abstract

Introduction. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a common autoimmune rheumatologic heterogenic disease group with markedly high prevalence of temporomandibular joint (TMJ) involvement – 17–87%. Magnetic resonance imaging (MRI) is considered the optimal methods for the evaluation of TMJ. Along with systemic therapy, intra-articular steroid injections and night splints are used in case of TMJ arthritis.

Objectives. The objectives of the respective research is to evaluate radiologic findings using MRI in children with JIA and clinical signs of TMJ involvement, as well as to define what local therapy methods are used most often in case of TMJ arthritis.

Methods and materials. The retrospective study was performed with 65 JIA patients, treated at Children's Clinical University Hospital and Institute of Stomatology (Riga, Latvia) with clinical signs of TMJ involvement, who were examined with MRI for TMJ between 2010–2012. For data processing, MS Excel 2007, SPSS 17.0 version was used.

Results. There were 65 JIA patients with mean age of 15.8 (range 7–17) years. JIA patients were divided by type as follows: seronegative polyarthritis – 39 (60%), seropositive polyarthritis 6.2%, oligoarthritis 12.3%, arthritis with enthesitis 9.2%, undifferentiated 9.2% and 1.5% for both systemic and

psoriatic arthritis. The four groups were separated after the evaluation of MRI findings with: 1) signs of acute arthritis – 14 (21%) patients; 2) structural damage of the joint – 7 (11%); 3) signs of acute arthritis on the base of structural changes – 27 (42%); 4) without any signs of damage – 17 (26%). 32 of the patients were treated by orthodontist. For 29 (91%) patients night splints were made, 15 (47%) received intra-articular steroid injections, 14 (44%) were treated with both.

Conclusions. The obtained data allows for following conclusions: 1) acute arthritis on the base of structural joint damage was the most frequent finding of the MRI of TMJ in the JIA patients with clinical signs of TMJ involvement; 2) TMJ involvement in MRI was not confirmed in 26% of JIA patients; 3) the most frequent local therapy was with night splints – 91%, not so frequently with intra-articular joint injections.

Keywords: temporomandibular joint arthritis (TJA), juvenile idiopathic arthritis (JIA), magnetic resonance imaging (MRI).

Literatură

1. Abramowicz S., Kim S., Susarla H. K., Kaban L. B., et al. Differentiating arthritic from myofascial pain in children with juvenile idiopathic arthritis: preliminary report // J Oral Maxillofacial Surgery, 2013; 71 (3): 493–496.
2. Arabshahi B., Cron R. Q. Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: the forgotten joint // Current Opinion Rheumatology, 2006; 18 (5): 490–495.
3. Arabshahi B., Dewitt E. M., Cahill A. M., et al. Utility of corticosteroid injections for temporomandibular arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis // Arthritis & Rheumatism, 2005; 52: 3363–3569.
4. Argyropoulou M. I., Margariti P. N., Karali A., et al. Temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: clinical predictors of magnetic resonance imaging signs // Eur Radiology, 2009; 19: 693–700.
5. Cassidy J. T., Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C. B. Textbook of pediatric rheumatology. – 6th ed. – Philadelphia: Saunders, 2011. – Pp. 212, 213, 223, 251.
6. Fam A. G., Lawry G. V., Kreder H. I. Musculoskeletal examination and joint injection techniques. – Mosby: Elsevier, 2006. – Pp. 7–10.
7. Fjeld M., Arvidson L., Smith H. J., et al. Relationship between disease course in the temporomandibular joints and mandibular growth rotation in patients with juvenile idiopathic arthritis followed from childhood to adulthood // <http://www.ped-rheum.com/content/8/1/13> (sk. 22.04. 2010.).
8. Müller L., Kellenberger C. J., Cannizzaro E., et al. Early diagnosis of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study comparing clinical examination and ultrasound to magnetic resonance imaging // Rheumatology, 2009; 48: 680–685.
9. Pedersen T. K., Kuseler A., Gelineck J., Herlin T. A prospective study of magnetic resonance and radiographic imaging in relation to symptoms and clinical findings of the temporomandibular joint in children with juvenile idiopathic arthritis // J Rheumatology, 2008 Aug; 35 (8): 1668–1675.
10. Perttiniemi P., Peltomaki T., Müller L., Luder H. U. Abnormal mandibular growth and the condylar cartilage // European Journal of Orthodontics, 2009; 31: 1–11.
11. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // Lancet, 2007; 369: 767–778.
12. Ringold S., Cron R. Q. The temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis: frequently used and frequently arthritic // <http://www.ped-rheum.com/content/7/1/11> (sk. 29.05. 2009.).
13. Ringold S., Torgerson T. R., Egbert M. A., Wallace C. A., et al. Intraarticular corticosteroid injections of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis // J Rheumatology, 2008; 35 (6): 1157–1164.
14. Stoll M. L., Good J., Sharpe T., et al. Intra-articular corticosteroid injections to the temporomandibular joints are safe and appear to be effective therapy in children with juvenile idiopathic arthritis // J Oral Maxillofac Surgery, 2012; 70 (8): 1802–1807.
15. Stoll M. L., Sharpe T., Beukelman T., et al. Risk factors for temporomandibular joint arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis // J Rheumatology, 2012; 39 (9): 1880–1887.
16. Weiss P. F., Arabshahi B., Johnson A., et al. High prevalence of temporomandibular joint arthritis at disease onset in children with juvenile idiopathic arthritis, as detected by magnetic resonance imaging but not ultrasound // Arthritis Rheum, 2008 Apr; 58 (4): 1189–1196.

Terapijas izvērtējums pacientiem ar augšējo gastrointestinālo asiņošanu Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās medicīnas centrā

Polina Zaļizko¹, Agnese Ozoliņa^{2,3}, Valērijs Ratobiļskis⁴,
Natālija Bērza¹, Indulis Vanags³

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultātes 6. kurss, Latvija

² Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Sirds ķirurģijas, anestezioloģijas
un intensīvās terapijas nodaļa, Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Anestezioloģijas un reanimatoloģijas katedra, Latvija

⁴ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Neatliekamās medicīnas centrs, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Kuņģa un zarnu trakta asiņošanas (KZA) gadījumā ir nepieciešama neatliekama stacionēšana. Riska novērtēšanai un terapijas taktikas izvēlei izmanto *Glasgow-Blatchford* skalu.

Darba mērķis. Analizēt pielietoto terapiju, izvērtējot risku pēc *Glasgow-Blatchford* skalas pacientiem ar akūtu augšējo kuņģa un zarnu trakta asiņošanu.

Materiāls un metodes. Prospektīvā pētījumā iesaistīti 35 pacienti ar KZA, kas stacionēti Neatliekamās medicīnas centrā (NMC) no 2012. gada 1. septembra līdz 2013. gada 1. martam. Analizētie dati – dzimums, vecums, KZA iemesls, terapija, pavadītais laiks NMC, standarta koagulācijas testu, hemoglobīna (Hb), hematokrīta (Hct), eritrocītu (Er) un trombocītu (Tr) izmaiņas dinamikā trīs laika periodos: T₁ – iestājoties NMC; T₂ – pēc 6–8 stundām, T₃ – pēc 12–24 stundām. Tika veikta salīdzinošā datu analīze, pacientus, iedalot augsta un zema asiņošanas riska grupās pēc *Glasgow-Blatchford* skalas: I augsta riska (n = 25), II zema riska grupa (n = 10).

Rezultāti. Pacientu vidējais vecums – 68 ± 14 gadi. Visbiežākais KZA iemesls bija kuņģa vai divpadsmit pirkstu zarnas čūla. Izvērtējot pacientus pēc riska grupām, terapija NMC bija: I grupai, salīdzinot ar II grupu, statistiski biežāk veica augšējo endoskopiju – n = 21 vs. n = 4; p < 0,05. Hemostāzi ar lokālām adrenalīna injekcijām I grupā veica 8 pacientiem, II grupā – 1 pacientam. No antacīdiem līdzekļiem augsta riska grupai biežāk pielietoja i/v terapiju. T₁ periodā statistiski atšķīrās Hb un Hct vērtības: I grupā – Hb 72 ± 22 g/l, Hct 21 ± 6%; p = 0,047; II grupā – Hb 92 ± 22 g/l, Hct 28 ± 7%; p = 0,017. I grupā eritrocītu masas (EM) un svaigi saldētas plazmas (SSP) transfūzijas saņēma vairāk pacientu (n = 15) nekā II grupā (n = 1); p = 0,003.

Secinājumi. Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas NMC biežākais KZA iemesls bija kuņģa vai divpadsmit pirkstu zarnas čūlas asiņošana. Visplašāk tika lietota augšējā endoskopija. *Glasgow-Blatchford* skala ir lietderīga KZA riska izvērtēšanā, jo NMC etapā augsta riska pacientiem statistiski biežāk veiktas neatliekamas augšējās endoskopijas, i/v ievadīti antacīdi un asins produktu transfūzijas.

Atslēgvārdi: kuņģa un zarnu trakta asiņošana, *Glasgow-Blatchford* skala, riska grupas, endoskopija.

levads

Kuņģa un zarnu trakta asiņošanas (KZA) gadījumā nepieciešama neatliekama pacientu stacionēšana Neatliekamās medicīnas centrā (NMC). KZA asiņošana var būt letāla, tāpēc ir svarīgi novērtēt pacientu jau pirmajā apskatē. Pacientu pareiza novērtēšana ir būtiska, lai izvēlētos adekvātu ārstēšanas taktiku un novērtētu atkārtotas asiņošanas risku.

KZA iemesli var būt ļoti dažādi – peptiska divpadsmit pirkstu zarnas vai kuņģa čūla, erozīvs, hemo-rāģisks gastrīts, *Mallory-Weiss* sindroms, barības vada varikozās vēnas, kuņģa un zarnu trakta audzēji, polipi, kuņģa un zarnu trakta divertikuli, diafragmas barības vada atveres trūces. Viens no biežākiem iemesliem ir peptiska divpadsmit pirkstu zarnas vai kuņģa čūla. Pēc Veselības Ekonomikas centra datiem KZA dēļ tiek stacionēti vairāk nekā 900 pacientu gadā, mirstība šajā grupā ir 5,3%. Tā kā ir iespējama efektīva konvencionāla endoskopiskā terapija (lokālas adrenalīna injekcijas, asinsvada klipēšana) un arteriāla embolizācija rentgena kontrolē, operēti tiek tikai aptuveni 12,2% no visiem pacientiem ar asiņošanu [1].

Mūsdienās par arvien nopietnāku problēmu kļūst pasaules iedzīvotāju novecošanās. Tā skar gan ekonomikas, gan veselības aprūpes, gan sociālo sfēru. Jo vecāks cilvēks, jo lielāka ir iespēja, ka viņam būs vairāk blakusslimību [3]. Šie pacienti nereti lieto plašu farmakoloģiskās terapijas klāstu, un vieni no biežāk lietotajiem medikamentiem ir nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL) un antiagreganti, antikoagulanti. Šo medikamentu lietošana ievērojami palielina KZA risku.

Asiņošanas riska un prognozes izvērtēšanai, kā arī terapijas taktikas izvēlei pasaulē izmanto *Glasgow-Blatchford* skalu (2000. g.) (sk. 1. tab.) un *Rockall* skalu (1996. g.) [7, 15, 16, 18]. Daudzos pētījumos salīdzina abu šo skalu lietderību. 2010. gada pētījumā 1087 pacientiem ar augšējo KZA salīdzināja *Glasgow-Blatchford* skalas un preendoskopiskās *Rockall* skalas prognostiskās iespējas endoskopiskajā terapijā [14]. *Glasgow-Blatchford* skalai ir augstāka lietderība, lai identificētu zema riska pacientus, kuriem nav nepieciešama neatliekama endoskopija un kurus var ārstēt ambulatori.

1. tabula. *Glasgow-Blatchford* skalas kritēriji [7]

Criteria for *Glasgow-Blatchford* score

Riska rādītāji	Punkti
Sistoliskais asinsspiediens	
100–109 mm Hg	1
90–99 mm Hg	2
< 90 mm Hg	3
Urea (asins bioķīmija)	
6,5–7,9 mmol/l	2
8,0–9,9 mmol/l	3
10,0–24,9 mmol/l	4
> 25,0 mmol/l	6
Hemoglobīns vīriešiem	
12,0–12,9 g/l	1
10,0–11,9 g/l	3
< 10,0 g/dL	6
Hemoglobīns sievietēm	
10,0–11,9 g/l	1
< 10,0 g/l	6
Citi rādītāji	
Pulss $\geq$ 100 reizes minūtē	1
Melēna	1
Sinkope	2
Aknu mazspēja	2
Sirds mazspēja	2

Glasgow-Blatchford skala ir balstīta uz klīniskiem rādītājiem (dzimums, sākotnējais sistoliskais asinsspiediens, sirds ritms, melēna vai sinkope), laboratorijas datiem (Hb un *urea*), un anamnēzes datiem – hroniskas aknu vai sirds pavadosās slimības [7]. Riska novērtēšanai summē punktu skaitu (0–23). Pacienti, kuriem novērtējums pēc *Glasgow-Blatchford* skalas kritērijiem ir 0 punkti, tiek vērtēti kā zema riska pacienti. Šajā gadījumā neatliekama iejaukšanās nav nepieciešama. Arī šķidruma infūzijas vai endoskopijas terapiju akūtā kārtā var uzreiz neveikt, bet pirmajās 24 stundās. Tādus pacientus var ārstēt stacionārā vai ambulatori. Jebkurš rezultāts lielāks par 0 ir augsta riska pakāpe, kad ir nepieciešama akūta medicīniska iejaukšanās un endoskopija pirmajās 2–6 stundās. Pacientiem ar 6 un vairāk punktiem ir nepieciešama hospitalizācija un 50% gadījumu – neatliekama iejaukšanās.

Darba mērķis

Analizēt pielietoto terapiju, izvērtējot risku pēc *Glasgow-Blatchford* skalas, pacientiem ar akūtu augšējo kuņģa un zarnu trakta asiņošanu.

Materiāls un metodes

Prospektīvā pētījumā tika iekļauti 35 pacienti, kuri bija stacionēti ar KZA Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas NMC laika posmā no 2012. gada 1. septembra līdz 2013. gada 1. martam. Iekļautajiem pacientiem analizēja demogrāfiskos datus: vecumu, dzimumu, kā arī iestāšanās un galējo diagnozi, blakusslimības, KZA iemeslu, pielietoto medikamentozu terapiju un asins produktu un šķidrumu transfūzijas, NMC veikto endoskopiju biežumu un terapiju, pavadīto laiku NMC, antiagregantu, antikoagulantu un NSPL pielietojumu, stacionēšanas veidu.

Pētījumā iekļauto pacientu koagulogrammas parametri – aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (APTL), protrombīna indekss (PI), *International Normalized Ratio* (INR), antitrombīns III (ATIII), D-dimēri un asins aina (Hb, Hct, Er, Tr) – tika iegūti un analizēti dinamikā trīs laika periodos: T_1 – pacientiem iestājoties NMC, T_2 – pēc 6–8 stundām, T_3 – pēc 12–24 stundām. Rezultātu iegūšanas etapi atspoguļoti 2. tabulā.

Izmantojot *Glasgow-Blatchford* skalu, pacienti tika iedalīti divās riska grupās. I grupa – augsta riska pacienti ($n = 25$), II grupa – zema riska pacienti ($n = 10$). Veikta salīdzinoša datu analīze starp abām riska grupām.

Datu statistiskajai apstrādei izmantotas šādas programmas: *Microsoft Office Word*, *Microsoft Office Excel* un *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS® 21.0)*.

2. tabula. Rezultātu iegūšanas etapi (laika periodi T_1 – T_3)

Stages (T_1 – T_3) of the investigable variables

T_1	T_2	T_3
Pacientu demogrāfiskie dati Iestāšanās diagnoze	KZA iemesls	Pavadītais laiks NMC Stacionēšanas veids Galīgā diagnoze
Koagulogramma: APTL, PI, INR, fibrinogēns, ATIII, D-dimēri	Koagulogramma: APTL, PI, INR, fibrinogēns, ATIII, D-dimēri	Koagulogramma: APTL, PI, INR, fibrinogēns, ATIII, D-dimēri
Pilna asins aina: Hb, Hct, Er, Tr	Pilna asins aina: Hb, Hct, Er, Tr	Pilna asins aina: Hb, Hct, Er, Tr
Riska novērtēšana	Primārā terapija 6–8 stundas pēc stacionēšanas: medikamentozā, asins produktu, šķidrumu transfūzijas, endoskopiskā	Aktīva, mērķtiecīga terapija pēc 12–24 stundām: medikamentozā, asins produktu, šķidrumu transfūzijas, endoskopiskā, ķirurģiskā

Izmantotie saīsinājumi: T_1 – iestājoties NMC, T_2 – pēc 6–8 stundām, T_3 – pēc 12–24 stundām, APTL – aktivētais parciālais tromboplastīna laiks, PI – protrombīna indekss, INR – *International Normalized Ratio*, ATIII – antitrombīns III, Hb – hemoglobīns, Hct – hematokrīts, Er – eritrocīti, Tr – trombocīti, KZA – kuņģa un zarnu trakta asiņošana, NMC – Neatliekamās medicīnas centrs.

Rezultāti

Visi pacienti pētījumu pabeidza, izdzīvoja 34, bet viens nomira 14 stundas pēc stacionēšanas NMC ar masīvu asiņošanu no barības vada varikozajām vēnām.

Analizējot vispārējos pacientu datus, tika iegūti šādi rezultāti: 14 (40%) bija vīrieši un 21 (60%) sievietes vecumā no 36 līdz 99 gadiem. Vidējais vecums bija $68 \pm 13,8$ gadi. Vidējais svars – 86 ± 6 kg. Vidējais pavadītais laiks NMC – $307 \pm 94,6$ minūtes.

17 (48,6%) bija pirmreizēji stacionēti pacienti ar KZA diagnozi, atkārtoti – 18 (51,4%) pacienti. Pēc NMC veiktās primārās izmeklēšanas un terapijas 16 (45,7%) pacienti bija stacionēti ķirurģiskajā nodaļā, 14 (40%) – terapeitiskajā nodaļā un 5 pacientiem (14,3%) tika nozīmēta ambulatora ārstēšana (sk. 1. att.).

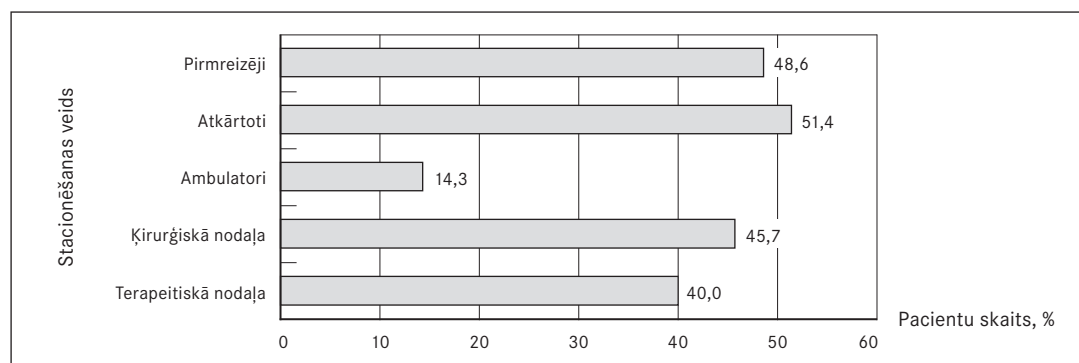
Izvērtējot antiagregantu, antikoagulantu un NSPL pielietojumu (sk. 3. tab.), novērojām, ka 23% pacientu ar KZA ilgstoši lietojuši antiagregantus (aspirīnu, klopidoģrelu), 20% – NSPL, 9% – antikoagulantus (orfarīnu). Mazāk nekā puse stacionēto pacientu (48%) nelietoja nevienu no minētajiem medikamentiem.

Visi pacienti bija stacionēti ar neatliekamo medicīnisko palīdzību ar iestāšanas diagnozi asiņošana no kuņģa un zarnu trakta. Visbiežākais KZA iemesls bija kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūla – 16 (45,7%) pacientiem, barības vada varikozās vēnas 7 (20%) un audzēji – 4 (11%) pacientiem. Nediagnosticēts KZA iemesls NMC etapā bija 8 (23%) pacientiem. No blakusslimībām visbiežāk konstatēja primāru arteriālu hipertensiju (20%) un cukura diabētu 2. tipu (20%).

NMC etapā pacientiem primāri pielietoja medikamentozu terapiju, asins produktu un šķidrumu transfūzijas, kā arī augšējo endoskopiju. No medikamentiem 16 (46%) pacientiem tika ievadīts omeprazols 80 mg i/v bolusā, 6 (17%) – *Quamatel* 40 mg i/v un tikai 4 (11%) saņēma omeprazola terapiju *per os*. Medikamentoza terapija netika pielietota 9 (26%) gadījumos. Endoskopija tika veikta 25 (71%) pacientiem, un 9 (26%) no tiem endoskopijas laikā tika veikta hemostāze ar lokālām adrenalīna injekcijām vai asinsvadu klipēšana.

1. attēls. Stacionēšanas veids slimnīcā un pacientu iedalījums pēc NMC etapa

Type of patient's admission in the hospital



3. tabula. Antiagregantu, antikoagulantu, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NSPL) lietojums

Patients receiving antiplatelet drugs, anticoagulants and non-steroidal antiinflammatory drugs

Medikamentu lietojums	Pacientu skaits (n = 35), n (%)
Lietoja medikamentus	18 (52%)
Antiagreganti	8 (23%)
Antikoagulanti	3 (9%)
NSPL	7 (20%)
Nelietoja medikamentus	17 (48%)

No asins produktu un šķidrumu transfūzijām NMC etapā 16 (46%) pacientiem tika pārlieta eritrocītu masa (EM) un svaigi saldēta plazma (SSP) attiecībā 1 : 1, 33 (94%) pacienti saņēma kristaloīdu un 11 (31%) pacienti koloīdu infūzijas. Tiem pacientiem, kuriem pārlēja EM un SSP, iestājoties NMC, bija statistiski zemākas Hb, Hct, Er, PI un fibrinogēna vērtības: Hb – 67,4 g/l vs. 90 g/l, Hct – 21% vs. 28%, Er – $2,3 \times 10^{12}/l$ vs. $3 \times 10^{12}/l$, PI – 64,5% vs. 93% un fibrinogēns – 2,2 g/l vs. 3,4 g/l.

Veicot datu salīdzinošo analīzi starp augsta (I grupa) un zema riska (II grupa) pacientiem pēc *Glasgow-Blatchford* skalas, vidējais vecums I grupā – 67 ± 15 gadi, II grupā – 69 ± 12 gadi. Gan vienā, gan otrā grupā visbiežākais KZA iemesls bija kuņģa vai divpadsmit pirkstu zarnas čūla.

Augsta riska grupai, salīdzinot ar zema riska grupu, augšējo endoskopiju veica statistiski biežāk – $n = 21$ (84%) vs. $n = 4$ (40%); $p = 0,016$. Hemostāzi ar lokālām adrenalīna injekcijām I grupā nodrošināja 8 pacientiem, II grupā – 1 pacientam, $p < 0,05$. Augsta riska grupā 20% ($n = 5$) pacientu veica operatīvu terapiju, salīdzinoši zema riska grupā tā netika veikta nevienam.

Antacīdos medikamentus I grupā lietoja 19 pacienti: omeprazolu 80 mg i/v ($n = 12$), *Quamatel* 40 mg i/v ($n = 5$) un omeprazolu 20 mg p/o ($n = 2$). II grupā antacīdos medikamentus lietoja 7 pacienti: omeprazolu 80 mg i/v ($n = 4$), *Quamatel* 40 mg i/v ($n = 1$), omeprazolu 20 mg p/o ($n = 2$).

EM un SSP transfūziju biežums statistiski atšķīrās starp augsta un zema riska grupas pacientiem – 15 vs. 1, $p = 0,003$. Kristaloīdu un koloīdu infūzijas abās grupās saņēma līdzīgi: kristaloīdu infūzijas I grupā saņēma 25, II grupā – 8 pacienti, $p = 0,24$; koloīdu infūzijas I grupā saņēma 10, II grupā 1 pacients, $p = 0,3$. EM, SSP, kristaloīdu un koloīdu ievadītais vidējais tilpums augsta un zema riska pacientu grupām attēlots 4. tabulā.

Vidējais NMC pavadītais laiks I grupā – 252 ± 95 min, II grupā – 336 ± 107 min, $p = 0,02$. Analizējot datus par pacientu stacionēšanas veidiem, I grupā vairāk pacientu – 14 (56%) – bija stacionēti atkārtoti un turpmāk no NMC bija nepieciešama stacionēšana ķirurģiskajās nodaļās. Nevienam pacientam netika izrakstīts ārstēties ambulatori. Savukārt II grupā ķirurģiskā nodaļā tika stacionēti tikai 2 (20%) un ambulatori izrakstīti – 4 (40%) pacienti.

Pilnas asins ainas parametru analīze parādīja, ka T_1 laikā I grupas pacientiem bija statistiski zemākas Hb un Hct vērtības: Hb 72 ± 22 g/l, Hct $21 \pm 6\%$; $p = 0,047$ un II grupā – Hb 92 ± 22 g/l, Hct $28 \pm 7\%$; $p = 0,017$ (sk. 2., 3. att.). Tomēr T_3 periodā augsta riska pacientiem Hb un Hct vērtības bija augstākas nekā zema riska pacientiem, $p = 0,33$ un $p = 0,32$. Trombocītu skaits abu grupu pacientiem statistiski ticami neatšķīrās nevienā laika periodā, kaut gan augsta riska pacientiem, iestājoties NMC, Tr skaits bija zemāks. T_2 un T_3 periodā Tr strauji samazinājās zema riska pacientiem (sk. 4. att.).

T_1 laikā pacientiem, iestājoties NMC, statistiski atšķīrās arī eritrocītu vērtības starp grupām (sk. 5. att.). Vēlāk – T_2 , T_3 laikā – Er vērtības izlīdzinājās, ņemot vērā, ka I grupā daudz vairāk pacientu saņēma EM transfūzijas.

Standarta koagulācijas testu – fibrinogēna, PI un ATIII – salīdzinošie rezultāti attēloti 6. un 7. attēlā.

4. tabula. Vidējais eritrocītu masas, svaigi saldētas plazmas, kristaloīdu un koloīdu transfūziju tilpums I un II pacientu grupai

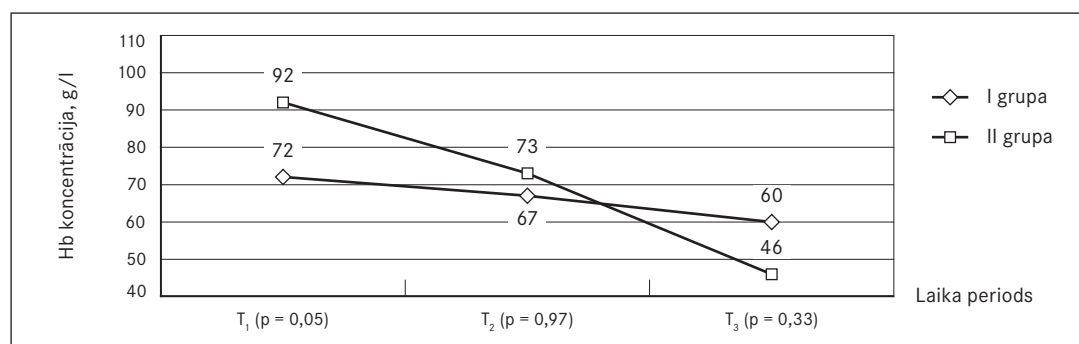
Average transfusion volume of the red blood cell, fresh frozen plasma, crystalloid and colloid infusions between the I and II group

Transfūzija	Augsta (I) un zema (II) riska grupa	Pacientu skaits, n	Transfūziju tilpums, ml	p vērtība
EM	I	15	613 ± 329	0,003
	II	1	615	
SSP	I	15	559 ± 215	0,003
	II	1	551	
Kristaloīdi	I	25	840 ± 590	0,2
	II	8	600 ± 316	
Koloīdi	I	10	220 ± 292	0,3
	II	1	1000	

Izmantotie saīsinājumi: EM – eritrocītu masa, SSP – svaigi saldēta plazma.

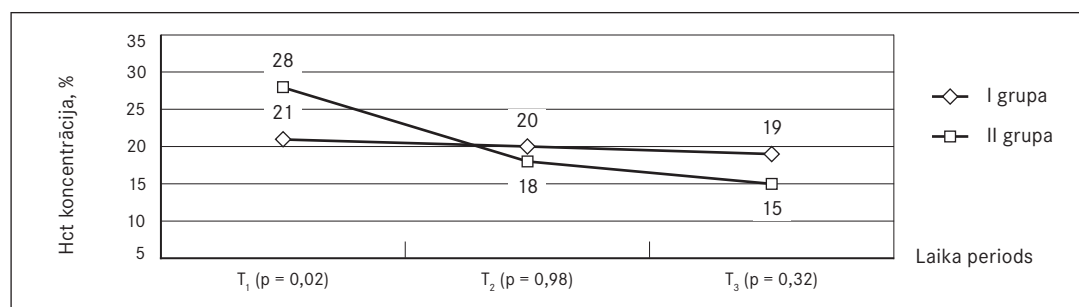
2. attēls. Hemoglobīna salīdzinājums starp grupām

Comparing data of hemoglobin between the I and II group



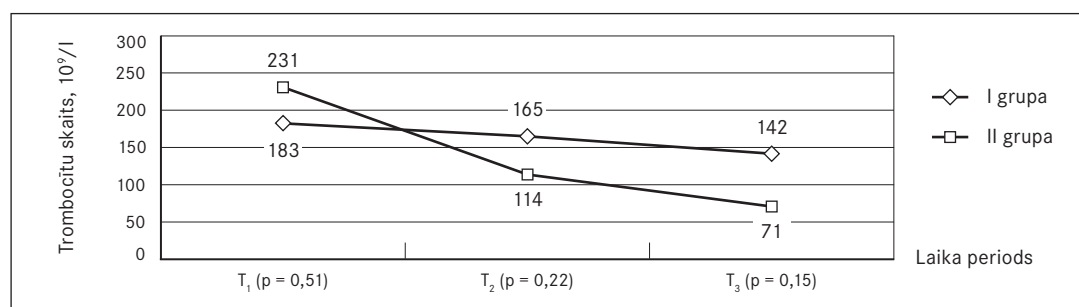
3. attēls. Hematokrīta salīdzinājums starp grupām

Comparing data of hematocrit between the I and II group



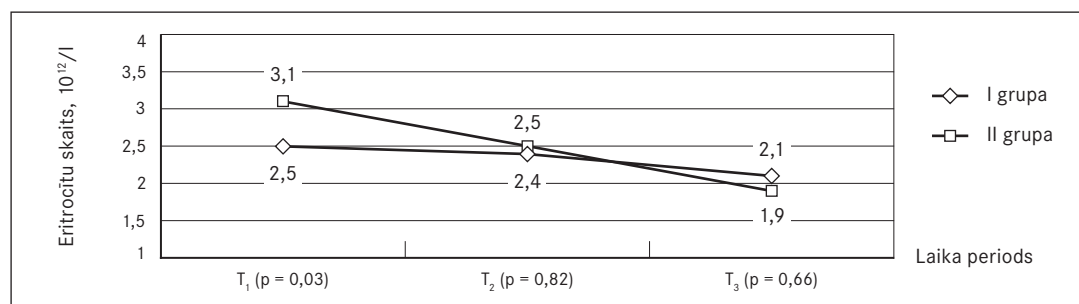
4. attēls. Trombocītu skaita salīdzinājums starp grupām

Comparing data of thrombocytes between the I and II group

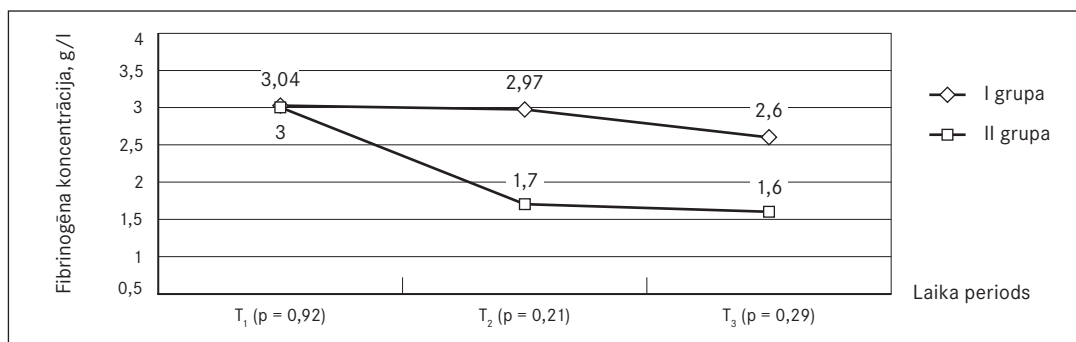


5. attēls. Eritrocītu skaita salīdzinājums starp grupām

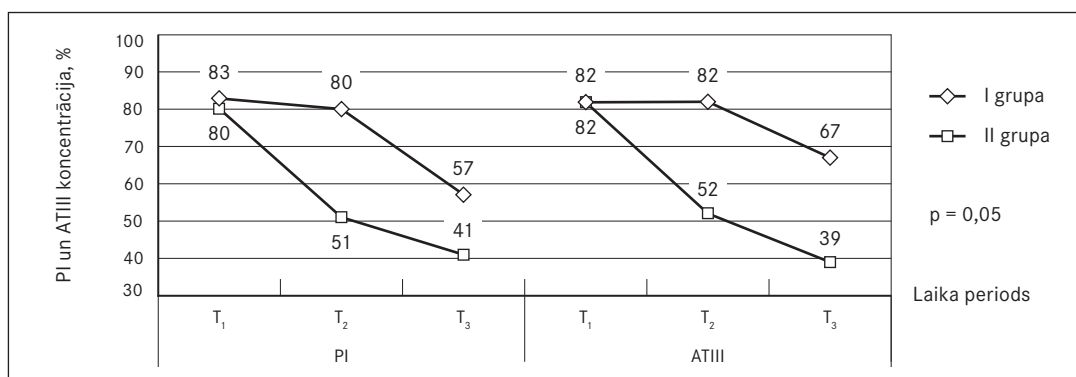
Comparing data of erythrocytes between the I and II group



6. attēls. Fibrinogēna plazmas koncentrācijas salīdzinājums starp grupām
Comparing data of fibrinogen between the I and II group



7. attēls. Protrombīna indeksa un antitrombīna III salīdzinājums starp grupām
Comparing data of protrombin index and antitrombin III between the I and II group



Visi analizētie standarta koagulācijas parametri T₁ periodā bija normas robežās un līdzīgi abās riska grupās.

I grupas pacientiem visos trīs laika periodos fibrinogēns bija normas robežās, savukārt II grupas pacientiem T₂, T₃ periodos tas samazinājās – 1,7 g/l un 1,6 g/l/ (sk. 6. att.). Tomēr fibrinogēna vērtības, salīdzinot starp abām grupām, statistiski neatšķīrās.

Abās grupās bija vērojama tendence PI un ATIII vērtībām dinamiskā mazināties, izteiktāk zema riska pacientiem (sk. 7. att.). ATIII statistiski neatšķīrās starp pacientu grupām, bet PI T₃ periodā bija statistiski zemāks II grupā ($57 \pm 38\%$ vs. $41 \pm 35\%$; $p = 0,045$).

Diskusija

Agrīna KZA diagnostika un adekvāta terapijas taktika ir ļoti būtiska pacientiem ar KZA. Šajā pētījumā pacientu skaits bija neliels ($n = 35$), tādēļ iegūtie rezultāti, iespējams, var atšķirties no pasaules literatūras datiem.

Biežākais KZA iemesls ir kuņģa un divpadsmit pirkstu zarnas čūla – 45,7%. Kuņģa un divpadsmit pirkstu zarnas čūla literatūrā tiek minēta kā galvenais KZA iemesls – līdz pat 50% [1]. Savukārt kuņģa un zarnu trakta audzēji pēc PVO datiem ir < 1%, bet šajā pētījumā – 11,4% gadījumu [1, 6]. Vairāk nekā puse pacientu lietoja antikoagulantus, antiagregantus vai NSPL, kas palielina atkārtotas asiņošanas risku.

Pēc literatūras datiem, Latvijā visplašāk terapijā izmanto omeprazolu 80 mg i/v [2]. Šo tendenci apstiprina arī šī pētījuma rezultāti, kur omeprazola terapija i/v tika pielietota 45,7% gadījumu.

Endoskopiju lieto gan kā diagnostisku metodi, gan arī terapeitisku manipulāciju veikšanai. Tās laikā visbiežāk veic lokālas adrenalīna injekcijas hemostāzes nodrošināšanai. Pierādīts, ka KZA endoskopiskajā terapijā nevajadzētu izmantot tikai adrenalīna monoterapiju. Lai nodrošinātu efektīvu terapiju,

ieteicams izmantot kombinētu terapiju [12, 14, 24]. Mūsu pētījumā neviens pacients nesaņēma kombinētu terapiju. Iespējams, biežu adrenalīna monoterapijas izmantošanu, to nekombinējot ar citām metodēm, var izskaidrot ar endoskopista pieredzi un individuālu pieeju katram slimniekam, nevis terapijas taktikas izvēli, balstoties uz esošiem algoritmiem un hemostāzes principiem.

Pacientiem, kuriem pārlēja EM un SSP, bija statistiski zemākas Hb, Hct, Er, PI un fibrinogēna vērtības. Vidējās Hb vērtības bija 67,4 g/l, Hct 21%, Er $2,3 \cdot 10^{12}/l$; PI 64,5%, fibrinogēns 2,2 g/l. Iegūtie pētījuma rezultāti atbilst literatūras datiem, kur EM pārliešanai absolūta indikācija ir Hb < 70 g/l. Ja Hb 70–100 g/l, indikācijas nav stingri noteiktas, taktikas izvēli galvenokārt nosaka pacienta kardiovaskulāro slimību esamība [1]. Indikācija SSP pārliešanai ir jebkura klīniska asiņošana, kura kombinējas ar recēšanas faktoru nepietiekamību [1, 4].

Pētījuma laikā pacienti tika iedalīti divās grupās pēc *Glasgow-Blatchford* skalas: I grupa – augsta riska, II grupa – zema riska pacienti. Salīdzinot abas šīs grupas, augsta riska pacientu (n = 25) bija vairāk nekā zema riska pacientu (n = 10). I grupas pacienti atradās klīniski smagākā stāvoklī un prasīja neatliekamu palīdzības sniegšanu un stacionēšanu, jo uzrādīja > 6 punktus pēc *Glasgow-Blatchford* skalas. Ar to var, iespējams, izskaidrot, kāpēc I grupas pacienti NMC pavadīja daudz īsāku laiku, tie tika ātrāk stacionēti intensīvās terapijas un ķirurģiskajās nodaļās. No pētījuma rezultātiem redzams, ka augšējo endoskopiju veica gandrīz visiem I grupas pacientiem (n = 21) un tikai 4 II grupas pacientiem.

Analizējot pasaules literatūru, riska izvērtēšanā un terapijas izvēlē svarīgākā ir hemotransfūziju terapija, un arī šī pētījuma rezultāti to apstiprina [7, 22]. Statistiski ticami biežāk tika pārlietas asins produkti un šķidrumu transfūzijas I grupai.

Izvērtējot pilnas asins ainas un koagulogrammas rādītāju izmaiņas dinamikā trīs dažādos laika periodos, redzams, ka I grupai rādītāji dinamikā stabilizējas un T_2 , T_3 laikos ir tuvu normas robežām. Kā izskaidrojums šai tendencei būtu NMC agrīni uzsāktā terapija, galvenokārt endoskopiski un ar asins produktu transfūzijām. Savukārt zema riska grupas pacientiem, iestājoties NMC, analīzes, īpaši koagulogramma, bija tuvu normas robežām, bet pēc 12–24 stundām standarta koagulācijas testu vērtības mainījās, salīdzinot ar I grupas pacientiem. Tā kā zema riska pacienti praktiski nesaņēma SSP transfūziju terapiju pirmajās 12–24 stundās, asiņošanas dēļ novēroja fibrinogēna, PI, ATIII kritumu. Tomēr mēs nenovērojām, ka izmainītie koagulācijas testi korelētu ar pacientu slimības smagumu un turpmāko prognozi. Literatūrā standarta koagulācijas testi arī tiek aprakstīti kā mazinformatīvi asiņošanas riska un slimības smaguma izvērtēšanai [26].

Novērojām interesantu tendenci: neskatoties uz to, ka koagulogrammas rādītāji ievērojami samazinājās II grupas pacientiem, tas būtiski netekmēja šo pacientu klīnisko iznākumu. Tas vēlreiz apliecina *Glasgow-Blatchford* skalas lietderību, kura ir balstīta uz klīniskiem rādītājiem un Hb vērtībām, neietverot koagulācijas rādītājus.

Pacientu iedalījumu pēc *Glasgow-Blatchford*, *Rockall* skalas ikdienā NMC neveic, bet daudzos pētījumos ir pierādīts šo skalu pozitīvais pielietojums [7, 12, 16, 24]. Pēc šī pētījuma rezultātiem var secināt, ka augsta riska pacientiem NMC biežāk tiek veiktas neatliekamas augšējās endoskopijas, biežāk ievadīti i/v antacīdi un asins produktu transfūzijas, kā arī pacienti biežāk tiek stacionēti ķirurģiskajās nodaļās, kas apstiprina skalas lietderību riska izvērtēšanā.

Secinājumi

1. Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās medicīnas centrā stacionētajiem slimniekiem biežākais KZA iemesls bija kuņģa vai divpadsmit pirkstu zarnas čūlas asiņošana; nozīmīgs faktors asiņošanas veicināšanai ir NSPL un antikoagulantu, antiagregantu ilgstoša lietošana.
2. Visplašāk pielietotā terapija ir augšējā endoskopija, ko izmanto gan iemesla precizēšanai, gan terapijas nolūkos. Hemostāzei visbiežāk izmantoja monoterapiju ar lokālām adrenalīna injekcijām.

3. *Glasgow-Blatchford* skala ir lietderīga KZA riska izvērtēšanā, jo NMC etapā augsta riska pacientiem biežāk veiktas neatliekamas augšējās endoskopijas, biežāk i/v ievadīti protona sūkņa inhibitori vai H2 receptoru antagonisti un asins produktu transfūzijas, kā arī pacienti ātrāk tiek stacionēti ķirurģiskajās nodaļās, pavadot īsāku laiku NMC.
4. Pilnas asins ainas rādītāji, salīdzinot ar standarta koagulācijas testiem, precīzāk atspoguļo pacienta stāvokļa smagumu un asiņošanas risku. Tomēr izmainīti standarta koagulācijas testi būtiski neietekmē pacienta klīnisko iznākumu.



Evaluation of Treatment Strategies for Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding Hospitalized in the Emergency Medical Centre of the Pauls Stradiņš Clinical University Hospital

Abstract

Introduction. Gastrointestinal bleeding (GIB) is an acute situation. For the risk assessment and treatment strategy Glasgow-Blatchford scale can be used, which is based mainly on laboratory and clinical tests.

Aim. The aim of the study is to analyze and evaluate the treatment strategies for patients with the acute upper gastrointestinal bleeding accordingly to the bleeding risk estimated by Glasgow-Blatchford scale.

Material and methods. In the prospective study were included 35 patients hospitalized in the Emergency Medical Centre (EMC) from September 2012 to March 1 2013. Following data were analyzed – patient sex, age, GIB reasons, therapy, time spent in the EMC, standard coagulation tests, hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), changes of erythrocyte and platelet count in dynamics of the three time periods: T_1 – at admittance to EMC, T_2 – after 6–8 h, T_3 – after 12–24 h. Patients were classified by Glasgow-Blatchford score and divided into 2 groups depending on the GIB risk: I high-risk ($n = 25$), II low-risk group ($n = 10$) where data mentioned above were analyzed between the two groups.

Results. 35 patients, average age 68 ± 14 years. The most common cause of GIB was gastric or duodenal ulcers. In the Group I, patients received statistically more frequently upper endoscopy ($n = 21$ vs. $n = 4$, $p < 0.05$) when compared with Group II. The antacids administered as i/v therapy was more frequently used in Group I. Values of Hb and Hct statistically differed in T_1 period between the analyzed groups: Group I – Hb 72 ± 22 g/L, Hct $21 \pm 6\%$ and Group II – Hb 92 ± 22 g/L, Hct $28 \pm 7\%$, respectively, $p = 0.047$, $p = 0.017$. Patients from Group I received more transfusions of blood products ($n = 15$) as from Group II ($n = 1$), $p = 0.003$.

Conclusions. In EMC, most common cause of GIB was gastric or duodenal ulcer. Widely was used endoscopy. Patients at high risk statistically more often received emergency upper endoscopy, intravenously proton-pump inhibitors or H2 receptor antagonists and transfusions of blood products, and they spent a shorter time in EMC.

Keywords: gastro-intestinal bleeding, Glasgow-Blatchford scale, risk groups, endoscopy.

Literatūra

1. Asins komponentu pielietošana. Valsts asinsdonoru centrs, metodiskie norādījumi. – Rīga: 3. papildinātais izdevums. – 2009, 11.–22. lpp.
2. Danilāns A., Derova J., Jansone A., Puķītis A., u. c. Vadlīnijas gastroenteroloģijā: Asiņošana no gremošanas trakta // www.gastroenterologs.lv/lv/vadlinijas/asinosana-no-gremosanas-trakta.html (sk. 05.03.2013.).
3. Danilāns A. Gremošanas trakta augšdaļas bojājumi. Akūtas un neskaistas situācijas, stāvokļi pēc kuņģa operācijām. – Rīga: Pilatus, 1999. – 10.–11. lpp.

4. Klīniskā anestezioloģija un intensīvā terapija // I. Vanaga un A. Sondores redakcijā. – Rīga: Nacionālais apgāds, 2008. – 1155.-1170. lpp.
5. Nacionālais medicīnas serviss: laboratorija. Hematoloģija // www.nms-laboratorija.lv/laboratorijas-testu-interpretacijas-rokasgramata-arstiem/hematologija (sk. 11.04.2013.).
6. Nacionālais medicīnas serviss: laboratorija. Laboratorijas testu interpretācijas rokasgrāmata ārstiem // www.nms-laboratorija.lv/laboratorijas-testu-interpretacijas-rokasgramata-arstiem/hemostaze/ (sk. 04.02.2013.).
7. Klīniskā medicīna // A. Lejnieka redakcijā. – Pirmā grāmata. – Rīga: Medicīnas apgāds, 2010. – 836. lpp.
8. Klīniskā medicīna // A. Lejnieka redakcijā. – Otrā grāmata. – Rīga: Medicīnas apgāds, 2012. – 321.-324. lpp.
9. Aljebreen A. M., Fallone C. A., Barkun A. N. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper-GI bleeding // *Gastrointest Endoscopy*, 2004; 59 (2): 172-178.
10. Amandeep Shergill. The patient history: an evidence-based approach to differential diagnosis, acute gastrointestinal bleeding // *Gastrointest Endoscopy*, 2011; 74 (4): 745-749.
11. Agur A. M., Dalley A. F., Keith L. Moore K. L. Clinically oriented anatomy. – 6th edition. – Lippincott Williams and Wilkins, 2010. – P. 241.
12. Arasaradnam R. P., Donnelly M. T. Acute endoscopic intervention in non-variceal upper gastrointestinal bleeding // *Postgraduate Medical Journal*, 2005; 81: 92-98.
13. Boonpongmanee S., Fleischer D. E., Pezzullo J. C., et al. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated // *Gastrointest Endoscopy*, 2004; 59: 788-794.
14. Cappell M., Friedel D. Initial management of acute upper gastrointestinal bleeding: from initial evaluation up to gastrointestinal endoscopy // *Med Clin North Am*, 2008; 92: 491-509.
15. Gralnek I. M., Barkun A. N., Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer // *New England Journal of Medicine*, 2008; 359: 928-937.
16. Grenvick A., Ayres S. M., Holbrook P. R., et al. Textbook of critical care. – 4th ed. – WB Saunders Company, 2000. – Pp. 40-45.
17. McLatchie G., Borley N., Chikwe J. Oxford handbook of clinical surgery – 3rd ed. – Oxford University Press, 2010. – Pp. 280-281.
18. Rull G., Draper R. Upper gastrointestinal bleeding. – Lippincott Williams and Wilkins, 2012. – Pp. 220-324.
19. Laine L., Peterson W. L. Bleeding peptic ulcer // *N Engl J Med*, 1994; 331 (11): 717-727.
20. Bickley L. S., Szilagyi P. G., Hoekelman R. A. Bates' guide to physical examination and history taking. – Lippincott Williams and Wilkins, 2004. – P. 1010.
21. Talley N. J., Martin C. J. Clinical gastroenterology. a practical problem-based approach. – Churchill Livingstone, 2006. – Pp. 146-156.
22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding. – Scotland: Quality Improvement Scotland, 2008. – P. 64.
23. Stanley A. J., Ashley D., Dalton H. R., et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation // *Lancet*, 2009; 373: 42-47.
24. Strate L. L., Saltzman J. R., Ookubo R., et al. Validation of a clinical prediction rule for severe acute lower intestinal bleeding // *Am J Gastroenterology*, 2005; 100: 1821-1827.
25. Terdiman J. P., Lindenauer P. K. Acute gastrointestinal bleeding. Hospital Medicine. – Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005. – Pp. 767-779.
26. Van Veen J. J., Spahn D. R., Makris M. Routine preoperative coagulation tests: an outdated practice // *Br J Anaesth*, 2011; 106 (1): 1-3.
27. Vreeburg E. M., Terwee C. B., Snel P., Rauws E. A. J. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding // *Gut*, 1999; 44 (3): 331-335.
28. Zuccaro G. Epidemiology of lower gastrointestinal bleeding // *Best Pract Res Clin Gastroenterology*, 2008; 22 (2): 225-232.
29. Крылов Н. Н. Кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта: причины, факторы риска, диагностика, лечения // *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2001; 2: 76-87.

Bāzes simptomu parādīšanās laiks un biežums pa simptomu grupām pirmreizēji stacionētiem šizofrēnijas un unipolarās depresijas spektra slimniekiem

Oskars Krumholcs

Strenču Psihoneiroloģiskā slimnīca, Latvija

Kopsavilkums

Spēja laikus atpazīt subklīnisko daudzveidību – pacienta “sevis uztveri” jeb bāzes simptomus (BS) – ikdienas praksē ir būtiska katram psihiatram, jo tas ļauj savlaicīgi atšķirt divas funkcionālas psihozes, atpazīt “īsto slimības sākumu”, paredzēt tai sekojošo psihozes manifestāciju un veikt iespējami savlaicīgu tās profilaksi.

Darba mērķis. Salīdzināt pacientu subjektīvi biežāk atzīmētos BS un to parādīšanās laikus pirms nonākšanas stacionārā pa BS grupām (apakšgrupām) pirmreizēji stacionētiem šizofrēnijas un afektīva (unipolarā) spektra slimniekiem.

Materiāls un metodes. Izlase aptver 89 pirmreizēji stacionētos pacientus ar šizofrēnijas un afektīva (unipolarās depresijas) spektra traucējumiem un novērošanas laiku mazāku par vienu gadu. Klīniskās intervijas veiktas Strenču psihoneiroloģiskajā slimnīcā. Katrs patients brīvprātīgi atbildēja uz 163 struktūrētiem 9 grupās (apakšgrupās) sadalītiem jautājumiem atbilstoši BSABS (*Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*) standartizētai procedūrai ar datu dokumentāciju, ko veicis raksta autors.

Rezultāti. Tiek sniegti dati par biežākajiem BS un to parādīšanās laikiem (Me), korelāciju starp simptomu grupām (apakšgrupām) šizofrēnijas un afektīvā (unipolarās depresijas) spektra pacientiem.

Secinājumi. Šizofrēnijas un depresijas slimniekiem gandrīz 68% biežāko simptomu pa simptomu grupām (apakšgrupām) sakrīt. Šizofrēnijas slimniekiem pirms stacionēšanas BS parādās līdz 6 reizēm biežāk (izņemot miega traucējumus – 0,6 reizes) pa simptomu grupām (apakšgrupām) pieciem biežākajiem simptomiem, salīdzinot ar depresijas slimniekiem. Depresijas slimniekiem, turpretim, BS parādās no 1,1 līdz 2,5 reizēm agrāk, salīdzinot ar šizofrēnijas slimniekiem.

Atslēgvārdi: bāzes simptomi, šizofrēnija, unipolarā depresija, prodroms.

Ievads

Sen zināms, ka pirmā psihotiskā epizode šizofrēnijas slimniekiem sākas ar prodromālu stāvokli, kas raksturojas ar nepsihotiskiem simptomiem. Jau 1861. gadā modernās, zinātniski orientētās psihiatrijas pārstāvis Vilhelms Grīzingers (*Wilhelm Griesinger*) aprakstīja melanholisko prodromu kā ievadu psihozei. Emīls Krepelins (*Emil Kraepelin*) aprakstīja garastāvokļa “mazo izmaiņu” sēriju, kas varēja būt rekurentas vai persistējošas nedēļu, mēnesi vai pat gadiem kā vienīgās brīdinošās pazīmes par nenovēršamo mentālo saslimšanu. E. Bleilers (*E. Bleuler*) nosauca šo “brīdinošo” stadiju par latentu šizofrēniju [Hafner, 2005]. Klauss Konrāds (*Klaus Conrad*), aprakstot šizofrēnijas attīstību *tremas* stadijā, atzīmēja īpaši afektīvo daļu, t. i., daudzos gadījumos šizofrēnija sākas ar endogēniem afektīviem traucējumiem

[Fuentenebro, 1995]. Agrākie un visbiežākie kopējie simptomi, kas dominē šizofrēnijas prodroma laikā ir nespecifiski un tos grūti atšķirt no dziņu, koncentrēšanās un depresīvām epizodēm. Depresīvie simptomi bieži parādās ilgi pirms pirmajiem pozitīvajiem simptomiem [McGorry, 1996; Herz, 1980]. Tikai 19% slimnieku pirms pirmās endogēnas psihotiskās epizodes nav cietuši no depresijas garastāvokļa epizodēm [Hafner, 1999]. Psihiatrijas zinātnē, neskatoties uz daudziem pētījumiem, trūkst drošu klīnisko pazīmju šizofrēnijas un depresijas diferencēšanai agrīnā slimības attīstības posmā pirms klīniskās manifestācijas. Tādējādi aktualizējas jautājums par psihopatoloģiju jeb subklīniskiem simptomiem (slimnieka pirmās personas pieredzi, kas izpaužas kā “sevis uztvere”), no kuriem laika gaitā transformējas pozitīvie un negatīvie simptomi jeb klīniskie simptomi, kas ir novērojami no malas [Klosterkotter, 1992]. Spēja laikus atpazīt šo subklīnisko daudzveidību (slimnieka “sevis uztveri”) ir būtiska psihiatra ikdienas praksē, jo tas ļauj laikus atšķirt šīs divas funkcionālās psihozes, atpazīt “īsto slimības sākumu”, paredzēt tai sekojošo psihozes manifestāciju un veikt savlaicīgu tās profilaksi.

Pacienta paša pieredzētie un pārdzīvotie subklīniskie traucējumi tiek saukti par bāzes simptomiem (BS) [Klosterkotter, 2001]. BS ir subjektīvi pieredzēti simptomi un nevis uzvedība, kas parasti novērojama no malas. Tie ir saskatāmi tikai tiem, kas no tiem cieš un kā smalki subklīniski traucējumi tie izpaužas dziņās, afektos, domāšanā, runā, ķermeņa uztverē, motorās darbībās, centrālos veģetatīvos traucējumos un stresa tolerancē [Huber, 1989]. Kā “pašpieredzēti”, tie atšķiras gan no pozitīvajiem, gan negatīvajiem šizofrēnijas simptomiem, jo ir elementārāki un universālāki – tie nav raksturīgi tikai šizofrēnijai, bet ievada tās primāros simptomus un var parādīties kā reziduālajos stāvokļos, tā psihotiskajās epizodēs *per se*. Šos simptomus pacienti novēro jebkurā slimības stadijā, t. i., slimības sākumā – prodromā – līdz pirmajai psihotiskajai epizodei, slimības remisijas stadijā un reziduālajos slimības stāvokļos, ko apzīmē ar “tīro defektu” (*pure defect* jeb *reiner Defekt*), pat psihotiskā epizodē pašā *per se* [Gross, 1997].

Darba mērķis

Salīdzināt slimnieku subjektīvi biežāk atzīmētos BS un to parādīšanās laikus pirms nonākšanas stacionārā pa BS grupām (apakšgrupām) pirmreizēji stacionētiem šizofrēnijas un afektīva (unipolārā) spektra slimniekiem.

Atbilstoši darba mērķim ir izvirzīti šādi uzdevumi:

- stacionārā atlasīt pirmreizēji stacionētus šizofrēnijas un afektīva spektra pacientus, kas ir gatavi klīniski daļēji strukturētai intervijai;
- veikt klīnisko interviju, kas atbilst BSABS standartizētai procedūrai, kas papildināta ar BS simptomu iespējamo laiku pirms stacionēšanas pēc pacienta vērtējuma (aizgūta no *Interview for the Retrospective Assessment of the Onset and Course of Schizophrenia and Other Psychosis* (IRAOS)) [Hafner, 2003];
- fiksēt aptaujas lapā datus par bāzes simptomu esamību, to parādīšanās laiku vai neesamību un pāriet no kalendārā laika uz laiku kā ilgumu (mēneši);
- analizēt iegūtos šizofrēnijas un unipolārās depresijas spektra pacientu sniegtos datus, izmantojot matemātiskas statistikas datu apstrādes programmu *IBM SPSS Statistics Version 21,0*.

Materiāls un metodes

Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisija ir piekritusi biomedicīniskam pētījumam ar 2009. gada 17. decembra lēmumu, un laikā no 2010. gada maija līdz 2013. gada maijam veiktas 89 klīniskās intervijas ar Strenču Psihoneiroloģiskā slimnīcā pirmreizēji stacionētiem pacientiem, kas atbilda šizofrēnijas un afektīvās (unipolārās) depresijas diagnostiskajiem kritērijiem pēc Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikatora 10. redakcijas (SSK-10). Šajā laikā Strenču Psihoneiroloģiskajā slimnīcā bija 338 pirmreizēji stacionēti šizofrēnijas spektra pacienti, to skaitā 164 vīrieši un 174 sievietes, un 209 pirmreizēji stacionēti unipolārās depresijas pacienti, to skaitā 48 vīrieši un 161 sieviete (VSIA Strenču Psihoneiroloģiskās slimnīcas pārskats par pacientu skaitu attiecīgajā periodā neļauj sīkāk atšifrēt šizofrēnijas diagnožu sadalījumu). Intervijas tika veiktas neilgi pirms

izrakstīšanas no stacionāra, kad pacientam bija vērojama zināma remisija, kas ļāva kritiski apzināt un vērtēt pārdzīvoto. Pirmreizēji stacionētie pacienti tika izvēlēti, jo tie spēj dot vispilnīgāko informāciju par slimības izpausmēm pirms stacionēšanas (bez atmiņas traucējumiem, ko varēja ietekmēt laiks, zāles un slimības process). Respondentu izlasi veidoja brīvprātīgie pacienti, tādējādi nosakot gan izlases sastāvu, gan iespēju nodrošināt tās reprezentativitāti.

Klīniski strukturētā intervijā tika izmantota BSABS (*Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*), kas iekļauj sevī standartizētu procedūru, lai iegūtu un dokumentētu psihopatoloģiju un citus fenomenoloģiskus datus par pacientiem ar diagnozi: šizofrēnija, šizotipija un murgu saslimšanas, kas atbilst F2 šizofrēnijai un citām psihotiskām saslimšanām pēc SSK-10 un piemērojama arī pacientiem, kam ir pagaidu diagnoze: prepsihotiska stadija (prodroms vai priekšposteņa sindroms) vai pēcpsihozes stadijas (SSK-10) un arī F3 garastāvokļa traucējumi (depresija un bipolārie traucējumi), arī afektīvām psihozēm kas arī atbilst SSK-10 [Gross, 2008].

BS ir apvienoti BSABS (*Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*), kas pirmo reizi publicēts 1987. gadā [Gross, 2008].

Klīniski strukturētā intervija tika papildināta ar jautājumiem par BS parādīšanos iespējamo laiku pirms stacionēšanas (norādot mēnesi un gadu). No IRAOS ir aizgūta ideja par BS parādīšanās laiku pirms stacionēšanas [Hafner, 2003].

Klīniski strukturētā intervijā pacienti piedalās brīvprātīgi simptomu reducēšanas stadijā vai to izzušanas brīdī, kad pacientam ir pietiekami kritiska pieeja pārdzīvotajiem traucējumiem, ir kapacitāte nepieciešamajam sevis novērtējumam. Klīniski strukturētā intervijā ievēroti principi, kas aprakstīti BSABS rokasgrāmatas instrukcijā. Paredzētais laiks intervijai ir 2–3 stundas. Intervija notiek ārsta kabinetā, kas ļauj pacientam koncentrēties uz uzdotajiem jautājumiem, novēršot traucējošu faktoru ietekmi. Tā kā jautājumu ir daudz, tad pacientam ir iespējas paņemt pat vairākas pauzes, lai intervija nebūtu nogurdinoša. Dažos gadījumos klīniskā intervija tiek sadalīta vairākās dienās.

Katrs respondents atbildēja uz klīniskās intervijas 163 strukturētiem jautājumiem, kas balstīti uz BSABS (autora tulkojums no angļu valodas pirmā izdevuma) [Gross, 2008] ar sadalījumu 9 grupās: (A) Funkcionālie traucējumi (tiešiem) negatīviem simptomiem – 20 simptomi; (B) Funkcionālie traucējumi (netiešiem) negatīviem simptomiem – 10 simptomi; (C1) Kognitīvie domāšanas traucējumi – 27 simptomi; (C2) Kognitīvie uztveres traucējumi – 39 simptomi; (C3) Kognitīvie darbības (kustību) traucējumi – 7 simptomi; (D) Senestēzijas (senestopātijas) – 19 simptomi; (E1) Centrālie veģetatīvie traucējumi – 30 simptomi; (E2) Miega traucējumi – 7 simptomi; (E3) Intolerance pret kafiju, cigaretēm un citām vielām – 4 simptomi.

Dati tika analizēti atsevišķu simptomu (visbiežākais, visagrākais) līmenī, par centrālās tendences rādītājiem izmantojot mediānu (Me). Me nav jutīga pret variācijas rindu galējām vērtībām, bet aritmētiskais vidējais – pie pašreizējās izlases apjoma daudzu simptomu vērtību variācijas jau atbilst normālajam sadalījumam.

Rezultāti

Pētījumā piedalījās 89 pacienti, no kuriem 70 (79%) pacienti cieš no šizofrēnijas spektra traucējumiem, bet 19 (21%) pacienti – no afektīvā loka (unipolarās depresijas) traucējumiem. Šizofrēnijas spektra traucējumus veido: paranoīdā šizofrēnija, novērošanas laiks mazāks par vienu gadu – 38 (54,3%) pacienti; šizoafektīvi traucējumi, novērošanas laiks mazāks par vienu gadu – 11 (15,7%) un cita veida šizofrēnija, novērošanas laiks mazāks par vienu gadu – 21 (30%) pacients.

Pacientu sadalījums pēc dzimuma: 57 sievietes (vidējais vecums $37,7 \pm 13,8$ gadi) un 32 vīrieši (vidējais vecums $28,1 \pm 9,0$ gadi). Vidējais visu pacientu vecums – $34 \pm 13,0$ gadi. Mediānais vecums – 31,0 gadi, modālais vecums – 22,0 gadi. Vecuma asimetrijas koeficients – 0,52. Ekscesa koeficients – 1,03. Pirmā kvartile – 22,5 gadi, trešā kvartile – 47,0 gadi. Starpkvartiles izkliede – 24,5. Minimālais vecums – 17 gadi, maksimālais vecums – 64 gadi. Vecuma amplitūda – 47 gadi.

Pacientu izglītība: vispārējā pamata izglītība – 19,0% pacientu, vidējā izglītība – 27,0%, profesionālā izglītība – 3,0%, vidējā profesionālā izglītība – 25,0%, augstākā – 23,0% un nepabeigta augstākā – 3,0% pacientu.

Ģimenes stāvoklis: 42,0% pacientu ir neprecējušies, 25,0% ir precējušies, 21,0% ir šķīrušies, 10,0% dzīvo civillaulībā, cits ģimenes stāvoklis ir 2,0% pacientu.

Iztika: 45,0% pacientu ir nodarbinātie, 2,0% pašnodarbinātie, gadījuma darbus veic 19,0%, 32,0% atrodas citu personu aprūpē un 2,0% pacientu ir citi iztikas ieguves līdzekļi. Rezultāti apkopoti 1. tabulā atsevišķi šizofrēnijas un afektīva (unipolārā) spektra pacientiem.

1. tabula. Pacientu izlases sociāldemogrāfiskais raksturojums

Socio-demographic characteristics of patients in the sample

Sociāldemogrāfiskais raksturojums	Šizofrēnijas spektra pacienti		Afektīvā spektra pacienti	
	Sievietes	Vīrieši	Sievietes	Vīrieši
Skaitis, n	43	27	14	5
Vidējais vecums, gadi	35,0 ± 13,1	25,9 ± 7,6	45,92 ± 13,1	40,2 ± 6,3
Mediānais vecums, gadi	33	24	50,5	39
Vecums, min., gadi	18	17	21	35
Vecums, maks., gadi	63	50	64	51
Izglītība	Pacientu skaits, %		Pacientu skaits, %	
Vispārējā pamata	22,9		5,3	
Vidējā	21,4		47,4	
Profesionālā	5,0		0	
Vidējā profesionālā	25,7		21,1	
Augstākā	21,4		26,3	
Nepabeigta augstākā	4,3		0	
Ģimenes stāvoklis				
Neprecējušies	50,0		10,5	
Precējušies	21,4		36,8	
Šķīrušies	15,7		42,2	
Dzīvo civillaulībā	10,0		10,5	
Cits	2,9		0	
Iztika				
Nodarbinātie	40,0		63,2	
Pašnodarbinātie	2,9		0	
Gadījuma darbi	18,6		21,1	
Citu personu aprūpē	37,1		10,5	
Citi iztikas līdzekļi	1,4		5,3	

Šizofrēnijas spektra pacienti atzīmē:

(A) Funkcionālie traucējumi pie tiešiem (un daļēji arī netiešiem) negatīviem simptomiem. (A6.5.1) fāziski depresīva, depresīvi hipererģiska, subdepresīva garastāvokļa svārstības, simptomu parādīšanās biežums – 95%, simptomu parādīšanās laiks pirms stacionēšanas – 67,0 mēneši (Me); (A1) palielināta gurdinība un novārgums, samazināta spēja paciest darba spriedzes prasības – 81%, un 13,0 mēn.; (A3.1) pazemināts spēks un enerģija – 74% un 16,0 mēn.; (A4) dziņu, spara (aktivitātes), deģsmes, iniciatīvas samazināšanās – 73% un 2,0 mēn.; (A6.1) izmaiņas garastāvoklī un emocionālajā atsaucībā – 71% un 19,0 mēneši.

(B) Palielināta jutība (ietekmējamība), kairināmība, reflektivitāte, obsesīvi kompulsīvi, fobiski un autopsihiski depersonalizācijas fenomeni. (B2) palielināta aizkaitināmība, simptomu parādīšanās biežums – 65%, simptomu parādīšanās laiks pirms stacionēšanas – 25,0 mēn.; (B3.1) palielināta refleksitāte: zaudēta naivitāte, vieglprātība un objektivitāte – 62% un 24,0 mēn.; (B1.1) palielināta emocionālā jutība uz ikdienas notikumiem – 59% un 11,5 mēn.; (B1.2) palielināta emocionālā jutība kā atbilde sociālai mijiedarbībai, kas ietekmē pacientu personīgi – 51% un 7,0 mēn.; (B3.4) autopsihiska depersonalizācija – 51% un 8,0 mēneši.

(C) Kognitīvie domāšanas, uztveres un darbības traucējumi. (C1) Kognitīvi domāšanas traucējumi: (C1.17) "subjektcentriskums" – īpaša subjektivisma attieksme, simptomu parādīšanās biežums – 71%, simptomu parādīšanās laiks pirms stacionēšanas – 7,0 mēn.; (C1.5) koncentrēšanas traucējumi – 65% un 20,0 mēn.; (C1.6.1) traucējumi uztvert runu – vizuālu (lasīšana – 60% un 19,0 mēn.; (C1.13) traucējumi domāšanas ierosmei un mentālai mērķtiecībai – 57% un 6,0 mēn.; (C1.7) traucējumi runas ekspresijai (izteiksmei – 55% un 7,0 mēn.; (C.2) Kognitīvie uztveres traucējumi: (C2.11.3) *déjà vu* (jau redzēta), *déjà vécu* (jau pārdzīvota) fenomēns – 57% un 33,0 mēn.; (C2.2.2) fotopsijas – 39% un 34 mēn.; (C2.4.1) hipersensitivitāte pret skaņu, dzirdes stimuliem – 38% un 34 mēn.; (C2.2.1) hipersensitivitāte uz gaismu vai konkrētiem optiskajiem stimuliem – 36% un 33,0 mēn.; (C2.4.2) akoazmi – 31% un 22,0 mēn. (C3) Kognitīvas darbības (kustības) traucējumi: (C3.5) paša pieredzēti motoriskie traucējumi ekstrapiramidālos un tikiem līdzīgos terminos – 59% un 16,0 mēn.; (C3.4.1) psihomotorā retardācija – 45% un 8,0 mēn.; (C3.3) automatisko iemaņu zaudēšana – 43% un 10,0 mēn.; (C3.4) psihomotori traucējumi – 24% un 7,0 mēn.; (C3.4.2) runas psihomotorās organizācijas traucējumi – 21% un 14,0 mēneši.

(D) Senestēzijas (senestopātijas). (D1) nejūtīguma un stīvuma sajūtas parādīšanās biežums – 46%, simptomu parādīšanās laiks pirms stacionēšanas – 12,0 mēn.; (D3) norobežotas sāpju sajūtas – 36% un 18,0 mēn.; (D6) termiskas sajūtas (aukstums vai vēsums – 35% un 5,0 mēn.; (D14) dzestēzijas krīzes (senestopātiskā krīze) – 33% un 10,0 mēn.; (D1.1) somatopsihiskā depersonalizācija – 33% un 20,0 mēneši.

(E) Centrāli veģetatīvie traucējumi, ieskaitot miega traucējumus un intolerance pret noteiktām vielām. (E1) Centrālie veģetatīvie traucējumi: (E1.1.1) paroksizmāla tahikardija, simptomu parādīšanās biežums – 59%, simptomu parādīšanās laiks pirms stacionēšanas – 13,0 mēn.; (E1.6.2) traucēta sviedru sekrēcija – 57% un 12,0 mēn.; (E1.2.2) termoregulācijas traucējumi – 40% un 16,0 mēn.; (E1.4.4) izmaiņas slāpju sajūtā (palielināta vai samazināta) – 28% un 6,0 mēn.; (E1.4.1) apetītes trūkums – 26% un 5,0 mēn. (E2) Miega traucējumi: (E2.1) grūtības iemigt – 66% un 12,0 mēn.; (E2.2) grūtības gulēt visu nakti bez pamošanās – 43% un 9,0 mēn.; (E2.3) agrīna pamošanās – 32% un 26,0 mēn.; (E2.4) grūtības iemigt un nogulēt visu nakti bez pamošanās – 31% un 24,0 mēn. (E.3) Intolerance pret kafiju, cigaretēm un citām vielām: (E3.2) intolerance pret kofeīnu (tēju, kafiju – 20% un 12,0 mēn.; (E3.3) intolerance pret nikotīnu – 17% un 12,0 mēn.; (E3.1) alkohola intolerance – 10% un 2,0 mēneši.

Afektīva (unipolārā) spektra pacienti atzīmē:

(A) Funkcionālie traucējumi pie tiešiem (un daļēji arī netiešiem) negatīviem simptomiem. (A6.5.1) fāziski depresīva, depresīvi hipererģiska, subdepresīva garastāvokļa svārstības, simptomu parādīšanās biežums – 95%, simptomu parādīšanās laiks pirms stacionēšanas – 61,0 mēneši (Me); (A1) palielināta gurdēnība un novārgums, samazināta spēja paciest darba spriedzes prasības – 84% un 14 mēn.; (A3.1) pazemināts spēks un enerģija – 79% un 10,0 mēn.; (A6.1) izmaiņas garastāvoklī un emocionālajā atsaucībā – 67% un 19,0 mēn.; (A3.2) samazināta izturība un pacietība – 50% un 18,0 mēneši.

(B) Palielināta jūtība (ietekmējamība), kairināmība, reflektivitāte, obsesīvi kompulsīvi, fobiski un autopsihiski depersonalizācijas fenomeni. (B1.1) palielināta emocionālā jūtība uz ikdienas notikumiem, simptomu parādīšanās biežums – 61%, simptomu parādīšanās laiks pirms stacionēšanas – 1,0 mēn.; (B1.2) palielināta emocionālā jūtība kā atbilde sociālai mijiedarbībai, kas ietekmē pacientu personīgi – 53% un 36 mēn.; (B2) palielināta aizkaitināmība – 53% un 24 mēn.; (B1.3) palielināta emocionālā jūtība kā atbilde uz citu nelaimi – 17% un 47,0 mēn.; (B3.1) palielināta refleksitāte: zaudēta naivitāte, vieglprātība un objektivitāte – 16% un 47,0 mēn.; (B3.2) obsesīvi kompulsīvs fenomēns – 16% un 15,0 mēneši.

(C) Kognitīvie domāšanas, uztveres un darbības traucējumi. (C1) Kognitīvi domāšanas traucējumi: (C1.5) koncentrēšanas traucējumi, simptomu parādīšanās biežums – 67%, simptomu parādīšanās laiks pirms stacionēšanas – 20,0 mēn.; (C1.8) tūlītējas atmiņas traucējumi – 33% un 31,0 mēn.; (C1.13) traucējumi domāšanas ierosmei un mentālai mērķtiecībai – 26% un 24,0 mēn.; (C1.6.2) traucējumi uztvert runu – akustisko (dzirdēto) – 21% un 23,0 mēn.; (C1.9) traucējumi īslaicīgai atmiņai – 17% un 47,0 mēn. (C2) Kognitīvie uztveres traucējumi: (C2.11.3) *déjà vu* (jau redzēta), *déjà vécu* (jau pārdzīvotā) fenomēns – 32% un 106,0 mēn.; (C2.12) lēna un ātra kustību pieredze, laika sagrozīšana – 11% un 6,0 mēn.; (C2.2.2) fotopsijas – 11% un 95,0 mēn.; (C2.4.1) hipersensitivitāte pret skaņu, dzirdes stimuliem – 11% un 64,0 mēn.; (C2.4.2) akoazmi – 11% un 49,0 mēn. (C.3) Kognitīvas darbības (kustības) traucējumi: (C3.4.1) psihomotorā retardācija – 11% un 22,0 mēn.; (C3.2) motoriska blokāde – 5% un 3,0 mēn.; (C3.4) psihomotori traucējumi – 5% un 42,0 mēn.; (C3.4.2) runas psihomotorās organizācijas traucējumi – 5% un 42,0 mēneši.

(D) Senestēzijas (senestopātijas). (D6) termiskas sajūtas (aukstums vai vēsums), simptomu parādīšanās biežums – 21%, simptomu parādīšanās laiks pirms stacionēšanas – 15 mēn.; (D1.1) somatopsihiskā depersonalizācija – 16% un 1,0 mēn.; (D3) norobežotas sāpju sajūtas – 11% un 44,5 mēn.; (D14) dizestēzijas krīzes (senestopātiskā krīze) – 11% un 42,0 mēn., (D1) nejutīgumu un stīvumu sajūtas – 5% un 47,0 mēneši.

(E) Centrāli veģetatīvie traucējumi, ieskaitot miega traucējumus un intolerance pret noteiktām vielām. (E1) Centrālie veģetatīvie traucējumi: (E1.4.1) apetītes trūkums, simptomu parādīšanās biežums – 53%, simptomu parādīšanās laiks pirms stacionēšanas – 7,0 mēn.; (E1.1.1) paroksismāla tahikardija – 42% un 29,0 mēn.; (E1.6.2) traucēta sviedru sekrēcija – 26% un 13,0 mēn.; (E1.4.5) adīkcijai līdzīga ļaunprātīga nikotīna un alkohola lietošana – 21% un 45,0 mēn.; (E1.4.6) aizcietējums (šad un tad caureja) – 21% un 45,0 mēn.; (E2) Miega traucējumi: (E2.1) grūtības iemigt – 84% un 25,0 mēn.; (E2.2) grūtības gulēt visu nakti bez pamošanās – 68% un 53,0 mēn.; (E2.3) agrīna pamošanās – 63% un 18,0 mēn.; (E2.4) grūtības gan iemigt gan nogulēt visu nakti bez pamošanās – 52% un 58 mēneši.

Rezultāti apkopoti 2. tabulā.

2. tabula. Biežāko šizofrēnijas un depresijas bāzes simptomu rādītāju salīdzinājums pa simptomu grupām un apakšgrupām

Comparison of most frequent indicators of schizophrenia and depression basic symptoms in groups and sub-groups of symptoms

Bāzes simptomu grupas (apakšgrupas)	Šizofrēnijas un depresijas simptomu sakritība (no pieciem biežākajiem)	Šizofrēnijas / depresijas simptomu parādīšanās biežuma attiecība, reizes	Depresijas / šizofrēnijas simptomu parādīšanās laiku attiecība, reizes	Simptomu korelācija (Spīrmena)	
				$r_s \geq 0,75$	
				Šizofrēnijas spektra pacienti	Depresijas spektra pacienti
A	4	1	1,1	A6.1 ar A3.1 vai A4*	A1, A3.1 un A6.1*
B	3	1,6	1,9	B2 un B3.1*	Negat. B1.3 ar B1.1, B1.2 vai B.2.**
C1	2	1,5	2,4	(-) tikai vāja vai vidēja korelācija*	C1.5, C1.6.2, C1.8 un C1.9, bet (-) C1.5 un C1.13**
C2	3	2,6	2,1	(-) korelācija C2.2.2. ar C2.2.1 vai C2.4.2 vai C2.4.1 un C2.11.3**	Nav gadījumu
C3	3	6	2,5	C3.3, C3.4, C3.4.1 un C3.4.2*	Nav gadījumu
D	5	2,8	2,3	D1, D1.1 un D6*	D1 un D14**
E1	2	1,3	2,1	E1.4.1 ar E1.2.2 vai E1.6.2*	E1.4.5, E1.4.6 ar E1.1.1 vai E1.4.1; E1.4.5 ar E1.6.2; Negat. E1.4.1 ar E1.4.5 vai E1.6.2**
E2	5	0,7	2,2	E2.1, E2.2, E2.3 un E2.4*	E2.3. ar E2.1 vai E2.2*
E3	0	0	0	E3.3 un E3.4**	Nav gadījumu

* $p = 0,05$.

** Neuzrāda statistiski ticamu rezultātu, $p > 0,01$.

(-) Negatīva korelācija.

(A) Funkcionālie traucējumi (tiešie) negatīvie simptomi; (B) Funkcionālie traucējumi (netiešie) negatīvie simptomi; (C1) Kognitīvie domāšanas traucējumi; (C2) Kognitīvie uztveres traucējumi; (C3) Kognitīvie darbības (kustību) traucējumi; (D) Senestēzijas (senestopātijas); (E1) Centrālie veģetatīvie traucējumi; (E2) Miega traucējumi; (E3) Intolerance pret kafiju, cigaretēm un citām vielām.

Diskusija

Izlases apjomu un struktūru ierobežoja, pirmkārt, pacientu nepietiekamā līdzestība un gatavība dalīties ar savas dzīves anamnēzi, saviem psihiskajiem pārdzīvojumiem pirms stacionēšanas un piedalīties klīniskajā intervijā, kas var būt viņiem arī nogurdinoša un prasa koncentrāciju uz nepatīkamiem pārdzīvojumiem pagātnē. Otrkārt, pacienta novērtēšanas iespējas ir atkarīgas gan no pacienta šī brīža psihiskā stāvokļa, gan vispārīgām refleksijas spējām, atmiņas traucējumiem. Neskatoties uz to, pacienta paša pieredzētie simptomi ir ticami un būtiski, pat tad, ja tie ir atkarīgi no pacienta atmiņas, kas varētu būt traucēta [Cutting, 1989].

No respondentu klīniskajām intervijām var secināt, ka šizofrēnijas spektra pacientiem ikdienas gaitās uzkrītošāki un traucējošāki šķiet tieši nespecifiskie BS jeb tiešie / netiešie funkcionālie traucējumi (A un B grupa). Mazāk uzkrītoši un traucējoši pacientiem šķiet tieši specifiskie BS, t. i., kognitīvie kustību traucējumi (C3 grupa) un kognitīvie domāšanas traucējumi (C1 grupa), senestopātības (D grupa), pret kuriem savukārt daudz vērīgāki ir tieši psihiatri. Tiem seko pārējās BS grupas.

Afektīva spektra (unipolāras depresijas) pacientiem arī ikdienas gaitās uzkrītošāki šķiet nespecifiskie BS jeb tiešie / netiešie funkcionālie traucējumi (A un B grupa), kam seko miega traucējumi (E2). Praktiski nav sūdzību par kognitīvajiem uztveres traucējumiem (C2) un kognitīvajiem kustību traucējumiem (C3 grupa). Tieši sevis pieredzēti kognitīvi traucējumi slimības prodromā atšķir šizofrēniju no nepsihotiskiem afektīviem traucējumiem [Schultze-Lutter, 2007]. Afektīva spektra pacienti biežāk uzrāda koncentrēšanās traucējumus (C1.15) un atmiņas traucējumus (C.18), turpretim šizofrēnijas spektra pacienti vairāk atzīmē psihozes prekursorus – “subjektcentriskumu” (C1.17), kas sakrīt ar literatūrā minētajiem datiem [Bechdolf, 2002]. Afektīva spektra pacienti nemaz nesūdzas par intoleranci pret kafiju, cigaretēm un citām vielām (E3).

Lai arī BS nav iekļauti mūsdienu modernās psihiatrijas diagnostikas arsenālā (SSK-10; DSM-IV), taču zināšanas par BS ļauj:

- uzlabot terapeitiskās stratēģijas;
- brīdināt par psihozes atkārtotšanās risku remisijas laikā;
- signālizēt par rehabilitācijas nepieciešamību reziduālajos pēcpsihotiskos stāvokļos;
- veicināt adekvātas farmakoloģisko, psiholoģisko vai rehabilitācijas pasākumu kombinācijas;
- izglītēt pacientu un viņa ģimeni par psihožu izpausmēm, sniedzot dziļāku izpratni par sagaidāmajām slimības izmaiņām;
- gūt ieskatu pacienta neveiksmēs uzveikt atsevišķus traucējumus.

Secinājumi

1. Gandrīz 68% šizofrēnijas un depresijas pacientu biežāko simptomu pa simptomu grupām (apakšgrupām) sakrīt.
2. Visbiežāk pacienti sūdzas par funkcionālajiem traucējumiem pie tiešiem (daļēji arī netiešajiem) negatīviem traucējumiem, tomēr šizofrēnijas pacienti biežāk sūdzas par kognitīvajiem domāšanas traucējumiem, bet depresijas pacienti – par miega traucējumiem.
3. Hronoloģiski visagrāk pacienti izjūt kognitīvās uztveres traucējumus; šizofrēnijas pacienti – funkcionālos traucējumus pie tiešajiem (daļēji arī netiešajiem) negatīviem simptomiem, bet depresijas pacienti – miega traucējumus un senestēzijas.
4. Šizofrēnijas pacienti salīdzinoši biežāk sūdzas par kognitīviem kustību traucējumiem un senestēzijām, bet retāk – par miega traucējumiem.
5. Depresijas pacienti salīdzinoši agrāk sūdzas par kognitīvas darbības (kustību) un domāšanas traucējumiem.
6. Simptomu parādīšanās laiki vairumā gadījumu korelē vidēji, arī vāji; novērojama arī negatīva korelācija grupu (apakšgrupu) iekšienē.



Onset Times and Frequency of Basic Symptoms Based on Groups of Unipolar Depression and Schizophrenia Spectrum Patients Hospitalized for the First Time

Abstract

Introduction. Ability to recognize at an early stage, the sub-clinical diversity of (the patient's self-perception) or basic symptoms (BS) are the most essential thing to know for the psychiatrist in a daily practice. It would allow distinguishing two functional psychoses: to recognize the "real-onset of the disease" and possibly provide the following psychosis manifestation and start its early prevention.

Aims. The aim of the study was to compare patients most frequently and subjectively marked basic symptoms (BS) onset times, in retrospect, based on groups and subgroups of schizophrenia and affective (unipolar depression) spectrum of patients before entering first time hospitalization stage.

Material and methods. The selection includes 89 patients hospitalized for the first time with schizophrenia and affective (unipolar depression) spectrum whose observation time was less than one year. Clinical interviews were conducted at Strenči PNS (psychiatric hospital). Every patient on voluntary basis responded to 163 questions, categorized in 9 groups (subgroups) according to BSABS's (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptom) standardized procedure including data documentation that has been collected by the author of the study.

Results. The obtained data show the most common onset times of (BS), (Me) correlation based on (BS) groups and its subgroups of schizophrenia and affective (unipolar depression) spectrum patients.

Conclusions. Almost 68% of more frequent symptoms by symptom groups (subgroups) of schizophrenic and depressive patients coincide. In schizophrenic patients, prior to hospitalization, BS appears to 6 times exceed (except sleeping disturbances – 0.6 fold) five frequent symptoms compared with patients with depression. In depression patients, on the contrary, BS appears 1.1–2.5 times earlier compared to patients with schizophrenia.

Keywords: basic symptoms, schizophrenia, unipolar depression, prodroma.

Literatūra

1. Bechdolf A., Schultze-Lutter F., Klosterkötter J. Self-experienced vulnerability, prodromal symptoms and coping strategies preceding schizophrenic and depressive relapses // *Eur Psychiatry*, 2002; 17: 384–393.
2. Cutting J., Dunne F. Subjective experience of schizophrenia // *Schizophr Bull*, 1989; 15: 217–231.
3. Fuentenebro F., Berrios G. E. The prodromal state: a conceptual history // *Comprehensive Psychiatry*, 1995; 36 (4): 251–259.
4. Gross G., Huber G., Klosterkötter J., Linz M. BSABS. Bonn Scale for Assessment of Basic Symptoms. Manual, Commentary, References, Index, Documentation Sheet. – 1st English edition. – Shaker Verlag, 2008.
5. Hafner H., Maurer K. Prodromal symptoms and early detection of schizophrenia // *WPA. Early detection and management of mental disorders* / Editors Maj M., et al. – John Wiley & Sons Ltd, 2005. – Pp. 1–61.
6. Hafner H., Löffler W., Maurer K., Hambrecht M., et al. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia // *Acta Psychiatr Scand*, 1999; 100: 105–118.
7. Hafner H., Löffler W., et al. IRAOS: interview for the retrospective assessment of the onset and course of schizophrenia and other psychoses: manual. – Hogrefe & Huber Publishers, 2003.
8. Hafner H., Maurer K. The prodromal phase of psychosis // *Early intervention in psychotic disorders* / Ed. by Miller T., Mednick S. A., McGlashan T. H., Libiger J., et al. – Kluwer Academic Publishers, 2001. – Pp. 71–100.
9. Herz M., Melville C. Relapse in schizophrenia // *Am J Psychiatry*, 1980; 137: 801–805.
10. Huber G., Gross G. The concept of basic symptoms in schizophrenia and schizoaffective psychoses // *Recenti Progressi Medicina*, 1989; 80: 646–652.
11. Klosterkötter J., Hellmich M., Steinmeyer E. M., Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodrome phase // *Arch Gen Psychiatry*, 2001; 58: 158–164.

12. Klosterkotter J. The meaning of basic symptoms for genesis of the schizophrenic nuclear syndrome // The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology, 1992; 46 (3): 609–630.
13. McGorry P. D., Edwards J., Mihalopoulos C., et al. EEPIC: an evolving system of early detection and optimal management // Schizophr Bull, 1996; 22: 305–326.
14. Schultze-Lutter F., Ruhrmann S., Picker H., et al. Basic symptoms in early psychotic and depressive disorders // The British Journal of Psychiatry, 2007; 191: 31–37.
15. Schultze-Lutter F. Subjective symptoms of schizophrenia in research and clinic: the basic symptom concept // Schizophrenia Bulletin, 2009; 35: 5–8.

Retrospektīva cistiskās ehinokokozes gadījumu analīze Latvijas populācijā

Sniedze Laivacuma^{1,2}, Andrejs Ivanovs^{1,2}, Ludmila Vīksna¹

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas
un dermatoloģijas katedra, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, doktorantūra, Latvija

Kopsavilkums

Cistiskā ehinokokoze ir infekcija, ko izraisa plakantārps *Echinococcus granulosus*, un tā parasti rezultējas ar nopietnu aknu, retāk plaušu vai citu orgānu, bojājumu. Šī ehinokokoze forma ir hroniska, komplikēta, bet zināšanas par to ir ierobežotas – diagnostikas un ārstēšanas rekomendācijas pašreiz ir balstītas uz ekspertu viedokļiem un reti tiek izmantotas klīniskajā praksē pierādījumu trūkuma dēļ.

Cistiskās ehinokokoze pacients biežāk ir sieviete (vidējais vecums – 55,34 gadi), ko, iespējams, varētu izskaidrot ar faktu, ka sievietes lauku reģionos biežāk strādā nelielos mājsaimniecības darbus – baro dzīvniekus, kopj dārzus, kas pēc literatūras datiem ir nozīmīgi inficēšanās riska faktori. Laiks līdz diagnozes noteikšanai ir dažāds, vidēji 6 ± 6 mēneši, bet variē līdz pat vairāk nekā 10 gadiem. Biežākās sūdzības, apmēram pusei pacientu, bija par sāpēm un diskomfortu labajā paribē. Analizējot cistas un slimības stadiju diagnozes noteikšanas brīdī, var secināt, ka šiem pacientiem visbiežāk cistas tika atrastas 3. un 4. stadijā, kam var būt gan pozitīvs, gan negatīvs vērtējums. Cistiskās ehinokokoze perēklis visbiežāk bija lokalizēts labajā aknu daivā, bija solitārs un vidēja lieluma, tātad ir piemērots lielākajai daļai šobrīd pieejamo ārstēšanas metožu – radikālai operācijai, PAIR (cistas satura perkutāna aspirācija, injekcija, reaspirācija) procedūrai un atsevišķos gadījumos arī “nogaidošai” taktikai. 20% pacientu pēc 3 gadus ilgas terapijas tika atrastas statistiski nozīmīgas cistas izmaiņas – deģeneratīvi procesi, kas liecina par parazitā bojāeju.

Kopumā var secināt, ka ir nepieciešams izveidot sistēmu, kas ļautu identificēt pacientus, iespējami agrīnākās slimības stadijās, lai būtu iespējams nodrošināt efektīvāku ārstēšanu un pacientu dzīves kvalitāti slimības dēļ netiktu būtiski ietekmēta.

Atslēgvārdi: *Echinococcus granulosus*, cistiskā ehinokokoze, klasifikācija.

Ievads

Echinococcus granulosus izraisa cistisko ehinokokozi, kas ir parazitāze, nereti sastopama arī Latvijā. Bojātais orgāns visbiežāk ir aknas, retāk plaušas vai citi orgāni. Šo ehinokokoze formu raksturo hroniska gaita, parasti ar komplikāciju attīstību. Slimībai ir raksturīga ārkārtīgi plaša ģeogrāfiskā izplatība. Teorētiski ehinokokoze ir novēršama, izskaužama un ārstējama, bet klīniskā prakse rāda pretējo. Ja situācija saglabāsies šī brīža līmenī, tad pacienti ar vēlinām ehinokokoze formām griezties pie ārsta – gan terapeita, gan infektologa, gan ķirurga un onkologa – aizvien biežāk.

Nozīmīgas klīniskās problēmas, kas būtu jāmin:

1. Cistiskā ehinokokoze attīstās asimptomātiski vairākus gadus vai pat gadu desmitus līdz brīdim, kad parādās simptomi vai perēklis tiek atrasts nejauši ultrasonogrāfijā (USG) vai rentgenogrammā, pacientu izmeklējot sakarā ar citām sūdzībām. Klīniskā manifestācija bieži vien nozīmē to, ka ehinokokoze cista jau ir komplikējusies: bakteriāla inficēšanās, žults ceļu mehāniska nospiešana vai mehānisku savienojumu veidošanās ar blakusesošajām struktūrām.
2. Populācijas skrīnings, lai identificētu asimptomātiskos gadījumus, ir dārgs un grūti īstenojams. Nav vienotas pieejas jautājumos, vai visi pacienti, kuriem atradis ehinokokozi, būtu jāārstē, vai šobrīd rekomendētās ārstēšanas metodes ir visiem pieejamas un vai tās ir drošas un efektīvas.
3. Pareiza pieeja individuālā līmenī, jo cistiskās ehinokokoze pacienti ir dažādi un var tikt iedalīti divās grupās: asimptomātiski gadījumi (parazitoze ir atklāta skrīningprogrammu ietvaros vai nejauši) un simptomātiski gadījumi (komplicētas cistas) [Brunetti, 2009].

Šobrīd ultrasonogrāfija ir galvenais instruments, lai diagnosticētu, klasificētu (pēc stadijas) un sekotu cistiskās ehinokokoze gaitai. Pirmā cistiskās ehinokokoze klasifikācija tika izstrādāta 1981. gadā, turpmākajos gados tā ir tikusi mainīta un pielāgota. 1994. gadā Pasaules Veselības organizācijas veidota darba grupa, uz tās balstoties, izstrādāja starptautisku klasifikāciju, kas līdz šim nav mainījusies [WHO, 2002].

Tā kā ehinokokoze ir sarežģīti identificējama hroniska slimība ar salīdzinoši zemu mirstību un izplatīta galvenokārt lauku teritorijās, tā reti piesaista pētniekus un finanšu līdzekļus, jo rezultāti nav ātri iegūstami. Tātad, neskatoties uz nozīmīgo izplatību pasaulē un tās radīto iedzīvotāju darbaspēju ierobežojumu, slimībai uzmanība tiek veltīta nepietiekami [Brunetti, 2009; Craig, 2007; Nunnari, 2011].

Ehinokokoze ir viena no klīniski vismazāk pētītajām parazitozēm. Šobrīd ir pieejama vērtīga diagnostikas metode – ultrasonogrāfija, – kas dod iespēju diagnosticēt, klasificēt un sekot līdz ehinokokoze gaitai, turklāt tā arī izmaksu ziņā nav dārga. Ir nepieciešams atrast pieeju, lai, kombinācijā ar specifiskām parazitoloģijā lietojamajām un citām metodēm, varētu identificēt pacientus iespējami agrīnās slimības stadijās un veiksmīgi ārstēt.

Darba mērķis

Darba mērķis bija identificēt Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS) stacionāra "Latvijas Infektoloģijas centrs" uzskaitē esošos pacientus ar apstiprinātu diagnozi – cistiskā ehinokokoze, lai novērtētu diagnozes noteikšanas savlaicīgumu, slimības stadiju diagnozes noteikšanas brīdī, kā arī medikamentozās un citu ārstēšanas metožu pielietošanas rezultātus.

Materiāls un metodes

Darbam tika izmantoti dati no Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra "Latvijas Infektoloģijas centrs" arhīva par pacientiem ar apstiprinātu ehinokokoze diagnozi, kopā 127 pacientu medicīniskā dokumentācija, no kuriem analīzei tika atlasīti 44, kuriem bija pilnībā verificēta diagnoze, parazitārais perēklis bija lokalizēts aknās un dokumentācijā bija pieejams detalizēts ultrasonoskopijas apraksts par aknu stāvokli diagnozes noteikšanas brīdī.

Atlasīto pacientu parazitārās cistas tika analizētas, un slimība klasificēta atbilstoši Pasaules Veselības organizācijas rekomendācijām, ņemot vērā cistas vizuālo izskatu, izvērtējot aktivitāti, fertilitāti, faktu, vai ir vizualizējama cistas siena un citas tipiskas pazīmes, kā arī tika ņemts vērā individuālais cistas lielums paralēli esošajai stadijai (sk. 1. tab.).

Datu apstrāde veikta, izmantojot datorprogrammu *Libre Office, SPSS*.

1. tabula. Pasaules Veselības organizācijas cistiskās ehinokokoze cistu klasifikācija*

WHO ultrasound classifications of CE cysts

Stadija	Aktivitāte	Fertilitāte	Cistas siena	Raksturojums
CL	Jā	Nē	Nav redzama	Agrīna attīstības fāze
CE1	Jā	Jā	Redzama	Cista ir unilokulāra, anehogēna, var būt "sniegpārslas simptoms"
CE2	Jā	Jā	Redzama	Multiseptēta vai multivezikulāra, ir meitas cistas
CE3	Pārejas	Jā	Redzama	Anehogēns saturs ar piestiprinātu slāņainu membrānu "ūdensrozēs simptoms", cistas spiediens pazemināts, tā kļūst deģeneratīva
CE4	Nē	Nē	Nav redzama	Heterogēni hipo- vai hiperehogēni ieslēgumi, nav redzamas meitas cistas, "kamola simptoms", deģenerētu membrānu dēļ parasti nav redzamu protoskoleksu
CE5	Nē	Nē	Bieza, kalcificēta	Bieza, kalcificēta sieniņa rada konusveida ēnu, parasti nav redzamu protoskoleksu
Visiem veidiem izdala apakšklases: maza cista < 5 cm, vidēja cista 5–10 cm, liela cista > 10 cm.				

* Tabula adaptēta no WHO / OIE *Manual on Echinococcosis in Human and Animals: a Public Health Problem*. – World Organization of Animal Health and World Health Organization, 2002.

Rezultāti

No analizētajiem 127 pacientiem tika atlasīti 44, kas atbilda atlases kritērijiem. Analizējot atlasīto pacientu dzimumu, konstatēts, ka 32 bija sievietes, bet 12 – vīrieši. Šo pacientu vidējais vecums diagnozes noteikšanas brīdī bija 55,34 gadi (minimālais 27 gadi, maksimālais 83 gadi), kas sievietēm bija 54,13, bet vīriešiem – 58,58, kas nav statistiski nozīmīga atšķirība ($p = 0,397$) (sk. 1. att.).

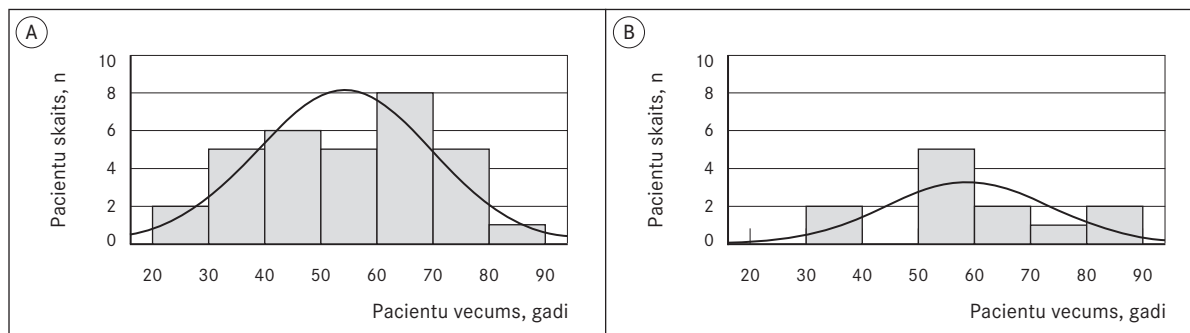
Analizējām to laiku, ko pacients norādīja, uzskatot sevi par neveselu vai slimu, līdz brīdim, kad tika noteikta diagnoze. Tas variēja no sūdzību neesamības, proti, pacientam ehinokokoze tika atklāta nejauši, līdz pat 180 mēnešiem, kad pacientam radās sūdzības, mediānais laiks – 6 ± 6 mēneši. Ir vērojama statistiski nozīmīga, negatīvi vāja saistība starp pacienta vecumu diagnozes noteikšanas brīdī un sūdzību ilgumu ($p = 0,010$). Analizējot, kādas tieši sūdzības pacienti norādīja kā nozīmīgākās līdz diagnozes noteikšanai, visbiežāk tās bija sāpes vai diskomforts vēderā vai labajā sānā – 20 (54,1%) gadījumos, retāk pacienti sūdzējās par dzeltes parādīšanos – 4 (10,8%), neparastu nespēku – 3 (8,1%), paaugstinātu ķermeņa temperatūru, slikto apetīti, niezi – katrs divos gadījumos, un svara zudumu, sāpēm kreisajā sānā, pastāvīgi nelabu dūšu, rūgtu garšu mutē – katrs vienā gadījumā.

Izvērtējot pieejamos datus par cistu izskatu diagnozes noteikšanas brīdī, var secināt, ka analizētajiem pacientiem visbiežāk slimību diagnosticēja, kad cista bija 4. stadijā (CE4) – 21 (47,7%), retāk bija 3. stadijā (CE3) – 9 (20,5%), 2. stadijā (CE2) – 6 (13,6%), 1. stadijā (CE1) – 4 (9%) un 5. stadijā – 3 (6,8%). Vērtējot šos rezultātus, var secināt, ka analizētajā grupā diagnoze galvenokārt ir tikusi noteikta cistu vēlīnā attīstības stadijā, kad tās jau ir neaktīvas – 33 pacientiem un vairs nav fertīlas – 24 pacientiem (sk. 2. att.).

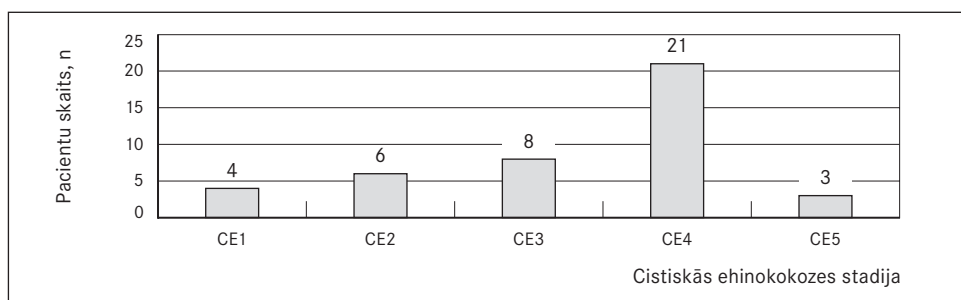
Izvērtējot pacienta vecumu atbilstoši cistu stadijām, 4. stadijas pacientu vecums bija $53,33 \pm 15,42$ gadi, 3. stadijas pacientu – $59,22 \pm 16,30$ gadi, 2. stadijas pacientu vecums – $48,67 \pm 19,5$ gadi, tomēr pēc Pīrsona hī-kvadrāta (χ^2) testa vecuma atšķirības kopumā nav statistiski nozīmīgas ($p = 0,437$), kā arī pēc U-testa nav nozīmīgas atšķirības starp 3. un 4. stadiju ($p = 0,194$), 3. un 5. stadiju ($p = 0,397$), 4. un 5. stadiju ($p = 0,497$).

Cistiskās ehinokokoze pacientiem parazitārais perēklis visbiežāk bija lokalizēts labajā aknu daivā – 29 (65,9%), tas bija solitārs – 24 (54,5%) un mazs – 19 (43,2%) pacientiem (sk. 2. tab.). Izvērtējot maksimālo cistu izmēru, tas bija 17 cm, kas ir uzskatāms par ļoti lielu, bet vidējais izmērs bija 6,49 cm, kas pēc klasifikācijas ir vidēji liela cista.

1. attēls. Pacientu vecuma sadalījums diagnozes noteikšanas brīdī: A – sievietes; B – vīrieši
Age structure of patients at the time of diagnosis (A – women; B – men)



2. attēls. Cistiskās ehinokokozes pacientu iedalījums atbilstoši cistu stadijām
Cystic echinococcosis stage-based patient structure



2. tabula. Parazitāro cistu lokalizācija, skaits un izmērs
Localization, count and size of echinococcus cyst

Cistu lokalizācija, skaits un izmērs	Pacientu skaits, n	Pacientu skaits, %
Parazitārās cistas lokalizācija aknās		
Labajā daivā	29	65,9
Kreisajā daivā	3	6,8
Abās daivās	11	25,0
Parazitāro cistu skaits aknās		
Viena	24	54,5
Divas	10	22,7
Trīs	3	6,8
Multiplas	6	13,6
Parazitārās cistas izmērs		
< 5 cm	19	43,2
5–10 cm	16	36,4
> 10 cm	8	18,2

Analizējot rezultātus, netika atrasta saistība starp sūdzību esamību un cistas stadiju ($p = 0,389$), cistas izmēru ($p = 0,715$). Meklējot iespējamo saistību, vai sūdzību esamība ir saistīta ar cistu skaitu un to lokalizāciju aknās, Pīrsona hī-kvadrāta (χ^2) tests uzrāda, ka atšķirības starp visām grupām kopumā nav statistiski nozīmīgas ($p = 0,096$), taču p vērtība nepārsniedz 10%. Standartizētie (*Standardized Residuals*) un uzlabotie atlikumi (*Adjusted Residuals*) izskaidro Pīrsona hī-kvadrāta (χ^2) testa rezultātu. Uzlabotie atlikumi uzrāda, ka pacientiem ar sūdzībām biežākā parazitārās cistas lokalizācija ir aknu labajā daivā.

Neizdevās atrast arī korelāciju starp cistas stadiju un etiotropās medikamentozās terapijas pielietošanu.

Analizējot cistu izmaiņas, pamatojoties uz cistas stadijas maiņu pielietotās ārstēšanas rezultātā, var atrast pozitīvu tendenci, jo 11 pacientiem, pielietojot Vilkoksona (*Wilcoxon*) testu, izdevās novērot ticamu sakarību ($p = 0,038$), ka terapijas rezultātā, salīdzinot 1 gadu un 3 gadus pēc diagnozes noteikšanas, cista mainās, un to var ierindot 1 stadiju augstāk; tātad cistā nenovēro aktivitāti un ir redzamas deģenerācijas pazīmes. Iespējams, ka statistiski ticamus rezultātus lielākam pacientu skaitam neizdevās iegūt, jo par daļu pacientu nebija datu pēc 3 un 5 gadiem no diagnozes noteikšanas brīža. Arī terapijas kursu skaita nozīmi neizdevās statistiski nozīmīgi pamatot, iespējams, nepietiekama pacientu skaita dēļ ($p = 0,881$).

Izvērtējot iespēju identificēt cistu pazīmi, kas ļautu prognozēt slimības gaitu, Vilkoksona tests uzrāda, ka cistas, kas sākotnēji ir 5–10 cm lieluma grupā, progresē straujāk, taču statistiski izmaiņu atšķirības pierādīt neizdevās (MANOVA analīze, $p = 0,481$).

Diskusija

Analizējot iegūtos datus, ir redzams, ka, izvērtējot Latvijas pacientus, pētījumu varētu attiecināt uz populāciju kopumā un, ņemot vērā faktu, ka galvenokārt RAKUS stacionārā “Latvijas Infektoloģijas centrs”, tiek veikta sistemātiska ehinokokoze apstiprinoša diagnostika un pacientu novērošana, var secināt, ka cistiskās ehinokokoze tipisks pacients ir sieviete no lauku reģiona, lai gan salīdzinoši nelielā pacientu skaita dēļ nav iespējams pilnībā izslēgt iespēju, ka sievietes aktīvāk vēršas pie ārsta un līdz ar to biežāk tiek izmeklētas. Pacientu vidējais vecums ir 55,34 gadi. Latvijā var izšķirt 2 reģionus, kur ir augstāka saslimstība ar ehinokokozi – Latgalē Jēkabpils un Preiļu rajonos un Kurzemē Talsu, Kuldīgas, Saldus, Tukuma rajonos. Arī Rīgas rajonā ir samērā augsta saslimstība, bet to daļēji varētu skaidrot ar to, ka daļa Rīgas pacientu kādu savas dzīves posmu ir pavadījuši citos rajonos, un, tā kā slimībai ir ilgs bezsimptomu periods, tad inficēšanās varētu būt notikusi agrāk [Laivacuma, 2010]. Reģionos, kur šī parazītoze ir vairāk izplatīta, slimnieku vecuma struktūra vairāk nosveras uz jaunāku vecumu, kas varētu būt saistīts ar inficēšanos agrīnākā vecumā, iespējams, bērnībā [Li, *et al.*, 2011]. Netika novērotas vecuma atšķirības dzimumu starpā, arī literatūrā nav pieejami dati par to, ka būtu zināmi ar dzimumu saistīti faktori, kas kavē vai veicina infekciozo procesu pēc tam, kad parazīts ir iekļuvis organismā.

Analizējot laiku, kas nepieciešams diagnozes verifikācijai, tika konstatēta dažādība, mūsu pacientiem tas bija 6 ± 6 mēneši, kas uzskatāms par labu rādītāju. Tomēr zinot, ka tā ir vidējā vērtība, jāuzsver, ka diemžēl bija pacienti, kuriem pēc ilgstošām sūdzībām, pat vairāk nekā 10 gadus, diagnoze savlaicīgi nebija noteikta. Biežākās sūdzības, apmēram pusei pacientu, bija par sāpēm un diskomfortu labajā parībā, tātad aknu un cistu atrašanās vietas projekcijā. Mūsu pētījumā, diemžēl, neizdevās atrast ticamu saistību starp cistas stadiju un sūdzību esamību, kā tas ir norādīts literatūras datos [Haddad, 2011]. Daļa sūdzību, piemēram, ādas nieze, dzelte vai paaugstināta ķermeņa temperatūra, jau ir saistīta ar komplikācijām.

Analizējot cistas diagnozes noteikšanas brīdī, var secināt, ka pacientiem visbiežāk tās tika atrastas 3. un 4. stadijā, kas ir vērtējams divējādi. Kā pozitīvs jāatzīmē fakts, ka cista šajās stadijās parasti vairs nav aktīva, tātad tajā ir spontāni attīstījušās deģeneratīvas izmaiņas, un parazīts būtībā ir gājis bojā bez medicīniskas iejaukšanās. Tomēr, ja cistu attīstība ir bijusi ilgstoša un diagnostika vēlīna un ja cista turpinātu palielināties, tā radītu nopietnas komplikācijas. Dati par to, ka cistas tiek diagnosticētas jau vēlīnās attīstības stadijās, ir pieejami arī līdzīgi veiktos pētījumos citur pasaulē [Li, *et al.*, 2011; Siracusano, 2009]. Vērtējot cistu lielumu, rezultāti varētu tikt interpretēti kā pozitīvi no slimības ārstēšanas viedokļa, jo lielākā daļa cistu ir vidēja izmēra, 5–10 cm grupā, kas ir piemērotas šobrīd pieejamo ārstēšanas metožu – radikālai operācijai, PAIR procedūrai, bet atsevišķos gadījumos “nogaidošas” taktikas izmantošanai. Tas, ka cistiskās ehinokokoze perēklis visbiežāk bija lokalizēts labajā aknu daivā un bija solitārs, ir izskaidrojams ar anatomiskām īpatnībām.

Meklējot saistību starp cistas raksturojošajiem lielumiem un pacienta sūdzībām, neņemot vērā faktu, ka sūdzības biežāk rada veidojums labajā aknu daivā, to neizdevās atrast, lai gan pēc citu pētījumu rezultātiem bija sagaidāms, ka lielākas un multiplas cistas biežāk rada sūdzības [Haddad, 2011], bet iespējams, ka rezultātus ietekmējis salīdzinoši nelielais pacientu skaits.

Par parazitārā procesa aktivitātes izmaiņām pielietotās ārstēšanas rezultātā mūsu iegūtie dati ir ierobežoti, jo, vērtējot mediķu pielietoto taktiku, ticamas sakarības starp cistas parametriem un ārstēšanas taktiku neizdevās saskatīt. Kā pozitīvs ir minams fakts, ka 20% pacientu pēc 3 gadu ilgas terapijas tika atrastas statistiski nozīmīgas cistas izmaiņas – deģeneratīvi procesi, kas liecina par parazīta bojāeju. Skaidrojums tam ir saistīts ar to, ka lielai daļai pacientu cistas jau ir neaktīvā vai pārejas stadijā, un medikamentoza terapija uz tām būtiski neiedarbojas [Stojkovic, 2009]. Bet tas, protams, ir ļoti neliels pacientu skaits.

Ņemot vērā šobrīd pieejamos datus, var secināt, ka nepieciešama praktiska sistēma, kur attēl-diagnostikas speciālists, jau izmeklējot ehinokokoze pacientu, mēģinātu identificēt parazitārā procesa stadiju, uz kuru balstoties ārstējošajiem ārstiem būtu atvieglota ārstēšanas metodes izvēle, jo nav pilnībā skaidrs, vai pacientam ar 4. vai 5. stadijas parazitāro procesu ir nepieciešama medikamentoza vai kāda cita ārstēšana. Protams, jāizstrādā metode, kā identificēt šos pacientus pirms viņiem rodas sūdzības, jo tās visbiežāk jau liecina par vēlinu cistiskās ehinokokoze stadiju.

Secinājumi

1. Cistiskās ehinokokoze pacients visbiežāk ir sieviete vidējā vecumā – 55,34 gadi.
2. Diagnozes noteikšana ir cieši saistīta ar sūdzību esamību; analizētajiem pacientiem laiks līdz diagnozei ir bijis 6 ± 6 mēneši, bet maksimāli – ~15 gadi, un visbiežāk pacienti sūdzējās par sāpēm un diskomforta sajūtu vēderā.
3. Visbiežāk diagnozes noteikšanas brīdī tika atrastas vidēja izmēra solitāras 3. un 4. stadijas cistas, kas bija lokalizētas labajā aknu daivā.
4. Sūdzības biežāk rada ehinokokoze cistas, kas lokalizējas labajā aknu daivā.
5. Vienai ceturtajai daļai pacientu pēc 3 gadus ilgas terapijas tika atrastas statistiski nozīmīgas cistas izmaiņas – deģeneratīvi procesi, kas liecina par parazīta bojāeju.



Retrospective Case Analysis of Cystic Echinococcosis in Latvian Population

Abstract

Cystic echinococcosis is an infection caused by tapeworm *Echinococcus granulosus*, and it usually results in a serious liver, lung, or, less commonly, other organ damage. This form of echinococcosis is chronic, complex, and the knowledge of it is limited – diagnosis and treatment recommendations are currently based on expert opinions and are not often used in clinical practice due to the lack of evidence.

The prevailing population among cystic echinococcosis patients is female, which can be explained by the fact that women in rural areas do small household chores such as feeding the animals, taking care of their gardens, which are significant risk factors for the acquisition of infection. The mean age of the patients is 55.34 years. Time until diagnosis varies, an average of 6 ± 6 months, but it may range up to more than 10 years. The most common complaint in 50% of the patients is pain and discomfort in the right side of the abdomen. The obtained data allows for the conclusion that most commonly cysts were found in Stage 3 or Stage 4, which is both a positive and a negative aspect. Cystic echinococcosis lesion was often localized in the right hepatic lobe, it was solitaire and medium size which is suitable for most currently available treatment options – radical surgery, the PAIR procedure and in some cases “watch and wait” approach. In 20% of the patients, after 3 years of therapy statistically significant changes in cysts were found – degenerative processes that are indicative of the parasite death.

In conclusion, it is necessary to find an approach to identify patients at the earliest stage possible in order to pave the way for a more effective treatment so that patient quality of life due to the illness was not significantly affected.

Keywords: *Echinococcus granulosus*, cystic echinococcosis, classification.

Literatūra

1. Brunetti E., Garcia H. H., Junghanss T. on behalf of the members of the International CE Workshop in Lima, Peru, 2009. Cystic echinococcosis: chronic, complex, and still neglected // PLoS Negl Trop Dis, 2011; 5(7): e1146. doi:10.1371/journal.pntd.0001146 // <http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001146>
2. Moro P., Schantz M. P. Echinococcosis: a review // International Journal of Infectious Diseases, 2009; 13: 125–133.
3. WHO/OIE Manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem. – World Organization of Animal Health and World Health Organization, 2002 // <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/929044522X.pdf>
4. Li T., Ito A., Pengcuo R., Sako Y., et al. Post-treatment follow-up study of abdominal cystic echinococcosis in Tibetan communities of northwest Sichuan Province, China // Neglected Tropical Diseases, 2011; 5 (10): e1364 // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3201905/>
5. Stojkovic M., Zwahlen M., Teggi A., Vutova K., et al. Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review // Neglected Tropical Disease, 2009; 3 (9): e524 // doi:10.1371/journal.pntd.0000524 // <http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0000524>
6. Haddad M. C., Al Awar G. N., Jalbout R. N., Kanj V., et al. New trends in the management of hepatic Echinococcus granulosus // Lebanese Medical Journal, 2011; 59 (3): 154–159 // <http://lebanesemedicaljournal.org/articles/59-3/review1.pdf>
7. Community surveys and risk factor analysis of human alveolar and cystic echinococcosis in Ningxia Hui autonomous region, China // Bulletin of World Health Organization, 2006; 84: 714–722 // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2627473>
8. Craig S. P., et al. Prevention and control of cystic echinococcosis // The Lancet Infectious Diseases, 2007; 7: 385–394 // http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:3Cjz_nA53jQJ:www.researchgate.net/publication/6310418_Prevention_and_control_of_cystic_echinococcosis/file/79e41512fb3e66b17e.pdf+&cd=3&hl=en&ct=clnk&gl=lv&client=firefox-a
9. Siracusano A., et al. Human cystic echinococcosis: old problems and new perspectives // Interdisciplinary perspectives on infectious diseases, 2009, Article ID 474368 // <http://www.hindawi.com/journals/ipid/2009/474368/>
10. Brunetti E., Kern P., Vuitton D. A. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans // Acta Tropica, 2009 // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19931502>
11. Nunnari G., et al. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects // World Journal of Gastroenterology, 2012; 18 (13): 1448–1458 // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319940>
12. Laivacuma S., Viksna L., Aldiņš P. u. c. Ehinokokoze izplatība un ārstēšanas problēmas Latvijā // RSU Zinātnisko rakstu krājums, 2010. –1. sēj. – Rīga: RSU, 2010. – 135.–145. lpp.

Trauksmes simptomu un muskuļu spēka testu rezultātu savstarpējā saistība pacientiem ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm

Daina Šmite, Gunta Ancāne¹

Rīgas Stradiņa universitāte, Rehabilitācijas katedra, Latvija

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Psihosomatiskās medicīnas un psihoterapijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Pētījuma mērķis bija analizēt sakarības starp trauksmes simptomiem un muskuļu spēka testa rezultātiem pacientiem ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm.

Metodes. Pētījuma grupu veidoja 44 pacienti ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm, vidējais vecums – $39,1 \pm 9,6$ gadi. Visi pacienti tika izvērtēti, izmantojot muskuļu spēka novērtējumu ar izometriskajiem spēka testiem, pielietojot medicīnisko tenzodinamometru un trauksmes simptomu novērtējumu ar slimnīcas trauksmes un depresijas anketu (HADS), kā arī sāpju intensitātes novērtējumu ar vizuālo analoģu skalu.

Rezultāti un secinājumi. Rezultāti apstiprināja, ka pētītajiem pacientiem ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm bija raksturīga saistība starp trauksmes simptomiem un vairāku kāju muskuļu un vēdera slīpo muskuļu spēku, kas jāņem vērā gan izvērtēšanas, gan ārstēšanas procesā. Pētījuma rezultāti ļauj izvirzīt hipotēzi, ka pacientiem ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm, kuriem novēro paaugstinātu trauksmes līmeni, izpaužas raksturīgs muskuļu disbalansa modelis. Lai apstiprinātu šo hipotēzi, nepieciešama turpmāka izpēte.

Atslēgvārdi: trauksme, muskuļu spēks, hroniskas muguras sāpes.

Ievads

Hroniskas muguras lejasdaļas sāpes, kas ir viens no biežākajiem hronisku sāpju veidiem, ir komplekss sindroms, kura analīze ir iespējama tikai biopsihosociālā modeļa ietvaros. Mioskeletālās disfunkcijas saistību ar pacienta emocionālo stāvokli, pacientiem ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm ir apstiprinājuši vairāki pētījumi [1, 86–96; 14, 202–208; 11, 163–170]. Kā vieni no biežākajiem fiziskā funkcionālā stāvokļa raksturlielumiem praksē tiek izmantoti muskuļu spēka testi, jo, izmantojot speciālas mērierīces, tos ir viegli izteikt objektīvos rādītājos. Muskuļu spēks tiek definēts kā muskuļa spēja pārvarēt ārēju pretestību. Ņemot vērā, ka muskuļa kontrakcija tiek veikta apzināti un muskuļu spēku ietekmē aktivizēto motoro vienību skaits, var izvirzīt hipotēzi, ka muskuļu spēka testu rezultātus būtiski ietekmē pacienta emocionālais stāvoklis.

Darba mērķis

Analizēt sakarības starp trauksmes simptomiem un muskuļu spēka testa rezultātiem pacientiem ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm.

Materiāls un metodes

Pētījuma grupu veidoja 44 pacienti ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm, 29 sievietes un 15 vīrieši, vecumā no 18 līdz 52 gadiem, vidējais vecums – $39,1 \pm 9,6$ gadi. Pētījuma grupā tika iekļauti visi pacienti, kuri uzsāka ambulatoru ārstēšanu pie pētījumā iesaistītā fizioterapeita laika posmā no 2012. gada 1. marta līdz 2012. gada 1. jūnijam un atbilda iekļaušanas kritērijiem: pacienta pamata sūdzība bija sāpes muguras lejasdaļā un pašreizējās sāpju epizodes ilgums bija vairāk nekā 3 mēneši, pamata klīniskā diagnoze ir muguras spondiloze un sāpes muguras jostas daļā, pacients bija vecumā no 18 līdz 60 gadiem un piekrita piedalīties pētījumā. No pētījuma tika izslēgti tie pacienti, kuriem varēja piemērot vismaz vienu no pētījuma izslēgšanas kritērijiem: pašreizējā sāpju intensitāte pārsniedz 5 balles (pēc 10 balļu skalas), pacientam veikta mugurkaula ķirurģiska ārstēšana, muguras sāpes saistītas ar traumātisku bojājumu, iekaisuma procesu, metabolu vai viscerālu patoloģiju, pacientam ir neoplastiski procesi, iedzimtas mugurkaula saslimšanas vai attīstības anomālijas, perifēra parēze un / vai *cauda equina* sindroms, spinālās stenozes simptomi, virspusējās vai dziļās jušanas traucējumi, nozīmīgas psihiskas saslimšanas, blakus saslimšana, kas izraisa funkcionālu ierobežojumu, akūts vai dekompenzēts stāvoklis, grūtniecība vai mazāk nekā 2 gadi pēc dzemdībām.

Visi pētījumā iesaistītie pacienti tika izvērtēti, izmantojot pētījuma vērtēšanas metodes. Muskuļu spēka novērtējums tika veikts ar izometriskajiem spēka testiem, izmantojot medicīnisko tenzodīnamometru (tips MSC-200, Nr. U04752, mēr diapazons (40–220) LBF, ASV. Kalibrēšanas sertifikāts Nr. S07519K08.) Kalibrēšana veikta “Latvijas nacionālajā metroloģijas centra” mehānisko pētījumu laboratorijā. Testējamie muskuļi bija: *m. iliopsoas*, *m. gluteus maximus*, *m. tensor fasciae latae*, *m. gluteus medius*, gūžas adduktoru grupa, *m. rectus abdominis*, slīpie vēdera muskuļi un *m. quadratus lumborum*. Muskuļi tika izvēlēti, pamatojoties uz to aktivitāti pozas noturēšanā un muguras lejasdaļas, iegurņa stabilizācijā [9, 43–73; 13, 11–41; 3, 15–26]. Muskuļu spēka testi tika veikti, izmantojot izometriskus spēka testus, izvērtējot spēju noturēt testa pozīciju pret gravitāciju un manuālu pretestību [8, 49–117]. Katra muskuļa tests tika atkārtots trīs reizes, un vērā tika ņemts vidējais rādītājs.

Trauksmes simptomu novērtējumam tika lietota Slimnīcas trauksmes un depresijas anketa (angļu val. HADS – *Hospital Anxiety and Depression Scale*). Ar anketas palīdzību novērtē trauksmes līmeni un depresijas simptomus. Anketai ir pierādīta statistiskā ticamība, pierādīta arī anketas jutība, novērtējot pacientus ar somatiskām slimībām [17, 361–370; 2, 69–77; 7, 579–584]. Pētījumā tika izmantots skalas tulkojums latviešu valodā (atļauja un tulkojums no *National Foundation for Educational Research* (nferNelson); tulkotās versijas *Cronbach's alpha* 0,892). Slimnīcas trauksmes un depresijas anketa ir pašvērtējuma anketa. Tā sastāv no 14 apgalvojumiem (septiņi attiecas uz trauksmes līmeni, bet 7 – uz depresijas simptomiem). Abas apakšskalas tiek analizētas atsevišķi. Apakšskalu rezultāti tiek interpretēti šādi: < 7 norma, ≥ 7 paaugstināts trauksmes līmenis vai depresijas simptomi.

Pašreizējo muguras lejasdaļas sāpju intensitātes novērtēšanai tika izmantota vizuālā analoģu skala (VAS). Pacientam uz 10 cm gara nogriežņa, kura vienā galā norādīts “sāpju nav”, bet otrā – “visstiprākās iespējamās sāpes”, lūdza atzīmēt pašreizējo muguras lejasdaļas sāpju intensitāti.

Iegūtie dati tika apkopoti un analizēti, izmantojot matemātiskās statistikas metodes. Lai analizētu pacientu vispārējo raksturojumu, tika izmantota aprakstošā statistika (vidējie lielumi, standarta novirze, minimālie un maksimālie lielumi). Savstarpējo sakarību novērtēšanai tika izmantota korelāciju analīze, aprēķinot Spīrmena rangu korelācijas koeficientus starp atsevišķiem rādītājiem. Lai novērtētu vidējo vērtību atšķirības ticamību divās savstarpēji neatkarīgās grupās, tika izmantota neatkarīgu izlašu t-testa analīze. Statistiskā analīze tika veikta ar ticamību $p < 0,05$.

Pacientu muskuļu spēka testēšanu veica neatkarīgs fizioterapeits, kurš pirms testēšanas netika iepazīstināts ar emocionālā stāvokļa novērtējuma rezultātiem, kā arī nezināja pētījuma mērķi. Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem pētījuma sākumā tika detalizēti izskaidrota (mutiski un rakstiski) pētījuma norise, un viņi deva rakstisku piekrišanu dalībai tajā.

Pētījums tika veikts, ievērojot ētikas pamatprincipus, un tam ir pozitīvs Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atzinums.

Rezultāti

Vidējais trauksmes līmenis (pēc HADS) pētītajiem pacientiem bija $7,6 \pm 3,1$ (variēja no 2 līdz 15 punktiem). Paaugstinātu trauksmes līmeni (≥ 7 pēc HADS) novēroja 27 (61,4%) pacientiem: 10 (66,7%) vīriešiem un 17 (58,6% sievietēm no kopējā skaita. Klīniski nozīmīgi depresijas simptomi tika konstatēti 5 (11,4%) pacientiem: 2 (13,3%) vīriešiem un 3 (10,3%) sievietēm); vidējais depresijas simptomu rādītājs bija $3,7 \pm 2,9$ (no 2 līdz 15 punktiem).

Vidējā sāpju intensitāte bija $4,1 \pm 0,5$ (no 3 līdz 5 punktiem).

Muskuļu spēka testu rezultāti pētītajiem pacientiem, ņemot vērā trauksmes līmeni (pēc HADS), atspoguļoti 1. tabulā.

Pārbaudot ar neatkarīgu izlašu t-testu, tika konstatēta ticama ($p < 0,05$) atšķirība starp pacientiem ar un bez paaugstināta trauksmes līmeņa (HADS trauksmes apakšskalas rādītāji ≥ 7) tādiem muskuļu spēka testa rezultātiem kā: *m. ileopsoas* abpusēji ($p = 0,02$ un $p = 0,03$), *m. tensor fasciae latae* abpusēji ($p = 0,01$ un $p = 0,03$), gūžas adduktori kreisajā pusē ($p = 0,001$), *mm. obliqui abdominis* abpusēji ($p < 0,001$).

Korelāciju analīzes rezultāti. Spīrmēna korelāciju analīzes rezultāti uzrādīja, ka vairāku analizēto muskuļu spēka testa rezultāti ticami ($p < 0,05$) korelēja ar trauksmes simptomiem:

- *m. ileopsoas* vienpusēji (labā pusē: $r = -0,35$, $p = 0,03$);
- *m. tensor fasciae latae* abpusēji (labā pusē: $r = -0,31$, $p = 0,01$; kreisā pusē: $r = -0,36$, $p = 0,02$);
- *mm. obliqui abdominis* abpusēji (labā pusē: $r = -0,45$, $p = 0,002$; kreisā pusē: $r = -0,43$, $p = 0,002$).

Pārējiem testētajiem muskuļiem netika konstatēta ticama korelācija ar trauksmes simptomiem.

Nevienam no testētajiem muskuļiem netika konstatēta ticama korelācija ar pašreizējo sāpju intensitāti (pēc VAS). Savukārt sāpju intensitāte ticami ($p < 0,05$) korelēja ar trauksmes simptomiem ($r = 0,32$, $p = 0,002$).

1. tabula. Izmeklēto muskuļu (labās un kreisās puses) spēka testu rezultāti

Muscle (right and left side) strength tests results (standard deviation and mean value) in patients with and without elevated level of anxiety

Testētais muskulis	Muskuļa puse	Muskuļu spēka testa rezultāti			
		Pacienti ar paaugstinātu trauksmes līmeni		Pacienti ar normālu trauksmes līmeni	
		Standarta novirze	Vidēji	Standarta novirze	Vidēji
<i>m. ileopsoas</i>	dxt.	7,2	1,2	9,6	2,6
	sin.	6,8	2,2	8,8	2,2
<i>m. gluteus maximus</i>	dxt.	17,8	6,0	18,4	5,2
	sin.	18,2	6,2	17,3	5,0
<i>m. tensor fasciae latae</i>	dxt.	6,7	2,3	9,0	2,1
	sin.	6,1	2,0	8,7	2,3
<i>m. gluteus medius</i>	dxt.	12,2	3,5	12,1	2,0
	sin.	12,3	3,7	11,4	2,4
Gūžas adduktori	dxt.	13,0	4,3	13,0	1,8
	sin.	14,1	2,0	12,3	1,8
<i>m. rectus abdominis</i>		16,7	7,0	15,2	4,5
<i>mm. obliqui abdominis</i>	dxt.	10,1	2,3	14,0	3,0
	sin.	11,3	2,3	13,5	1,2
<i>m. quadratus lumborum</i>	dxt.	14,3	3,6	15,2	3,4
	sin.	16,0	4,6	15,7	1,3

dxt. – labā pusē; sin. – kreisā pusē.

Diskusija

Pētījuma rezultāti, līdzīgi kā jau iepriekš veiktie pētījumi [14, 202-208; 1, 86-96], apstiprina, ka hronisku muguras lejasdaļas sāpju pacientiem paaugstināts trauksmes līmenis ir saistīts ar izteiktāku mioskeletālo disfunkciju. Jāatzīmē, ka iepriekšējos pētījumos mioskeletālo disfunkciju raksturoja iegurņa un muguras lejasdaļas aktīvās stabilitātes traucējumi un pārmērīgs muskuļu saspringums. Mūsu pētījuma rezultāti parādīja, ka trauksmes simptomi ir saistīti ne vien ar muskuļu koordinētas darbības traucējumiem (kur tas ir izšķirošais aktīvas stabilitātes nodrošināšanai), bet arī ar atsevišķu pozas noturēšanā iesaistīto muskuļu spēku.

Klīniski nozīmīgs ir fakts, ka pacientiem ar paaugstinātu trauksmes līmeni tika konstatēti ticami vājāki divi no testētajiem kāju muskuļiem – *m. ileopsoas* un *m. tensor fasciae latae*, – savukārt gūžas adduktoru grupas muskuļi (lai gan tikai vienā pusē) uzrādīja salīdzinoši lielāku spēku. Diemžēl šobrīd šo iezīmi ir grūti interpretēt, jo netika analizēti visi kāju muskuļi, bet, iespējams, ka pie paaugstināta trauksmes līmeņa varētu novērot raksturīgu muskuļu disbalansu. Interpretācijā jāņem vērā arī fakts, ka abiem novājinātajiem muskuļiem ir tendence saīsināties un saspringt, kas varēja izsaukt sekundāru muskuļa novājināšanos. Trauksmes un muskuļu saspringuma saistība ir plaši aprakstīta parādība, lai gan patoģenētiskais mehānisms vēl līdz galam nav skaidrs [5, 125-131; 10, 27-33; 16, 232-240]. Jāatzīmē, ka pacientiem ar paaugstinātu trauksmes līmeni novēroja salīdzinoši vājākus vēdera slīpos muskuļus. Tas atbilst datiem par izteiktākiem muguras jostas daļas un iegurņa aktīvās stabilitātes traucējumiem [1, 86-96; 14, 202-208], jo slīpajiem vēdera muskuļiem ir izšķiroša loma mugurkaula jostas daļas stabilitātes nodrošināšanā [9, 43-73].

Būtiski ir korelāciju rezultāti, kas apstiprina vairāku kāju muskuļu un vēdera slīpo muskuļu spēka testu rezultātu ticamu saistību ar trauksmes simptomiem, proti, pieaugot trauksmes simptomiem, samazinās atsevišķu muskuļu spēks. No kāju muskuļiem tie ir jau iepriekš minētie *m. ileopsoas* un *m. tensor fasciae latae*, kas liek domāt par raksturīgu muskuļu disbalansu saistībā ar trauksmes simptomiem.

Var izvirzīt hipotēzi, ka pacientiem ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm, kuriem novēro paaugstinātu trauksmes līmeni, izpaužas raksturīgs muskuļu disbalansa modelis. Lai apstiprinātu šo hipotēzi nepieciešama turpmāka izpēte.

Ņemot vērā, ka sakarības starp trauksmes simptomiem un muskuļu spēka testu rezultātiem tika konstatētas tikai noteiktiem muskuļiem, tad, balstoties uz šī pētījuma rezultātiem, nevar izvirzīt pieņēmumu, ka trauksmes simptomi ietekmē pašu testa izpildi, kā to bija izvirzījuši citi pētnieki [6, 1039-1043], kuri apgalvoja, ka pacientiem ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm muskuļu spēka testa rezultātus lielā mērā ietekmē prasmes, ko savukārt lielā mērā ietekmē sāpes un psihoemocionālie faktori. Būtu lietderīgi turpināt izpēti, iesaistot relatīvi veselu cilvēku grupu, jo, iespējams, ka atrastās sakarības starp trauksmes simptomiem un muskuļu spēku modulē hroniskais sāpju sindroms muguras lejasdaļā.

Turklāt, ņemot vērā pētījuma rezultātus, būtu interesanti turpināt izpēti, analizējot iekļaujot vairākas muskuļu grupas (t. sk. arī augšējās ekstremitātes), jo mioskeletālā disfunkcija mugurkaula jostas daļā nav izolēta [15, 12; 10, 27-33].

Secinājumi

Pacientiem ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm raksturīga saistība starp trauksmes simptomiem un vairāku kāju muskuļu un vēdera slīpo muskuļu spēku, kas jāņem vērā gan izvērtēšanas, gan ārstēšanas procesā.



Relationships between Anxiety Symptoms and Muscle Strength Test Results in Patients with Chronic Low Back Pain

Abstract

Aim. The aim of the study is to analyse relationships between anxiety symptoms and muscle strength test results in patients with chronic low back pain.

Material and methods. 44 patients with chronic low back pain, mean age 39.1 ± 9.6 years were included in the study. To obtain the results, muscle strength was tested by isometric tests with dynamometer; assessment of anxiety by Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and pain intensity by visual analogue scale.

Results. The study results approved that patients with chronic low back pain syndrome characterise relationship between anxiety symptoms and several leg muscle and abdominal muscle strength; this has to be considered when doing both assessment and treatment process.

Conclusions. According to the results, we could put the following hypothesis forward that in chronic low back pain patients with elevated level of anxiety, specific muscle imbalance pattern is prevalent, but there is need for further research to test the hypothesis.

Keywords: anxiety, muscle strength, chronic low back pain.

Literatūra

1. Šmite D., Ancāne G., Ancāns A. Emocionāla distresa un muskuloskeletālas disfunkcijas mijiedarbība pacientiem ar hroniskām muguras lejasdaļas sāpēm // RSU Zinātniskie raksti, 2006. – Rīga, 2007. – 86.–96. lpp.
2. Bjelland I., Dahl A. A., Haug T. T., Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review // J Psychosom Res, 2002; 52: 69–77.
3. Comerford M. J., Mottram S. L. Movement and stability dysfunction – contemporary developments // Manual Therapy, 2001; 6 (1): 15–26.
4. Frymoyer J., Rosen J., Clements J., Pope M. Psychological factors in low back pain disability // Clinical Orthopaedics and Related Research, 1985; 195: 1780–1784.
5. Glombiewski J. A., Tersek J., Rief W. Muscular reactivity and specificity in chronic back pain patients // Psychosomatic Medicine, 2008; 70: 125–131.
6. Hirsch G., Beach G., Cooke C., et al. Relationship between performance on lumbar dynamometry and Waddell score in population with low back pain // Spine, 1991; 16: 1039–1043.
7. Johnston M., Pollard B., Hennessey P. Construct validation of the hospital anxiety and depression scale with clinical populations // J Psychosom Res, 2000; 48: 579–584.
8. Kendall P. F., Kendall M. E., Provanse P. G., et al. Muscle testing and function with posture and pain. – 5th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005 – Pp. 49–117.
9. Lee D. The pelvic girdle: an approach to the examination and treatment of the lumbo-pelvic-hip region. – 2nd ed. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999. – Pp. 43–73.
10. Lewis S., Holmes P., Woby S., et al. The relationships between measures of stature recovery, muscle activity and psychological factors in patients with chronic low back pain // Man Ther, 2012; 17 (1): 27–33.
11. Main C., Watson P. Guarded movements: development of chronicity // Journal of Musculoskeletal Pain, 1996; 4 (4): 163–170.
12. Michalski D., Hinz A. [Anxiety and depression in chronic back pain patients: effects on beliefs of control and muscular capacity] Article in German // Psychother Psychosom Med Psychol, 2006; 56 (1): 30–38.
13. Richardson C., Jull G., Hodges P., Hides J. Therapeutic exercise for spinal segmental stabilization in low back pain: scientific basis and clinical approach. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999. – Pp. 11–41.
14. Smite D., Ancane G. Psychosomatic aspects of chronic low back pain syndrome // Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B: Natural, Exact and Applied Sciences, 2010; 64, 5/6 (670/671): 202–208.
15. Smite D., Balode R. The complex musculoskeletal dysfunction of spine in patients with chronic low back pain // Proceedings of the 7th Nordic Physiotherapy Congress. – Oslo, 2009. – P. 12.
16. Verbunt J. A., Seelen H. A., Vlaeyen J. W., et al. Pain-related factors contributing to muscle inhibition in patients with chronic low back pain: an experimental investigation based on superimposed electrical stimulation // Clin J Pain, 2005; 21 (3): 232–240.
17. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiatr Scand, 1983; 67: 361–370.

Akūtas atgrūšanas reakcijas pēc nieru transplantācijas

Sabīne Svīkle, Andris Pūce¹, Ieva Ziediņa^{1, 2}

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

² Latvijas Transplantācijas centrs

Kopsavilkums

Ievads. Lai gan imūnsupresīvajā terapijā pēc nieru transplantācijas tiek lietoti arvien jaunāki un spēcīgāki medikamenti, joprojām aktuāla komplikācija ir akūta atgrūšanas reakcija (jeb akūta treme) – strauja nieru transplantāta funkcijas pasliktināšanās, kas ir saistīta ar specifiskām morfoloģiskām pārmaiņām.

Materiāls un metodes. Retrospektīvā analītiskā pētījumā tika iekļauti 610 pacienti, kuriem bija veiktas 640 nieru transplantācijas Latvijas Transplantācijas centrā no 2002. gada 1. janvāra līdz 2012. gada 31. decembrim. Darbā tika izmantotas Latvijas Transplantācijas centra pacientu medicīniskās kartes.

Rezultāti. Tika konstatēts, ka akūtu atgrūšanas reakciju biežums bija 50% (n = 320). Pacientiem ar primāri funkcionējošu transplantātu atgrūšanas biežums bija 48% (n = 255), bet ar atliktu transplantātu funkciju – 59% (n = 65). Indukcijas imūnsupresijā visbiežāk tika izmantots *Basiliximab* – 56,8% (n = 364) gadījumu. Visbiežāk (58%) akūta treme attīstījās pacientiem, kas nesaņēma indukcijas imūnsupresiju. 290 gadījumos (90%) tika konstatēta celulāra treme un 18 (6%) gadījumos – humorāla treme. Visbiežāk tika konstatēta I pakāpes celulāra treme – 54% (n = 158). Pacientiem ar ciklosporīna līmenis asinīs < 100 ng/ml akūta treme attīstījās 69% (n = 61), ar 100–200 ng/ml – 39% (n = 116) un ar > 200 ng/ml – 32% (n = 32) gadījumu. Pacientiem ar *tacrolimus* līmeni asinīs < 5 ng/ml akūta treme attīstījās 67% gadījumu (n = 2), ar 5–10 ng/ml – 49% (n = 12). 84% (n = 269) gadījumu tremes terapijā bija lietots tikai metilprednizolons, bet 10% (n = 33) tika pievienots arī ATG, kas liecina par sterōidrezistentu tremi.

Secinājumi. Latvijā ir augsts akūto atgrūšanas reakciju biežums, bet tās ir vieglas (I pakāpes). Akūtas tremes galvenie riska faktori bija atlikta transplantāta funkcija un zems uzturošā imūnsupresijā lietoto kalcineirīna inhibitoru līmenis asinīs.

Atslēgvārdi: akūta treme, imūnsupresija, atlikta transplantāta funkcija.

Ievads

Akūta atgrūšanas reakcija (jeb akūta treme) ir strauja nieru transplantāta funkcijas pasliktināšanās, kas ir saistīta ar specifiskām morfoloģiskām pārmaiņām. 20. gadsimta 60. gados nieru transplantātu recipientiem imūnsupresīvajā terapijā izmantoja azatioprinu un glikokortikosteroīdus, un tad akūtas atgrūšanas reakcijas ar drudzi un sāpīgu transplantātu bija bieži sastopamas. Kopš 1980. gada imūnsupresijas terapijā, ieviešot kalcineirīna inhibitorus un nodrošinot labāku donora un recipienta imunoloģisko saderību, ir izmainījies akūto atgrūšanas reakciju raksturs. Daudzos pētījumu centros pēdējos

gados akūtas atgrūšanas reakcijas kopējais risks pirmajā gadā pēc transplantācijas ir mazāks nekā 15%. Kaut gan atgrūšanas reakciju biežums ir samazinājies, šīs tremes epizodes ir smagākas, nekā tās bija iepriekš, un transplantāta 5 gadu dzīvildze nav būtiski mainījusies [Nankivell, et. al., 2010].

Atgrūšanas reakcijas var būt hiperakūtas (attīstās minūšu laikā), akūtas (attīstās dienu / dažu nedēļu laikā), vēlīni akūtas (attīstās 3 mēnešu laikā pēc nieres transplantācijas) un hroniskas atgrūšanas reakcijas, kas attīstās vairākus mēnešus vai gadus pēc nieres transplantācijas [Nankivell, et. al., 2010]. Akūtas tremes riska faktori ir HLA (*human leuocyte antigen*) nesaderību skaits, jaunāks recipients, vecāks donors (> 50 gadiem), PRA (*panel reactive antibodies*) > 0%, donoram specifisko antivielu esamība, asins grupu nesaderība, atlikta transplantāta funkcija, aukstuma išēmija > 24 stundas un orgāns no sīviešu dzimuma donora [Kasiske, et al., 2009].

Akūtas atgrūšanas klasiskās klīniskās izpausmes ir diskomforta sajūta vai sāpīgums nieres transplantāta rajonā, ķermeņa temperatūras paaugstināšanās, palpatori nieres transplantāts ir blīvs, iespējamās sāpes kaulos. Tomēr svarīgākais rādītājs, kas liecina par akūtu atgrūšanas reakciju, ir kreatinīna līmeņa pieaugums asins serumā: pacientam 1–2 dienu laikā seruma kreatinīna līmenis pieaug par > 10–25%, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, ar vai bez klīniskajām izpausmēm vai diurēzes samazināšanos [Davison, et al., 2000].

Akūtas tremes klīniskās izpausmes nav specifiskas, tādēļ, lai pierādītu tās diagnozi, nepieciešama nieres transplantāta biopsija un materiāla patohistoloģiska izmeklēšana. Akūtas atgrūšanas patohistoloģiskie kritēriji ir pieņemti, izmantojot tā saucamo *Banff* klasifikāciju, kura tika izstrādāta 1997. gadā un vēlākajos gados ir vairākkārt pārstrādāta. Akūtas atgrūšanas reakcijas iedala celulārās (sk. 1. tab.) un humorālās (sk. 2. tab.), kurām izdala vairākas pakāpes [Solez, et al., 2008].

Lai novērstu akūtu atgrūšanas reakciju attīstību pēc nieres transplantācijas, pacientiem tiek nozīmēta imūnsupresīva terapija. Akūtas tremes risks ir augstāks pirmajās nedēļās pēc transplantācijas (indukcijas fāzē) un vēlāk samazinās (uzturēšanas fāzē), tādēļ imūnsupresijai jābūt visaugstākajā līmenī agrīnajā periodā un jāsamazina ilgtermiņa terapijā. Indukcijas fāzē – pirmās 2 nedēļas pēc transplantācijas – pielieto monoklonālas vai poliklonālas antivielas. Biežāk lietotie medikamenti ir anti CD25 monoklonālas antivielas – *Basiliximab* un *Daclizumab*, kā arī antitimocītu globulīns (ATG). Uzturošajā imūnsupresijā parasti tiek lietota vairāku medikamentu kombinācija. Tradicionālajā uzturošajā imūnsupresijas terapijā lieto kalcineirīna inhibitoru (ciklosporīnu vai *tacrolimus*), antiproliferatīvo medikamentu (mikofenolāta mofetilu vai azatioprīnu), kā arī glikokortikosteroīdu – prednizolonu [Danovitch, 2010].

Akūtas tremes ārstēšanā pirmās izvēles medikamenti ir glikokortikosteroīdi. Visbiežāk izmanto metilprednizolonu intravenozi 250–500 mg diennaktī, 3–5 dienas. Steroīdu rezistentas akūtas atgrūšanas reakcijas gadījumā kā izvēles medikamenti ir antitimocītu antivielas (OKT3, ATG, ALG). Akūtas humorālās tremes terapijā iesaka anti CD20 antivielas (*Rituximab*), terapiju var papildināt ar plazmas apmaiņas procedūrām vai intravenoziem imūnglobulīniem [Davison, et al., 2000].

1. tabula. Celulāru tremju klasifikācija

Classification of acute cellular rejection

Tremes pakāpe	Kritērijs
Robežpārmaiņas, minimālas	Nav intīmāla arterīta, bet ir viegla tubulīta perēkļi. (1–4 mononukleāras šūnas nieres kanāliņu lūmenā)
IA	Nozīmīga intersticiāla infiltrācija (>25% no parenhīmas) un vidēji izteikti tubulīta perēkļi (4–10 limfocīti nieres kanāliņu lūmenā vai kanāliņu epitēlijā)
IB	Nozīmīga intersticiāla infiltrācija (> 25% no parenhīmas) un nopietna tubulīta perēkļi (4–10 limfocīti nieres kanāliņu lūmenā vai kanāliņu epitēlijā)
IIA	Viegls līdz vidēji izteikts intīmāls arterīts
IIB	Izteikts intīmāls arterīts, kurš aptver > 25% no lūmena
III	Transmurāls arterīts un / vai artēriju fibrinoīdas pārmaiņas un vidējā muskuļu slāņa nekroze, ko pavada limfocītu iekaisums

2. tabula. Humorālo tremju klasifikācija

Classification of antibody-mediated rejection

Tremes pakāpe	Kritērijs
I	Akūtai tubulārai nekrozei līdzīga, minimāls iekaisums, C4d ⁺
II	Iekaisuma šūnu akumulācija kapilāros un / vai trombozes, C4d ⁺
III	Transmurāls arterīts un / vai nekrozes, C4d ⁺

Darba mērķis

Noskaidrot akūtu atgrūšanas reakciju biežumu pēc nieres transplantācijas Latvijā un to saistību ar iespējamiem riska faktoriem.

Materiāls un metodes

Retrospektīvā analītiskā pētījumā tika iekļauti 610 pacienti, kuriem tika veiktas 640 nieres transplantācijas Latvijas Transplantācijas centrā no 2002. gada 1. janvāra līdz 2012. gada 31. decembrim. Pētījumā tika iekļauti visi pacienti, kuriem šajā laika posmā bija veikta nieres transplantācija un kuriem Latvijas Transplantācijas centra medicīniskajā arhīvā bija pieejama ambulatorā medicīniskā karte.

Galvenie jautājumi, kuriem tika pievērsta uzmanība, bija akūtu atgrūšanas reakciju biežums, attīstības laiks un smaguma pakāpe. Akūta treme tika diagnosticēta galvenokārt, balstoties uz nieres transplantāta biopsijas materiāla histoloģiskās izmeklēšanas rezultātiem un atsevišķos gadījumos, pamatojoties uz klīnisko ainu. Humorālā atgrūšanas reakcija tika diagnosticēta, izmantojot transplantāta biopsijas materiāla imūnhistoķīmisko izmeklēšanu, biopsijā atrodot C4d depozītus. Smaguma pakāpe tika novērtēta, izmantojot transplantētās nieres biopsijas materiāla histoloģiskās izmeklēšanas rezultātus pēc *Banff'97* klasifikācijas. Pētījumā tika aplūkoti arī iespējamā riska faktori – transplantāta atlikta funkcijas – ietekme uz akūtu atgrūšanas reakciju biežumu. Darbā apskatīta akūtas tremes biežums saistībā ar indukcijas imūnsupresiju, kā arī uzturošajā imūnsupresijā lietoto kalcineirīna inhibitoru (ciklosporīna un *tacrolimus*) līmeni asinīs serumā. Pacienti tika iedalīti trīs grupās pēc asinīs esošo medikamentu līmeņa – zema koncentrācija (< 100 ng/ml), standarta koncentrācija (100–200 ng/L) un augsta koncentrācija (> 200 ng/L) – asinīs. Medikamentu koncentrācijas noteica 1–3 dienas pirms tremes attīstīšanās, bet pacientiem, kuriem neattīstījās akūta atgrūšana, – 2–4 nedēļas pēc nieres transplantācijas (pamatojoties uz to, ka visbiežāk akūtas tremes attīstās pirmā mēneša laikā pēc transplantācijas).

Darbā izmantotās definīcijas. Primāra transplantāta funkcija – nav jāveic dialīze pirmo septiņu pēcoperācijas dienu laikā pēc nieres transplantācijas. Atlikta transplantāta funkcija – nepieciešamība veikt dialīzi pirmo septiņu pēcoperācijas dienu laikā pēc nieres transplantācijas.

Datu uzkrāšanai, apstrādei un analīzei tika izmantotas datorprogrammas *Microsoft Office Excel 2010* un *SPSS 16,0*. Pacientu dati tika analizēti ar aprakstošās statistikas metodēm un veicot salīdzinošo analīzi (Fišera tests).

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 610 pacienti, kuriem tika veiktas 640 nieres transplantācijas. Kopumā tika apskatīti 294 sieviešu dzimuma un 316 vīriešu dzimuma recipienti. Mediānais vecums bija 46 gadi (minimālais vecums – 7 gadi, maksimālais – 75 gadi).

Darba gaitā tika noskaidrots, ka vismaz viena akūtas atgrūšanas reakcija bijusi 320 jeb 50% gadījumu. Vidēji akūta atgrūšanas reakcija attīstījās 19. dienā pēc transplantācijas. Pētījumā tika noskaidrots, ka Latvijā ir samērā augsts atkārtoto transplantāciju skaits – no 640 veiktajām 14,8% (n = 95) bija otrās transplantācijas un 1,4% (n = 9) trešās transplantācijas. Salīdzinot akūtu atgrūšanas

reakciju biežumu starp pirmreizējām un otrreizējām transplantācijām, tika noskaidrots, ka nav statistiski ticamas atšķirības starp tām (50% vs. 52%, $p = 0,8241$, Fišera tests). Pēc trešās transplantācijas akūtas tremes tika novērotas 33% gadījumu ($n = 3$).

Indukcijas imūnsupresijā visbiežāk tika izmantots *Basiliximab* – 56,8% ($n = 364$) gadījumu, ATG – 19,1% ($n = 122$) gadījumu, *Daclizumab* – 16,3% ($n = 104$), bet 7,8% ($n = 50$) gadījumu indukcijas imūnsupresija netika lietota. Salīdzinot akūtu atgrūšanas reakciju biežumu dažādās indukcijās, tika noskaidrots, ka nav statistiski ticamas atšķirības ($p = 0,186$) starp lietotajiem medikamentiem (sk. 1. att.).

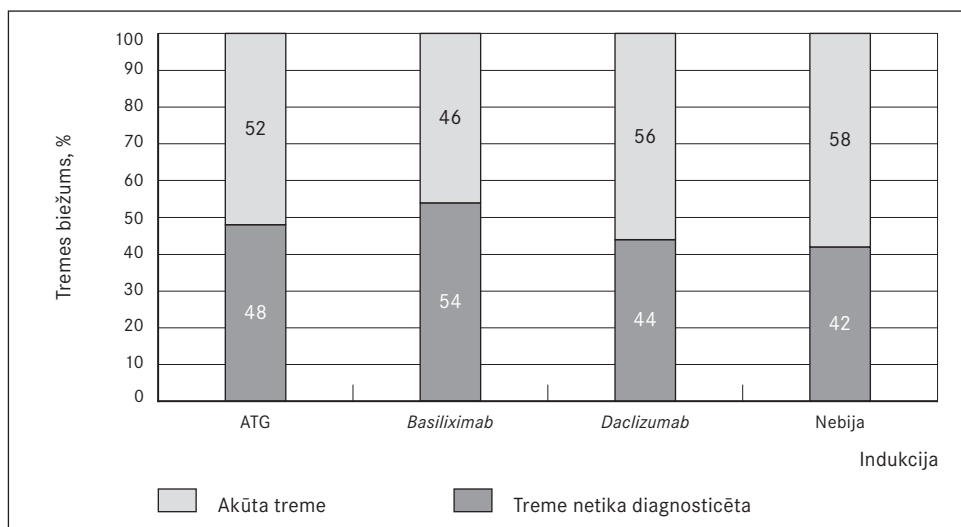
No 640 veiktajām transplantācijām atlikta funkcija tika konstatēta 111 gadījumos, pārējos gadījumos bija primāri funkcionējošs transplantāts. Pacientiem ar atliktu transplantāta funkciju atgrūšanas biežums bija 59% ($n = 65$), bet 48% gadījumu ($n = 255$) treme attīstījās pacientiem ar primāri funkcionējošu transplantātu ($p = 0,48$, Fišera tests).

Balstoties uz nierēs transplantāta biopsijas materiāla patohistoloģisko izmeklēšanu, tika konstatēts, ka no 320 akūtas atgrūšanas reakcijām 290 jeb 90% bijušas celulāras tremes, 18 (6%) humorālas tremes, bet 12 (4%) gadījumos atgrūšanas reakcijas tika diagnosticētas, balstoties uz klīnisko ainu, neveicot transplantāta biopsiju. Celulārās tremes gadījumos visbiežāk – 54% ($n = 158$) – tika konstatēta I pakāpes atgrūšana, II pakāpes atgrūšana – 30% ($n = 86$), visretāk diagnosticēta III, smagākā pakāpe – 4% ($n = 12$) gadījumu, 12% ($n = 34$) gadījumu patohistoloģiski tika uzrādītas robežpārmaiņas nierēs transplantātā. Salīdzinot smaguma pakāpes biežumu 10 gados, skaidri redzams, ka nedaudz pieaug smagāko pakāpju biežums, bet samazinās robežpārmaiņu skaits (sk. 2. att.). Līdzīgi var novērot, ka pēdējo 10 gadu laikā pieaudzis diagnosticēto humorālo tremju skaits (sk. 3. att.).

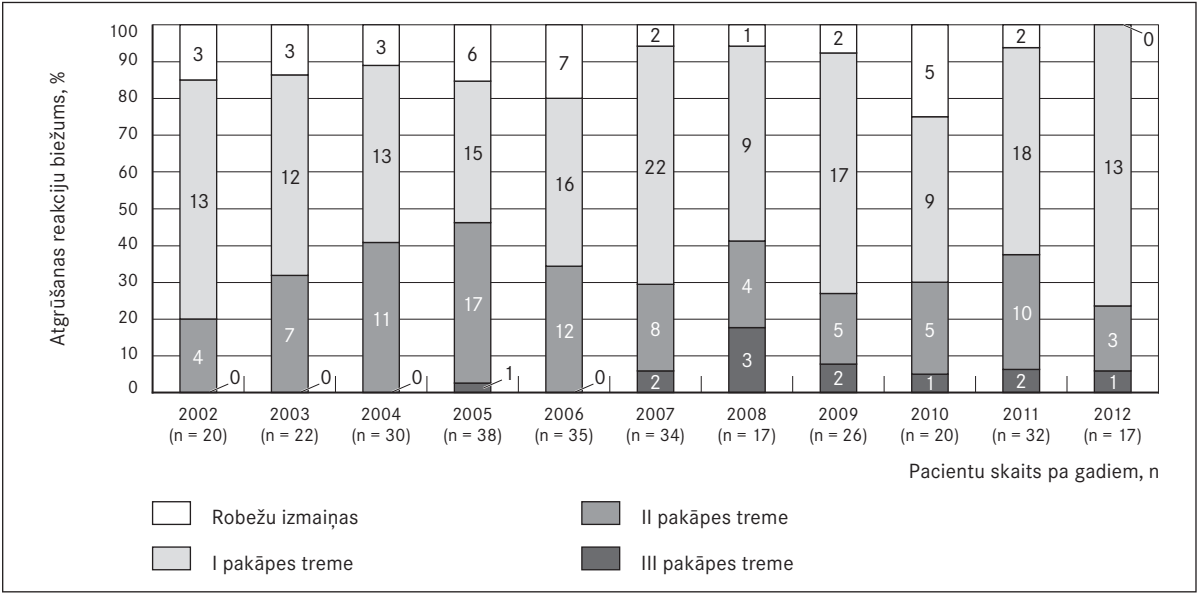
Uzturošajā imūnsupresijā lielākais vairums – 91% ($n = 582$) – pacientu lietoja ciklosporīnu, bet tikai 8% ($n = 48$) *tacrolimus* un 1% ($n = 10$) *sirolimus* (kopā ar mikofenolāta mofetilu un prednizolonu). Statistiski ticamas akūtas atgrūšanas reakcijas biežuma atšķirības netika novērotas pacientiem, kas uzturošajā imūnsupresijā saņēma *tacrolimus* (61% gadījumu), salīdzinājumā ar tiem pacientiem, kuriem terapijā tika lietots ciklosporīns (49% gadījumu) ($p = 0,13$). Pacientus, iedalot 3 grupās pēc ciklosporīna līmeņa asinīs – < 100 ng/ml, 100–200 ng/L, > 200 ng/L, – tika konstatēts, ka pacientiem (69% ($n = 61$)), kuriem ciklosporīna koncentrācija bija mazāka par 100 ng/L, attīstījās akūta treme. Pacientu grupā ar standarta ciklosporīna līmeni asinīs – 100–200 ng/ml – akūtu atgrūšanu diagnosticēja 39% ($n = 116$) transplantāciju. Trešajā grupā, kurā tika iekļauti pacienti ar ciklosporīna līmeni virs 200 ng/ml, akūta atgrūšana attīstījās 32% ($n = 32$) gadījumu. Akūtas tremes risks pacientiem, kuriem ciklosporīnu līmenis asinīs bija mazāks nekā 100 ng/ml, ir 1,8 reizes lielāks nekā tiem pacientiem, kuriem ciklosporīnu līmenis bija 100–200 ng/ml. 94 pacientiem nebija pieejami dati par ciklosporīna līmeni asinīs (sk. 4. att.).

1. attēls. Indukcijas imūnsupresijas salīdzinājums pēc akūto atgrūšanas reakciju biežuma

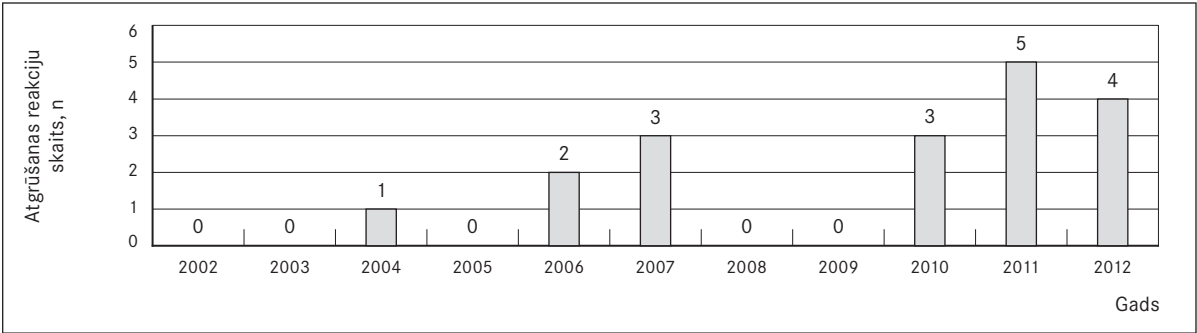
Acute rejection frequency using different type of induction immunosuppression



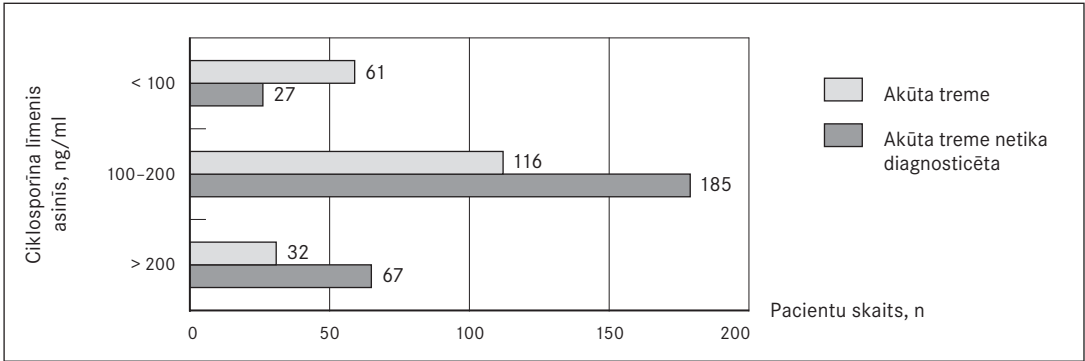
2. attēls. Akūtu celulāro atgrūšanas reakciju smaguma pakāpes 10 gados
Percentage of acute cellular rejection severity degree in the last 10 years



3. attēls. Akūto humorālo atgrūšanas reakciju skaits 10 gados
The number of antibody-mediated rejections in the last 10 years



4. attēls. Akūto tremju daudzums atbilstoši dažādiem ciklosporīna līmeņiem asinīs
Acute rejection frequency depending on different cyclosporine blood levels



Salīdzinot *tacrolimus* līmeni asinīs un akūtu tremju biežumu, darbā tika noskaidrots, ka tremes biežāk attīstās *tacrolimus* limenim asinīs esot < 5 ng/ml, respektīvi 67% gadījumu (n = 2), bet visretāk, ja medikamenta līmenis ir robežās starp 5 ng/ml un 10 ng/ml, proti, 49% (n = 12), bet 64% (n = 7) gadījumu treme attīstījās pacientiem ar *tacrolimus* līmeni, augstāku par 10 ng/ml. 9 pacientiem nebija datu par *tacrolimus* līmeni asinīs.

Akūtu celulāru atgrūšanas reakciju gadījumā visbiežāk – 84% (n = 269) – terapijā ir izmantots metilprednizolons (*Solu-Medrol*) bet 10% (n = 33) gadījumu terapijā tika pievienots ATG, kas liecina par steroidrezistentu tremi. Laika posmā no 2002. gada līdz 2012. gadam var novērot steroidrezistentu tremju biežuma pieaugumu. Ja 2002. un 2005. gadā terapijā netika lietots ATG, tad jau no 2006. līdz 2012. gadam katru gadu ir tikusi diagnosticēta steroidu rezistence, visaugstāko biežumu sasniedzot 2007. gadā, kad 26% (n = 9) atgrūšanas reakciju terapijā lietoja ATG (sk. 5. att.).

5. attēls. Akūto tremju ārstēšanā pielietotā terapija

Therapy used in acute rejection treatment



Diskusija

Pētījumā tika noskaidrots, ka akūtu atgrūšanas reakciju biežums Latvijā sasniedz 50%, kas ir augsts rādītājs. Citu valstu transplantācijas centros akūto tremju biežums samazinājies līdz pat 15%. ASV 2009. gadā akūtas tremes tika diagnosticētas tikai 11% gadījumu [U.S. Renal Data System, 2012]. Augstā incidence būtu skaidrojama gan ar to, ka Latvijā ir salīdzinoši maza populācija, rezultātā ģenētiskā sakritība starp donoru un recipientu ir 1–2 antigēni no sešiem, bet pasaulē šis rādītājs ir 5–6 antigēni, gan ar atšķirību lietotajos imūnsupresējošos medikamentos.

Pētījumā tika konstatēts, ka akūtas atgrūšanas reakcijas biežāk ir sastopamas pacientiem, kuriem pēc nieres transplantācijas bija atlikta transplantāta funkcija, salīdzinājumā ar tiem pacientiem, kuriem bija primāri funkcionējošs transplantāts, kas atbilst pētījumiem citās pasaules valstīs. ASV pētījumā, kurā tika apskatīti 27 096 pacienti, kuriem ir veikta pirmreizēja nieres transplantācija no miruša donora, tika konstatēts, ka pirmo 6 mēnešu laikā pēc nieres transplantācijas operācijas akūtas tremes pacientiem ar primāru transplantāta funkciju attīstījās 25%, bet ar atliktu – 42% gadījumu [Shoskes, et al., 1998]. Līdzīgi dati ir atrodam arī citā ASV veiktā pētījumā, kurā konstatētas akūtas tremes 48% gadījumu, kad pacientam bija diagnosticēta atlikta transplantāta funkcija [Howard, et al., 1994]. Turpreti kādā Šveicē veiktā pētījumā tika noskaidrots, ka nav būtiskas atšķirības starp akūtu atgrūšanas reakciju biežumu pacientiem ar primāru vai atliktu transplantāta funkciju (35% vs. 34%), ja veikto nieres transplantāta biopsiju procentuālais biežums abās grupās ir vienāds [Hirt-Minkowsk, et al., 2012].

Indukcijas imūnsupresijā Latvijā no 2002. līdz 2012. gadam biežāk lietotais medikaments bija *Basiliximab*, retāk tika lietots *Daclizumab* un ATG (anti T limfocītu antivielas), kā arī dažreiz vispār netika lietota indukcijas imūnsupresija. Turpretī ASV pēdējos gados arvien biežāk tiek izmantots timoglogulīns (antitimocītu antivielas), otrajā vietā atstājot *Basiliximab* un *Daclizumab* [Padiyar, et al., 2009].

Darbā tika noskaidrots, ka statistiski ticamas atšķirības netiek novērotas akūtu tremju biežumā starp dažādiem indukcijas medikamentiem un pacientiem bez indukcijas imūnsupresijas. Līdzīgos pētījumos citās valstīs ir vērojami atšķirīgi iegūtie dati. Kādā starpvalstu pētījumā, salīdzinot pacientu grupu, kuri imūnsupresijā saņēma *Basiliximab* ar placebo grupu, tika noskaidrots, ka *Basiliximab* grupā tikai 28,9% no pacientiem attīstījās akūta treme, salīdzinājumā ar 44% placebo grupā, kas ir arī statistiski ticami [Nashan, et al., 1997]. Lielbritānijā veiktajā pētījumā tika salīdzināts *Basiliximab* ar ATG un noskaidrots, ka statistiski ticami akūtas atgrūšanas reakcijas ir novērojamas biežāk, lietojot indukcijā *Basiliximab* nekā lietojot ATG (24,2% vs. 14,4%) [Brennan, et al., 2006]. Savukārt Ķīnā veiktā pētījumā tika noskaidrots, ka *Daclizumab* indukcijas gadījumā, akūtās atgrūšanas reakcijas pirmā gada laikā pēc transplantācijas attīstās retāk, salīdzinot ar kontroles grupu (30,8% vs. 46,7%) [Pan, et al., 2007].

Pētījumā tika noskaidrots, ka uzturošajā imūnsupresijas terapijā biežāk lietotais kalcineirīna inhibitors Latvijas Transplantācijas centrā bija ciklosporīns. Apskatot datus par ASV lietotajiem imūnsupresējošajiem medikamentiem, var secināt, ka tur ar katru gadu pieaug *tacrolimus* lietošana un samazinās ciklosporīna, un 2010. gadā 90% gadījumu tika lietots *tacrolimus*, bet ciklosporīns tikai 10% transplantāciju [U.S. Renal Data System, 2012].

Akūtas atgrūšanas reakciju biežumā netika novērota statistiski ticama atšķirība, salīdzinot ciklosporīnu un *tacrolimus*, kas neatbilst citu pētījumu rezultātiem. Vienā no šādiem pētījumiem tika apskatīti 412 pacienti, kur puse saņēma *tacrolimus*, bet otra puse – ciklosporīnu. Ciklosporīna grupā pacientiem akūta treme pirmā gada laikā pēc transplantācijas tika diagnosticēta 46,7%, bet *tacrolimus* grupā – 30,7% gadījumu ($p = 0,001$). Arī Nacionālās zāļu aģentūras veiktajā pētījumā atgrūšanas reakcijas, lietojot *tacrolimus*, tika diagnosticētas tikai 15% gadījumu (60 pacientiem no 401 recipienta), bet, lietojot ciklosporīnu, – 27% (106 pacientiem no 399 recipientiem) [Pirsch, et al., 1997; Archdeacon, 2009]. Pētījumā tika noskaidrots, ka biežāk akūtas atgrūšanas attīstās pie zema kalcineirīna līmeņa asinīs nekā pie standartlīmeņa vai augstas koncentrācijas asinīs. Līdzīgi citos veiktajos pētījumos tika noskaidrots, ka pie ciklosporīna zemas koncentrācijas asinīs biežāk attīstās atgrūšanas reakcijas salīdzinājumā ar vidējas un augstas koncentrācijas gadījumiem, bet citos pētījumos ir noskaidrots, ka *tacrolimus* zemas koncentrācijas gadījumā treme attīstās tikai 12% gadījumu [Ekberg, et al., 2007; Dunn, et al., 1990].

Akūtās humorālās atgrūšanas reakcijas Latvijas Transplantācijas centrā ir diagnosticētas samērā reti – tikai 18 gadījumos 10 gadu laikā. Līdzīgi dati ir atrodam arī citur Eiropā veiktajos pētījumos, piemēram, Portugālē veiktajā pētījumā, kur tika apskatīti 292 pacienti, divarpus gadu laikā tika diagnosticētas tikai 11 akūtas humorālās tremes [Gomes, et al., 2009].

Secinājumi

1. Latvijā ir augsts akūto atgrūšanas reakciju biežums, bet parasti tās ir vieglas (I pakāpes).
2. Atlikta transplantāta funkcija ir riska faktors akūtas atgrūšanas reakcijas attīstībai.
3. Pacientiem ar pazeminātu uzturošo imūnsupresējošo medikamentu līmeni asinīs biežāk attīstās akūta treme nekā pacientiem, kuriem bija sasniegta medikamenta standarta vai paaugstināta koncentrācija asinīs.
4. Latvijā pieaug gan smagāko pakāpju, gan steroīdrezistentu atgrūšanas reakciju biežums.
5. Pacientiem, kuriem indukcijas imūnsupresija netika lietota, akūta treme attīstījās procentuāli, bet ne statistiski ticami biežāk nekā pacientiem, kuriem tika lietots kāds no indukcijas imūnsupresijas medikamentiem.



Acute Rejection after Kidney Transplantation

Abstract

Introduction. Despite the progress in immunosuppression therapy, the acute rejection of an allograft is still an ongoing problem.

Material and methods. A retrospective analytical research included 610 renal allograft recipients, renal transplantations of whom were performed in Latvian Transplantation Centre in the period between January 1st, 2002 and December 31st, 2012. The research also included patient medical records archived at Latvian Transplantation Centre.

Results. The frequency of acute rejection episodes were in 50% of cases (n = 320). In 59% (n = 65) of cases with a delayed graft function an acute rejection episode occurred. In 48% (n = 255) of cases with a primary functioning graft an acute rejection episode occurred. *Basiliximab* was the most frequently used agent (56.8% (n = 364)) for induction immunosuppression. 58% of patients who did not receive any induction immunosuppression developed an acute rejection episode. 90% (n = 290) of those acute rejection episodes were cellular, 6% of them (n = 18) were antibody-mediated rejection. 54% (n = 158) of cellular type acute rejections were grade I. Patients with cyclosporine trough level: 1) < 100 ng/ml – acute rejection episodes developed in 69% (n = 61) of cases, 2) < 100–200 ng/ml in 39% (n = 116) of cases, 3) > 200 ng/ml in 32% (n = 32) of cases. Patients with tacrolime trough level: 1) < 5 ng/ml acute rejection episodes developed in 67% of cases (n = 2), 2) 5–10 ng/ml in 49% (n = 12) of cases. A methylprednisolone “pulse” was used for the treatment of acute rejection in 84% (n = 256). In 10% (n = 33) of cases ATG was added to the therapy. The need for ATG addition is characteristic for acute rejections.

Conclusions. This study revealed that there is a very high incidence of acute rejection episodes in Latvia. Risk factors of acute rejection episodes include delayed graft function and low trough level of Calcineurin inhibitors (used for immunosuppression).

Keywords: acute rejection, immunosuppression, delayed graft function.

Literatūra

1. Archdeacon P. Efficacy Limiting Toxicity Elimination (ELITE) – Symphony Trial Zenapax / Cellcept / Neora I/ Prograf / Rapamune // http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/050709Orig1s021_MedR.pdf (sk. 20.05.2013.).
2. Brennan D. C., Daller J. A., Lake K. D., et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation // The New England Journal of Medicine, 2006; 355 (19): 1697–1701.
3. Danovitch G. M. Handbook of kidney transplantation. – 5th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2010. – Pp. 113–114.
4. Davison A. M., Berthouix F. The transplant recipient from initial transplant hospitalization to 1 year post-transplant // Nephrology Dialysis Transplantation, 2000; 15 (7): 52–85.
5. Dunn J., Grevel J., Napoli K., et al. The impact of steady-state cyclosporine concentrations on renal allograft outcome // Transplantation, 1990; 49 (1): 30–34.
6. Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A., Vitko Š., et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation // The New England Journal of Medicine, 2007; 357 (25): 2562–2575.
7. Gomes A. M., Pedroso S., Martins L. S., et al. Diagnosis and treatment of acute humoral kidney allograft rejection // Transplantation Proceedings, 2009; 41 (3): 855–858.
8. Hirt-Minkowski P., Amico P., Hönger G., Praehauser C., et al. Delayed graft function is not associated with an increased incidence of renal allograft rejection // Clinical Transplantation, 2012; 26 (6): 624–633.
9. Howard R. J., Pfaff W. W., Brunson M. E., et al. Increased incidence of rejection in patients with delayed graft function // Clinical Transplantation, 1994; 8 (6): 527–531.
10. Kasiske B. L., Zeier M. G., Craig J. C., et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients // American Journal of Transplantation, 2009; 9 (3): 5–8.
11. Kasiske B. L., Zeier M. G., Craig J. C., et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients // American Journal of Transplantation, 2009; 9 (3): 21.

12. Nankivell B. J., Alexander S. I. Rejection of the kidney allograft // *The New England Journal of Medicine*, 2010; 363 (15): 1451–1462.
13. Nashan B., Moore R., Amlot P., et al. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients // *The Lancet*, 1997; 350 (9086): 1193–1198.
14. Padiyar A., Augustine J. J., Hricik D. E. Induction antibody therapy in kidney transplantation // *American Journal of Kidney Diseases*, 2009; 54 (5): 935–944.
15. Pan X., Xue W., Tian P., et al. Daclizumab prevents acute renal allograft rejection: 1 year analysis // *Journal of Nanjing Medical University*, 2007; 21 (4): 257–261.
16. Pirsch J. D., Miller J., Deierhoi M. H., et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group // *Transplantation*, 1997; 63 (7): 977–983.
17. Shoskes D. A., Cecka J. M. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection // *Transplantation*, 1998; 66 (12): 1697–1701.
18. Solez K., Colvin R. B., Racusen L. C., et al. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: updates and future directions // *American Journal of Transplantation*, 2008; 8 (4): 753–760.
19. U.S. Renal Data System, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States // *USRDS Annual Data Report*, 2012; 24 (1): 283–293.

Ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes saistība ar sirds un asinsvadu slimību attīstības riska faktoriem

Jūlija Zepa, Inita Buliņa¹, Vladimirs Lavrentjevs¹, Evita Sikora¹,
Sarmīte Ābelīte¹, Ineta Astiča¹, Laila Zepa², Liene Ņikitina-Zaķe²,
Daina Andersone¹, Aivars Lejnieks^{3,4}

Rīgas Stradiņa universitātes doktorantūra, Latvija

¹ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

² Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs

³ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējīgo slimību katedra, Latvija

Kopsavilkums

Ankilozejošais spondilīts (AS) ir hroniska, autoimūna, sistēmiska, iekaisīga slimība. Pēdējos gados arvien vairāk tiek konstatēta saistība starp autoimūnām iekaisuma slimībām, t. sk. AS, un paaugstinātu sirds un asinsvadu slimību risku.

Mūsu pētījuma mērķis ir noteikt AS slimības aktivitātes pakāpes un funkcionālo spēju saistību ar sirds un asinsvadu slimību attīstības riska faktoriem.

Pētījums, kurā piedalījās 62 AS pacienti, tika veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Reimatoloģijas centrā. Slimības aktivitāte noteikta, aprēķinot ASDAScro (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), izmantojot c-reaktīvo olbaltumu (CRO). Pacientu funkcionālās spējas tika novērtētas, izmantojot BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*). Par sirds un asinsvadu slimību attīstības riska faktoriem tika izvēlēti šādi rādītāji: ķermeņa masas indekss (ĶMI), vēdera apkārtmērs (VA), augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns (ABLH).

Pētījuma rezultāti liecina par to, ka lielākai daļai pacientu ir augsta slimības aktivitāte. Augsta AS slimības aktivitāte un samazinātas ar slimību saistītās mugurkaula un locītavu funkcionālās spējas ir saistītas ar pazeminātu ABLH līmeni un palielinātu VA, kas veicina sirds un asinsvadu slimību risku. Mūsu pētījuma dati norāda nepieciešamību turpināt izvērtēt ASDAScro dinamiku un regulāri analizēt sirds un asinsvadu slimību riska faktorus, jo sevišķi pacientiem ar augstu slimības aktivitāti. Ir nepieciešami turpmāki klīniskie pētījumi, lai precīzi izstrādātu sirds un asinsvadu slimību riska uzraudzības plānu pacientiem ar AS.

Atslēgvārdi: ankilozejošais spondilīts, sirds un asinsvadu slimību risks, CRO, ASDAScro, BASFI, ĶMI, ABLH, vēdera apkārtmērs.

Ievads

Ankilozejošais spondilīts (AS) ir hroniska iekaisīga slimība, kas parasti skar sakroileālās locītavas, mugurkaulu, mazākā mērā perifērās locītavas, un izpaužas ar iekaisuma rakstura sāpēm muguras lejas daļā, stīvumu un mugurkaula kustību ierobežojumiem.

Pēdējos gados arvien vairāk tiek konstatēta saistība starp autoimūnām iekaisuma slimībām, t. sk. AS, un paaugstinātu sirds un asinsvadu slimību risku. 2006. gadā tika publicēti šķērsriezuma pētījuma dati par sirds un asinsvadu slimību un to riska faktoriem slimniekiem ar reimatoīdo artrītu (RA), psoriātisko artrītu (PsA) un AS, kurā piedalījās vairāk nekā 30 000 slimnieku, no tiem 1843 slimnieki ar AS. Tika konstatēts, ka koronārās sirds slimības, aterosklerozes, sirds mazspējas, 2. tipa cukura diabēta, cerebrovaskulārās slimības sastopamība slimniekiem ar RA, AS vai PsA bija augstāka nekā kontroles populācijā [Han, 2006].

Klīnisko pētījumu skaits par sirds un asinsvadu slimību risku AS pacientiem ir mazāks nekā pacientiem ar RA, ko apliecina 2010. gadā *EULAR* (Eiropas līga pret reimatismu) publicētās vadlīnijas par sirds un asinsvadu slimību riska pārzināšanu pacientiem ar iekaisuma artrītu, kas galvenokārt satur rekomendācijas pacientiem ar RA, ko var pielietot arī AS pacientiem [Peters, 2010]. Šajās rekomendācijās sirds un asinsvadu slimību riska novērtējums izpaužas kā kopējā holesterīna un augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABLH) līmeņa noteikšana un arteriālā asinsspiediena mērīšana, kas tiek ieteikts kā rutīnas novērtējums RA pacientiem vizītes laikā un ir apsverams PsA un AS pacientiem. Atsevišķos pētījumos tika noteikta saistība starp lipīdu profilu pacientiem ar AS un slimības aktivitāti [Heeneman, 2007]. Lielākoties secinājumi par iekaisuma artrītiem, t. sk. AS, un sirds un asinsvadu risku pamatojas uz pētījumiem par iekaisuma marķieriem (C-reaktīvo olbaltumu (CRO), interleikīnu 6, audzēja nekrozes faktoru alfa u. c.) un RA, mazākā mērā – uz AS un PsA. AS pacientiem nav tipisku iekaisuma rādītāju (CRO un eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ)) paaugstināšanās un korelācija ar slimības aktivitāti, salīdzinot ar citiem autoimūniem iekaisuma artrītiem [Ruof, 1999; Spoorenberg, 1999]. Lai objektīvi noteiktu AS slimības aktivitāti, šobrīd tiek izmantoti 2 indeksi: BASDAI – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [Garett, 1994] un ASDAS – *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* [Machado, 2011]. BASDAI ir 6 jautājumu anketa, uz kuriem atbild pacients, tādējādi novērtējot slimības izraisīto nogurumu, muguras sāpes, perifēro locītavu iesaisti, entezopātijas, rīta stīvumu. ASDAS indeksā papildus BASDAI jautājumiem pacientam par sāpēm mugurā, perifērajās locītavās, slimības aktivitātes vispārējo novērtējumu, rīta stīvumu, tiek ņemts vērā iekaisuma rādītājs (CRO vai EGĀ).

Ņemot vērā to, ka AS slimības patoģenēzes pamatā ir 2 procesi – iekaisums un osteoprolifērācija jeb jaunu kaulaudu veidošanās, – jautājums par pacienta funkcionālām spējām ir būtisks. AS pacienta funkcionālās spējas ikdienas praksē tiek noteiktas, izmantojot funkcionālo spēju novērtējuma anketu, kas sastāv no 10 jautājumiem par ikdienas aktivitātēm, un aprēķinot funkcionālo indeksu (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) (BASFI) [Calin, 1994].

Tradicionāli sirds un asinsvadu slimību riska novērtējumā tiek izmantots ķermeņa masas indekss (KMI), ko aprēķina pēc formulas [Garrow, 1985]. Analizējot vairāku klīnisko pētījumu datus, vēdera apkārtmēra (VA) novērtējums tiek atzīmēts kā viens no nozīmīgākajiem parametriem sirds un asinsvadu slimību riska noteikšanā, t. sk. viscerālo taukaudu uzkrāšanās. Kā piemēru var minēt 2007. gadā publicētās metaanalīzes datus – VA palielināšanās par 1 cm paaugstina sirds un asinsvadu slimību risku par 2% [de Koning, 2007]. Savukārt augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns (ABLH) ir viens no laboratoriskiem parametriem, kas ir neatkarīgs sirds un asinsvadu slimību riska faktors – tā pazemināta vērtība palielina sirds un asinsvadu slimību risku [Barter, 2007]. Biežākie samazināta ABLH līmeņa iemesli ir aptaukošanās un 2. tipa cukura diabēts [Barter, 2011], kā arī iekaisums [Barter, 2002].

Mūsdienīgs skaidrojums, kāpēc pacientiem ar iekaisuma artrītu ir paaugstināts sirds un asinsvadu slimību risks, ir iekaisums, kas ir ateroģenēzes pamatā [Abou-Raya, 2006].

Ņemot vērā to, ka slimības klīnisko izpausmi parasti novēro vēlīnos pusaudža gados un agrīnos brieduma gados (līdz 40 gadu vecumam) [Bijlsma, 2009], tās savlaicīga diagnostika un terapija ir ļoti aktuāla, t. sk. aterosklerozes veidošanās agrīnā vecumā novēršanai.

Pamatojoties uz zinātnisko publikāciju datiem par iekaisuma artrīta un aterosklerozes patoģenētisko saistību, AS gadījumā ir būtiski novērtēt sirds un asinsvadu slimību risku kā vienu no ārpus locītavu izpausmēm, ikdienas praksē nosakot riska faktorus.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis ir noteikt AS slimības aktivitātes pakāpes un funkcionālo spēju saistību ar sirds un asinsvadu slimību attīstības riska faktoriem.

Materiāls un metodes

Pētījums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Reimatoloģijas centrā (galvenokārt ambulatorajā daļā, kā arī diennakts stacionārā) laika periodā no 2011. gada oktobra līdz 2013. gada janvārim. AS populāciju noteica, izmantojot 1984. gada Ņujorkas modificētos diagnostiskos kritērijus [van der Linden, 1984] un 2009. gada aksiālā spondiloartrīta klasifikācijas kritērijus [Rudwaleit, 2009]. Izslēgšanas kritēriji iekļaušanai pētījumā: cita veida iekaisuma artrīts pēc klasifikācijas kritērijiem (t. sk. RA, PsA, ar iekaisuma zarnu slimību saistīta spondiloartropātija, juvenils idiopātisks artrīts, reaktīvs artrīts, artrīts saistaudu slimību gadījumā), hroniska nieru slimība III-V pakāpē, smaga aknu mazspēja, infekcijas slimība, aktīvs ļaundabīgs process, apziņas traucējumi, līdzestības trūkums, cukura diabēts, arteriālā hipertensija, hroniska sirds mazspēja, miokarda infarkts anamnēzē.

Pētījumā iekļautie AS pacienti ir reālās dzīves (*real life*) pacientu populācija, kas Reimatoloģijas centrā nonāca dažādu iemeslu dēļ – ambulatorā vizīte pie reimatologa stāvokļa novērtēšanai dinamikā, papildizmeklējumu veikšanai dienas stacionārā, kā arī diennakts stacionārā slimības paasinājuma dēļ. Līdz ar to domājam, ka pētījuma pacientu populācija raksturo AS slimību kā dinamisku procesu dažādiem AS pacientiem, un datus par sirds un asinsvadu slimību riskiem varam attiecināt uz AS populāciju kopumā.

Slimības aktivitāte noteikta, aprēķinot ASDAScro. Pacientu funkcionālās spējas tika novērtētas, izmantojot BASFI. Par sirds un asinsvadu slimību attīstības riska faktoriem tika izvēlēti šādi rādītāji: ĶMI, VA, ABLH. CRO un ABLH, kas tika noteikti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Apvienotās laboratorijas Bioķīmijas nodaļā.

Dati analizēti, izmantojot statistiskās programmas SPSS 17. versiju. Datu sadalījums kopējā populācijā atbilst normālsadalījumam. Datu sadalījums AS slimības aktivitātes grupās, izmantojot ASDAScro, neatbilst normālsadalījumam, tāpēc sirds un asinsvadu slimību riska faktoru vērtības salīdzinājam, lietojot neparametriskās statistiskās analīzes metodes: *Kruskal-Wallis* metodi un *Mann-Whitney* testu.

Rezultāti

Pētījumā piedalījās 62 abu dzimumu eiropēidās rases AS pacienti – 56 vīrieši un 6 sievietes (sk. 1. tab.). AS slimības vidējais ilgums – $11,6 \pm 8,46$ gadi. Slimības pirmie simptomi parādījušies vidēji 26 gadu vecumā (SD 6,67). Analizējot CRO vērtību, 40,3% (n = 25) pacientu CRO ir normas robežās ($< 5 \text{ mg/l}$), 59,7% (n = 37) pacientiem tas ir paaugstināts.

Izvērtējot slimības aktivitāti, tikai 25,8% (n = 16) pacientu pēc ASDAScro nav slimības paasinājuma (sk. 1. att.). Tātad lielākai daļai pacientu – 74,2% (n = 46) – ir slimības paasinājums.

Aprēķinot ĶMI, 54,8% (n = 34) pacientu ir normāls svars un 41,9% (n = 26) pacientu ir palielināts svars vai aptaukošanās (sk. 2. att.).

Datu analīzē konstatētas šādas korelācijas starp AS slimības aktivitāti un sirds un asinsvadu slimību attīstības riska faktoriem: ASDAScro un ABLH – $r = -0,36$ (p = 0,0049), ASDAScro un VA – $r = 0,44$ (p = 0,0003), ASDAScro un ĶMI – $r = 0,32$ (p = 0,0108).

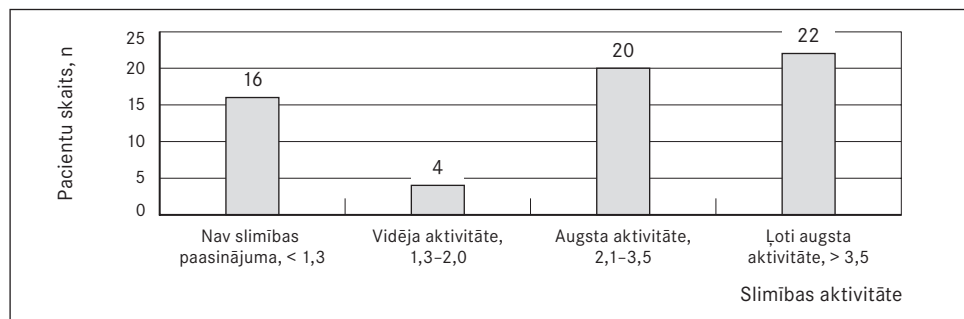
Izvērtējot pacientu funkcionālo spēju (BASFI) saistību ar AS slimības aktivitāti un sirds un asinsvadu slimību riska faktoriem, tika noteiktas klīniski nozīmīgas korelācijas (sk. 2. tab.).

Analizējot sirds un asinsvadu slimību riska faktoru saistību ar AS slimības aktivitātes pakāpēm pēc ASDAScro, tika konstatēts, ka, pieaugot slimības aktivitātes pakāpei, samazinās ABLH vērtība ($H(3) = 11,181$, p = 0,0108) un palielinās VA lielums ($H(3) = 14,138$, p = 0,0027) (sk. 3. tab.). Statistiski ticamas ĶMI rādītāju atšķirības dažādās slimības aktivitātes grupās pēc ASDAScro nekonstatēja.

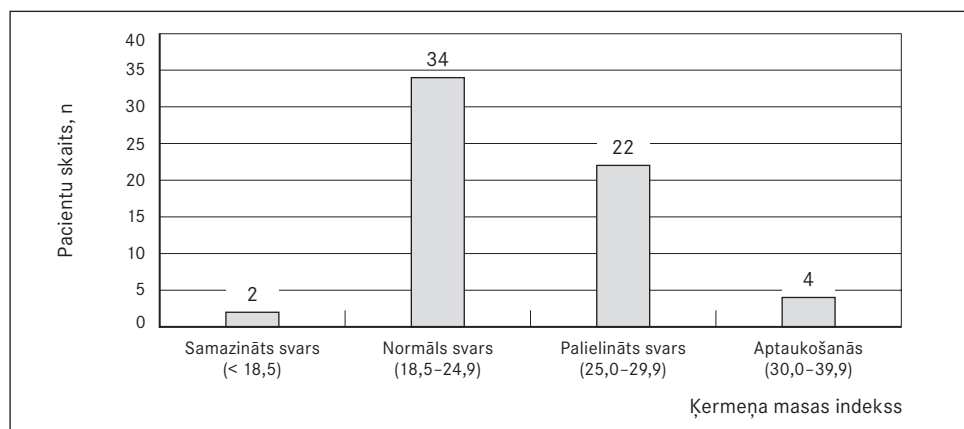
1. tabula. Ankilozējošā spondilīta slimnieku profila raksturojums
Characteristics of AS patients profile

Parametri	Pacientu skaits, n	Vidējā vērtība	Standarta deviācija (SD)
Vecums	62	37,5	10,10
Slimības ilgums	62	11,6	8,46
Slimības pirmo simptomu parādīšanās vecums, gadi	62	26,0	6,67
CRO	62	17,3	24,01
ASDAScro	62	2,8	1,50
ĶMI	62	24,1	3,36
Vēdera apkārtmērs	62	89,8	11,05
ABLH	58	1,4	0,38
BASFI	62	3,1	2,73

1. attēls. Slimības aktivitātes novērtējums pēc ASDAScro
Evaluation of the disease activity by using the ASDAScro



2. attēls. Ķermeņa masas indeksa novērtējums ankilozējošā spondilīta slimniekiem
Evaluation of the BMI in patients with AS



2. tabula. BASFI korelācija ar AS slimības aktivitāti un sirds un asinsvadu slimību attīstības riska faktoriem
Correlation of the BASFI with the AS disease activity and the cardiovascular disease risk factors

Parametri	Korelācija	p vērtība
ASDAScro	0,78	p < 0,001
ĶMI	0,41	p = 0,001
Vēdera apkārtmērs	0,50	p < 0,001
ABLH	-0,39	p = 0,0026

3. tabula. Sirds un asinsvadu slimību riska faktoru vidējās vērtības katrā slimības aktivitātes grupā pēc ASDAScro

Mean values of the cardiovascular disease risk factors calculated for each disease activity group by ASDAScrp

Aktivitātes pakāpe	ABLH		Vēdera apkārtmērs		ĶMI	
	Vidēji	SD	Vidēji	SD	Vidēji	SD
Nav slimības paasinājuma (< 1,3)	1,5 (n = 16)	0,45	84,4 (n = 16)	10,67	22,8 (n = 16)	2,84
Vidējā aktivitāte (1,3–2,0)	1,8 (n = 4)	0,32	78,0 (n = 4)	17,66	23,4 (n = 4)	4,50
Augsta aktivitāte (2,1–3,5)	1,4 (n = 17)	0,35	89,7 (n = 20)	7,49	23,8 (n = 20)	2,68
Ļoti augsta aktivitāte (> 3,5)	1,2 (n = 21)	0,28	96,0 (n = 22)	9,41	25,6 (n = 22)	3,71

Diskusija

Saskaņā ar epidemioloģisko pētījumu datiem slimības klīnisko izpausmi parasti novēro vēlīnos pusaudža gados un agrīnos brieduma gados (līdz 40 gadu vecumam) [Biljsma, 2009]. Šie dati sakrīt ar mūsu pētījuma rezultātiem, kur vidējais slimības simptomu attīstības vecums ir 26 gadi.

Analizējot AS pacientu profilu, ir jāsecina, ka lielākai daļai pacientu ir slimības paasinājums. Tas liecina par neefektīvu terapiju vai nepietiekamu terapijas efektu. Izmantojot ASDAScro, ir iespējams noteikt slimības aktivitāti, to raksturojot kā vidēju, augstu vai ļoti augstu. Turklāt šajā slimības aktivitātes indeksā tiek izmantots objektīvs rādītājs – CRO. Pēc pētījuma rezultātu datiem lielākai daļai pacientu tas ir paaugstināts.

Mūsu pētījumā slimības aktivitātes novērtējumā tika izmantots ASDAScro. Jāatzīmē, ka AS terapijas rekomendācijās [Braun, 2011] un terapijas efektivitātes novērtējumā [van der Heijde, 2011] tiek izmantots otrs indekss – BASDAI, kurā nav iekļauts CRO un nav detalizētāka slimības aktivitātes sadalījuma pa grupām. ASDAScro tiek pakāpeniski ieviests ikdienas praksē [Machado, 2011]. Tas varētu būt precīzāks slimības aktivitātes novērtējuma instruments, kā arī izvēles instruments terapijas efektivitātes [Machado, 2013] un sirds un asinsvadu slimību riska analīzei. Ir nepieciešami turpmāki pētījumi šī instrumenta iekļaušanai AS slimības aktivitātes un terapijas efektivitātes novērtējuma rekomendācijās.

Kopumā zinātnisko publikāciju dati norāda, ka AS ir lēni progresējoša slimība. 60% pacientu ar vidējo slimības ilgumu 20 gadi radiogrāfiski var konstatēt sindesmofītus [Baraliakos, 2007]. Tomēr ir pacientu grupa, kurai ir straujāka slimības progresija. Pēc zinātnisko publikāciju datiem CRO ir viens no faktoriem, kas nosaka radioloģiskās progresijas risku (t. i., lielāku sindesmofītu un sakroileītu veidošanās risku) [Poddubny, 2011; Poddubny, 2012]. Tātad, ņemot vērā pētījuma ietvaros noteiktu slimības aktivitātes līmeni, slimības vidējo ilgumu (virs 10 gadiem), paaugstinātu iekaisuma rādītāju, šai pacientu grupai ir lielāks risks straujākai radiogrāfiskai progresijai. Saskaņā ar zinātnisko publikāciju datiem straujāka slimības radiogrāfiskā progresija veicina mugurkaula kustību ierobežojumus ar vai bez perifēro locītavu kustību ierobežojumiem [Landewe, 2009]. Tas ievērojami ierobežo pacienta funkcionālās spējas – ikdienas aktivitāšu veikšanu. Ierobežotas funkcionālās spējas nosaka mazkustīgu dzīvesveidu, kas ir aptaukošanās risks, ko novērtē, izmantojot ĶMI. Minēto apliecina mūsu pētījuma dati, kur ĶMI, VA korelē ar BASFI.

Izvērtējot veiktā pētījuma rezultātus, sirds un asinsvadu attīstības riska faktori – ĶMI, VA un ABLH – korelē ar slimības aktivitāti. Turklāt starp ABLH un slimības aktivitāti (ASDAScro) pastāv negatīva korelācija. Klīnisko pētījumu dati uzrāda saistību starp AS slimības aktivitāti un sirds un asinsvadu slimību attīstības riska faktoriem – dislipidēmiju un metabolo sindromu, – tādējādi apstiprinot saistību starp sirds un asinsvadu slimību attīstības risku un sistēmisko iekaisumu [Coates, 2010]. Augsta slimības

aktivitāte saistīta ar paaugstinātu citokīnu ekspresiju, kas var tieši mainīt lipīdu profilu, ietekmējot aknu un taukdaudus metabolismus. Mūsu pētījuma dati apliecina, ka, palielinoties slimības aktivitātei, samazinās ABLH līmenis asinīs un palielinās VA. Jāatzīmē, ka AS slimības vidējās pakāpes aktivitātes grupā ir salīdzinoši neliels pacientu skaits ($n = 4$), kas, iespējams, var ietekmēt vidējos rādītājus, salīdzinot ar pārējām AS slimības aktivitātes grupām (sk. 3. tab.). Pēc pētījuma datiem, kas tika publicēti 2006. gadā, AS slimības aktivitātes paaugstināšanās ir saistīta ar lipīdu līmeņa pazemināšanos. Turklāt ABLH pazemināšanās ir divreiz lielāka nekā kopējā holesterīna līmeņa pazemināšanās, tādējādi radot aterogēnu lipīdu profilu [van Halm, 2006]. Ir jāņem vērā, ka AS ir hroniska slimība. Tas nozīmē, ka pat nelielām izmaiņām lipīdu profilā, tādējādi palielinot aterogenitāti, ir klīniski būtiska nozīme sirds un asinsvadu slimību attīstībā ilgtermiņā. Ņemot vērā epidemioloģisko pētījumu datus par slimības pirmo simptomu parādīšanās vecumu un to, ka lielākai daļai pacientu ir augsta slimības aktivitātes pakāpe, sirds un asinsvadu slimību attīstības risks pastāv agrīnākā vecumā nekā vispārējā populācijā. Tādēļ ir nepieciešami turpmāki klīniskie pētījumi, lai precīzi izstrādātu sirds un asinsvadu slimību riska uzraudzības plānu pacientiem ar AS (novērtējuma parametri, to noteikšanas biežums, terapijas taktika).

Secinājumi

Augsta ankilozējošā spondilīta slimības aktivitāte un samazinātas ar slimību saistītās pacientu mugurkaula un locītavu funkcionālās spējas ir saistītas ar pazeminātu augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmeni un palielinātu vēdera apkārtmēru, kas veicina sirds un asinsvadu slimību risku. Mūsu pētījuma dati norāda uz nepieciešamību turpināt izvērtēt ASDAScro dinamiskā un regulāri analizēt sirds un asinsvadu slimību riska faktorus, jo sevišķi pacientiem ar augstu slimības aktivitātes pakāpi. Ir nepieciešami turpmāki klīniskie pētījumi, lai precīzi izstrādātu sirds un asinsvadu slimību riska uzraudzības plānu pacientiem ar ankilozējošo spondilītu.



Association of Ankylosing Spondylitis Disease Activity with Cardiovascular Disease Risk Factors

Abstract

Introduction. Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, autoimmune, systemic, inflammatory disease. Recently, a link has been established between the autoimmune inflammatory diseases, incl. AS, and the risk of development of cardiovascular disease.

Aim. Our objective was to detect the link between the level of the disease activity, the functional abilities and the risk factors of the cardiovascular disease development in patients with AS.

Material and methods. In our study, data of 62 patients with AS were summarized. The study was performed in the Centre of Rheumatology of Pauls Stradiņš Clinical University Hospital. The disease activity was determined by using the ASDAScrp (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score by using c-reactive protein). The functional abilities in patients with AS were evaluated by using the BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). The following parameters were chosen as the cardiovascular disease risk factors: body mass index (BMI), waist circumference (WC), high-density lipoprotein cholesterol (HDLc).

Results. Most of the patients have high disease activity. High disease activity and impaired functional abilities are linked with low levels of HDLc and increased WC, which augment the risk for the development of the cardiovascular disease.

Conclusions. It is important to regularly assess the ASDAScrp and to analyze the risks of the cardiovascular disease, particularly in patients with high disease activity. Further clinical studies are required in order to develop the monitoring plan of the cardiovascular disease risk in patients with AS.

Keywords: ankylosing spondylitis, cardiovascular disease risk, CRP, ASDAScrp, BASFI, BMI, HDLc, WC.

Literatūra

1. Abou-Raya A., Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis // *Autoimmun Rev*, 2006 5: 331–337.
2. Baraliakos X., Listing J., Rudwaleit M., et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes // *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 910–915.
3. Barter P. Effects of inflammation on high-density lipoproteins // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002; 22: 1062–1063.
4. Barter P. HDL-C: role as a risk modifier // *Atheroscler Suppl* 2011; 12 (3): 267–270.
5. Barter P., Gotto A. M., LaRosa J. C., et al. HDL Cholesterol: very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events // *N Engl J Med*, 2007; 357: 13: 1301–1310.
6. Bijlsma J. W. J., Burmester G. R., da Silva J. A., et al. EULAR compendium on rheumatic diseases. –1st ed. – BMJ, 2009. – Pp. 92–115.
7. Braun J., van der Berg R., Baraliakos X., et al. 2010 update of the ASAS / EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis (AS) // *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 896–904.
8. Calin A., Garrett S., Whitelock H., et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index // *J Rheumatol*, 1994; 21: 2281–2285.
9. Coates L., Marzo-Ortega H., Bennett A. N., Emery P. Anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: insights for the clinician // *Ther Adv Musculoskel Dis*, 2010; 2 (1): 37–43.
10. de Koning L., Merchant A. T., Pogue J., Anand S. S. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies // *Eur Heart J*, 2007; 28 (7): 850–856.
11. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L. G., et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index // *J Rheumatol*, 1994; 21 (12) 2286–2291.
12. Garrow J. S., Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness // *International Journal of Obesity*, 1985; 9: 147–153.
13. Han C., Robinsons D. W., Hackett M. V., et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis // *J Rheumatol*, 2006; 33: 2167–2172.
14. Heeneman S., Daemen M. Cardiovascular risks in spondyloarthritides // *Curr Opin Rheumatol*, 2007; 19 (4): 358–362.
15. Landewe R., Dougados M., Mielants H., et al. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine // *Ann Rheum Dis*, 2009; 68 (6): 863–867.
16. Machado P., Landewe R. Is it time to replace BASDAI with ASDAS? // *Nature Reviews Rheumatology*, 2013; 9 (7): 388–390.
17. Machado P., Landewé R., Lie E., et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores // *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 47–53.
18. Machado P., Landewé R., van der Heijde D. Endorsement of the definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): results from the Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) 10 conference // *J Rheumatol*, 2011, 38: 1502–1506.
19. Peters M. J., Symmons D. P., McCarey D., et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis // *Ann Rheum Dis*, 2010; 69 (2): 325–331.
20. Poddubny D., Rudwaleit M., Haibel H., et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis*, 2011; 70 (8): 1369–1374.
21. Poddubny D., Rudwaleit M., Haibel H., et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort // *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 1616–1622.
22. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R., et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection // *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 777–783.
23. Ruof J., Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) in ankylosing spondylitis, a literature review // *J Rheumatol*, 1999; 26: 766–770.
24. Spoorenberg A., van der Heijde D., de Klerk E., et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis // *J Rheumatol*, 1999; 26: 980–984.

25. van der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W. P., Dougados M., et al. 2010 update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 905–908.
26. van der Linden S., Valkenburg H. A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria // *Arthritis Rheum*, 1984; 27: 361–368.
27. van Halm V. P., van Denderen J. C., Peters M. J. L., et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis // *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 1473–1477.
28. Wilson P. W., D'Agostino R. B., Sullivan L., et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience // *Arch Intern Med*, 2002; 162 (16): 1867–1872.

Autoantivielu prevalence multiplās sklerozes slimniekiem RAKUS klīnikā "Gaiļezers"

Lana Vainšteine¹, Inese Mihailova²

¹ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca "Gaiļezers",
Neiroloģijas un neiroķirurģijas klīnika, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Bioloģijas un
mikrobioloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Multiplā skleroze (MS), sarkanā vilkēde, antifosfolipīdu sindroms ir autoimūnas slimības, kas skar jaunus cilvēkus, pārsvarā sievietes. Neiroloģiskie simptomi un magnētiskās rezonanses atrades varbūt līdzīgas, bet patoģenēze un ārstēšanas taktika atšķiras.

Mūsu darba mērķis bija izpētīt antinukleārās antifosfolipīdu antivielas un lupus antikoagulanta prevalenci multiplās sklerozes pacientiem, to saistību ar specifiskiem klīniskiem simptomiem un specifisku radioloģisko atradi, kā arī noteikt autoantivielu specifiskumu un jutīgumu, lai izvērtētu šīs analīzes nepieciešamību multiplās sklerozes diagnostikā.

No visiem pacientiem (n = 31), kuriem multiplās sklerozes diagnoze tika uzstādīta pirmreizēji un kas atradās remisijas fāzē, tikai vienai pacientei (3%) bija paaugstināts autoantivielu titrs. Pētījuma dati parādīja, ka multiplās sklerozes diferenciāldiagnostikā ļoti svarīgi ir anamnēzes dati – tie palīdz lemt par turpmākās paraklīniskās izmeklēšanas nepieciešamību. Autoantivielu noteikšana MS gadījumā nav rutīnas analīze, bet ir nepieciešamība, ja slimības gaita ir atipiska. MS slimniekiem ar pozitīvām autoantivielām ir nepieciešama novērošana un autoantivielu titru kontrole dinamiskā.

Atslēgvārdi: autoimūnās slimības, multiplā skleroze, multiplai sklerozei līdzīgi sindromi, sarkanā vilkēde, antifosfolipīdu sindroms, diferenciāldiagnoze.

Ievads

Multiplā skleroze (turpmāk – MS) ir orgānspecifiska autoimūna, iekaisīga centrālās nervu sistēmas (CNS) saslimšana. Slimībai piemīt recidivējoši remitējoša norise [2]. Slimības etioloģija nav zināma, pastāv teorijas, ka slimību izraisa virāla infekcija vai autoimūnais process, tomēr nav pilnībā skaidrs, vai primārā loma patoģenēzē ir tieši autoimunitātei vai tā ir tikai sakritība [13].

Lai gan multiplā skleroze ir pazīstama un pētīta jau ilgāk nekā 100 gadus, tā vēl joprojām ir maz izpētīta slimība. Tomēr jaunāko pētījumu rezultāti dod iespēju kontrolēt slimību, izmantojot jaunākās izmeklēšanas metodes un novatorisku ārstēšanu.

MS diagnostikā nav specifisku marķieru, līdz ar to diagnoze balstās uz klīnisko un laboratorisko izmeklējumu rezultātu apkopojumu. MS slimniekiem asinīs iespējamās imunoloģiskas novirzes (autoantivielas), kas varētu līdzināties slimniekiem ar autoimūnām saslimšanām, piemēram, sarkano vilkēdi, Šēgrēna sindromu, antifosfolipīdu sindromu [12].

Sistēmisku slimību, kuru gadījumā ir iesaistīta centrālā nervu sistēma, diferenciāldiagnoze ir ļoti sarežģīta, jo klīniskā aina un radioloģiskā atrade var imitēt MS. Atsevišķi MS sindromi – optiskais neirīts un transversāls mielīts – ir aprakstīti saistībā ar sistēmisku sarkano vilkēdi un antifosfolipīdu sindromu. Ir zināmi gadījumi, kad pacientiem ar ilgstošu MS saslimšanu ir noteikta diagnoze – antifosfolipīdu sindroms [3].

MS gadījumā galvenā izmeklēšanas metode ir magnētiska rezonanse (turpmāk – MR), kas ir MS diagnostikas zelta standarts, un, veicot šo izmeklējumu, ir ieteicams lietot Makdonalda kritērijus, kuri tika izstrādāti 2010. gadā. Veicot magnētisko rezonansi, ir iespēja precizēt perēkļa raksturu un prognozēt MS attīstības risku [10].

Nemot vērā, ka MS patofizioloģija nav līdz galam skaidra un ir ļoti liels CNS saslimšanu klāsts, kas varētu atgādināt MS gan klīniski, gan radioloģiski, ļoti svarīgi ir diagnostiskie biomarkēri. Šobrīd MS diagnostikā nav apstiprinātu biomarkēru, kas varētu pilnīgi droši apstiprināt MS diagnozi [3].

Antifosfolipīdu sindroms var imitēt multiplās sklerozes noteiktus apakštipus. Kaut gan antifosfolipīdu sindromam līdzīgi MS neiroloģiskie sindromi – optiskais neirīts (1%) un transversāls mielīts (0,4%) – ir aprakstīti kā diezgan reti simptomi, tomēr sākotnēji diagnosticēta MS, vēlāk izrādās antifosfolipīdu sindroms, turklāt šādu gadījumu skaits, kā liecina pētījumu dati, ir ievērojami pieaudzis [3].

Multiplās sklerozes gadījumā rodas centrālās nervu sistēmas demielinizācija, kuras laikā pārsvarā notiek T šūnu infiltrācija CNS, ierosinot kaskādes tipa iekaisuma procesu. Rezultātā rodas oligodendrocītu un mikroglijas bojājumi, kas noved pie mielīna sabrukšanas. Jaunākie pētījumi norāda uz B šūnu un humorālu imūnatbildes lielo lomu MS patofizioloģijā, pamatojoties uz atmiņas klona B šūnu atrašanu un mielīna specifiskām autoantivielām [9]. Literatūrā ir aprakstīti gadījumi, kad MS slimniekiem serumā ir atrastas autoantivielas: antinukleāras antivielas un antifosfolipīdu antivielas. Tiek norādīts, ka antivielu esamība varētu būt saistīta ar autoimunitātes procesu, bet multiplās sklerozes gadījumā autoantivielu esamība līdz galam nav izskaidrota, daži autori ziņo, ka antifosfolipīdu antivielu prevalence korelē ar slimību apakštipiem [4].

Slimību imunoloģiskais raksturs, populācija, slimības gaita, neiroloģiskās izpausmes un CNS multifokāls bojājums padara minētās slimības neatšķiramas. Lai uzsāktu savlaicīgu un mērķtiecīgu MS ārstēšanu, slimību diferenciāldiagnoze ir ļoti būtiska, un savlaicīga diferenciāldiagnoze un ārstēšana ļauj attālināt invaliditātes attīstību jauniem cilvēkiem.

Multiplās sklerozes prevalence Latvijā ir diezgan augsta – 62,7 : 100 000 [5]. Kaut gan valsts slimniekiem nodrošina imūnmodulējošo medikamentu pilnu kompensāciju (medikamenta izmaksas ir līdz 1000 euro mēnesī vienam slimniekam), ļoti svarīgs ir arī precīzs slimības diferenciāldiagnozes sociāl-ekonomiskais aspekts.

Darba mērķis

Darba mērķis ir izpētīt antinukleāras, antifosfolipīdu antivielas un lupus antikoagultanta prevalenci slimniekiem ar multiplo sklerozi, to saistību ar specifiskiem klīniskiem simptomiem un specifisku radioloģisko atradi, kā arī noteikt autoantivielu specifiskumu un jutīgumu, lai izvērtētu šīs analīzes nepieciešamību MS diagnostikā.

Materiāls un metodes

Šis ir retrospektīvs un prospektīvs observācijas pētījums, kas ir veikts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Neiroloģijas un neiroķirurģijas klīnikas Multiplās sklerozes vienībā. Datu iegūšanai tika izmantoti pacientu analīžu rezultāti, pacientu apskate un MS vienības reģistrs.

Ieslēgšanas kritērijs: pierādīta diagnoze – multiplā skleroze – un ir pieejami izmeklēšanas rezultāti.

Izslēgšanas kritēriji: cita neskaidras ģenēzes CNS demielinizējoša saslimšana, kā arī pacienti, kuri jau saņēma imūnmodulējošo terapiju.

Pacientiem tika reģistrēti šādi radītāji: vecums, dzimums, slimības iespējamie pirmie simptomi, invaliditātes pakāpe (*Expanded Disability Status Scale* – EDSS), magnētiskās rezonanses rezultāti, lupus antikoagulanta rezultāts, antifosfolipīdu antivielu titrs, antinukleāru antivielu titrs, dsDNS titrs. Papildus tika analizēta anamnēze saistībā ar antifosfolipīdu sindromu un sistēmiskās sarkanās vilkēdes simptomiem.

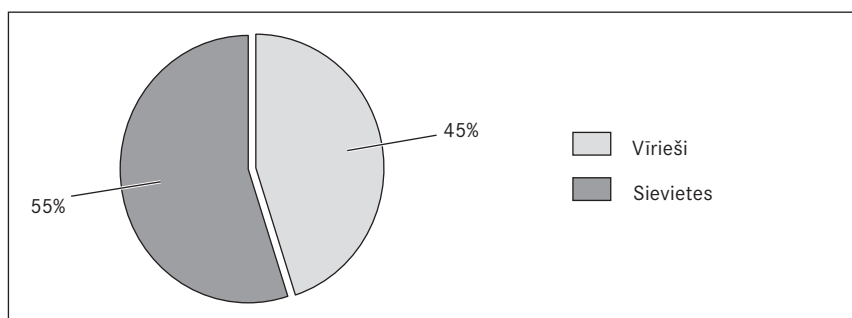
Rezultāti

Pacientu demogrāfiskais raksturojums. Pētāmajā grupā bija 31 pacients, no kuriem sievietes bija 17 (55%) un vīrieši – 14 (45%) (sk. 1. att.).

Vidējais pacientu vecums pētāmajā grupā bija $35,2 \pm 9,3$ gadi (no 21 līdz 54 gadiem). Vidējais vecums sievietēm – $34,4 \pm 9,8$, vīriešu vidējais vecums – $36,1 \pm 8,8$ gadi. Analizējot pacientu sadalījumu pa vecuma grupām, redzams, ka pārsvarā MS pacienti ir 31–40 gadu vecuma grupā (sk. 2. att.).

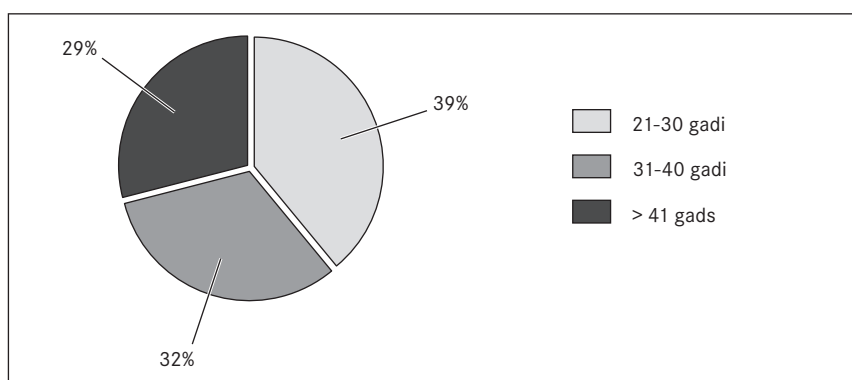
1. attēls. Pacientu sadalījums pēc dzimuma

Patients' characteristics by gender



2. attēls. Pacientu sadalījums pēc vecuma

Patients' age characteristics



Pacientu klīniskais raksturojums. Analizējot datus, secināts, ka slimība sākusies $3,4 \pm 1,4$ gadu vecumā; nevienam pacientam klīnisku datu par citu autoimūnu saslimšanu nav un invaliditātes pakāpe (*Expanded Disability Status Scale* – EDSS) bija no 1,0 līdz 6,0, vidējais – $2,2 \pm 1,4$.

Radioloģiskais un laboratoriskais raksturojums. Visos gadījumos pacientiem veikta magnētiskā rezonanse visām CNS daļām, ieskaitot redzes nervus. Izmaiņas MR atbilst Makdonalda kritērijiem. Analizējot redzes nervu un muguras smadzeņu iesaistīšanos procesā, konstatēts, ka 59% pacientu ir skarti redzes nervi un 90% pacientu demielinizācijas procesā ir iesaistītas muguras smadzenes; abas lokalizācijas šajā pētījumā prevalē sievietēm.

Visiem (n = 31) pacientiem bija veikta autoantivielu noteikšana un tikai vienam pacientam (3%) bija paaugstināts autoantivielu titrs, ieskaitot antifosfolipīdu antivielas IgM, IgG; antinukleārās antivielas un dsDNS antivielas; 86% gadījumu MS pacientiem bija atrastas oligoklonālas antivielas likvorā.

Pacientes ar paaugstinātu autoantivielu titru raksturojums. Sieviete, 32 gadus veca, neiroloģiskie traucējumi no 2007. gada, kad parādījās koordinācijas traucējumi – nestabilitātes sajūta, epizodiski reiboņi, redzes traucējumi – miglošanās abās acīs; 2011. gadā parādījās sāpes muguras krūšu daļā, savilkuma sajūta un vājums kreisajā kājā. Anamnēzē citas saslimšanas paciente kategoriski noliedz.

Neiroloģiskais stāvoklis: kraniālie nervi bez patoloģijas, koordinācijas proves precīzas, cīpslu refleksi kreisajā pusē augstāki nekā labajā, patoloģisku refleksu nav, muskuļu spēks kreisajā kājā samazināts – 4 balles, patoloģisku refleksu nav, Barē mēģinājumā notur rokas, kājas simetriski, Romberga poza stabila, vēdera ādas refleksi negatīvi, mazā iegurņa orgānu darbības traucējumu nav.

Magnētiskās rezonanses analīze: 8 perēkli galvas smadzenēs, perēklis labajā redzes nervā, kontrastvielu nekrāj, perēklis muguras smadzenēs: C₃₋₄ kreisajā pusē un Th₈₋₉ līmenī.

Laboratorijas izmeklējumu atrade:

- lupus antikoagulants: 1,0 (negatīvs < 1,2; vāji pozitīvs 1,2–1,5; vidēji pozitīvs 1,5–2,0; izteikti pozitīvs > 2,0);
- dsDNS IgG, IgM, IgA: 103,9 U/mL (pozitīvs ≥ 25);
- antifosfolipīdu antivielas: IgG 20,6 U/mL, IgM 21,7 U/ml (pozitīvs ≥ 10);
- ANA IgG 1,2 (pozitīvs > 1,0);
- pilna asins aina: leukocīti – 5700, eritrocīti – 4 500 000, hemoglobīns – 13,8 g/l, trombocīti – 300 000;
- urīna analīze – normas robežās;
- pozitīvas oligoklonālas antivielas likvorā.

Diskusija

Literatūrā ir aprakstīti gadījumi, kad pēc ilgstošas multiplās sklerozes anamnēzes slimniekiem diagnosticē citu autoimūnu saslimšanu [3], līdz ar to rodas jautājums, vai autoantivielu skrīnings ir nepieciešams MS diferenciāldiagnostikā. Pastāv sindromu virkne, kas var imitēt MS.

Autoantivielas varētu kalpot kā multiplās sklerozes biomarķieris, bet plašu atzinumu tas nav ieguvis. Mehānismi, kas nosaka autoantivielu veidošanos, MS gadījumā ietver sevī autoimunitātes mehānismu.

Darba mērķis bija izpētīt autoantivielu (antinukleāro, antifosfolipīdu antivielu un lupus antikoagultanta) prevalenci multiplās sklerozes slimniekiem, to saistību ar specifiskiem klīniskiem simptomiem un specifisku radioloģisku atradi Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnikas “Gaiļezers” Neiroloģijas un neiroķirurģijas klīnikā.

Pētot stacionāra pacientus ar MS diagnozi, tika konstatēts, ka pārsvarā tās ir sievietes, kā vairumam autoimūno saslimšanu, kas ir aprakstītas literatūrā; mūsu pētījuma rezultāti atbilst pasaules datiem [7, 8]. Mūsu rezultāti apstiprina, ka ar MS slimo gados jauni cilvēki vecuma grupā no 31 līdz 40 gadiem, kas atbilst pētījumu datiem citās valstīs [1, 11].

Klīnisko simptomu / sindromu analīze rāda, ka lielai daļai MS slimnieku ir muguras smadzeņu bojājums (90%) un optiskais neirīts (59%), kuri kā izolēti sindromi var būt raksturīgi arī antifosfolipīdu sindromam [26]. Laboratoriskie dati rāda, ka tikai 3% pacientu (n = 1) bija paaugstināts antifosfolipīdu antivielu titrs, bet pēc pasaules literatūras datiem prevalence ir augstāka [Ferreira, 2012].

Salīdzinot ar citu valstu pētījumu datiem, rezultāti nesakrīt, jo pētījumos analizēti citas rases indivīdi un citas MS formas (klīniski izolētais sindroms vai optikospinālā forma) un nav analizēts β 2-glikoproteīns-I.

Pēc citu autoru datiem ANA antivielas ir atrastas lielākai daļai pacientu [4] nekā mūsu pētījumā (3%) un bija išāks slimības ilgums nekā mūsu pacientei – 4 gadi. Autoantivielu klātbūtne nav saistīta ar saistaudu saslimšanas simptomu esamību. Negatīvs rezultāts varētu būt nelielās pacientu grupas dēļ, ļoti viendabīgu un precīzi atlasītu pacientu dēļ, kā arī netika noteikti citi ANA antivielu veidi: antikardiolipīns, antifosfadiļserīns, antianeksīns.

Iegūtajos datos tikai vienai pacientei no 31 pētāmā indivīda bija pozitīvas autoantivielas, kā arī, izvērtējot citus kritērijus, kas varētu liecināt par citas ģenēzes CNS bojājumu, tie bija negatīvi (kliniskie simptomi, hematoloģiskie), līdz ar to šī paciente jānovēro dinamikā, jānosaka autoantivielas dinamikā un jāvērtē klīniski citu simptomu parādīšanās.

Secinājumi

1. Multiplās sklerozes diferenciāldiagnostikā ļoti svarīgi ir anamnēzes dati, lai lemtu par turpmāko paraklīnisko izmeklēšanu.
2. Autoantivielu noteikšana multiplās sklerozes gadījumā ir nepieciešama, ja slimības gaita ir atipiska.
3. Multiplās sklerozes slimniekiem ar pozitīvām autoantivielām ir nepieciešama novērošana un autoantivielu titru kontrole dinamikā.



Prevalence of Autoantibodies in MS Patients in Rīga Eastern Clinical University Hospital “Gailezers”

Abstract

Introduction. Multiple sclerosis (MS), lupus erythematosus (LE), antiphospholipid syndrome (AFS) are chronic, immune-mediated, relapsing-remitting disorders affecting young adults. Neurological symptoms and MRI can have the same picture, but pathogenesis and treatment are different.

Material and methods. 31 MS patients from MS unit of Rīga Eastern Clinical University Hospital were included in the study. Patients were in remission and had not received any disease modifying therapy before. The diagnosis was established in a classic way – with MRI by McDonald’s criteria. Clinical symptoms, MRI, blood tests for AFA IgG, IgM, LA, ANA were analysed.

Results. Of 31 patients total, 17 (55%) were female with mean age of 34.4 ± 9.8 and 14 (45%) male, with mean age of 36.1 ± 8.8 . All patients had changes in MRI according to McDonald’s criteria. Spinal cord changes were detected in 90% of patients and optic neuritis in 59%. Spinal cord and optic nerve injury was noted more in females 55%. Positive autoantibody was detected in 1 female, who did not display any clinical differences from other patients.

Conclusions. The results of our study show that antinuclear and antiphospholipid antibodies positivity is not frequent in multiple sclerosis patients with classic MS symptoms and MRI findings. Autoantibody tests in MS patients are to be considered when the symptoms of the disease are atypical. Multiple sclerosis patients with positive autoantibody tests should be further reevaluated by repeating the autoantibody tests and observing the clinical symptoms, in order to review the diagnosis on time.

Keywords: autoimmune diseases, multiple sclerosis, multiple sclerosis-like illness, lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, differential diagnosis.

Literatūra

1. Aguirre-Cruz L., Flores-Rivera J., De La Cruz-Aguilera D. L., et al. Multiple sclerosis in Caucasians and Latino Americans // *Autoimmunity*, 2011; 44 (7): 571–575.
2. Brodsky M., Nazarian S., Orengo-Nania S., et al. Optic neuritis study, multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up // *Arch Neurol*, 2008; 65 (6): 727–732.
3. Ferreira S., D’Cruz D. P., Hughes G. R. V., et al. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? // *Rheumatology*, 2005; 44: 434–442.
4. Heinzlef O., Weill B., Johanet C., et al. Anticardiolipin antibodies in patients with multiple sclerosis do not represent a subgroup of patients according to clinical, familial, and biological characteristics // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002; 72: 647–649.

5. Mētra M., Eniņa Ģ., Millers A., et al. Multiplā skleroze: Metodiskās rekomendācijas un vadlīnijas. 2008. 8.–9. lpp.
6. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J Thromb Haemost*, 2006; 4 (2): 295–306.
7. Montalban X., Tintoré M., Swanton J., et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes // *Neurology*, 2010; 74: 427–434.
8. Munger K. L., Levin L. I., Hollis B. W., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis // *JAMA*, 2006; 296 (23): 2832–2838.
9. Piccio L. Immunology of multiple sclerosis // *Primer on multiple sclerosis* / Ed. by Giesser B. S. – New York: Oxford University Press, 2011. – Pp. 47–61.
10. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B., et al. Diagnostic criteria for MS: 2010 revisions to the McDonald Criteria // *Ann Neurol*, 2011; 69: 292–302.
11. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update // *Neurol Sci*, 2001; 22 (2): 117–139.
12. Spadaro M., Amendolea M. A., Mazzuconi M. G., et al. Autoimmunity in multiple sclerosis: study of a wide spectrum of autoantibodies // *Mult Scler*, 1999; 5: 121.
13. Coyle P. K. MS: pathology and immunology // *Clinical neuroimmunology. Multiple sclerosis and related disorders* / Ed. by Rizvi S. A., Coyle P. K. – New York: Humana Press, 2011. – Pp. 43–71.

Depresijas līmenis pacientiem ar permanentu termiska apdeguma radītu kosmētisku defektu

Ļubova Renemane, Raivis Logins¹, Biruta Kupča²

Rīgas Stradiņa universitāte, Psihiatrijas un narkoloģijas katedra, Latvija

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultātes VI kurss, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Psihiatrijas un narkoloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Pētnieciskā darba mērķi bija depresijas simptomu līmeņa noteikšana pacientiem ar termisko apdegumu un kopsakarību novērtēšana starp depresijas līmeni un pacienta apmierinātību ar savu vizuālo izskatu, kā arī novērtēt kopsakarības starp depresijas simptomu līmeni, apdeguma traumas platību un stacionārā pavadīto laiku.

Pētījumā piedalījās 50 pacienti (respondenti) no Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra "Biķernieki" – Valsts Apdegumu centra. Respondenti tika atlasīti pēc noteiktiem kritērijiem. Lielāko respondentu īpatsvaru veidoja vīrieši (72%). Katrs respondents izpildīja BDI (Beka depresijas testu) un SWAP (Vizuālā izskata apmierinātības) skalas. Iegūtie rezultāti tika statistiski apstrādāti ar IBM SPSS v20.0 un *Microsoft Excel* 2010.

Depresijas simptomi tika konstatēti 62% respondentu, no kuriem vieglas depresijas simptomi ($BDI \geq 10$) bija 81% un vidēji smaga depresija ($BDI \geq 19$) – 19% respondentu ar depresīvo simptomātiku. Pēc SWAP skalas datiem un Kronbaha alfas koeficienta vērtības tika noskaidrots, ka respondenti ar depresīvo simptomātiku izjut lielāku diskomfortu sava vizuālā izskata dēļ citu cilvēku klātbūtnē un uzskata, ka izmaiņas vizuālajā izskatā pēc apdeguma traumas ietekmēs viņu attiecības ar citiem cilvēkiem. Pārsona korelācijas koeficienta augstās pozitīvās vērtības starp depresijas simptomu līmeni, apdeguma traumas platību un stacionārā pavadīto laiku norāda, ka šie faktori ir viens no otra atkarīgi un savstarpēji saistīti.

Depresijas augstā prevalence, simptomu specifika apdeguma traumas pacientiem liek rūpīgāk izvērtēt depresijas riska faktoru nozīmi gan pirms apdeguma traumas, gan pēc apdeguma traumas.

Atslēgvārdi: depresija, apdeguma trauma, vizuālais izskats.

Ievads

Termiska apdeguma trauma ir ļoti smags gan fizisks, gan psihoemocionāls, gan sociāls pārdzīvojums. Neskatoties uz arvien modernākām medicīniskajām iespējām šo pacientu aprūpē un sekmīgā ārstēšanā, viņiem ir jāiemācās sadzīvot ar sekām, kuras paliek redzamas visu atlikušo mūžu. Tas uzliek papildu psiholoģisko slogu pacientam, kas laika gaitā var novest pie psihisku traucējumu attīstības [Ullrich, 2009]. Depresija ir viena šo traucējumu izpausme. Pirmie depresijas simptomi parādās jau pirmajās dienās pēc apdeguma traumas un, izrakstoties no stacionāra, turpinās šo simptomu progresēšana [Wiechman, 2001]. Papildus depresijai cilvēki kļūst nedroši par sevi, par savu vizuālo izskatu. Redzamās rētas un funkcionālo spēju ierobežojums spēcīgi ietekmē cilvēka pašcieņu. Šie papildu aspekti

vēl tikai pastiprina depresijas attīstību [Maes, 2000]. Mainās arī apkārtējo cilvēku attieksme, kas izpaužas kā pastiprināta uzmanība, vai tieši otrādi – izvairīšanās un ignorēšana. Sabiedrības nevienlīdzīgās attieksmes dēļ, šie cilvēki nereti aiziet no darba, kur pirms traumas bija strādājuši, pakāpeniski zaudē kontaktu ar ģimeni un draugiem. Nespējot tikt galā ar psihosociālajām sekām pēc apdeguma traumas, cilvēki var vispār izolēties no sabiedrības [Karabeg, 2009].

Tādēļ ir svarīgi paralēli apdeguma traumas ārstēšanai savlaicīgi konstatēt arī pirmos depresijas simptomus un uzsākt profilaktiskos pasākumus, tādējādi nodrošinot pacienta ātrāku integrēšanos sabiedrībā ar mazāku psiholoģisku komplikāciju attīstības risku nākotnē. Atsevišķos gadījumos ir nepieciešama papildu psihoterapija vai psihofarmakoterapija.

Darba mērķis

1. Noteikt depresijas simptomu līmeni pacientiem ar termisku apdegumu.
2. Novērtēt kopsakarību starp depresijas līmeni un pacienta apmierinātību ar savu vizuālo izskatu.
3. Novērtēt kopsakarību starp depresijas simptomu līmeni, apdeguma traumas platību un stacionārā pavadīto laiku.

Materiāls un metodes

Pētījums tika veikts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā “Bīķernieki” – Valsts Apdegumu centrā. Rezultātu iegūšanai tika izmantota kvantitatīvā metode. Pētījums norisinājās laika posmā no 2012. gada 26. novembra līdz 2012. gada 14. decembrim.

Pētījuma respondenti tika atlasīti pēc šādiem kritērijiem:

- 1) pilngadīgas personas;
- 2) II A līdz III pakāpes termisks apdegums;
- 3) ārstēšanās stacionārā vismaz 1 nedēļu.

Atlases kritērijiem pētījuma veikšanas laikā atbilda 70 pacienti, no kuriem 50 pacienti piekrita piedalīties pētījumā. Vidējais laiks vienam pacientam, lai izpildītu BDI pašaptauļas testu un SWAP skalu bija apmēram 30 minūtes. Pētījums bija anonīms, respondentu piedalīšanās brīvprātīga, dati – konfidenciali, tie tika izmantoti tikai šajā pētnieciskajā darbā.

Pacientu iekļaušanas protokols ir pētnieciskā darba autora veidota tabula, kura tika izmantota pacientu demogrāfisko un klīnisko datu uzskaitē, informācija tika iegūta no pacientu slimības vēsturēm, informācijas apkopošanu veica pētnieciskā darba autors. Pacientu iekļaušanas protokols ietver 7 punktus, aptverot pacientu demogrāfiskos datus, apdeguma traumu un citu blakus diagnožu klīniskos datus.

Beka depresijas tests tika izmantots, lai noteiktu depresīvo simptomu klātbūtni un smagumu pakāpi. Tas sastāv no 21 jautājuma, katram jautājumam iespējami 4 atbilžu varianti (no 0 līdz 3 punktu skalā), no kuriem respondents izvēlas sev atbilstošāko. Pēc BDI testa rezultātiem ir iespējams novērtēt pacienta depresijas simptomu līmeni: ≥ 10 punkti – viegla depresija, ≥ 19 punkti – vidēji smaga depresija un ≥ 30 punkti – smaga depresija.

Vizuālā izskata apmierinātības skala (SWAP) tika izmantota, lai novērtētu pacientu apmierinātību ar savu vizuālo izskatu. Tā sastāv no 14 apgalvojumiem, katrs no tiem tiek vērtēts punktu skalā no 1 (pilnīgi nepiekrītu) līdz 7 (pilnīgi piekrītu). SWAP skala sastāv no trīs daļām:

1. daļa – (1.–3.) 3 apgalvojumi par pacienta diskomfortu saistībā ar izmaiņām izskatā citu cilvēku klātbūtnē;
2. daļa – (4.–11.) 8 apgalvojumi par pacienta subjektīvo apmierinātību ar savu ķermeni;
3. daļa – (12.–14.) 3 apgalvojumi par pacienta attiecībām ar citiem cilvēkiem kopš apdeguma traumas.

Kronbaha alfas koeficients (Cronbach's *alpha*) tika izmantots SWAP skalas datu analīzei, lai noteiktu katras grupas iekšējās ticamības koeficientu un lai tālāk dīkstētu rēķināt vidējo aritmētisko starp vairākiem apgalvojumiem vai apgalvojumu grupām, kas ietverti SWAP skalā.

1. tabula. Kronbaha alfas koeficienta iekšējās ticamības vērtību skala

Cronbach's alpha internal consistency scale

Kronbaha alfas koeficients	Iekšējā ticamība
$\alpha \geq 0,9$	Teicama
$0,8 \leq \alpha \leq 0,9$	Laba
$0,7 \leq \alpha \leq 0,8$	Pieņemama
$0,6 \leq \alpha \leq 0,7$	Apšaubāma
$0,5 \leq \alpha \leq 0,6$	Vāja
$\alpha \leq 0,5$	Nepieņemama

Pīrsona (*Pearson*) korelācijas koeficients tika izmantots, lai aprēķinātu savstarpējo kopsakarību starp depresijas simptomu līmeni, apdeguma traumas platību un stacionārā pavadīto laiku.

Pīrsona korelācijas koeficienta (*r*) vērtības:

- 0,7–1,0 – cieša saistība;
- 0,4–0,65 – vidēji cieša saistība;
- 0,2–0,35 – vāja saistība;
- –0,15–0,15 – saistība nav vērtīga;
- –0,2––0,35 – vāja saistība;
- –0,4––0,65 – vidēji cieša saistība;
- –0,7––1 – cieša saistība.

p – varbūtības līmenis:

- $p > 0,05$ – nav statistiski nozīmīgas saistības;
- $p < 0,05$ – ir statistiski nozīmīga saistība ar 95% varbūtību;
- $p < 0,01$ – ir statistiski nozīmīga saistība ar 99% varbūtību.

Kronbaha alfas koeficients un Pīrsona korelācijas koeficienta vērtības tika aprēķinātas, izmantojot IBM programmu *SPSS v 20.0*.

Rezultāti

Vidējais respondentu vecums ir 50,12 gadi. Respondenti pēc vecuma tika iedalīti 4 grupās: 1. grupa – respondenti vecumā līdz 35 gadiem (16%); 2. grupa – respondenti vecumā no 36 līdz 55 gadiem (48%); 3. grupa – respondenti vecumā no 56 līdz 70 gadiem (24%); 4. grupa – respondenti 70 un vairāk gadu vecumā (12%).

Pēc dzimuma respondenti iedalījās šādi: 14 sievietes un 36 vīrieši.

Termiskā apdeguma etioloģiskais faktors: 33 respondentiem termiskais apdegums bija ar liesmu, 15 respondentiem – ar karstu ūdeni vai tvaiku un 2 respondentiem – ar karstu priekšmetu vai virsmu (sk. 1. att.).

Pēc termiskā apdeguma platības respondenti tika iedalīti 5 grupās.

30 respondentiem apdeguma platība bija 5%, 9 respondentiem apdeguma platība bija 6–10%, 6 respondentiem – 11–20%, 4 respondentiem – 31–40% un vienam respondentam apdeguma platība bija lielāka par 41% ķermeņa virsmas.

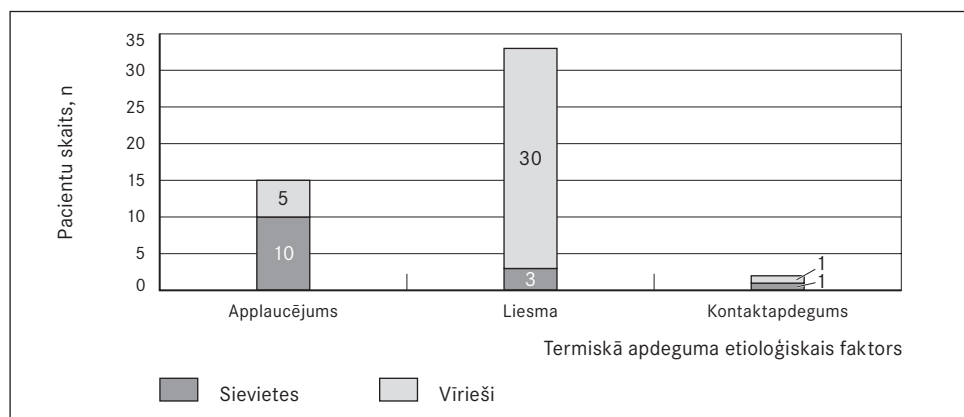
Klīniski noteiktās blakusdiagnozes respondentiem ar apdeguma traumu: 22 pacientiem blakusdiagnozes nebija noteiktas, 10 pacientiem novēroja arteriālo hipertensiju, 7 pacientiem konstatēja alkohola atkarību un 3 pacientiem – II tipa cukura diabētu.

Izvērtējot Beka depresijas testa rezultātus, vismaz vieglas depresijas simptomi tika konstatēti 31 respondentam (62%). No tiem vidēji smaga depresija tika atklāta 6 respondentiem (19% respondentu ar depresijas simptomiem). Smaga depresija netika konstatēta nevienam pacientam (sk. 2. att.).

Psihiatriskās blakusdiagnozes pēc SSK-10 klasifikatora pacientiem ar apdeguma traumu un depresijas simptomiem: 7 pacientiem bija alkohola atkarība, 2 pacientiem – šizofrēnija un 1 pacients veica pašnāvības mēģinājumu (sk. 3. att.).

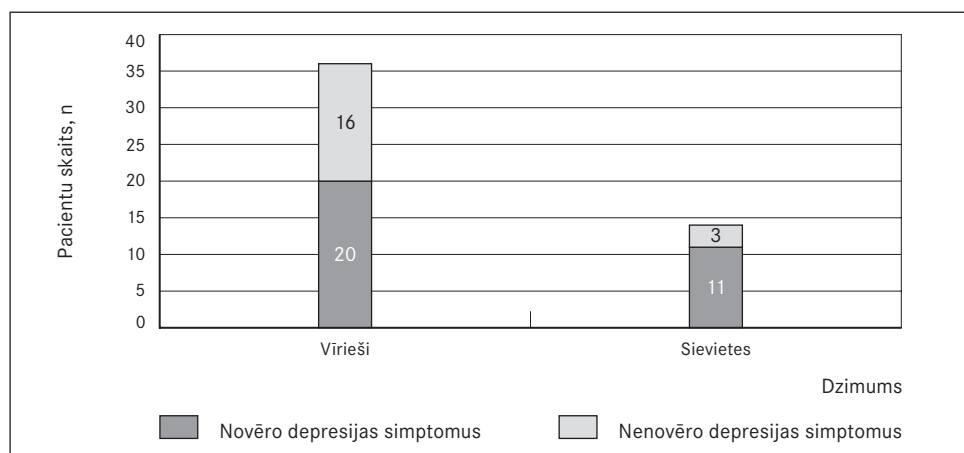
1. attēls. Termiskā apdeguma etioloģisko faktoru biežums starp respondentiem

Most common etiology factors between burn trauma survivors



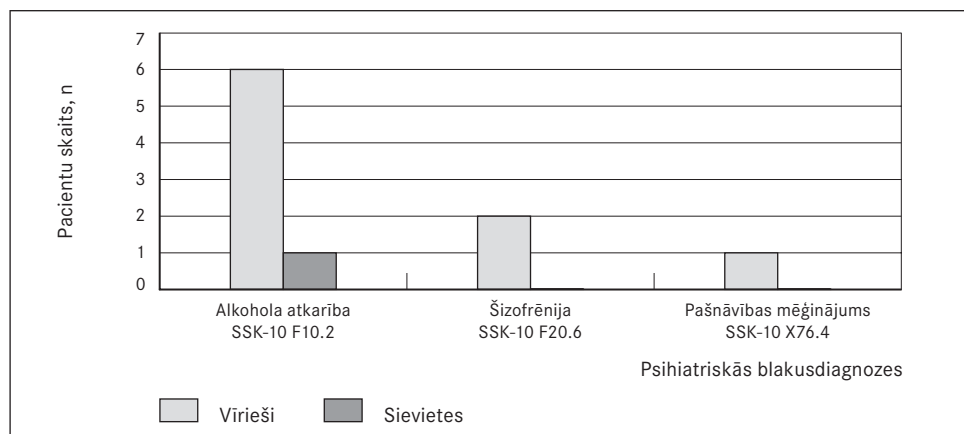
2. attēls. Respondentu iedalījums pēc dzimuma un depresīvo simptomu esamības pēc Beka depresijas testa rezultātiem

Symptoms of depression after BDI results between male and female study groups



3. attēls. Psihiatriskās blakusdiagnozes pēc SSK-10: (F) Psihiski un uzvedības traucējumi un (X) Tišs paškaitējums

Psychiatric comorbidities after International Statistical Classification of Diseases-10



Analizējot respondentu SWAP skalas rezultātus, tika noteikts iekšējās ticamības (*internal consistency*) Kronbaha alfas koeficients katrai no trijām SWAP skalas daļām:

1. daļa – Kronbaha alfas koeficients ir 0,914;
2. daļa – Kronbaha alfas koeficients ir 0,948;
3. daļa – Kronbaha alfas koeficients ir 0,919.

Iegūtās Kronbaha alfas vērtības norāda uz SWAP skalas rezultātu augstu iekšējo ticamību, tas nozīmē, ka drīkst rēķināt vidējās aritmētiskās vērtības starp katrā daļā ietvertajiem apgalvojumiem.

Lai novērtētu kopsakarību starp depresijas simptomu smagumu un apmierinātību ar savu vizuālo izskatu, visi respondenti tika iedalīti 2 grupās pēc depresijas simptomu esamības:

- A grupa – respondenti ar depresijas simptomiem (sk. 4. att.);
- B grupa – respondenti bez depresijas simptomiem (sk. 5. att.).

Tālāk katrai respondentu grupai tika atsevišķi analizētas SWAP skalas rezultātu vidējās aritmētiskās vērtības.

A grupas respondenti SWAP skalas apgalvojumus novērtēja ar šādām vidējām vērtībām katrā no trim daļām: 1. daļā – 4,1; 2. daļā – 4,2; 3. daļā – 4,4.

B grupas respondenti SWAP skalas apgalvojumus novērtēja ar šādām vidējām vērtībām katrā no trim daļām: 1. daļā – 2,1; 2. daļā – 6,1; 3. daļā – 2,5.

Lai noteiktu kopsakarību starp depresijas simptomu līmeni, apdeguma traumas platību un stacionārā pavadīto laiku, tika veikts Pīrsona (*Pearson*) statistiskās korelācijas mērījums.

Pīrsona korelācijas koeficienta vērtība starp depresijas simptomiem un apdeguma platību (sk. 2. tab.) bija 0,584, kas liecina, ka savstarpējā saistība ir vidēji cieša. Pīrsona korelācijas koeficienta vērtība starp depresijas simptomu līmeni un stacionēšanas ilgumu bija 0,736, kas liecina, ka savstarpējā saistība ir cieša. Tika konstatēta arī pozitīva korelācija starp ārstēšanās ilgumu un apdeguma platību, Pīrsona korelācijas koeficienta vērtība starp šiem faktoriem bija 0,672, kas liecina, ka savstarpējā saistība ir vidēji cieša.

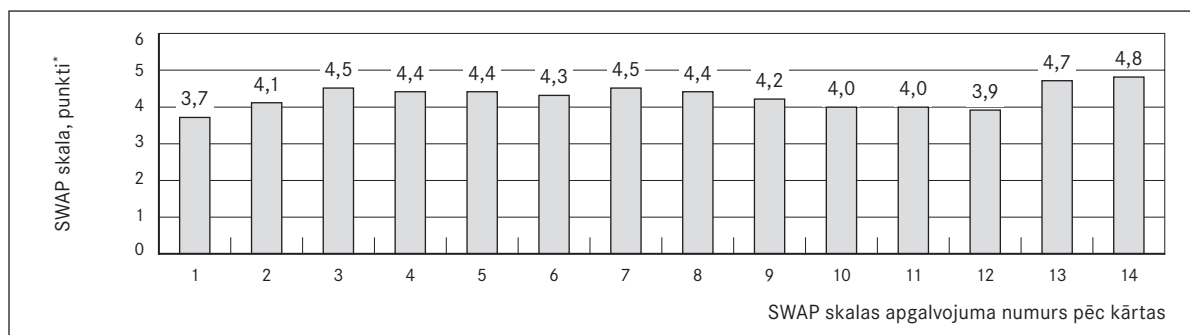
2. tabula. Respondentu apdeguma platība

Total body surface area burned

Apdeguma platība, % no ķermeņa virsmas	Respondentu skaits, n
≤ 5	30
6–10	9
11–20	6
31–40	4
≥ 41	1

4. attēls. Vizuālā izskata apmierinātības skalas (SWAP) vidējās aritmētiskās vērtības respondentiem ar depresijas simptomiem

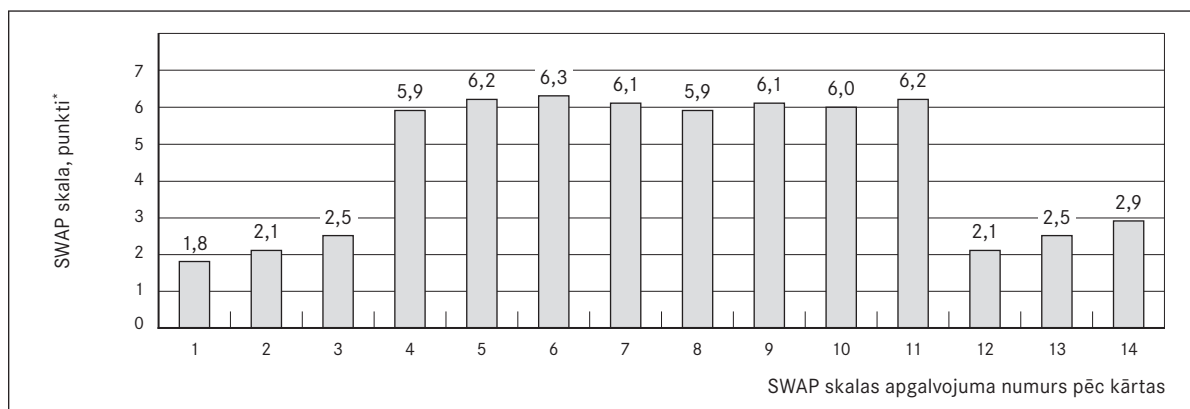
SWAP scale average results in the study group with depression symptoms



* 1 punkts – pilnīgi nepiekrītu, 6 punkti – piekrītu.

5. attēls. Vizuālā izskata apmierinātības skalas (SWAP) vidējās aritmētiskās vērtības respondentiem bez depresijas simptomiem

SWAP scale average results in the study group with no depression symptoms



* 1 punkts – pilnīgi nepiekrītu, 7 punkti – pilnīgi piekrītu.

3. tabula. Pīrsona korelācijas koeficients starp depresijas simptomu līmeni, apdeguma traumas platību un stacionārā pavadīto laiku

Pearson correlation coefficient between depressive symptoms, TBSA burned and the time spent as an in-patient in a burn centre

Rādītājs		Depresijas simptomi	Apdeguma platība	Stacionēšanas ilgums
Depresijas simptomi	Pīrsona korelācija	1	0,584*	0,736*
	Noz. (2-pusēji)	—	0,000	0,000
	N	50	50	50
Apdeguma platība	Pīrsona korelācija	0,584*	1	0,672*
	Noz. (2-pusēji)	0,000	—	0,000
	N	50	50	50
Stacionēšanas ilgums	Pīrsona korelācija	0,736*	0,672*	1
	Noz. (2-pusēji)	0,000	0,000	—
	N	50	50	50

* Korelācija ir nozīmīga 0,01 līmenī (2-pusēji).

Diskusija

Pēc pētījuma datiem tika novērots, ka lielāko pacientu īpatsvaru ar apdeguma traumu veido vīrieši – 72% no visiem respondentiem. To varētu izskaidrot ar lielo nelaimes gadījumu skaitu, kas rodas, neuzmanīgi rīkojoties ar uguni vai karstiem priekšmetiem [Miller, 2006]. Vīriešu populācijā ievērojama daļa termiska apdeguma traumu tiek gūtas darba vietā vai saistībā ar nodarbošanās specifiku [Esselman, 2006]. Sieviešu īpatsvars starp pētījuma respondentiem sastādīja 28%, kas atbilst citu valstu pētījumu vidējiem statistiskajiem rādītājiem no apdegumu klīnikām [Brigham, 1996]. Tas ir izskaidrojams ar atšķirīgu termiskā apdeguma etioloģisko faktoru starp dzimumiem, līdz ar to mazāku apdeguma platību un relatīvi vieglāku apdeguma pakāpi [Lawrence, 2006].

Depresijas simptomātika tika novērota 62% respondentu, no kuriem pēc BDI testa rezultātiem vieglu depresiju novēroja 81% un vidēji smagu depresiju – 19% respondentu. Smaga depresija starp respondentiem netika konstatēta. Pēc pētījuma datiem citās attīstītās valstīs vidēji 46% pacientu pēc apdeguma

traumas novēro depresīvu simptomātiku. Šāda krasa atšķirība ir izskaidrojama ar labi izveidoto profilaktisko pasākumu kopumu un jaunākām, efektīvākām metodēm neatliekamās palīdzības sniegšanā un tālākā pacientu ārstēšanā. Šāda sistēma darbojas tikai valstīs ar augstu IKP un iespēju regulāri finansēt klīniskos pētījumus apdegumu centros [Low, 2006].

Daudzu pētījumu dati apstiprina depresijas skrīninga nepieciešamību apdeguma traumas pacientiem, kuri vērsas pēc palīdzības rekonstruktīvās ķirurģijas centros, lai uzlabotu savu vizuālo izskatu, komfortu un funkciju. Nav literatūras datu, ka klīnikās notiktu rutīnas depresijas skrīnings [Evans, 2005]. Laicīgi atklājot pastiprinātus depresijas simptomus apdeguma traumas pacientiem, būtu iespēja sekmīgāk ārstēt pat smagas un komplicētas patoloģijas [Simon, 1995]. Pat konstatējot depresijas simptomus pacientiem ar akūtu apdeguma traumu, nav literatūras un pētījumu datu par tās ārstēšanu akūtas apdeguma traumas fāzē, tomēr vairāki pētījumu ir pierādījuši, ka ir iespējams sekmīgi ārstēt depresiju arī akūtas apdeguma traumas gadījumā, lietojot psihofarmakoloģiju un psihoterapiju [Evans, 2005].

Analizējot BDI un SWAP skalas datus, tika konstatēta korelācija starp depresijas simptomiem un apmierinātību ar vizuālo izskatu. Respondenti pēc BDI rezultātiem tika iedalīti divās grupās: A grupa – ar depresijas simptomiem (62%), B grupa – bez depresijas simptomiem (38%). Veicot Kronbahas alfas koeficientu aprēķinu SWAP skalai, katrai skalas daļai tika atklāts augsts iekšējās ticamības koeficients (α) ar vidējo vērtību 0,927. Šāda koeficienta vērtība ļauj veikt vidējo aritmētisko lielumu aprēķinu starp abu respondentu grupu SWAP skalas rezultātiem. Augstāka apmierinātība ar savu vizuālo izskatu tika atklāta respondentiem bez depresīvās simptomātikas un, salīdzinot rezultātus SWAP skalas pirmajā daļā, B grupa apgalvojumus novērtēja ar vidējo vērtību 2,1, savukārt A grupa ar vidējo vērtību 4,1, kas liecina par A grupas respondentu lielāku diskomfortu citu cilvēku klātbūtnē sava vizuālā izskata dēļ. SWAP skalas otrās daļas apgalvojumus B grupa novērtēja ar vidējo vērtību 6,1, turpretim A grupa ar vidējo vērtību 4,2, kas liecina par A grupas respondentu subjektīvi zemo apmierinātību ar savu vizuālo izskatu; SWAP skalas trešajā daļā B grupas respondenti apgalvojumus novērtēja ar vidējo vērtību 2,5, bet A grupas respondenti ar vidējo vērtību 4,4, kas parāda A grupas respondentu uzskatu, ka izmaiņas vizuālajā izskatā pēc apdeguma traumas ietekmēs viņu attiecības ar citiem cilvēkiem.

Plašākos pētījumos ārzemēs tika izveidots hipotētisks modelis, lai novērtētu, kādi faktori vairāk ietekmē neapmierinātību ar vizuālo izskatu. Visvairāk neapmierināti ar savu izskatu bija pacienti ar plašiem apdegumiem vai sejas apdegumiem, neatkarīgi no pacientu dzimuma un vecuma [Lawrence, 2006]. Vairumam pacientu, kuri vēlējas ar plastiskās ķirurģijas palīdzību uzlabot savu vizuālo izskatu pēc apdeguma traumas [Heinberg, 1997], veicot vienkāršāko depresijas skrīninga testu [Kroenke, 2003] tika konstatēta depresijas simptomātika, kas apstiprina depresijas ietekmi uz personas neapmierinātību ar savu vizuālo izskatu [Fauerbach, 1997]. Diemžēl nav pieejamu datu no klīnikām par pārciesto rekonstruktīvo operāciju skaitu katram apdeguma traumas pacientam, lai varētu novērtēt ķirurģisko manipulāciju ietekmi uz depresijas simptomu tālāku progresēšanu un to, vai operācijas iznākums apmierina pašu pacientu [Gilbody, 2005].

Analizējot korelāciju starp depresijas simptomu līmeni, apdeguma traumas platību un stacionārā pavadīto laiku, tika atklāta pozitīva korelācija starp visiem 3 faktoriem. Pēc pētījuma datiem Pīrsona korelācijas koeficienta (r) vērtība starp depresijas simptomiem un apdeguma platību bija 0,584, kas liecina, ka savstarpējā saistība ir vidēji cieša, respektīvi, jo lielāka būs apdeguma platība, jo izteiktāki būs depresijas simptomi. Pīrsona korelācijas koeficienta vērtība starp depresijas simptomu līmeni un stacionēšanas ilgumu bija 0,736, kas liecina, ka savstarpējā saistība ir cieša, tātad pacientam, ilgstošāk uzturoties stacionārā, depresijas simptomi arī pastiprināsies. Tika konstatēta arī pozitīva korelācija starp ārstēšanās ilgumu un apdeguma platību, Pīrsona koeficients šiem faktoriem bija 0,672, kas liecina, ka pacientiem ar plašākiem apdegumiem ir jāpavada ilgāks laiks stacionārā.

Šo pašu korelāciju apstiprina ārvalstu pētījumi, īpaši ASV un Somijā, liekot uzsvāru uz plašu apdegumu radikālu ārstēšanu jau agrīnā ārstēšanas posmā [Fauerbach, 2005] un maksimāli samazinot stacionēšanas dienu skaitu, lai varētu saglabāt vidējo hospitalizācijas ilgumu mazāku par proporcionālo dienu skaitu, kas atbilst apdeguma plašumam procentos [Pereira, 2004].

Secinājumi

Pētījumā atklāts salīdzinoši liels (62%) respondentu skaits ar depresijas simptomātiku. Īpaša uzmanība būtu jāpievērš pacientiem ar jau agrāk diagnosticētiem psihiatriskiem traucējumiem un jānoskaidro, vai tiem ir kāda saistība ar pašu apdeguma traumu.

Respondentiem ar depresīvo simptomātiku tika konstatēta augstāka neapmierinātība ar savu vizuālo izskatu (SWAP skalas dati). Respondenti ar depresīvo simptomātiku izjūt lielāku diskomfortu sava vizuālā izskata dēļ citu cilvēku klātbūtnē un uzskata, ka izmaiņas vizuālajā izskatā pēc apdeguma traumas ietekmēs viņu attiecības ar citiem cilvēkiem.

Tika atklāta pozitīva korelācija starp depresijas simptomu līmeni, apdeguma traumas platību un stacionārā padīto laiku:

- jo lielāka ir apdeguma platība, jo izteiktāki ir depresijas simptomi ($r = 0,584$);
- pacientam, ilgstošāk uzturoties stacionārā, depresijas simptomi arī pastiprināsies ($r = 0,736$);
- pacientiem ar plašākiem apdegumiem ir jāpavada ilgstošāks laiks stacionārā ($r = 0,672$).



Depression and Body Image Dissatisfaction in Burn Reconstruction Patients

Abstract

Aim. The main objectives of this study were to investigate the prevalence of symptoms of depression, to evaluate the clinical correlations between depression and body image satisfaction among burn reconstruction patients, and reciprocal correlations among the level of depression, percentage of total body surface area (TBSA) burned and time spent in a Burn Centre.

Material and methods. A sample of 50 burn reconstruction patients from the State Burn Centre of RAKUS Clinic "Bīķernieki" completed the Beck Depression Inventory (BDI), and the Satisfaction with Appearance Scale. All respondents were selected by several criteria. The majority (72%) were male patients. All the data was later analyzed by IBM SPSS v20.0 and Microsoft Excel 2010.

Results. The prevalence of symptoms of depression ($BDI \geq 10$) was 62%, from which 81% had mild symptoms of depression, and 19% of all patients with symptoms of depression displayed symptoms of moderate depression. Cronbach's alpha showed a major internal consistency in the SWAP scale among all the respondents. In addition, according to the SWAP scale, the depressive symptoms were largely predicted by the body image dissatisfaction. Pearson Correlation coefficient showed a high level of connection between depressive symptoms, TBSA burned and the time spent as an in-patient in a Burn Centre.

Conclusions. The high prevalence and significant symptoms of depression in burn reconstruction patients suggest the importance of pre-burn and post-burn psychiatric risk factor evaluation.

Keywords: depression, burn injury, appearance.

Literatūra

1. Brigham P. A., McLoughlin E. Burn incidence and medical care use in the United States: estimates, trends, and data sources // Journal of Burn Care Rehabilitation, 1996; 17: 95–107.
2. Esselman P. C., Thombs B. D., Magyar-Russell G., Fauerbach J. A. Burn rehabilitation: state of the science // American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2006; 85: 383–413.
3. Evans D. L., Charney D. S., Lewis L., Golden R. N., et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations // Biological Psychiatry, 2005; 58: 175–189.
4. Fauerbach J. A., Lawrence J., Haythornthwaite J., et al. Preburn psychiatric history affects posttrauma morbidity // Psychosomatics, 1997; 38: 374–85.
5. Fauerbach J. A., Lezotte D., Hills R. A., et al. Burden of burn: a norm based inquiry into the influence of burn size and distress on recovery of physical and psychosocial function // Journal of Burn Care Rehabilitation, 2005; 26: 21–32.

6. Gilbody S., House A. O., Sheldon T. A. Screening and case finding instruments for depression // Cochrane Database Systematic Review, 2005; CD002792.
7. Heinberg L. J., Fauerbach J. A., Spence R. J., Hackerman F. Psychological factors involved in the decision to undergo reconstructive surgery after burn injury // Journal of Burn Care Rehabilitation, 1997; 18: 374-80.
8. Karabeg R., Dujso V., Jakirlić M., Hižar I. Social rehabilitation of patients who have suffered burns // Materia Socio Medica, 2009; 21 (2): 82-84.
9. Kroenke K., Spitzer R. L., Williams J. B. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener // Medical Care, 2003; 41: 1284-1292.
10. Lawrence J. W., Fauerbach J. A., Thombs B. D. A test of the moderating role of importance of appearance in the relationship between perceived scar severity and body-esteem among adult burn survivors // Body Image, 2006; 3: 101-111.
11. Low A. J., Dyster-Aas J., Kildal M., Ekselius L., et al. The presence of nightmares as a screening tool for symptoms of post-traumatic stress disorder in burn survivors // Journal of Burn Care & Research, 2006; 27: 727-733.
12. Maes M., Mylle J., Delmeire L., Altamura C. Psychiatric morbidity and comorbidity following accidental man-made traumatic events: incidence and risk factors // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2000; 250: 156-162.
13. Miller S. F., Bessey P. Q., Schurr M. J., Browning S. M., et al. National Burn Repository 2005: a ten-year review // Journal of Burn Care & Research, 2006; 27: 411-436.
14. Pereira C., Murphy K., Herndon D. Outcome measures in burn care. Is mortality dead? // Burns, 2004; 30: 761-771.
15. Simon G. E., Von Korff M. Recognition, management, and outcomes of depression in primary care // Arch Fam Med, 1995; 4: 99-105.
16. Ullrich P. M., Askay S. W., Patterson D. R. Pain, depression, and physical functioning following burn injury // Rehabilitation Psychology, 2009 54 (2): 211-216.
17. Wiechman S. A., Ptacek J. T., Patterson D. R., et al. Rates, trends, and severity of depression after burn injuries // Journal of Burn Care and Rehabilitation, 2001; 22: 417-424.

Vai BNP līmenis serumā ir pietiekami jutīgs diagnostisks marķieris pacientiem ar kardiālu hidrotoraksu?

*Dace Žentiņa^{1,2}, Romans Bočins¹, Inga Stukēna^{1,2},
Alvils Krams^{1,3}, Aivars Lejnieks^{1,2}*

¹ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija

³ Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte

Kopsavilkums

Ievads. Pleiras dobuma šķidruma diferencēšana transsudātā un eksudātā bieži ir diagnostiska problēma. Transsudāta / eksudāta diferencēšanai klīniskajā praksē pieņemts izmantot Laita kritērijus. Laita kritēriju jutīgums un specifiskums transsudāta un eksudāta diferencēšanā ir attiecīgi ap 98% un 80%, kā papildu marķieri iespējams izmantot smadzeņu nātrijurētisko peptīdu (BNP) pleiras punktātā un asins serumā. Mēs izvirzījām hipotēzi, ka kardiāla hidrotoraksa diagnostikā ir pietiekami noteikt BNP līmeni serumā.

Metodes. 80 pacientiem ar rentgenoloģiski un ultrasonoskopiski pierādītu šķidrumu pleiras dobumā tika analizēts pleiras šķidrums, noteikti Laita kritēriji un BNP serumā un pleiras šķidrumā.

Rezultāti. Pēc Laita kritērijiem 15 pacientiem pleiras dobuma šķidrums bija transsudāts, 65 pacientiem – eksudāts. Konstatēta statistiski ticama atšķirība starp logBNP līmeni pacientiem ar transsudātu un eksudātu: pleiras punktātā – $2,96 \pm 0,41$ un $2,01 \pm 0,43$ ($p < 0,001$) un asins serumā – $3,04 \pm 0,52$ un $2,01 \pm 0,54$ ($p < 0,001$). Pacientam ar BNP līmeni asins serumā $> 180,5$ pg/ml izredžu attiecība (OR), ka šķidrums pleiras dobumā ir transsudāts, ir 16,4 ar 95% ticamības intervālu 4,2–64,6.

Secinājumi. BNP līmeņa noteikšana gan asins serumā, gan pleiras punktātā ļauj pārliecinoši diferencēt kardiālas etioloģijas transsudātu no eksudāta. BNP seruma un pleiras punktāta līmeņu ciešā korelācija dod iespēju izmantot tikai seruma BNP.

Atslēgvārdi: BNP, eksudāts, Laita kritēriji, pleiras šķidrums, smadzeņu nātrijurētiskais peptīds, transsudāts.

Ievads

Šķidrums pleiras dobumā ir bieža dažādu slimību komplikācija. Par biežāko cēloni tiek uzskatīta tieši sirds mazspēja un ļaundabīga slimība [Rodrigues-Pandero, 2003]. Pleiras šķidruma sastopamība tiek aptuveni lēsta 3000 gadījumu uz 1 miljonu iedzīvotāju katru gadu, turklāt pleiras slimību cēloņu spektrs ir ļoti plašs – sākot no lokālām plaušu un pleiras slimībām līdz sistēmiskām saistaudu slimībām un dažādām reakcijām uz medikamentiem [Valdes, 1996]. Tā klīniskā nozīme arī ir dažāda – no nejaušas atrades kardiopulmonālo slimību gadījumā līdz simptomātiskām iekaisīgām un ļaundabīgām slimībām, kuru gadījumā nepieciešama strauja rīcība gan diagnostikā, gan terapijā.

Atkarībā no patoģenētiskā mehānisma pleiras šķidrumu iedala transsudātā un eksudātā. Šo divu šķidruma veidu galvenā atšķirība ir pleiras stāvoklis. Transsudāta gadījumā pati pleira ir vesela, kapilāru sienīņu olbaltumvielu caurlaišanas spēja nav pārmainīta, tomēr patoloģiski mainīta hidrostatiskā vai onkotiskā spiediena rezultātā pleiras dobumā uzkrājas palielināts šķidruma daudzums, kas pēc būtības ir plazmas ultrafiltrāts – transsudāts [Alfred, 2008]. Pleiras eksudāts, turpretim, rodas iekaisuma, ļaundabīgu šūnu proliferācijas un / vai patoloģiski pārmainītas kapilāru caurlaidības dēļ; tā iemesli galvenokārt ir ļaundabīgi audzēji, pneimonija un tuberkuloze [Alfred, 2008].

Transsudāta / eksudāta diferencēšanai klīniskajā praksē pieņemts izmantot Laita (*Light*) kritērijus, nosakot olbaltumvielu un laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeni asins serumā un pleiras punktātā. Šķidrumu pieņemts uzskatīt par eksudātu, ja kaut viens no Laita kritērijiem ir pozitīvs – t. i., pleiras punktāta / seruma olbaltumvielu attiecība ir lielāka par 0,5; pleiras punktāta / seruma LDH attiecība ir lielāka par 0,6 vai pleiras punktāta LDH līmenis ir augstāks par ⅔ konkrētās laboratorijas seruma LDH līmeņa augšējo robežu [Light, 1972].

Laita kritēriju jutīgums un specifiskums transsudāta un eksudāta diferencēšanā ir attiecīgi ap 98% un 80% [Romero, 2000; Porcel, 2006]. Šī diferencēšana ir klīniski svarīga, jo no tās ir atkarīga turpmākā ārstēšanas stratēģija. Transsudāta gadījumā tā ir konservatīva pamatslimības ārstēšana, savukārt eksudāta gadījumā nepieciešama pleiras dobuma drenāža vai arī tālāka diagnozes precizēšana.

Kaut arī Laita kritēriji joprojām ir pirmais solis transsudāta un eksudāta diferenciāldiagnostikā, tomēr transsudāta diagnostika joprojām var sagādāt grūtības, it sevišķi pēc diurētisku līdzekļu lietošanas sākuma, tāpēc tiek meklēti papildu marķieri drošākai diagnostikai, t. sk. tādi, kuri varētu palīdzēt noteikt diagnozi pat pirms pleiras punkcijas un ļautu izvēlēties pareizo izmeklēšanas un terapijas taktiku [Porcel, 2007; Porcel, 2009]. Viens no šādiem marķieriem ir smadzeņu nātrijurētiskais peptīds (BNP), kas veidojas miokarda šūnās no prehormona proBNP, tam sadaloties aktīvā BNP un inertā NT-proBNP ekvivalētā koncentrācijā, kas nokļūst cirkulācijā. BNP un NT-proBNP atbrīvošanos veicina kambaru pildīšanās, spiediena paaugstināšanās un sienīņu iestiepums [Iwanaga, 2006; Kinnunen, 1993; Brunner-La Rocca, 2001].

Laboratoriski iespējams noteikt gan BNP, gan NT-proBNP, gan serumā, gan pleiras šķidrumā, tomēr NT-proBNP noteikšana ir dārgāka [Long, 2010].

Darba mērķis

Pētījuma mērķis bija noskaidrot BNP līmeni asins serumā un pleiras šķidrumā pacientiem ar kardiālu hidrotoraksu un dažādas etioloģijas pleiras dobuma eksudātu un noteikt abu rādītāju korelāciju. Mēs izvirzījām hipotēzi, ka kardiāla hidrotoraksa diagnostikā ir pietiekami noteikt BNP līmeni serumā.

Materiāls un metodes

No 2011. gada 30. janvāra līdz 2013. gada 31. aprīlim Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā “Gaīlezers” 2. nodaļā secīgi stacionētiem pacientiem ar radioloģiski un ultrasonoskopiski pierādītu šķidrumu pleiras dobumā tika veikta pleiras dobuma ultrasonoskopija un punkcija, kā arī perifērās vēnas punkcija. BNP līmenis noteikts ar hemiluminiscences mikrodaliņu imūnķīmisko analīzi (CMIA). Olbaltumvielas noteiktas ar kolorimetrisko reakciju. LDH noteikta ar UV testu. Transsudāta un eksudāta diferencēšanai izmantoti Laita kritēriji, pacientus iedalot 2 grupās. Sirds mazspējas diagnoze tika noteikta, balstoties uz slimības anamnēzi, klīnisko ainu un objektīvās izmeklēšanas datiem – rentģenoloģisko un ehokardiogrāfisko izmeklēšanu.

Statistiskā analīze veikta ar *IBM SPSS 18.0*. Iegūtajiem datiem tika pārbaudīta atbilstība normālsadalījumam, izmantojot Kolmogorova–Smirnova testu. Tā kā BNP vērtības neatbilda normālsadalījumam, tās tika transformētas, logaritmējot iegūtos rezultātus, tādējādi iegūstot sadalījumu tuvu normālam, un tālākajos aprēķinos izmantotas tikai transformētās vērtības. Atsevišķos gadījumos datu uzskatāmības nolūkā rezultātos ir uzrādītas BNP mediānās vērtības. Vidējie rādītāji starp grupām tika salīdzināti, izmantojot neatkarīgu izlašu t-testu, korelāciju analīzes tika veiktas, izmantojot Pīrsona korelācijas testu. Lai raksturotu BNP saistību ar pleiras šķidruma veidu, tika izmantotas binārās un loģistikās regresijas metodes, kā arī ROC līkņu analīze.

Rezultāti

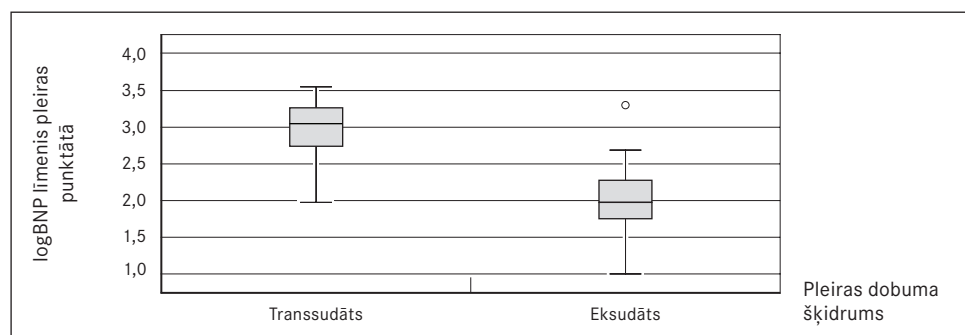
Izmeklēti 80 pacienti vecumā no 30 līdz 90 gadiem (vidējais vecums $70,5 \pm 13,2$ gadi), 42 no tiem vīrieši.

Izvērtējot Laita kritērijus, 15 pacientiem pleiras dobuma šķidrums bija transsudāts, 65 pacientiem – dažādas etioloģijas eksudāts. Izvērtējot pacienta klīnisko ainu, tika konstatēts, ka hroniska sirds mazspēja ar paaugstinātu BNP līmeni asins serumā ir visiem 15 transsudāta pacientiem un 2 pacientiem no eksudātu grupas – pacientei ar ļaundabīgu pleiras eksudātu un sirds bojājumu dzemdes kakla vēža disseminācijas rezultātā (olbaltumvielas pleiras punktātā / olbaltumvielas serumā – $0,63$ un LDH punktātā / LDH serumā – $3,49$) un pacientam ar koronāru sirds slimību un vecu miokarda infarktu (olbaltumvielas pleiras punktātā / olbaltumvielas serumā – $0,56$ un LDH pleiras punktātā / LDH serumā – $0,55$). Pirmajā gadījumā jādome par kombinētu patoloģiju, par ko liecina arī augstā LDH attiecība, bet otrajā gadījumā bija paaugstināta tikai olbaltumvielu attiecība, kas liecina par Laita kritēriju kļūdu.

Konstatēta statistiski ticama atšķirība starp logBNP līmeni pacientiem ar transsudātu un eksudātu: pleiras punktātā – $2,96 \pm 0,41$ un $2,01 \pm 0,43$ ($p < 0,001$) un asins serumā – $3,04 \pm 0,52$ un $2,01 \pm 0,54$ ($p < 0,001$) (sk. 1. un 2. att.).

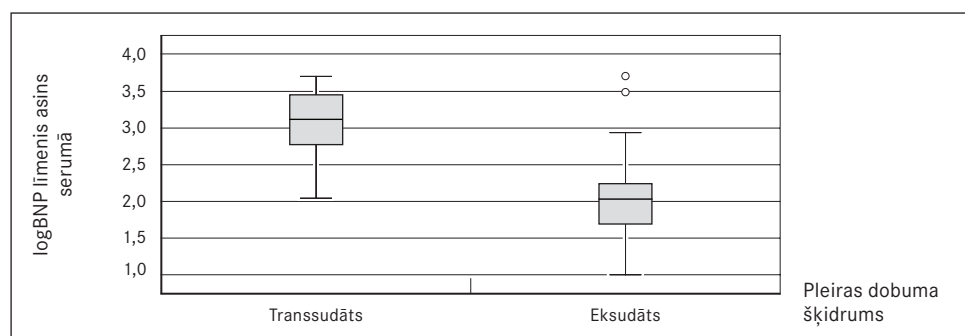
1. attēls. logBNP līmenis pleiras punktātā pacientiem ar transsudātu un eksudātu

Pleural fluid logBNP level in transudate and exudate groups



2. attēls. logBNP līmenis asins serumā pacientiem ar transsudātu un eksudātu

Serum logBNP level in transudate and exudate groups

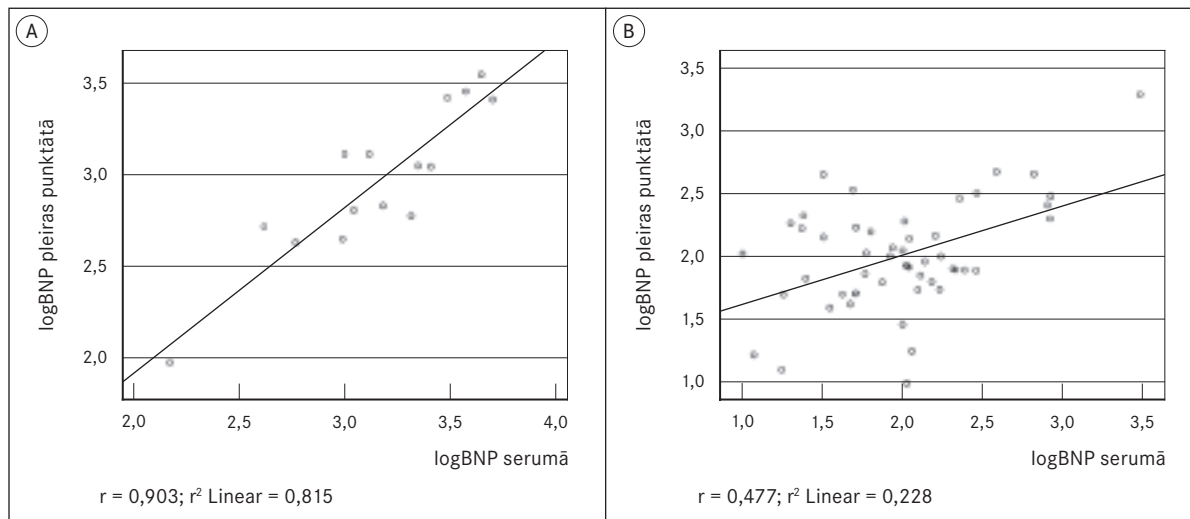


Pīrsona korelācijas analīze parādīja, ka starp logBNP līmeņiem asins serumā un pleiras punktātā ir statistiski ticama un cieša korelācija ($r = 0,782$, $p < 0,001$). Iedalot pacientus 2 grupās, pacientiem ar transsudātu Pīrsona korelācija kļuva vēl ciešāka ($r = 0,903$, $p < 0,001$), bet pacientiem ar eksudātu ievērojami vājāka ($r = 0,477$, $p < 0,001$) (sk. 3. att.). Tika izveidoti lineārās regresijas modeļi, determinācijas koeficients r^2 transsudātu gadījumā ir $0,815$, bet eksudātu gadījumā – $0,228$.

Balstoties uz izveidoto binārās loģistiskās regresijas modeli (sk. 1. tab.), secinājām, ka pacientam ar paaugstinātu BNP līmeni asins serumā ($> 180,5$ pg/ml) izredžu attiecība (*OR* – *Odds ratio*), ka šķidrums pleiras dobumā ir transsudāts, ir $16,4$ ar 95% ticamības intervālu $4,2$ – $64,6$.

3. attēls. logBNP asins serumā un pleiras punktātā savstarpējā saistība pacientiem ar transsudātu (A) un eksudātu (B)

Correlation of pleural fluid and serum LgBNP levels in transudate (A) and exudate (B) groups



1. tabula. Regresijas modelis paaugstināta BNP līmeņa asins serumā saistībai ar transsudātu

Regression model for increased serum BNP level relation to transudate

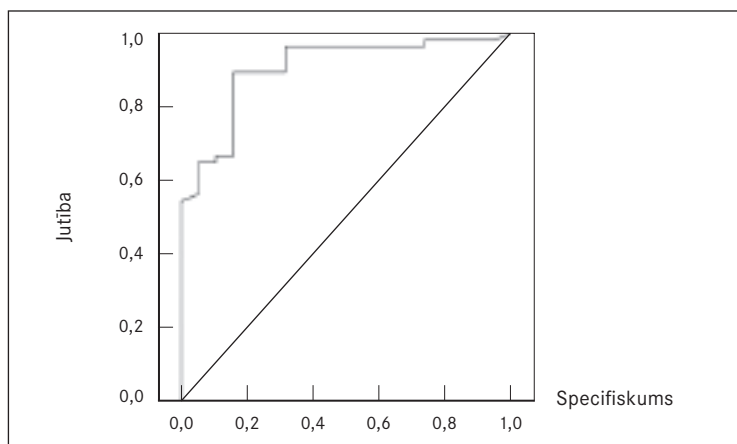
Parametri	B	SE	Būtiskuma līmenis	Exp(B)	95% TI EXP(B)	
					Apakšējā	Augšējā
BNP serumā > 180,5	2,796	0,7	< 0,001	16,381	4,151	64,639
Konstante	-0,134	0,366	0,007	0,875	—	—

B – regresijas konstante; SE – standartkļūda; Exp(B) – OR; 95% TI – ticamības intervāls 95% robežās.

Pētāmā parametra darbības raksturlīknes (ROC – *Receiver Operational Characteristic*) analīze parādīja, ka zemlīknes laukums (*area under the curve*) ir 0,905, kas norāda uz BNP līmeņa serumā testa augsto diagnostisko jutību un specifiskumu (sk. 4. att. un 2. tab.)

4. attēls. BNP līmeņa serumā jutība un specifiskums (ROC līkne)

Sensitivity and specificity of pleural fluid and serum BNP (ROC)



2. tabula. Zemlīknes laukuma aprēķins

Estimation of area under the curve

Zemlīknes laukums	SE	Būtiskuma līmenis	95% TI	
			Apakšējā robeža	Augšējā robeža
0,905	0,038	< 0,001	0,831	0,979

SE – standartklūda; 95% TI – ticamības intervāls 95% robežās.

Diskusija

Transsudāta un eksudāta diferencēšana ir svarīga, jo no pleiras šķidruma veida ir atkarīga tālāka pacienta aprūpes stratēģija un taktika. Laita kritēriju jutīgums un specifiskums transsudāta un eksudāta diferencēšanā ir attiecīgi ap 98% un 80% [Romero, 2000]. Lai konstatētu visus gadījumus, kad šķidrums pleiras telpā ir eksudāts, pleiras patoloģijas diagnostikā svarīgs ir augsts diagnostiskā testa jutīgums, tomēr augsts jutīgums – 98% un specifiskums tikai 80% nozīmē, ka 20% gadījumu transsudāts tiek kļūdaini diagnosticēts kā eksudāts.

Mūsu pētījumā analizēti 80 pacienti, no tiem 15 pacientiem kardiāls hidrotorakss pēc Laita kritērijiem bija transsudāts, bet vienam pacientam ar kardiālu hidrotoraksu – eksudāts. Visiem šiem pacientiem bija ticami paaugstināts BNP līmenis gan asins serumā, gan pleiras punktātā. Gan transsudāta, gan eksudāta grupās konstatēta cieša korelācija starp BNP līmeni asins serumā, turklāt transsudāta grupā korelācija ir izteiktāka.

Latvijas Hroniskas sirds mazspējas klīniskās vadlīnijas [Ērglis, 2013] paredz, ka sirds mazspējas diagnoze ir ticama, ja BNP līmenis ir ≥ 100 pg/ml akūta sākuma un ≥ 35 pg/ml pakāpeniska sākuma gadījumā. Pēc mūsu aprēķiniem, vislielākā izredžu attiecība (16,4), ka šķidrums pleiras dobumā būs transsudāts, ir pie seruma BNP līmeņa $> 180,5$ pg/ml.

Marinho un kolēģi 2011. gadā salīdzinājuši kardiālu hidrotoraksu (34 pacienti) ar hepatisku hidrotoraksu (10 pacienti), ļaundabīgu eksudātu (21 pacients) un tuberkulozu pleirītu (12 pacienti). Konstatēts, ka robežvērtības sirds mazspējas diagnostikā bija 132 pg/ml seruma BNP līmenim (jutība 97,1%, specifiskums 97,4%) un 127 pg/ml pleiras šķidrumam (jutība 97,1%, specifiskums 87,8%), tāpēc secināts, ka BNP līmenis gan serumā, gan pleiras šķidrumā ir noderīgs marķieris sirds mazspējas diagnostikā [Marinho, 2011]. Mūsu pētījumā, analizējot ROC līknes, konstatēts, ka zemlīkņu laukums ir 0,905, kas norāda uz augstu diagnostiskās metodes jutību un specifiskumu.

Desmit pētījumu metaanalīzē, kurā kopumā iekļauti 1120 pacienti, kardiālu hidrotoraksu identificēšanā NT-proBNP kopējā jutība un specifiskums bija 94%, pozitīvā paredzes vērtība 15,2 un negatīvā paredzes vērtība – 0,06. Pēc autoru datiem, vairāk nekā 85% sirds mazspējas pacientiem, kuru pleiras dobuma šķidrums pēc Laita kritērijiem atbilda eksudātam, bija augsta NT-proBNP koncentrācija. BNP diagnostiskā vērtība, pēc autoru secinājumiem, bija zemāka nekā NT-proBNP diagnostiskā vērtība, tāpēc tika ieteikts izmantot NT-proBNP [Porcel, 2011]. 2010. gadā Longs u. c. salīdzināja BNP un NT-proBNP līmeņus pleiras šķidrumā 80 pacientiem (20 hroniskas sirds mazspējas pacientiem, 20 pacientiem pēc aortokoronārās šuntēšanas, 20 pacientiem ar ļaundabīgu eksudātu un 20 pacientiem ar pneimoniju). Kolēģi konstatēja, ka abu minēto marķieru korelācija bija 0,572% (Spīrmena koeficients), $p < 0,001$. Tika secināts, ka, kaut arī korelācija ir statistiski ticama, tomēr NT-proBNP ir labāks marķieris kardiālu hidrotoraksu diagnostikā [Long, 2010]. Mūsu pētījuma uzdevums nebija analizēt NT-proBNP līmeni, tomēr pārlicenoša diagnostiskā vērtība ir arī BNP testam.

Kolditz un kolēģi apsekojuši 93 pacientus, 73% no tiem ar kardiālu hidrotoraksu. Nosakot NT-proBNP līmeni pleiras punktātā un serumā, konstatēts, ka kardiāla hidrotoraksa gadījumos tas ir statistiski ticami paaugstināts, turklāt šī marķiera līmenis serumā un pleiras punktātā cieši korelē – Spīrmena korelācijas koeficients – 0,963, $p < 0,001$ [Kolditz, 2006]. Mūsu aprēķini parāda, ka arī korelācija starp BNP līmeni asins serumā un pleiras punktātā ir statistiski ticama un cieša ($r = 0,782$,

$p < 0,001$), transsudātu grupā korelācija ir vēl pārliecinošāka – $r = 0,903$, $p < 0,001$, tāpēc, iespējams, BNP tests asins serumā ir pietiekams, lai diagnosticētu vai izslēgtu kardiālas etioloģijas transsudātu pleiras dobumā, līdz ar to pasargājot pacientu no nevajadzīgas invazīvas iejaukšanās un optimizējot izmeklējumu izmaksas.

Secinājumi

1. Smadzeņu nātrijurētiskā peptīda (BNP) līmeņa noteikšana gan asins serumā, gan pleiras punktātā pārliecinoši ļauj diagnosticēt kardiālas etioloģijas transsudātu.
2. BNP seruma un pleiras punktāta līmeņu ciešā korelācija dod iespēju izmantot tikai seruma BNP.
3. BNP līmenis asins serumā vairāk par 180,5 pg/ml norāda uz kardiāla hidrotoraksa diagnozi.
4. Ja BNP līmenis asins serumā ir normas robežās, kardiāls hidrotorakss varētu tikt izslēgts.

Praktiskās rekomendācijas

Pacientiem ar aizdomām par kardiālu hidrotoraksu diagnozes apstiprināšanai rekomendējam noteikt BNP līmeni asins serumā.



Is the BNP Serum Level a Sufficiently Sensitive Diagnostic Marker for Pleural Effusion Due to Heart Failure?

Abstract

Introduction. Pleural fluid distinguishing between transudate and exudate often presents a diagnostic problem. For the differentiation between transudate and exudate, Light's criteria are used. The sensitivity and specificity of Light's criteria are 98% and 80%, respectively. The pleural fluid and serum BNP level can be used as an additional marker. The following hypothesis was set forward that only with BNP serum level it is sufficient to diagnose cardiac transudate.

Material and methods. The pleural fluid analysis was carried out for 80 patients with chest X-ray and ultrasound proven pleural effusion. The Light's criteria and levels of pleural fluid and serum BNP were measured.

Results. According to the Light's criteria, in 15 cases the pleural effusion was transudate, in 65 cases – exudate. The statistically significant difference between pleural fluid and serum LgBNP level in transudate and exudate groups was established: 2.96 ± 0.41 and 2.01 ± 0.43 ($p < 0.001$) in pleural effusion and 3.04 ± 0.52 and 2.01 ± 0.54 ($p < 0.001$) in serum, respectively. Odds ratio of transudate in patients with BNP level in serum > 180.5 pg/ml was 16.4 with 95% confidence interval 4.2–64.6.

Conclusions. Both pleural fluid and serum BNP level may help to accurately differentiate cardiac transudate from exudate. Due to close correlation of pleural fluid and serum BNP levels blood tests alone are sufficient.

Keywords: exudate, BNP, brain natriuretic peptide, Light's criteria, pleural effusion, transudate.

Literatūra

1. Ērglis A., Jēgere S., Kalējs O. u. c. Hroniskas sirds mazspējas klīniskās vadlīnijas. – Rīga, 2013. – 33. lpp.
2. Fishman A. P. Non-malignant pleural effusions // Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. – 4th ed. – The McGraw-Hill Companies, Inc., 2008. – Pp. 1487–1488.
3. Brunner-La Rocca H. P., Kaye D. M., Woods R. L., et al. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects // J Am Coll Cardiol, 2001; 37 (5): 1221.

4. Iwanaga Y., Nishi I., Furuichi S., et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure // *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47 (4): 742.
5. Kinnunen P., Vuolteenaho O., Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching // *Endocrinology*, 1993; 132 (5): 1961.
6. Kolditz M., Halank M., Schiemank C. S., et al. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions // *Eur Resp J*, 2006; 28 (1): 144–150.
7. Light R. W., Macgregor M. I., Luchsinger P. C., Ball W. C. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates // *Ann Intern Med*, 1972; 77 (4): 507.
8. Long A. C., O'Neal H. R. Jr., Peng S., et al. Comparison of pleural fluid N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic-32 peptide levels // *Chest*, 2010; 137 (6): 1369–1374. doi: 10.1378/chest.09-2193. Epub 2010 Feb 5.
9. Marinho F. C. A., Vargas F. S., Fabri Jr., et al. Clinical usefulness of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of pleural effusions due to heart failure // *Respirology*, 2011; 16 (3): 495–499.
10. Porcel J. M., Chorda J., Cao G., et al. Comparing serum and pleural fluid pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels with pleural-to-serum albumin gradient for the identification of cardiac effusions misclassified by Light's criteria // *Respirology*, 2007; 12 (5): 654.
11. Porcel J. M., Martínez-Alonso M., Cao G., et al. Biomarkers of heart failure in pleural fluid // *Chest*, 2009; 136 (3): 671.
12. Porcel J. M. Utilization of B-type natriuretic peptide and NT-proBNP in the diagnosis of pleural effusions due to heart failure // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2011; 17 (4): 215–219.
13. Porcel J. M., Peña J. M., Vicente de Vera C., Esquerda A. Reappraisal of the standard method (Light's criteria) for identifying pleural exudates // *Medicina Clinica*, 2006; 126 (6): 211–213.
14. Rodrigues-Pandero F. Effusions from malignancy // *Textbook of pleural diseases* / Ed. by Light R. W., Gary Lee Y. C. – London, 2003. – Pp. 297–309.
15. Romero S., Martinez A., Hernandez L., et al. Light's criteria revisited: consistency and comparison with new proposed alternative criteria for separating pleural transudates from exudates // *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 2000; 67 (1): 18–23.
16. Valdes L., Alvarez D., Valle J. M., et al. The aethiology of pleural effusions in area with high incidence of tuberculosis // *Chest*, 1996; 109: 158–162.

Bioloģiskās terapijas efektivitāte pacientiem ar poliartikulāru un sistēmas juvenilu idiopātisku artrītu

*Irina Kajuna, Baiba Cikovska¹,
Ruta Šantere², Valda Staņēviča³*

Veselības centrs 4, Latvija

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

² Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Bioloģiskos medikamentus lieto juvenila idiopātiska artrīta (JIA) ārstēšanā, ja tradicionālā terapija nav efektīva vai ir tās nepanesība [16]. Pašreiz ieteicamie bioloģiskie medikamenti ir: TNF- α inhibitori Etanercepts (ETN) un Adalimumabs (ADA), T šūnu kostimulācijas modulators Abatacepts (ABA), IL-6 receptoru blokators Tocilizumabs (TCZ) [14]. Terapijas efektivitāti izvērtē ar ACR kritērijiem [6].

Darba mērķis. Izvērtēt bioloģiskās terapijas efektivitāti pacientiem ar poliartikulāru JIA (pJIA) un sistēmas JIA (sJIA) 3 mēnešu laikā, kuriem terapija ar metotreksātu (MTX) bija neefektīva vai ir pierādīta MTX nepanesība.

Materiāls un metodes. Pētījumā analizētas 70 Bērnu klīniskās universitātes stacionāra un ambulatorās daļas pacientu dati, kuriem bija konsiliju lēmumi par bioloģiskās terapijas uzsākšanu laika periodā no 2010. gada janvāra līdz 2012. gada oktobrim. Izvērtēta bioloģiskās terapijas efektivitāte 3 mēnešu laikā no terapijas sākumā.

Rezultāti. JIA pacienti bija vecumā no 2 līdz 18 gadiem. ETN saņēma 46 (71%) pJIA pacienti, vidējais slimības ilgums, uzsākot ārstēšanu ar ETN, bija 2,85 gadi, un ACR Pedi 30 sasniedza 34 (74%) pacienti, ACR Pedi 50 – 22 (48%), ACR Pedi 70 – 1 (2%). ABA saņēma 12 (18%) pJIA pacienti, vidējais slimības ilgums, uzsākot ārstēšanu ar ABA – 3,92 gadi, un ACR Pedi 30 sasniedza 9 (75%) pacienti, ACR Pedi 50 – 7 (58%), ACR Pedi 70 – 1 (8%) pacients. ADA saņēma 7 (11%) pJIA pacienti, vidējais slimības ilgums, uzsākot ārstēšanu ar ADA – 3,17 gadi, un ACR Pedi 30 sasniedza 5 (71%) pacienti, ACR Pedi 50 – 4 (57%), ACR Pedi 70 – 1 (14%) pacients. TCZ saņēma 5 (100%) sJIA pacienti, vidējais slimības ilgums, uzsākot ārstēšanu ar TCZ – 3,4 gadi, un ACR Pedi 30 sasniedza 4 (80%) pacienti, ACR Pedi 50 – 4 (80%), ACR Pedi 70 – 1 (20%) pacients.

Secinājumi. JIA pacienti pēc 3 mēnešu ilgas bioloģiskās terapijas sasniedza 74% uzlabojumu pJIA ETN grupā, 71% pJIA ADA grupā, 75% pJIA ABA grupā un 80% sJIA TCZ grupā ar uzlabojanos galvenokārt par 30–50% pēc ACR Pedi kritērijiem.

Atslēgvārdi: juvenils idiopātisks artrīts, ACR Pediatric, bioloģiskie slimības modificējošie medikamenti (DMARD).

Ievads

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA) ir hroniska autoimūna slimība. JIA ILAR (Starptautiskā Reimatoģu asociāciju līga *International League of Associations for Rheumatology* – ILAR) definīcija ir: nezināmas etioloģijas artrīts pacientam līdz 16 gadu vecumam, kurš ilgst ilgāk par 6 nedēļām [13]. Iekaisumam ir progresējoša gaita ar remisijas un uzliesmojuma periodiem, kas izraisa locītavu spraugas sašaurināšanos un kaulu erozijas, kuras izraisa deformāciju, kontraktūru un ankiložu izveidošanos locītavās.

JIA diagnostikā šobrīd lieto 1994. gadā ILAR izstrādāto klasifikāciju [3, 13]. JIA ir iedalīts kategorijās atkarībā no slimības skarto locītavu skaita, konkrētu seroloģisko atradumu un sistēmisku manifestāciju klātbūtnes vai neesamības. Artrīta tipu nosaka 6 mēnešu laikā. Pēc ILAR klasifikācijas ir 7 JIA tipi, kur viens no smagākajiem JIA tiptiem ir sistēmas artrīts (Stilla slimība) – sastopamības biežums vidēji ir 15 (4–17)%. Biežāk sastopamais JIA tips ir oligoartrīts – vidēji 50 (27–56)%. Oligoartrīta slimniekiem ir raksturīgs pozitīvs ANA 80% gadījumu. Oligoartrīts iedalās persistējošā, kad skartas ne vairāk kā 4 locītavas visā slimības gaitā, vai progresējošā (*extended*), kad skartas vairāk nekā 4 locītavas pēc pirmajiem 6 slimības mēnešiem. Poliartrīts iedalās seronegatīvā (RF neg.) – sastopamības biežums vidēji 17 (11–28)% un seropozitīvā (RF poz.) – sastopamības biežums vidēji 3 (2–7)%. Vēl ir psoriātisks artrīts – sastopamības biežums ir vidēji 5 (2–11)% un artrīts ar entezītu – sastopamības biežums vidēji 10 (3–11)%, kad skartas apakšējo ekstremitāšu locītavas, ieskaitot sakroileālās locītavas, HLA B27 ir pozitīvs 75% gadījumu, un raksturīga pazīme ir entezīts. Septītais JIA tips ir nediferencēts artrīts – sastopamības biežums 11–21%, kad artrīts neatbilst nevienai vai atbilst divām vai vairāk kategorijām [3, 13].

JIA terapijas mērķis ir aizkavēt locītavu, kā arī ekstraartikulāru sistēmisku bojājumu rašanos organismā, tādējādi samazinot pacientu invaliditāti un ievērojami uzlabojot viņu dzīves kvalitāti. JIA ārstēšana iekļauj: iekaisuma supresiju, remisijas sasniegšanu, sāpju mazināšanu, locītavu funkcijas saglabāšanu ar minimālu medikamentu toksicitāti [12]. JIA terapijā izmanto: NSPL – nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus, kurus rekomendē monoterapijā pacientiem ar zemām slimības aktivitātes pazīmēm, slimības modificējošos medikamentus – DMARD (*disease-modifying antirheumatic drug*), tajā skaitā bioloģiskos medikamentus, un glikokortikoidus [15]. Tradicionālajā JIA ārstēšanā izvēles medikaments ir metotreksāts (MTX), bet 44,5% pacientu ir pierādīta MTX intolerance, lietojot medikamentu p/o, un 67,5%, lietojot parenterāli, kā arī ir pierādīts, ka 48,7% JIA pacientu, kuri lietoja MTX, neiestājās remisijā [1, 21]. Šādiem pacientiem ar poliartikulāru JIA (pJIA) gaitu un sistēmas JIA (sJIA) rekomendē terapiju ar bioloģiskiem medikamentiem kombinācijā ar MTX vai monoterapijā [4]. Bioloģiskie medikamenti selektīvi inhibē galvenos iekaisuma un audu bojājuma mediatorus. Šo medikamentu ieviešana klīniskajā praksē pavēra jaunu ēru JIA ārstēšanā. JIA ārstēšanā indicēto bioloģisko medikamentu grupas ir: IL-6 receptoru blokators Tocilizumabs (TCZ) – indikācija sJIA; TNF- α inhibitori Etanercepts (ETN), Adalimumabs (ADA) un T šūnu kostimulācijas modulators Abatacepts (ABA) – indikācija pJIA [4].

Sistēmas JIA ārstēšanā no 2 gadu vecuma iesaka IL-6 receptoru blokatoru Tocilizumabu (TCZ), kas ir humanizēta IgG1 monoklonāla antivielas pret cilvēka interleikīna-6 (IL-6) receptoru, kas bloķē IL-6 darbību, bloķējot to piesaisti gan ar šķīstošiem, gan pie membrānas fiksētiem IL-6 receptoriem, tādējādi mazinot iekaisumu un slimības simptomus [4a]. Poliartikulāras gaitas JIA ārstēšanā no 2 gadu vecuma iesaka TNF- α inhibitoru Etanerceptu (ETN), kas ir cilvēka tumora nekrozes faktora receptora p75 Fc konjugēta olbaltumviela. Etanercepta darbības mehānisms ir TNF- α receptora konkurējoša inhibēšana, novēršot TNF mediēto šūnu iekaisuma reakciju [4b]. Vēl no TNF- α inhibitoriem pJIA ārstēšanai no 2 gadu vecuma rekomendē Adalimumabu (ADA), kas ir cilvēka rekombinēta monoklonāla antivielas. Adalimumabs bloķē p55 un p75 šūnu virsmas TNF receptorus. Adalimumabs ir izvēles bioloģiskais medikaments JIA uveīta ārstēšanā [4c]. JIA poliartikulāras gaitas terapijai no 6 gadu vecuma rekomendē arī T šūnu kostimulācijas mediatoru Abataceptu (ABA), kas ir konjugēta olbaltumviela. Abatacepts selektīvi inhibē komplementu stimulācijas procesu, saistoties ar T limfocītu CD80 un CD86 [4d].

JIA terapijas efektivitāti izvērtē ik pēc 3 mēnešiem pēc sešiem ACR *Pediatric* (ACR Pedi) (Amerikas Reimatoģu kolēģija) kritērijiem [6]. ACR Pedi terapijas efektivitātes kritēriji ir: ārsta vispārējais slimības aktivitātes novērtējums (10 cm vizuāla skala VAS), pacienta / vecāku vispārējais stāvokļa novērtējums (10 cm vizuāla skala VAS). Bērna veselības novērtējuma aptaujas lapa (*Child Health Assessment*

Questionnaire – CHAQ) ir funkcionālo spēju novērtējuma metode, kur tiek atspoguļotas ikdienas aktivitātes un nepieciešamība pēc vecāku palīdzības, locītavu skaits ar aktīvu artrītu, locītavu skaits ar neaktīvu artrītu, eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ). Terapija ir efektīva, ja sasniegts vismaz 30% (ACR Pedi 30), 50% (ACR Pedi 50) vai 70% (ACR Pedi 70) uzlabojums no sākumstāvokļa vismaz trijos no šiem kritērijiem, ar 30% pasliktināšanos ne vairāk kā vienā kritērijā [11].

Darba mērķis

Izvērtēt bioloģiskās terapijas efektivitāti pacientiem ar poliartikulāru JIA (pJIA) un sistēmas JIA (sJIA) 3 mēnešu laikā, kuriem terapija ar MTX bija neefektīva vai ir pierādīta MTX nepanesība.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika analizēti 70 Bērnu klīniskās universitātes stacionāra un ambulatorās daļas JIA pacientu dati, kuriem bija konsiliju lēmumi par nepieciešamību uzsākt bioloģisko terapiju. Bioloģiskās terapijas efektivitāte tika izvērtēta pēc ACR Pedi kritērijiem pēc 3 mēnešiem no terapijas sākuma.

Pētījums bija retrospektīvs par laika periodu no 2010. gada janvāra līdz 2012. gada oktobrim. Pētījums veikts ar Ētikas komitejas atļauju.

Dati apstrādāti, izmantojot *MS Excel* (2007) un *SPSS 19.0* (2010).

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 70 JIA pacienti, no kuriem 65 (93%) bija pJIA un 5 (7%) – sJIA. Pacienti bija vecumā no 2 līdz 18 gadiem, no kuriem 47 (67%) bija meitenes un 23 (33%) zēni. Poliartikulāras gaitas JIA bija 65 pacientiem, no kuriem seronegatīvs pJIA bija 61 (94%), un seropozitīvs pJIA – 4 (6%) pacientiem.

Vidējais pJIA slimības ilgums, uzsākot ārstēšanu ar ETN, bija 2,85 gadi, ETN saņēma 46 (71%) pJIA pacienti, un ACR Pedi 30 sasniedza 34 (74%) pacienti, ACR Pedi 50 – 22 (48%), ACR Pedi 70 – 1 (2%) pacients, bet 12 (26%) pacienti uzlabojumu nerasniedza.

Vidējais pJIA slimības ilgums, uzsākot ārstēšanu ar ADA, bija 3,17 gadi, ADA saņēma 7 (11%) pJIA pacienti, un ACR Pedi 30 sasniedza 5 (71%) pacienti, ACR Pedi 50 – 4 (57%), ACR Pedi 70 – 1 (14%) pacients, bet 2 (29%) pacienti uzlabojumu nerasniedza.

Vidējais pJIA slimības ilgums, uzsākot ārstēšanu ar ABA, bija 3,92 gadi, ABA saņēma 12 (18%) pJIA pacienti, un ACR Pedi 30 sasniedza 9 (75%) pacienti, ACR Pedi 50 – 7 (58%), ACR Pedi 70 – 1 (8%) pacients, bet 3 (25%) pacienti uzlabojumu nerasniedza.

Vidējais sJIA slimības ilgums, uzsākot ārstēšanu ar TCZ, bija 3,4 gadi, TCZ saņēma 5 (100%) sJIA pacienti, un ACR Pedi 30 sasniedza 4 (80%) pacienti, ACR Pedi 50 – 4 (80%), ACR Pedi 70 – 1 (20%) pacients, bet 1 (20%) pacients, kuram diagnosticēja blakusslimšanu – EBV infekciju – uzlabojumu nerasniedza 3 mēnešu laikā.

Diskusija

Pēc mūsu pētījuma datiem JIA pacientiem, kuriem MTX terapija bija neefektīva vai kuriem ir MTX nepanesība, bioloģiskā terapija bija efektīva, sasniedzot galvenokārt 30% un 50% uzlabojumu 3 mēnešu laikā: ETN grupā 74% un 48%, ABA – 75% un 58%, ADA – 71% un 57% un TCZ grupā – 80% un 80% (sk. 1. tab.).

Nīderlandes JIA nacionālajā reģistrā tika apkopoti 146 JIA pacientu dati, kuri saņēma ETN. Trīs mēnešu laikā ACR Pedi 30 uzlabojumu sasniedza 84% pacientu, ACR Pedi 50 – 75% pacientu. 16% pacientu nebija uzlabojuma [14]. Vācijas ETN reģistrā tika apkopoti 322 JIA pacientu dati. Trīs mēnešu laikā ACR Pedi 30 uzlabojumu sasniedza 78% pacientu, ACR Pedi 50 – 61% pacientu. 16% pacientu nebija uzlabojuma [9]. Latvijā ETN saņēma 46 pacienti 3 mēnešu laikā. ACR Pedi 30 uzlabojumu sasniedza 74% pacientu, ACR Pedi 50 – 48% pacientu. 26% pacientu nebija uzlabojuma. Latvijā, salīdzinot ar Nīderlandi un Vāciju,

ir lielāks to pacientu skaits, kam nebija uzlabojuma, jo pētījumā piedalījās pacienti, kuri saņēma ETN gan monoterapijā, gan kombinācijā ar MTX. Pēc literatūras datiem ETN terapijas efektivitāte kombinācijā ar MTX ir augstāka nekā monoterapijā [5, 8].

Pētījumā "Abatacets pacientiem ar JIA" piedalījās 190 JIA pacientu, 3 mēnešu laikā ACR Pedi 30 uzlabojumu sasniedza 65% pacientu, ACR Pedi 50 – 50% pacientu. 35% pacientu nebija uzlabojuma pirmajos terapijas mēnešos [7, 19]. Latvijā 12 pacientu saņēma ABA un, salīdzinot ar starptautiskā pētījuma datiem, bija lielāks pacientu skaits, kuri sasniedza uzlabojumu ACR Pedi 30 – 75% pacientu, ACR Pedi 50 – 58% pacientu; mazāks ir to pacientu skaits kuriem nebija uzlabojuma – 25% pacientu.

1. tabula. Bioloģiskās trīs mēnešu terapijas efektivitāte pacientiem ar pJIA un sJIA Latvijā 2013. gadā
The efficacy of biological therapy after 3 months in patients with pJIA and sJIA in Latvia, 2013

Bioloģiskie medikamenti	ACR Pedi 0	ACR Pedi 30	ACR Pedi 50
ETN	26%	74 %	48%
ABA	25%	75%	58%
ADA	29%	71%	57%
TCZ	20%	80%	80%

2. tabula. ETN trīs mēnešu terapijas efektivitātes (%) salīdzinājums pēc ACR Pedi kritērijiem dažādās valstīs [9, 14]

The comparison of the efficacy of ETN therapy after 3 months according to ACR Pedi criteria in different countries [9, 14]

ACR Pedi kritērijs	Latvija, 2013	Nīderlande, Nīderlandes JIA nacionālais reģistrs, 2009	Vācija, Vācijas ETN reģistrs, 2004
ACR Pedi 0	26%	16%	16%
ACR Pedi 30	74%	84%	78%
ACR Pedi 50	48%	75%	61%

3. tabula. ABA trīs mēnešu terapijas efektivitātes (%) salīdzinājums pēc ACR Pedi kritērijiem [19]
The comparison of the efficacy of treatment of ABA after 3 months according to ACR Pedi criteria [19]

ACR Pedi kritērijs	ABA Latvija, 2013	ABA pacientiem ar JIA, Ruperto, 2008
ACR Pedi 0	25%	35%
ACR Pedi 30	75%	65%
ACR Pedi 50	58%	50%

4. tabula. ADA trīs mēnešu terapijas efektivitātes (%) salīdzinājums pēc ACR Pedi kritērijiem [10]
The comparison of the efficacy of the treatment with ADA after 3 months according to ACR Pedi criteria [10]

ACR Pedi kritērijs	Latvija, 2013	ADA + MTX, Lovell, 2008
ACR Pedi 0	29%	6%
ACR Pedi 30	71%	94%
ACR Pedi 50	57%	91%

5. tabula. TCZ trīs mēnešu terapijas efektivitātes (%) salīdzinājums pēc ACR Pedi kritērijiem [2, 17, 22]

The comparison of the efficacy of the treatment with TCZ after 3 months according to ACR Pedi criteria [2, 17, 22]

ACR Pedi kritērijs	Latvija, 2013	TENDER, <i>De Benedetti</i> , 2012	Tocilizumabs sJIA pacientiem, <i>Yokota</i> , 2008
ACR Pedi 0	20%	9%	20%
ACR Pedi 30	80%	91%	80%
ACR Pedi 50	80%	85%	80%

Pētījumā “Adalimumabs monoterapijā un kombinācija ar MTX” piedalījās 196 pacientu, tika pierādīta ADA efektivitāte. Lietojot ADA + MTX, 3 mēnešu laikā ACR Pedi 30 uzlabojumu sasniedza 94% pacientu, ACR Pedi 50 – 91% pacientu. 6% pacientu nebija uzlabojuma pirmajos terapijas mēnešos [10]. Latvijā 7 pacienti saņēma ADA un 3 mēnešu laikā ACR Pedi 30 sasniedza 71% pacientu, ACR Pedi 50 – 57% pacientu. Latvijā bija vairāk pacientu (29%), kuriem nebija uzlabojuma, jo Latvijas pētījumā piedalījās pacienti, kuri lietoja ADA monoterapijā un kombinācijā ar MTX. Pēc literatūras datiem ADA terapijas efektivitāte ir augstāka kombinācijā ar MTX nekā monoterapijā [10].

Japānā veiktajā pētījumā “Tocilizumabs efektivitāte un drošība pacientiem ar sJIA” piedalījās 56 pacienti, 3 mēnešu laikā ACR Pedi 30 sasniedza 80% pacientu, ACR Pedi 50 – 80% pacientu. 20% pacientu nebija uzlabojuma pirmajos terapijas mēnešos [22]. TENDER pētījumā 3 mēnešu laikā ACR Pedi 30 sasniedza 91% pacientu, ACR Pedi 50 – 85% pacientu. Tikai 9% pacientu nebija uzlabojuma pirmajos terapijas mēnešos [2, 17]. Latvijā 5 pacienti saņēma TCZ. ACR Pedi 30 sasniedza 80% pacientu, ACR Pedi 50 – 80% pacientu, 20% pacientu nebija uzlabojuma.

Salīdzinot mūsu pētījumā iegūtos rezultātus ar pasaules datiem, būtiska atšķirība bioloģiskās terapijas efektivitātes sasniegšanā pēc ACR Pedi kritērijiem nav novērota.

Secinājumi

Pēc 3 mēnešu bioloģiskās terapijas poliartikulāra juvenila idiopātiska artrīta slimnieki sasniedza 74% uzlabojuma, lietojot Etanerceptu, 71% – lietojot Adalimumabu, 73% – lietojot Abataceptu. Sistēmas juvenila idiopātiska artrīta slimieku stāvoklis uzlabojās par 80%, lietojot Tocilizumabu. Uzlabošanās galvenokārt bija 30–50% pēc ACR Pedi kritērijiem.



Efficacy of Biological Therapy in Patients with Polyarticular and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Abstract

Introduction. Biological drug is indicated for the treatment of JIA if previous treatment with traditional drug has not been effective or intolerance to traditional drug is proven. For the treatment of JIA, the indicated groups of the biological drugs are: IL-6-receptor blocker Tocilizumab (TCZ); TNF- α inhibitors Etanercept (ETN), Adalimumab (ADA) and T-cell co-stimulation modulator of Abatacept (ABA). Therapeutic efficacy is observed using ACR Pedi criteria of improvement.

Aim. The aim of the research is to evaluate the effectiveness of biological therapy for patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) and systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) in 3 months, for which therapy with MTX is ineffective or MTX intolerance is proven.

Material and methods. In the research, the data of 70 patients from Children's Clinical University Hospital and the outpatient treatment department are analyzed, for which decisions were taken by the Councils on the initiation of biological therapy during the period from January, 2010 to October, 2012. The efficacy of biological therapy was evaluated in 3 months.

Results. JIA patients were between the ages of 2 to 18. ETN was received by 46 (71%) of the pJIA patients, average disease duration, starting treatment with ETN was 2.85 years, and ACR Pedi 30 was reached by 34 (74%) patients, ACR Pedi 50 – 22 (48%), ACR Pedi 70 – 1 (2%). ABA was received by 12 (18%) of the pJIA patients, the average duration of the disease, starting treatment with ABA – 3.92 years and ACR Pedi 30 was reached by 9 (75%) patients, ACR Pedi 50 – 7 (58%), ACR Pedi 70 – 1 (8%). ADA was received by 7 (11%) of the pJIA patients, the average duration of the disease, starting treatment with ADA – 3.17 years and ACR 30 Pedi was reached by 5 (71%) patients, ACR Pedi 50 – 4 (57%), ACR Pedi 70 – 1 (14%). TCZ was received by 5 (100%) of the sJIA patients, the average disease duration, starting treatment with TCZ – 3.4 years and ACR Pedi 30 was reached by 4 (80%) patients, ACR Pedi 50 – 4 (80%), ACR Pedi 70 – 1 (20%).

Conclusions. In 3 months, biological therapy is effective for 74% pJIA in the ETN group, 71% pJIA in the ADA group, 75% pJIA in the ABA group and 80% sJIA in the TCZ group, achieving mainly 30–50% improvement in 3 months using ACR Pedi criteria.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, ACR Paediatric, biological DMARD.

Literatūra

1. Bulatovc M., Heijstek M. W., Verkaaik M., et al. High prevalence of Methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a Methotrexate intolerance severity score // *Arthritis Rheum*, 2011 Jul; 63 (7): 2007-2013. doi:10.1002/art.30367
2. De Benedetti F., Brunner H., Ruperto N., et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: 2-year data from a phase III clinical trial // *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting*, 2011. Abstract L12.
3. Durban, 1997. Petty R. E., Southwood T. R., Baum J., et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis // *J Rheumatol*, 1998 Oct; 25 (10): 1991-1994.
4. EMA zāļu apraksti: // http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- 4a. RoActemra (Tocilizumabum) // http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR__Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf (sk. 11.06.2013.).
- 4b. Enbrel (Etanerceptum) // http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf (sk. 11.06.2013.).
- 4c. Humira (Adalimumabum) // http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (sk. 11.06.2013.).
- 4d. Orenzia (Abataceptum) // http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf (sk. 11.06.2013.).
5. Giannini E. H., Ilowite N. T., et al. Long-term safety and effectiveness of Etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis & Rheumatism*, 2006; 60: 2794-2804.
6. Giannini E. H., Ruperto N., Ravelli A., et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis // *Arthritis & Rheum*, 1997, 40: 1202-1209.
7. Goldzweig O., Hashkes P. J. Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: development, clinical utility, and place in therapy // *Drug Design, Development and Therapy*, 2011; 5: 61-70.
8. Horneff G., et al. Clinical and epidemiological research / Safety and efficacy of combination of Etanercept and methotrexate compared to treatment with Etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry // *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 51525. doi:10.1136/ard.2007.087593
9. Horneff G., Schmeling H., et al. The German Etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Ann Rheum Dis*, 20; 63: 1638-1644.
10. Lovell D. J., Ruperto N., et al. Adalimumab with or without Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis // *The New England Journal of Medicine*, 2008; 259: 810-820.
11. Lovell D. J., Giannini E. H., et al. Long-term efficacy and safety of Etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis & Rheumatism*, 2003; 48: 218-226.
12. Ruth M. N., Passo M. H. Juvenile idiopathic arthritis: management and therapeutic options // *The Adv Musculoskel Dis*, 2012, 4 (2): 99-110.

13. Petty R. E., Southwood T. R., Manners P., et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 // *J Rheumatol*, 2004 Feb; 31: 390–392.
14. Prince F. H. M., et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of Etanercept in juvenile idiopathic arthritis; the Dutch National Register // *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 635–641.
15. Staņēviča V., Šantere R., Dāvidsone Z. u. c. Juvenils idiopātisks artrīts. Vadlīnijas ārstiem 2012. [Juvenile idiopathic arthritis. Recommendations. 2012].
16. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // *Lancet*, 2007; 369: 767–778.
17. Clinical trial result information. Protocol number WA18221;2011 // <http://www.rocche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=WA18221>
18. Ruperto N., Lovell D. J., et al. Long-term safety and efficacy of Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis & Rheumatism*, 2006; 60: 2794–2804.
19. Ruperto, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial // *Lancet*, 2008 Aug 2; 372 (9636): 383–391.
20. Beukelman T., Patka N. M., Saag K. G., et al., 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features // *Arthritis Care & Research*, April 2011; 63 (4): 465–482.
21. Collins R. R. EULAR: identify arthritis early, treat it effectively // *The Rheumatologist*, October 2012 // http://www.therheumatologist.org/details/article/2714131/EULAR_Identify_Arthritis_Early_Treat_it_Effectively.html
22. Yokota S., Imagawa T., et al. Efficacy and safety of Tocilizumab in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial // *Lancet*, 2008; 371: 998–1006.

Urīnskābe kā informatīvs metabolisko pārmaiņu rādītājs aptaukošanās gadījumā

*Ilze Skuja, Inga Stukēna^{1, 2}, Dana Vanaģele²,
Andrejs Kalvelis¹, Aivars Lejnieks^{1, 2}*

Rīgas Stradiņa universitāte, Ģimenes medicīnas katedra, Latvija

Ilzes Skujas ģimenes ārsta prakse, Latvija

¹ *Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija*

² *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*

Kopsavilkums

Urīnskābes (USk) fizioloģiskā loma precīzi nav skaidra, daļēji to saista ar tās antioksidatīvajām īpašībām, tomēr vienlaicīgi tā var veicināt oksidatīvo stresu. Ir novērota saistība starp USk līmeni un iekaisuma marķieriem, kā arī aptaukošanos un metabolisko sindromu (MS). Pēdējo gadu laikā ir publicēti daudzi pētījumi par hiperurikēmiju (HU) kā kardiovaskulāro slimību (KVS) riska faktoru.

Darba mērķis. Novērtēt USk līmeni saistībā ar pamata lipīdu un ogļhidrātu metabolisma rādītājiem atkarībā no pacientu ķermeņa masas indeksa (ĶMI) un vidukļa apkārtmēra (VA).

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iesaistīti 146 cilvēki vecumā no 30 līdz 45 gadiem, no tiem 76 sievietes, un iedalīti grupās atkarībā no ĶMI un VA. Pacientiem tika analizēti bioķīmiskie rādītāji: USk, glikozes, kopējā holesterīna (KH), augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABLH), zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBLH), Ne-ABLH, triglicerīdu (TG) līmenis asins serumā un insulīna rezistences rādītājs HOMA-IR, sadalot iepriekšminētajās grupās, kā arī urīnskābes korelācija ar pārējiem rādītājiem.

Rezultāti. Palielinoties ĶMI, pieaug USk līmenis, palielinās VA, HOMA-IR un TG līmenis. Salīdzinot virssvara un aptaukošanās pacientu grupas, glikozes un ZBLH līmenis nepieaug un ABLH līmenis nemazinās. Pacientiem ar palielinātu VA ir augstāks USk līmenis, lielāks ĶMI, augstāks glikozes un TG, bet zemāks ABLH līmenis, taču nepalielinās ne ZBLH, ne Ne-ABLH līmenis.

Secinājumi. Gan palielināta VA, gan palielināta ĶMI gadījumā novēro paaugstinātu USk līmeni. Kopējā grupā USk līmenim ir cieša saistība ar citiem MS bioķīmiskiem rādītājiem, tādiem kā TG, ABLH, glikozes līmenis un HOMA-IR, bet nav saistības ar ZBLH pārmaiņām. Klīniski novērtējot pacientus, ir svarīgi vienmēr noteikt gan ĶMI, gan arī VA. Lai novērtētu kardiovaskulāro slimību (KVS) risku aptaukošanās gadījumā, papildu glikozes, KH, TG, ZBLH un ABLH līmeņa novērtēšanai ir lietderīgi noteikt arī USk līmeni, kā arī HOMA-IR un Ne-ABLH.

Atslēgvārdi: urīnskābe, aptaukošanās.

Ievads

Urīnskābe (USk) organismā rodas purīnu metabolisma rezultātā no hipoksantīna un ksantīna ar ksantīnoksidāzes palīdzību. Tā veidojas aknās, degradējot ar uzturu uzņemtās un / vai endogēni sintezētās purīnvielas [Berbari, 2010]. USk līmeni ietekmē ne vien ar barību uzņemtās un šūnu metabolisma

rezultātā radušās purīnvielas organismā, bet arī daudzi citi faktori: ģenētiskā predispozīcija, nieru funkcija, pastiprināta audu sabrukšana, badojoties un zaudējot svaru, kā arī daudzi citi [Rock, 2013; Struthers, 2012].

USk fizioloģiskā loma precīzi vēl nav skaidra; daļēji to saista ar tās antioksidatīvajām īpašībām [Rock, 2013; Shan, 2010], tomēr vienlaicīgi tā var veicināt oksidatīvo stresu [Kanbay, 2013; Lee, 2010]. USk var kalpot kā signālmolekula imūnsistēmai, kas ziņo par audu bojājumu. Ir novērota saistība starp USk līmeni un iekaisuma marķieriem [Katsiki, 2011; Rock, 2013; Ruggiero, 2006], kā arī palielināta USk līmeņa – hiperurikēmijas (HU) – saistība ar paaugstinātu renīnangiotenzīnaldosteroņa sistēmas aktivitāti [Kanbay, 2013], kā arī USk līmeņa ciešā saistība ar aptaukošanos un metabolisko sindromu [Coutinho, 2007; Feig, 2008; Osgood, 2013; Tomiyama, 2011]. Palielinātu USk līmeni kopā ar glikozes un triglicerīnu (TG) līmeņa paaugstināšanos un augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABLH) pazemināšanos uzskata par raksturīgu MS komponentu [Osgood, 2013]. Hiperurikēmija var norādīt arī uz lielāku cukura diabēta (CD) attīstības risku [Katsiki, 2012; Osgood, 2013; Viazzi, 2011; Yoo, 2005].

HU gadījumā ir raksturīgas lipīdu pārmaiņas, ne vien augstāks TG un zemāks ABLH līmenis [Zavaroni, 1993], bet arī zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna strukturālas pārmaiņas [Keenan, 2012; Vekic, 2009]. Pretrunīgi dati ir par USk līmeņa saistību ar ZBLH līmeni [Keenan, 2012; Liang, 2012; Zavaroni, 1993].

HU saista gan ar augstāku arteriālās hipertensijas, gan ar aterosklerozes attīstības risku, kaut gan šo patoloģiju attīstības saistība ar USk precīzi vēl nav noskaidrota [Rock, 2013]. Ir novērota saistība starp USk līmeni un endotēlija disfunkciju [Kanbay, 2013; Tomiyama, 2011], kā arī starp HU un miega artēriju aterosklerozes attīstības risku [Kawamoto, 2006; Neogi, 2009]. Uzskata, ka USk līmeņa saistība ar iekaisumu, oksidatīvo stresu un aterogēno dislipidēmiju norāda, ka HU ir labs sistēmiskās aterosklerozes biomarķieris [Katsiki, 2013].

Pēdējo gadu laikā ir publicēti daudzi pētījumi par HU kā kardiovaskulāro slimību riska faktoru (RF) [Feig, 2008; Gagliardi, 2009]. Tomēr joprojām nav vienota uzskata par HU kā neatkarīgu KVS riska faktoru [Wen, 2010]. Ir literatūras avoti [Timoteo, 2012], kuros tiek apgalvots, ka USk līmenis ir pat neatkarīgs mirstības rādītājs akūta koronārā sindroma gadījumā. Lai arī paaugstinātu USk līmeni saista ar MS un tas tiek atzīts par MS raksturīgu rādītāju [Keenan, 2012; Liang, 2012; Ortega, 2013], precīzāka tā saistība ar aptaukošanos ir maz pētīta, īpaši saistībā ar citiem MS bioķīmiskajiem rādītājiem.

Darba mērķis

Novērtēt urīnskābes līmeni saistībā ar pamata lipīdu un ogļhidrātu metabolisma rādītājiem pacientiem ar aptaukošanos atkarībā no pacientu ķermeņa masas indeksa (ĶMI) un vidukļa apkārtmēra (VA).

Materiāls un metodes

Pētījumā tika uzaicināti piedalīties praktiski veseli vienas ģimenes ārsta prakses pacienti. Visi pacienti saņēma pilnu skaidrojumu par pētījumu un tā mērķiem.

Lai pacients tiktu iesaistīts pētījumā, tika izvirzīti šādi iekļaušanas kritēriji:

- 1) abu dzimumu personas vecumā no 30 līdz 45 gadiem;
- 2) pacients sevi uzskata par veselu un nelieto medikamentus hronisku slimību ārstēšanai;
- 3) pacientam nav akūtu slimību pazīmju;
- 4) pacients piekrīt piedalīties pētījumā un ir parakstījis informētās piekrišanas veidlapu.

No pētījuma tika izslēgti pacienti ar:

- 1) akūtu slimību pazīmēm pēdējo divu mēnešu laikā;
- 2) izmeklēšanas laikā konstatētu paaugstinātu sistolisko un / vai diastolisko asinsspiedienu, kura gadījumā jāapsver terapijas iespējas;
- 3) hroniskām slimībām (hroniska nieru nepietiekamība ar GFĀ < 60 ml/st, vairogdziedzera slimības hormonālām izmaiņām, hroniskas, iekaisīgas, sistēmiskas locītavu un ādas slimības);
- 4) onkoloģiskām slimībām pēdējo 5 gadu laikā.

Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisijā tika saņemta atļauja pētījuma veikšanai, un tas notika saskaņā ar "Helsinku deklarāciju".

Pētījumā tika iesaistīti 146 pacienti ar vidējo vecumu $37,3 \pm 4,0$ gadi, no tiem 76 sievietes (vidējais vecums – $37,6 \pm 3,9$ gadi) un 70 vīrieši (vidējais vecums – $37,1 \pm 4,1$ gadi). Pacienti tika iedalīti grupās atkarībā no $\dot{K}MI$ un VA. Atkarībā no $\dot{K}MI$ pacientus iedalīja 3 grupās: pacienti ar normālu svaru ($\dot{K}MI$ 18,5–24,9 kg/m²), pacienti ar virssvaru ($\dot{K}MI$ 25,0–29,9 kg/m²), pacienti ar aptaukošanos ($\dot{K}MI \geq 30,0$ kg/m²). Normāla svara grupā tika iesaistīti 47 pacienti, vidējais vecums – $37,1 \pm 3,7$ gadi; virssvara grupā – 54 pacienti, vidējais vecums – $37,9 \pm 4,3$ gadi; aptaukošanās grupā – 45 pacienti, vidējais vecums – $36,9 \pm 4,0$ gadi. Pacientu vecums starp grupām statistiski ticami neatšķīrās ($p = 0,870$). Pacienti tika iedalīti 2 grupās atkarībā no VA: 54 pacienti ar normālu VA (sievietēm < 80 cm un vīriešiem < 94 cm) (vidējais vecums – $37,1 \pm 4,0$ gadi) un 92 pacienti ar palielinātu VA (sievietēm ≥ 80 cm un vīriešiem ≥ 94 cm) (vidējais vecums – $37,5 \pm 4,2$ gadi). Pacientu vecums starp grupām statistiski ticami neatšķīrās ($p = 0,830$).

Pacientiem tika veikti šādi antropometriskie mērījumi: ķermeņa svars (mērījumi tika veikti ar sertificētiem medicīniskajiem svariem, nosakot svaru kilogramos); augums (izmantojot sertificētu auguma mērītāju, pacientam stāvot taisni, kājas kopā, piespiežot papēžus, muguras krustu rajonu, lāpstiņas un pakausi pie sienas, nosakot to metros); $\dot{K}MI$ tika aprēķināts pēc formulas: $\dot{K}MI = \text{svars (kg)} / \text{augums (m)}^2$; VA tika noteikts ar mērlenti personai izelpā, mērot pa vidu starp ribu apakšējiem lokiem un zarnu kaula izciļņiem. Asinsspiediens tika mērīts, vadoties pēc Eiropas Hipertensijas biedrības rekomendācijām: sēdus pozīcijā uz augšdelma pēc vismaz 5 minūšu atpūtas vizītes sākumā un beigās, izmantojot sertificētus sfigmomanometrus.

Asins analīzes tika noteiktas SIA "E. Gulbja laboratorija" pēc 12 stundu gavēšanas. Pacientiem tika noteikti šādi bioķīmiskie rādītāji: glikozes, insulīna, kopējā holesterīna (KH), ABLH, TG un USk līmenis asins serumā. ZBLH līmenis tika aprēķināts pēc Frīdevalda (*Friedewald*) formulas, kā arī tika aprēķināts Ne-ABLH (Ne-ABLH = KH (mmol/l) – ABLH (mmol/l)) un insulīna rezistences (IR) rādītājs HOMA-IR (*homeostasis model assessment*).

$$\text{HOMA-IR} = \text{glikoze tukšā dūšā (mmol/l)} \times \text{insulīns tukšā dūšā} / 22,5.$$

Iegūtie dati tika analizēti, izmantojot SPSS 20.0 (abreviatūra no angļu valodas – *Statistical Package for the Social Sciences*) statistikas programmu. Iegūtajiem datiem tika pārbaudīta atbilstība normālsadalījumam, izmantojot Kolgomorova–Smirnova testu. Rādītāji tika analizēti starp grupām un salīdzināti, izmantojot divu neatkarīgu izlašu t-testu, ja dati atbilda normālsadalījumam, un Manna–Vitnija testu, ja dati neatbilda normālsadalījumam. Korelāciju analīze tika veikta, izmantojot Spīrmena rangu korelācijas koeficientu. Par statistiski ticamiem tika uzskatīti dati ar būtiskuma līmeni $p < 0,05$.

Rezultāti

Galvenie aptaukošanās, USk un MS bioķīmisko rādītāju lielumi pacientiem ar dažādu $\dot{K}MI$ parādīti 1. tabulā. Tabulā redzams, ka, palielinoties $\dot{K}MI$, pieaug USk līmenis, palielinās VA, HOMA-IR un TG līmenis. Salīdzinot virssvara un aptaukošanās pacientu grupas, glikozes līmenis turpmāk vairs nepieaug, savukārt ABLH līmenis vairs nemazinās. Pacientiem ar virssvaru ZBLH pieaug, salīdzinot ar normālu $\dot{K}MI$, bet vairs nepalielinās aptaukošanās grupā, salīdzinot to gan ar normālu, gan virssvaru. Ne-ABLH pieaug līdz ar $\dot{K}MI$ palielināšanos un ir statistiski ticami augstāks virssvara un aptaukošanās pacientu grupās, salīdzinot ar normāla svara pacientu grupu, tomēr Ne-ABLH līmeņu starpība starp aptaukošanās un virssvara pacientu grupām nav statistiski ticama.

Galvenie aptaukošanās, USk un MS bioķīmisko rādītāju lielumi atkarībā no VA parādīti 2. tabulā. Dati rāda, ka pacientiem ar palielinātu VA ir augstāks USk līmenis, lielāks $\dot{K}MI$, HOMA-IR, augstāks glikozes un TG, bet zemāks ABLH līmenis. Palielināta VA gadījumā nepalielinās ZBLH un Ne-ABLH līmenis.

1. tabula. Bioķīmisko rādītāju vidējās vērtības atkarībā no ĶMI un būtiskuma līmenis p starp grupām

The average values of biochemical parameters in groups depending on the body mass index (BMI) and probability value *p* among groups

Rādītājs	Normāls svars (N), kg*	Virssvars (V), kg*	Aptaukošanās (A), kg*	p**		
				N / V grupas	N / A grupas	V / A grupas
Urīnskābe, μmol/l	268,9 ± 76,3	308,2 ± 80,8	344,9 ± 83,4	0,014	< 0,001	0,030
VA, cm	80,3 ± 6,8	92,3 ± 7,7	107,5 ± 7,8	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Ne-ABLH, mmol/l	3,56 ± 0,87	4,01 ± 1,05	4,09 ± 0,94	0,021	0,006	0,881
ĶMI, kg/m ²	23,30 [21,70; 24,40]	27,00 [26,30; 28,33]	32,20 [30,90; 34,80]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Glikoze, mmol/l	4,80 [4,50; 5,10]	5,19 [4,80; 5,42]	5,30 [4,84; 5,75]	0,001	< 0,001	0,259
HOMA-IR	0,99 [0,58; 1,54]	1,84 [1,01; 2,85]	3,11 [2,10; 3,94]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ZBLH, mmol/l	2,97 [2,51; 3,50]	3,49 [2,51; 3,50]	3,17 [2,67; 3,93]	0,045	0,314	0,336
ABLH, mmol/l	1,66 [1,4; 2,00]	1,43 [1,23; 1,67]	1,29 [1,12; 1,63]	0,003	< 0,001	0,098
TG, mmol/l	0,99 [0,58; 1,54]	1,84 [1,00; 2,85]	3,11 [2,10; 3,94]	< 0,001	< 0,001	< 0,001

* Vidējās vērtības tika izteiktas ar vidējo aritmētisko ± SD normāla sadalījuma gadījumā vai mediānu [I; III kvartile], ja dati neatbilda normālam sadalījumam.

** Atšķirību starp abām grupām būtiskuma līmenis (p) tika aprēķināts, izmantojot neatkarīgu izlašu t-testu (normāla sadalījuma gadījumā) vai Manna-Vitnija testu (ja dati neatbilda normālam sadalījumam).

2. tabula. Bioķīmisko rādītāju vidējās vērtības atkarībā no vēdera apkārtmēra (VA) un būtiskuma līmenis p starp grupām

The average values of biochemical parameters in groups depending on the waist circumference (WC) and probability value *p* among groups

Rādītājs	Normāls VA, cm*	Palielināts VA, cm*	p**
Urīnskābe, μmol/l	277,5 ± 77,91	324,2 ± 84,96	0,001
VA, cm	81,5 ± 7,5	99,9 ± 10,6	< 0,001
Ne-ABLH, mmol/l	3,71 ± 0,88	3,99 ± 1,03	0,089
ĶMI, kg/m ²	23,85 [22,18; 24,90]	29,8 [27,00; 32,18]	< 0,001
Glikoze, mmol/l	4,90 [4,50; 5,19]	5,20 [4,80; 5,60]	< 0,001
HOMA-IR	1,19 [0,64; 1,69]	2,22 [1,46; 3,19]	< 0,001
ZBLH, mmol/l	3,14 [2,62; 3,77]	3,14 [2,62; 3,97]	0,587
ABLH, mmol/l	1,62 [1,40; 2,02]	1,42 [1,17; 1,65]	0,001
TG, mmol/l	0,82 [0,62; 1,14]	1,24 [0,94; 1,91]	< 0,001

* Vidējās vērtības tika izteiktas ar vidējo aritmētisko ± SD normāla sadalījuma gadījumā vai mediānu [I; III kvartile], ja dati neatbilda normālam sadalījumam.

** Atšķirību starp abām grupām būtiskuma līmenis (p) tika aprēķināts, izmantojot neatkarīgu izlašu t-testu (normāla sadalījuma gadījumā) vai Manna-Vitnija testu (ja dati neatbilda normālam sadalījumam).

3. tabula. Urīnskābes līmeņa un citu parametru korelācija dažādās pacientu grupās atkarībā no vēdera apkārtmēra (VA) un ķermeņa masas indeksa (ĶMI)

Correlation between the uric acid level and other parameters in different groups depending on the waist circumference (WC) and the body mass index (BMI)

Pacientu grupa	Rādītāji*	VA	ĶMI	ZBLH	ABLH	TG	Ne-ABLH	Glikoze	HOMA-IR
Visi pacienti	SKK	0,579	0,42	0,133	-0,433	0,531	0,290	0,376	0,295
	p	< 0,001	< 0,001	0,111	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Normāls VA	SKK	0,695	0,399	0,195	-0,343	0,324	0,208	0,316	0,261
	p	< 0,001	< 0,001	0,161	0,001	0,019	0,135	0,021	0,069
Palielināts VA	SKK	0,457	0,288	0,095	-0,372	0,512	0,260	0,193	0,286
	p	< 0,001	< 0,001	0,367	< 0,001	< 0,001	0,012	0,066	0,011
Normāls svars	SKK	0,660	0,380	0,091	-0,205	0,103	0,077	0,228	0,187
	p	< 0,001	0,009	0,546	0,173	0,531	0,612	0,127	0,239
Virssvars	SKK	0,583	0,257	0,251	-0,299	0,440	0,326	0,230	0,690
	p	< 0,001	0,061	0,067	0,028	< 0,001	0,016	0,094	0,234
Aptaukošanās	SKK	0,213	0,038	0,043	-0,448	0,559	0,196	0,130	0,266
	p	0,160	0,802	0,777	0,002	< 0,001	0,199	0,390	0,132

* SKK – Spīrmena korelācijas koeficients; p – būtiskuma līmenis.

Kā redzams 3. tabulā, USk līmenis kopējā grupā korelē ar VA, ĶMI, ABLH, TG, glikozi, HOMA-IR un pat Ne-ABLH.

Pacientiem ar normālu un palielinātu VA USk abās grupās korelē ar VA, ĶMI, ABLH un TG, tomēr ar Ne-ABLH un HOMA-IR korelē tikai pacientiem ar palielinātu VA, bet pacientiem ar normālu VA USk korelē ar glikozes līmeni.

USk korelāciju analīze pacientiem ar dažādu ĶMI parādīja, ka normāla ĶMI gadījumā USk korelē ar VA un ĶMI lielumu, bet nekorelē ar ABLH, Ne-ABLH, TG un glikozes līmeni. Virssvara gadījumā USk korelē ar VA, ABLH, Ne-ABLH, TG, bet aptaukošanās gadījumā tikai ar ABLH un TG. Aptaukošanās gadījumā USk nekorelē ar VA, glikozes līmeni un HOMA-IR. USk ar ZBLH nekorelē ne kopējā grupā, ne arī atsevišķajās pacientu grupās.

Diskusija

Pacientiem ar palielinātu VA un palielinātu ĶMI mēs konstatējām ne vien augstāku TG, glikozes līmeni, lielāku HOMA-IR un zemāku ABLH, bet arī augstāku USk līmeni. Šis pārmaiņas apstiprina datus, ka USk līmenis labi raksturo metaboliskās pārmaiņas MS gadījumā. Par USk līmeņa noteikšanas nozīmīgumu aptaukošanās un MS gadījumā ir rakstīts arī citējamā literatūrā [Cerezo, 2012; Hikita, 2007; Katsiki, 2013; Keenan, 2012; Lu, 2012; Rizzo, 2013]. Palielināta VA un palielināta ĶMI gadījumā mēs nenovērojam būtiskas ZBLH un ABLH pārmaiņas. ZBLH un Ne-ABLH pārmaiņām metabolisko traucējumu noteikšanā MS gadījumā nav noteicošā loma. Dažādos literatūras avotos par ZBLH pārmaiņām aptaukošanās un MS gadījumā ir pretrunīgi dati, daži autori norāda ne vien uz TG un ABLH, bet arī uz ZBLH pārmaiņām [Hikita, 2007; Keenan, 2012; Liang, 2012]. Paaugstinātam USk līmenim ir lielāka saistība ar aterogēnu dislipidēmiju (palielinātu TG, pazeminātu ABLH un mazām blīvām ZBLH daļiņām [Katsiki, 2013; Keenan, 2012; Zavaroni, 1993]).

Korelāciju analīze parāda, ka kopējā grupā USk līmenis pieaug, palielinoties VA, ĶMI, TG, glikozes līmenim un HOMA-IR, kā arī samazinoties ABLH līmenim, kas norāda, ka USk līmeņa novērtēšana labi parāda MS metaboliskās pārmaiņas. Literatūrā arī ir aprakstīts, ka USk labāk korelē ar lipīdu pārmaiņām nekā ar citiem MS komponentiem [Lu, 2012].

Rezultāti parāda, ka USk līmeņa korelācijas ar citiem MS bioķīmiskajiem rādītājiem pacientiem ar dažādu ĶMI ir vājāk izteiktas un nav tik noteiktas kā pacientiem ar palielinātu VA. USk līmenis nekorelē ar glikozes līmeni un HOMA-IR pacientiem ar dažādu ĶMI. USk nekorelē arī ar ABLH un TG pacientiem ar normālu ĶMI. Tā kā viscerāla aptaukošanās tiek uzskatīta par nozīmīgāku KVS riska marķieri nekā vispārējā aptaukošanās [Apovian, 2012], ciešāka USk saistība ar VA apstiprina USk līmeņa rādītājus kā nozīmīgus metabolisko pārmaiņu un KVS riska faktoros. HOMA-IR labāk nekā glikozes līmenis saistās ar USk aptaukošanās gadījumā, jo tikai HOMA-IR, bet ne glikozes līmenis korelē ar USk palielinātu VA gadījumā. Tādējādi USk līmeņa palielināšanās var norādīt uz iespējamu insulīnrezistenci, kas ir viens no MS pamatkritērijiem. Arī literatūrā ir aprakstīta USk saistība ar insulīnrezistenci [Cerezo, 2012; Lee, 2010; Zavaroni, 1993], kā arī paaugstināts USk līmenis var norādīt uz CD attīstības risku [Osgood, 2013; Viazzi, 2011].

USk līmeņa novērtēšanas nozīmi nosaka gan tas, ka tiek dotas iespējas papildus novērtēt metaboliskās pārmaiņas aptaukošanās un MS gadījumā, gan arī tas, ka paaugstināts USk līmenis saistās ar tādām nozīmīgām patoloģijām kā aterosklerozi un CD [Feig, 2008; Galierdi, 2009; Kanbay, 2013; Lee, 2010; Viazzi, 2011]. Paaugstināts USk līmenis var būt labs sistēmiskās aterosklerozes netiešs marķieris, jo saistās ar tādiem nozīmīgākiem aterosklerozes attīstības faktoriem kā sistēmisku iekaisumu, oksidatīvo stresu un aterogēno dislipidēmiju [Katsiki, 2013].

USk līmeņa novērtēšana ir vienkārša un plaši pieejama. Tā var labi papildināt tādas MS metabolisko pārmaiņu rādītājus kā TG, ABLH un glikozes līmeņa noteikšanu. Novērtējot aptaukošanos kā KVS RF, ir svarīgi noteikt pavadošās metaboliskās pārmaiņas [Ortega, 2013], jo, ja pacients ar aptaukošanos ir metaboliski vesels (nav vai ir tikai viens MS kritērijs), KVS risks ir zems, salīdzinot ar pacientiem, kam ir vairāk nekā viens no MS pamata kritērijiem (arteriālā hipertensija, glikozes, TG un ABLH līmeņa pārmaiņas).

Secinājumi

1. Pacientiem gan ar palielinātu vēdera apkārtmēru, gan ar palielinātu ĶMI novēro paaugstinātu USk līmeni, kas norāda uz to ciešo saistību ar citiem metabolisko pārmaiņu bioķīmiskiem rādītājiem kā TG, ABLH, glikozes līmeni un HOMA-IR, bet nav saistīts ar ZBLH pārmaiņām.
2. Palielināta vēdera apkārtmēra (VA) gadījumā USk nekorelē ar glikozes līmeni, taču korelē ar HOMA-IR. USk līmenis korelē gan ar VA, ĶMI, ABLH un TG līmeni pacientiem gan ar normālu, gan palielinātu VA.
3. Salīdzinot pacientu grupas ar dažādu ĶMI, novēro līdzīgas korelāciju tendences, tomēr USk nepalielinās pacientiem ar virssvaru, bet ievērojami palielinās tikai aptaukošanās gadījumā. Normāla ĶMI gadījumā USk līmenis nekorelē ar TG un ABLH līmeni.
4. Aptaukošanās gadījumā ($\text{ĶMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), salīdzinot ar virssvaru, ABLH vairs nemazinās un glikozes līmenis nepieaug. Šai grupai nenovēro USk korelācijas ar VA, ĶMI, glikozes līmeni un HOMA-IR indeksu.
5. VA labāk kā ĶMI asociējas ar MS bioķīmiskiem rādītājiem: TG, ABLH, glikozes, arī USk līmeni un HOMA-IR. USk līmeņa pārmaiņas palielināta VA gadījumā labāk asociējas ar TG un ABLH pārmaiņām nekā ogļhidrātu metabolisma rādītājiem, īpaši glikozes līmeni.
6. Klīniski novērtējot pacientus, svarīgi būtu ne tikai noteikt ķermeņa svaru un augumu, nosakot ĶMI, bet arī noteikt un novērtēt VA, kas vēl precīzāk raksturo metaboliskās pārmaiņas organismā.
7. Lai novērtētu KVS risku un metaboliskās pārmaiņas aptaukošanās gadījumā, papildus glikozes, TG un ABLH līmeņa novērtēšanai ir lietderīgi noteikt USk līmeni.



Uric Acid as an Informative Marker of Metabolic Changes in Obesity

Abstract

Introduction. Physiologic role of the uric acid (UAc) is not precisely clear, partly it is associated with its antioxidative properties, and it can contribute to oxidative stress. There is association between UAc and inflammation markers, obesity and metabolic syndrome. Some studies lately have verified that hyperuricemia is the risk factor of the cardiovascular disease.

Aim. The aim of the study is to evaluate the level of the UAc in association with basic indicators of lipids and carbohydrates metabolism according to body mass index (BMI) and waist circumference (WC).

Material and methods. The study included 146 people (76 women) aged 30–45 years divided into groups according to BMI and WC. Following biochemical indices were analysed: UAc, glucose, total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), triglycerides (TG) serum levels and insulin resistance rate HOMA-IR according to the indicated groups, as well as the correlation between UAc and other indices.

Results. UAc, HOMA-IR, WC and TG increase with the growth of the BMI. Comparing overweight and obese patients it was defined that glucose and LDL levels did not increase, and HDL level did not fall. The patients with enlarged WC had higher levels of the UAc, glucose and TG, but lower levels of the HDL. There was not significant difference between LDL and non-LDL levels.

Conclusion. In cases of increased WC and BMI, increased UAc was observed. UAc levels had a close association with other metabolic syndrome indicators – HDL, TG, glucose and HOMA-IR, but there were no associations with LDL. It is always important to detect both BMI and WC in clinical assessment. To assess the cardiovascular risk in patients with obesity, it is also important to estimate the level of the UAc as well as TC, LDL, HDL, TG and glucose levels.

Keywords: uric acid, obesity.

Literatūra

1. Apovian C. M., Gocke N. Obesity and cardiovascular disease // *Circulation*, 2012; 125: 1178–1182.
2. Berbari A. E. The role of uric acid in hypertension, cardiovascular events, and chronic kidney disease // *ESH, News Letter*, 2010; 11 (49).
3. Cerezo C., Ruilope L. M. Uric acid and cardiovascular risk considered: an update // *e-journal of ESC Council for Cardiology Practice*, 2012; 10.
4. Coutinho T. A., Turner S. T., Peyser P. A., et al. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis // *Am J Hypertens*, 2007; 20 (1): 83–89.
5. Feig D. I., Kang D. H., Johnson R. J. Uric acid and cardiovascular risk // *N Engl J Med*, 2008; 359: 1811–1821.
6. Gagliardi A. C., Miname M. H., Santos R. D. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk // *Atherosclerosis*, 2009; 202: 11–17.
7. Hikita M., Ohno I., Mori Y., et al. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution // *Intern Med*, 2007; 46: 1353–1358.
8. Kanbay M., Segal M., Afsar B., et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease // *Heart*, 2013; 10: 1136/heartinl-2012-302535.
9. Katsiki N., Athyros V. G., Karagiannis A., Mikhailidis D. P. Hyperuricaemia and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a relationship with implications for vascular risk? // *Curr Vascular Pharmacol*, 2011; 9: 698–705.
10. Katsiki N., Karagiannis A., Athyros V. G., Mikhailidis D. P. Hyperuricaemia: more than just a cause of gout // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2013; 14 (6): 397–402.
11. Katsiki N., Papanas N., Fonseca V. A., et al. Uric acid and diabetes: is there a link? // *Curr Pharm Des*, 2012; 26. Dec [E pub ahead of print].
12. Kawamoto R., Tomita H., Oka Y., Ohtsuka N. Relationship between serum uric acid concentration, metabolic syndrome and carotid atherosclerosis // *Int Med*, 2006; 45: 605–614.

13. Keenan T., Blaha M. J., Nasir K., et al. Relation of uric acid to serum levels of high-sensitivity C-Reactive protein, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol and to hepatic steatosis // *Am J Cardiol*, 2012; 110: 1787–1792.
14. Lee J. W., Cho Y. K., Ryan M. C., et al. Serum uric acid as a predictor for development of non-alcoholic fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study // *Gut and Liver*, 2010; 4 (3): 378–383.
15. Liang J., Li Y., Zhou N., et al. Synergistic effects of serum uric acid and cardiometabolic risk factors on early stage atherosclerosis: the cardiometabolic risk in Chinese study // *Plos One*, 2012; 7 (12): 1–6.
16. Lu W., Song K., Zhang Q., et al. Relationship between serum uric acid and metabolic syndrome. An analysis by structural equation modelling // *J of Clin Lipidol*, 2012; 6 (2): 159–167.
17. Neogi T., Ellison R. C., Hunt S., et al. Serum uric acid is associated with carotid plaques: the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study // *J Rheumatol*, 2009; 36: 378–384.
18. Ortega F. B., Lee D. Ch., Katzmarzyk D. T., et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness // *Eur Heart J*, 2013; 34: 389–397.
19. Osgood K., Krakoff J., Thearle M. Serum uric acid predicts both current and future components of the metabolic syndrome // *Metab Syndr Relat Disord*, 2013; 11 (3): 157–162.
20. Rizzo M., Obradovic M., Labudovic-Borovic M., et al. Uric acid metabolism in pre-hypertension and the metabolic syndrome // *Curr Vasc Pharmacol*, 2013; Apr 25 [E pub ahead of print].
21. Rock K. L., Kataoka H., Lai J. J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities // *Nat Rev Rheumatol*, 2013; 9: 13–23.
22. Ruggiero C., Cherubini A., Ble A., et al. Uric acid and inflammatory markers // *Eur Heart J*, 2006; 27: 1174–1181.
23. Shan A., Keewam R. T. Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? // *Curr Rheumatol Rep*, 2010; 12: 118–124.
24. Struthers A., Shearer F. Allopurinol: novel indications in cardiovascular disease // *Heart*, 2012; 98 (21): 1543–1545.
25. Timoteo A. T., Lousinha A., Labandeiro J., et al. Serum uric acid: a forgotten prognostic marker in acute coronary syndromes? // *Acute Cardiovasc Care*, 2012; 2 (1): 44–52.
26. Tomiyama H., Higashi Y., Takase B., et al. Relationship among hyperuricemia, metabolic syndrome, and endothelial function // *Am J Hypertens*, 2011; 24 (7): 770–774.
27. Vekic J., Jelic-Ivanovic Z., Spasojevic-Kalimanovska V., et al. High serum uric acid and low-grade inflammation are associated with smaller LDL and HDL particles // *Atherosclerosis*, 2009; 203: 236–242.
28. Viazzi F., Leoncini G., Vercelli M., et al. Serum uric acid levels predict new onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study // *Diabetes Care*, 2011; 34: 126–128.
29. Wen C. P., David Cheng T. Y., Chan H. T., et al. Is high serum acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk // *Am J Kidney Dis*, 2010; 56: 273–288.
30. Yoo T. W., Sung K. C., Shin H. S., et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome // *Circ J*, 2005; 69: 928–933.
31. Zavaroni I., Mazza S., Fantuzzi M., et al. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia // *J Intern Med*, 1993; 234: 25–30.

Fiziskās slodzes tolerances novērtēšana pēc veloergometrijas datiem

Jeļena Daniļenko, Andrejs Kalvelis¹, Irēna Kurcalte²

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ *Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija*

² *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Veloergometrija (VEM) ir plaši lietojama neinvazīva metode ne vien koronārās sirds slimības diagnosticēšanai, prognozēšanai, bet arī slodzes tolerances novērtēšanai.

Darba mērķis. Novērtēt fiziskās slodzes toleranci un sirdsdarbības frekvences (SF) dinamiku pēc VEM datiem atkarībā no pacienta vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa (ĶMI) un ikdienas fiziskajām aktivitātēm.

Materiāls un metodes. Prospektīvs pētījums, kurā tika iekļauti 100 pacienti no 19 līdz 77 gadiem (29 sievietes un 71 vīrietis), kuriem veica VEM koronārās sirds slimības diagnostiskos nolūkos. Slodzes toleranci novērtēja vatos (W) un metabolās vienībās (MET), SF dinamiku – pēc hronotropā indeksa (HI) un SF atjaunošanās (SFA) divas minūtes pēc slodzes. Dati tika apkopoti un statistiski apstrādāti ar *Microsoft Excel 2003* un *SPSS 20.0*.

Rezultāti. Jaunākiem pacientiem (< 60 g.) slodzes tolerance ir lielāka, mediāna ir 150 W [IQR = 75], nekā vecākiem pacientiem (> 60 g.) – 100 [50] W ($p < 0,001$). Pacientiem < 60 gadiem – MET = 6,7 [2,6], pacientiem > 60 gadiem – MET = 5,2 [2,31] ($p < 0,001$). Vīriešiem fiziskās slodzes tolerances rādītāji bija augstāki nekā sievietēm gan W (150 [50] un 75 [32,5], $p < 0,001$), gan MET (6,5 [2,4] un 4,7 [2,5]; $p < 0,001$). Pacientiem, kuri veica regulāras fiziskās aktivitātes, MET bija 6,95 [1,99], neregulāras fiziskās aktivitātes – MET = 5,7 [2,6], mazkustīgiem pacientiem – MET = 4,3 [3,21] ($p < 0,001$). Slodzes tolerance pacientiem bez aptaukošanās bija lielāka (MET = 6,5 [2,8]) nekā adipoziem pacientiem – MET = 5,3 [2,4] ($p = 0,02$). Jaunākiem pacientiem SFA (36 [13]) bija ātrāka nekā vecākiem (32 [16,5]), ($p = 0,04$), bet pacientiem ar regulāru fizisko aktivitāti bija lielāks HI.

Secinājumi. Slodzes tolerance un sirdsdarbības frekvences atjaunošanās ātrums samazinās ar vecumu. Regulāras fiziskās aktivitātes palielina pacienta slodzes toleranci un uzlabo hronotropo reakciju slodzes laikā. Aptaukošanās negatīvi ietekmē pacienta slodzes toleranci. Veicot veloergometriju, ieteicams novērtēt arī sirdsdarbības frekvences atjaunošanos un hronotropo indeksu.

Atslēgvārdi: veloergometrija, slodzes tolerance, sirds frekvence atjaunošanās laikā, hronotropais indekss.

Ievads

Sirds un asinsvadu slimības ir galvenais priekšlaicīgas nāves un darba nespējas iemesls Eiropā. Latvija pieder pie augsta kardiovaskulārā riska valstīm [4].

Ļoti svarīgi ir ne vien savlaicīgi diagnosticēt un sākt ārstēt pacientus ar sirds slimībām, bet arī novērtēt sirds un asinsvadu sistēmas funkcionālo stāvokli. Veloergometrija (VEM) ir slodzes tests, kurš ar dozētu fizisko slodzi ļauj novērtēt ne vien koronārās sirds slimības agrīnas un slēptas formas un precizēt diagnozi neskaidros gadījumos, bet arī noteikt fiziskās slodzes toleranci, sirds frekvences (SF) dinamiku slodzes laikā. Slodzes tests ir informatīva, lēta un plaši lietojama neinvazīva metode, kuras informativitāte funkcionālo spēju novērtēšanā netiek pietiekami novērtēta [11, 14].

Nav vienotu VEM datu novērtēšanas standartu ne Eiropā, ne arī Latvijā. Fiziskās slodzes testa rezultātu novērtēšanai Eiropas valstīs pārsvarā izmanto metabolisko ekvivalentu (MET) – maksimālo skābekļa piesaisti, kas ir galvenais kritērijs, novērtējot pacienta fiziskās darbaspējas. 33 pētījumos ASV, kuros bija iekļauti vairāk nekā 100 000 cilvēku, kam veica dozētas fiziskās slodzes testu, tika pierādīts, ka MET ir ne tikai labs slodzes tolerances, bet arī svarīgs KSS prognostiskais rādītājs [14]. Latvijā pārsvarā nelieto MET, bet slodzes toleranci pieņemts vērtēt vatos (W), jo metaboliskā ekvivalenta pielietošana ir saistīta ar to, ka ne visas slodzes testa analīzes programmas uzreiz aprēķina MET, bet mediķiem ir grūti katram pacientam matemātiski aprēķināt MET, tas aizņem papildu laiku. SF dinamiku novērtēšana slodzes laikā palīdz prognozēt pacienta kardiovaskulāro risku. Novērtējot SF dinamiku VEM laikā, SF atjaunošanās (SFA) pēc slodzes un hronotropais indekss (HI) tiek uzskatīti par vērtīgiem prognostiskiem rādītājiem [14]. SFA uzskata par samazinātu, ja 2 minūšu laikā pēc slodzes SFA ir mazāks nekā 22 sitieni [10, 14]. SFA ir neatkarīgs prognostisks rādītājs gan koronāro artēriju slimības pacientu mirstības prognozei, gan arī pacientiem bez KSS un ar normālu kreisā kambaru funkciju [9, 16]. Aprēķinot HI, jāņem vērā pacientu vecums un fiziskā sagatavotība. SFA un hronotropā indeksa samazināšanās asociējas ar augstāku mirstību no kardiovaskulārām slimībām [8, 10, 13]. Pētījumi parāda, ka HI un SFA ir “spēcīgāki” prognostiskie rādītāji nekā “klasiskie” riska faktori: stenokardija anamnēzē, smēķēšana, cukura diabēts, hiperlipidēmija un hipertensija [10]. Ir dati, ka hronotropā mazspēja, tajā skaitā samazināts HI, labāk nekā samazināta SFA norāda uz sliktāku prognozi [10, 11].

Cilvēka funkcionālās spējas ietekmē ne vien sirds slimības, bet arī dzimums, vecums, fiziskā aktivitāte, ķermeņa masas pārmaiņas [1, 3, 7, 12]. Mazkustīgs dzīvesveids ir viens no iemesliem, kāpēc samazinās slodzes tolerance arī gados jauniem cilvēkiem. Pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem viena no galvenajām veselības problēmām ir ar pārtiku uzņemtais un ar fizisko aktivitāti iztērētās enerģijas daudzuma disbalanss un vāja fiziskā sagatavotība, kas negatīvi ietekmē visa organisma un atsevišķu orgānu sistēmu, īpaši sirds un asinsvadu sistēmas funkciju [15]. Fiziskās slodzes tolerance, īpaši SF dinamika VEM laikā, saistībā ar sirds slimību riska faktoriem ir pētīti nepietiekami.

Darba mērķis

Novērtēt fiziskās slodzes toleranci un sirds frekvences dinamiku pēc VEM datiem atkarībā no pacienta vecuma, dzimuma, ķermeņa masas indeksa (ĶMI) un ikdienas fiziskajām aktivitātēm.

Materiāls un metodes

Pētnieciskais darbs tika veikts Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā. Pētījumā tika iekļauti abu dzimumu slimnieki, kas bija stacionēti ar jau esošu hronisku koronāro sirds slimību vai tās diagnostikas nolūkos.

Pacientiem piedāvāja izpildīt anketu, kurā bija iekļauti pacienta dati: dzimums, vecums, svars, augums, cukura diabēta esamība, ikdienas fiziskās aktivitātes. ĶMI aprēķināja, izmantojot formulu – ķermeņa masa (kg) dalīta ar ķermeņa garumu (metros), kas kāpināta kvadrātā. Fiziskā aktivitāte tika sadalīta trijās pakāpēs: 1) regulāras intensīvas fiziskās aktivitātes (četras un vairāk reizes nedēļā, vismaz 30 min), 2) neregulāras fiziskās aktivitātes (mazāk nekā četras reizes nedēļā), 3) mazkustīgs dzīvesveids.

Pacienti tika iedalīti divās vecuma grupās: < 60 gadiem (vidējais vecums 48 gadi) un > 60 gadiem (vidējais vecums 67 gadi); vidējais pacientu vecums – 57,5 gadi. Pacientus dalīja divās grupās arī pēc ĶMI: < 30 kg/m² (vidēji 25,6 kg/m²), > 30 kg/m² (vidēji 32,3 kg/m²), pacientu vidējais ĶMI – 29 kg/m².

VEM datus fiksēja speciāli izstrādātā protokolā. Tika izmantoti divi veloergometri: *Marquette Hellige 9 ERG* ar programmu *CardioSoft V4.14* un *eBike L version 1.6* ar programmu *CardioSoft V6.51*. Slodzes protokols bija izvēlēts individuāli, izvērtējot katru pacientu, tā lai submaksimālais pulss (85% no maksimālā pulsa, ko aprēķina pēc formulas: $220 (\text{sitieni/min}) - \text{pacienta vecums (gados)}$) būtu sasniegts 6–12 minūšu laikā [5].

Pētījuma ietvaros tika analizēti šādi slodzes testa rādītāji:

- 1) slodzes tolerance (MET). Sakarā ar to, ka *CardioSoft V4.14* programma atšķiras no *CardioSoft V6.51*, gadījumos, kad MET netika aprēķināts automātiski, tika izmantota pārejas formula no W uz MET [18], kas neietekmēja pētījuma rezultātus:

$$\text{MET} = (90 + 3,44 \times \text{slodzes tolerance } W) / \text{svars (kg)};$$

- 2) slodzes tolerance (W);
- 3) SF dinamiku VEM laikā novērtējām pēc sitienu skaita vienas minūtes laikā pirms slodzes, maksimālas slodzes laikā un SFA 2 minūšu laikā pēc slodzes pārtraukšanas;
- 4) hronotropais indekss (HI) tika aprēķināts pēc formulas [1]:

$$\text{HI} = \frac{(\text{SF maksimālās slodzes laikā} - \text{miera stāvokļa SF})}{(\text{vecumam paredzētā maksimālā SF}^1 - \text{miera stāvokļa SF})}$$

VEM datus analizējām atkarībā no pacienta dzimuma, vecuma, KMI un fiziskās aktivitātes līmeņa.

Statistikai uzkrāšanai un apstrādei tika izmantotas *Microsoft Excel 2003* un *SPSS 20.0*. Dati aprakstīti, izmantojot mediānu, starpkvartīlu izkliedes rādītāju (IQR). Salīdzināšanai tika izmantots Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) tests un Spīrmena rangu korelācijas metode (r – Spīrmena rangu korelācijas koeficients (SKK)).

Par statistiski ticamu uzskatīta p vērtība $< 0,05$.

Rezultāti

Slodzes tolerance (W), slodzes tolerance (MET), SFA un HI pārmaiņas dažādās dzimuma, vecuma un KMI grupās parādītas 1. tabulā.

Kā redzams 1. tabulā, vīriešiem slodzes tolerance (W), kā arī metaboliskais ekvivalents (MET) ir lielāks nekā sievietēm. Jaunākiem pacientiem (< 60 gadiem) slodzes tolerance (W) un (MET) ir lielāka nekā vecākiem pacientiem (≥ 60 gadiem). Tika novērota statistiski ticama atšķirība slodzes tolerance samazināšanās metabolās vienībās, bet ne vatos pacientiem ar aptaukošanos ($\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Slimniekiem < 60 gadiem SFA ir lielāka nekā slimniekiem > 60 gadiem. HI neuzrādīja starpību salīdzināmās grupās.

Pētījumā novērtējām un konstatējām statistiski ticamu atšķirību starp slodzes toleranci (W un MET) pacientiem ar cukura diabētu ($n = 21$) un bez cukura diabēta ($n = 79$). Cukura diabēta slimniekiem ir zemāki slodzes tolerance rādītāji gan W = 100 (IQR = 50), gan MET = 4,48 (IQR = 2,4), salīdzinot ar pacientiem, kuriem nav CD – 125 (IQR = 50) un MET = 6,18 (IQR 2,8), ($p = 0,01$; $p < 0,001$).

Slodzes tolerance, SFA un HI pārmaiņas dažādās fiziskās aktivitātes grupās parādītas 2. tabulā.

Dati 2. tabulā parāda, ka pacientiem, kas veic regulāras fiziskās aktivitātes, slodzes tolerance (MET) un HI ir lielāki, salīdzinot ar pacientiem ar neregulārām fiziskām aktivitātēm, un vēl zemāki rezultāti ir pacientiem ar mazkustīgu dzīvesveidu.

Slodzes testēšanas rezultātu rādītāju (slodzes tolerance W un MET, SFA un HI) korelācija ar vecumu, KMI un SF rādītājiem parādīta 3. tabulā.

¹ Vecumam paredzētā SF vīriešiem = $220 - \text{vecums}$.

Vecumam paredzētā SF sievietēm = $206 - 0,88 \times \text{vecums}$ [14].

1. tabula. Slodzes tolerances (W un MET), sirds frekvences atjaunošanās (SFA) un hronotropā indeksa (HI) lielumi (mediāna [IQR]) un to starpības ticamība (p) dažādās pacientu grupās

Exercise capacity (W and METs), heart rate recovery and chronotropic index by gender, age and BMI groups (median [IQR] and the statistical significance – p)

Pacientu grupa	W [IQR]	MET [IQR]	SFA [IQR]	HI [IQR]
Vīrieši (n = 71)	150 [50]	6,5 [2,4]	35 [16]	0,69 [0,23]
Sievietes (n = 29)	75 [32,5]	4,7 [2,5]	35 [10,5]	0,72 [0,3]
p	< 0,001	< 0,001	0,66	0,38
< 60 gadi (n = 59)	150 [75]	6,7 [2,6]	36 [13]	0,73 [0,18]
≥ 60 gadi (n = 41)	100 [50]	5,2 [2,3]	32 [16,5]	0,65 [0,25]
p	< 0,001	< 0,001	0,04	0,12
ķMI < 30 kg/m ² (n = 57)	125 [50]	6,5 [2,8]	35 [15,5]	0,74 [0,25]
ķMI ≥ 30 kg/m ² (n = 43)	125 [50]	5,3 [2,4]	35 [13]	0,68 [0,25]
p	0,7	0,02	0,86	0,12

2. tabula. Slodzes tolerance (W un MET), sirds frekvences atjaunošanās (SFA) un hronotropā indeksa (HI) lielumi (mediāna [IQR]) un to starpības ticamība (p) dažādās fiziskās aktivitātes grupās

Physical activity and exercise capacity (W and MET), heart rate recovery, chronotropic index, (median [IQR] and the statistical significance – p)

Fiziskās aktivitātes	W [IQR]	MET [IQR]	SFA [IQR]	HI [IQR]
Mazkustīgs dzīvesveids (n = 17)	100 [90]	4,3 [3,21]	35 [17]	0,68 [0,36]
Neregulāras fiziskās aktivitātes (n = 53)	125 [50]	5,7 [2,6]	35 [12]	0,69 [0,24]
Regulāras fiziskās aktivitātes (n = 30)	150 [100]	6,95 [1,99]	35,5 [15,25]	0,76 [0,16]
p	0,05	< 0,001	0,95	0,04

3. tabula. Slodzes tolerances, sirds frekvences atjaunošanās (SFA) un hronotropā indeksa (HI) korelācija ar vecumu, ķMI, SF pirms slodzes (SFP), maksimālas slodzes (SF max) laikā un atjaunošanās laikā (SFA) un HI

Exercise capacity (W and MET), heart rate recovery, chronotropic index (CI) correlations by age, BMI, rest, maximal and recovery heart rate and CI

Rādītāji	Vecums	ķMI	SFP	SF Max	SFA	HI
W	-0,560**	-0,130	-0,002	0,529**	0,168	0,254*
MET	-0,489**	-0,346**	0,046	0,594**	0,166	0,401**
SFA	-0,298**	0,024	-0,201*	0,494**	1,000	0,580**
HI	-0,252*	-0,220*	0,087	0,822**	0,580**	1,000

* p < 0,05;

** p < 0,001.

Kā redzams 3. tabulā, palielinoties vecumam, samazinās slodzes tolerance (W un MET), SFA un HI. Tika novērota negatīva korelācija starp pacienta ķMI un slodzes toleranci (MET) un HI. Jo mazāka ir SF pirms testa, jo lielāka ir SF maksimālas slodzes laikā (SF max), jo ātrāka ir SFA. Palielinoties slodzes tolerancei (W un MET), palielinās HI.

Diskusija

Darba galvenais mērķis bija novērtēt slodzes toleranci saistībā ar dzimumu, vecumu, $\dot{V}O_{2\max}$ un ikdienas fiziskajām aktivitātēm. Vienlaikus tika apskatīti arī citi kritēriji, kas varētu ietekmēt fiziskās slodzes toleranci.

Novērtējot rezultātus, redzam, ka slodzes toleranci ietekmē vecums un dzimums. Sievietēm slodzes tolerance ir zemāka; slodzes tolerance samazinās, arī pieaugot vecumam. Slodzes tolerance ir atkarīga arī no ikdienas fiziskajām aktivitātēm un $\dot{V}O_{2\max}$, par ko ir norādes literatūrā [3, 12].

Balstoties uz pētījuma rezultātiem, var secināt, ka slodzes tolerance metabolās vienībās labāk parāda atšķirības starp dažādām pacientu grupām nekā slodzes tolerance vatos, jo, izvērtējot slodzes tolerances saistību ar $\dot{V}O_{2\max}$, statistiski ticamus rezultātus ar mērījumiem vatos nekonstatējam, toties MET tika novērota cieša negatīva korelācija ar $\dot{V}O_{2\max}$. Salīdzinot pacientus pēc ikdienas fiziskās aktivitātes, statistiski ticamus rezultātus novērojām, tikai salīdzinot slodzes toleranci metabolās vienībās. Amerikāņu kardiologi uzskata, ka MET ir noderīgs parametrs, standartizējot slodzes toleranci pie atšķirīgiem slodzes protokoliem [14]. Tātad būtu jāapdomā MET kā slodzes tolerances novērtēšanas pamatrādītāja ieviešana Latvijā.

Kā labu prognostisko rādītāju var izmantot SFA. Pētījuma rezultātos mēs konstatējām, ka visās grupās ir laba SFA (> 22 sitieniem divās minūtēs). Vairākos pētījumos ir pierādīts, ka normāla SFA ir labs prognostisks rādītājs ($p < 0,001$) [10, 14]. Savukārt samazināta SFA (2 minūšu laikā pēc slodzes SFA < 22 sitieniem divās minūtēs) norāda uz augstāku kardiovaskulārās mirstības risku. [11, 14]. Jāpiebilst, ka SFA ietekmē pacientu vecums. Vecākiem pacientiem SFA ir mazāka nekā jaunākiem, [10] uz ko norāda arī mūsu novērojumu dati. Cits prognostiskais rādītājs – HI – parāda, ka visās pētījuma pacientu grupās HI mediāna ir $< 0,8$; tas nozīmē, ka novērotajiem pacientiem pārsvarā ir zems HI, kas var liecināt par sliktu prognozi. Vairāki pētījumi parāda, ka nepietiekama hronotropija (tajā skaitā HI) ir ne tikai sliktas prognozes rādītājs kardiovaskulāriem notikumiem, bet arī mirstībai [2, 6]. Ir dati, ka asimptomātiskām sievietēm HI ir labāks prognostiskais rādītājs nekā tradicionālie riska marķieri un slodzes tolerance, un, ja tas ir mazāks par 0,80, tad mirstība palielinās par 30% ($p < 0,023$) [14]. Ir ieteikumi iekļaut SFA un HI rutīnā slodzes testa novērtēšanā [10].

Secinājumi

1. Slodzes tolerance (W un MET) un sirdsdarbības frekvences atjaunošanās samazinās līdz ar vecumu un ir zemāka sievietēm.
2. Pacienti, kuriem sirdsdarbības frekvence pirms slodzes ir zemāka un maksimālas slodzes laikā – lielāka, ir lielāka sirdsdarbības frekvences atjaunošanās laikā.
3. Pacientiem ar regulārām fiziskām aktivitātēm, salīdzinot ar mazkustīgiem pacientiem, ir lielāka slodzes tolerance, izteikta MET, un labāka hronotropā reakcija slodzes laikā, bet slodzes tolerances lielums, izteikts W, un SFA neatšķiras.
4. Aptaukošanās, kā arī cukura diabēts negatīvi ietekmēja pacienta slodzes toleranci, izteiktu MET, savukārt neietekmēja tās lielumu, izteiktu W.
5. Fiziskās slodzes tolerance, izteikta MET, ir labs parametrs fiziskās slodzes tolerances standartizācijai un salīdzināšanai dažādiem pacientiem, kā arī pie atšķirīgiem slodzes protokoliem.
6. Veicot VEM testu, slodzes tolerances novērtēšana MET, kā arī HI un SFA novērtēšana palīdz adekvāti novērtēt katra cilvēka sirds un asinsvadu sistēmas funkcionālo stāvokli. Šos rādītājus var izmantot riska novērtēšanā pacientiem un pamatot rekomendācijas ikdienas fiziskajām aktivitātēm un fizisko treniņu slodzēm.



Exercise Capacity Evaluation by Exercise Stress Testing

Abstract

Aim. The aim of the study is to assess exercise capacity and heart rate response of stress testing data, depending on the patient's age, gender, physical fitness and obesity.

Material and methods. A specific questionnaire was devised, and the data obtained from the stress test were taken into consideration. The study included 100 patients aged 19–77, (29 women and 71 men). Heart rate recovery was calculated using the formula: maximal heart rate during exercise minus 2 minutes after the cessation of stress. Chronotropic index was calculated using the following formula: (maximal HR during exercise – HR rest) / (age-predicted HR – HR rest). Age-predicted HR (for men) = 220 – age. Age-predicted HR (for women) = 206 – 0.88 (age). Data were collected and statistically processed by Microsoft Excel 2003 and SPSS 20.0. Mann-Whitney test, Spearman rank correlation method was used for the comparison. The data have been described using the median, interquartile range (IQR), the statistical significance – p ($p < 0.05$ is statistically significant), R-Spearman's rank correlation coefficient.

Results. Patients' < 60 years exercise capacity is higher 150 W [IQR = 75], than for patients > 60 – 100 [50] W, ($p < 0.001$), and MET = 6.7 [2.6] and MET = 5.2 [2.31] respectively, ($p < 0.001$). Men reached load Vats (W) 150 [IQR = 50] is higher than in women – 75W [32.5], ($p < 0.001$). MET for men is 6.5 [2.4], for women – 4.7 [2.5], ($p < 0.001$). Patients' < 60 years recovery heart rate was 36 bpm [13], > 60 – 32 [16.5] ($p = 0.04$). For the patients with regular physical activity MET is 6.95 [1.99], with little – 5.7 MET [2.6], with no activities – 4.3 MET [3.21] ($p = 0.003$). Exercise capacity for patients with BMI < 30 is higher MET = 6.5 [2.8], than with BMI > 30 MET = 5.3 [2.4], ($p = 0.02$).

Conclusion. Exercise capacity and HR recovery decreases with age. Regular physical activity increases patients' physical work capacity and improves HR adaptation for adequate physical activity. Obesity negatively affects patients' physical work capacity.

Keywords: exercise stress test, exercise capacity, heart rate recovery, Chronotropic index.

Literatūra

1. Mintāle I., Ērglis A. Fiziskās slodzes testi. Metodiskie norādījumi, 2008.
2. Adabag A. S., Grandits G. A., Prineas R. J., et al. Relation of heart rate parameters during exercise test to sudden death and all-cause mortality in asymptomatic men // Am J Cardiol, 2008; 101: 1437–1443.
3. Baur D. M., Leiba A., Christophi C. A., Kales S. N. Low fitness is associated with exercise abnormalities among asymptomatic firefighters // Occup Med (Lond), 2012; 62 (7): 566–569.
4. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Constituted by invited experts // Eur J Prevent Cardiol, 2012; 9 (4): 585–667.
5. Gibbons R. J., Balady G., Bricker J. T., et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1997 exercise testing guidelines) // Circulation, 2002; 106: 1883–1892.
6. Gulati M., Shaw L. J., Thisted R. A., et al. Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the St. James women take heart project // Circulation, 2010; 122: 130–137.
7. Maruf F. A., Ogochukwu U. N., Dim P. A., Alada A. R. Absence of sex differences in systolic blood pressure and heart rate responses to exercise in healthy young adults // Niger J Physiol Sci, 2012 Jun 7; 27 (1): 95–100.
8. Mejer A., Urzedowicz B., Rembek-Wieliczko M., et al. Heart rate recovery after exercise in subjects undergoing cardiologic rehabilitation // Pol Merkur Lekarski, 2012; 33 (198): 313–316.
9. Michaelides A. P., Liakos C. I., Vyssoulis G. P., et al. The interplay of exercise heart rate and blood pressure as a predictor of coronary artery disease and arterial hypertension // J Clin Hypertens (Greenwich), 2013; 15 (3): 162–170.
10. Myers J., Tan S. Y., Abella J., et al. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality // Eur J Cardiovasc Prev and Rehabil, 2007; 14: 215–221.

11. Palatini P. Exercise testing in asymptomatic subjects: from diagnostic test to prognostic tool // Eur Heart J, 2008; 29 (15): 1803–1806.
12. Ribisl P. M., Gaussoin S. A., Lang W., et al. Look AHEAD Research Group. Lifestyle intervention improves heart rate recovery from exercise in adults with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD study // Hindawi Publishing Corporation Journal of Obesity, Volume 2012, Article ID 309196, 12 pages doi:10.1155/2012/309196
13. Savonen K. P., Kiviniemi V., Laaksonen D. E., et al. Two-minute heart rate recovery after cycle ergometer exercise and all-cause mortality in middle-aged men // J Intern Med, 2011; 270 (6): 589–596.
14. Sharma K., Kohli P., Gulati M. An update on exercise stress testing // Curr Probl Cardiol, May 2012; 37: 177–202.
15. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health, 2004.
16. Yilmaz A., Erdem A., Kucukdurmaz Z., et al. Abnormal heart rate recovery in stable heart failure patients // Pacing Clin Electrophysiol, 2013; 36 (5): 591–595.
17. Тавровская Т. В., Дическул М. Л., Тимофеев А. В. Велоэргометрия в условиях автоматизации // http://card-cgb.narod.ru/materials/vem3_arm2.htm

Reperfūzijas terapija akūta cerebrāla infarkta gadījumā – faktori, kas ietekmē ārstēšanas metodi un rezultātu

*Ramona Valante¹, Anželika Gudreniece¹,
Olga Minibajeva², Evija Miglāne², Andrejs Millers²,
Kārlis Kupčs³, Helmutš Kidikas³*

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte, Neuroloģijas specialitāte, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Neuroloģijas un neiroķirurģijas katedra, Paula Stradiņa
Klīniskā universitātes slimnīca, Neuroloģijas klīnika, Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca,
Diagnosticiskās radioloģijas institūts, Latvija

Kopsavilkums

Latvijā ik gadu no išēmiska un hemorāģiska insulta mirst 230 / 100 000 cilvēku vecumā no 35 līdz 74 gadiem – šis rādītājs ir viens no augstākajiem Eiropā, turklāt cerebrovaskulārās slimības ir galvenais smagas nespējas cēlonis. Veselības aprūpes sistēmai cerebrovaskulāro saslimšanu ārstēšanas izmaksas 2003. gadā 25 Eiropas Savienības valstīs bija 21 miljards euro. Sakarā ar Eiropas Savienības, it īpaši Latvijas, populācijas novecošanas tendenci var prognozēt šīs problēmas aktualitātes progresiju tuvākajā nākotnē. Terapijas iespējas akūta išēmiska insulta gadījumā pēdējo gadu laikā ir būtiski pieaugušas. Neiroradioloģijas attīstība, insulta patofizioloģiskā mehānisma izpratne ir mainījusi nihilistisko pieeju insulta slimniekiem, dodot iespēju daudziem no viņiem atveseļoties. Latvijā līdz šim nav apkopoti dati par reperfūzijas terapijas izmantošanu un rezultātiem cerebrālā infarkta slimniekiem, kā arī nav savā starpā salīdzināta trombektomijas efektivitāte ar intravenozās trombolīzes efektivitāti.

Pētījuma mērķis ir noskaidrot faktorus, kas ietekmē reperfūzijas terapiju un tās rezultātus akūta cerebrāla infarkta slimniekiem.

Retrospektīvs pētījums tika veikts, izmantojot Insulta reģistra datus par pacientiem ar akūtu cerebrālu infarktu (n = 2379), kas ārstējušies Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Neuroloģijas klīnikā no 2010. gada 1. janvāra līdz 2012. gada 31. decembrim. Pētījumā iekļauti akūta cerebrālā infarkta slimnieki. Nepieciešamie dati iegūti, izmantojot Insulta reģistra datus. Pacienti iedalīti vairākās grupās pēc vecuma, dzimuma, cerebrālā infarkta subtipa, pielietotās reperfūzijas terapijas. Neuroloģiskā deficīta un pacientu nespējas smaguma pakāpes izvērtēšanai, iestājoties un izrakstoties no stacionāra, izmantota Nacionālā veselības institūta skala (NIHSS) un modificētā Rankina skala. Reperfūzijas terapijas efektivitātes novērtēšanai pacienti, kas saņēma intravenozu trombolītisku terapiju vai mehānisku trombektomiju, bija iedalīti grupās atkarībā no iestāšanās laika stacionārā, proti, darba laikā vai ārpus darba laika / brīvdienās.

Atslēgvārdi: cerebrāls infarkts, riska faktori, reperfūzijas terapija, intravenoza trombolīze, trombektomija.

Ievads

Latvijā ik gadu no išēmiska un hemorāģiska insulta mirst 230 / 100 000 cilvēku vecumā no 35 līdz 74 gadiem – šis rādītājs ir viens no augstākajiem Eiropā [1], turklāt cerebrovaskulārās slimības ir galvenais smagas nespējas cēlonis [2]. Veselības aprūpes sistēmai cerebrovaskulāro saslimšanu ārstēšanas izmaksas 2003. gadā 25 Eiropas Savienības valstīs bija 21 miljards eiro [3].

Sakarā ar Eiropas Savienības, it īpaši Latvijas, populācijas novecošanas tendenci var prognozēt šīs problēmas aktualitātes progresiju tuvākajā nākotnē.

Išēmisks insults ir nopietna saslimšana, kas rodas, kad noteiktai galvas smadzeņu daļai ir pārtraukta vai ievērojami samazināta asins apgāde. Dažu minūšu laikā smadzeņu šūnas sāk iet bojā, tādēļ ir svarīga tūlītēja neatliekama palīdzība. Jauni pētījumi liecina, ka dzīvotspējīgo šūnu jeb *penumbra* zonas ilgums dažādos gadījumos var ievērojami atšķirties. Tas ir atkarīgs no daudziem faktoriem – išēmijas izveidošanās mehānisma un spontānas rekanalizācijas pakāpes. Ir pierādījumi, ka *penumbra* zona dažos gadījumos var saglabāties pat 48 stundas, taču citos gadījumos – mazāk nekā 3 stundas [4]. Pēc iespējas ātrāka asinsrites atjaunošana var mazināt smadzeņu bojājumu, paliekošu neiroloģisko deficītu un iespējamās sarežģījumus.

Terapijas iespējas akūta išēmiska insulta gadījumā pēdējo gadu laikā ir būtiski pieaugušas. Neuro-radioloģijas attīstība, insulta patofizioloģiskā mehānisma izpratne ir mainījusi nihilistisko pieeju insulta slimniekiem, dodot iespēju daudziem no viņiem atveseļoties.

Trombolītiskā terapija akūta išēmiska insulta gadījumā ir balstīta uz “rekanalizācijas” teoriju, t. i., okludētā asinsvada lūmenā rekanalizācija uzlabo klīnisko iznākumu, samazinot *penumbra* zonas šūnu bojāeju [5]. Taču pastāv daži faktori, kas var samazināt rekanalizācijas efektivitāti. Lielo artēriju rekanalizācija var nedot efektīvu reperfūziju persistējošu distālu embolu dēļ. Rekanalizācija var notikt par vēlu, kad jau ir noformējusies *cor* zona jeb smadzeņu audu nekroze. Novēlota rekanalizācija var veicināt šūnu bojāeju, radot reperfūzijas traumu, veicinot tūskas attīstību un hemorāģijas veidošanos. Savukārt labi attīstītas kolaterāļu sistēmas gadījumā var notikt sekmīga reperfūzija bez rekanalizācijas.

Metaanalīze, kurā tika aplūkoti 53 pētījumi par rekanalizāciju akūta išēmiska insulta gadījumā, liecina, ka spontāna vai terapeitiska rekanalizācija un reperfūzija akūta cerebrāla infarkta gadījumā uzlabo slimības iznākumu un samazina mirstību [5]. Išēmisko audu izdzīvošana ir atkarīga no agrīnas enerģijas izsīkšanas un jonu disbalansa, un mazākā apmērā – no neirotoksiskiem iekaisuma procesiem un apoptozes.

Tomēr, atšķirībā no efektīvas rekanalizācijas terapijas kardioloģijā, neiroloģijā šīs iespējas ierobežo dažādie insulta attīstības mehānismi. Išēmiska insulta gadījumā rekanalizācijas veikšanu ierobežo laiks no saslimšanas sākuma, pārāk viegla neiroloģiskā simptomātika, vai gluži pretēji – pacienta neiroloģiskais deficīts jau sākotnēji ir ļoti smags vai pat nav savienojams ar dzīvību.

Latvijā līdz šim nav apkopoti dati par rekanalizācijas terapijas izmantošanu un tās rezultātu cerebrālā infarkta pacientiem, kā arī nav salīdzināta trombektomijas un trombolīzes efektivitāte.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis ir noskaidrot faktorus, kas ietekmē rekanalizācijas terapiju un tās rezultātus akūta cerebrāla infarkta slimniekiem.

Materiāls un metodes

Retrospektīvs pētījums tika veikts, izmantojot Insulta reģistra datus par pacientiem ar akūta cerebrāla infarkta diagnozi ($n = 2379$), kas ārstējušies Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Neiroloģijas klīnikā no 2010. gada 1. janvāra līdz 2012. gada 31. decembrim. Cerebrālā infarkta diagnoze tika definēta, izmantojot PVO definīciju: fokāls, vaskulāras izcelsmes neiroloģisks deficīts ar pēkšņu sākumu, kas ilgst vairāk nekā 24 stundas (vai izraisa nāvi). Pētījumā iekļauti visi akūta cerebrālā infarkta slimnieki neatkarīgi no cerebrālā infarkta ģenēzes, insulta plašuma un pacientu vecuma, kā arī neatkarīgi no pielietotās terapijas.

Demogrāfiskie, klīniskie un paraklīniskie dati iegūti, izmantojot Insulta reģistra anketu ar demogrāfiskiem parametriem, anamnēzes datiem, objektīvās izmeklēšanas atradi, neiroloģiskām skalām.

Visiem pacientiem ar klīniskām aizdomām par cerebrālu infarktu diagnozes apstiprināšanai un precizēšanai neatkarīgi no cerebrālā infarkta subtipa kā absolūtais minimums no radioloģiskās attēldiagnostikas metodēm tika pielietota datortomogrāfija (CT). Slimniekiem, kas iestājušies stacionārā terapeitiskajā laika logā, kad ir iespējams pielietot rekanalizācijas terapiju akūta cerebrāla infarkta ārstēšanai, papildus veikta datortomogrāfijas angiogrāfija (CTA) un datortomogrāfijas perfūzija (CTP) išēmijas plašuma un potenciāli glābjamo audu izvērtēšanai. Magnētiskā rezonanse (MR) un / vai MR angiogrāfija (MRA) veikta 14% pacientu. Pacientiem, kuriem neveica CTA vai MRA, izpildīta divdimensiju ultrasonoloģiska brahiocefālo un intrakraniālo artēriju izmeklēšana.

No 2379 pētījumā iekļautajiem pacientiem ar diagnozi akūts cerebrāls infarkts lielākā daļa bija sievietes – 1345 (56,5%), savukārt vīrieši – 1034 (43,5%). Pacientu vecuma diapazons bija no 19 līdz 104 gadiem, vidējais vecums – 72,17 (SD 10,87) gadi; sievietēm vidējais vecums bija 74,79 (SD 10,21) gadi, bet vīriešiem – 68,79 (SD 10,75) gadi.

No pētījumā iekļautajiem 2379 išēmiskā insulta gadījumiem biežāk sastopamais subtips bija kardioemboliskais cerebrālais infarkts (CI) – 1054 (44,3%), otrs biežākais bija aterotrombotisks CI – 699 (29,4%), tam seko neprecizēts CI – 359 (15%) gadījumi, lakunārs CI – 207 (8,7%), un visretāk bija citu slimību izraisīts CI – 60 (2,5%) gadījumi. Iedalot pētījuma pacientus pa vecuma grupām, lielāko grupu veido pacienti pēc 75 gadu vecuma ($n = 1095$), kas sastāda 46,02% no kopējā pacientu skaita. Šajā vecuma grupā biežākais CI subtips ir kardioemboliskais, ko novēro 591 (53,9%) pacientam. Vecuma grupā no 18 līdz 44 gadiem biežāk novērots neprecizētas ģenēzes cerebrāls infarkts (27,5%), otrajā vietā vienādi bieži bija kardioemboliskas un aterotrombotiskas ģenēzes CI (22,5%).

Gandrīz pusei insulta slimnieku ar aterotrombotisku cerebrālu infarktu veica CTA (49%), nedaudz retāk – neprecizētu (42,3%) un kardioembolisku (39,4%) notikumu gadījumā. CTP galvenokārt lietota kardioembolisku insultu plašuma precizēšanai (21,5%), retāk tā veikta aterotrombotiska cerebrāla infarkta gadījumā – 15% gadījumu. MRI kā papildu diagnostikas metode biežāk lietota cerebrālā infarkta verificēšanai, ja insults attīstījās sakarā ar citu saslimšanu (33,3%) un vienādi bieži pie lakunāriem (23,7%) un neprecizētas ģenēzes (23,4%) cerebrāliem infarktiem. Savukārt kardioembolisku insultu gadījumā MRI lietota mazāk nekā desmitai daļai šī subtipa pacientu, tikai 7,3%. Visiem cerebrālā infarkta subtipiem divdimensiju doplerogrāfija brahiocefāliem un intrakraniāliem asinsvadiem veikta 50–70% gadījumu, galvenokārt tiem slimniekiem, kuriem iestāšanās etapā netika veikta CTA.

Slimniekiem vecumā no 45 līdz 60 gadiem ir tendence uz aterotrombotiskas ģenēzes cerebrāliem infarktiem, vecuma posmā no 60 līdz 75 gadiem kardioemboliskas (38,53%) un aterotrombotiskas ģenēzes (32,80%) insulti ir sastopami gandrīz vienādi bieži, savukārt pēc 75 gadu vecuma sāk prevalēt kardioemboliskas ģenēzes cerebrāli infarkti. Detalizēts pacientu sadalījums pa vecuma grupām un cerebrālā infarkta subtipiem apskatāms 1. tabulā.

Intravenoza trombolītiskā terapija lietota saskaņā ar slimnīcā izmantoto trombolīzes protokolu pacientiem ar saslimšanas laiku līdz 4,5 stundām ar atbilstošu neiroloģisko deficītu, pierādītu cerebrāla infarkta diagnozi, kuriem attēldiagnostiski nekonstatēja noformētu išēmiju $> \frac{1}{3}$ no *a. cerebri media* vai $> \frac{1}{2}$ no citas vaskulārās teritorijas un kuriem nebija kontrindikāciju šai terapijai (CT, CTA un CTP). Izņēmuma gadījumā, kad saslimšanas laiks bija zināms tikai aptuveni vai nedaudz pārsniedza 4,5 stundas, un CTP neparādīja neatgriezenisku smadzeņu vielas bojājumu, arī veikta intravenoza trombolīze.

Mehāniska trombektomija tika piemērota pacientiem, kuriem akūta neiroloģiskā simptomātika pastāv mazāk nekā 8 stundas priekšējā cirkulācijas baseinā un mazāk nekā 24 stundas bazilārās artērijas oklūzijas gadījumā. Lēmumu veikt mehānisku trombektomiju pieņēma neirologs un invazīvās radioloģijas speciālists, vadoties pēc neiroloģiskās un radioloģiskās (CT, CTA un CTP) izmeklēšanas rezultātiem. Trombektomija tika veikta tikai gadījumos, ja bija okludēta *a. cerebri media* M1 segmentā, *a. carotis interna*, *a. basilaris*.

Pacienti iedalīti vairākās grupās atbilstoši vecumam, dzimumam, cerebrālā infarkta subtipam, pielietotās rekanalizācijas terapijai. Visiem pacientiem izvērtētas izmantotās attēldiagnostikas metodes diagnozes uzstādīšanai. Neuroloģiskā deficīta un pacientu nespējas smaguma pakāpes izvērtēšanai, iestājoties un izrakstoties no stacionāra, izmantotas NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) un modificētā Rankina skala (mRS). Ja pacienta stāvoklis atbilda mRS 4.–5. pakāpei, to uzskatīja par smagu nespēju, bet 0.–3. pakāpe atbilst vieglai / vidējai nespējai.

T. s. brīvdienų efekta ietekmes izvērtēšanai pacienti, kas saņēma trombolītisku terapiju vai mehānisku trombektomiju, tika dalīti grupās atkarībā no iestāšanās laika stacionārā, proti, darba laikā vai ārpus darba laika / brīvdienās, kad Neuroloģijas klīnikā ir tikai viens dežūrneirologs un invazīvās radioloģijas speciālisti ir mājas dežūrā.

Datu statistiskā apstrāde veikta, izmantojot *Microsoft Office Excel* 2007, *SPSS* 17,0. Izmantots t-tests, p vērtība. Korelācija tika pieņemta par ticamu, ja p vērtība > 0,05.

1. tabula. Pacientu sadalījums pa vecuma grupām un cerebrāla infarkta subtipiem

Distribution of patients by age and cerebral infarction subtype

Vecuma grupa, gadi	Cerebrāla infarkta subtips					Pacientu kopējais skaits attiecīgajā vecuma grupā, n (%)
	KE, n (%)	AT, n (%)	LCI, n (%)	Cits, n (%)	NCI, n (%)	
18–44	9 (22,5)	9 (22,5)	5 (12,5)	6 (15)	11 (27,5)	40 (100)
45–59	71 (28,4)	91 (36,4)	21 (8,4)	13 (5,2)	54 (21,6)	250 (100)
60–74	383 (38,5)	326 (32,8)	106 (10,7)	18 (1,8)	161 (16,2)	994 (100)
≥ 75	591 (53,9)	273 (24,9)	75 (6,9)	23 (2,1)	133 (12,2)	1095 (100)

KE – kardioembolisks; AT – aterotrombotisks (lielo artēriju aterotromboze); LCI – lakunārs cerebrāls infarkts (sīko asinsvadu saslimšana); Cits – cerebrāls infarkts sakarā ar citu saslimšanu; NCI – neprecizētas ģenēzes cerebrāls infarkts.

Rezultāti

Analizētajā trīs gadu laika posmā rekanalizācijas terapiju saņēma 243 pacienti (10,2% no kopējā CI pacientu skaita). Prevalējošā rekanalizācijas metode – intravenoza trombolītiskā terapija, to saņēma 145 (59,7% no rekanalizācijas terapiju saņēmušo pacientu skaita) pacienti, bet mehānisko trombektomiju – 98 (40,3%) pacienti. Trombolīze akūta cerebrāla infarkta slimniekiem veikta 6% gadījumu, bet mehāniska trombektomija – 4% gadījumu no kopējā cerebrālā infarkta gadījumu skaita. Vecumā līdz 45 gadiem trombolītisko terapiju saņēma 4 (2,7%) pacienti, savukārt mehānisko trombektomiju – 2 (2,0%) pacienti (sk. 2. tab.). Abas rekanalizācijas metodes biežāk tika lietotas pacientiem vecuma grupā no 60 līdz 74 gadiem (55,2% un 45,9%). Slimniekiem vecumā no 45 līdz 59 gadiem akūta insulta primārai ārstēšanai divas reizes biežāk izmantoja mehānisko trombektomiju (23,5% gadījumu) nekā intravenozo trombolīzi (8,3%). Taču vecumā pēc 75 gadiem rekanalizācijas taktika ir pretēja: biežāk izvēlas intravenozo trombolīzi – 33,8% gadījumu, bet trombektomiju veic retāk – 28,6% akūta insulta ārstēšanai.

No visiem infarkta subtipiem visbiežāk rekanalizācijas terapija veikta pacientiem ar kardioembolisku insultu. Trombolīzes un trombektomijas grupās vairāk nekā puse ir pacienti ar kardioembolisku insultu, t. i., 78 (53,8%) trombolīzes un 51 (52 %) pacients trombektomijas grupā. Aterotrombotiskas ģenēzes cerebrāla infarkta slimniekiem rekanalizācijai izmantoja intravenozo trombolīzi (49 (33,8%)) un retāk trombektomiju (29 (29,6%) pacientiem). Ņemot vērā, ka mehānisku trombektomiju iespējams izmantot tikai liela kalibra asinsvadiem, lakunāriem cerebrāliem infarktiem (sīko asinsvadu saslimšana)

primārai ārstēšanai veica tikai intravenozu trombolīzi (4,1%). Neprecizētas ģenēzes insultu un cerebrālu infarktu sakarā ar citu saslimšanu – abu subtipu gadījumos nedaudz biežāk intracerebrālo asinsvadu rekanalizācijai izvēlējās mehānisko trombektomiju (sk. 3. tab.).

Liela kalibra intrakraniālo asinsvadu rekanalizācijai, tajā skaitā *a. cerebri media* M1 segmenta rekanalizācijai, lietoja endovaskulāru trombektomiju 59 (60,2%) no 98 slimniekiem, kuriem veica trombektomiju. Otrs biežākais ar trombektomijas palīdzību rekanalizētais asinsvads 24,5% gadījumu bija *a. basilaris* (n = 24). Karotīdo artēriju ekstra- un intrakraniālās daļas lūmenā rekanalizācijai trombektomiju izmantoja mazāk kā 10% gadījumu, attiecīgi 9,2% un 6,1% (sk. 4. tab.).

Abas rekanalizācijas metodes lielākoties bija lietotas laika intervālā līdz 4,5 stundām no notikuma sākuma – intravenoza trombolīze 126 (86,9%) un mehāniska trombektomija 62 (63,3%) pacientiem. Pirmajās trīs stundās no saslimšanas brīža, kad rekanalizācijas terapija ir visefektīvākā un ir mazāks komplikāciju risks, trombolītisko terapiju pielietoja tikai 34,5%, bet trombektomiju izmantoja vēl gandrīz divreiz retāk – 18,4% pacientu. Primāru akūta cerebrālā infarkta ārstēšanu pēc 4,5 stundām no saslimšanas brīža veica 19 (7,8%) pacientiem ar intravenozas trombolīzes palīdzību un 36 (14,8%) pacientiem – veicot mehānisku trombektomiju, no kuriem trombektomiju vairāk nekā 6 stundas no saslimšanas brīža saņēma 13 pacienti (5,4%) no visiem slimniekiem, kas saņēma rekanalizācijas terapiju (sk. 5. tab.).

No visiem pētījumā iekļautajiem akūta cerebrālā infarkta slimniekiem (n = 2379) 48,5% pacientu (n = 1161) bija stacionēti darba laikā (no plkst. 8.00 līdz 15.00), bet 51,5% (n = 1218) – ārpus darba laika (pēc plkst. 15.00), kad Neiroloģijas klīnikā ir viens dežūrneirologs un invazīvās radioloģijas speciālists ir mājas dežūrā no plkst. 17.00. Aktīvu rekanalizācijas terapiju darba dienu darba laikā pacienti saņēma 32,9% gadījumu, bet ārpus darba laika – 38,3% gadījumu (sk. 6. tab.).

Rekanalizācija darba dienu nakts stundās (22.00–8.00) veikta 24 (9,9%) pacientiem, 14 (5,8%) pacienti saņēma trombolīzi un 10 (4%) pacientiem veica trombektomiju.

No visiem pacientiem, kas saņēma rekanalizācijas terapiju (n = 243), brīvdienās tā tika veikta 70 (28,8%) pacientiem, no kuriem 18,9% tā bija trombolīze un 9,9% – trombektomija.

2. tabula. Pielietotā rekanalizācijas terapija vecuma grupās

Performed reperfusion therapy in all age groups

Vecuma grupa, gadi	Trombolīze, n (%)	Trombektomija, n (%)
18–44	4 (2,7)	2 (2,0)
45–59	12 (8,3)	23 (23,5)
60–74	80 (55,2)	45 (45,9)
≥ 75	49 (33,8)	28 (28,6)
Kopā, n (%)	145 (100)	98 (100)

3. tabula. Pielietotā rekanalizācijas terapija un cerebrālā infarkta subtipi

Performed reperfusion therapy in cerebral infarction subtypes

Cerebrālā infarkta subtips	Trombolīze, n (%)	Trombektomija, n (%)
KE	78 (53,8)	51 (52)
AT	49 (33,8)	29 (29,6)
LCI	6 (4,1)	0
Cits	1 (0,7)	3 (3,1)
NCI	11 (7,6)	15 (15,3)
Kopā, n (%)	145 (100)	98 (100)

KE – kardioembolisks; AT – aterotrombotisks cerebrāls infarkts (lielo artēriju ateroskleroze); LCI – lakunārs cerebrāls infarkts (sīko asinsvadu saslimšana); Cits – cerebrāls infarkts sakarā ar citu saslimšanu; NCI – neprecizētas ģenēzes cerebrāls infarkts.

4. tabula. Ar mehāniskās trombektomijas palīdzību rekanalizētie asinsvadi

Blood vessels recanalized with mechanical thrombectomy

Bojātais asinsvads	Trombektomija, n (%)
ACC	9 (9,2)
ACI	6 (6,1)
ACM M1	59 (60,2)
AB	24 (24,5)
Kopā, n (%)	98 (100)

ACC – *a. carotis communis*; ACI – *a. carotis interna*;
ACM M1 – *a. cerebri media* M1 segments; AB – *a. basilaris*.

5. tabula. Laiks no simptomu sākuma līdz rekanalizācijai

Time from onset of symptoms till recanalization therapy

Laiks, stundas	Trombolīze, n (%)	Trombektomija, n (%)
0–3	50 (34,5)	18 (18,4)
3–4,5	76 (52,4)	44 (44,9)
4,5–6	15 (10,3)	23 (23,5)
> 6	4 (2,8)	13 (13,3)
Kopā, n (%)	145 (100)	98 (100)

6. tabula. Veikto rekanalizācijas terapiju daudzums atkarībā no diennakts laika

Amount of recanalisation therapy depending on the time of day

Rekanalizācijas terapija	Laiks, plkst.	Pacientu skaits, n (%)
Trombolīze	8.00–15.00	43 (29,5)
	15.00–22.00	42 (28,7)
	22.00–8.00	14 (9,8)
	Brīvdienas	46 (32)
Trombektomija	8.00–15.00	37 (37,8)
	15.00–22.00	27 (27,6)
	22.00–8.00	10 (10,2)
	Brīvdienas	24 (24,5)

Aplūkojot (sk. 7. tab.) rekanalizācijas efektivitātes novērtējumu pēc NIHSS skalas, redzams, ka trombolīzes grupā vairumam pacientu (64,2%) neiroloģiskais defekts novērtēts ar 8–15 ballēm, kas atbilst vidēji smagam neiroloģiskam deficītam. Trombektomijas grupā vērojama cita tendence – vairāk nekā pusei (51%) pacientu konstatēts insults ar smagu neiroloģisko simptomātiku – > 15 balles pēc NIHSS. Tātad trombektomijas grupā bija pārliecinoši vairāk pacientu ar smagu neiroloģisko sindromu. Gan trombolīzes, gan trombektomijas gadījumā pēc procedūras vērojams pozitīvs efekts – pacientiem mazinājās neiroloģiskais deficīts. Gan intravenozās trombolīzes, gan trombektomijas gadījumā vairāk nekā pusei cerebrāla infarkta slimnieku (59,3% un 58,2%) NIHSS pēc procedūras bija mazāks par 8 ballēm. Atšķirību starp trombolīzes un trombektomijas grupām, izrakstoties no slimnīcas, vairs nav. Tātad var secināt, ka smagu insultu gadījumā, kas attīstās lielu asinsvadu oklūzijas dēļ, trombektomija ir efektīva ārstēšanas metode. Iegūtie dati trombolīzes un trombektomijas grupās pirms terapijas statistiski ticami atšķirās, $p < 0,05$, bet pēc terapijas abās grupās nebija vairs vērojama statistiski ticama atšķirība starp iegūtajiem rezultātiem, $p > 0,05$. Aktīvai rekanalizācijas terapijai pastāv korelācija starp pozitīvu pacienta novērtējumu pēc NIHSS ($t = 121$).

Rekanalizācijas efektivitāti izvērtējot pēc modificētās Rankina skalas (mRS), ir redzams, ka, iestājoties stacionārā, pacientiem ar akūtu cerebrālu infarktu ir smaga nespēja, taču pēc veiktās rekanalizācijas procedūras pusei gan trombolīzes, gan trombektomijas pacientu ir viegla nespēja vai neiroloģisko simptomu nav vispār (sk. 8. tab.).

Cerebrāla infarkta pacientu tālākais slimības iznākums, nespējas smaguma pakāpe un dzīves kvalitāte ir atkarīga ne tikai no terapijas izvēles, bet arī no pacienta vecuma, cerebrālā infarkta subtipa un skartā apasiņošanas baseina (sk. 9.-11. tab.). Starp pacienta vecumu un saslimšanas iznākumu pastāv statistiski ticama korelācija ($t = 0,0136$), kā arī starp cerebrāla infarkta subtipu, iesaistīto arteriālo baseinu un saslimšanas iznākumu pastāv statistiski ticama korelācija ($t = 0,0298$). Kardioemboliska insulta gadījumā, iestājoties slimnīcā, 79,6% pacientu ir smagāka nespēja – mRS 4–5 pakāpe, kā arī vislielākā mirstība – 10% gadījumu. Aterotrombotiskas ģenēzes insulta gadījumā mirstība ir tikai 3,3% gadījumu. Smaga nespēja kardioemboliska un aterotrombotiska cerebrāla infarkta gadījumā pēc saņemtās terapijas ir sastopama vienādi bieži – 41% un 39,5% gadījumu. Smagākā nespēja novērota gadījumos, kad infarkts ir noticis *a. cerebri media* apasiņošanas baseinā (75%).

7. tabula. Rekanalizācijas terapijas rezultātu novērtējums pēc NIHSS trombolīzes un trombektomijas grupās
Evaluation of recanalisation therapy results by NIHSS in thrombolysis and thrombectomy group

Rekanalizācijas terapija	NIHSS iestājoties			NIHSS izrakstoties				Kopā, n (%)
	< 8	8–15	> 15	< 8	8–15	> 15	Ex. let.	
Trombolīze	17 (11,7)	93 (64,2)	135 (24,1)	86 (59,3)	30 (20,7)	17 (11,7)	12 (8,3)	145 (100)
Trombektomija	16 (16,3)	32 (32,7)	50 (51)	57 (58,2)	20 (20,4)	10 (10,2)	11 (11,2)	98 (100)
p	0,0054	0,0001	0,0001	0,99	0,99	0,99	0,99	—

8. tabula. Rekanalizācijas terapijas rezultātu novērtējums pēc modificētās Rankina skalas (mRS)
Evaluation of recanalisation therapy results by modified Rankin scale (mRS)

Rekanalizācijas terapija	mRS iestājoties		mRS izrakstoties			Kopā, n (%)
	0–3	4–5	0–3	4–5	6	
Trombolīze, n (%)	8 (5,5)	137 (94,5)	72 (49,7)	61 (42)	12 (8,3)	145 (100)
Trombektomija, n (%)	0	98 (100%)	48 (49)	39 (39,8)	11 (11,2)	98 (100)

9. tabula. Vecuma ietekme uz tālāku iznākumu pacientiem ar cerebrālo infarktu, novērtējums pēc modificētās Rankina skalas (mRS)

The effect of age on the outcome of ischemic stroke, evaluating by modified Rankin scale (mRS)

Vecuma grupa, gadi	Vecums un iznākums					Kopā, n (%)
	mRS iestājoties		mRS izrakstoties			
	0–3	4–5	0–3	4–5	Ex. let.	
18–44	17 (42,5)	23 (57,5)	30 (75)	9 (22,5)	1 (2,5)	40 (100)
45–59	112 (44,8)	138 (55,2)	200 (80)	46 (18,4)	4 (1,6)	206 (100)
60–74	329 (33,1)	665 (66,9)	625 (62,9)	336 (33,8)	33 (3,3)	994 (100)
≥ 75	261 (23,8)	834 (76,2)	523 (47,8)	483 (44,1)	89 (8,1)	1095 (100)

Ex. let. – letāls iznākums.

10. tabula. Pacientu nespējas novērtējums pēc modificētās Rankina skalas (mRS) atkarībā no cerebrālā infarkta subtipa

Assessment of disability by modified Rankin scale (mRS) in ischemic stroke patients depending on cerebral infarction subtypes

CI subtips	mRS iestājoties		mRS izrakstoties			Kopā, n (%)
	0-3	4-5	0-3	4-5	Ex. let.	
KE, n (%)	215 (20,4)	839 (79,6)	517 (49)	431 (41)	106 (10)	1054 (100)
AT, n (%)	213 (30,5)	486 (69,5)	400 (57,2)	276 (39,5)	23 (3,3)	699 (100)
LCI, n (%)	113 (54,9)	93 (45,2)	173 (84)	31 (15)	2 (1)	206 (100)
Cits, n (%)	22 (36,7)	38 (63,3)	40 (66,7)	18 (30)	2 (3,3)	60 (100)
NCI, n (%)	157 (43,7)	202 (46,3)	230 (64)	120 (33,4)	9 (2,5)	359 (100)

CI – cerebrāls infarkts; KE – kardioembolisks cerebrāls infarkts; AT – aterotrombotisks cerebrāls infarkts (lielo artēriju aterotromboze); LCI – lakunārs cerebrāls infarkts (sīko asinsvadu saslimšana); Cits – cerebrāls infarkts sakarā ar citu saslimšanu; NCI – neprecizētas ģenēzes cerebrāls infarkts, Ex. let. – letāls iznākums.

11. tabula. Iznākuma novērtējums pēc modificētās Rankina skalas (mRS) atkarībā no skartā asinsvada baseina

Outcome assessment by modified Rankin scale (mRS) depending on the affected vessel

Baseins*	mRS iestājoties		mRS izrakstoties			Kopā, n (%)
	0-3	4-5	0-3	4-5	Ex. let.	
ACM, n (%)	295 (25)	884 (75)	650 (55,1)	466 (39,5)	63 (5,3)	1179 (100)
ACA, n (%)	8 (42)	11 (58)	11 (57,9)	7 (36,8)	1 (5,3)	19 (100)
ACP, n (%)	57 (47,9)	62 (52,1)	89 (74,8)	24 (20,2)	6 (5)	119 (100)
Smadzenītes, n (%)	33 (31,7)	71 (68,3)	72 (69,2)	25 (24)	7 (6,7)	104 (100)
Smadzeņu stumbrs, n (%)	46 (34,3)	88 (65,7)	97 (72,4)	36 (26,9)	1 (0,8)	134 (100)

* Vairāku baseinu kombinācijas netika skatītas!

Pacienti, kas saņēma reperfūzijas terapiju, ir iekļauti.

ACM – a. cerebri media; ACA – a. cerebri anterior;

ACP – a. cerebri posterior, Ex. let. – letāls iznākums.

Diskusija

Laika periodā no 2010. gada 1. janvāra līdz 2012. gada 31. decembrim tika apskatīti un analizēti dati no Insulta reģistra par Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Neiroloģijas klīnikā ārstētiem pacientiem ar diagnozi akūts cerebrāls infarkts. Kopumā tika apkopoti un analizēti dati par 2379 slimniekiem. Pacienti tika iedalīti vecuma grupās, lielākā pacientu grupa bija vecumā virs 75 gadiem (46,02% no kopējā pētījumā iekļauto pacientu skaita), vismazākā pacientu grupa bija vecumā no 18 līdz 44 gadiem – 1,7% no visiem gadījumiem.

Biežāk sastopamais cerebrāla infarkta subtips mūsu pētījumā bija kardioembolisks (44,3%), kam biežuma ziņā seko aterotrombotiskas ģenēzes cerebrāls infarkts (29,4%). Dažādos pētījumos šo subtipu prevalence atšķiras. Lielākajā daļā pētījumu starp biežākajiem subtipiem prevalē kardioembolisks cerebrālais infarkts [6, 7]. Taču parādās arī pētījumi, kuros pārsvaru biežuma ziņā gūst aterotrombotisks cerebrāls infarkts [8]. Cerebrālā infarkta pacientiem izmeklējumu minimums, lai noteiktu diagnozi, ir natīva CT. Tā tika veikta visiem cerebrālā infarkta pacientiem neatkarīgi no subtipa. CTA nepieciešama, lai lemtu par mehāniskās trombektomijas lietderību, bet CTP, lai precizētu potenciāli dzīvotspējīgo smadzeņu audu apjomu un var būt noderīga pacientiem ar nezināmu saslimšanas laiku, kuriem natīvā CT vēl išēmijas zonu neredz. Citi diagnostikas izmeklējumi bija veikti, lai precizētu cerebrālā infarkta subtipu.

Insulta ārstēšanas efektivitāte ir atkarīga no laika, kad veikta terapija, rekanalizācijas terapijas laika logs ir daudz īsāks nekā, piemēram, miokarda infarktam. Nesen veiktie pētījumi pierāda, ka miokarda infarkta slimnieku stacionēšana nedēļas nogalēs ir saistīta ar augstāku mirstību, jo ir apgrūtināta piekļuve invazīvajām procedūrām brīvdienās [9]. Šo fenomenu dēvē par "brīvdienas efektu".

Šobrīd šis jautājums ir aktuāls arī insulta gadījumā, un pasaulē tiek veikta virkne pētījumu, salīdzinot "brīvdienas efekta" atstāto iespaidu uz ārstēšanu un tās iznākumu.

Nesenā pētījumā ASV, kas aplūkoja datus no 8 štatiem (Masačūsetsa, Mičigana, Ohaio, Florida, Arizona, Kalifornija, Pensilvānija, Džordžija) no 2003. gada aprīļa līdz 2007. gada aprīlim, tika pierādīts, ka pacientiem, kas stacionēti ārpus darba laika, ir ievērojami augstāka mirstība [10]. Kanādā [11], Japānā [12] un Zviedrijā [13] pacienta stacionēšana brīvdienās ir saistīta ar augstāku mirstību. Lielbritānijā pacientiem ar išēmisku insultu, kas stacionēti brīvdienās, pastāv ļoti maza iespēja, ka viņiem tiks veikta dator-tomogrāfija pirmajās 24 stundās [14]. Savukārt Vācijā ir vērojams pretējs efekts – pacientiem, kas stacionēti brīvdienās, pastāv lielāka iespēja, ka viņiem tiks veikta trombolīze [15]. Arī citā pētījumā, kas veikts ASV no 2002. gada līdz 2007. gadam, iegūtie dati parāda, ka brīvdienās stacionētiem pacientiem bija nedaudz lielāka varbūtība saņemt trombolītisku terapiju un garāks hospitalizācijas laiks nekā darba laikā stacionētiem pacientiem, taču hospitalizācijas laiks neietekmēja mirstību un izrakstīšanās veidu [16].

Šajā pētījumā netika konstatēta "brīvdienas efekta" ietekme. Intravenozās trombolīzes izmantošanas biežums neatšķīrās pacientiem, kas stacionēti ārpus darba laika un darba laikā.

No 2379 cerebrālā infarkta slimniekiem 1218 (51,5%) tika stacionēti ārpus darba laika, bet 1161 pacients (48,5%) stacionārā bija nogādāts darba dienu darba laikā līdz pulksten 15.00. No visiem pacientiem, kas saņēma rekanalizācijas terapiju, darba dienu darba laikā stacionētiem akūta insulta slimniekiem rekanalizācija veikta 32,9% gadījumu, bet ārpus darba laika – 38,3% gadījumu. Netika konstatēta būtiska atšķirība rekanalizācijas terapijas pielietošanā pacientiem darba laikā un brīvdienās. Iegūtie dati norāda uz to, ka nepieciešamie izmeklējumi, neirologs un invazīvās radioloģijas speciālists pacientiem ir vienlīdz pieejami, neatkarīgi no nedēļas dienas un diennakts stundām. Laiks, kurā pacients stacionēts, būtiski neietekmēja terapijas izvēli.

Slimnieki tika iedalīti grupās atkarībā no pielietotās rekanalizācijas terapijas. Analizētajā trīs gadu laika posmā trombolītiska terapija pielietota 145 (6%) pacientiem, bet trombektomija veikta 98 (4%) pacientiem. Kopā tas sastāda 10% pacientu, kam veikta aktīva rekanalizācijas terapija akūta cerebrālā insulta ārstēšanai. Pēc pasaules datiem pat attīstītās pasaules valstīs rekanalizācijas terapiju saņem tikai 10% išēmiskā insulta pacientu [17]. Tas saistāms ar faktu, ka tikai neliels pacientu skaits tiek nogādāts stacionārā savlaicīgi – aktīvas terapijas laika logā.

ECASS III randomizēts pētījums parādīja, ka intravenozās trombolīzes pielietošana 3–4,5 stundu laikā pēc simptomu sākuma ir saistāms ar mazāku klīnisko efektu [18]. Pamatojoties uz *NINDS rtPA Stroke* pētījumu, kurā salīdzināta intravenozās trombolīzes efektivitāte ar placebo, pacienti saņēma trombolītisku terapiju 3 stundu laikā pēc simptomu parādīšanās, 24 stundu laikā tika novērota neiroloģiskā stāvokļa uzlabošanās – neiroloģiskais deficīts izzuda vai arī neiroloģiskā stāvokļa NIHSS novērtējums uzlabojās vismaz par 4 punktiem [19, 20].

Trombolītiska terapija pielietota visu cerebrālu infarktu subtipu gadījumā, pretstatā trombektomijai, kuru veic cerebrālu infarktu gadījumā, kas attīstījies sakarā ar lielo asinsvadu patoloģiju. Kardioemboliskas ģenēzes akūti išēmiski insulti biežāk nekā citi cerebrālā infarkta subtipi

ārstēti ar aktīvām rekanalizācijas metodēm: 53,8% gadījumu no visām intravenozām trombolīzēm un 52% gadījumu no visām pielietotām mehāniskām trombektomijām. Kardioembolisks insults biežāk saistās tieši ar lielo asinsvadu oklūziju ar smagu neiroloģisko simptomātiku. Lielo asinsvadu oklūzijas gadījumā trombolītiska terapija var būt mazefektīva, neizšķīdinot trombu pilnībā, tādēļ šajā gadījumā par efektīvāko tiek uzskatīta tieši trombektomija [21]. Rekanalizācija pēc intravenozas trombolīzes *a. cerebri media* M1 segmenta oklūzijas gadījumā novērota tikai 32% gadījumu, bet rekanalizāciju ar intravenozo trombolīzi panākt nav iespējams, ja tromba garums ir lielāks par 8 mm [22]. Savukārt abu metožu apvienošanai – trombektomijas veikšanai pēc intravenozās trombolīzes – nav pierādīta efektivitāte. Neiroloģiskā stāvokļa uzlabošanās nav lielāka, kā izmantojot šīs metodes atsevišķi, gluži pretēji, apvienojot abas rekanalizācijas metodes, pacientiem ir lielāks komplikāciju risks [23, 24].

NIHSS un mRS dati pēc apkopotiem rezultātiem liecina, ka savlaicīga aktīva rekanalizācijas terapija dod pozitīvus rezultātus, samazinot pacientu invalidizāciju pēc insulta. Iestājoties slimnīcā, smagāks neiroloģiskais deficīts bija vērojams pacientiem, kuriem tika veikta trombektomija. Gan trombolīzes, gan trombektomijas gadījumā pēc procedūras var vērot pozitīva efekta tendenci – pacientiem mazinājās neiroloģiskais deficīts. Gan intravenozās trombolīzes gan trombektomijas gadījumā vairāk nekā pusei cerebrāla infarkta pacientu (59,3% un 58,2%) NIHSS pēc procedūras bija mazāks par 8 ballēm. Abas ārstēšanas metodes dod pozitīvus rezultātus, pareizi izvēloties attiecīgas terapijas metodes pielietojumu pēc indikācijām. Mūsu pētījuma dati liecina, ka trombektomija ir efektīvāka terapijas metode smaga neiroloģiska deficīta gadījumā, kas radies lielo asinsvadu oklūzijas dēļ.

Tomēr nesenā pētījumā (IMS3), kurā salīdzinātas abas šīs metodes, netika konstatēts vienas vai otras metodes pārkāpums pār otru, kas apstiprina, ka pacienti vienai vai otrai rekanalizācijas terapijas metodei jāatlasa rūpīgi, izvērtējot indikācijas, okludētā asinsvada kalibru un neiroloģisko defektu [25].

Aktīva rekanalizācijas terapija korelē ar pacienta pozitīvu novērtējumu pēc NIHSS ($t = 0,121$), kā arī, izvērtējot rekanalizācijas efektivitāti pēc modificētās Rankina skalas, var redzēt, ka akūta cerebrālā infarkta pacientiem iestājoties ir smaga nespēja, taču pēc rekanalizācijas procedūras uz izrakstīšanās brīdi pacientiem ir viegla nespēja vai simptomu nav vispār (trombolīzes gadījumā 49,7% un trombektomijas gadījumā – 49% pacientu).

Secinājumi

Cerebrāla infarkta slimnieku tālākais slimības iznākums, nespējas smagums un dzīves kvalitāte ir atkarīga ne tikai no terapijas izvēles, bet arī no pacienta vecuma – pēc 75 gadu vecuma prognoze pasliktinās. Starp pacienta vecumu un saslimšanas iznākumu pastāv statistiski ticama korelācija ($t = 0,0136$). Cerebrāla infarkta subtips arī ietekmē prognozi, kardioemboliskas ģenēzes infarktam jau sākotnēji ir smagāka gaita, tādējādi pasliktinot prognozes. Pacienta prognozes pasliktina arī skartais apasiņošanas baseins, oklūzija ACM M1 segmentā, kas aptver plašu išēmijas zonu. Starp cerebrāla infarkta subtipu, iesaistītā apasiņošanas baseinu un saslimšanas iznākumu pastāv statistiski ticama korelācija ($t = 0,0298$).

Biežāk sastopamais cerebrāla infarkta subtips ir kardioembolisks, kas arī izraisa smagāku neiroloģisko simptomātiku. Ņemot vērā, ka pie kardioemboliskiem CI biežāk tiek okludēti liela kalibra asinsvadi, biežākā izvēles metode ir mehāniska trombektomija, jo ACM M1 segmenta un lielāka kalibra asinsvadu oklūzijas gadījumā trombolītiska terapija ir mazefektīva.

Mehāniska trombektomija var būt izvēles rekanalizācijas terapijas metode pacientiem ar liela kalibra artērijas oklūziju: ACM M1 un *a. basilaris* oklūzijas gadījumā, pacientiem ar smagu neiroloģisko defektu.

Reperfūzijas terapija pacientiem ir vienādi pieejama kā darba laikā, tā arī brīvdienās. Savlaicīga aktīva reperfūzijas terapija dod pozitīvus rezultātus, samazinot pacientu invalidizāciju. Pēc reperfūzijas terapijas pusei pacientu ir nenozīmīga vai neliela nespēja, vērtējot pēc mRS skalas.



Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Cerebral Infarction – Factors that Influence Treatment Methods and Results

Abstract

In Latvia, annually from ischemic and haemorrhagic stroke die 230/100 000 people aged 35 to 74 years; this figure is one of the largest in Europe. Cerebrovascular disease is the leading cause of severe disability in the World. Health care costs due to cerebrovascular diseases in 2003 in all 25 European Union countries alone amounted to 21 billion euros. Due to population aging tendency in Europe, and particularly in Latvia, the problem progression can be expected in the near future. Treatment options of acute ischemic stroke in recent years have increased substantially. The development of neuroradiology gives greater understanding of the underlying pathophysiology of stroke and it has changed the nihilistic approach to stroke patients, giving many stroke patients a second chance. In Latvia, to date there is no data on the use of reperfusion therapy and outcome in patients with cerebral infarction, and no comparison between effectiveness of thrombolytic therapy and mechanical thrombectomy has been established so far.

The aim of the study was to define the factors affecting acute cerebral infarction, performed reperfusion therapy and its results.

A retrospective study was conducted using stroke registry data on patients with acute ischemic stroke diagnosis (n = 2,379) who were treated in Pauls Stradiņš Clinical University Hospital in Neurology clinic during the period of January 1st, 2010 to December 31st, 2012. The necessary data was obtained from stroke registry profile. Patients were divided into several groups according to age, sex, subtype of cerebral infarction, reperfusion therapy applied. Neurological deficit and the severity of patient disability was evaluated using NIHSS and modified Rankin scale, patients were evaluated after admission to hospital and before discharge. For the evaluation of reperfusion therapy effectiveness, patients who received thrombolytic therapy or endovascular thrombectomy were divided into groups depending on the accession to the hospital, that is, admission during working hours or off hours / weekends.

Keywords: ischemic stroke, risk factor, reperfusion therapy, intravenous thrombolysis, thrombectomy.

Literatūra

1. Sarti C., Rastenyte D., Cepaitis Z., Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994 // *Stroke*, 2000; 31 (7): 1588–1601.
2. Flynn R. W. V., MacWalter R. S. M., Doney A. S. F. The cost of cerebral ischemia // *Neuropharmacology*, 2008; 55 (3): 250–256.
3. Leal J., Luengo-Fernandez R., Gray A., et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union // *European Heart Journal*, 2006; 27 (13): 1610–1619.
4. Yoo A. J., Barak E. R., Copen W. A., et al. Combining acute diffusion-weighted imaging and mean transit time lesion volumes with National Institutes of Health Stroke Scale Score improves the prediction of acute stroke outcome // *Stroke*, 2010; 41: 1728–1735.
5. Rha J. H., Saver J. L. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis // *Stroke*, 2007; 38: 967–973.
6. De Jong G. van Raak L., Kessels F., Lodder J. Stroke subtype and mortality: a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct // *Journal of Clinical Epidemiology*, 2003; 56 (3): 262–268.
7. Stead L. G., Gilmore R. M., Bellolio M. F., et al. Clinical study: cardioembolic but not other stroke subtypes predict mortality independent of stroke severity at presentation // *Stroke Research and Treatment*, 01/2011; 2011: 281496. DOI:10.4061/2011/281496
8. Sumer M., Erturk O. Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence // *Neurological Sciences*, 2002; 22 (6): 449–454.

9. Kostis W. J., Demissie K., Marcella S. W., et al. Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS 10) study group. Weekend versus weekday admission and mortality from myocardial infarction // *N Engl J Med*, 2007; 15: 1099–1109.
10. Reeves M. J., Smith E., Fonarow G., et al. Off-hour admission and in-hospital stroke case fatality in the get with the guidelines-stroke program // *Stroke*, 2009; 40: 569–576.
11. Saposnik G., Baibergenova A., Bayer N., Hachinski V. Weekends: a dangerous time for having a stroke? // *Stroke*, 2007; 38: 1211–1215.
12. Hasegawa Y., Yoneda Y., Okuda S., et al. The effect of weekends and holidays on stroke outcome in acute stroke units // *Cerebrovascular Dis*, 2005; 20: 325–331.
13. Janszky I., Ahnve S., Ljung R. Weekend versus weekday admission and stroke outcome in Sweden from 1968 to 2005 // *Stroke*, 2007; 38: e94.
14. Rudd A. G., Hoffman A., Down C., et al. Access to stroke care in England, Wales and Northern Ireland: the effect of age, gender and weekend admission // *Age Ageing*, 2007; 36: 247–255.
15. Jauss M. O. W., Allendoerfer J., Misselwitz B., Hamer H. Bias in request for medical care and impact on outcome during office and non-office hours in stroke patients // *Eur J Neurol*, 2009; 16: 1165–1167.
16. Hoh B. L., Yueh-Yun Chi, Michael F. Waters M. F., et al. Effect of weekend compared with weekday stroke admission on thrombolytic use, in-hospital mortality, discharge disposition, hospital charges, and length of stay in the nationwide inpatient sample database, 2002 to 2007 // *Stroke*, 2010; 41: 2323–2328.
17. Meyers P. M., Schumacher H. C., Connolly E. S., et al. Current status of endovascular stroke treatment // *Circulation*, 2011; 123: 2591–2601.
18. Khatri P., Abruzzo T., Yeatts S. D., et al. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent // *Neurology*, 2009; 73: 1066–1072.
19. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke // *N Engl J Med*, 1995; 333: 1581–1587.
20. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke // *N Engl J Med*, 2008; 359: 1317–1329.
21. Smith W. S., Lev M. H., English J. D., et al. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA // *Stroke*, 2009; 40: 3834–3840.
22. Riedel C. H., Zimmermann P., Jensen-Kondering U., et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length // *Stroke*, 2011 Jun; 42 (6): 1775–1777.
23. Broderick J. P., et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke // *N Engl J Med*, 2013; 368: 893–903.
24. Mazighi M., Serfaty J. M., Labreuche J., et al. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patient with stroke and confirmed arterial occlusion: a prospective cohort study // *Lancet Neurol*, 2009; 8: 802–809.
25. Ciccone A., Valvassori L., Nichelatti M., et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke // *N Engl J Med*, 2013; 368: 904–913.

Subjektīvu un objektīvu diagnostisko parametru korelācija sirds mazspējas slimniekiem 12 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas terapijas

Maija Vikmane^{1,2}, Oskars Kalējs^{1,2}, Olga Semjonova³,
Aivars Lejnieks^{1,4}, Ginta Kamzola², Mīlāna Zabunova^{1,5}

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija

² Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Kardioloģijas centrs

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

⁴ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

⁵ Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte

Kopsavilkums

Sirds resinhronizācijas terapija (starptautiskajā medicīniskajā literatūrā tiek lietota abreviatūra *CRT*, no angļu valodas *Cardiac Resynchronization Therapy*) un sirds resinhronizācijas terapija ar defibrilatoru (*CRT-D*) uzlabo dzīves kvalitāti, izdzīvojamību, mazina sirds mazspējas (SM) progresēšanu, kā arī atkārtotas hospitalizācijas biežumu pacientiem ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju (KKIF) un progresējošu SM.

Pacientu atlase *CRT/CRT-D* ierīces implantācijai balstīta uz trijiem kritērijiem: SM klasi pēc *NYHA* (*New York Heart Association*) klasifikācijas, QRS kompleksa platumu ($QRS \geq 120$ ms pēc elektrokardiogrāfiskajiem mērījumiem) un ehokardiogrāfiskajiem (EhoKG) parametriem – sirds kreisā kambara izsviedes frakcijas ($KKIF < 35\%$) un kreisā kambara beigu diastoliskā izmēra (*end diastolic diameter* – *EDD* > 55 mm) mērījumiem. Tomēr ap 25–30% pacientu sirds resinhronizācijas iekārtas nedod gaidīto efektu SM mazināšanā un progresijas aizkavēšanā, t. i., nemazinās *EDD* un nepalielinās *KKIF*, kā arī neuzlabojas pacienta subjektīvais stāvoklis.

Darba mērķis. Noteikt korelāciju starp pacientu pašsajūtu un ehokardiogrāfijas datiem 12 mēnešus pēc *CRT/CRT-D* ierīces implantācijas. Analizēt un salīdzināt pacientu pašsajūtu un EhoKG datus pirms *CRT/CRT-D* implantācijas un 12 mēnešus pēc tās.

Materiāls un metodes. Pētījumā iesaistīti 22 pacienti, kuriem Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā veikta *CRT/CRT-D* iekārtas implantācija, pamatojoties uz 2008. gada Eiropas Kardiologu biedrības Akūtas un hroniskas sirds mazspējas diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijām un 2010. gadā veiktajiem vadlīniju grozījumiem. Veikta pacientu subjektīvās pašsajūtas anketēšana un analizēti EhoKG dati. Izvērtēts hospitalizācijas biežums, lietoto medikamentu skaits un vizīšu biežums pie ārsta. Dati apkopoti un analizēti pirms *CRT/CRT-D* implantācijas un 12 mēnešus pēc tās.

Rezultāti. Pacientu pašsajūtas vidējais vērtējums: pirms *CRT/CRT-D* $31,3 \pm 8,7$ un $45,6 \pm 13,8$ pēc *CRT/CRT-D*. Vidējās pašsajūtas izmaiņas pirms un pēc *CRT/CRT-D*: $14,4 \pm 13,8$ ($t = -4,89$, $p < 0,001$). Veicot korelāciju aprēķinus, pacientiem 12 mēnešus pēc *CRT/CRT-D* ir statistiski nozīmīga pozitīva korelācija starp pašsajūtu un *KKIF* ($r(20) = 0,55$, $p < 0,01$), statistiski nozīmīga negatīva korelācija starp pašsajūtu un kreisā kambara diametru diastoles beigās (*EDD*) ($r(20) = -0,43$, $p < 0,05$), statistiski nozīmīga negatīva korelācija starp pašsajūtu un labā kambara sistolisko spiedienu ($r(17) = -0,76$, $p < 0,001$).

Gada laikā pēc CRT/CRT-D 20 pacienti netika hospitalizēti, viens pacients hospitalizēts vienu reizi, vēl viens – divas reizes. Lietoto medikamentu skaits neizmainījās 14 pacientiem, diviem pacientiem samazinājās un sešiem palielinājās. Vizīšu biežums pie ārsta kļuva retāks 10 pacientiem, deviņiem tas bija tikpat biežs un trijiem pacientiem – biežāks.

Secinājumi. Divpadsmit mēnešus pēc CRT/CRT-D ierīces implantācijas pacientiem novēro statistiski ticamu, būtisku subjektīvu pašsajūtas uzlabošanos. EhoKG datus novēro statistiski ticamu korelāciju starp KKIF palielināšanos, EDD samazināšanos, labā kambara sistoliskā spiediena samazināšanos un pašsajūtas uzlabošanos. Gada laikā pēc CRT/CRT-D pacienti tiek retāk hospitalizēti un retāk vēršas pie ārsta pēc palīdzības.

Atslēgvārdi: sirds resinhronizācijas terapija, sirds mazspēja.

Ievads

Simptomātiska sirds mazspēja (SM) Eiropas populācijā ir no 0,4% līdz 2% visu pieaugušo cilvēku un vairāk nekā 10% iedzīvotāju, kas sasnieguši 65 gadu vecumu. Puse hroniskas sirds mazspējas (HSM) slimnieku mirst 4 gadu laikā. Sirds mazspējas III–IV pakāpes (pēc NYHA (*New York Heart Association*) klasifikācijas) gada letalitāte ir 50–60%, un tikai 20% šādu slimnieku nodzīvo ilgāk par 2 gadiem [McMurray, 2012; Dickstein, 2008]. Galvenie šo slimnieku nāves cēloņi ir sirds ritma traucējumi un SM gaitas progresēšana. Pat vieglas SM formas ir prognostiski nopietnas un var izraisīt dzīvībai bīstamus ritma traucējumus vai būt par nāves cēloni SM progresēšanas dēļ. SM ir nākamais nozīmīgākais kardiālas nāves cēlonis pēc koronārās sirds slimības un tās komplikācijām. SM ir biežs hospitalizācijas iemesls slimniekiem, kas ir vecāki par 65 gadiem. Šo slimnieku aprūpe ir ļoti dārga, un viņu ārstēšana stacionārā īslaicīgi novērš klīniskos simptomus, bet maz iespaido prognozi.

Tradicionāli SM slimnieku ārstēšanā izmanto medikamentus, sākot no angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoriem un beta blokatoriem līdz diurētiskajiem līdzekļiem, taču pēdējo desmit gadu laikā šī ārstēšana tiek papildināta ar sirds resinhronizācijas iekārtām, kas uzlabo un atvieglo SM simptomus – elpas trūkumu, nespēku, tūsku, galvas reiboņus, aritmiju – un atjauno pienācīgu koordināciju starp sirds priekškambariem un kambariem, nodrošinot saskaņotu abu sirds kambaru saraušanos, pasargājot pacientu no kambaru disinhronijas, kas ir viens no cēloņiem izteikti nelabvēlīgai SM prognozei.

2012. gadā tika publicēti Eiropas Kardiologu biedrības Sirds mazspējas terapijas vadlīniju grozījumi, pamatojoties uz 2008. gada Eiropas Kardiologu biedrības Akūtas un hroniskas sirds mazspējas diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijām, kā arī 2007. gada sirds resinhronizācijas terapijas vadlīnijām. Tomēr joprojām ir daudz neskaidrību par mērķtiecīgu un pamatotu pacientu atlasi sirds resinhronizācijas terapijas uzsākšanai un tālākās efektivitātes nodrošināšanai.

Arī 2012. gada vadlīniju papildinājumos pacientu atlase ir balstīta uz trijiem atlases kritērijiem – sirds mazspējas klasi pēc NYHA, QRS kompleksa platumu ($QRS \geq 120$ ms pēc elektrokardiogrāfiskajiem mērījumiem) un ehokardiogrāfiskajiem (EhoKG) parametriem – sirds kreisā kambara izsviedes frakcijas ($KKIF < 35\%$) un kreisā kambara beigu diastoliskā izmēra (*end diastolic diameter*, $EDD > 55$ mm) mērījumiem. Tomēr ap 25–30% pacientu sirds resinhronizācijas iekārtas nepalīdz sasniegt gaidīto efektu sirds mazspējas mazināšanā un progresijas aizkavēšanā, t. i., nemazinās EDD un nepalielinās EF, kā arī neuzlabojas pacienta subjektīvais stāvoklis. Joprojām nav izvērtēti dati šo resinhronizācijas pacientu neefektivitātes predisponējošo faktoru noteikšanā.

Tā kā SM pacientu grupa ir ļoti heterogēna, CRT efekta sasniegšanā jāņem vērā gan SM etioloģija, gan pacienta sirds mazspējas funkcionālā klase (NYHA klase), pacienta ikdienas fiziskās aktivitātes, lietotā medikamentozā terapija, laboratoriskie marķieri un elektrofizioloģiskie parametri (sirdsdarbības frekvence, QRS kompleksa platums, atrioventrikulāru un interventrikulāru vadīšanas traucējumu esamība). Gaidītās CRT efektivitātes trūkums randomizētos pētījumos tiek asociēts ar nepareizu pacientu atlasi, suboptimālu kreisā kambara elektroda novietojumu, neadekvātu medikamentu izvēli, kā arī ar nepamatotu CRT ierīces programmēšanu. Savukārt, lai veiktu CRT programmēšanu, ir rūpīgi jāizvērtē pacienta hemodinamikas, ir nepieciešamas detalizētas CRT ierīču tehnoloģijas un elektrokardiogrāfiski normālu un patoloģisku izpausmju zināšanas.

Sirds resinhronizācijas ierīces ir indicētas pacientiem neatkarīgi no sirds mazspējas rašanās cēloņa, t. i., gan pacientiem ar išēmiskas, gan neišēmiskas ģenēzes kardiomiopātiju. CRT lieto, lai novērstu sirds kambaru disinhroniju (nekoordinētu abu kambaru saraušanos), pacientiem ar kreisā kambara dobuma dilatāciju, sistolisku disfunkciju un intraventrikulāriem un / vai interventrikulāriem vadīšanas traucējumiem (QRS > 120 ms). Biventrikulāra stimulācija, kā nereti literatūrā apzīmē CRT, uzlabo kreisā kambara pildījumu, aizkavē kambaru dobumu palielināšanos, uzlabo KKIF un samazina mitrālo regurgitāciju. Tā atjauno pienācīgu koordināciju starp sirds priekškambariem un kambariem, nodrošinot saskaņotu abu sirds kambaru saraušanos, lai pasargātu pacientu no kambaru disinhronijas, kas ir viens no SM nelabvēlīgas prognozes rādītājiem.

CRT/CRT-D ir jauna metode SM slimnieku ārstēšanā. 2002. gadā Amerikas Kardioloģijas kolēģijas (*American College of Cardiology – ACC*) un Amerikas Sirds asociācijas (*American Heart Association – AHA*) vadlīnijās pirmo reizi pasaulē CRT ir atzīta kā SM ārstēšanas metode SM slimniekiem ar sinusa ritmu, platu QRS intervālu (≥ 120 ms), nopietnu kreisā kambara sistolisko disfunkciju ($EF \leq 35\%$) un kreisā kambara dilatāciju, kuriem ar optimālu medikamentozu terapiju nav iespējams mazināt SM izteiktību.

Līdz 2005. gadam, balstoties uz pētījumu rezultātiem, vadlīnijās bija atzīta CRT implantācija pēc norādītajām indikācijām pacientiem ar III-IV NYHA SM funkcionālo klasi. Loģiski radās jautājums, vai CRT spēj palīdzēt arī vieglas un vidēji smagas pakāpes sirds mazspējas slimniekiem? Atbilde ir jā! To apliecināja virkne pētījumu: REVERSE [Daubert, 2009], MADIT-CRT [Zareba, 2012], RAFT [Tang, 2010].

REVERSE pētījums (*Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction trial*) 2008. gadā, kurā tika iesaistīti 610 SM slimnieki ar I un II NYHA klasi, KKIF < 40%, QRS > 120 ms, 24 mēnešu laikā pierādīja mazāku SM norises pasliktināšanos CRT grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu (19% CRT grupā, 34% kontroles grupā, $p = 0,01$).

Lielas izmaiņas izpratnē par CRT lomu vieglas un vidēji smagas SM ārstēšanā ieviesa MADIT-CRT pētījums (*The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronization Therapy*) 2009. gadā. Tika novēroti 1820 pacienti Eiropā un Ziemeļamerikā. Pētījumā iesaistīja pacientus ar I un II klases SM pēc NYHA klasifikācijas, KKIF $\leq 30\%$, QRS ≥ 130 ms; novērojuma ilgums bija 2,4 gadi. Kā primārais galamērķis tika izvirzīta nāve un hospitalizācija saistībā ar SM. Pētījumā salīdzināja divas pacientu grupas – vienai tika implantēts CRT-D un otrai – intrakardiāls defibrilators (*implantable cardioverter-defibrillator – ICD*) bez resinhronizācijas funkcijas. Tika panākta statistiski ticama mirstības un hospitalizācijas mazināšanās CRT-D pacientu grupā salīdzinājumā ar ICD pacientu grupu (relatīvā riska samazināšanās – 34%) [Zareba, 2012].

RAFT (*The Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial*) 2009. gadā randomizēja 1798 SM slimniekus ar II-III NYHA klasi, $EF \leq 30\%$, QRS platumu ≥ 120 ms vai stimulētu labā kambara QRS ≥ 200 ms, iedalot pacientus CRT-D un ICD grupās. Pētījuma ilgums bija 6 gadi. Primārais galamērķis bija visu veidu nāve vai hospitalizācija SM pasliktināšanās dēļ. Lielākajai daļai pacientu (80%) bija II NYHA klases SM, vidējais QRS bija 158 ms, HK KKB bija 72%, un divām trešdaļām pacientu bija išēmiskas ģenēzes SM. RAFT pētījumā secināts, ka laiks līdz nāvei ievērojami ilgāks bija CRT grupā, ar relatīvo riska redukciju par 25% (riska attiecība 0,75, 95% TI 0,62–0,91, $p = 0,003$), kas nozīmē, ka 14 pacienti būtu jāārstē 5 gadus, lai CRT-D novērstu vienu nāvi [Tang, 2010].

Analizējot šos pētījumus, 2010. gadā tika pārstrādātas vadlīnijas implantējamo ierīču terapijā pacientiem ar sirds mazspēju. Eiropas Kardiologu biedrības 2010. gada vadlīnijās ierīču terapijā SM slimniekiem par I.A klases indikāciju sirds resinhronizācijas terapijai tika atzīta SM II klase pēc NYHA klasifikācijas, ja pacientam, saņemot optimālu medicīnisko terapiju, ir sinusa ritms, $EF \leq 35\%$ un QRS ≥ 150 ms [Dickstein, 2010].

Latvijā pirmā CRT ierīce tika implantēta 2006. gadā. Pēdējo gadu laikā pacientu skaits ar implantētām CRT ierīcēm Latvijā pieaug (līdz 2012. gadam to veica tikai Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā), bet tas joprojām nav pietiekams. 2011. gadā Latvijā kopumā ir implantētas 55 CRT ierīces, bet 2012. gadā – 73 ierīces, no kurām tikai pusei pacientu joprojām ir saglabāts sinusa ritms. Salīdzinot Latvijas datus ar citām Eiropas valstīm, mēs nebūsim neesam līderu vidū. Vidēji Austrumeiropā implantē 50–100 CRT uz 1 miljonu iedzīvotāju gadā, bet Rietumeiropā – 150–300 CRT uz 1 miljonu iedzīvotāju gadā [Vardas, 2011].

2012. gada Latvijas Kardiologu biedrības Hroniskas sirds mazspējas diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijās *CRT* kā ārstēšanas metode pacientiem ar sinusa ritmu ir iekļauta gan SM pacientiem ar III un IV *NYHA* klasi (ambulatori), gan SM slimniekiem ar II *NYHA* klasi, attiecīgi izvērtējot QRS kompleksa platumu, morfoloģijas un KKIF izteiktību [Ērglis, 2013].

Līdz šim Latvijā nav veikta ne prospektīva, ne retrospektīva šo *CRT* ierīču efektivitātes analīze, izvērtējot *CRT* radīto uzlabojumu SM slimnieku ārstēšanā. Nav izvērtēti neefektivitātes kritēriji. Latvijā joprojām ir daudzi pacienti, kam *CRT* implantācija varētu mazināt SM klīniskās izpausmes, uzlabot dzīves kvalitāti un mazināt mirstību. Tas atvieglotu neatliekamās medicīniskās palīdzības dienesta noslodzi, hospitalizācijas ilgumu pacientiem un gultas dienu izmaksas, kā arī akūtas sirds mazspējas ārstēšanas dārgās izmaksas valstij.

Iepriekš minētajos multicentru pētījumos kā primārie galamērķi tika izvirzīti nāve un hospitalizācija SM pasliktināšanās dēļ. Taču autori reti aprakstījuši pacientu subjektīvās pašsajūtas izmaiņas pēc *CRT* ierīces implantācijas saistībā ar objektivizējamiem rādītājiem – EhoKG parametru izmaiņām. Veicot atkārtotu pacientu novērošanu pēc implantētas *CRT* ierīces, rodas priekšstats, ka pacientu subjektīvā pašsajūta nereti uzlabojas un hospitalizācijas biežums mazinās arī gadījumos, kad netiek panāktas EhoKG parametru pozitīvas pārmaiņas. Rodas jautājums, vai pašsajūtas uzlabošanās saistāma ar *CRT* ierīces darbību kambaru disinhronijas novēršanā vai rūpīgāku pacientu monitorēšanu, kā arī lielāku pacientu līdzestību? Tādēļ tika veikta pirmā *CRT* ierīču efektivitātes analīze Latvijā, kur pētīta subjektīvu un objektīvu diagnostisko parametru korelācija pacientiem 12 mēnešus pēc *CRT* terapijas uzsākšanas.

Darba mērķis

Noteikt, kā mainās pacientu subjektīvā pašsajūta un objektīvie attēlu diagnostikas parametri 12 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas terapijas, vai ir statistiski ticama korelācija starp tiem un kā mainījās hospitalizācijas biežums, lietoto medikamentu skaits un vizīšu biežums pie ārsta gada laikā pēc sirds resinhronizācijas terapijas.

Materiāls un metodes

Veikts retrospektīvs korelācijas pētījums, kurā tika iesaistīti 22 pacienti – 16 vīrieši un 6 sievietes.

Pacienti tika atlasīti pēc diviem kritērijiem. Pirmkārt, visiem pacientiem *CRT/CRT-D* iekārtas implantācija notika laika posmā no 2011. gada jūlija līdz 2011. gada decembrim ieskaitot. Otrkārt, pacientu EhoKG izmeklējumu dati ir pieejami gan pirms *CRT/CRT-D*, gan arī 12 mēnešus pēc *CRT/CRT-D* implantācijas.

EhoKG izmeklējumu rezultāti tika ņemti no Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas pacientu ambulatorajām kartēm. EhoKG izmeklējumu rezultātos pirms un pēc *CRT/CRT-D* implantācijas tika analizēti šādi parametri: aorta (*sinus Valsava*), kreisā priekškambara tilpuma indekss (*left atrial volume index* – *LAVI*), kambaru starpsiena (*interventricular septal defect* – *IVSd*), mugurējā siena (*posterior wall in diastole* – *PWd*), kreisā kambara beigu tilpums diastolē (KK *EDV*), kreisā kambara beigu tilpums sistolē (KK *ESV*), kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF), kreisā kambara beigu diametrs diastolē (*end diastolic diameter* – *EDD*), kreisā kambara beigu diametrs sistolē (*end systolic diameter* – *ESD*), kreisā kambara masas indekss (KKMI) un labā kambara sistoliskais spiediens (LKSS).

Pacientu subjektīvo pašsajūtu izvērtēšanai tika izmantota pacientu dzīves kvalitāti raksturojoša anketa, kura ir apstiprināta Ētikas komitejā un kuru ir atļauts lietot Latvijas teritorijā kardioloģiskajiem pacientiem. Anketā bija 13 apgalvojumi, uz kuriem pacientiem vajadzēja atbildēt, novērtējot apgalvojumus ar cipariem: 1 – pilnīgi piekrītu, 2 – nedaudz piekrītu, 3 – ne piekrītu, ne nepiekrītu, 4 – nedaudz nepiekrītu, un 5 – pilnīgi nepiekrītu. Minimālais punktu skaits, ko varēja savākt pēc anketēšanas, bija 13, bet maksimālais – 65. Sākumā pacienti atbildēja uz jautājumiem, novērtējot savu pašsajūtu pirms *CRT/CRT-D* implantācijas. Vēlreiz viņi aizpildīja šo anketu, vērtējot savu pašreizējo pašsajūtu, kad bija pagājuši 12 mēneši pēc *CRT/CRT-D* implantācijas.

Lai izvērtētu *CRT/CRT-D* efekta finansiālo pusi, pacientiem tika uzdoti vēl 3 jautājumi: par hospitalizācijas biežumu, lietojamo medikamentu skaitu un vizīšu biežumu pie ārsta gada laikā pēc *CRT/CRT-D* implantācijas.

Iegūtie dati tika statistiski apstrādāti ar *IBM SPSS Statistics 20.0* un *Excel* programmu un pirms to analīzes veikts apstiprinājums, ka dati atbilst normālsadalījumam.

Rezultāti

Pētījumā izmantotās aptaujas apgalvojumiem tika aprēķināts Kronbaha alfas koeficients $\alpha = 0,83$, kas liecina, ka aptaujas apgalvojumi ir pietiekami augsti iekšēji saskaņoti, tādēļ tos var vērtēt kā vienu veselu, patiesu vērtību un pacientu pašsajūtas rādītāju.

Pacientu pašsajūtas vidējais vērtējums pirms *CRT/CRT-D* implantācijas ir $31,3 \pm 8,9$ un $45,6 \pm 13,8$ pēc *CRT/CRT-D* implantācijas (sk. 1. tab.). Vidējās pacientu pašsajūtas izmaiņas pirms *CRT/CRT-D* implantācijas un 12 mēnešus pēc tās ir $14,4 \pm 13,8$ ($t = -4,89$, $p < 0,001$). Var secināt, ka kopumā pacientiem 12 mēnešus pēc *CRT/CRT-D* implantācijas novēro statistiski ticamu, būtisku pašsajūtas uzlabošanos, tomēr ir daži pacienti, kuriem 12 mēnešus pēc *CRT/CRT-D* implantācijas pašsajūta pasliktinājās (sk. 1. att.).

Ehokardiogrāfija ir plaši pieejama, neinvazīva un droša metode SM diagnostikā, tāpēc atbilstoši Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijām sirds mazspēja un / vai kreisā kambara disfunkcija visos gadījumos tiek apstiprināta EhoKG. Šis izmeklējums sniedz plašu informāciju par sirds anatomiju (tilpumiem, ģeometriju, masu), sieniņu saraušanās spēju jeb kontraktilitāti, kā arī vārstuļu funkciju. Nereti EhoKG ļauj spriest arī par SM etioloģiju. Normāli EhoKG protokola mērījumu rezultāti praktiski izslēdz SM diagnozi.

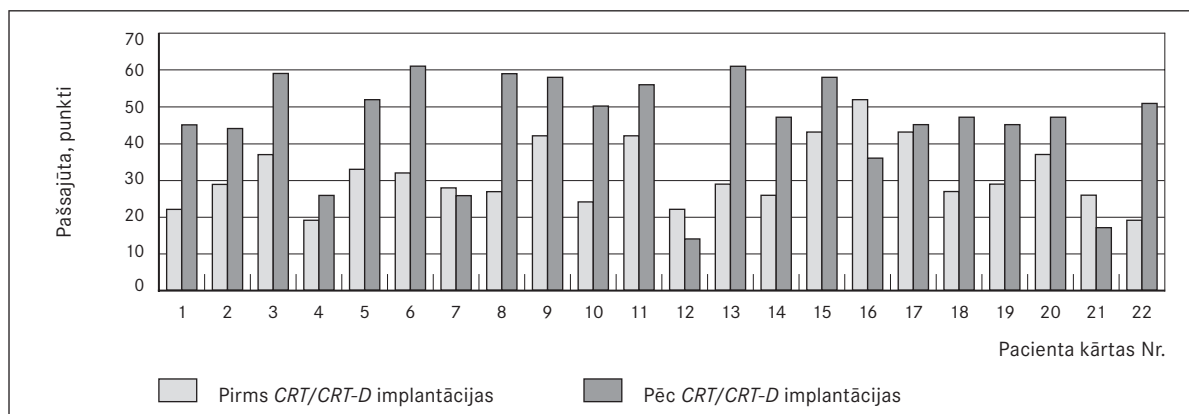
1. tabula. Pacientu vidējais pašsajūtas vērtējums pirms *CRT/CRT-D* implantācijas un pēc tās

Patients clinical outcomes assessment before and after *CRT/CRT-D*

Rādītāji	Pašsajūta, punkti	
	Pirms <i>CRT/CRT-D</i>	Pēc <i>CRT/CRT-D</i>
Vidējā vērtība	31,3	45,6
Standartnovirze	8,9	13,8
Minimālais savākto punktu skaits	19	14
Maksimālais savākto punktu skaits	52	61

1. attēls. Pacientu pašsajūtas novērtējums pirms *CRT/CRT-D* implantācijas un 12 mēnešus pēc tās

Patients clinical outcomes assessment before *CRT/CRT-D* and 12 months after



Izvērtējot EhoKG parametrus, visiem 22 pacientiem pirms *CRT/CRT-D* implantācijas konstatēts, ka *KKIF* < 40%. Lielākai daļai, t. i., 14 pacientiem, novērots, ka *KKIF* < 30%, kas vērtējama kā izteikti samazināta. Pārējiem astoņiem pacientiem ir mēreni samazināta izsviedes frakcija – 30–38% (vidēji *KKIF* ir 27,3%). Vidējie *EDD* un *ESD* izmēru rādītāji ir palielināti – 70,6 mm un 58,4 mm (sk. 2. tab.).

Aprēķinot korelāciju starp pacientu pašsajūtas novērtējumu un EhoKG datiem pirms *CRT/CRT-D* implantācijas, statistiski ticama korelācija netika pierādīta.

Iepriekšējo pētījumu dati apliecina, ka pacientiem pēc *CRT/CRT-D* implantācijas ehokardiogrāfiski novēro *LAVI*, *EDD* un *ESD* samazināšanos un *KKIF* palielināšanos. Tas liecina par kreisā kambara sistoliskās funkcijas uzlabošanos, un tam ir saistīta arī ar SM slimnieku subjektīvās pašsajūtas uzlabošanos [Hsu, 2012].

Izvērtējot *KKIF* 12 mēnešus pēc *CRT/CRT-D* implantācijas, vienam pacientam izsviedes frakcija atbilst normas rādītājam – 56%. Vēl vienam pacientam *KKIF* ir 45%, kas atbilst viegli samazinātai *KKIF*. Mēreni samazinātu *KKIF* novēro 13 pacientiem, un tās diapazons ir no 30% līdz 44%. Septiņiem pacientiem joprojām novēro *KKIF* < 30% – tā ir izteikti samazināta *KKIF*. Tātad pēc viena gada, veicot EhoKG un izvērtējot vidējo *KKIF*, konstatēts, ka tiek panākta sirds izsviedes frakcijas uzlabošanās no 27,3% līdz 33,8 %. Vidējie *EDD* un *ESD* izmēru rādītāji joprojām ir palielināti, taču mazāki nekā pirms *CRT* implantācijas. *EDD* un *ESD* ir 67,2 mm un 53,7 mm (sk. 3. tab.).

Pētījumā, analizējot iegūtos EhoKG datus, ir redzams, ka pacientiem 12 mēnešus pēc *CRT/CRT-D* implantācijas *KKIF* pieaug, bet *EDD*, *ESD*, kā arī *LAVI* samazinās (sk. 2. att.).

2. tabula. Pacientu ehokardiogrāfijas dati pirms *CRT/CRT-D* implantācijas

Patients echocardiographic data before *CRT/CRT-D*

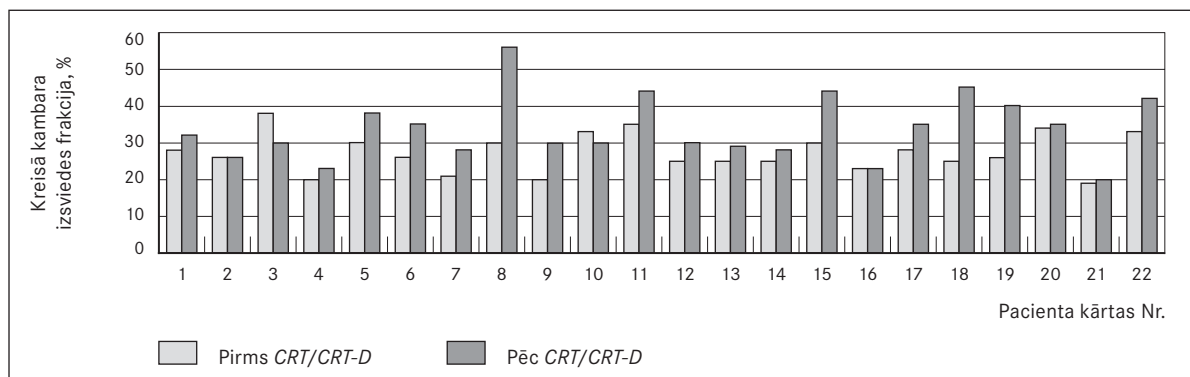
Parametri	Minimālā vērtība	Maksimālā vērtība	Vidējā vērtība	Standart-novirze	Pacientu skaits, n
Aorta, mm	28	42	34,2	4,2	22
Kreisā priekškambara tilpuma indekss, ml/m ²	32	118	56,5	22,2	15
Kambaru starpsiena, mm	7	14	10,1	2,2	21
Mugurējā siena, mm	8	14	10,2	1,6	21
Izsviedes frakcija, %	19	38	27,3	5,2	22
Kreisā kambara beigu diametrs diastolē, mm	59	83	70,6	6,9	22
Kreisā kambara beigu diametrs sistolē, mm	41	72	58,4	8,0	22
Kreisā kambara masas indekss, g/m ²	35	234	139,8	51,9	16

3. tabula. Pacientu ehokardiogrāfijas dati pēc *CRT/CRT-D* implantācijas

Patients echocardiographic data after *CRT/CRT-D*

Parametri	Minimālā vērtība	Maksimālā vērtība	Vidējā vērtība	Standart-novirze	Pacientu skaits, n
Aorta, mm	28	45	34,8	4,3	22
Kreisā priekškambara tilpuma indekss, ml/m ²	26	98	52,4	22,6	22
Kambaru starpsiena, mm	8	15	10,7	1,6	22
Mugurējā siena, mm	5	12	9,86	1,7	22
Izsviedes frakcija, %	20	56	33,8	8,7	22
Kreisā kambara beigu diametrs diastolē, mm	54	79	67,2	6,3	22
Kreisā kambara beigu diametrs sistolē, mm	31	71	53,7	9,4	22
Kreisā kambara masas indekss, g/m ²	75	192	125,6	30,8	20
Labā kambara sistoliskais spiediens, mm Hg	20	75	40,6	14,0	17

2. attēls. Kreisā kambara izsviedes frakcija pirms CRT/CRT-D implantācijas un 12 mēnešus pēc tās
Left ventricular ejection fraction before and 12 months after CRT/CRT-D



Veicot korelācijas aprēķinus, pacientiem 12 mēnešus pēc CRT/CRT-D implantācijas tika pierādīta statistiski nozīmīga pozitīva korelācija starp pacientu pašsajūtas uzlabošanos un KKIF palielināšanos ($r(20) = 0,55, p < 0,01$) (sk. 3. att.).

Pierādīta statistiski nozīmīga negatīva korelācija starp pacientu pašsajūtas uzlabošanos un kreisā kambara diametra samazināšanos diastoles beigās (EDD) ($r(20) = -0,43, p < 0,05$) (sk. 4. att.).

Statistiski nozīmīga negatīva korelācija ir starp pacientu pašsajūtas uzlabošanos un labā kambara sistoliskā spiediena (LKSS) samazināšanos ($r(17) = -0,76, p < 0,001$) (sk. 5. att.).

No iegūtajām korelācijām var secināt, ka pacientu pašsajūta uzlabojas, kad palielinās kreisā kambara izsviedes frakcija un samazinās kreisā kambara diametrs diastoles beigās un labā kambara sistoliskais spiediens.

Apkopojot pacientu atbildes par hospitalizācijas biežumu, lietojamo medikamentu skaitu un vizīšu biežumu pie ārsta pirms CRT/CRT-D implantācijas un 12 mēnešus pēc tās, iegūti šādi rezultāti: viens pacients tika hospitalizēts vienu reizi, vēl viens pacients tika hospitalizēts 2 reizes, pārējie 20 pacienti gada laikā pēc CRT/CRT-D implantācijas netika hospitalizēti. Savukārt pirms CRT implantācijas, neskaitot stacionēšanu sakarā ar CRT operāciju, 21 pacients no 22 iepriekšējā gada laikā bija ārstēti stacionārā SM dekompensācijas dēļ (divpadsmit pacienti vienu reizi, četri pacienti divas reizes, četri pacienti trīs reizes un viens pacients četras reizes).

Lietoto medikamentu skaits 14 pacientiem neizmainījās, diviem pacientiem samazinājās un sešiem pacientiem palielinājās.

Vizīšu skaits pie ārsta desmit pacientiem bija retāks, deviņiem pacientiem tikpat biežs un trim pacientiem kļuva biežāks.

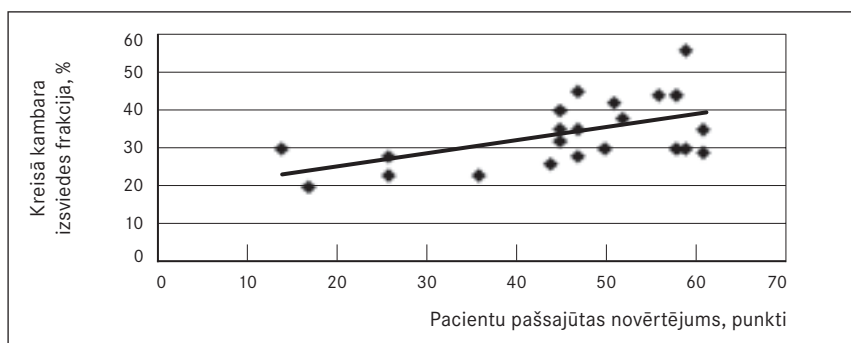
Tika pierādītas vairākas korelācijas.

1. Hospitalizācijas biežums statistiski nozīmīgi pozitīvi korelē ar medikamentu daudzumu ($r_s(22) = 0,47, p < 0,03$) un vizīšu skaitu pie ārsta ($r_s(22) = 0,52, p < 0,01$).
2. Hospitalizācijas biežums statistiski nozīmīgi negatīvi korelē ar pacientu pašsajūtu gadu pēc CRT/CRT-D ierīces implantācijas ($r_s(22) = -0,50, p < 0,02$).
3. Lietojamo medikamentu skaits statistiski nozīmīgi pozitīvi korelē ar vizīšu skaitu pie ārsta ($r_s(22) = 0,57, p < 0,01$), ar LVEDD ($r_s(22) = 0,45, p < 0,04$) un ar LVESD ($r_s(22) = 0,60, p < 0,004$).
4. Lietojamo medikamentu skaits statistiski nozīmīgi negatīvi korelē ar pacientu pašsajūtu gadu pēc CRT/CRT-D implantācijas ($r_s(22) = -0,53, p < 0,01$), KKIF ($r_s(22) = -0,61, p < 0,002$).
5. Vizīšu skaits pie ārsta statistiski nozīmīgi pozitīvi korelē ar EDD ($r_s(22) = 0,47, p < 0,03$) un ar ESD ($r_s(22) = 0,46, p < 0,03$).
6. Vizīšu skaits pie ārsta statistiski nozīmīgi negatīvi korelē ar pacientu pašsajūtu gadu pēc CRT/CRT-D implantācijas ($r_s(22) = -0,58, p < 0,005$) un KKIF ($r_s(22) = -0,53, p < 0,01$).

No iegūtajiem rezultātiem var secināt, ka pacienti gada laikā pēc CRT/CRT-D ierīces implantācijas retāk tiek hospitalizēti un retāk vēršas pie ārsta pēc palīdzības. Lietoto medikamentu skaits pacientiem pārsvarā nemainījās vai pat palielinājās.

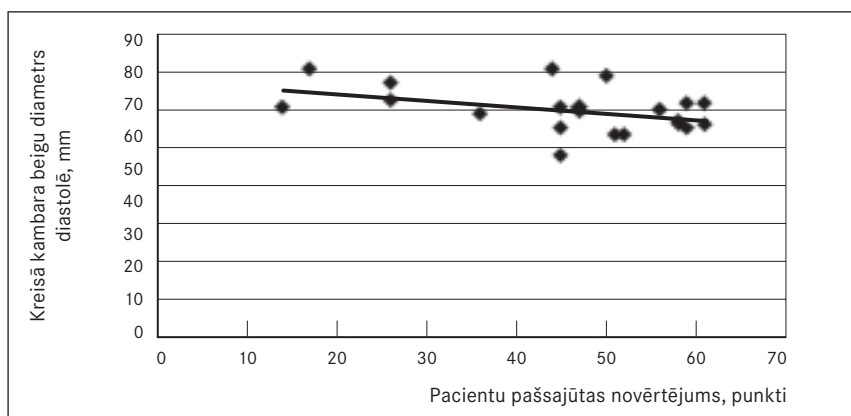
3. attēls. Pacientu pašsajūtas un kreisā kambara izsviedes frakcijas korelācija 12 mēnešus pēc CRT/CRT-D implantācijas

Patients clinical outcome and left ventricular ejection fraction correlation 12 months after CRT/CRT-D



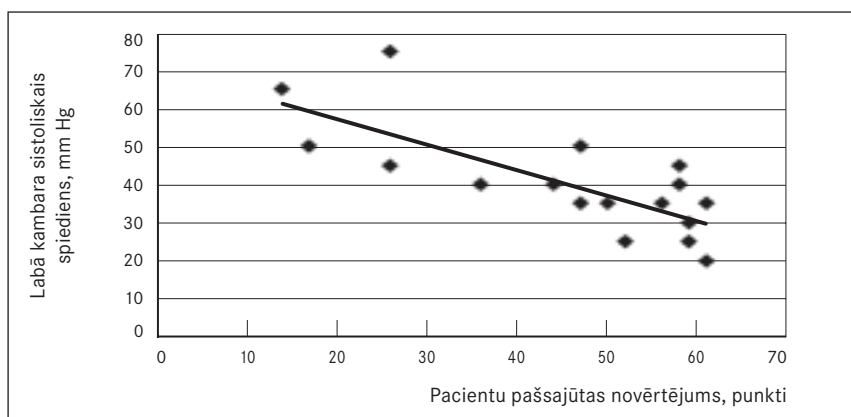
4. attēls. Pacientu pašsajūtas un kreisā kambara beigu diastoles diametra korelācija 12 mēnešus pēc CRT/CRT-D implantācijas

Patients clinical outcome and left ventricular end diastolic diameter correlation 12 months after CRT/CRT-D



5. attēls. Pacientu pašsajūtas un labā kambara sistoliskā spiediena korelācija 12 mēnešus pēc CRT/CRT-D implantācijas

Patients clinical outcome and right ventricular systolic pressure correlation 12 months after CRT/CRT-D



Diskusija

Šajā pētījumā tika analizēti pacientu EhoKG dati, pašsajūtas novērtējums un šo parametru izmaiņas pirms CRT/CRT-D implantācijas un 12 mēnešus pēc tās un tas, kā šie faktori ietekmē hospitalizācijas biežumu, lietoto medikamentu skaitu un vizīšu biežumu pie ārsta.

Vairākos zinātniskās literatūras avotos un iepriekšējos pētījumos ir dati, ka CRT/CRT-D implantācija hroniskās sirds mazspējas slimniekiem samazina mirstību un hospitalizācijas biežumu, kā arī palielina kreisā kambara izsviedes frakciju un samazina kreisā kambara beigu diastoles diametru [Abraham, 2002].

MUSTIC (*The Multisite Stimulation in Cardiomyopathies Study*) 2001. gadā bija pirmais randomizētais šķēsgriezuma pētījums, kas pierādīja hospitalizācijas mazināšanos, slodzes tolerances un dzīves kvalitātes uzlabošanos, kā arī NYHA SM funkcionālās klases pieaugumu CRT grupā [Cazeau, 2001].

Turpmāko gadu laikā tika veikti pētījumi MUSTIC un MIRACLE (*The Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation Study*), lai novērtētu fiziskās slodzes toleranci (6 minūšu iešanas tests) un dzīves kvalitāti (SM klases izmaiņas un dzīves kvalitātes novērtēšanas skalas) pacientiem ar implantētu CRT. Pētījumi apliecināja statistiski ticamu slodzes tolerances un dzīves kvalitātes uzlabošanos CRT grupā [Cazeau, 2001; Abraham, 2002]. Savukārt MIRACLE pierādīja arī kopējās mirstības 36% relatīvā riska mazināšanos CRT grupā, salīdzinot ar optimālu medicīnisko terapiju (OMT) [Abraham, 2002].

Gadu pēc MIRACLE datu publicēšanas tika veidots dizains COMPANION (*Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure Study*) pētījumam, kur pirmo reizi salīdzināja OMT, CRT un CRT-D pacientiem ar III–IV NYHA funkcionālo klasi, un kā pētījuma primārais galamērķis tika izvirzīta nāve un hospitalizācija SM pasliktināšanās dēļ [Bristow, 2004]. COMPANION pētījums 2004. gadā (iesaistīti 1520 pacienti ar III un IV klases SM pēc NYHA klasifikācijas, QRS >120 ms, KKIF < 35%) bija pirmais, kurā pierādīta CRT loma nāves un hospitalizācijas biežuma mazināšanā arī bez intrakardiāla defibrilatora (ICD) klātbūtnes, – līdz tam šādi primārie galamērķi galvenokārt tika saistīti ar ICD efektu dzīvībai bīstamas kambaru tahikardijas un kambaru fibrilācijas ārstēšanā [Bristow, 2004].

Cits klīniskais pētījums CARE-HF (*The Cardiac Resynchronization in Heart Failure*) 2005. gadā Eiropā (tajā bija iesaistīti 813 pacienti ar III un IV klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas, QRS >120 ms, KKIF < 35%) apliecināja mirstības un pirmreizējas sirds mazspējas slimnieku hospitalizācijas biežuma samazināšanos par 37% salīdzinājumā ar optimālu farmakoterapiju [Cleland, 2005]. Tādējādi līdz 2006. gadam bija nostiprinājusies pārliecība, ka pacientiem ar smagu sirds mazspēju (III klase pēc NYHA klasifikācijas un ambulatori IV klase pēc NYHA klasifikācijas), ar OMT, QRS >120 ms un KKIF < 35% resinhronizācijas terapija ne tikai uzlabo dzīves kvalitāti, bet arī samazina mirstību.

Šie pētījumi apliecināja CRT efektivitāti smagas SM slimnieku ārstēšanā. Pēc tam tika veikta virkne pozitīvu pētījumu, kas apliecināja CRT efektivitāti pacientiem ar vieglu un vidēji smagu SM – REVERSE [Daubert, 2009], MADIT-CRT [Zareba, 2012], RAFT [Tang, 2010].

Salīdzinot šos datus ar mūsu pētījuma rezultātiem, tika secināts, ka lielākajai pacientu daļai 12 mēnešu laikā pēc CRT/CRT-D ierīces implantācijas uzlabojas pašsajūta, kas atspoguļojas gan fiziskajā, gan psiholoģiskajā pacientu stāvoklī. Tas neapšaubāmi uzlaboja arī pacientu dzīves kvalitāti. EhoKG datos pacientiem 12 mēnešus pēc CRT/CRT-D implantācijas novēro KKIF pieaugumu (no 27,3% līdz 33,8%), EDD samazināšanos (no 70,6 mm līdz 67,2 mm) un ESD samazināšanos (no 58,4 mm līdz 53,7 mm). KIF palielināšanās var sekmēt pacientu pašsajūtas uzlabošanos [Hus, 2012]. To apliecina starptautisku publikāciju dati un arī šis Latvijā veiktais pētījums.

Pētījumā tika pierādīta statistiski ticama pozitīva korelācija starp pacientu pašsajūtas uzlabošanos un KKIF pieaugumu. Statistiski ticamas negatīvas korelācijas pierādītas starp pacientu pašsajūtas uzlabošanos un EDD un LKSS samazināšanos.

Tomēr ir dati, ka 30% pacientu HSM uzlabošanos atbilstoši NYHA funkcionālajām klasēm un sirds remodelācijas procesus nenovēro, sirds mazspēja progresē [Hus, 2012; Cleland, 2005]. Arī mūsu pētījumā ir aptuveni 30% pacientu, kuriem nenovēro klīnisko uzlabošanos, kā arī pozitīvas izmaiņas EhoKG

parametros. Daļai pacientu stāvoklis ne tikai neizmainījās, bet pat pasliktinājās. Jāteic gan, ka viens gads klīniskam novērojumam ir par īsu, lai spriestu par uzlabošanos, un starptautiskie multicentru pētījumi tiek veikti vairāku gadu garumā, kas dod pārliecinošākus rezultātus.

Šajā pētījumā tika iesaistīti pacienti pēc CRT iekārtas implantācijas, kuriem iekļaušanas brīdī bija saglabāts sinusa ritms, OMT, samazināta KKIF un palielināts EDD, taču netika ņemti vērā SM etioloģijas faktori, QRS kompleksa platums, intraventrikulāru vadīšanas traucējumu veids pēc EKG datiem (t. i., Hisa kūlīša labā vai kreisā zara pilnas blokādes esamība), blakusslimības un pacientu dzimums.

MADIT-CRT pētījumā tieši Hisa kūlīša kreisās kājiņas pilna blokāde (HK KKB) apstiprināta kā viens no noteicošajiem faktoriem CRT efektivitātes sasniegšanā (relatīvā riska redukcija HK KKB grupā 57%). Jo platāks QRS, jo pacientam lielāks ieguvums no CRT. Turklāt, atsevišķi analizējot sieviešu populāciju, MADIT-CRT pētījumā sievietēm ar pilnu HK KKB novēroja izteiktāku klīnisko uzlabošanos [Zareba, 2012].

MADIT-CRT pētījumā tika pierādīts, ka pacientiem pēc CRT-D implantācijas atkārtotās hospitalizācijas biežums samazinās līdz 38%, bet pacientiem ar HK KKB – pat līdz 50% [Goldenberg, 2011]. Mūsu pētījumā no 22 pacientiem gada laikā pēc CRT/CRT-D implantācijas atkārtoti tika hospitalizēti divi cilvēki un viņi bija to pacientu vidū, kuriem 12 mēnešu laikā nenovēroja ne klīnisku, ne objektīvu uzlabošanos.

Veicot aptauju, tika noskaidrots lietoto medikamentu skaits un vizīšu biežums pie ārsta gada laikā pēc CRT/CRT-D implantācijas. Lietoto medikamentu skaits pacientiem pārsvarā nemainās vai pat palielinās. Tas izskaidrojams ar to, ka CRT/CRT-D ierīces izmanto ar domu papildināt medikamentozo SM ārstēšanu, novēršot abu kambaru disinhronizāciju, nevis aizvietot medikamentozu terapiju [Noyes, 2013].

REVERSE pētījumā tika pierādīts, ka CRT kļūst ekonomiski izdevīga (*cost-effective*) pēc 4,5 gadiem pacientiem ar I un II funkcionālās klases HSM pēc NYHA klasifikācijas [Stevenson, 2012]. COMPANION un CARE-HF pētījumos parādīts, ka CRT/CRT-D izmaksu ziņā ir izdevīga pacientiem ar III un IV funkcionālās klases HSM pēc NYHA klasifikācijas [Linde, 2011]. Izvērtējot mūsu pētījuma rezultātus, ir zināms, ka pacienti 12 mēnešu laikā pēc CRT/CRT-D implantācijas retāk tika hospitalizēti un retāk vērās pie ārsta pēc palīdzības. Protams, pēc viena gada nevar spriest, vai CRT/CRT-D ir ekonomiski izdevīga Latvijā, bet tomēr tendence ir vērsta uz šo pusi. Lai būtu pārliecinoši pierādījumi, ir jāveic plašāki pētījumi vairāku gadu garumā.

Par limitējošiem darba apstākļiem mēs uzskatām to, ka ne visiem pacientiem, kuriem laika posmā no 2011. gada jūlija līdz 2011. gada decembra beigām tika veikta CRT/CRT-D ierīces implantācija, bija pieejami EhoKG dati pirms CRT/CRT-D implantācijas. Tas samazināja pētījumā iesaistīto pacientu skaitu, un, kaut gan iegūtie pētījuma rezultāti ir statistiski ticami, tomēr ir nepieciešami pierādījumi lielākās pētījuma pacientu grupās.

Secinājumi

1. Pacientiem 12 mēnešus pēc CRT/CRT-D implantācijas novēro:
 - 1) statistiski ticamu, būtisku subjektīvu pašsajūtas uzlabošanos;
 - 2) ehokardiogrāfijas datus novēro šādu parametru uzlabošanos: kreisā kambara izsviedes frakcijas palielināšanos, kreisā kambara diametra diastoles beigās samazinājumu, kreisā kambara diametra sistoles beigās samazinājumu, kreisā priekškambara tilpuma indeksa samazinājumu.
2. Pacientiem 12 mēnešus pēc CRT/CRT-D implantācijas pašsajūtas uzlabošanās korelē ar kreisā kambara izsviedes frakciju palielināšanos, ar kreisā kambara diametra diastoles beigās samazināšanos un ar labā kambara sistoliskā spiedienā samazināšanos.
3. Nav pierādīta statistiski ticama korelācija starp pacientu pašsajūtu pirms CRT/CRT-D implantācijas un viņu ehokardiogrāfijas datiem.
4. Gada laikā pēc CRT/CRT-D implantācijas pacientiem samazinājās hospitalizācijas biežums, savukārt vizīšu skaits pie ārsta nemazinājās, kas norāda uz rūpīgāku pacientu kontroli un labāku pacienta līdzestību.



Subjective and Objective Diagnostic Parameters Correlation in Patients 12 Months after Cardiac Resynchronization Therapy

Abstract

Introduction. Cardiac resynchronization therapy (CRT) and cardiac resynchronization therapy with defibrillator (CRT-D) improves heart failure morbidity, quality of life and survival, as well as rate of hospitalization in patients with decreased left ventricular ejection fraction (LVEF) and advanced heart failure.

One of the main and evidence-based indications for CRT/CRT-D device implantation from European Cardiology Society's guidelines (2012) is NYHA (New York Heart Association) Class III and IV heart failure patients with QRS ≥ 120 ms, left bundle branch block with QRS morphology and with reduced LVEF $\leq 35\%$, despite the optimal pharmacological therapy. However, previous studies have obtained the data that up to 30% of patients have no positive effect in the left ventricular re-modulation process and improvement in heart failure according to NYHA functional class, as well as in clinical outcome after CRT/CRT-D device implantation.

Aim. The aim of the study is to determine whether there is a statistically significant correlation between patient's clinical outcome and echocardiographic data 12 months after the CRT/CRT-D device implantation. Tasks of the study include analysis and comparison of patients' clinical outcome and their echocardiographic data before and 12 months after the CRT/CRT-D, as well as assessment of the rate of hospitalization, the quantity of medicines that are used and the frequency of visits to the doctor during the 12 months follow-up after CRT/CRT-D.

Material and methods. The information about the patients' clinical outcome, hospitalization, medicines and visits to the doctor was obtained using a questionnaire. The study comprised 22 patients. Patients' selection criteria was based on CRT/CRT-D device implantation during the period from July 2011 to December 2011 and patients' echocardiographic results had to be available before CRT/CRT-D and 12 months after CRT/CRT-D. The data were collected and processed with the statistics' SPSS and Excel programmes.

Results. Patients' clinical outcome (mean) before CRT/CRT-D is 31.3 ± 8.7 and 45.6 ± 13.8 after CRT/CRT-D. Patients' mean of clinical outcome change before and after CRT/CRT-D is 14 ± 13.8 ($t = -4.89$, $p < 0.001$). Making calculation of correlations for patients 12 months after CRT/CRT-D, we found a statistically significant positive correlation between the patients' clinical outcome and LVEF ($r(20) = 0.55$, $p < 0.01$); a statistically significant negative correlation between the patients clinical outcome and left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) ($r(20) = -0.43$, $p < 0.05$), and a statistically significant negative correlation between the patients clinical outcome and right ventricular systolic pressure ($r(17) = -0.76$, $p < 0.001$). In 12 months follow-up after CRT/CRT-D, 20 patients had no hospitalization cases, one patient was hospitalized once and one twice. 14 patients had the same quantity of medicines that are used, two patients had decreased the quantity of medicines and six increased the quantity of medicines. The frequency of visits to the doctor was lower in 10 patients, nine patients had the same frequency and three patients had a higher frequency of visits.

Conclusions. Consequently, it can be concluded that 12 months after the CRT/CRT-D device implantation in patients observed, a statistically significant improvement in clinical outcome. Our study demonstrated a statistically significant correlation between improvements in clinical outcome, LVEF increase, left ventricular end diastolic diameter (EDD) and right ventricular systolic pressure (RVSP) decrease, which appears in the first 12 months after CRT/CRT-D implantation. In a 12-month follow-up, patients were rarely hospitalized and had a lower frequency of visits to the doctor.

This study included a relatively small number of patients; that is the reason why it is necessary to perform further extensive studies in Latvia.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, heart failure.

Literatūra

1. Ērglis A., Jēgere S., Kalējs O. u. c. Hroniskas sirds mazspējas klīniskās vadlīnijas. – Rīga: Latvijas Kardiologu biedrība, 2013. – 137.–142. lpp.
2. Abraham W. T., Fisher W. G., Smith A. L., et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure // *N Engl J Med*, 2002; 346: 1845–1853.
3. Bakker P. F., Meijburg H., de Jonge N., et al. Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure (abstract) // *Pacing Clin Electrophysiol*, 1994; 17: 820.
4. Bristow M. R., Saxon L. A., Boehmer J., et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure // *N Engl J Med*, 2004; 350: 2140–2150.
5. Cazeau S., Ritter P., Bakdach S., et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy // *Pacing Clin Electrophysiol*, 1994; 17: 1974–1979.
6. Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T., et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay // *N Engl J Med*, 2001; 344: 873–880.
7. Cleland J. G. F., Daubert J. C., Erdmann E., et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure // *N Engl J Med*, 2005; 352: 1539–1549.
8. Daubert C., Gold M. R., Abraham W. T., et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial // *Journal of the American College of Cardiology*, 2009; 54: 1837–1846.
9. Dickstein K., Vardas P., Auricchio A., et al. Guidelines: 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association // *Eur Heart J*, 2010; 31 (21): 2677–2687.
10. Goldenberg I., Hall W. J., Beck C. A., et al. Reduction of the risk of recurring heart failure events with cardiac resynchronization therapy MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) // *Journal of the American College of Cardiology*, 2011; 7 (58): 729–737.
11. Gregoratos G., Abrams J., Epstein A. E., et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Summary // *Circulation*, 2002; 106: 2145–2161.
12. Hsu J. C., Solomon S. D., Bourgoun M., et al. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome. The MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) Study // *Journal of the American College of Cardiology*, 2012; (25) 59: 2366–2373.
13. Linde C., Mealing S., Hawkins., et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic to mild heart failure: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) // *European Heart Journal*, 2011; 32 (32): 1631–1639.
14. McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S. D., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehs104 (sk. 14.05.2013.).
15. Noyes K., Veazie P., Jackson W., et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the MADIT-CRT trial // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2013; 1 (24): 66–74.
16. Stevenson W. G., Hernandez A. F., Carson P. E., et al. Indications for cardiac resynchronization therapy: 2011 Update from the Heart Failure Society of America Guideline Committee // *Journal of Cardiac Failure*, 2012; 2 (18): 94–106.
17. Tang A. S., Wells G. A., Talajic M., et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure // *N Engl J Med*, 2010; 363: 2385–2395.
18. Vardas P., Auricchio A., Merino J. L. The EHRA White Book 2011. The Current Status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member Countries // www.escardio.org/EHRA (sk. 14.05.2013.).
19. Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I., et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) // *Circulation*, 2011; 123: 1061–1072.

Dzīvību apdraudošo kambaru aritmiju biežums, riskā faktori un ietekme uz klīnisko iznākumu slimniekiem ar akūtu koronāro sindromu

*Aija Mača^{1,2}, Oskars Kalējs^{1,2}, Elza Siliņa³, Agnese Ūdre⁴,
Māris Zeps⁴, Ilja Zakke¹, Iveta Mintāle¹,
Aivars Lejnieks^{2,5}, Andrejs Ērglis^{1,3}*

¹ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Kardioloģijas centrs

² Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija

³ Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

⁵ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Kopsavilkums

Dzīvību apdraudošas kambaru aritmijas (DzAKA) ir retas akūta koronārā sindroma (AKS) komplikācijas, bet ar ievērojami augstāku pacientu mirstību. Pašreiz nav precīzi definēti kambaru aritmiju riskā faktori.

Darba mērķis. Novērtēt DzAKA biežumu pacientiem ar AKS un tā pamatformām (AKS ar ST segmenta elevācijām (AKS AST) un AKS bez ST segmenta elevācijām (AKS BST)), ārstēšanas ietekmi uz to biežumu, kā arī novērtēt iespējamās riskā faktorus DzAKA attīstībai un to ietekmi uz klīnisko iznākumu.

Materiāls un metodes. Analizē izmantota Latvijas Akūtu Koronāru sindromu reģistra datu bāze un pacientu dati, kuri stacionēti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas 32. invazīvās un neatliekamās kardioloģijas nodaļā 2011. gadā.

Rezultāti. DzAKA biežums – AKS 4,2%; AKS AST – 9,5%, AKS BST – 2,0%. AKS AST gadījumā DzAKA biežums, veicot primāru perkutānu koronāro intervenci (PPKI), – 12,3%, fibrinolīzi – 9,5% ($p = 0,95$). Intrahospitālā mirstība ir augstāka DzAKA grupā – AKS 28% vs. 4,7%, $p < 0,001$; AKS AST – 28,4% vs. 7,6%, $p < 0,001$; AKS BST – 27% vs. 3,6%, $p < 0,001$.

Pacientu grupā, kuriem nebija DzAKA, biežāk anamnēzē ir arteriāla hipertensija (AH) (69,6% vs. 49%, $p < 0,001$), PKI (22,1% vs. 12,9%, $p = 0,036$), hroniska sirds mazspēja (HSM) (35,2% vs. 20,4%, $p = 0,004$), beta-adrenoblokatoru (BAB) (27,2% vs. 16,1%, $p = 0,02$), angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru (AKEI) (24,5% vs. 14,0%, $p = 0,022$), statīnu (14,2% vs. 6,5%, $p = 0,035$) lietošana pirms AKS notikuma. DzAKA riskā faktori – augstāka troponīna I (92,39 vs. 14,60 ng/ml, $p < 0,001$) un kreatinīnkināzes MB frakcijas (204,10 vs. 25,80 ng/ml, $p < 0,00$) maksimālā vērtība, kreatinīnkināzes MB frakcija iestājoties (6,20 vs. 4,60 ng/ml, $p = 0,056$), samazināta kreisā kambara izsviedes frakcija (45% vs. 50%, $p = 0,001$).

Secinājumi. DzAKA ir raksturīgs nozīmīgs intrahospitālās mirstības riskā pieaugums. Biežāk novēro pacientiem ar AKS AST. BAB, AKEI un statīnu lietošana pirms AKS notikuma, iespējams, samazina DzAKA risku. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir AH, PKI un HSM, kambaru tahikardijas / kambaru fibrilācijas attīstību novēro retāk. Nozīmīgākie DzAKA riskā faktori ir AKS AST,

paaugstināta troponīna I un kreatinīnfosfokināzes MB frakcijas maksimālā vērtība, paaugstināts kreatinīnfosfokināzes MB frakcijas līmenis pirmajā veiktajā analizē, samazināta kreisā kambara izsviedes frakcija.

Atslēgvārdi: kambaru aritmijas, AKS, riska faktori.

Ievads

Akūts koronārs sindroms ir dzīvībai bīstams stāvoklis, ko izraisa pilnīga vai daļēja koronārā asinsvada tromboze aterosklerotiskās pangas plīsuma vai erozijas dēļ. Pēkšņi samazinās asins plūsma apasīnotā asinsvada apvidū un izveidojas miokarda išēmija.

Dzīvību apdraudošas kambaru aritmijas (DzAKA) ir salīdzinoši reta AKS komplikācija (6,9%) [Avezum, 2008], bet tai ir raksturīga ievērojami augstāka pacientu mirstība gan agrīnā, gan vēlīnā periodā pēc AKS [Hatzinikolaou-Kotsakou, 2007].

DzAKA ir kambaru tahikardija (KT) un kambaru fibrilācija (KF), kurām nepieciešama neatliekama ārstēšana (defibrilācija un / vai antiaritmisko medikamentu ievade), lai stabilizētu pacienta stāvokli [Zipes, 2006]. KT ir raksturīgi trīs vai vairāk viens aiz otra sekojoši ektopiski kambaru kompleksi (plati, sazaroti, monomorfi vai polimorfi QRS), sirds darbības frekvence > 100 x/min. Ir pārejoša KT un ilgstoša KT.

Pārejoša (īslaicīga) KT ilgst mazāk par 30 sekundēm un pāriet spontāni. Sirds darbības frekvence lielākoties ir 100–120 x/min. Šo neuzskata par dzīvībai bīstamu kambaru aritmiju.

Stabila (ilgstoša) KT ilgst vairāk par 30 sekundēm vai mazāk, ja rodas hemodinamikas traucējumi, kas nepāriet spontāni.

KF ir raksturīgs pilnīgi neregulārs, haotisks kambaru ritms (dažāda platuma un amplitūdas viļņi), tādēļ netiek nodrošināta sirds kambaru izsviede; parasti spontāni nepazūd, pārejot asistolijā [Zipes, 2006].

Pacientu mirstība slimnīcā ir augstāka KT/KF grupā, salīdzinot ar pacientiem bez KT/KF [Avezum, 2008]. Kambaru tahiaritmijas biežāk izveidojas augsta riska AKS pacientiem, īpaši Q-miokarda infarkta (MI) gadījumā [Goldberg, 2008].

Būtiski ir novērtēt, kuriem pacientiem ir lielāks kambaru aritmiju rašanās risks, lai varētu samazināt pacientu augsto mirstību un komplikācijas. Riska faktori, kas ir asociēti ar KT/KF, nav precīzi definēti. Pasaulē ir veikti vairāki pētījumi par šo tēmu, bet iegūtie rezultāti atšķiras, kā arī lielākoties tiek apskatīta kāda konkrēta AKS pamatforma, ne visi pacienti kopumā.

Kā biežākie KT/KF attīstības riska faktori tiek minēti lielāks vecums [Ruiz-Bailen, 2003], vīriešu dzimums [Gheeraert, 2006; Boissel, 1996], smēķēšana [Gheeraert, 2006], zemāka sirds darbības frekvence [Gheeraert, 2006], zemāks kālija līmenis serumā iestājoties [Boissel, 1996; Gheeraert, 2006], augstāks miokarda bioķīmisko bojājuma marķieru (MBBM) – troponīna I/T un / vai kreatinīnfosfokināzes MB frakcijas – līmenis [Ruiz-Bailen, 2003; Avezum, 2008; Hatzinikolaou-Kotsakou, 2007; Gupta, 2010; Osmancik, 2008; Harkness, 2011], zemāka kreisā kambara izsviedes frakcija [Gupta, 2010; Henkel, 2006; Harkness, 2011], ST segmenta elevācijas elektrokardiogrammā [Gheeraert, 2006].

Darba mērķis

Novērtēt DzAKA biežumu pacientiem ar AKS un tā pamatformām (AKS AST un AKS BST), izmantotās ārstēšanas taktikas ietekmi uz to biežumu, kā arī novērtēt iespējamās riska faktoros DzAKA attīstībai un to ietekmi uz klīnisko iznākumu.

Materiāls un metodes

Kā DzAKA tika definēta kambaru fibrilācija un stabila kambaru tahikardija, kura tika novērota pacientiem ar AKS pirmshospitālā un hospitālā etapā, veicot nepārtrauktu EKG monitoringu, kā arī klīniski pacientiem, kuriem netika veikta nepārtraukta EKG monitorēšana, ar sūdzībām par paaugstinātu sirds darbību, nestabilu hemodinamiku, pēkšņu bezsamaņu, apstiprinot KF/KT EKG monitoringā vai pierakstā.

DzAKA biežuma un ārstēšanas taktikas ietekmi uz to attīstību izvērtēšanai tika izmantoti Latvijas Akūta koronāra sindroma reģistra dati par pacientiem, kuri 2011. gadā stacionēti Latvijas stacionāros ar diagnozi "AKS".

DzAKA iespējamo riska faktoru analīzei tika izmantoti dati par pacientiem, kuri 2011. gadā stacionēti ar diagnozi "AKS" P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (KUS) 32. invazīvās un neatliekamās kardioloģijas nodaļā.

Iekļaušanas kritēriji analizētajiem datiem bija medicīniskajās kartēs dokumentēts kāds no AKS veidiem – Q-miokarda infarkts, neQ-miokarda infarkts un nestabila stenokardija. Netika iekļauti pacienti, kam AKS diagnoze izmeklēšanas gaitā netika apstiprināta. Veikta pacientu slimības un dzīves anamnēzes, bioķīmisko analīžu, ehokardiogrāfisko parametru, ārstēšanas taktikas un slimības gaitas stacionārā informācijas apkopošana un statistiska analīze. Visi gadījumi iedalīti divās galvenajās grupās – ar un bez dokumentētas kambaru aritmiju attīstības pirmshospitālā vai hospitālā etapā (KT vai KF), kurām veikta defibrilācija vai antiaritmisko medikamentu ievade stāvokļa stabilizēšanai.

Datu statistiskā apstrāde veikta, izmantojot *IBM SPSS Statistics 20.0* programmu. Ticamības intervāli relatīvajiem biežumiem aprēķināti ar *Confidence Interval Calculator* (v4, November 2002). Par statistiski ticamu uzskatāma p vērtība $< 0,05$.

Kvantitatīvajiem datiem pārbaudīta to atbilstība normālam sadalījumam abās grupās ar Kolmogorova-Smirnova testu, attiecīgi veikta datu analīze, izmantojot Stjudenta t-testu normāla sadalījuma gadījumā un Manna-Vitnija testu asimetriska sadalījuma gadījumā.

Kvalitatīvo datu atšķirības abās grupās meklētas, izmantojot χ^2 testu.

Rezultāti

2011. gadā Latvijas Akūta koronāra sindroma reģistrā apkopoti dati par 5301 pacientu, kurš stacionēts Latvijas slimnīcās ar diagnozi "AKS", no tiem 1587 (29,9%) ar iestāšanās diagnozi "AKS AST" un 3714 (70,1%) ar iestāšanās diagnozi "AKS BST".

DzAKA novēroja 225 (4,2%) gadījumos no visiem AKS gadījumiem, no kuriem 151 (9,5%) – AKS AST gadījumā un 74 (2%) – AKS BST gadījumā.

Kā klīniskais iznākums tika vērtēta intrahospitālā mirstība. AKS gadījumā pēc Latvijas AKS reģistra datiem kopējā AKS mirstība bija 5,7% (304 gadījumi no 5301), AKS AST gadījumā – 9,6% (152 gadījumi no 1587), AKS BST – 4,1% (152 gadījumi no 3714). Salīdzinot intrahospitālo mirstību pacientiem ar un bez DzAKA, tika novērota statistiski ticams mirstības pieaugums pacientu grupās, kuriem stacionēšanas laikā bija DzAKA, – kopējā AKS grupā – 28% (63 gadījumi no 225) un 4,7% (241 no 5076) bez DzAKA ($p < 0,001$); AKS AST gadījumā ar DzAKA – 28,4% (43 no 151), 7,6% (109 no 1436) bez DzAKA ($p < 0,001$); AKS BST gadījumā ar DzAKA – 27% (20 no 74), 3,6% (132 no 3640) – bez DzAKA ($p < 0,001$) (sk. 1. tab.).

1. tabula. Dzīvību apdraudošas kambaru aritmijas ietekme uz mirstību pacientiem ar AKS*

Impact of life threatening ventricular arrhythmias on mortality in patients with acute coronary syndrome*

Mirstība	Grupa ar DzAKA	Grupa bez DzAKA	p vērtība
AKS kopā, % (n ¹ /n ²)	28 (63/225)	4,7 (241/5076)	$< 0,001$
AKS AST, % (n ¹ /n ²)	28,4 (43/151)	7,6 (109/1436)	$< 0,001$
AKS BST, % (n ¹ /n ²)	27 (20/74)	3,6%(132/3640)	$< 0,001$

* Latvijas AKS reģistra dati, 2011. gads. / Data from Latvian Acute coronary syndrome registry, year 2011.

n¹ – mirušo pacientu skaits pacientu grupā; n² – pacientu kopējais skaits grupā.

DzAKA – dzīvību apdraudošas kambaru aritmijas, AKS – akūts koronārs sindroms, AKS AST – akūts koronārs sindroms ar ST elevācijām, AKS BST – akūts koronārs sindroms bez ST elevācijām.

Lai izvērtētu DzAKA biežumu atkarībā no izvēlētajā reperfūzijas metodes (primāra perkutāna koronārā intervence (PPKI) vai fibrinolīze (FI)), no Latvijas AKS reģistra datiem tika atlasīti pacienti ar AKS AST, kuriem reperfūzija tika veikta pirmo 12 stundu laikā no simptomu sākuma atbilstoši Eiropas Kardiologu biedrības un Amerikas Sirds asociācijas rekomendācijām [Steg, 2012; O'Gara, 2013]. Kopā Latvijas slimnīcās 2011. gadā pirmo 12 stundu laikā no simptomu sākuma tika stacionēti 1149 pacienti ar AKS AST, no tiem PPKI tika veikta 840 (73,1%) pacientiem, FI – 148 (12,9%) pacientiem. DzAKA tika novērotas 103 (12,3%) pacientiem PPKI grupā un 14 (9,5%) FI grupā. Statistiski ticamas atšķirības DzAKA biežumā starp PPKI un FI netika konstatētas ($p = 0,95$).

Iespējamo riska faktoru analīzei tika izmantoti dati par pacientiem, kuri 2011. gadā stacionēti P. Stradiņa KUS 32. nodaļā. Kopā tika analizēti 1385 pacientu dati ar AKS diagnozi, no kuriem AKS AST bija 624 (45,1%) gadījumos, AKS BST – 761 (54,9%) gadījumā. Skatoties pacientu sadalījumu pēc izrakstīšanās diagnozēm – miokarda infarkts ar Q (Q-MI) 557 (40,2%) pacientiem, miokarda infarkts bez Q (neQ-MI) – 428 (30,9%) pacientiem un nestabila stenokardija 400 (28,9%) pacientiem.

KT/KF tika fiksētas 93 (6,7%) no visiem pacientiem ar AKS, AKS AST grupā – 69 (11,1%) pacientiem, AKS BST grupā – 24 (3,2%). Kopējā mirstība AKS grupā bija 6,9% (96 no 1385), AKS AST – 8,2% (51 no 624 pacientiem), AKS BST grupā – 5,9% (45 no 761).

Analizējot intrahospitālo mirstību, analogiski kā pēc Latvijas AKS reģistra datubāzes novēroja statistiski ticamu mirstības palielināšanos pacientiem ar DzAKA: AKS gadījumā mirstība pacientu grupā ar DzAKA – 26,9% (25 no 93), salīdzinot ar pacientu grupu bez DzAKA – 5,5% (71 no 1292) ($p < 0,001$); AKS AST gadījumā – mirstība grupā ar DzAKA bija 26,1% (18 no 69), bez DzAKA – 5,9% (33 no 555) ($p < 0,001$); AKS BST gadījumā – grupā ar DzAKA – 29,2% (7 no 24), bez DzAKA – 5,2% (38 no 737 pacientiem) ($p < 0,001$) (sk. 2. tab.).

2. tabula. Dzīvību apdraudošas kambaru aritmijas ietekme uz mirstību pacientiem ar AKS*

Impact of life threatening ventricular arrhythmias on mortality in patients with acute coronary syndrome*

Mirstība	Grupa ar DzAKA	Grupa bez DzAKA	p vērtība
AKS kopā, % (n^1/n^2)	26,9 (25/93)	5,5 (71/1292)	< 0,001
AKS AST, % (n^1/n^2)	26,1 (16/69)	5,9 (33/555)	< 0,001
AKS BST, % (n^1/n^2)	29,2 (7/24)	5,2 (38/737)	< 0,001

* P. Stradiņa KUS dati, 2011. gads. / Data from Pauls Stradins Clinical University hospital, year 2011.

n^1 – mirušo pacientu skaits pacientu grupā; n^2 – pacientu kopējais skaits grupā.

DzAKA – dzīvību apdraudošas kambaru aritmijas, AKS – akūts koronārs sindroms, AKS AST – akūts koronārs sindroms ar ST elevācijām, AKS BST – akūts koronārs sindroms bez ST elevācijām.

Lai atrastu iespējamus riska faktorus DzAKA attīstībai, kā arī faktorus, kuri samazina DzAKA attīstības risku, tika analizēti pacientu demogrāfiskie dati, anamnēzes dati, lietotā medikamentozā terapija pirms šī AKS notikuma, stacionārā lietotie medikamenti, miokarda bioķīmiskie bojājuma marķieri (MBBM) iestājoties un to maksimālais līmenis, ehokardiogrāfijas dati (kreisā kambara izsviedes frakcija), kā arī AKS veids – klasificējot pēc iestāšanās un gala diagnozes. Pacienti tika iedalīti divās grupās – ar DzAKA un bez DzAKA.

Pacientiem, kuriem bija DzAKA, statistiski biežāk novēroja AKS AST (74,2%), salīdzinot ar grupu bez DzAKA (43,0%; $p < 0,001$), kā arī Q-MI attīstību (66,7% vs. 38,3%; $p < 0,001$).

Analizējot pacientu demogrāfiskos un anamnēzes datus, abās grupās statistiski ticamas atšķirības pēc dzimuma un vecuma nekonstatēja, bet statistiski ticami biežāk pacientiem bez DzAKA anamnēzē bija arteriāla hipertensija ($p < 0,001$), perkutānā koronārā intervence (PKI) ($p = 0,036$), kā arī hroniska sirds mazspēja ($p = 0,004$) (sk. 3. tab.).

Grupā bez DzAKA biežāk novēroja beta-adrenoblokatoru (BAB), angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru (AKEI) un statīnu lietošanu pirms šī AKS notikuma, kas sasniedza statistisku ticamību (sk. 4. tab.).

3. tabula. Pacientu demogrāfiskie un anamnēzes dati
Patient demographic and anamnesis data

Pazīme	Grupa ar DzAKA (n = 93)	Grupa bez DzAKA (n = 1292)	p vērtība
Dzimums – vīrietis, n (%) [95% TI]	66 (71,0) [61,1–79,2]	813 (62,9%) [60,3–65,5]	0,120
Vecums, gadi (mediāna) [Q1 (25%); Q3 (75%)]	67 [57; 73]	67 [57; 76]	0,496
Anamnēzē AH, n (%) [95% TI]	46 (49,5) [39,5–59,4]	899 (69,6) [67,0–72,0]	< 0,001
Anamnēzē smēķēšana, n (%) [95% TI]	20 (21,5) [14,4–30,9]	292 (22,6) [20,4–25,0]	0,807
Anamnēzē CD, n (%) [95% TI]	11 (11,8) [6,7–20,0]	253 (19,6) [17,5–21,8]	0,066
Anamnēzē MI, n (%) [95% TI]	24 (25,8) [18,0–35,5]	417 (32,3) [29,8–34,9]	0,196
Anamnēzē PKI, n (%) [95% TI]	12 (12,9) [7,5–21,2]	286 (22,1) [20,0–24,5]	0,036
Anamnēzē HSM, n (%) [95% TI]	19 (20,4) [13,5–29,7]	455 (35,2) [32,7–37,9]	0,004

DzAKA – dzīvību apdraudošās kambaru aritmijas, AH – arteriāla hipertensija, MI – miokarda infarkts, CD – cukura diabēts, PKI – perkutānā koronārā intervence, HSM – hroniska sirds mazspēja.

4. tabula. Medikamentoza terapija pirms AKS notikuma
Medical treatment before onset of acute coronary syndrome

Pazīme	Grupa ar DzAKA (n = 93)	Grupa bez DzAKA (n = 1292)	p vērtība
Aspirīns pirms notikuma, n (%) [95% TI]	19 (20,4) [13,5–29,7]	378 (29,3) [26,8–31,8]	0,069
Klopidogrels pirms notikuma, n (%) [95% TI]	5 (5,4) [2,3–12,0]	104 (8,0) [6,7–9,7]	0,355
BAB pirms notikuma, n (%) [95% TI]	15 (16,1) [10,0–24,9]	351 (27,2) [24,8–29,7]	0,02
AKEI pirms notikuma, n (%) [95% TI]	13 (14,0) [8,4–22,5]	316 (24,5) [22,2–26,9]	0,022
Statīni pirms notikuma, n (%) [95% TI]	6 (6,5) [2,3–13,4]	184 (14,2) [12,4–16,3]	0,035

DzAKA – dzīvību apdraudošās kambaru aritmijas, BAB – beta-adrenoblokatori, AKEI – angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori.

Analizējot stacionārā uzsāktu AKS medikamentozu terapiju, pacientu grupa bez DzAKA statistiski ticami biežāk saņēma aspirīnu (97,3% vs. 91,4%, $p = 0,006$), statīnus (96,7% vs. 89,2%, $p = 0,002$), kā arī iezīmējās statistiski ticama tendence beta-adrenoblokatoru (89,3% vs. 82,8%, $p = 0,053$) lietošanai (sk. 5. tab.).

Izvērtējot grupu atšķirības attiecībā uz MBBM, grupā ar DzAKA novēroja statistiski ticami augstāku gan troponīna I, gan kreatinīnkināzes MB (KK-MB) frakcijas maksimālo vērtību nekā grupā bez DzAKA ($p < 0,001$) (sk. 6. tab.), kā arī DzAKA grupā iezīmējās KK MB frakcijas augstākas vērtības tendence, iestājoties stacionārā ($p = 0,056$).

Pacienti, kuriem radās DzAKA, ehokardiogrāfiski noteikta kreisā kambara izsviedes frakcija statistiski ticami biežāk bija zemāka ($p = 0,001$) (sk. 6. tab.).

5. tabula. Medikamentoza terapija stacionārā
Medical treatment during hospitalization

Pazīme	Grupa ar DzAKA (n = 93)	Grupa bez DzAKA (n = 1292)	p vērtība
Aspirīns, n (%) [95% TI]	85 (91,4) [83,9–95,6]	1257 (97,3) [96,3–98,1]	0,006
Klopidogrels, n (%) [95% TI]	82 (88,2) [80,1–93,3]	1171 (90,6) [88,9–92,1]	0,462
BAB, n (%) [95% TI]	77 (82,8) [73,9–89,1]	1154 (89,3) [87,5–91,0]	0,053
AKEI, n (%) [95% TI]	71 (76,3) [66,8–83,3]	1091 (84,4) [82,4–86,3]	0,056
Statīni, n (%) [95% TI]	83 (89,2) [81,3–94,1]	1249 (96,7) [95,6–97,5]	0,002

DzAKA – dzīvību apdraudošās kambaru aritmijas, BAB – beta-adrenoblokatori, AKEI – angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori.

6. tabula. Miokarda bioķīmiskie bojājuma marķieri un ehokardiogrāfijas parametri
Biochemical markers of myocardial necrosis and echocardiographic parameters

Pazīme	Grupa ar DzAKA	Grupa bez DzAKA	p vērtība
Troponīns I iestājoties, ng/ml (mediāna) [Q1 (25%); Q3 (75%)]	0,53 [0,13; 6,57]	0,60 [0,04; 7,78]	0,496
Troponīna I maks. vērtība, ng/ml (mediāna) [Q1 (25%); Q3 (75%)]	92,39 [27,07; 227,08]	14,60 [0,53; 57,04]	< 0,001
KK MB iestājoties, ng/ml (mediāna) [Q1 (25%); Q3 (75%)]	6,20 [2,60; 22,00]	4,60 [1,80; 19,37]	0,056
KK MB mak. vērtība, ng/ml (mediāna) [Q1 (25%); Q3 (75%)]	204,10 [47,10; 300,00]	25,80 [3,20; 116,03]	< 0,001
KK EF, % (mediāna) [Q1 (25%); Q3 (75%)]	45 [31; 55]	50 [44; 59]	0,001
ESD, mm (mediāna) 95% TI	34 [28; 48]	33 [28; 39]	0,258
ESD, mm (mediāna) 95% TI	53 [48; 59]	51 [47; 56]	0,187

DzAKA – dzīvību apdraudošās kambaru aritmijas, KK MB – kreatinīnkināzes MB frakcija, KK EF – kreisā kambara izviedes frakcija, ESD – kreisā kambara beigu sistoliskais izmērs, EDD – kreisā kambara beigu diastoliskais izmērs.

Diskusija

AKS gadījumā DzAKA sastopamība pēc Latvijas Akūta koronāra sindroma reģistra bija 4,2%, pēc P. Stradiņa KUS datu bāzes – 6,7%, kas atbilst literatūras datiem. Pēc viena no lielākā AKS reģistra – GRACE reģistra (*Global Registry of Acute Coronary Events*) – datiem pacientiem ar AKS hospitalizācijas laikā kambaru aritmijas rodas 6,9% gadījumu [Avezum, 2008]. Salīdzinot rezultātus starp AKS pamatformām, DzAKA biežāk novēro pacientiem ar AKS AST (9,5% – Latvijas AKS reģistrs, 11,1% – P. Stradiņa KUS datu bāze) nekā AKS BST gadījumā (2%; 3,2%), kas izskaidrojams ar išēmijas skartā miokarda plašumu un pārsvarā pilnīgu koronārā asinsvada slēgumu AKS AST gadījumā. Pēc literatūras datiem DzAKA sastopamība AKS AST gadījumā variē no 4,3% līdz 12,8% [Solomon, 1993; Boissel, 1996; Henkel, 2006]. KT/KF incidence pacientiem, kuriem ir MI ar ST elevācijām, ir divas reizes lielāka nekā pacientiem ar MI, kuriem EKG nenovēro ST segmenta elevāciju [Ohlow, 2012]. AKS BST gadījumā DzAKA novēro 1,5%–2,1%–4% gadījumu [Al-Khatib, 2002; Avezum, 2008; Piccini, 2012].

DzAKA asociējas ar ievērojami augstāku pacientu mirstību gan agrīnā, gan vēlīnā periodā pēc AKS [Hatzinikolaou-Kotsakou, 2007; Askari, 2009]. Pacientu mirstība slimnīcā ir augstāka KT/KF grupā, salīdzinot ar pacientiem bez KT/KF (52% vs. 1,6%, $p < 0,001$) [Avezum, 2008]. Tas apstiprināts arī mūsu veiktajā analizē. Pacientiem, kuriem bija DzAKA, neatkarīgi no AKS formas novēroja statistiski ticami augstāku intrahospitālo mirstību nekā pacientiem, kuriem DzAKA neizveidojās (Latvijas AKS reģistrs: AKS – 28% vs. 4,7%, AKS AST – 28,4% vs. 7,6%, AKS BST – 27% vs. 3,6%; P. Stradiņa KUS datu bāze: AKS – 26,9% vs. 5,5%, AKS AST – 26,1% vs. 5,9%, AKS BST – 29,2% vs. 5,2%, $p < 0,001$).

Literatūrā ir maz atrodami dati par DzAKA sastopamības salīdzinājumu atkarībā no izvēlētajā reperfūzijas metodes veida pacientiem ar AKS AST. Pēc pašreizējām Eiropas Kardiologu biedrības un Amerikas Sirds asociācijas vadlīnijām par efektīvāko un drošāko reperfūzijas metodi ir atzīta PPKI [O'Gara, 2013; Steg, 2012]. Šīs rekomendācijas ir balstītas uz daudzcentru randomizētu pētījumu datiem, kuri pierādīja PPKI pārākumu pār fibrinolītisko terapiju – samazina mirstību, reinfarkta, atkārtotas išēmijas un asiņošanu risku [Andersen, 2003; Widimsky, 2000; Widimsky, 2003; Grines, 2002]. KT/KF nebija galaiznākums nevienā no šiem pētījumiem. Pēc literatūras datiem DzAKA biežums, veicot fibrinolīzi, variē no 2,8% līdz 12,4% [Solomon, 1993; Boissel, 1996; Henkel, 2006], savukārt PPKI gadījumā – no 4,3% līdz 8,0% [Mehta, 2004; Henriques, 2005].

Mūsu veiktajā analizē statistiski ticamas atšķirības DzAKA biežumā atkarībā no veiktās reperfūzijas metodes nekonstatēja. Šajā analizē būtiski būtu diferencēt, kurā laikā DzAKA novēro – pirms reperfūzijas terapijas, reperfūzijas terapijas laikā vai pēc reperfūzijas terapijas. Tā kā PPKI, salīdzinot ar fibrinolītisko terapiju, nodrošina efektīvāku asinsplūsmas atjaunošanu skartajā koronārajā asinsvadā, novēršot atkārtotas išēmijas risku, objektīvāka būtu DzAKA biežuma novērtēšana un salīdzināšana tieši pēc reperfūzijas terapijas veikšanas. Izmantojot Latvijas AKS reģistra datu bāzi, šāda diferenciācija nebija iespējama.

Analizējot iespējamus riska faktorus DzAKA attīstībai, mūsu pētījumā statistiski ticami retāk DzAKA attīstību novēroja pacientiem, kuriem anamnēzē bija arteriāla hipertensija (49,5% vs. 69,6%, $p < 0,001$), PKI (12,9% vs. 22,1%, $p = 0,036$) un hroniska sirds mazspēja (20,4% vs. 35,2%, $p < 0,004$). Literatūrā arteriāla hipertensija, kā arī sirds mazspēja [Boissel, 1996] tiek minēta kā viens no DzAKA attīstības riska faktoriem AKS gadījumā, bet nav precizēta iepriekš lietotās medikamentozās terapijas nozīme.

Datu analīze par medikamentozo terapiju, kas lietota pirms šī AKS notikuma, parādīja, ka pacientu grupā, kuriem neizveidojās DzAKA, statistiski ticami biežāk ambulatori lietoja beta-adrenoblokatorus (27,2% vs. 16,1%, $p = 0,02$), AKEI (24,5% vs. 14,0%, $p = 0,022$) un statīnus (14,2% vs. 6,5%, $p = 0,035$).

Pētījumos pierādīta BAB, AKEI un statīnu nozīme pacientiem ar AKS. BAB samazina mirstību, infarkta plašumu, kā arī DzAKA risku [Freemantle, 1999]. Agrīna (pirmo 24 stundu laikā) BAB uzsākšana AKS slimniekiem, kuriem novēro kambara ritma traucējumus, samazina intrahospitālo mirstību bez sirds mazspējas pasliktināšanās pazīmēm [Piccini, 2008]. AKEI mazina mirstību pacientiem pēc MI ilgtermiņā [Askari, 2009], veicina miokarda struktūras atjaunošanos un mazina sirds mazspējas rašanās iespēju. Datu par to tiešu ietekmi uz KT/KF izveidošanos AKS gadījumā nav. Statīni samazina mirstību un turpmākos koronāros notikumus [Schwartz, 2001; Cannon, 2004; Mills, 2011], kā arī ir pierādīts to antiaritmiskais efekts [Mills, 2011]. Tomēr ir maz datu par šo grupu medikamentu iepriekšējās lietošanas nozīmi DzAKA novēršanā AKS gadījumā. Ir atrodami tikai daži ziņojumi par iepriekšēju statīnu lietošanas iespējamo nozīmi DzAKA riska mazināšanā [Oazydin, 2011; Apiyasawat, 2013].

Augstāks miokarda bojājuma bioķīmisko marķieru līmenis serumā norāda uz masīvāku miokarda nekrozi, kas, iespējams, ir papildu risks KT/KF attīstībai. Dažādos pētījumos ir publicēti atšķirīgi dati par MBBM. AKS slimniekiem, iestājoties stacionārā, paaugstināti MBBM ir 50% gadījumu KT grupā, 59% gadījumu – KF grupā un 44% gadījumu – grupā bez KA attīstības ($p < 0,001$) [Avezum, 2008]. Pēc datu apstrādes ar daudzfaktoru loģistisko regresijas analīzi paaugstināti MBBM ir pierādīti kā

neatkarīgi parametri DzAKA attīstības riska prognozēšanā [Avezum, 2008; Hatzinikolaou-Kotsakou, 2007]. Pacientiem ar AKS AST un KF/KT attīstību, kuriem veikta fibrinolīze, novēro augstāku KK MB masas līmeni serumā [Osmancik, 2008]. Savukārt pēc cita pētījuma datiem AKS AST gadījumā, ja veikta PPKI, MBBM līmenī nenovēro statistiski ticamas atšķirības pacientiem ar un bez KT/KF [Ohlow, 2012]. Pacientiem ar MI bez ST elevācijām pierādīts augstāks KK MB un troponīnu līmenis KT/KF grupā, salīdzinot ar pacientiem, kuriem KT/KF neizveidojas (kreatinīnfosfokināzes MB: 838 vs. 362 mg/dl, $p < 0,001$, troponīni 19,8 vs. 9,1 ng/ml, $p = 0,016$) [Gupta, 2010].

Mūsu veiktajā analizē novēroja statistiski ticamas atšķirības starp troponīna I un KK MB frakcijas maksimālajām vērtībām AKS slimniekiem ar un bez KT/KF – šo MBBM maksimālais līmenis serumā bija augstāks pacientiem ar DzAKA (troponīns I 92,39 ng/ml vs. 14,60 ng/ml, $p < 0,001$; KK MB frakcija 204,10 ng/ml vs. 25,80 ng/ml, $p < 0,001$), kā arī iezīmējās tendence salīdzinoši augstākam KK MB frakcijas līmenim serumā, kas noteikts uzreiz pēc iestāšanās stacionārā, iestājoties DzAKA grupā (6,20 ng/ml vs. 4,60 ng/ml, $p = 0,056$).

Pēc literatūras datiem akūta MI slimniekiem, kuriem izveidojās KT/KF, statistiski ticami ir zemāka kreisā kambara izsviedes frakcija [Henkel, 2006; Mehta, 2011]. Mūsu veiktajā analizē arī pierādīts, ka pacientiem, kuriem izveidojās DzAKA, statistiski ticami biežāk bija zemāka kreisā kambara izsviedes frakcija (45% vs. 50%, $p < 0,001$).

Secinājumi

Dzīvību apdraudošās kambaru aritmijas nav bieži sastopama akūta koronāra sindroma komplikācija, bet tai ir raksturīgs nozīmīgs intrahospitālās mirstības riska pieaugums. Kambaru tahikardiju un kambaru fibrilāciju salīdzinoši biežāk novēro pacientiem ar AKS un ST elevācijām nekā AKS gadījumā bez ST elevācijām. Salīdzinot reperfūzijas metodes pacientiem ar AKS un ST elevācijām, nozīmīgas atšķirības starp primāru perkutāno koronāro intervenci un fibrinolīzi KT/KF biežumā intrahospitālajā etapā nekonstatēja. Pacientiem ar AKS statīnu, beta-adrenoblokatoru un aspirīna agrīna uzsākšana terapijā samazina DzAKA risku. Kā arī beta-adrenoblokatoru, angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru un statīnu lietošana pirms AKS notikuma, iespējams, samazina DzAKA risku akūtas koronārās išēmijas gadījumā.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir arteriālā hipertensija, perkutānā koronārā intervence un hroniska sirds mazspēja, KT/KF izveidošanos novēro retāk, ko var izskaidrot ar biežāku medikamentu lietošanu pirms akūta koronārā notikuma.

Nozīmīgākie DzAKA riska faktori pēc mūsu pētījuma datiem ir akūts koronārs sindroms ar ST elevācijām, paaugstināta troponīna I un KK MB frakcijas maksimālā vērtība, paaugstināts KK MB frakcijas līmenis pirmajā veiktajā analizē, iestājoties stacionārā, kā arī samazināta kreisā kambara izsviedes frakcija.



Incidence and Risk Factors of Life Threatening Ventricular Arrhythmias and Their Impact on Clinical Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome

Abstract

Introduction. Life threatening ventricular arrhythmias (LTVA) are a rare acute coronary syndrome (ACS) complication but with a significantly high mortality rate. At the moment, there are no defined risk factors of LTVA.

Aim. The aim of the study is to assess the rate of LTVA in patients with ACS and its types (ACS with ST segment elevations (ACS STEMI) and ACS without ST segment elevation (ACS NSTEMI)), the impact of the treatment on the rate of LTVA, as well as assessing the possible risk factors for the development of LTVA, and its impact on clinical outcomes.

Material and methods. Data from Latvian Acute Coronary Syndrome Register and data from patients, who have been hospitalized in Pauls Stradiņš Clinical University Hospital 32nd invasive cardiology ward in the year 2011, was obtained. Descriptive statistical methods were used.

Results. LTVA rate – ACS 4.2%; ACS STEMI 9.5%, ACS NSTEMI 2.0%. In ACS STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI), LTVA rate is 12.3%, but in patients with fibrinolysis – 9.5% ($p = 0.95$). Intrahospital mortality rate was higher in patient group with LTVA 28% vs. 4.7% in patients without LTVA, $p < 0.001$; ACS STEMI 28.4% vs. 7.6%, $p < 0.001$; ACS NSTEMI 27% vs. 3.6%, $p < 0.001$. In the group of patients, who did not have LTVA, there was a higher rate of arterial hypertension (AH) diagnosis (69.6% vs. 49%, $p < 0.001$), previous PCI (22.1% vs. 12.9%, $p = 0.036$), congestive heart failure (CHF) (35.2% vs. 20.4%, $p = 0.004$), previous use of beta adrenergic blockers (BAB) (27.2% vs. 16.1%, $p = 0.020$), angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) (24.5% vs. 14.0%, $p = 0.022$), use of statins (14.2% vs. 6.5%, $p = 0.035$) before ACS. Risk factors of LTVA – higher Troponin I (92.39 vs. 14.60 ng/ml, $p < 0.001$) and CK-MB fraction (204.10 vs. 25.80 ng/ml, $p < 0.001$) maximal values, higher CK-MB fraction value in the first blood test after hospitalization (6.20 vs. 4.60 ng/ml, $p = 0.056$), lower left ventricular ejection fraction (45 vs. 50%, $p = 0.001$).

Conclusions. LTVA are related to a significantly higher intrahospital mortality rates. There is a higher incidence of LTVA in patients with ACS STEMI. An early treatment of statins, BAB and aspirin decreases the risk of LTVA. The use of BAB, ACEI and statins before the onset of ACS possibly reduces the risk of LTVA. Patients who have the data of previous AH, PCI and CHF show a less frequent development of LTVA. Most significant risk factors of LTVA are ACS STEMI, elevated Troponin I and CK-MB fraction maximal values, a higher CK-MB fraction level in the first blood test after hospitalization, as well as a decrease of the left ventricular ejection fraction.

Keywords: ventricular arrhythmias, ACS, risk factors.

Literatūra

1. Al-Khatib S. M. Sustained ventricular arrhythmias among patients with acute coronary syndrome with no ST segment elevation: incidence, predictors and outcomes // *Circulation*, 2002; 106: 309–312.
2. Andersen H. R., Nielsen T. T., Rasmussen K., et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction // *N Engl J Med*, 2003; 349: 733–742.
3. Askari A. T., Shishehbor M. H., Kaminski M. A., et al. The association between early ventricular arrhythmias, renine-angiotensin-aldosterone system antagonism, and mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: Insights from Global Use of strategies to open coronary arteries (GUSTO) V // *American Heart Journal*, 2009; 158: 238–243.
4. Avezum A., Piegas L. S., Goldberg R. J., et al. Magnitude and prognosis associated with ventricular arrhythmias in patients hospitalized with acute coronary syndromes (from the GRACE Registry) // *The American Journal of Cardiology*, 2008; 102 (102): 1577–1582.
5. Boissel J. P., Castaigne A., Mercier C., et al. Ventricular fibrillation following administration of thrombolytic treatment. The EMIP experience. European Myocardial Infarction Project // *European Heart Journal*, 1996; 17: 213–217.
6. Cannon C. P., Braunwald E., McCabe C. H., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndrome // *New England Journal of Medicine*, 2004; 350: 1495–1504.
7. Gheeraert P. J., De Buyzere M. L., Taeymans Y. M., et al. Risk factors for primary ventricular fibrillation during acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // *European Heart Journal*, 2006; 27: 2499–2510.
8. Goldberg R. J., Yarzebski J., Spencer F. A., et al. Thirty-year trends (1975–2005) in the magnitude, patient characteristics, and hospital outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by ventricular fibrillation // *The American Journal of Cardiology*, 2008; 102 (102): 1595–1601.
9. Grines C. L., Westerhausen D. R., Grines L. L., et al. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: The Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study // *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1713–1719.
10. Gupta Sh., Pressman G., Figueredo V. M. Incidence of, predictors for, and mortality associated with malignant ventricular arrhythmias in non-ST elevation myocardial infarction patients // *Coronary Artery Disease*, 2010; 21 (21): 460–465.

11. Harkness J. R., Morrow D. A., Braunwald E., et al. Myocardial ischemia and ventricular tachycardia on continuous electrocardiographic monitoring and risk of cardiovascular outcomes after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (from the MERLIN_TIMI 36 Trial) // *The American Journal of Cardiology*, 2011; 10 (108): 1373–1381.
12. Hatzinikolaou-Kotsakou E., Tziakas D., et al. Could sustained monomorphic ventricular tachycardia in the early phase of a prime acute myocardial infarction affect patient outcome? // *Journal of Electrocardiology*, 2007; 1 (40): 72–77.
13. Henkel D. M., Witt B. J., Gersh B. J., et al. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-years community study // *American Heart Journal*, 2006; 151: 806–812.
14. Mehta R. H., Yu J., Piccini J. P., et al. Prognostic significance of postprocedural sustained ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (from HORIZONS-AMI trial) // *American Journal of Cardiology*, 2012; 109 (6): 805–812.
15. Mills E. J., Wu P., Chong G., et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials // *QJM*, 2012; 104 (2): 109–124.
16. O'Gara P. T., Kushner F. G., Ascheim D. D., et al. 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of ST elevation myocardial infarction // *Circulation*, 2013; 127: 529–555.
17. Ohlow M. A., Geller J. C., Richter S., et al. Incidence and predictors of ventricular arrhythmias after ST-segment elevation myocardial infarction // *The American Journal of Emergency Medicine*, 2012; 30 (4): 580–586.
18. Osmancik P. P., Stros P. In-hospital arrhythmias in patients with acute myocardial infarction – the relation to the reperfusion strategy and their prognostic impact // *Acute Cardiac Care*, 2008; 10: 15–25.
19. Piccini J. P., Hranitzky P. M., Kilaru R., et al. Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the Valsartan in Acute myocardial infarction trial [VALIANT] register) // *American Journal of Cardiology*, 2008; 102: 1427–1432.
20. Piccini J. P., White J. A., Mehta R. H., et al. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating non-ST segment elevation acute coronary syndrome // *Circulation*, 2012; 126: 41–49.
21. Ruiz-Bailen M., Aguayo de Hoyos E., Ruiz-Navarro S., et al. Ventricular fibrillation in acute myocardial infarction in Spanish patients: Results of the ARIAM database // *Critical Care of Medicine*, 2003; 31: 2144–2151.
22. Solomon S. D., Ridker P. M., Antman E. M. Ventricular arrhythmias in trials of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A meta-analysis // *Circulation*, 1993; 88: 2575–2581.
23. Steg Ph. G., James S. K., Atar D., et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal*, 2012; 33: 2569–2619.
24. Schwartz G. G., Olsson A. G., Ezekowitz M. D., et al. Atorvastatin for acute coronary syndromes // *JAMA*, 2001; 286: 533–535.
25. Zipes D. P., Camm A. J., Borggrefe M., et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // *Europace*, 2006; 8: 746–837.
26. Widimsky P., Budesinsky T., Vorac D., et al. Long distance transport for primary angioplasty vs imediated thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicenter trial – PRAGUE-2 // *European Heart Journal*, 2003; 24: 94–104.
27. Widimsky P., Groch L., Zelizko M., et al. Multicentre randomized trials comparing transport to primary angioplasty vs imediated thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study // *European Heart Journal*, 2000; 21: 823–831.

Orālo antikoagulantu klīniskā pielietojuma problēmu analīze pacientiem ar priekškambaru mirgošanu

Oskars Kalējs^{1,2}, Baiba Luriņa³, Olga Lituņenko^{3,4},
Aldis Strēlnieks^{2,5}, Maija Vikmane^{1,2}, Gita Rancāne⁶,
Iveta Šime⁷, Sandis Sakne¹, Iveta Mintāle^{1,3},
Daiga Behmane³, Guntis Bahs³, Aivars Lejnieks^{2,5}

¹ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Kardioloģijas centrs

² Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

⁴ Latvijas Farmaceitu asociācija

⁵ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

⁶ Ventspils Reģionālā slimnīca, Latvija

⁷ Liepājas Reģionālā slimnīca, Latvija

Kopsavilkums

Nevalvulāras priekškambaru mirgošanas (NVPM) slimniekiem izvēles medikamenti trombemboliju profilaksei ilgstoši ir bijuši K vitamīna antagonisti (KVA), kuru klīniskais lietojums rada grūtības pacientiem un ārstiem. Jaunie orālie antikoagulantu (JOAK) sola šīs problēmas atrisināt, tomēr Latvijā to ieviešana praksē norit gausi.

Darba mērķis. Analizēt galvenās dažādu antikoagulantu klīniskā lietojuma problēmas pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu (PM) un ārstējošajiem speciālistiem.

Materiāls un metodes. Aptaujāti 519 Latvijas slimnīcu un ģimenes ārstu prakšu pacienti ar NVPM un piemērotu antikoagulantu terapiju. Pacientu grupā analizētas problēmas, kas saistītas ar medikamentu blaknēm, mijiedarbību un lietošanas sarežģītību. Otro grupu veido 269 praktizējoši ārsti ar klīnisko pieredzi NVPM slimnieku ārstēšanā, piemērojot antikoagulantus. Analizētas problēmas saistībā ar medikamentu izvēli, terapijas uzsākšanu un tās efektivitātes kontroli.

Rezultāti. KVA lietotājiem ir statistiski nozīmīgi biežāka blakņu sastopamība. Grūtības piemērot KVA devu atzīst vairāk nekā 50% pacientu, 31,8% sagādā grūtības starptautiskā koeficienta *INR* (*international normalized ratio*) kontrole. Ārstu grupā JOAK lieto 48,5% ārstu, bet 81,3% būtu gatavi to darīt biežāk. Galvenās JOAK problēmas ārstiem ir medikamentu izmaksas un nepietiekama klīniskā pieredze un asinsreces rādītāju kontroles nepietiekamība!). Lietojot KVA, nozīmīgākās problēmas ir pacientu nelīdzestība un grūtības piemērot devu. Uzsākot terapiju, ārsti visbiežāk (vairāk nekā 50% gadījumu) ņem vērā insultus / trombembolijas anamnēzē, pacientu vecumu, vaskulāras slimības, pacienta līdzestību un finansiālās iespējas. Elektrisko kardioversiju grupā pielietojuma pārsvars ir JOAK atbilstoši vadlīnijām (dabigatrans 54,6% pret varfarīnu 45,6%) ar statistiski pārliecinoši mazāku blakņu skaitu ($p < 0,001$) un saglabātu drošību attiecībā uz neiroloģiskām komplikācijām.

Secinājumi. OAK klīniskais pielietojums NVPM slimniekiem ir komplicētāks KVA grupā medikamentu blakņu, lietošanas sarežģītības un informācijas trūkuma dēļ. JOAK piemīt pārliecinoši augstāka drošība, un tiem ir būtiski mazāks blakņu, to skaitā asiņošanas risks. Elektrisko kardioversiju grupā

JOAK (dabigatrāna) lietošanai ir priekšrocības pirms un pēc procedūras atbilstoši vadlīnijām un klīniskajiem pierādījumiem. Pirms OAK terapijas uzsākšanas nevalvulāras PM slimniekiem netiek pietiekami ņemti vērā asiņošanas un trombemboliju izveidošanās riska faktori.

Atslēgvārdi: priekškambaru mirgošana, orālie antikoagulanti.

Ievads

Priekškambaru mirgošana (PM) ir biežāk sastopamā pastāvīgas sirds aritmijas forma ar 1–2% sastopamību vispārējā populācijā un tās izplatībai ir tendence pieaugt tuvāko 50 gadu laikā [Stewart, 2011; Go, 2001]. PM prevalence palielinās līdz ar vecumu, no 0,5% 40–50 gadu vecumā, līdz 5–17% 80–85 gadu vecumā [Stewart, 2011; Go, 2001; Camm, 2012]. Vīriešiem prevalence ir augstāka nekā sievietēm. Risks dzīves laikā attīstīties priekškambaru mirgošanai 55 gadu vecumā Eiropas populācijā ir vidēji 23,8% vīriešu un 22,2% sieviešu [Heeringa, 2006]. PM ir saistīta ar palielinātu kardiovaskulāro notikumu risku, tā korelē ar trombemboliju veidošanos, išēmiska insulta, kreisā kambara disfunkcijas, sirds mazspējas rašanos, līdz ar to ar samazinātu dzīves kvalitāti un paaugstinātu mirstību [Kirchhof, 2007].

Nevalvulāras PM slimniekiem, kuriem trombemboliju attīstības riska mazināšanai indicēta orālo antikoagulantu (OAK) terapija, tā bieži ir ilgstoša, tādēļ jārēķinās ar spēju attiecīgo medikamentu lietot regulāri, kontrolēti, rēķināties ar tā iespējamām blaknēm gadiem ilgi. Ar šiem medikamentu lietošanas aspektiem jārēķinās arī ārstējošajam ārstam.

Latvijā pieejami un Latvijas Zāļu valsts aģentūrā reģistrēti vecākās paaudzes OAK, piemēram, K vitamīna antagonists (KVA) varfarīns un jaunās paaudzes OAK (JOAK) dabigatrāna eteksilāts un rivaroksabāns. Vecākās paaudzes OAK lietošana ir efektīva, tomēr prasa ievērojamu līdzestību no pacienta, rada virkni problēmu pacientam un ārstam. Jauno OAK darbība un īpašības sola šīs problēmas atrisināt. Tiek uzskatīts, ka jaunie OAK ir tuvu "ideālam" orālajam antikoagulantam, kuram izvirzītie kritēriji ir pierādīta darbības efektivitāte, zems asiņošanas risks, fiksētas devas, laba orālā biopieejamība, nav nepieciešams ikdienā kontrolēt asinsreces rādītājus, atgriezeniskums, ātrs darbības sākums, maza mijiedarbība ar aktivajām vielām un ēdienu, ir pieejams antidots [Steffel, 2011]. Tomēr arī tie neatbilst visiem minētajiem kritērijiem [Baker, 2012].

2012. gada augustā tika izdotas Eiropas Kardiologu asociācijas (EKA) vadlīnijas PM ārstēšanai – *2012 Focused Update of the ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation*, kas ir 2010. gadā izdoto vadlīniju uzlabots papildinājums. Tās ir ieviešušas zināmas korekcijas PM terapijā, piemēram, nevalvulāras PM slimniekiem trombembolijas attīstības riska mazināšanai vadlīnijās iekļaujot jaunās paaudzes orālos antikoagulantus [Camm, 2012].

Latvijā jauno OAK ieviešana praksē norit gausi, par spīti plašiem klīniskiem pētījumiem un publikācijām to efektivitātes un lietošanas vienkāršības pierādīšanai. Tāpēc būtiski ir salīdzināt un analizēt, kādas ir klīniskā pielietojuma priekšrocības un trūkumi abām OAK grupām no ārstu un pacientu skatu punkta, vai jaunajiem OAK ir nākotnes iespējas Latvijas tirgū blakus tik izplatītajiem un ilgi lietotajiem K vitamīna antagonistiem.

Veikti vairāki pētījumi, piemēram, *Renfrew / Paisley Study* un *Framingham Study*, lai izvērtētu PM un kardiovaskulāro notikumu saistību. *Renfrew / Paisley* pētījumā 20 gadu ilgā periodā tika apsekoti 7052 vīrieši un 8354 sievietes vecumā no 45 līdz 64 gadiem. Visas hospitalizācijas un nāves gadījumi 20 gadu laikā tika analizēti pēc PM esamības vai neesamības.

Pēc 20 gadiem 89% sieviešu ar PM bija kardiovaskulārs (KV) notikums (nāve vai hospitalizācija), salīdzinot ar 27% sieviešu bez PM. Vīriešiem ar PM 66% bija KV notikums, salīdzinot ar 45% vīriešu bez PM. Sievietēm PM bija neatkarīgs prediktors KV notikumiem (relatīvais biežums – *rate ratio* (RR): 3,0; 95% ticamības intervāls (TI): 2,1–4,2), fatāliem vai nefatāliem insultiem (RR: 3,2; 95% TI: 1,0–5,0) un sirds mazspējai (RR: 3,4; 95% TI: 1,9–6,2). Vīriešiem šie rādītāji attiecīgi bija 1,8 (95% TI: 1,3–2,5) kardiovaskulārajiem notikumiem, 2,5 (95% TI: 1,3–4,8) insultam un 3,4 (95% TI: 1,7–6,8) sirds mazspējai. PM bija neatkarīgs prediktors visu cēloņu mirstībai sievietēm (RR: 2,2; 95% TI: 1,5–3,2)

un vīriešiem (RR: 1,5; 95% TI: 1,2–2,2). Toties idiopātiskai PM (*lone atrial fibrillation*) netika pierādīta statistiski ticama saistība ar KV notikumu attīstību (RR: 1,5; 95% TI: 0,6–3,6) vai mirstību (RR: 1,8; 95% TI: 0,9–3,8) [Furie, 2012].

PM gadījumā visbiežāk sastopamās trombembolijas sekas ir išēmisks insults – vidēji 2,3% risks (letalitāte – 30%). Akūtas mezenterālās išēmijas incidence ir 0,14% (letalitāte – 70%) un akūtas ekstremitāšu išēmijas incidence – 0,4% (letalitāte – 16%). Kopumā aptuveni 80% ar embolijām saistīto nāvju cēlonis ir insults un 20% – sistēmiska trombembolija [Menke, 2010].

Insulta sastopamība PM slimniekiem ir variabla intervālā no 1% līdz 20% (vidēji 4,5% gadā), atkarībā no blakusslimībām un pacienta kardiovaskulāro notikumu anamnēzes [Furie, 2012].

Antikoagulanti, kas tiek izmantoti antitrombotiskajai profilaksei nevalvulāras PM slimniekiem, pamatā ir K vitamīna antagonisti, kā arī tā dēvētie “jaunie” orālie antikoagulanti: Xa faktora inhibitori un tiešie trombīna inhibitori, kas klīniskajā praksē nonākuši salīdzinoši nesen [Camm, 2012].

PM insultu un sistēmisko trombemboliju profilaksei no KVA Latvijā tiek lietots varfarīns (*warfarinum*). 2011. gadā tas bija visvairāk izrakstītais antikoagulants Latvijā [Kalējs O., 2010]. Varfarīna pusizvades laiks ir 35–45 stundas [Purviņš, 2011].

Varfarīna efektivitāti nosaka pēc starptautiskā koeficienta *INR* (*international normalized ratio*). Šo koeficientu veido matemātiski korigēti dati, lai līdzsvarotu iespējamo tromboplastīna reaģentu jutīgumu starpību. Šī korekcija dod iespēju salīdzināt dažādās laboratorijās veiktos *INR* mērījumus. *INR* tiek aprēķināts, ņemot vērā pacienta protrombīna laiku (PL) [Ahrens, 2010; Zāļu valsts aģentūra, 2011, 2012]. Ar PL primāri nosaka K vitamīna atkarīgos koagulācijas faktorus II, VII un X [Gomes, 2012]. Rekomendētais *INR* nevalvulāras PM slimniekiem ir no 2 līdz 3 [Camm, 2012; Furie, 2012]. Lietojot KVA, nepieciešama regulāra *INR* monitorēšana [Zāļu valsts aģentūra, 2011, 2012]. Trombemboliju profilaksei PM gadījumā svarīgi, lai *INR* būtu diapazonā 2 līdz 3 vairāk nekā 70% no varfarīna lietošanas ilguma [Camm, 2012].

Viena no KVA problēmām ir augsta individuālā *INR* variabilitāte, ko nosaka farmakoģenētika, īpaši citohroma P450 2C9 gēns (CYP2C9), kas saistīts ar asiņošanas notikumu risku, un K vitamīna epoksīda reduktāzes kompleksa 1 gēns (VKORC1), kas ietekmē individuālās KVA devu atšķirības [Kalējs, 2010]. KVA ir raksturīga mijiedarbība ar medikamentiem, pārtiku un alkoholu.

Bieži novērota varfarīna terapijas blakusparādība ir asiņošana. Hemorāģiju risks ir vidēji 3,8% (95% TI: 3,8–3,9%) uz personādu [Latvijas Republikas Zāļu reģistrs, 2012; Zāļu valsts aģentūra, 2012]. KVA lietotājiem asiņošanas risks ir 10–17% no visām asiņošanas komplikācijām uz 100 pacientgadiem, no kuriem 2–5% attiecas uz nopietnām un 0,5–1% – uz fatālām asiņošanām [Watson, 2009].

Eiropas Savienībā ir centrāli reģistrēts un nevalvulāras PM slimniekiem terapijā akceptēts tiešais trombīna inhibitors dabigatrāna eteksilāts (*dabigatranum etexilat*) [Freeman, 2011], no asinsreces faktora Xa inhibitoriem Eiropas Savienībā ir centrāli reģistrēts rivaroksabāns (*rivaroxabanum*) un apiksabāns (*apixabanum*) [Eiropas Savienībā centrāli reģistrēto zāļu saraksts, *Rivaroxaban* (update 20/01/2012)]. Latvijas Republikas 2012. gada Zāļu reģistrā fiksēts un Latvijā pieejams ir rivaroksabāns [Eiropas Savienībā centrāli reģistrēto zāļu saraksts. *Rivaroxaban* (update 20/01/2012)], kopš 2013. gada jūnija ir pieejams apiksabāns.

Gadījumos, kad nevalvulāras PM slimniekam, kuriem ir nepieciešamība lietot OAK un nav iespējams piemērot KVA (*INR* 2–3), jo ir grūtības iekļauties *INR* noteiktajās robežās, KVA blakņu, *INR* monitorēšanas grūtību vai citu iemeslu dēļ tiek rekomendēta JOAK lietošana [Camm, 2012].

EKA vadlīnijās, kā arī medikamentu drošības un lietojuma pētījumos JOAK devas ir piemērojamas, vadoties pēc nieru darbības rādījumiem (glomerulu filtrācijas ātrums, kreatinīna līmenis) [Camm, 2012; You, 2012; Skanes, 2012; Ogawa, 2011].

Pirms kardioversijas nevalvulāras PM slimniekiem, kuriem PM ilgusi vairāk nekā 48 stundas vai tās ilgums nav zināms, ieteikta OAK terapija (KVA ar *INR* 2–3 vai dabigatrāns) trīs nedēļas vai ilgāk pirms kardioversijas un četras nedēļas vai ilgāk pēc kardioversijas neatkarīgi no kardioversijas metodes (pierādījumu līmenis IB) [Camm, 2012; Larsen, 2013].

Pacienti ar insulta riska faktoriem vai PM recidīviem OAK terapija būtu jāturpina mūža garumā, neatkarīgi no šķietamas sinusa ritma atgūšanas pēc kardioversijas [Camm, 2012; Larsen, 2013].

Darba hipotēze, mērķis un uzdevumi

Darba hipotēze: vecākās paaudzes orālo antikoagulantu pielietojums nevalvulāras priekškambaru mirgošanas slimniekiem un ārstiem ir klīniski problemātiskāks nekā jauno orālo antikoagulantu terapija.

Darba mērķis: analizēt galvenās orālo antikoagulantu klīniskā pielietojuma problēmas pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu un ārstējošajiem speciālistiem.

Uzdevumi:

- 1) veicot anketēšanu, noskaidrot, kādas grūtības ir pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu un ārstiem, lietojot vecās un jaunās paaudzes orālos antikoagulantus;
- 2) veicot statistisku datu apstrādi, analizēt dominējošās orālo antikoagulantu pielietojuma problēmas, kopīgo un atšķirīgo ārstu un pacientu viedokļos;
- 3) veicot statistisko datu apstrādi, gan salīdzināt blaknes dažādiem antikoagulantiem ilgtermiņa lietošanā, gan arī salīdzināt varfarīna un dabigatrāna blaknes pacientiem pirms vai pēc elektriskās kardioversijas;
- 4) balstoties uz analīzi, veidot ierosinājumus, kas palīdzētu mazināt un novērst klīniskās problēmas orālo antikoagulantu pielietojumā.

Materiāls un metodes

Pētījums kvalificējams kā kvantitatīvs, analītisks šķēsgriezuma klīniskais pētījums. Kā pamata metode datu ieguvei izmantota anketēšana.

Pētījumā aptaujātas divas dalībnieku grupas. Pirmajā grupā iesaistīti dažādu Latvijas slimnīcu – Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas dažādu profilu nodaļu, Ventpils, Liepājas un Daugavpils reģionālo slimnīcu – un atsevišķu nejauši atlasītu ģimenes ārstu praksi pilngadīgi un lemtspējīgi pacienti, kuriem diagnosticēta nevalvulāra priekškambaru mirgošana un ir piemērota OAK terapija. Otro grupu veido praktizējoši ārsti: kardiologi, ārsti internisti, ģimenes ārsti, citu specialitāšu ārsti, ārsti rezidenti ar klīnisko pieredzi nevalvulāras priekškambaru mirgošanas slimnieku ārstēšanā un aprūpē, piemērojot OAK.

Datu ieguve veikta laika posmā no 01.10.2012. līdz 01.06.2013., apkopotu anketu dati par 519 nevalvulāras priekškambaru mirgošanas slimniekiem un 269 ārstu klīnicistu anketu dati.

Anketu izstrāde veidota, akcentējot nozīmīgākās problēmas, ar kurām varētu sastapties aptaujātie abās grupās. Pacientu aspektā apskatītas problēmas, kas saistītas ar OAK blaknēm un mijiedarbību, pacientu informētību, medikamentu lietošanas sarežģītību. Ārstu aspektā analizētas problēmas saistībā ar OAK izvēli un terapijas uzsākšanu, pacientu aprūpi un komunikāciju.

Pacientu grupā netika iekļauti pacienti ar valvulāru PM, protezētiem sirds vārstuļiem, ņemot vērā jauno OAK (JOAK) reģistrētās lietošanas indikācijas.

Datu statistiska apstrāde veikta, izmantojot *IBM SPSS Statistics 20.0* programmu. CHA₂DS₂-VASc skalas punkti pacientiem aprēķināti, izmantojot *Microsoft Office Excel 2007* programmu. Dati pacientu grupā vairumā gadījumu analizēti, salīdzinot K vitamīna antagonistu un JOAK lietotāju grupas, ar JOAK saprotot Xa asinsreces faktora inhibitorus un tiešos trombīna inhibitorus.

Parametri atainoti kā absolūtie biežumi, relatīvie biežumi procentos, moda, mediāna, kvartiles. Atainoti datu 95% ticamības intervāli. Par statistiski ticamu uzskatāma p vērtība < 0,05.

Kvantitatīvajiem datiem veikta datu normālsadalījuma analīze ar Kolmogorova–Smirnova testu, izlašu dispersijas pārbaudītas ar Levena testu. Konstatējot datu neatbilstību normālsadalījumam vai normālam dispersijas sadalījumam, datu salīdzināšana veikta ar neparametriskajām analīzes metodēm – Manna–Vitnija (*Mann–Whitney*) testu. Kvalitatīvajiem rādītājiem, tajā skaitā rangū skalas datiem, aprēķinos lietotas šķērstabulas, analīzei izmantojot Pīrsona hī kvadrāta (χ^2) metodi vai Fišera precīzo testu 2×2 tabulām ar $n < 5$ kādā no šūnām.

Ņemot vērā statistiski ticamas atšķirības atsevišķiem parametriem starp KVA un JOAK lietotāju grupām, veikta korelācijas analīze – Spīrmena neparametriskā korelācija.

Pētnieciskā darba veikšana iepriekš saskaņota ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteju, saņemta atļauja veikt pētījumu.

Rezultāti

Pacientu grupas datu analīze. No 519 nevalvulāras PM slimniekiem, kuri lieto OAK, 82,5% (n = 85, 95% TI: 74,1–88,7) ir KVA lietotāji, 17,5% (n = 18, 95% TI: 11,3–25,9) – JOAK lietotāji. KVA grupā 44,7% ir sievietes (95% TI: 34,6–55,3), JOAK grupā – 50% (95% TI: 29,0–71,0). Vecuma sadalījums un OAK lietošanas ilgums analizējami kā neparametriski, kvalitatīvi rādītāji, ņemot vērā iepriekš anketās veikto sadalījumu rangos. Vecuma sadalījums veidots, vadoties pēc CHA₂DS₂-VASc skalā noteiktajām vecuma grupām. Kvalitatīvu datu salīdzinājumu KVA un JOAK grupās var skatīt 1. un 2. tabulā.

Laika posmā no 2012. gada 1. oktobra līdz 2013. gada 1. jūnijam aptaujāti 519 pacienti ar nevalvulāras priekškambaru mirgošanas diagnozi.

Pacientu kopas analīzes dati (sk. 1. tab.) apliecina vairākas likumsakarības: nav ievērojamu atšķirību starp pacientu dzimumu grupās, taču JOAK vairāk lieto cilvēki, kas jaunāki par 64 gadiem un 64–74 gadu vecumā, kā arī pacienti ar lēkmjveida PM. Tas skaidrojams gan ar elektrokardioversiju (EKV) īpatsvaru lēkmjveida PM grupai, gan arī ar sociāli ekonomisko aktivitāti. Viens no skaidrojumiem ir JOAK lietošanas specifika pacientiem pēc 75 gadu vecuma, kādēļ daļa ārstu tos baidās rekomendēt, par spīti literatūrā minētajiem datiem par efektivitātes un drošības pārākumu. Salīdzinot JOAK, ievērojami vairāk pacientu lieto dabigatrānu, kas izskaidrojams gan ar ESC vadlīnijās rekomendēto izmantošanu EKV gadījumā (vienīgā vadlīnijās rekomendētā alternatīva varfarīnam), kā arī ar šī medikamenta ilgāku atrašanos klīniskajā aprītē. Interesanti, ka, salīdzinot pēc CHA₂DS₂-VASc punktu skalas, JOAK vairāk lieto pacienti ar zemāku insultu risku.

Medikamentu kontrole un komplikāciju biežums ir atainots 2. tabulā. Nav statistiski ticamu atšķirību starp grupām pacientu informētības ziņā, kas apliecina medicīnas personāla veiktā izglītojošā darba efektivitāti, tai pašā laikā ievērojami atšķiras komplikāciju biežums JOAK un varfarīna grupās. Statistiski ticami biežāks dažādu asiņošanu risks ir varfarīnam, turklāt tikai varfarīna grupā asiņošanas izraisīja hospitalizācijas nepieciešamību.

K vitamīna antagonisti (varfarīns) un ar to lietošanu sastopamie apgrūtinājumi pacientiem atainoti 3. tabulā. Ja INR kontroli 1–2 reizes mēnesī veic vairāk nekā 50% pacientu, kas ir puslīdz normāli stabili INR datu gadījumā, tad diemžēl kontrole un adekvātas devas izvēle / INR līmeņa noturēšana sagādā problēmas lielākajai daļai šo pacientu. Jāņem vērā arī sociālie faktori un nepieciešamība regulāri apmeklēt medicīnas iestādes. Šis faktors kā sociāli ekonomiskais faktors ir ievērojams arguments par labu JOAK.

Kaut arī blakņu skaits JOAK lietotājiem (sk. 4. tab.) ir ievērojami mazāks nekā KVA lietotājiem, arī starp tiem ir atšķirības. No 120 dabigatrāna un 22 rivaroksabāna lietotājiem kopā asiņošanas bija 5 pacientiem (3,5%), taču, analizējot abus JOAK atsevišķi, no 120 dabigatrāna lietotājiem asiņošana bija 2 pacientiem (1,6%), turpretim 22 rivaroksabāna lietotājiem novērotas 3 asiņošanas (13,6%). Skaits gan ir pārāk neliels, lai vispārinātu datus, taču, ņemot vērā atšķirīgo farmakokinētiku abiem medikamentiem PM gadījumā rekomendētajām devām, lineārā farmakokinētika abām dabigatrāna devām (110 mg divas reizes dienā un 150 mg divas reizes dienā) ir prognozējami drošāka nekā rivaroksabāna 20 mg devai, kur koncentrāciju ietekmē gan citohromi, gan olbaltumu koncentrācija, gan aknu fermentu aktivitāte. Pozitīvi, ka JOAK pētījuma grupā nebija neviena asiņošanas gadījuma, kur būtu nepieciešama hospitalizācija. Tas ir vēl viens un ļoti būtisks arguments JOAK labā, ja salīdzina asiņošanu biežumu KVA lietotājiem un JOAK lietotājiem (sk. 5., 6. tab.). Lietošanas ilgums KVA un JOAK atšķiras, jo JOAK aprītē ir samērā nesen un arī to pielietojums šobrīd pamatā ir ierobežots – galvenokārt izmaksu dēļ.

Pacientu grupa pirms un pēc EKV ir atsevišķa grupa, kas OAK lieto relatīvi īsu laiku. Salīdzinošie dati 7. un 8. tabulā ļauj secināt, ka pacienti, kuri lieto JOAK, ir pārsvarā pirms EKV (125 JOAK pret 104 KVA). Asiņošanas ir biežākas ilgtermiņa lietotājiem bez EKV, kur ir daudz lielāks KVA īpatsvars (269 pret 21). Asiņošanu biežums statistiski ticami atšķiras starp JOAK un KVA grupām un ir pārliecinoši zemāks JOAK lietojošajiem pacientiem (p < 0,001).

1. tabula. Pacientu kopu (n = 519) raksturojošie lielumi, iedalījums atbilstoši KVA / JOAK lietošanai
Patients population (n = 519) characterisation value, distribution by oral anticoagulants / novel oral anticoagulants

Pazīme		KVA lietotāji		JOAK lietotāji		p
		n	%	n	%	
			95% TI		95% TI	
1		2	3	4	5	6
Kopējais OAK lietotāju skaits		373	71,9	146	28,1	—
			67,9–75,6		24,4–32,2	
JOAK veids (n = 142)	Dabigatran	—	—	120	84,5	—
			—		77,7–89,5	
	Rivaroxaban	—	—	22	15,5	—
			—		10,5–22,3	
Dzimums	Sievietes	179	48,0	68	46,6	0,845
			43,0–53,1		38,7–54,7	
	Vīrieši	194	52,0	78	53,4	
			47,0–57,0		45,4–61,3	
Vecuma grupa	≤ 64 gadi	146	39,1	84	57,5	< 0,001
			34,3–44,2		49,4–65,3	
	65–74 gadi	157	42,1	51	34,9	
			37,2–47,2		27,7–43,0	
	75–84 gadi	70	18,8	11	7,5	
			15,1–23,0		4,3–13,0	
	≥ 85 gadi	0	0,0	0	0,0	
			—		—	
Priekškambaru mirgošanas veids	Pastāvīga	246	66,0	83	56,8	0,055
			61,0–70,6		48,7–64,6	
	Lēkmjveida	127	34,0	63	43,2	
			29,4–39,0		35,4–51,3	
Priekškambaru mirgošanas lēkmes ilgums	< 2 dienas	87	23,3	43	29,5	0,983
			19,3–27,9		22,7–37,3	
	2–7 dienas	17	4,6	9	6,2	
			2,9–7,2		3,3–11,3	
	> 7 dienas	23	6,2	11	7,5	
			4,1–9,1		4,3–13,0	
Pacienti pirms sirds ritma atjaunošanas		104	27,9	125	85,6	< 0,001
			23,6–32,6		79,0–90,4	
OAK lietošanas ilgums	< 1 mēnesis	11	2,9	31	21,2	< 0,001
			1,7–5,2		15,4–28,6	
	1–5 mēneši	87	23,3	98	67,1	
			19,3–27,9		59,1–74,2	
	6–11 mēneši	40	10,7	15	10,3	
			8,0–14,3		6,3–16,3	
	1–2 gadi	56	15,0	2	1,4	
			11,8–19,0		0,4–4,9	
	> 2 gadi	179	48,0	0	0	
			43,0–53,1		—	

1. tabulas turpinājums

1		2	3	4	5	6
Regulāri lieto aspirīnu		76	20,4	9	6,2	<0,001
			16,6–24,8		3,3–11,3	
Regulāri lieto klopidoģrelu		7	1,9	0	0,0	0,199
			0,9–3,8		—	
Smēķētāji		78	20,9	32	21,9	0,812
			17,1–25,3		16,0–29,3	
Anamnēzē sirds mazspēja / kreisā kambara mazspēja		212	56,8	65	44,5	0,014
			51,8–61,8		36,7–52,6	
Anamnēzē arteriāla hipertensija		294	78,8	99	67,8	0,012
			74,4–82,7		59,9–74,9	
Anamnēzē cukura diabēts		55	14,7	9	7,9	0,083
			11,5–18,7		3,3–11,3	
Anamnēzē insults / transitīva išēmiska lēkme / tromboembolijas		48	12,9	16	11,0	0,656
			9,9–16,7		6,9–17,1	
Anamnēzē kardiovaskulāras slimības (miokarda infarkts, perifēro artēriju slimība, ateroskleroze)		77	20,6	16	11,0	0,011
			16,9–25,0		6,9–17,1	
CHA ₂ DS ₂ -VASc, punkti	0	12	3,2	12	8,2	< 0,001
			1,9–5,6		4,8–13,8	
	1	35	9,4	32	21,9	
			6,8–12,8		16,0–29,3	
	2	75	20,1	34	23,3	
			16,4–24,5		17,2–30,8	
	3	94	25,2	36	24,7	
			21,1–29,8		18,4–32,2	
	4	81	21,7	12	8,2	
			17,8–26,2		4,8–13,8	
	5	50	13,4	11	7,5	
			10,3–17,2		4,3–13,0	
	6	17	4,6	8	5,5	
			2,9–7,2		2,8–10,4	
	7	6	1,6	1	0,7	
			0,7–3,5		0,1–3,8	
	8	2	0,5	0	0,0	
			0,2–1,9		—	
	9	1	0,3	0	0,0	
			0,1–1,5		—	

KVA – K vitamīna antagonisti, OAK – orālie antikoagulantī, JOAK – jaunie OAK.

2. tabula. OAK kontrole un asiņošanas komplikācijas

Control of oral anticoagulants and bleeding complications

Pazīme	KVA lietotāji		JOAK lietotāji		p
	n	%	n	%	
		95% TI		95% TI	
Seko līdz aktīvo vielu lietošanai – OAK interakcijai	117	31,4 26,9–36,3	42	28,8 22,0–36,6	0,749
Pietiekami informēti par iespējamām OAK blaknēm	325	87,1 83,4–90,2	119	81,5 74,4–87,0	0,126
Pietiekami informēti par OAK interakciju ar aktivajām vielām	164	44,0 39,0–49,0	58	39,7 32,1–47,8	0,430
Kopš OAK lietošanas ir asiņošanas epizodes	109	29,2 24,8–34,0	5	3,4 1,5–7,8	< 0,001
Hospitalizācija asiņošanas dēļ (n = 109)	4	3,7 1,4–9,1	0	0,0 –	0,834
Kopš OAK lietošanas ir pastiprinātas hemorāģijas	167	44,8 39,8–49,9	1	0,7 0,1–3,8	< 0,001

OAK – orālie antikoagulanti, KVA – K vitamīna antagonisti, JOAK – jaunie OAK.

3. tabula. Lietošanas problēmas raksturojošie dati KVA lietotāju grupā (n = 373)

Problems in use in vitamin K antagonist (KVA) group (n = 373)

Pazīme		KVA lietotāji	
		n	%
			95% TI
1		2	3
Grūtības piemērot OAK devu		238	63,8
			58,8–68,5
Regulāri veic <i>INR</i> kontroli		346	92,8
			89,7–95,0
<i>INR</i> kontroli veic	> 1 reizi nedēļā	3	0,8
			0,3–2,3
	1 reizi nedēļā	74	19,8
			16,1–24,2
	1–2 reizes mēnesī	208	55,8
			50,7–60,7
	< 1 reizi mēnesī	88	23,6
			19,6–28,1
Grūtības noturēt <i>INR</i> robežās 2,0–3,0		264	70,8
			66,0–75,2
Ir <i>INR</i> paškontroles ierīce		3	0,8
			0,3–2,3
Uzskata, ka ir nepieciešama <i>INR</i> paškontroles ierīce		190	50,9
			45,9–56,0
Ir pietiekami informēti par <i>INR</i> kontroli		96	25,7
			21,6–30,4
<i>INR</i> kontrole sagādā grūtības		146	39,1
			34,3–44,2

3. tabulas turpinājums

1	2	3
Iemesli <i>INR</i> kontroles grūtībām (n = 146), t. sk.:		
• dzīvo tālu no kontroles vietas	63	43,2 35,4–51,3
• aizņemtība darbā / mājās	49	33,6 26,4–41,6
• augsti transporta izdevumi	39	26,7 20,2–34,4
• uzskata, ka <i>INR</i> kontrole nav tik bieži nepieciešama	11	7,5 4,3–13,0
• cits iemesls, t. sk.:	63	43,2 35,4–51,3
– problēmas ar vēnu stāvokli (asins paņemšanu analizēm)	47	32,2 25,2–40,1
– veselības problēmas (nespecifiskas)	9	6,2 3,3–11,3
– pārvietošanās grūtības	5	3,4 1,5–7,8
– analīzes ir apgrūtinātas un dārgas	2	1,4 0,4–4,9
– laika patēriņš, rindas	1	0,7 0,1–3,8

KVA – K vitamīna antagonisti,

OAK – orālie antikoagulantī,

INR – starptautiskais koeficients (*international normalized ratio*).

4. tabula. Blakņu sastopamība JOAK lietotājiem (n = 146)

Side effects in novel oral anticoagulants group (n = 146)

Pazīme	JOAK lietotāji		Dabigatran lietotāji		Rivaroxaban lietotāji	
	n	%	n	%	n	%
		95% TI		95% TI		95% TI
		p		p		p
Asiņošana	5	3,4 1,5–7,8 < 0,001	2	1,4 0,4–4,9 0,027	3	2,1 0,7–5,9 0,027
Hospitalizācija	0	0,0 – 0,838	0	0,0 – –	0	0,0 – –
Hemorāģijas	1	0,7 0,1–3,8 < 0,001	1	0,7 0,1–3,8 0,845	0	0,0 – 0,845

JOAK – jaunie orālie antikoagulantī.

5. tabula. Blakņu sastopamība KVA lietotāju grupā (n = 373) atkarībā no OAK lietošanas ilguma
Side effects in KVA group (n = 373) depends on time of OAC use

Pazīme		Asiņošanas epizodes, pacientu skaits		Hemorāģijas, pacientu skaits	
		n	%	n	%
			95% TI		95% TI
p		< 0,001		< 0,001	
OAK lietošanas ilgums	< 1 mēnesis	0	0	5	1,3
			—		0,6–3,1
	1–5 mēneši	17	4,6	23	6,2
			2,9–7,2		4,1–9,1
	6–11 mēneši	22	5,9	13	3,5
			3,9–8,8		4,4–13,3
	1–2 gadi	17	4,6	23	6,2
			2,9–7,2		4,1–9,1
	> 2 gadi	53	14,2	103	27,6
			11,0–18,1		23,3–32,4

KVA – K vitamīna antagonisti, OAK – orālie antikoagulanti.

6. tabula. Blakņu sastopamība JOAK lietotāju grupā (n = 146) atkarībā no JOAK lietošanas ilguma
Side effects in NOAC group (n = 146) depends on time of use NOAC

Pazīme		Asiņošanas epizodes, pacientu skaits		Hemorāģijas, pacientu skaits	
		n	%	n	%
			95% TI		95% TI
p		0,003		0,292	
JOAK lietošanas ilgums	< 1 mēnesis	1	0,7	1	0,7
			0,1–3,8		0,1–3,8
	1–5 mēneši	3	2,1	0	0,0
			0,7–5,9		—
	1–2 gadi	1	0,7	0	0,0
			0,1–3,8		—

JOAK – jaunie orālie antikoagulanti.

7. tabula. Datu analīze pirms sirds ritma atjaunošanas / elektriskās kardioversijas (EKV)
Analysis of data before electrical cardioversion

Pazīme	Pacienti pirms EKV (n = 229)		Pacienti bez EKV (n = 290)		p
	n	%	n	%	
		95% TI		95% TI	
KVA	104	45,4	269	92,8	< 0,001
		39,1–51,9		89,2–95,2	
JOAK	125	54,6	21	7,2	
		48,1–60,9		4,8–10,8	
Kopš OAK lietošanas ir pastiprinātas asiņošanas epizodes	35	15,3	79	27,2	0,001
		11,2–20,5		22,4–32,6	
Kopš OAK lietošanas ir pastiprinātas hemorāģijas	40	17,5	128	44,1	< 0,001
		13,1–22,9		38,5–49,9	

KVA – K vitamīna antagonisti, JOAK – jaunie orālie antikoagulanti, OAK – orālie antikoagulanti.

8. tabula. Asiņošanu biežums pirms elektriskās kardioversijas KVA un JOAK lietotājiem
Bleeding rate before electrical cardioversion (KVA and NOAC group)

Pazīme	KVA lietotāji (n = 104)		JOAK lietotāji (n = 125)		P
	n	%	n	%	
		95% TI		95% TI	
Kopš OAK lietošanas ir pastiprinātas asiņošanas epizodes	30	28,8	5	4,0	< 0,001
		21,0–38,2		1,7–9,0	
Kopš OAK lietošanas ir pastiprinātas hemorāģijas	39	37,5	1	0,8	< 0,001
		28,8–47,1		0,1–4,4	

KVA – K vitamīna antagonisti,

JOAK – jaunie orālie antikoagulanti.

Ārstu grupas datu analīze. Ārstu grupā aptaujāti 269 speciālisti no vairākām Latvijas slimnīcām un ģimenes ārstu praksēm (sk. 9. tab.). No tiem 70,3% bija sievietes (n = 188; 95% TI: 60,8–78,3). Ārstu kopā 17,1% bija ārsti kardiologi (n = 46), 44,2% – ģimenes ārsti (n = 119), 17,8% – iekšējo slimību ārsti (n = 48), 6,3% – citas specialitātes ārsti (n = 17), 14,5% – ārsti rezidenti (n = 39).

Speciālistu grupā 79,6% (95% TI: 74,3–83,9) pēdējo divu gadu laikā apmeklējuši konferences vai tālākizglītības kursus par OAK lietošanu PM slimniekiem.

Rezultātu apstrādei izmantotas neparametriskās metodes. Vecuma mediāna bija 36 gadi (95% TI: 30–42), pirmā kvartile – 27, trešā – 50, minimālais vecums bija 24 gadi, maksimālais – 70.

Aplūkojot faktorus, kuri tiek ņemti vērā pirms OAK terapijas uzsākšanas nevalvulāras PM slimniekiem (sk. 10. tab.), redzams, ka vairāk nekā 50% ārstu ņem vērā trombembolijas anamnēzē, pacientu vecumu, vaskulārās slimības, pacientu līdzestību un finansiālās iespējas, bet mazāk nekā 50% ņem vērā citus trombembolijas vai asiņošanas attīstības riska faktorus (attiecīgi pēc CHA₂DS₂-VASc un daļēji HAS-BLED riska skalām).

9. tabula. Ārstu kopu (n = 269) raksturojošie lielumi

Data from physicians group (n = 269)

Pazīme	Ārsti	
	n	%
		95% TI
Ārsts kardiologs	46	17,1
		13,1–22,1
Ģimenes ārsts	119	44,2
		38,4–50,2
Iekšējo slimību ārsts	48	17,8
		13,7–22,9
Ārsts rezidents	39	14,5
		10,8–19,2
Citas specialitātes ārsts	17	6,3
		4,0–9,9
Pēdējo 2 gadu laikā apmeklētās konferences / kursi par OAK lietošanu slimniekiem ar priekškambaru mirgošanu	214	79,6
		74,3–83,9

OAK – orālie antikoagulanti.

10. tabula. Faktori, ko ārsti ņem vērā pirms OAK terapijas uzsākšanas slimniekiem ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu

Importance of factors before initiation of OAK in patients with non-valvular atrial fibrillation

Pazīme	Ārsti	
	n	%
		95% TI
Trombembolijas anamnēzē (insults, transitīva išēmiska lēkme, sistēmiskas embolijas)	243	90,3 86,2–93,3
Vecums	173	64,3 58,4–69,8
Dzimums	88	32,7 27,4–38,5
Arteriāla hipertensija	112	41,6 35,9–47,6
Sirds mazspēja	135	50,2 44,3–56,1
Kreisā kambara disfunkcija, izsviedes frakcija	112	41,6 35,9–47,6
Cukura diabēts	104	38,7 33,0–44,6
Vaskulāras slimības (miokarda infarkts, ateroskleroze, perifēro artēriju slimība)	161	59,9 53,9–65,5
Nieru darbība	117	43,5 37,7–49,5
Aknu slimības	108	40,1 34,5–46,1
Pacienta līdzestība	205	76,2 70,8–80,9
Finansiālās iespējas	135	50,2 44,3–56,1
Citu medikamentu / aktīvo vielu paralēla lietošana	120	44,6 38,8–50,6
Asiņošanas epizodes anamnēzē	113	42,0 36,3–48,0
Citi faktori:	7	2,6 1,3–5,3
• pacienta aktivitāte – guļošs / staigājošs	1	0,4 0,1–2,1
• ģimenes anamnēze, pacienta pieredze OAK lietošanā	1	0,4 0,1–2,1
• CNS, acu operācijas, zarnu trakta asiņošanas vai audzēji	1	0,4 0,1–2,1
• sirdskaites	1	0,4 0,1–2,1
• hroniska obstruktīva plaušu slimība	3	1,1 0,4–3,2

OAK – orālie antikoagulanti.

Saistībā ar OAK klīniskā pielietojuma grūtībām analizētas ārstu praksē biežāk sastopamās pacientu problēmas. Tās analizētas kā kvalitatīvi rangu skalas dati, lūdzot ārstiem skalā no 5 līdz 1 (5 – ļoti bieži, 4 – bieži, 3 – drīzāk reti, 2 – reti, 1 – praktiski nesastopu) novērtēt vairākas OAK lietotājiem aktuālas klīniskās problēmas. Analīzes rezultāti redzami 11. tabulā.

Kā jau bija prognozējams, biežāk konstatētās problēmas ārstu praksē (sk. 12. tab.) ir asinsreces rādītāju kontroles grūtības KVA lietojošajiem pacientiem un šo rādītāju noturēšana terapeitiskajās robežās, ko kā biežu problēmu atzīmēja lielākā daļa ārstu. Līdzestības problēmas un asiņošanas risku ārsti definēja kā “drīzāk reti”.

11. tabula. OAK lietotāju problēmas ārstu praksē (n = 269)

Problems in use on OAK in real praxis (n = 269)

Problēma	Moda	Mediāna	Kvartile 25; 50; 75
Pastiprināta asiņošana	2	2	2; 2; 3
Hemorāģija	3	2	2; 2; 3
Insults / transīva išēmiska lēkme	1	2	1; 2; 3
Asinsreces rādītāju kontroles grūtības (KVA lietotājiem)	4	4	3; 4; 4
Grūtības asinsreces rādītājus noturēt terapeitiskajās robežās (KVA lietotājiem)	4	3	3; 3; 4
Nelīdzestība, lietojot KVA	3	3	2; 3; 4
Citas blaknes	1	1	1; 1; 2

OAK – orālie antikoagulanti, KVA – K vitamīna antagonisti.

12. tabula. Galvenās problēmas ārstu (n = 265) praksē, lietojot KVA

Major KVA antagonist problem in real praxis (n = 265)

Pazīme	Ārsti	
	n	% 95% TI
Medikamentu blaknes	15	5,7 3,5–9,1
Grūtības kontrolēt asinsreces rādītājus	93	35,1 29,6–41,0
Grūtības piemērot KVA devu	81	30,6 25,3–36,4
Pacientu nelīdzestība, neizpratne	62	23,4 18,7–28,9
Cita problēma:	2	0,8 0,2–2,7
• ārsti varfarīnu bieži neizraksta vispār – tā ir vieglāk ārstam un pacientam	1	0,4 0,1–2,1
• nepietiekams kontroļu biežums	1	0,4 0,1–2,1
Neuzskata, ka KVA pielietojums ir problemātisks	12	4,5 2,6–7,8

KVA – K vitamīna antagonisti.

Ja 12. tabulā redzamas galvenās KVA lietošanas un kontroles problēmas ārstu ikdienas praksē, tad 13. tabulā redzams, ka tikai 13% ārstu jaunos OAK, kuri praktiskajā lietošanā ir daudz vienkāršāki, rekomendē pacientiem bieži. Reti to dara 43,5% ārstu, kas ir visai problemātisks fakts, taču no pārsteidzīgiem secinājumiem attur dati par 89% ārstu, kuri to būtu gatavi darīt biežāk. Problēmas nav tikai izmaksas (sk. 14., 15. tab.), kas gan ir galvenais kavējošais faktors JOAK aktklīniskās lietošanas ceļā, bet arī nepietiekama klīniskā pieredze un informācijas / vadlīniju trūkums. Šie dati liekas visai dīvaini, ja palūkojas dažādu profesionālo asociāciju sēžu programmās, starptautiskajos izdevumos un ESC vadlīniju klāstā. Kā galveno klīnisko problēmu 15. tabulā atainotajos iemeslos 72,1% ārstu min medikamentu izmaksas, kas ir objektīvi un pamatoti, taču izbrīnu rada dati par informācijas un vadlīniju trūkumu.

13. tabula. Jauno OAK lietošanas biežums ārstu (n = 269) praksē

The frequency of prescribing novel OAC by doctors (n = 269)

Pazīme	Ārsti	
	n	%
		95% TI
Neizraksta JOAK	138	51,3 45,4–57,2
Izraksta JOAK	131	48,7 42,8–54,7
Izrakstīšanas apjoms:		
• ļoti bieži, lielākajai daļai pacientu ar nevalvulāru priekškambaru mirgošanu	1	0,8 0,1–4,2
• bieži	17	13,0 8,3–19,8
• drīzāk reti	47	35,9 28,2–44,4
• reti	57	43,5 35,3–52,1
• gandrīz neizraksta	9	6,9 3,7–12,5
Būtu gatavi izrakstīt / izrakstīt biežāk (n = 209, 77,7%)	186	89,0 84,0–92,6
Nebūtu gatavi izrakstīt / izrakstīt biežāk	23	11,0 7,5–16,0

JOAK – jaunie orālie antikoagulanti.

Apkopojot ārstu aptaujas datus, konstatēts:

1. Lietojot praksē KVA, ārsti (n = 265) par galveno klīniskā pielietojuma problēmu uzskata pacientu nelīdzestību, neizpratni – 23,4% gadījumu (95% TI: 18,7–28,9), 35,1% gadījumu – asinsreces rādītāju kontroles nepietiekamību (95% TI: 29,6–41,0), 26,7% gadījumu – grūtības piemērot KVA devu (95% TI: 25,3–36,4). Medikamentu blaknes kā galveno problēmu min 5,7% speciālistu (95% TI: 3,5–9,1), tikai 0,8% kā galveno atzīmē citu problēmu, norādot, ka “ārsti varfarīnu bieži nenožīmē vispār – tā ir vieglāk ārstam un pacientam” (n = 1; 95% TI: 0,1–2,1). KVA pielietojumu par problemātisku neuzskata 4,5% ārstu (n = 12; 95% TI: 2,6–7,8). Aktīvo vielu, medikamentu un pārtikas produktu izvēles nozīmi, lietojot KVA, izprot 81,2% ārstu (95% TI: 72,5–87,6).
2. Praksē pacienti, kuri izmanto ierīces *INR* noteikšanai mājas apstākļos, ir 5,0% ārstu, bet 94,1% ārstu ieteiktu *INR* paškontroles ierīci saviem pacientiem, ja būtu šāda iespēja (95% TI: 87,6–97,3).
3. JOAK kopumā izraksta 48,7% ārstu (95% TI: 42,54–54,7). Minimālais lietojuma ilgums ir viens mēnesis, maksimālais – 48 mēneši.

4. No ārstiem, kuri paraksta JOAK (n = 131), 43,5% to dara reti (95% TI: 35,3–52,1), 35,9% – drīzāk reti (95% TI: 28,2–44,4), bieži izraksta 13% (95% TI: 8,3–19,8), bet gandrīz neizraksta 6,9% ārstu (95% TI: 3,7–12,5). No ārstiem, kuri JOAK neizraksta vai izraksta reti (n = 138), 89,0% būtu gatavi tos izrakstīt biežāk (95% TI: 84,0–92,6).
5. No Jauno OAK lietošanas praksē ārstus (n = 253) visbiežāk attur (sk. 14. tab.) medikamentu izmaksas – 83,8% gadījumu (95% TI: 78,8–87,8), 31,2% gadījumu – nepietiekama klīniskā pieredze JOAK lietošanā (95% TI: 25,8–37,2), 13,8% gadījumu – informācijas trūkums par JOAK indikācijām, blaknēm (95% TI: 10,1–18,6), 12,3% gadījumu – vadlīniju trūkums medikamentu lietošanā (95% TI: 8,8–16,9), 7,1% gadījumu – nepārliciecināmi JOAK lietošanas pētījumu rezultāti (95% TI: 4,6–11,0), bet 8,3% ārstu min citus iemeslus. Kā vēl vienu iemeslu ārsti atzīmē antidota trūkumu: 3%, n = 8; 95% TI: 1,2–8,7), 0,8% gadījumu – “akūta cerebrāla insulta gadījumā “laika logā” nevar veikt trombolīzi” (n = 2; 95% TI: 0,2–2,8), 0,8% gadījumu – “neizrakstu OAK no jauna, sastapos ar pacientiem, kas tos jau lieto” (n = 2; 95% TI: 0,2–2,8), 0,4% gadījumu – “neesmu cieši saistīts ar interno medicīnu” (n = 1; 95% TI: 0,1–2,2).
6. Par galveno jauno OAK klīniskā pielietojuma problēmu (sk. 15. tab.) ārsti (n = 269) 72,1% gadījumu uzskata medikamentu izmaksas (95% TI: 66,5–77,1), 12,6% gadījumu – klīniskās pieredzes trūkumu (95% TI: 9,1–17,2), 4,8% gadījumu – informācijas, vadlīniju trūkumu (95% TI: 2,9–8,1), 2,2% gadījumu – medikamentu blaknes (95% TI: 0,5–6,9), savukārt 2,2% neuzskata JOAK pielietojumu par problemātisku (95% TI: 1,0–4,8).

14. tabula. Galvenie faktori, kas ārstus attur no JOAK lietošanas / biežākas lietošanas praksē (n = 253)
Interdiction about most often use on NOAK in real praxis (n = 253)

Faktors	Ārsti	
	n	% 95% TI
Medikamentu blaknes	4	1,6 0,6–4,0
JOAK izmaksas	212	83,8 78,8–87,8
Nepietiekama klīniskā pieredze JOAK lietošanā	79	31,2 25,8–37,2
Informācijas trūkums par JOAK indikācijām, blaknēm	35	13,8 10,1–18,6
Vadlīniju trūkums JOAK lietošanā	31	12,3 8,8–16,9
Nepārliciecināmi pētījumu rezultāti par JOAK lietošanu	18	7,1 4,6–11,0
Medikamentu efektivitātes rādītāju kontroles trūkums	19	7,5 4,9–11,4
Citi iemesli:	7	8,3 1,4–5,6
• akūta cerebrāla insulta gadījumā nevar veikt trombolīzi “laika logā”	2	0,8 0,2–2,8
• neizrakstu OAK no jauna, sastapos ar pacientiem, kas tos jau lieto	2	0,8 0,2–2,8
• neesmu cieši saistīts ar interno medicīnu	1	0,4 0,1–2,2
• OAK grupas lietošana jāordinē kardiologam	2	0,8 0,2–2,8

JOAK – jaunie orālie antikoagulanti.

15. tabula. Galvenā JOAK klīniskā problēma ārstu (n = 269) praksē
Major NOAK antagonist problem in doctors (n = 269) praxis

Problēma	Ārsti	
	n	%
		95% TI
Medikamentu blaknes	6	2,2
		1,0–4,8
Medikamentu izmaksas	194	72,1
		66,5–77,1
Klīniskās pieredzes trūkums	34	12,6
		9,2–17,1
Informācijas un vadlīniju trūkums	13	4,8
		2,9–8,1
Antidota trūkums	6	2,2
		1,0–4,8
Medikamentu efektivitātes rādītāju kontroles trūkums	10	3,7
		2,0–6,7
Neuzskata, ka JOAK pielietojums ir problemātisks	6	2,2
		1,0–4,8

JOAK – jaunie orālie antikoagulanti.

Diskusija

Lai analizētu PM slimnieku grūtības, lietojot OAK, ir svarīgi izvērtēt pētījumā iesaistītās pacientu grupas kvalitatīvos rādītājus, kas varētu ietekmēt OAK veida izvēli, trombemboliju rašanos, medikamentu lietošanas paradumus.

Pētījumā iekļautie nevalvulāras PM slimnieki vairumā gadījumu ir KVA lietotāji. No OAK lietotājiem KVA grupā – 30,6%, bet JOAK grupā – 100% pacientu pirms sirds ritma atjaunošanas. Atšķirības grupu starpā pēc šī rādītāja ir statistiski nozīmīgas, tās apstiprina arī korelācijas analīze. Pēc pētījuma datiem redzam tendenci JOAK lietot pirms elektrokardioversijas, līdz ar to īslaicīgi, ko uzrāda arī OAK lietošanas ilguma atšķirības grupās. Vadlīnijas paredz OAK lietošanu četras nedēļas pēc elektrokardioversijas, iesakot tos lietot mūža garumā pacientiem ar insulta riska faktoriem vai PM lēkmju atkārtanos [Camm, 2012; Lip., 2012]. JOAK grupā 77,8% pacientu CHA₂DS₂-VASc punktu summa ir lielāka par 2 punktiem, tādēļ šiem pacientiem būtu ieteicama ilgstoša OAK terapija pēc elektrokardioversijas (EKV). Pētījuma laikā netika iegūta informācija par pacientu grupu pēc EKV, tomēr šāda analīze būtu vērtīga, apsekojot, vai pacienti turpina lietot JOAK, vai notiek pāreja uz KVA, vai šāda terapija vispār tiek izmantota.

Svarīgi ir ārstu grupā analizētie dati par JOAK lietošanas ilgumu, kur mediāna ir seši mēneši, tādēļ ir maza iespēja, ka JOAK grupā būtu daudz pacientu, kas medikamentus lietojuši ilgāk par sešiem mēnešiem.

Abās grupās vairumam pacientu ir pastāvīga PM, un viņiem ir piemērojama OAK terapija pirms EKV [Lip 2012]. No lēkmjveida PM slimniekiem pirms EKV 75,0% (n = 12) pacientu norādītais lēkmes ilgums ir mazāks par 48 stundām. Vadlīnijās norādīts, ka šādiem pacientiem OAK terapija pirms EKV nav nepieciešamība [Camm, 2012]. Tomēr trūkst datu, vai šiem pacientiem ir atkārtotas PM epizodes, vai PM ilgums ir objektīvi pierādāms. Šo faktoru identifikācija PM veida noteikšanai bieži ir apgrūtināša arī klīniskajā praksē, sevišķi ņemot vērā asimptomātisku PM lēkmju varbūtību.

Pētījumā iesaistīto pacientu CHA₂DS₂-VASc mediāna un moda KVA grupā ir augstāka par JOAK grupas pacientu rādītājiem, 95% ticamības intervālam saglabājoties vienlīdzīgās robežās abās grupās. Skala palīdz atklāt patiesi zema riska idiopātiskas PM slimniekus (0 punktu pēc CHA₂DS₂-VASc skalas, vai sievietes, kuras ir jaunākas par 65 gadiem, bez citiem insulta riska faktoriem), kuriem nav nepieciešama OAK terapija (ārpus EKV indikācijām) [Heneghan, 2012]. Pētījumā bija septiņi patiesi zema riska pacienti, no kuriem trīs netika sagatavoti sirds ritma atjaunošanai. Tomēr trūkst datu, vai pacienti neatradās stacionārā pēc EKV procedūras perioda. No tā var secināt, ka patiesi zema riska pacientu atlase pirms OAK terapijas uzsākšanas norit veiksmīgi.

OAK lietotāju vidū vairāk nekā 25% no visiem pacientiem ir smēķētāji, kas apgrūtina sekmīgu trombemboliju novēršanu ilgākā laika periodā, uzsverot smēķēšanu kā riska faktoru, kas palielina varbūtību saslimt ar PM divas reizes [Yanbaeva, 2007], kā arī palielina saslimšanas iespējamību ar citām sirds un asinsvadu slimībām [Hansen, 2010], kas ir insulta attīstības riska faktors.

OAK lietošanas ilgums un laiks pirms PM diagnosticēšanas KVA grupā ir lielāks. Tas parāda tendenci nemainīt iesākto terapiju, par spīti varbūtējām grūtībām medikamentu lietojumā.

Aplūkojot OAK lietotāju klīniskās problēmas, kas saistītas ar medikamentu blaknēm, uzsvars tika likts uz pastiprinātas asiņošanas epizodēm un hemorāģiju rašanos abās OAK grupās. Šīs blakusparādības vērtējamas kā biežāk sastopamās abās OAK grupās [Gomes, 2012], tāpat analizētas RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE pētījumos [Camm, 2012; Lip, 2012].

Statistiski ticama augstāka ir asiņošanas un hemorāģijas incidence KVA grupā, uzrādot vidēju korelāciju starp hemorāģiju un vāju starp asiņošanu epizodēm un OAK lietotāju grupām. Datu tieša salīdzināšana ar iepriekš minētajiem pētījumiem sagādā grūtības, ņemot vērā atšķirīgo pētījumu uzbūves struktūru un objektīvi izmērāmu datu trūkumu anketēšanā. Tomēr pacientu dati par blakņu sastopamību sniedz ieskatu KVA lietotāju galvenajās problēmās.

Iespējams, atšķirības OAK lietotāju starpā ietekmē medikamentu lietošanas ilgums, kas KVA grupā ir augstāks. Tāpat 68,2% KVA lietotāju atzīmējuši grūtības INR noturēt terapeitiskajās robežās un 62,4% grūtības piemērot KVA devu, kas paaugstina asiņošanas un hemorāģiju risku. Arī ārsti praksē visbiežāk sastopas ar pacientu grūtībām kontrolēt asinsreces rādītājus un noturēt tos terapeitiskajās robežās KVA lietotāju grupā. "Drīzāk reti" ārstu praksē sastopamas hemorāģijas (Mo = 3), un reti (Mo = 2) sastopama asiņošana, insults / transitīva išēmiska lēkme.

Klīniski nozīmīgs ir antiagregantu lietotāju relatīvais biežums abās OAK lietotāju grupās, kas var ievērojami paaugstināt asiņošanas risku PM slimniekiem, duālās terapijas gadījumā varfarīna lietotājiem par 13,9% gadā. Vadoties pēc ārstu aptaujas datiem, uzsākot OAK terapiju, tikai 45,5% ārstu pievērš uzmanību citu medikamentu vai aktīvo vielu paralēlai lietošanai, tā palielinot asiņošanas risku pacientiem. Mazāk nekā puse ārstu atzīmē, ka ņem vērā pacientu nieru darbību, aknu slimības, arteriālo hipertensiju, kas ir nozīmīgi asiņošanas attīstības riska faktori un iekļauti HAS-BLED asiņošanas riska skalā PM slimniekiem. Nieru darbības rādītāji nozīmīgi, arī piemērojot JOAK devas [De Caterina, 2012]. Eiropas Zāļu aģentūra (European Medicines Agency), Austrālijas Terapeitisko preču pārvalde (Therapeutic Goods Administration) un ASV Pārtikas un zāļu pārvalde (Food and Drug Administration) stingri iesaka noteikt nieru funkcionālās spējas pirms JOAK uzsākšanas, ņemot vērā ziņojumus par asiņošanas epizodēm [Menke, 2010].

Diemžēl arī CHA₂DS₂-VASc skalā ietvertie trombemboliju attīstības riska faktori netiek pietiekami ņemti vērā, lielāku uzmanību pievēršot vienīgi trombembolijām anamnēzē, vecumam un vaskulārajām slimībām.

Lai arī vairums ārstu atzīst, ka informē pacientus par aktīvo vielu, medikamentu un pārtikas produktu izvēles nozīmi, lietojot KVA, tikai 25,9% KVA un 27,8% JOAK grupā uzskata, ka ir pietiekami informēti par OAK mijiedarbību ar aktīvajām vielām, un 20% KVA un 27,8% JOAK grupā seko tam līdzīgi ikdienā. Tas būtiski apgrūtina OAK lietošanu, sevišķi KVA grupā, kur ir augsta medikamentu un diētas mijiedarbība, kas ietekmē varfarīna efektu [Camm, 2012]. JOAK grupā ir mazāka medikamentu mijiedarbības varbūtība [De Caterina, 2012].

Salīdzinoši labāk pacienti ir informēti par OAK blaknēm abās OAK lietotāju grupās un INR kontrolēm KVA lietotāju grupā.

KVA lietotāji ikdienā sastopas ar problēmām, kas saistītas ar OAK devu piemērošanu, *INR* kontroles grūtībām. 90,6% pacientu regulāri veic *INR* kontroli, vairumā gadījumu to darot vienu līdz divas reizes mēnesī. Nepieciešamība kontrolēt *INR* ir individuāla, tomēr, ņemot vērā, ka *INR* būtu jānotur terapeitiskajās robežās 70% no visa lietošanas laika [Camm, 2012] un vairums pacientu sastopas ar grūtībām šajā aspektā, pietiekama *INR* kontrole ir apšaubāma.

No KVA lietotājiem 31,8% sastopas ar grūtībām, veicot *INR* kontroli. Dominē problēmas, kas saistītas ar dzīvesvietas attālumu no kontroles vietas un grūtībām asins paraugu paņemšanai vēnu stāvokļa dēļ. Ārvalstīs, piemēram, Vācijā, šādas problēmas atrisina *INR* paškontroles ierīces, kas ļauj pacientam noteikt *INR* un izvēlēties KVA devu individuāli mājas apstākļos, līdzīgi kā insulīna terapijā cukura diabēta slimniekiem [De Caterina, 2012]. *INR* paškontroles ierīces ir reģistrētas lietošanai Latvijā [Zāļu valsts aģentūras Medicīnas ierīču katalogs. Reģistrētās medicīnas ierīces 2012]. Pētījumā nevienam no pacientiem šāda ierīce nebija pieejama, tomēr 44,7% uzskatīja, ka tāda būtu nepieciešama. Ārstu grupā 5% aptaujāto praksē bija pacienti, kas šo ierīci lieto, bet 94,1% ieteiktu to saviem pacientiem. Pētījumos pierādīta *INR* paškontroles un monitorēšanas efektivitāte asiņošanas un trombemboliju novēršanā, dzīves kvalitātes uzlabošanā, salīdzinot ar pacientiem, kuri kontroles veica klīnikās [Larsen, 2013].

Diemžēl Latvijas apstākļos paškontroles ierīču ieviešana praksē atduras pret izmaksu jautājumu. Pētījumos apgalvots, ka, par spīti augstākām sākotnējām izmaksām, *INR* paškontrolei ilgākā laika posmā ir augstāka izmaksu efektivitāte, ņemot vērā komplikāciju attīstības redukciju, tajā skaitā fatālu iznākumu incidences samazinājumu [Larsen, 2013]. Tomēr apšaubāma ir šī fakta akceptēšana lielā daļā mērķa sabiedrības, ņemot vērā ekonomisko situāciju un modeli valstī, kas sākotnējās izmaksas bieži izvirza kā primāro problēmu, neņemot vērā izmaksu efektivitāti ilgākā laika posmā, kā arī pacienta dzīves kvalitatīvo gadu (*Quality Adjusted Life Years*) vērtību. Tomēr uzskatām, ka šis jautājums būtu aktualizējams ārstu sabiedrībā, ņemot vērā pētījumā izrādīto augsto interesi un atbalstu *INR* paškontrolei.

INR paškontroles un devu izvēles procesā svarīga ir pacientu apmācība, spēja darboties ar labo roku, pietiekama redze, sapratne, līdzdalība un vēlme iesaistīties neatkarīgi no izglītības vai sociālā stāvokļa. Svarīga ir pacientu līdzestība, kas, spriežot pēc ārstu aptaujas datiem, Latvijas pacientu vidū ir nopietna problēma, ar ko ārsti sastopas bieži ($Mo = 4$). Līdzestības trūkums ir atzīmēts kā galvenā ārstu problēma KVA lietotāju vidū, tas ir arī viens no galvenajiem faktoriem, ko ārsti apsver pirms OAK terapijas uzsākšanas. Tas bieži ir iemesls terapijas neuzsākšanai, antiagregantu izrakstīšanai PM slimniekiem tad, kad būtu skaidri indicēta OAK terapija. Šeit gan jānorāda uz iepriekš minētajām atšķirībām pacientu informētības līmenī. Iespējams, vāju līdzestību izraisa pacientu un ārstu savstarpējās komunikācijas trūkums, KVA lietošanas sarežģītība. Līdzestību veicina vienkārša medikamentu lietošanas procedūra, fiksētas devas [Camm, 2012,], ko var piedāvāt JOAK lietošana, tā atrisinot šo klīniskā lietojuma problēmu pacientu un ārstu grupās.

Aptuveni puse ārstu praksē pielieto JOAK, pārsvarā izrakstot tos reti. Kardiologi, citu specialitāšu ārsti (galvenokārt neirologi) un ārsti rezidenti, kuri JOAK iesaka / lieto vadošā ārsta uzraudzībā, ir līderi JOAK pielietojuma ziņā. Tomēr jāsecina, ka, piemēram, ģimenes ārstu grupā JOAK lieto neliela daļa speciālistu. Kā pozitīvas tendences vērtējamas augstā apmeklētība tālākizglītības kursiem par OAK lietojumu PM slimniekiem un 81,3% ārstu gatavība lietot JOAK praksē biežāk.

JOAK lietošanas aspektā mazinās līdzestības problēmas aktualitāte, tomēr priekšplānā Latvijas ārsti izvirza izmaksu jautājumu. Veiktas vairākas izmaksu efektivitātes analīzes dabigatrānam, salīdzinot ar varfarīnu. Tās parādījušas dabigatrānu kā izmaksu ziņā efektīvu alternatīvu varfarīnam, sevišķi pacientiem ar paaugstinātu insulta risku [Freeman, 2011; Skanes, 2012]. Jāņem vērā, ka katrai valstij izmaksas var atšķirties, tomēr atkārtoti jāuzsver atšķirīga izmaksu efektivitātes izpratne, kas minēta jau iepriekš. Pētījuma rezultāti liecina – kamēr Latvijā JOAK izmaksas būs nesamērīgi augstas, salīdzinot ar KVA, to plašāks lietojums būs apgrūtināts. Pētījumā retāk atzīmētas problēmas, kas, vadoties pēc plašām metaanalīzēm, profesionāļu diskusijām, vadlīnijās apkopotās informācijas, ir aktuālākas citās valstīs: JOAK drošības un efektivitātes jautājumi, antidota un koagulācijas testu trūkums [Camm, 2012; Larsen, 2013]. Latvijā šīs problēmas, iespējams, izvirzīsies priekšplānā tad, kad tiks atrisināts izmaksu jautājums un JOAK tiks lietoti plašāk.

Pētījuma struktūra ietver subjektīvas pacientu un ārstu atbildes, kas apgrūtina objektīvu blakņu un blakusslimību incidences izvērtējumu. Aptaujāto dalībnieku skaits ir salīdzinoši neliels, tomēr ietver abas OAK lietotāju grupas un vairāku ārstu specialitāšu grupas, pārstāvējot plašu Latvijas teritoriju.

JOAK lietotāju grupā faktori, kas liedz OAK grupu interpretēt kā reprezentatīvu visiem JOAK lietotājiem, ir pacientu atrašanās stacionārā pirms sirds ritma atjaunošanas un nelielais OAK lietošanas laiks. Turpinot pētījumu, vēlams uzlabot atsevišķus aptaujas jautājumus, paplašinot apskatīto problēmu loku, izslēdzot mazāk aktuālās tēmas.

Uzskatām, ka pētījuma hipotēze ir apstiprināta, mērķis ir sasniegts. Kā novitāti vērtējam pētījuma struktūru, aptaujājot pacientus un ārstus par subjektīvām problēmām, noskaidrojot viņu viedokļus par OAK lietojumu un tos salīdzinot, sevišķi JOAK grupā, kas nesen ieviesti lietošanā. Novitāte Latvijas mērogā ir plašāka diskusija par *INR* paškontroles ierīcēm, kas lielai daļai aptaujāto ārstu un pacientu bija jaunatklājums. Vērtīga ir informācija par faktoriem, kurus ārsti ņem vērā pirms OAK uzsākšanas, parādot, ka šajā jomā nepieciešama papildu informēšana.

Uzskatām, ka šādu pētījumu ir vērts turpināt un paplašināt, aptaujājot ambulatorus pacientus, kuri vēršas pie ģimenes ārsta. Būtiski aptaujāt plašu speciālistu loku, aptverot pēc iespējas visu Latvijas teritoriju.

Galvenie ierosinājumi:

- 1) atrisināt JOAK atmaksas jautājumu, lai aktīvāk ieviestu JOAK lietošanu praksē. Tas atrisinātu biežāk sastopamās KVA lietojuma problēmas;
- 2) KVA lietotāju galvenās *INR* kontroles grūtības palīdzētu atrisināt paškontroles ierīču ieviešana praksē;
- 3) uzlabot ārstu un pacientu savstarpējo komunikāciju, veltot vairāk laika pacientu informēšanai par OAK lietojuma īpatnībām, mijiedarbību, izvēles iespējām;
- 4) aktīvāk un plašāk informēt ārstu loku par faktoriem, kas jāņem vērā pirms OAK terapijas uzsākšanas.

Jaunu OAK ieviešanu terapijā PM slimniekiem vērtējam kā pozitīvu tendenci. Ir cerība, ka tie veicinās OAK lietojumu nevalvulāras PM slimniekiem, kuriem ir indicēti OAK, taču problemātiskā pielietojuma dēļ netiek piemēroti. JOAK nav panaceja, arī to lietošanā ir iespējamās problēmas, tomēr tie dod ko ļoti būtisku un līdz šim OAK pielietojumā nebijušu – izvēles iespēju lietot klīniskajā praksē gan drošākus, gan arī efektīvākus medikamentus insultu un sistēmisko emboliju profilaksē.

Secinājumi

Orālo antikoagulantu klīniskais pielietojums nevalvulāras priekšskambaru mirgošanas slimniekiem ir komplikētāks KVA grupā medikamentu blakņu, lietošanas sarežģītības un informācijas trūkuma dēļ.

Jaunajiem orālajiem antikoagulantiem ir pārliecinoši augstāka drošība, un tiem ir būtiski mazāks blakņu, to skaitā asiņošanu risks. Elektrisko kardioversiju grupā jauno orālo antikoagulantu (dabigatrāna) lietošanai ir priekšrocības pirms un pēc procedūras atbilstoši Vadlīnijām un klīniskajiem pierādījumiem.

Pirms orālo antikoagulantu terapijas uzsākšanas nevalvulāras priekšskambaru mirgošanas slimniekiem netiek pietiekami ņemti vērā asiņošanas un trombemboliju izveidošanās riska faktori.



Analysis of Problems in Oral Anticoagulants Clinical Usage by Patients with Atrial Fibrillation

Abstract

Introduction. Old generation oral anticoagulants (OAC) have been first line medication for prevention of thromboembolic events by patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) for a long time, although the usage of vitamin K antagonists (VKA) causes many problems for patients and physicians.

Aim. The aim of the study is to analyse the main problems of OAC clinical usage by patients and professionals with NVAF in real praxis.

Material and methods. The study enrolled 519 patients with NVAF with OAC therapy at different Latvian hospitals and praxis. Problems associated with OAC were side effects and interactions, awareness of patients. The second study group included 269 doctors with clinical experience in treatment of NVAF patients. Difficulties during the choice of OAC and the beginning of the therapy and patient care were analyzed from the physicians' point of view.

Results. In patients group, statistically significant higher incidence of side effects was by VKA users. Less than a half of patients followed the interaction of active substances with OAC, besides patients were less informed about this aspect in comparison to OAC side effects and INR controls in VKA group. In VKA users, more than 50% had difficulties to adjust OAC dose and keep the INR between 2.0 and 3.0, and 31.8% had problems with INR controls. In physicians' group, 48.5% did use NOAC in their practice, but 81.3% of physicians were willing to do it more often. According to physicians, the main problems for VKA are the lack of compliance, poor INR control and difficulties in dose adjustment. Before the beginning of OAC therapy, physicians mostly considered thromboembolic events in medical history, the age of patient, vascular diseases, patients' compliance and financial situation. In patients in electrical cardioversion group the preference had NOAK (dabigatran according Guidelines) 54.6% vs. 45.4% warfarin with significantly lower rates of adverse events ($p < 0.001$) bleeding and high safety by neurological aspects.

Conclusions. Clinical usage of OAC for AF patients is more complicated in VKA group due to side effects, complexity of use and lack of information. NOAC are safer and have a significantly less complication and lower bleeding rate. In electrical cardioversion group, NOAK (dabigatran) is preferable for use before and after procedure according to Guidelines and clinical evidence. Before the beginning of OAC therapy, thromboembolic and bleeding risk factors are not sufficiently considered, preferring social aspects of drug use.

Keywords: atrial fibrillation, oral anticoagulants.

Literatūra

1. Kalvelis A. Klīniskā elektrokardioloģija. – Rīga: Nacionālais apgāds, 2008. – 147. lpp.
2. Kalējs O., Jirgensons J. Aritmijas // Klīniskā medicīna / A. Lejnieka redakcijā. – Rīga: Medicīnas apgāds, 2010, 1. sēj. – 154.–155. lpp.
3. Purviņš I., Purviņa S. Praktiskā farmakoloģija. – Rīga: Zāļu infocentrs, 2011. – 351.–352., 359. lpp.
4. Zāļu valsts aģentūra / Zāļu patēriņa statistika 2011. – Rīga: Zāļu valsts aģentūra, 2012. – 22. lpp.
5. Zāļu valsts aģentūra / Latvijas Republikas Zāļu reģistrs. 2012. gads. – Rīga: Zāļu valsts aģentūra, 2012. – 492.–493. lpp.
6. Zāļu valsts aģentūras Medicīnas ierīču katalogs. Reģistrētās medicīnas ierīces // <http://latmed.zva.gov.lv/public/precuKatalogs.aspx>
7. Ahrens I., Lip G. Y. H., Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease // *Thromb Haemost*, 2010; 104 (1): 49–60.
8. Ansell J., Jacobson A., Levy J., et al. Anticoagulation IS-MaFO. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation // *Int J Cardiol*, 2005; 99 (1): 37–45.
9. Baker W. L., Phung O. J. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012; 5 (5): 711–719.
10. Camm A. J., Lip G. Y. H., De Caterina R., et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation // *European Heart Journal*, 2012; 33: 2719–2747.
11. Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y. H., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*, 2010; 31 (19): 2369–2429.

12. Chamberlain A. M., Agarwal S. K., Folsom A. R., et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Heart Rhythm*, 2011; 8 (8): 1160–1166.
13. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., et al. Investigators R-LSCa. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*, 2009; 361 (12): 1139–1151.
14. Corley S. D., Epstein A. E., DiMarco J. P., et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study // *Circulation*, 2004; 109 (12): 1509–1513.
15. De Caterina R., Husted S., Wallentin L., et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper // *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59 (16): 1413–1425.
16. Douxflis J., Mullier F., Robert S., et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate // *Thromb Haemost*, 2012; 107: 985–999.
17. European Medicines Agency.
 Apixaban: 20/12/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
 Rivaroxaban: 20/01/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
 Dabigatran: 04/09/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
18. European Medicines Agency. Apixaban [update 20/12/2012] // http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
19. European Medicines Agency. Rivaroxaban [update 20/01/2012] // http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
20. Freeman J. V., Zhu R. P., Owens D. K., et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation // *Ann Intern Med*, 2011; 154 (1): 1–11.
21. Furie K. L., Goldstein L. B., Albers G. W., et al. [on behalf of the American Heart Association Stroke Council CoQoCaOR, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease]. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: A science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association // *Stroke*, 2012; 43 (12): 3442–3453.
22. Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study // *Journal of the American Medical Association*, 2001; 285: 2370–2375.
23. Gomes T., Mamdani M. M., Holbrook A. M., et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation // *Canadian Medical Association Journal*, 2013; 185 (2): E 121–127.
24. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*, 2011; 365 (11): 981–989.
25. Hansen M. L., Sørensen R., Clausen M. T., et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation // *Arch Intern Med*, 2010; 170 (16): 1433–1441.
26. Heneghan C., Ward A., Perera R., et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Lancet*, 2012; 379 (9813): 322–334.
27. Heeringa J., Van der Kuip D. A., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // *European Heart Journal*, 2006; 27 (8): 949–953.
28. Horsti J., Uppa H., Vilpo J. A. Poor agreement among prothrombin time international normalized ratio methods: comparison of seven commercial reagents // *Clin Chem*, 2005; 51 (3): 553–560.
29. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *European Heart Journal*, 2007; 28: 2803–2817.
30. Lip G. Y. H., Banerjee A., Lagrenade I., et al. Assessing the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project // *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012; 5 (5): 941–948.
31. Menke J., Lüthje L., Kastrup A., Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation // *Am J Cardiol*, 2010; 105 (4): 502–510.
32. Olesen J. B., Torp-Pedersen C., Hansen M. L., Lip G. Y. H. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHA₂DS₂ score 0–1: a nationwide cohort study // *Thrombosis and Haemostasis*, 2012; 107 (6): 1172–1179.

33. Onalan O., Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation // *Stroke*, 2007; 38 (2 Suppl): 624–630.
34. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N Engl J Med*, 2011; 365 (10): 883–891.
35. Hart R. G., Halperin J. L. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies // *Stroke*, 2001; 32: 803–808.
36. Schneeweiss S., Gagne J. J., Patrick A. R., et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012; 5 (4): 480–486.
37. Steffel J., Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thromboembolism // *European Heart Journal*, 2011; 32 (16): 1968–1976.
38. Stewart S., Hart C. L., Hole D. J., McMurray J. J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew / Paisley study // *Heart*, 2001; 86: 516–521.
39. Stewart S., Hart C. L., Hole D. J., McMurray J. J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew / Paisley study // *Am J Med*, 2002; 113 (5): 359–364.
40. Van Dulmen S., Sluijs E., Van Dijk L., et al. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews // *BMC Health Serv Res*, 2007; 7: 55.
41. Watson T., Shantsila E., Lip G. Y. H. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // *Lancet*, 2009; 373 (9658): 155–166.
42. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke*, 1991; 22 (8): 983–988.
43. Yanbaeva D. G., Dentener M. A., Creutzberg E. C., et al. Systemic effects of smoking // *Chest*, 2007; 131 (5): 1557–1566.

Funkcionālais stāvoklis pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām vidējā periodā pēc pārciestas politraumas

*Ruta Jakušonoka, Andris Jumtiņš, Zane Pavāre^{1,2},
Aleksejs Smolovs³, Tatjana Anaņjeva^{1,2}*

Rīgas Stradiņa universitāte, Ortopēdijas katedra, Latvija

*¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Rehabilitācijas fakultāte,
Rehabilitoloģijas pētnieciskā laboratorija, Latvija*

² Nacionālais rehabilitācijas centrs "Vaivari", Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Apakšējo ekstremitāšu funkcijas novērtēšana pacientiem vidējā termiņā pēc politraumas dod iespēju plānot pacientu tālāku ārstēšanu un rehabilitāciju.

Darba mērķis. Novērtēt apakšējo ekstremitāšu funkciju pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām pēc pārciestas politraumas.

Materiāls un metodes. Tika veikta retrospektīvā materiāla analīze 154 politraumu guvušiem pacientiem ar kustību un balsta aparāta traumām, kuri no 2008. līdz 2010. gadam bija ārstējušies Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcas klīnikā "Gaiļezers", Ortopēdijas nodaļā, un Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcā. No retrospektīvās pacientu grupas pētījumā iekļauti pacienti 18–60 gadu vecumā, ja tiem bija vismaz viena apakšējās ekstremitātes vai iegurnā trauma.

Pacientiem, kuriem šī izmeklēšana bija iespējama, veikta klīniskā locītavu kustību apjoma un muskuļu spēka testēšana un trīsdimensiju instrumentālā gaitas analīze (IGA) Rīgas Stradiņa universitātes Rehabilitācijas fakultātes Rehabilitoloģijas pētnieciskajā laboratorijā, Nacionālajā rehabilitācijas centrā "Vaivari" 12–41 mēnesi (vidējā periodā) pēc politraumas. Iegūtie dati salīdzināti ar kontroles grupas datiem.

Rezultāti. Pētījumā iesaistīti 34 pacienti (17 sievietes, 17 vīrieši, 23–59 gadi). Divdesmit sešiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem bija apakšējās ekstremitātes un / vai iegurnā trauma tikai vienā pusē. Pacientiem vidējā periodā pēc politraumas ievainotajai vai vairāk ievainotajai apakšējai ekstremitātei, klīniski izmeklējot, bija samazināta fleksija, abdukcija, addukcija, ārējā un iekšējā rotācija gūžas locītavā, fleksija un ekstensija pēdas locītavā un eversija subtalārā locītavā, kustību veicošo muskuļu spēks gūžas, ceļa un pēdas locītavā. IGA konstatēta palielināta iegurnā noliece uz priekšu, samazināta gūžas locītavas ekstensija un ceļa locītavas maksimālā fleksija, samazināts atbalsta virsmas reakcijas spēks (AVRS) vertikāli ($p < 0,05$). Pacientiem, kuriem nebija ievainota otra apakšējā ekstremitāte, IGA konstatēts, ka arī veselajai ekstremitātei ir nozīmīgi samazināta ceļa locītavas maksimālā fleksija, palielināta minimālā fleksija un samazināts AVRS vertikāli ($p < 0,05$).

Secinājumi. Pacientiem pēc politraumas ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām ir apakšējo ekstremitāšu funkcijas traucējumi, kurus var diagnosticēt, tikai izmantojot IGA.

Atslēgvārdi: politrauma, Jaunā ievainojumu smaguma skala, gaitas cikls, instrumentālā gaitas analīze, rehabilitācija.

Ievads

Latvijā katru gadu tiek reģistrēti vairāk nekā 300 pacienti ar multiplām traumām. Politrauma ir vairāku noteikta smaguma ievainojumu sindroms (Ievainojumu smaguma skalas (ISS) punkti > 16), kas cietušā organismā izraisa funkcionālas izmaiņas, kuras var radīt traumas neskartu orgānu vai dzīvībai svarīgu sistēmu funkciju traucējumus [13, 337]. Precīzs politraumu guvušu pacientu skaits gadā Latvijā nav zināms, jo traumu guvušiem pacientiem visās slimnīcās netiek noteikti un reģistrēti ISS vai Jaunās ievainojumu smaguma skalas (JISS) punkti.

Politraumu guvušu pacientu veselības stāvokļa smaguma novērtēšana ir aktuāla problēma. Tomēr, izmantojot tikai ISS, nav iespējams novērtēt to pacientu stāvokļa smagumu, kuriem ir vairākas kustību un balsta aparāta traumas, jo šī skala paredz pacienta stāvokļa novērtēšanai izmantot trīs dažādu anatomisko apvidu smagākās traumas [2, 29]. JISS ir Saīsinātās ievainojumu skalas (SIS) punktu kvadrātu summa trīs smagākajiem ievainojumiem neatkarīgi no anatomiskā apvidus [12, 24–27]. Tāpēc, izmantojot JISS, var iegūt precīzāku informāciju par traumu guvušu pacientu veselības stāvokļa smagumu, sevišķi pacientiem ar ortopēdiskām traumām [3, 580–582].

Kustību un balsta aparāta funkciju atjaunošanās politraumu guvušiem pacientiem ir svarīgs ilgtermiņa process, un pacientus ārstējošie ārsti nereti saņem ierobežotu informāciju par ilgtermiņa funkcionālo rezultātu [9, 1198]. Apakšējo ekstremitāšu funkcijas novērtēšana pacientiem vidējā periodā (aptuveni 1–3 gadi) pēc politraumas ir ļoti svarīga, jo dod iespēju plānot pacientu tālāku ārstēšanu un rehabilitācijas pasākumus, lai sekmētu ātrāku pacienta atgriešanos darbā un spējas veikt ikdienas aktivitātes.

Funkcionālā rezultāta novērtēšanā pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām var izmantot klīniskās un instrumentālās izmeklēšanas metodes. Trīsdimensiju instrumentālā gaitas analīze (IGA) ir instrumentālās izmeklēšanas metode, ar kuru var izvērtēt visas gaitas cikla (GC) fāzes un identificēt gaitas traucējumu cēloņus.

Darba mērķis

Novērtēt apakšējo ekstremitāšu funkciju pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām pēc pārciestas politraumas.

Materiāls un metodes

Veikta retrospektīvā materiāla analīze, kas pamatojas uz slimības vēsturi analīzi Rīgas daudzprofilu slimnīcā un specializētā slimnīcā (Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnikā “Gaiļezers”, Ortopēdijas nodaļā, un Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcā) 154 ārstētajiem politraumu guvušiem pacientiem ar kustību un balsta aparāta traumām. No retrospektīvās analīzes pacientu grupas funkcionālā rezultāta novērtēšanai atlasīti pacienti vecumā no 18 līdz 60 gadiem, ja tiem bija vismaz viena apakšējās ekstremitātes trauma un nebija apakšējās ekstremitātes amputācijas vai dokumentētu psihisku slimību.

Pacienti tika izslēgti no pētījuma, ja pēc uzaicināšanas uz izmeklēšanu noskaidrojām, ka pacients nespēj noiet 7–8 m distanci 6–10 reizes, bijušas smagas apakšējo ekstremitāšu traumas vai slimības pirms politraumas, ir bijis apakšējo ekstremitāšu kaulu lūzums vai mežģījums pēc politraumas.

Apakšējās ekstremitātes trauma pētījumā definēta kā iegurņa kaulu lūzumi / mežģījums gūžas locītavā, augšstilba kaula lūzums, apakšstilba kaulu lūzumi / mežģījumi vai pēdas kaulu lūzumi / mežģījumi.

Pacientiem Rīgas Stradiņa universitātes Rehabilitācijas fakultātes Rehabilitoloģijas pētnieciskajā laboratorijā, Nacionālajā rehabilitācijas centrā “Vaivari” vidējā periodā pēc politraumas veikta apakšējo ekstremitāšu funkcionālā rezultāta novērtēšana.

Pacientu funkcionālā rezultāta novērtēšanā ietverta subjektīvā izmeklēšana, klīniskā kustību apjoma un muskuļu spēka testēšana, rentgenogrammu izvērtēšana un IGA.

Veikta arī 34 veselu brīvprātīgo kontroles grupas (24 sievietes, 10 vīrieši, 19–65 gadi, vidējais vecums 36,3 gadi) ortopēdiskā izmeklēšana un IGA.

Pacientu klīniskās izmeklēšanas un IGA parametri salīdzināti ar kontroles grupas parametriem.

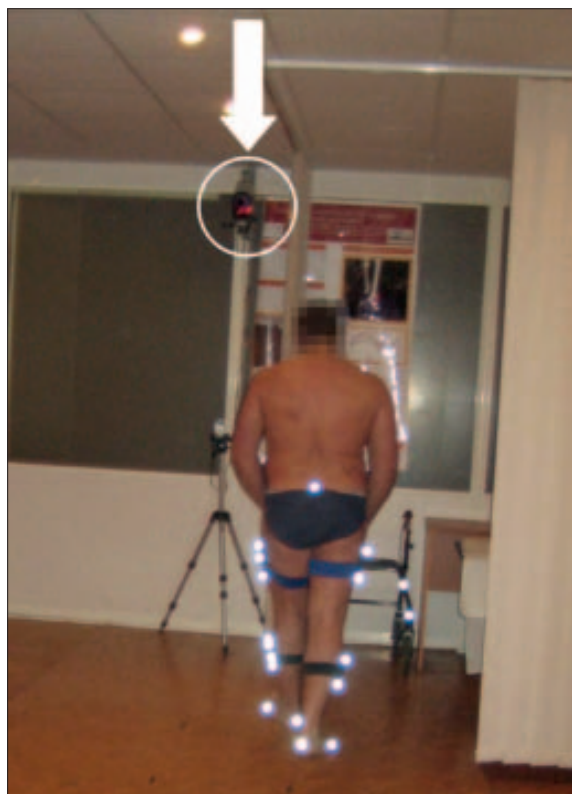
Pirms IGA gaitas ieraksta pacientam uz ķermeņa ādas noteiktos anatomiskos punktos (pirmais krustu skriemelis, abas priekšējās augšējās zarnu kaula smailes, pirmā un piektā metatarsālā kaula galviņas un abi papēža kaulu pauguri) ar līmlenti piestiprināja atsevišķus sfēriskus marķierus no atstarojoša materiāla, abu augšstilbu un apakšstilbu laterālajās virsmās piestiprināja plāksnes ar minētajiem sfēriskajiem marķieriem. Pacientam ar piestiprinātiem marķieriem bija jānoiet 7–8 metrus garš attālums 6–10 reizes.

Gaitas video ieraksts tika veikts ar sešām infrasarkanās gaismas digitālajām videokamerām (*ProReflex* sistēmas, 240 Hz, *Qualisys Medical*, Zviedrija), kuras reģistrē marķieru koordinātes (sk. 1. att.). Katra videokamera izstaro no speciālām infrasarkanām diodēm un uztver atpakaļ atstaroto infrasarkanās gaismas kūli no pasīvi reflektējošiem marķieriem. Kameras nosaka marķieru koordinātes ar precizitāti līdz 1,25 mm. Filmēšanas ātrums klīniskajiem pētījumiem ir 125 kadri sekundē. Gaitas ieraksta laikā pacientam neapzināti bija jānoliek viena kāja uz grīdā iebūvētās spēka platformas (*Advanced Mechanical Technology Inc.*, ASV), kas reģistrēja atbalsta virsmas reakcijas spēku (AVRS). Vizuālais gaitas ieraksts veikts ar divām ciparu videokamerām.

Pētījuma rezultāti apstrādāti ar aprakstošās statistikas metodēm, izmantojot *SPSS 17.0* datorprogrammas. Visi parametri norādīti kā vidējais aritmētiskais lielums $\pm$ SD. Rezultātu statistiskā ticamība noteikta, ja $p < 0,05$.

1. attēls. Infrasarkanās gaismas digitālā videokamera reģistrē noteiktos anatomiskos punktos piestiprinātu atstarojoša materiāla marķieru kustības telpā gaitas cikla laikā

Digital infrared light camera registers the reflective markers' motions in the room during the gait cycle



Rezultāti

Saskaņā ar izslēgšanas kritērijiem no retrospektīvās analīzes 154 pacientu grupas (53 sievietes, 101 vīrietis) izslēgts 61 pacients (24 pacientiem nebija apakšējo ekstremitāšu traumas, 27 pacienti neatbilda pētījuma vecuma kritērijiem, 5 pacientiem bija apakšējās ekstremitātes amputācija, 5 pacientiem bija dokumentētas psihiskas slimības).

Deviņdesmit trīs pacientus, kuri atbilda pētījuma kritērijiem, uzaicinājām ierasties Rīgas Stradiņa universitātes Rehabilitācijas fakultātes Rehabilitoloģijas pētnieciskajā laboratorijā, Nacionālajā rehabilitācijas centrā "Vaivari", lai veiktu apakšējo ekstremitāšu funkcijas novērtēšanu, pēc to dzīvesvietas adresēm slimības vēsturēs, zvanot pa telefonu vai sūtot vēstuli, kurā aprakstīts vizītes mērķis un izmeklēšanas metodes.

Ja pacients neatbildēja uz trīs telefona zvaniem vai vēstuli, vēstule tika atsūtīta atpakaļ, pacients trīs reizes neatnāca uz izmeklēšanu, bija aizbraucis uz citu valsti vai atteicās piedalīties pētījumā, pacients tika izslēgts no pētījuma.

No 93 pētījuma kritērijiem atbilstošajiem pacientiem 18 pacienti neatbildēja uz telefona zvaniem, 19 pacienti neatbildēja uz vēstuli, 11 pacienti atteicās ierasties uz IGA, 7 pacienti bija aizbraukuši uz citu valsti, vienam pacientam bija lielā lielakaula proksimālā gala lūzums neievainotajā pusē 6 mēnešus pirms uzaicinājuma uz izmeklējumu un trīs pacienti nevarēja noiet minēto distanci.

Apakšējo ekstremitāšu funkcija analizēta 34 pacientiem (17 sievietes, 17 vīrieši, 23–59 gadi, vidējais vecums 39,5 gadi) 12–41 mēnesi pēc politraumas (ISS punkti 9–50, vidējā vērtība 20,7; JISS punkti 17–50, vidējā vērtība 25,9).

Pētījumā iekļautajiem 34 pacientiem bija 92 apakšējās ekstremitātes traumas (sk. 1. tab.).

Šiem pacientiem bija 6 asociētās apakšējo ekstremitāšu traumas (divi sēžas nerva bojājumi, trīs dziļā peroneālā nerva bojājumi un viens pilnīgs ceļa locītavas laterālās saites bojājums) un 62 citas asociētās traumas (20 augšējās ekstremitātes traumas, 12 mugurkaula traumas, 13 galvas smadzeņu traumas, 5 vēdera traumas un 12 krūškurvja traumas).

Divdesmit deviņiem pacientiem bija vairāk nekā viena apakšējās ekstremitātes trauma. Divdesmit sešiem pacientiem bija apakšējās ekstremitātes un / vai iegurņa trauma vienā pusē, 8 pacientiem bija arī otras apakšējās ekstremitātes trauma (divi augšstilba kaula pertrohanteri lūzumi, viens augšstilba kaula mediālā kondiļa lūzums, viens ceļa kaula lūzums, trīs lielā lielakaula distālā segmenta ekstraartikulāri lūzumi, viens papēža kaula lūzums, viens kubveida kaula, viens laterālā ķīļveida kaula un viens vidējā ķīļveida kaula lūzums).

Veicot pacientiem subjektīvo izmeklēšanu, konstatēts, ka 8 pacientiem nebija sūdzību par sāpēm, 19 pacienti sūdzējās par vidēji stiprām sāpēm un 7 pacienti – par stiprām sāpēm iegurņa un / vai apakšējo ekstremitāšu traumētajos apvidos.

Trīsdesmit pacientiem tika konstatēta palēnināta lūzumu saaugšana, salīdzinot ar vidēju kaulu lūzumu saaugšanas ilgumu. No šiem pacientiem diviem izveidojās arī augšstilba kaula galviņas avaskulārā nekroze 1–2 gadus pēc gūžas kaula locītavas iedobuma (*acetabulum*) C tipa lūzuma. Šiem pacientiem tika veikta gūžas locītavas endoprotezēšana un funkcionālais rezultāts novērtēts pēc endoprotezēšanas.

Diviem pacientiem lūzumi (viens augšstilba kaula distālā gala lūzums, viens lielā lielakaula distālā gala lūzums) nesaauga, un tiem tika veikta atkārtota osteosintēze, pēc kuras lūzumi saauga.

Diviem pacientiem iegurņa kaulu lūzumi saauga vidējā kaulu lūzumu saaugšanas laikā.

Septiņpadsmit pacientiem bija rehabilitācijas kurss stacionārā rehabilitācijas iestādē pusgada laikā pēc traumas, trīs pacientiem bija rehabilitācijas kurss stacionārā rehabilitācijas iestādē pusotra gada laikā pēc traumas, diviem pacientiem bija rehabilitācija ambulatori, pārējiem pacientiem rehabilitācijas kurss nebija.

Veicot pacientiem objektīvo ortopēdisko izmeklēšanu, ievainotajai vai vairāk ievainotajai un neievainotajai apakšējai ekstremitātei tika novērtēts aktīvais un pasīvais kustību apjoms locītavās un muskuļu spēks.

IGA no GC kinemātikas parametriem tika analizēts kustību apjoms iegurnim, gūžas, ceļa un pēdas locītavā sagītālā plaknē, no kinētikas parametriem tika analizēts AVRS vertikāli.

Objektīvajā izmeklēšanā un IGA iegūtie parametri salīdzināti ar kontroles grupas parametriem attiecīgajai ekstremitātei.

Politraumu guvušiem pacientiem ievainotajai vai vairāk ievainotajai apakšējai ekstremitātei bija samazināta fleksija, abdukcija, addukcija, ārējā un iekšējā rotācija gūžas locītavā, fleksija un ekstensija pēdas locītavā un eversija subtalārajā locītavā aktīvi un pasīvi (sk. 2. tab.).

Politraumu guvušiem pacientiem ievainotajai vai vairāk ievainotajai apakšējai ekstremitātei bija samazināts kustību veicošo muskuļu spēks gūžas, ceļa, pēdas un subtalārajā locītavā (sk. 3. tab.).

Novērtējot pacientiem kāju garumu, 18 pacientiem ievainotajā vai vairāk ievainotajā pusē konstatēts kājas saīsinājums par 1–3 cm.

1. tabula. Apakšējo ekstremitāšu traumu lokalizācija politraumu guvušiem pacientiem

Injury pattern of lower extremities in polytrauma patients

Lūzuma / mežģījuma lokalizācija	Traumu skaits, n
Iegurņa gredzena lūzumi (AO klasifikācija):	11
• A tips	4
• B tips	7
Acetabulum lūzumi (Judet & Letournel klasifikācija):	5
• A tips	1
• B tips	2
• C tips	2
Augšstilba kaula lūzumi (AO klasifikācija):	18
• proksimālā segmenta lūzumi: 2 A tips; 2 B tips	4
• diafīzes lūzumi: 8 A tips; 2 B tips; 1 C tips	11
• distālā segmenta lūzumi: 1 A tips; 1 B tips; 1 C tips	3
Lielā lielakaula lūzumi (AO klasifikācija):	16
• proksimālā segmenta lūzumi: 3 B tips; 1 C tips	4
• diafīzes lūzumi: 1 A tips; 2 B tips; 2 C tips	5
• distālā segmenta lūzumi: 2 A tips; 5 C tips	7
Mazā lielakaula lūzumi (AO klasifikācija):	11
• proksimālā segmenta lūzumi: 1 A tips; 1 C tips	2
• diafīzes lūzumi: 1 B tips	1
• distālā segmenta lūzumi: 3 A tips; 5 B tips	8
Ceļa kaula lūzumi	5
Pēdas locītavas mežģījumi	2
Artikulāri veltņa kaula lūzumi	3
Artikulāri papēža kaula lūzumi	4
Laivveida kaula lūzumi	2
Kubveida kaula lūzumi	2
Ķīļveida kaulu lūzumi	4
Metatarsālo kaulu lūzumi	6
Lisfranka locītavas pamežģījums	1
Kājas īkšķa proksimālās falangas lūzums	1
Kājas īkšķa amputācija	1

2. tabula. Locītavu aktīvā un pasīvā kustību apjoma parametri ievainotajai vai vairāk ievainotajai apakšējai ekstremitātei politraumu guvušiem pacientiem (n = 34) un attiecīgajai ekstremitātei kontroles grupai (n = 34)

Active and passive joint motions in the injured or more injured lower extremity of polytrauma patients' (n = 34) and the same extremity of the healthy control group (n = 34)

Parametri	Pacientu grupa		Kontroles grupa		p vērtība
	Vidējais ± SD, grādi	n	Vidējais ± SD, grādi	n	
GL FL, a	106,47 ± 18,40	34	115,26 ± 5,84	34	0,010*
GL FL, p	110,88 ± 19,48	34	123,00 ± 7,29	34	0,001*
GL EXT, a	12,94 ± 6,41	34	16,47 ± 6,17	34	0,024*
GL EXT, p	16,32 ± 6,77	34	27,44 ± 35,31	34	0,076
GL ABD, a	32,65 ± 10,31	34	53,18 ± 11,33	34	0,000*
GL ABD, p	35,74 ± 10,38	34	59,00 ± 12,14	34	0,000*
GL ADD, a	23,38 ± 7,75	34	26,24 ± 3,53	34	0,055*
GL ADD, p	26,62 ± 8,68	34	30,24 ± 4,01	34	0,031*
GL ĀRR, a	26,24 ± 8,06	34	36,59 ± 5,54	34	0,000*
GL ĀRR, p	29,56 ± 9,48	34	41,79 ± 5,59	34	0,000*
GL IER, a	25,94 ± 9,99	34	38,82 ± 10,09	34	0,000*
GL IER, p	28,82 ± 10,44	34	44,82 ± 11,37	34	0,000*
CL FL, a	121,32 ± 11,38	34	125,35 ± 6,96	34	0,169
CL FL, p	124,85 ± 16,21	34	133,47 ± 7,25	34	0,006*
CL FL min, a	10,00	2	—	—	—
CL FL min, p	10,00	2	—	—	—
CL EXT, a	0,31 ± 1,23	32	0,00 ± 0,00	34	0,143
CL EXT, p	1,47 ± 1,48	32	0,00 ± 0,00	34	0,069
PL FL, a	31,06 ± 11,27	34	39,12 ± 6,02	34	0,000*
PL FL, p	34,44 ± 12,35	34	43,56 ± 5,48	34	0,000*
PL FL min, a	16,67 ± 11,54	3	—	—	—
PL FL min, p	10,00 ± 0,00	2	—	—	—
PL EXT, a	14,84 ± 6,38	31	21,79 ± 6,43	34	0,000*
PL EXT, p	16,69 ± 8,30	32	25,24 ± 5,28	34	0,000*
SL INV, a	8,06 ± 4,03	34	8,85 ± 2,61	34	0,339
SL INV, p	10,65 ± 6,94	34	13,76 ± 2,58	34	0,017*
SL EVER, a	2,97 ± 2,45	34	5,12 ± 1,80	34	0,000*
SL EVER, p	4,91 ± 3,45	34	8,15 ± 3,20	34	0,000*

* Ir statistiski ticama atšķirība.

GL – gūžas locītava, CL – ceļa locītava, PL – pēdas locītava, SL – subtalārā locītava, FL – fleksija, EXT – ekstensija, ABD – abdukcija, ADD – addukcija, ĀRR – ārējā rotācija, IER – iekšējā rotācija, INV – inversija, EVER – eversija, n – pacientu skaits, a – aktīvi, p – pasīvi.

3. tabula. Muskuļu spēka parametri ievainotajai vai vairāk ievainotajai apakšējai ekstremitātei politraumu guvušiem pacientiem (n = 34) un attiecīgai ekstremitātei kontroles grupai (n = 34)

Muscle power in the injured lower extremity of polytrauma patients' (n = 34) and the same extremity of the healthy control group (n = 34)

Parametri	Pacientu grupa	Kontroles grupa	p vērtība
	Vidējais ± SD, balles	Vidējais ± SD, balles	
GL FL	4,38 ± 0,65	5,00 ± 0,00	0,000*
GL EXT	4,38 ± 0,60	5,00 ± 0,00	0,000*
GL ABD	4,26 ± 0,61	5,00 ± 0,00	0,000*
GL ADD	4,26 ± 0,61	5,00 ± 0,00	0,000*
GL ĀRR	4,29 ± 0,52	5,00 ± 0,00	0,000*
GL IER	4,29 ± 0,52	5,00 ± 0,00	0,000*
CL FL	4,62 ± 0,55	5,00 ± 0,00	0,000*
CL EXT	4,56 ± 0,50	5,00 ± 0,00	0,000*
PL FL	4,29 ± 0,76	5,00 ± 0,00	0,000*
PL EXT	4,35 ± 1,17	5,00 ± 0,00	0,002*
SL INV	4,53 ± 0,82	5,00 ± 0,00	0,001*
SL EVER	4,59 ± 0,60	5,00 ± 0,00	0,000*

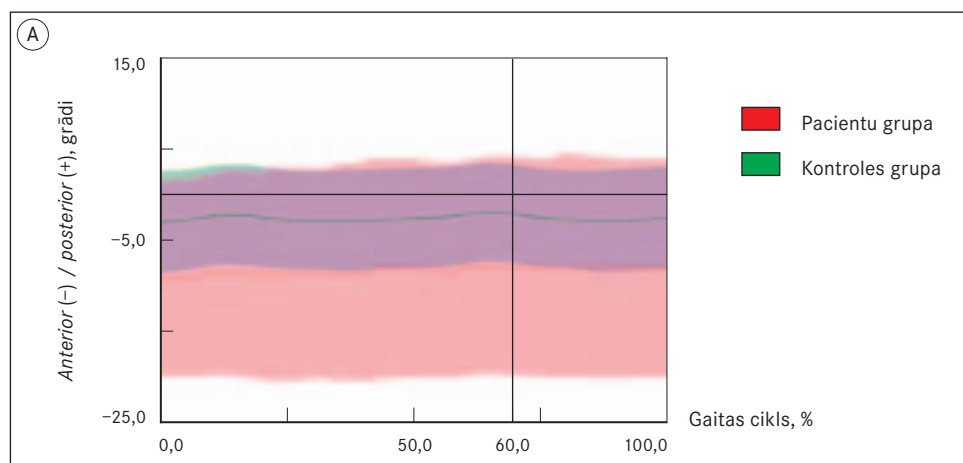
* Ir statistiski ticama atšķirība.

GL – gūžas locītava, CL – ceļa locītava, PL – pēdas locītava, SL – subtalārā locītava, FL – fleksija, EXT – ekstensija, ABD – abdukcija, ADD – addukcija, ĀRR – ārējā rotācija, IER – iekšējā rotācija, INV – inversija, EVER – eversija, n – pacientu skaits.

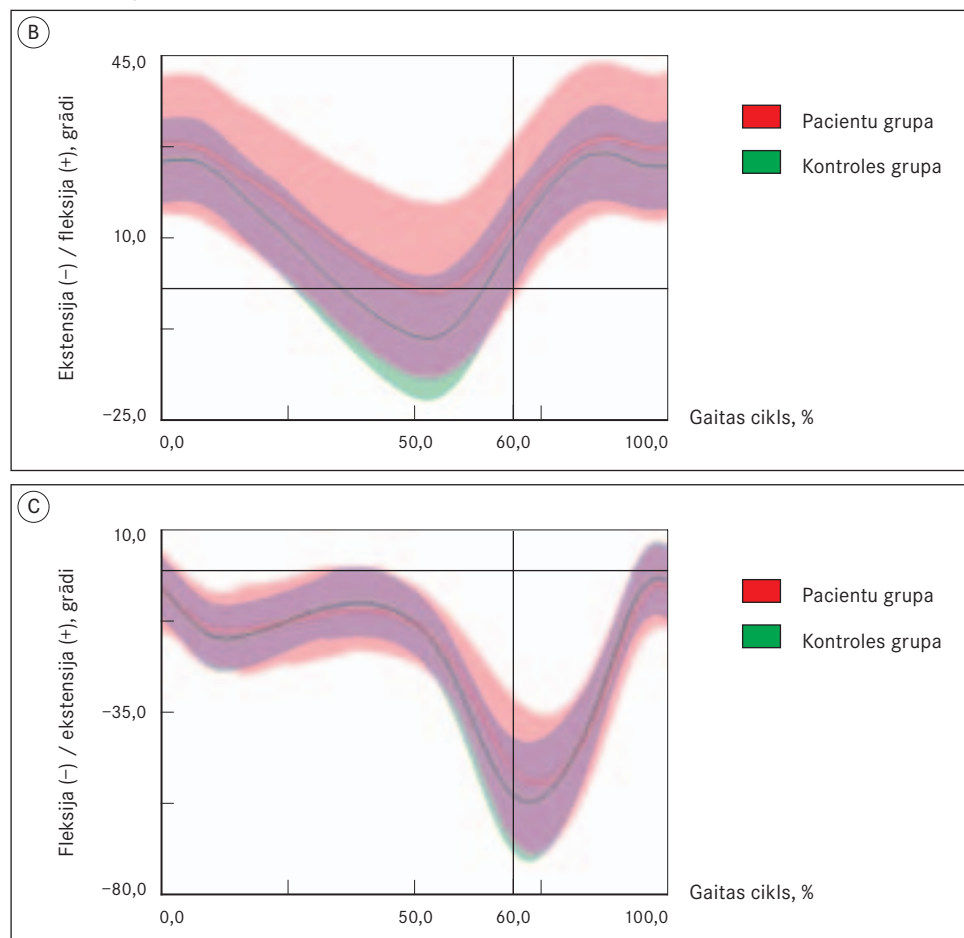
No GC kinemātikas parametriem ievainotajā pusē IGA konstatēta palielināta iegurņa noliece uz priekšu, samazināta gūžas locītavas ekstensija un ceļa locītavas maksimālā fleksija, salīdzinot ar attiecīgo ekstremitāti kontroles grupai (p < 0,05) (sk. 2. att.).

2. attēls. Kustību apjoms gaitas cikla laikā iegurnim un apakšējām ekstremitātēm ievainotajā vai vairāk ievainotajā pusē sagitālā plaknē politraumu guvušiem pacientiem un attiecīgajai ekstremitātei kontroles grupai (A – kustību apjoms iegurnim; B – kustību apjoms gūžas locītavai; C – kustību apjoms ceļa locītavai)

Gait cycle sagittal plane motions in pelvis and lower limbs in the injured or more injured side of polytrauma patients' and the same side of the healthy control group (A – motions in pelvis; B – motions in hip joint; C – motions in knee joint)



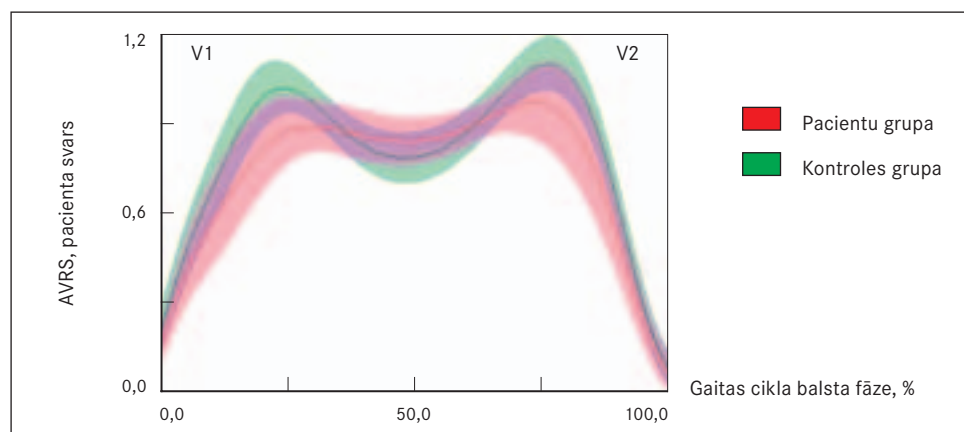
2. attēla turpinājums



Salīdzinot AVRS vertikāli ievainotajā vai vairāk ievainotajā pusē politraumas pacientu grupai ar to pašu pusi kontroles grupai, noskaidrots, ka politraumas pacientu grupā ir ievērojami samazināts AVRS vertikāli balsta sākumā (V1) un beigās (V2) ($p < 0,05$) (sk. 3. att.).

3. attēls. Atbalsta virsmas reakcijas spēks (AVRS) vertikāli ievainotajai vai vairāk ievainotajai apakšējai ekstremitātei politraumu guvušiem pacientiem un attiecīgajai ekstremitātei kontroles grupai

Vertical load ground reaction force in the injured or more injured lower extremity of the polytrauma patients' and the same side of the healthy control group

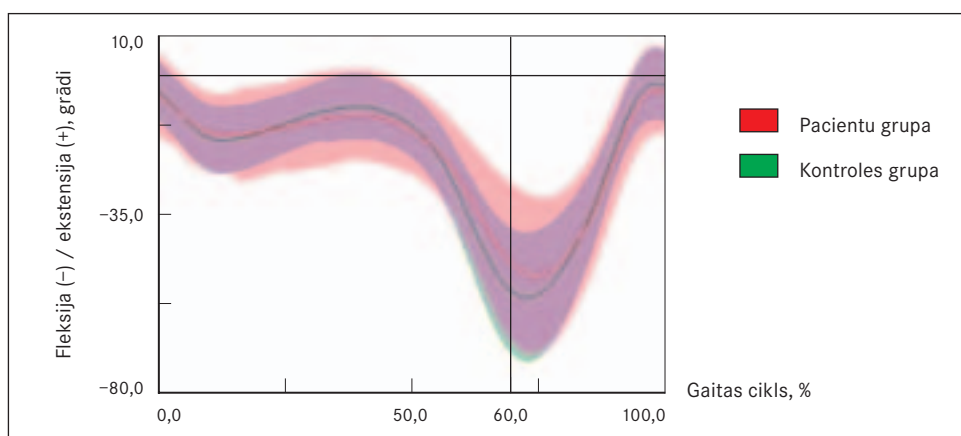


Veicot IGA pacientiem, kuriem nebija ievainota otra apakšējā ekstremitāte, konstatēts, ka arī neievainotajai apakšējai ekstremitātei nozīmīgi samazināta ceļa locītavas maksimālā fleksija un minimālā fleksija, salīdzinot ar kontroles grupu ($p < 0,05$) (sk. 4. att.).

Salīdzinot AVRS vertikāli neievainotajā pusē politraumas pacientu grupai ar to pašu pusi kontroles grupai ieguva, ka politraumas pacientu grupā ir ievērojami samazināts AVRS vertikāli balsta sākumā (V1) un beigās (V2) ($p < 0,05$) (sk. 5. att.).

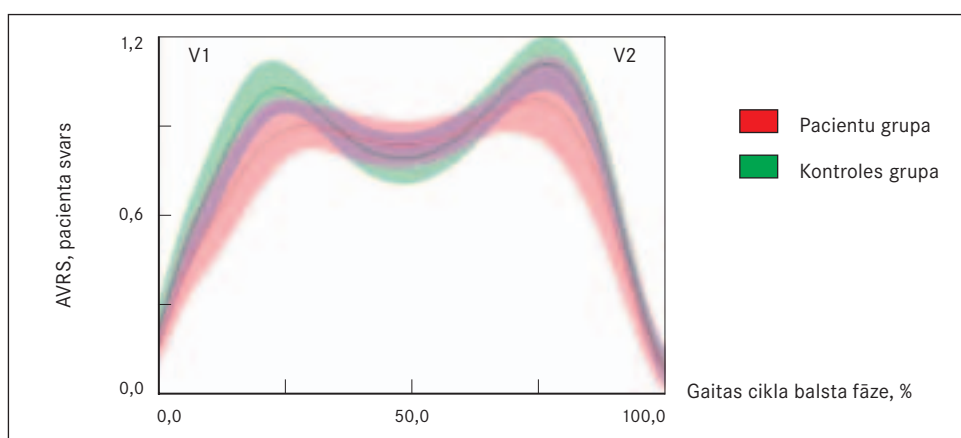
4. attēls. Kustību apjoms gaitas cikla laikā ceļa locītavai neievainotajā pusē sagitālā plaknē politraumu guvušiem pacientiem un attiecīgajai ekstremitātei kontroles grupai

Gait cycle sagittal plane motions in the uninjured knee joint of polytrauma patients' and the same side of the healthy control group



5. attēls. Atbalsta virsmas reakcijas spēks (AVRS) vertikāli neievainotajai apakšējai ekstremitātei politraumu guvušiem pacientiem un attiecīgajai ekstremitātei kontroles grupai

Vertical load ground reaction force in the uninjured lower extremity of the polytrauma patients' and the same side of the healthy control group



Diskusija

Pētījumā novērtēta klīniskā ortopēdiskā izmeklēšanā un IGA iegūtie dati pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām pēc pārciestas politraumas.

Klīniskās ortopēdiskās izmeklēšanas dati norāda uz to, ka politraumu guvušiem pacientiem vidējā termiņā pēc politraumas ievainotajai vai vairāk ievainotajai apakšējai ekstremitātei ir samazināts aktīvo un / vai pasīvo kustību apjoms lielajās locītavās, izņemot ceļa locītavas ekstensiju. Ceļa locītavas

ekstensijas apjoma nelielās izmaiņas pacientiem var izskaidrot ar to, ka diviem pacientiem, kuriem ceļa locītavā bija fleksijas kontraktūra, ekstensijas apjoms netika rēķināts. Lai arī pacientiem nebija ievainotas visas locītavas vai tās veidojošie kauli, kustību apjoms pēc politraumām bija samazināts arī traumas neskartajās locītavās, jo kustības tajās izraisīja sāpes vai nepatīkamas sajūtas, īpaši veicot pasīvās kustības. Pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām pēc politraumas bija samazināts visu apakšējās ekstremitātes lielo locītavu kustību veicošo muskuļu spēks.

Vairāki pētījumi norāda uz to, ka pacientiem pēc kustību un balsta aparāta politraumām nepieciešama detalizēta funkcionālā rezultāta novērtēšana [14, 169–177; 10, 20–25; 11, 1160–1168]. Mūsu pētījumā detalizētai apakšējo ekstremitāšu funkcijas novērtēšanai pēc politraumas tika izmantota IGA – izmeklēšanas metode, kuras laikā tiek savākta kvantitatīva informācija par apakšējo ekstremitāšu kustībām GC laikā, lai atklātu gaitas traucējumu izcelsmi, tā iegūstot objektīvu un detalizētu informāciju par apakšējo ekstremitāšu kustību traucējumiem. Tikai nedaudzos pētījumos ir aprakstīta IGA pacientiem vidējā periodā pēc traumām [6, 2015–2021; 1, 1630–1640].

Tā kā lielāko daļu no funkcionālajiem traucējumiem izraisa patoloģiskas kustību apjoma izmaiņas GC laikā un AVRS vertikāli sagitālā plaknē, mūsu pētījumā analizējām kustību traucējumus šajā plaknē.

Iegurņa nolieci uz priekšu visa GC laikā pacientiem izraisīja gūžas locītavas ekstensoru vājums, kas savukārt radīja arī ekstensijas samazināšanos gūžas locītavā.

Ceļa locītavas neiztaisnošanās cēlonis visa GC laikā bija ceļa locītavas kontraktūra, bet vēziena laikā – augšstilba priekšējās muskuļu grupas vājums.

Pēdas locītavas ekstensija GC laikā ievainotajā vai vairāk ievainotajā pusē pacientiem, kuri varēja izdarīt ekstensiju, būtiski neatšķīrās no kontroles grupas parametriem. Diviem pacientiem ievainotajā pusē pēdas locītava visa GC laikā palika fleksijā un ekstensija nebija iespējama – vienam sēžas nerva bojājuma dēļ, otram dziļā fibulārā nerva bojājuma dēļ.

Pacientiem ar unilaterālām apakšējās ekstremitātes traumām neievainotajai apakšējai ekstremitātei un attiecīgajai ekstremitātei kontroles grupai nozīmīgi atšķīrās ceļa locītavas maksimālās fleksijas apjoma samazināšanās un minimālās fleksijas palielināšanās. Maksimālās fleksijas apjoma samazināšanos ceļa locītavas neievainotajā pusē var izraisīt gūžas locītavas saliecējmuskuļu vājums, kombinēts četrgalvainā muskuļa un pēdas locītavas saliecēju muskuļu vājums, kā arī propriocepcijas traucējumi vai muskuļu sinerģijas traucējumi, kas neļauj ātri saskaņot ceļa locītavas fleksiju ar blakus esošo locītavu ekstensiju. Savukārt minimālās fleksijas palielināšanās norāda uz pēdas locītavas saliecējmuskuļu vājumu, kā arī kompensācijas mehānismu palielinātas gūžas locītavas fleksijas gadījumā [8, 213–232].

AVRS samazināšanās vertikāli norāda uz pēdas locītavas fleksoru vājumu gan ievainotajai, gan arī neievainotajai ekstremitātei, kas izraisa samazinātu spēka ietekmi uz virsmu balsta sākumā un samazinātu atspēriena spēku.

Mēs novērtējām pacientus 1–3 gadus pēc politraumas, jo vairāki pētījumi norāda uz to, ka lielākajā daļā gadījumu pēc apakšējo ekstremitāšu traumām pēc gada iegūtais funkcionālais rezultāts, tajā skaitā arī gaita nākotnē, nozīmīgi nemainās [4, 778–781; 7, 359; 5, 1726–1731].

Secinājumi

Pacientiem pēc politraumas apakšējo ekstremitāšu funkcijas traucējumu noteikšanā, kuri nav diagnosticējami ar klīniskām izmeklēšanas metodēm, var izmantot instrumentālo gaitas analīzi. Pētījumā konstatēts, ka pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu traumu sekām vidējā periodā pēc pārciestas politraumas ir traucējumi gaitas cikla laikā ne tikai ievainotajā pusē, bet arī neievainotajā pusē. Tāpēc šiem pacientiem ieteicams veikt rehabilitāciju iespējami agrīni pēc politraumas, rehabilitācijas plānā ietverot arī neievainotās puses gūžas locītavas atliecēju, ceļa locītavas saliecēju, atliecēju un pēdas locītavas saliecēju muskuļu spēka uzlabošanu.



Medium-term Functional Results of Patients with Lower Limb Injuries after Polytrauma

Abstract

Introduction. The functional recovery is an important process of patients after polytrauma. To assess the functional result of polytrauma, patients with lower limb injuries we used in clinical examination and 3-dimensional instrumental gait analysis (IGA).

Aim. The aim of the study is to analyze functional result of lower extremities in polytrauma patients with consequences after lower limb injuries.

Material and methods. Retrospective analysis of 154 polytrauma patients with musculoskeletal injuries treated in two Rīga hospitals during 2008–2010 was made. Out of the retrospective study group, patients aged 18–60 were selected for the IGA study if they had at least one severe lower limb injury.

Results. The study was conducted on 34 polytrauma patients (17 women and 17 men; age range 23–59, mean age 39.5 years) 12–41 months after polytrauma. IGA was performed at Rīga Stradiņš University, Rehabilitation Research Laboratory, National Rehabilitation Centre “Vaivari”. Clinical and IGA data were compared with the control group. The results of our study show that polytrauma patients had a decreased hip flexion, abduction, adduction, external and internal rotation, ankle flexion and extension, subtalar joint eversion and decreased muscle strength in the injured or more injured side ($p < 0.05$). In the IGA an increased pelvic anterior tilt, a decreased extension in the hip joint, maximum flexion in the knee joint, vertical load ground reaction force in the injured or more injured side was found. Decreased maximum flexion and increased minimum flexion in the knee joint, decreased vertical load-ground reaction force in the uninjured lower extremity was found ($p < 0.05$).

Conclusions. Our study indicates that polytrauma patients with lower limb injuries in the medium-term after polytrauma have pathological changes of lower extremities' function, which can be diagnosed only by using IGA.

Keywords: polytrauma, new injury severity score, gait cycle, instrumental gait analysis, rehabilitation.

Literatūra

1. Archer K. R., Castillo R. C., MacKenzie E. J., Bosse M. J. Gait symmetry and walking speed analysis following lower-extremity trauma // *Phys Ther*, 2006; 86: 1630–1640.
2. Association for the Advancement of Automotive Medicine. The Abbreviated Injury Scale (AIS) 2005. Update 2008. – Barrington, IL, USA; 2008. – Pp. 29–30.
3. Brenneman F. D., Boulanger B. R., McLellan B. A., Redelmeier D. A. Measuring injury severity: time for a change // *J Trauma*, 1998; 44 (4): 580–582.
4. Brennemann F. D., Redelmeier D. A., Boulanger B. R., et al. Long term outcome in blunt trauma: who goes back to work? // *J Trauma*, 1997; 42 (5): 778–781.
5. Castillo R. C., MacKenzie E. J., Bosse M. J.; LEAP Study Group. Orthopaedic trauma clinical research: is 2-year follow up necessary? Results from a longitudinal study of severe extremity trauma // *J Trauma*, 2011; 71 (6): 1726–1731.
6. Kubota M., Uchida K., Kokubo Y., et al. Changes in gait pattern and hip muscle strength after open reduction and internal fixation of acetabular fracture // *Arch Phys Med Rehabil*, 2012; 93: 2015–2021.
7. Örtengren P. Scoring systems related to outcome in severe injuries // *Medical response to major incidents and disasters* / Ed. by Lennquist S. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012. – Pp. 359–360.
8. Perry J., Burnfield J. M. Gait analysis: Normal and pathological function. – New York: SLACK Incorporated, 2010. – Pp. 213–232.
9. Pape H. C., Zelle B., Lohse R., et al. Evaluation and outcome of patients after polytrauma – can patients be recruited for long term follow up? // *Injury*, 2006; 37 (12): 1198.

10. Sittaro N. A., Lohse R., Panzica M., et al. Hannover – polytrauma – long term study HPLS // *Versicherungsmedizin*, 2007; 59: 20–25.
11. Stalp M., Koch C., Ruchholtz S., Regel G., et al. Standardized outcome evaluation after blunt multiple injuries by scoring systems: a clinical follow-up investigations 2 years after injury // *J Trauma*, 2002; 52 (6): 1160–1168.
12. Sutherland A. G., Johnston A. T., Hutchison J. D. The New Injury Severity Score: better prediction of functional recovery after musculoskeletal injury // *Value in Health*, 2006; 9 (1): 24–27.
13. Trentz O. Polytrauma: pathophysiology priorities and management principles // *AO principles of fracture management* / Ed. by Rüedi T. P., Buckley R. E., Moran C. G. – 2nd ed. – Stuttgart, New York: Thieme, 2007. – Pp. 337–338.
14. Zelle B. A., Brown S. R., Panzica M., et al. The impact of injuries below the knee joint on the long-term functional outcome following polytrauma // *Injury*, 2005; 36 (1): 169–177.

Plazminogēna aktivatora inhibitora-1 koncentrācija asins plazmā grūtniecēm ar un bez liekā svara grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī un tā saistība ar sarežģījumiem dzemdību laikā

Karlīna Elksne¹, Zane Pauniņa², Antra Jurka³,
Dace Rezeberga⁴, Pēteris Tretjakovs³

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Dzemdniecības un ginekoloģijas katedra,

² Tālākizglītības fakultāte,

³ Normālās fizioloģijas un bioķīmijas katedra,

⁴ Dzemdniecības un ginekoloģijas katedra

Kopsavilkums

Ievads. Liekais svars ir aktuāla problēma pasaulē un Latvijā. Tas palielina dažādu patoloģiju risku, arī saistībā ar grūtniecību un dzemdībām. Plazminogēna aktivatora inhibitoram-1 (PAI-1) ir liela nozīme dažādu ar lieko svaru saistītu slimību patoģenēzē.

Darba mērķis. Salīdzināt PAI-1 koncentrāciju mātes asins plazmā grūtniecēm ar un bez liekā svara, sekot tās pārmaiņām grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī, noskaidrot, vai ir sakarības starp PAI-1 un dzemdību komplikācijām.

Materiāls un metodes. Prospektīvā pētījumā tika iesaistītas grūtnieces pirmajā antenatālās vizītes laikā. Atbilstoši ķermeņa masas indeksam (ĶMI) patientes tika iedalītas grupās ar un bez liekā svara. Grūtniecības 9.–12., 15.–18. un 24.–28. nedēļā tika ņemti asins plazmas paraugi, kuros tika noteikta PAI-1 koncentrācija. No medicīniskās dokumentācijas tika ievākti klīniskie dati par dzemdību norisi. Rezultāti tika apstrādāti, izmantojot statistiskās apstrādes programmas *R* un *LibreOffice Calc*.

Rezultāti. Grūtniecības laikā PAI-1 koncentrācija plazmā pakāpeniski pieauga, turklāt tā bija augstāka grūtniecēm ar lieko svaru. Statistiski ticamas atšķirības tika konstatētas starp PAI-1 līmeņiem grūtniecēm ar normālu ĶMI un ar vai bez augļa makrosomijas, proti, citokīna koncentrācija mātei bija augstāka, ja auglim tika konstatēta makrosomija, turklāt šī sakarība saglabājas gan pirmajā, gan otrajā trimestrī.

Secinājumi. PAI-1 koncentrācija grūtniecēm plazmā sāk palielināties jau no pirmā trimestra, un tā ir būtiski lielāka grūtniecēm ar lieko svaru. Turklāt PAI-1 koncentrācija grūtniecēm ar normālu ķermeņa masu ir ievērojami augstāka, ja dzemdībās konstatē augļa makrosomiju, kas liecina par PAI-1 iespējamo prognostisko lomu.

Atslēgvārdi: PAI-1, virssvars, grūtniecība, dzemdību komplikācijas.

Ievads

Pasaulē un Latvijā turpina pieaugt cilvēku ar lieko svaru skaits; likumsakarīgi, ka problēma arvien vairāk skar arī reproduktīvā vecuma sievietes. Zināms, ka Lielbritānijā 50% jaunu sieviešu ir vai nu virssvars (ķermeņa masas indekss (ĶMI) – 25–29,9 kg/m²) vai aptaukošanās (ĶMI ≥ 30 kg/m²), un 18% aptaukošanos konstatē, kad tās stājas grūtniecības uzskaitē [Thangaratinam, 2012].

Ir veikti daudzi pētījumi, kas apliecina, ka aptaukošanās ir asociēta ar sliktāku grūtniecības iznākumu – paaugstinās gan augļa makrosomijas, gan ķeizargrieziena operāciju un augļa bojāejas gadījumu skaits [Mission, 2013]. Savukārt vaginālās dzemdības pacientēm ar paaugstinātu ĶMI biežāk nākas saskarties ar dzemdību disfunkciju un dzemdību ceļu traumatismu [Ruager-Martin, 2010]. Diemžēl vairumā pētījumu apskatīta tieši aptaukošanās ietekme, mazāk pētīts jautājums, cik liela ir virssvara ietekme.

Ir kļuvis zināms, ka tieši taukaudiem ir centrālā loma glikozes un lipīdu metabolismā, tie producē daudz hormonu un citokīnu, arī plazminogēna aktivatora inhibitoru-1 (PAI-1) [Hajer, 2008]. Plazminogēna aktivatora sistēmai ir liela nozīme hemostāzes, trombozes un citu bioloģisko procesu veidošanā, un PAI-1 ir šīs sistēmas galvenais regulators [Fay, 2007]. Noskaidrots, ka PAI-1 ir paaugstināts vairāku patoloģisku stāvokļu gadījumos, arī aptaukošanās gadījumā [Goldberg, 2009].

Grūtniecības laikā šī citokīna koncentrācija plazmā pakāpeniski pieaug [García-Rodríguez, 2012], bet vēl augstāks līmenis ir tad, ja rodas tādas komplikācijas kā hipertensija, preeklampsija [Bodova, 2011] un gestācijas diabēts [Lowe, 2010].

Darba mērķis

Pētījuma mērķis bija salīdzināt PAI-1 līmeņus mātes asins plazmā grūtniecēm ar un bez liekā svara, sekot tā pārmaiņām grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī, kā arī noskaidrot, vai ir sakarības starp agrīnu PAI-1 koncentrāciju un dažādiem grūtniecības iznākumiem.

Materiāls un metodes

Prospektīvā pētījumā tika iesaistītas sievietes, kas saņēma perinatālo aprūpi Rīgas Dzemdību nama Ambulatorajā daļā un dzemdēja Rīgas Dzemdību nama Dzemdību nodaļā 2011. un 2012. gadā. Grūtnieces tika rekrutētas pirmajā vizītē 9.–12. grūtniecības nedēļā. Pētījumā tika iesaistītas veselas, pilngadīgas grūtnieces, bez komplikētās reproduktīvās anamnēzes un bez dzemdes rētas, kas stājušās uzskaitē līdz 12. grūtniecības nedēļai. Iesaistoties visas grūtnieces aizpildīja anketu ar piekrišanu dalībai pētījumā.

Izslēgšanas kritēriji bija nopietnas blakusslimības – kardiovaskulārās, elpošanas sistēmas, endokrīnas patoloģijas, alerģijas un smēķēšana.

Stājoties grūtniecības uzskaitē, pacientes tika iedalītas divās grupas atbilstoši noteiktajam ĶMI (pēc formulas kg/m²) – bez liekā svara un ar (ĶMI līdz 24,9 un 25,0 un vairāk kg/m²), ietverot šajā grupā gan pacientes ar virssvaru (ĶMI 25,0–29,9 kg/m²), gan aptaukošanos (ĶMI 30,0 un vairāk kg/m²). Visām pētījumā iesaistītajām sievietēm tika rūpīgi ievākta klīniskā anamnēze un veikta fizikālā izmeklēšana.

Grūtniecēm tika ņemti asins paraugi pirmajā vizītē, pēc tam 15.–18. un 24.–28. grūtniecības nedēļā, kā arī tika noteikts svars, vēdera apkārtmērs un citi klīniskie parametri.

Pēc dzemdībām no medicīniskās dokumentācijas tika ievākta informācija par dzemdību laiku (kvantitatīvs lielums, aprēķināts izmantojot datus par pēdējām menstruācijām un pirmajā ultrasonogrāfijā konstatēto gestācijas laiku), veidu (kvalitatīvs lielums – dzemdības pa dabīgiem dzemdību ceļiem vai ar ķeizargrieziena), sarežģījumiem (kvalitatīvi lielumi) – dzemdību disfunkciju, ko definē kā pārāk vāju vai aktīvu dzemdes darbību [Ferreura, 1994] (diagnoze pamatojas ar atbilstošām izmaiņām partogrammā) un augļa distresu, ko definē kā izmaiņas kardiogramā, kas liecina par neapmierinošu augļa stāvokli [van Geijn, 1991], jaundzimušā svaru (kvantitatīvs lielums), dzimumu un klīnisko stāvokli (kvalitatīvi lielumi).

Asinis tika ņemtas no apakšdelma vēnas, pacientei esot tukšā dūšā. Serums tika atdalīts ar centri-fugēšanu 4 °C 20 minūtes. Visi paraugi tika sasaldēti un uzglabāti -80 °C temperatūrā. PAI-1 koncen-trācija tika mērīta ar *Luminex xMAP* tehnoloģiju – imunoloģisko analīzi uz ar fluorescento krāsu kodētu lodīšu, jeb tā saukto mikrosfēru, virsmas, uz kuras, piesaistoties plazmā esošajam PAI-1, izveidojās antivielu-antigēna kompleksi. Sagatavotie paraugi tālāk tika analizēti, izmantojot *Luminex-200* sistēmu, kurā mikrosfēras, izejot cauri lāzeru gaismas stariem, ļāva aprēķināt analīzes rezultātu (kvantitatīvi).

Dati tika apstrādāti, izmantojot statistiskās apstrādes programmu *R* [*R Development Core Team*, 2011]., kā arī programmu *LibreOffice Calc*. Dati tika pasniegti procentos kvantitatīvajiem lielumiem un kā mediāna kvalitatīvajiem lielumiem. Statistiskās atšķirības ticamības novērtēšanai starp grupām tika izmantots Fišera precīzais tests (*Fisher's exact test*) kvalitatīvajiem mainīgajiem lielumiem un t-tests kvantitatīvajiem mainīgajiem lielumiem. Visos gadījumos $p < 0,05$ tika uzskatīts par statistiski nozīmīgu.

Pētījums ir saņēmis Latvijas Universitātes Ētikas komisijas atļauju.

Rezultāti

Sākotnēji pētījumā tika rekrutētas 45 sievietes grupā bez liekā svara un 25 grūtnieces grupā ar lieko svaru. No šīm pacientēm divas bija spiestas pārtraukt savu dalību pētījumā grūtniecības pārtraukšanās dēļ, vienai tika konstatēta nopietna, iepriekš nediagnosticēta infekcija, divām attīstījās gestācijas diabēts, bet četras pārtrauca dalību personīgu iemeslu dēļ (dzīvesvietas, perinatālās aprūpes iestādes maiņa u. c.). Pētījuma beigās grupā bez liekā svara tika iekļauta 41 grūtniece, bet grupā ar lieko svaru – 20 grūtnieces.

Kā redzams 1. tabulā, pacientes ar lieko svaru bija nedaudz vecākas, taču grūtniecību skaits praktiski neatšķīrās. Grūtniecēm ar paaugstinātu ĶMI biežāk konstatēja dzemdību disfunkciju, kā arī biežāk tika veikts ķeizargrieziena (disfunkcijas, augļa distresa, paredzamas makrosomijas un cefalopel-viskas disproporcijas, kā arī kombinētu indikāciju dēļ). Lai arī procentuāli vairāk bija sastopams arī augļa distress un jaundzimušā makrosomija, taču nelielā skaita dēļ šo atšķirību nevar uzskatīt par statistiski ticamu.

Grūtniecības laikā PAI-1 līmenis plazmā pakāpeniski pieauga visām pētījumā iesaistītajām grūtniecēm. Koncentrācijas atšķirības starp 9–12 un 15–18 nedēļām, kā arī starp 15–18 un 24–28 nedēļām bija statistiski ticamas ($p < 0,05$).

Turklāt grūtniecēm ar virssvaru PAI-1 koncentrācija bija augstāka nekā grūtniecēm ar nepalieli-nātu ĶMI (sk. 1. att.).

1. tabula. Pētījuma grupu klīniskais raksturojums

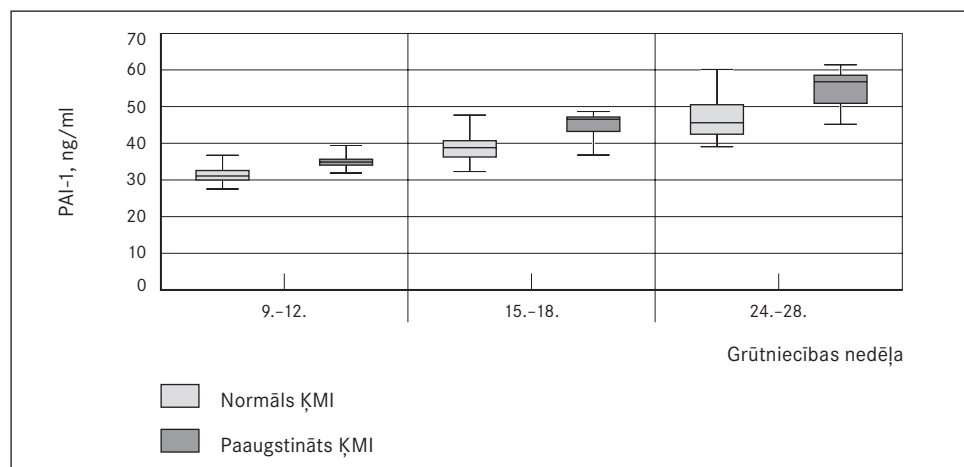
Clinical characteristics of study groups

Klīniskais kritērijs	Grūtnieces ar normālu ĶMI	Grūtnieces ar palielinātu ĶMI	p*
Skaits, n	41	20	—
Vecums, gadi, vidējais ± SD	28,1 ± 4,8	31,4 ± 5,7	0,02
ĶMI, kg/m ² , vidējais ± SD	21,7 ± 1,7	28,9 ± 2,9	< 0,01
Grūtniecību skaits, vidējais ± SD	2,2 ± 1,08	1,95 ± 1,2	0,41
Paredzamo dzemdību kārtas skaitlis, vidējais ± SD	1,83 ± 0,8	1,75 ± 0,91	0,73
Dzemdību nedēļa, vidējais ± SD	39,5 ± 0,98	39,7 ± 0,93	0,7
Ķeizargriezieni, %	7,3	50	< 0,01
Dzemdību disfunkcija, %	7,7	52,9	< 0,01
Augļa distress, %	7,7	17,6	0,35
Augļa makrosomija, %	29,3	50	0,16

* p – statistiskās ticamības nozīmības līmenis.

1. attēls. Vidējā PAI-1 koncentrācija grūtniecēm ar normālu un paaugstinātu ĶMI dažādās grūtniecības nedēļās

Average PAI-1 concentrations in pregnant women with normal and elevated BMI in different weeks of pregnancy



PAI-1 laikā no pirmā trimestra līdz otrā trimestra sākumam palielinājās par vidēji $7,89 \pm 1,95$ ng/ml grūtniecēm ar normālu ĶMI un par $10,06 \pm 2,91$ ng/ml – grūtniecēm ar paaugstinātu ĶMI ($p = 0,001$). Tendence, ka sievietēm ar lieko svaru grūtniecības laikā PAI-1 koncentrācija plazmā palielinās izteiktāk, bija novērojama arī otrā trimestra laikā, proti, laikā no 15.–18. grūtniecības nedēļas līdz 24.–28. grūtniecības nedēļai pieaugums pacientēm ar normālu ķermeņa masu bija $7,69 \pm 2,89$ ng/ml, bet pacientēm ar lieko svaru – $10,15 \pm 2,54$ ng/ml ($p = 0,002$).

PAI-1 koncentrācija plazmā atkarībā no dzemdību sarežģījumiem un grūtnieces ĶMI aplūkota 2. tabulā. Statistiski ticamas atšķirības tika konstatētas starp PAI-1 līmeni sievietēm ar normālu ĶMI un ar vai bez augļa makrosomijas, proti, citokīna koncentrācija grūtnieces plazmā bija augstāka, ja auglim tika konstatēta makrosomija, turklāt šī sakarība saglabājās gan pirmajā, gan otrajā trimestrī.

2. tabula. PAI-1 koncentrācija grūtnieces asins plazmā dažādās grūtniecības nedēļās dzemdību sarežģījumu gadījumos grūtniecēm ar normālu ĶMI un grūtniecēm ar paaugstinātu ĶMI

PAI-1 concentrations in pregnant women plasma in different weeks of pregnancy in cases of labor complications in pregnant women with normal and with elevated BMI

Klīniskā situācija, kurā ņemti plazmas paraugi	PAI-1 grūtniecēm ar normālu ĶMI		PAI-1 grūtniecēm ar paaugstinātu ĶMI	
	Vidējā vērtība (ng/ml) ± SD	p*	Vidējā vērtība (ng/ml) ± SD	p*
1	2	3	4	5
Dzemdību veids				
9.–12. grūtniecības nedēļa / dzemdības ar ķeizargriezienu	29,80 ± 2,17	0,31	35,11 ± 2,30	0,92
9.–12. grūtniecības nedēļa / vaginālas dzemdības	31,46 ± 2,00		35,02 ± 1,69	
15.–18. grūtniecības nedēļa / dzemdības ar ķeizargriezienu	36,63 ± 2,40	0,17	45,00 ± 4,02	0,87
15.–18 grūtniecības nedēļa / vaginālas dzemdības	39,43 ± 3,42		45,25 ± 2,35	
24.–28. grūtniecības nedēļa / dzemdības ar ķeizargriezienu	44,17 ± 4,69	0,39	54,94 ± 5,12	0,75
24.–28. grūtniecības nedēļa / vaginālas dzemdības	47,13 ± 5,63		55,60 ± 3,98	
Dzemdību disfunkcija				
9.–12. grūtniecības nedēļa / dzemdību disfunkcija	31,30 ± 1,45	0,85	35,07 ± 2,21	0,92
9.–12. grūtniecības nedēļa / bez dzemdību disfunkcijas	31,49 ± 2,02		34,96 ± 2,12	

2. tabulas turpinājums

1	2	3	4	5
15.-18. grūtniecības nedēļa / dzemdību disfunkcija	38,17 ± 4,41	0,65	44,67 ± 3,84	0,54
15.-18. grūtniecības nedēļa / bez dzemdību disfunkcijas	39,54 ± 3,33		45,60 ± 2,18	
24.-28. grūtniecības nedēļa / dzemdību disfunkcija	45,53 ± 6,87	0,70	55,70 ± 5,16	0,89
24.-28. grūtniecības nedēļa / bez dzemdību disfunkcijas	47,33 ± 5,54		55,39 ± 4,31	
Augļa distress dzemdībās				
9.-12. grūtniecības nedēļa / augļa distress	32,73 ± 1,93	0,35	35,43 ± 1,76	0,69
9.-12. grūtniecības nedēļa / bez augļa distresa	31,37 ± 1,97		34,93 ± 2,21	
15.-18. grūtniecības nedēļa / augļa distress	40,17 ± 4,30	0,78	46,40 ± 0,36	0,11
15.-18. grūtniecības nedēļa / bez augļa distresa	39,37 ± 3,35		44,83 ± 3,38	
24.-28. grūtniecības nedēļa / augļa distress	50,37 ± 8,45	0,56	58,77 ± 1,34	0,02
24.-28. grūtniecības nedēļa / bez augļa distresa	46,92 ± 5,35		54,86 ± 4,82	
Augļa makrosomija				
9.-12. grūtniecības nedēļa / augļa makrosomija	32,48 ± 1,34	0,006	34,27 ± 1,07	0,08
9.-12. grūtniecības nedēļa / bez augļa makrosomijas	30,86 ± 2,09		35,86 ± 2,36	
15.-18. grūtniecības nedēļa / augļa makrosomija	40,95 ± 2,45	0,02	44,08 ± 3,76	0,15
15.-18. grūtniecības nedēļa / bez augļa makrosomijas	38,52 ± 3,53		46,17 ± 2,27	
24.-28. grūtniecības nedēļa / augļa makrosomija	51,21 ± 3,85	0,0003	54,85 ± 4,84	0,69
24.-28. grūtniecības nedēļa / bez augļa makrosomijas	45,14 ± 5,23		55,69 ± 4,29	

* p – statistiskās ticamības nozīmības līmenis.

Diskusija

Mūsu pētījumā iegūtie dati liecina, ka grūtniecības laikā PAI-1 koncentrācija asins plazmā pakāpeniski pieaug. Šāda tendence novērota arī citos līdzīgos pētījumos, kuros noteikts PAI-1 līmenis gestācijas periodā dinamiskā [García-Rodríguez, 2012; Slavik, 2011]. Tas izskaidrojams ar to, ka grūtniecības laikā pieaug tauku rezerves un insulīna rezistence – šajos procesos piedalās arī PAI-1 [Castro de, 2011].

Ir atrodami salīdzinoši daudz pētījumu, kuros PAI-1 aplūkots kontekstā ar grūtniecību, taču pārsvarā tie fokusējas uz hipertensīvām komplikācijām [Swellam, 2009; Mori, 2010] vai grūtniecības pārtraukšanos [Dossenbach-Glaninge, 2003; Su, 2013]. Pētījumi, kuros akcentētas sakarības starp PAI-1 un grūtniecēm ar lieko svaru, vairumā gadījumu veikti gestācijas diabēta kontekstā un apstiprina šī citokīna nozīmi slimības patoģenēzē [Lowe, 2010; Salmi, 2012]. Lai noskaidrotu PAI-1 prognostisko nozīmību dzemdību iznākumā neatkarīgi no grūtniecības komplikācijas ar gestācijas diabētu, pacientēm ar šo slimību izslēdzām no pētījuma grupas.

Dizaina ziņā mūsu pētījumam līdzīgs tika veikts 2006. gadā Lielbritānijā, kurā salīdzināts PAI-1 koncentrācijas pieaugums plazmā grūtniecēm ar un bez aptaukošanās. Iegūtie rezultāti apstiprināja hipotēzi, ka pacientēm ar izteiktu lieko svaru PAI-1 koncentrācija plazmā visā grūtniecības laikā ir paaugstināta [Stewart, 2007]. Taču šajā pētījumā salīdzinātas sievietes ar aptaukošanos un bez tās, proti, ar $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ un $< 30 \text{ kg/m}^2$. Taču izvēlētie pētījuma grupu kritēriji bija piemēroti situācijai Lielbritānijā, kurā ir vairāk sieviešu reproduktīvā vecumā ar tik izteiktu lieko svaru. Latvijā biežāka problēma ir virssvars, tāpēc mūsu pētījumā izvēlējamies veikt salīdzināšanu starp grūtniecēm ar $\text{KMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ un grūtniecēm ar $\text{KMI} < 25 \text{ kg/m}^2$. Iegūtie rezultāti liecina, ka arī virssvars ietekmē gan PAI-1 līmeni plazmā, gan grūtniecības iznākumu.

Konstatējām, ka pacientēm ar lieko svaru ir lielāks risks sarežģījumam – dzemdību disfunkcijai, kā arī ir palielināta ķeizargriezienu iespējamība. Līdzīgi rezultāti iegūti arī citos pētījumos – divos lielos retrospektīvos pētījumos, kas veikti ASV un Austrālijā (analizēti dati attiecīgi par 2235 un 6138 dalībniecēm). Tajos konstatēts, ka lielāka ķeizargriezienu varbūtība ir ne tikai grūtniecēm ar aptaukošanos, bet arī ar virssvaru [Berendzen, 2013; Cunningham, 2013].

Literatūrā nav plaši pieejamu pētījumu, kuros būtu apskatītas sakarības starp PAI-1 līmeni pirmajos grūtniecības trimestros un grūtniecības iznākumu. Mūsu pētnieku grupa konstatēja, ka PAI-1 ir lielāks mātēm, kurām pašām ir normāls ĶMI, taču jaundzimušajiem konstatē makrosomiju. Domājams, ka tas saistīts ar to, ka augstāks PAI-1 ir saistīts ar insulīna rezistenci – procesu, kas ietekmē dažādu fizioloģisku norišu gaitu un rada hiperglikēmiju auglim, tādā veidā stimulējot augšanas faktoru izdali, kuri veicina makrosomijas veidošanos [Correia, 2006; Duvnjak, 2009; Yessoufou, 2011].

Secinājumi

1. PAI-1 koncentrācija grūtniecēm plazmā sāk palielināties jau no pirmā trimestra.
2. Grūtniecēm ar lieko svaru PAI-1 koncentrācija ir statistiski lielāka, salīdzinot ar grūtniecēm ar normālu ĶMI.
3. PAI-1 koncentrācija pirmajā un otrajā trimestrī grūtniecēm ar normālu ĶMI ir ievērojami augstāka, ja dzemdībās konstatē augļa makrosomiju iespējamību, kas liecina par PAI-1 iespējamo prognostisko lomu.



Plasminogen Activator Inhibitor-1 Concentrations in Pregnant Women's Plasma with and without Overweight during the First and Second Trimesters and Its Relationship to Labor Complications

Abstract

Introduction. Overweight is a rising problem in the world and in Latvia. It increases the risk of various pathologies, including those related to pregnancy and childbirth. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) plays an important role in a pathogenesis of variety of overweight-related diseases.

Aim. The aim of the study is to determine PAI-1 concentration in maternal plasma of pregnant women with and without overweight, follow the changes during the first and second trimesters, and to find out whether there is a correlation between PAI-1 and childbirth complications.

Material and methods. It is a prospective study involving pregnant women at their first antenatal visit. According to body mass index (BMI), the patients were divided into groups with and without overweight. At 9th–12th, 15th–18th and 24th–28th weeks of pregnancy plasma samples were collected and PAI-1 concentrations were established. From the medical records, clinical data on parturition were collected. Statistical analysis was carried out by programmes R and LibreOffice Calc.

Results. During pregnancy, PAI-1 plasma concentration is gradually rising, and it is higher in women with excessive weight. Statistically significant differences were found between PAI-1 levels in patients with normal BMI and with or without foetal macrosomia – maternal cytokine concentration was higher when foetal macrosomia was found, and this relationship persists in both first and second trimester.

Conclusions. PAI-1 concentrations in the plasma of pregnant women start to increase from the first trimester and are significantly higher in women with excessive weight. In addition, PAI-1 concentrations statistically significantly correlate with risk of foetal macrosomia in normal BMI patients.

Keywords: PAI-1, overweight, pregnancy, labour complications.

Literatūra

1. Berendzen J. A., Howard B. C. Association between cesarean delivery rate and body mass index // Tennessee Medicine, 2013; 106 (1): 35–37, 42.
2. Bodova K. B., Biringer K., Dokus K., et al. Fibronectin, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and uterine artery Doppler velocimetry as markers of preeclampsia // Disease Markers, 2011; 30 (4): 191–196.

3. Castro de J., Sevellano J., Marciniak J., et al. Implication of low level inflammation in the insulin resistance of adipose tissue at late pregnancy // *Endocrinology*, 2011; 152 (11): 4094–4105.
4. Correia M. L., Haynes W. G. A role for plasminogen activator inhibitor-1 in obesity: from pie to PAI? // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2006; 26 (10): 2183–2185.
5. Cunningham C. E., Teale G. R. A profile of body mass index in a large rural Victorian obstetric cohort // *The Medical Journal of Australia*, 2013; 198 (1): 39–42.
6. Dossenbach-Glaninger A., van Trotsenburg M., Dossenbach M., et al. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: impaired fibrinolysis and early pregnancy loss // *Clinical Chemistry*, 2003; 49 (7): 1081–1086.
7. Duvnjak L., Duvnjak M. The metabolic syndrome – an ongoing story // *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2009; 60 (7): 19–24.
8. Fay W., Garg N., Sunkar M. Vascular functions of the plasminogen activation system // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2007; 27 (6): 1231–1237.
9. Ferreura C. J., Odendaal H. J. Does coupling of uterine contractions reflect uterine dysfunction? // *South African Medical Journal*, 1994; 84 (1): 20–25.
10. García-Rodríguez C. E., Olza J., Aguilera C. M., et al. Plasma inflammatory and vascular homeostasis biomarkers increase during human pregnancy but are not affected by oily fish intake // *The Journal of Nutrition*, 2012; 142 (7): 1191–1196.
11. Goldberg R. B. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009; 94 (9): 3171–3182.
12. Hajer G. R., van Haeften T. W., Visseren F. L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases // *European Heart Journal*, 2008; 29 (24): 2959–2971.
13. Lowe L. P., Metzger B. E., Lowe W. L. Jr, et al. Inflammatory mediators and glucose in pregnancy: results from a subset of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010; 95 (12): 5427–5434.
14. Mission J. F., Marshall N. E., Caughey A. B. Obesity in pregnancy: a big problem and getting bigger // *Obstetrical and Gynecological Survey*, 2013; 68 (5): 389–399.
15. Mori T., Shinohara K., Wakatsuki A., Watanabe K. Adipocytokines and endothelial function in preeclamptic women // *Hypertension Research*, 2010; 33 (3): 250–254.
16. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing // R Foundation for Statistical Computing, 2011 // http://www.gbif.org/orc/?doc_id=3297 (sk. 17.05.2013.).
17. Ruager-Martin R., Hyde M. J., Modi N. Maternal obesity and infant outcomes // *Early Human Development*, 2010; 86 (11): 715–722.
18. Salmi A. A., Zaki N. M., Zakaria R., et al. Arterial stiffness, inflammatory and pro-atherogenic markers in gestational diabetes mellitus // *Vasa*, 2012; 41 (2): 96–104.
19. Slavik L., Prochazkova J., Prochazka M., et al. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers // *Biomedical Papers of the Medicine Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic*, 2011; 155 (4): 333–337.
20. Stewart F. M., Freeman D. J., Ramsay J. E., et al. Longitudinal assessment of maternal endothelial function and markers of inflammation and placental function throughout pregnancy in lean and obese mothers // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007; 92 (3): 969–975.
21. Su M., Lin S. H., Chen Y. C., Kuo P. L. Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis // *Thrombosis and Haemostasis*, 2013; 109 (1): 8–15.
22. Swellam M., Samy N., Wahab S. A., Ibrahim M. S. Emerging role of endothelial and inflammatory markers in preeclampsia // *Disease Markers*, 2009; 26 (3): 127–133.
23. Thangaratinam S., Rogozińska E., Jolly K., Glinkowski S., et al. Interventions to reduce or prevent obesity in pregnant women: a systematic review // *Health Technology Assessment*, 2012; 16 (31): 1–191.
24. van Geijn H. P., Copray F. J., Donkers D. K., Bos M. H. Diagnosis and management of intrapartum fetal distress // *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 1991; 42: 63–72.
25. Yessoufou A., Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of “metabolic memory” // *Experimental Diabetes Research*, 2011; 2011: 218598.

Maligna cerebrālā infarkta slimnieku *arteria cerebri media* apasiņošanas baseina pēcoperācijas iznākuma prognozēšanas modelis atkarībā no slimnieku vecuma

*Jānis Šlēziņš¹, Valdis Keris², Egils Valeinis¹, Andrejs Millers³,
Jānis Stukēns¹, Raimonds Mikijanskis¹, Renārs Putniņš¹,
Olga Minibajeva³, Kaspars Auslands⁴*

¹ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Neuroķirurģijas klīnika, Latvija

² Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Zinātnes departaments, Latvija

³ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Neuroloģijas klīnika, Latvija

⁴ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Neuroķirurģijas nodaļa, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Tā kā nav zināmas efektīvas, neķirurģiskas paaugstināta intrakraniālā spiediena (IKS) mazināšanas metodes *arteria cerebri media* (ACM) apasiņošanas baseinā maligna cerebrāla infarkta slimniekiem, dekompresijas trepanācija (DKT) tiek piedāvāta kā ķirurģiska alternatīva. Taču pašreiz ir zināmi tikai vispārīgi klīniskie un demogrāfiskie kritēriji veiksmīgai operācijas pielietošanai. Lai izvērtētu pacienta vecuma faktora ietekmi uz mirstību un pēcoperācijas klīnisko iznākumu, tika veikts prospektīvs pētījums, lai uz loģistiskās regresijas analīzes pamata izstrādātu modeli operācijas iznākuma prognozēšanai.

Materiāls un metodes. Iekļaušanas kritērijiem atbilstoši pacienti tika randomizēti vai nu dekompresijas trepanācijas + medikamentozās terapijas (MT), vai tikai medikamentozās terapijas grupā. Operācija DKT grupā tika uzsākta ne vēlāk kā 99 stundas no saslimšanas sākuma. Mirstība un klīniskais iznākums tika izvērtēti 6 un 12 mēnešus no saslimšanas brīža. Klīnisko iznākumu uzskatīja par labvēlīgu (mRS 0–4) un nelabvēlīgu (mRS 5–6). Ar loģistiskās regresijas analīzi tika izvērtēta vecuma saistība ar mirstību un klīnisko iznākumu un izveidoti modeļi operācijas iznākuma prognozēšanai.

Rezultāti. Pētījumā tika iesaistīti četrdesmit četri pacienti. DKT uzrādīja būtisku dzīvību glābjošu efektu (36,4% (n = 8) pret 4,5% (n = 1) MT grupā), un lielākajai daļai izdzīvojušo ķirurģijas grupā bija labvēlīgs iznākums. Nevienam par 60 gadiem vecāks pacients DKT grupā neizdzīvoja. Tika pierādīta mirstības un nelabvēlīga klīniskā iznākuma riska paaugstināšanās, palielinoties pacienta vecumam. Ar izveidotajiem prognozēšanas modeļiem ar 91% ticamību var prognozēt pacientu mirstību un ar 82% ticamību – funkcionālo iznākumu pēc operācijas.

Secinājumi. Palielinoties pacienta vecumam, statistiski ticami palielinās mirstība un nelabvēlīgs klīniskais iznākums pēc operācijas.

Atslēgvārdi: maligns cerebrāls infarkts ACM apasiņošanas baseinā, dekompresijas trepanācija, klīniskais pētījums, iznākuma prognozēšana.

Ievads

Cerebrāla infarkta (CI) ārstēšanā pēdējās desmitgadēs sasniegts ievērojams progress. Tomēr, par spīti klīniskajā praksē ieviestajiem ārstēšanas uzlabojumiem (ieskaitot intravenozu un intraarteriālu trombolīzi, mehānisku trombektomiju, antikoagulantus, antiagregantus utt.), CI joprojām ir viens no biežākajiem nespējas cēloņiem [Treadwell, 2010] un otrs biežākais nāves cēlonis [WHO, 2013].

Viens no biežākajiem CI cēloņiem ir vidējās smadzeņu artērijas (no latīņu val. *arteria cerebri media* – ACM) vai tās zaru oklūzija. Ja infarkts skar vismaz 50% no ACM baseina vai sasniedz 145 cm³ lielu tilpumu [Hacke, 1996; Qureshi, 2003; Kasner, 2001], veidojas ļaundabīgs ACM apasiņošanas baseina cerebrālais infarkts [Qureshi, 2003; Kasner, 2001], kas ir vissmagākā išēmiska insulta forma – mirstība sasniedz 80% [Hacke, 1996; Berrouschot, 1998], bet izdzīvojušajiem rodas smaga nespēja. Šāds plašs infarkts sastopams apmēram 10% visu CI gadījumu [Heinsius, 1998].

Slimībai ir raksturīga dziļa fokāla neiroloģiska simptomātika un straujš samaņas traucējumu pieaugums (visbiežāk 24–96 stundu laikā no saslimšanas sākuma [Treadwell, 2010; Hacke, 1996], retākos gadījumos arī agrāk – pirmo 24 stundu laikā [Qureshi, 2003]). Samaņas traucējumu pieaugums ir sekas liela tilpuma tūskas attīstībai infarkta zonā. Tūska CI zonā ir biežākais nāves cēlonis pirmās slimības nedēļas laikā [White, 1979], savukārt sistēmiskām komplikācijām ir tendence pievienoties vēlāk [Treadwell, 2010]. Slēgtas intrakraniālās telpas apstākļos liela tilpuma tūska rada smadzeņu struktūru dislokāciju, intrakraniālā spiediena (IKS) paaugstināšanos [Staykov, 2011], išēmijas zonas paplašināšanos blakusesošajos vaskulārajos baseinos [Schwab, 1996] un smadzeņu transtentoriālu ķīlēšanos, kas savukārt izraisa smadzeņu stumbra disfunkciju un nāvi.

Uz vadlīnijām balstītas standarta CI ārstēšanas metodes (piemēram, trombolīze, trombektomija) ir ierobežotas laikā (3–6 stundas no saslimšanas sākuma) un nav pietiekami efektīvas malignas tūskas novēršanā [Meyers, 2011]. Arī citas ārstēšanas metodes IKS mazināšanai (galvgaļa pacelšana, osmotiskie diurētiskie līdzekļi, hiperventilācija, barbiturāti, hipotermija) randomizētos kontrolētos pētījumos (RKP) nav pierādījušas savu efektivitāti mirstības samazināšanā un funkcionālā stāvokļa uzlabošanā [Juttler, 2007]. Tomēr to īstermiņa efektivitāte IKS mazināšanā, iespējams, var būt noderīga uz laiku līdz radikālākam risinājumam.

Tā kā ar ķirurģiju nesaistītām ārstēšanas metodēm nav apmierinošu rezultātu, dekompresijas trepanācija (DKT) tiek piedāvāta kā ķirurģiska alternatīva. Metodes racionālais pamatojums ir mākslīgi, kompensatori palielināt intrakraniālo telpu, lai radītu papildu intrakraniālo telpu tūskainajām, tilpumā palielinātajām smadzenēm. Tā tiek novērsts tūskas un infarkta zonas paplašināšanās apburtais loks, normalizējas IKS, uzlabojas smadzeņu perfūzijas spiediens (SPS), atjaunojas asinsrite ACM kolaterālēs un blakusesošajos vaskulārajos baseinos, kā arī tiek atjaunota normāla smadzeņu vidusstruktūru pozīcija un novērsta smadzeņu ķīlēšanās.

Dekompresijas trepanācijas metode nav jauna, pirmo reizi tā tika aprakstīta 1905. gadā [Cushing, 1905] un saistībā ar CI veikta 1956. gadā [Scarcella, 1956]. Taču līdz 20. gadsimta 90. gadiem metodi lietoja reti – galvenokārt tādēļ, ka bija izplatīts viedoklis, ka metode radīs lielu veģetatīvā stāvoklī esošu izdzīvotāju skaitu. Tomēr līdz ar uzlabojumiem pēcoperācijas intensīvajā terapijā pēdējo 20 gadu laikā ir atjaunojusies interese par DKT.

Līdz 2007. gadam par DKT potenciālajiem pozitīvajiem efektiem bija zināms tikai no gadījumu un gadījumu sēriju ziņojumiem [Koh, 2000; Schwab, 1998], taču nebija pieejami pierādījumi no RKP. Tomēr pēdējo gadu laikā ir publicēti vairāku Eiropā veiktu RKP rezultāti – DESTINY [Juttler, 2007], DECIMAL [Vahedi, 2007], HAMLET [Hofmeijer, 2009], kā arī to metaanalīze (kopumā iekļauti 93 pacienti) [Vahedi, 2007]. Pētījumos pārliecinoši pierādīts, ka DKT ievērojami paaugstina izdzīvošanas iespējas šauri atlasītā pacientu populācijā – pētījumos iekļauti tikai pacienti līdz 60 gadu vecumam. Tomēr tas, vai augstāki izdzīvošanas rādītāji rodas uz lielāka veģetatīvā stāvoklī esošu izdzīvotāju pieauguma rēķina (modificētās Rankina skalas (mRS) [van Swieten, 1988] rādītājs 5), paliek neskaidrs [Cruz-Flores, 2012].

Astotajā Pasaules insulta kongresā (8th World Stroke Congress) tika ziņots arī par DESTINY II pētījuma rezultātiem (iekļauti 112 par 60 gadiem vecāki pacienti). Šī pētījuma rezultāti liecināja, ka, pielietojot operāciju, palielinās pacienta iespēja izdzīvot, tomēr šāds rezultāts daļēji sasniegts uz galēji smagas nespējas izdzīvotāju (mRS 5) proporcijas pieauguma rēķina [Keller, 2012]. Lai arī dekompresijas

trepanācijai ir pozitīvi efekti, no RKP gūtie pierādījumi nenosēdza lielu daļu klīnisko situāciju un konkrētas indikācijas DKT veikšanai nav zināmas. Lēmums par operācijas veikšanu joprojām tiek pieņemts katram pacientam individuāli [Hofmeijer, 2009] un bieži ir subjektīvs, atkarīgs no neiroķirurga intuīcijas un pacienta likumīgo pārstāvju viedokļa.

Iepriekš novērots, ka vecums virs 60 gadiem varētu būt viens no spēcīgākajiem faktoriem, kas nosaka nelabvēlīgu iznākumu pēc operācijas ACM baseinā ļaundabīga cerebrāla infarkta slimniekiem [Chen, 2007; Gupta, 2004]. Arī *DESTINY II* pētījuma rezultātos iegūta mazāka labvēlīga klīniskā iznākuma proporcija, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

Darba mērķis

Lai sniegtu savu ieguldījumu šaurāku operācijas indikāciju / kontrindikāciju meklējumos, pētījuma mērķis bija izvērtēt vecuma ietekmi uz mirstību un iznākumu, uz loģistiskās regresijas analīzes pamata izstrādāt modeli operācijas iznākuma prognozēšanai.

Materiāls un metodes

Tika veikts randomizēts, kontrolēts pētījums, kurā iesaistīti visi Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas pacienti laika periodā no 2008. līdz 2012. gadam, kuri atbilda iekļaušanas kritērijiem.

Pētījumā iesaistīti vismaz 18 gadu veci abu dzimumu indivīdi ar maģistrālu cerebrālu infarktu, kas aizņem vismaz 50% no ACM apasiņošanas teritorijas (pēc galvas datortomogrāfijas (DT) un / vai magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējuma rezultātiem) ar / bez papildu ipsilaterāla cerebrāla infarkta priekšējās smadzeņu artērijas (no lat. val. *arteria cerebri anterior* – ACA) vai mugurējās smadzeņu artērijas (no lat. val. *arteria cerebri posterior* – ACP) apasiņošanas baseinos vai ar cerebrālā infarkta tilpumu (CIT) vairāk par 145 cm³. Pētījumam kvalificējās pacienti ar atbilstošām klīniskām pazīmēm un simptomiem (*National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)* skalas rādītājs ≥ 16), ar laiku no saslimšanas brīža līdz iespējamās operācijas uzsākšanai, kas nav lielāks par 99 stundām, un kuriem nav absolūtu kontrindikāciju DKT veikšanai.

Izslēgšanas kritēriji uzņemšanai pētījumā bija šādi: mRS skalas rādītājs ≥ 2 pirms saslimšanas vai pacienta blakusslimība, kas varētu ietekmēt klīnisko gaitu un ārstēšanas galaiznākumu; Glāzgovas komas skalas (GKS) rādītājs < 6 ; zināma koagulopātija vai hemorāģiska diatēze; kontrindikācijas anestēzijai.

Pacienti, kuri atbilda iekļaušanas kritērijiem, tika nejaušināti secīgi, pēc kārtas tos iedalot vai nu DKT + optimālas medikamentozās terapijas, vai arī kontroles – medikamentozās terapijas (MT) grupā.

Pēc iekļaušanas pētījumā abu grupu pacientiem tika fiksēti šādi demogrāfiskie un klīniskie dati: vecums; dzimums; cerebrālā infarkta puse (labā / kreisā); laiks stundās no saslimšanas brīža līdz iekļaušanai pētījumā; cerebrālā infarkta tilpums; *NIHSS* skalas rādītājs; GKS rādītājs.

Cerebrālā infarkta tilpums tika noteikts, balstoties uz DT vai MR izmeklējumu attēliem galvai (sk. 1. formulu).

1. formula.

$$\text{Cerebrālā infarkta tilpums} = 0,5 \times A \times B \times C,$$

kur: A – garākais horizontālais infarkta zonas mērījums, cm;

B – garākais perpendikulārais mērījums, cm;

C – išērijas garākais vertikālais mērījums, cm [Sims, 2009].

CIT noteikšanai izmantoja attēlus, kuri veikti ne agrāk kā 3 stundas pirms operācijas (DKT grupā) vai pirms iekļaušanas pētījumā (MT grupā).

Piekrišana ķirurģiskai ārstēšanai tika saņemta pēc slimnīcā pieņemtā standartprotokola, pacientam vai tā likumīgajiem pārstāvjiem parakstot attiecīgo veidlapu.

Medikamentozā terapija (tai skaitā pēcoperācijas) abām grupām tika veikta insulta vienības vai intensīvās terapijas nodaļas (ITN) apstākļos atbilstoši vadlīnijām (pētījuma periodā) [Harold, 2007].

Lai izvairītos no operācijas veikšanas gadījumā, ja maligna smadzeņu tūska neizveidojas, tiem DKT grupas pacientiem, kuriem radioloģiskajos izmeklējumos netika konstatēta smadzeņu sānu vēderiņu kompresija un/ vai vidusstruktūru dislokācija, tika implantēts parenhimatozais IKS monitorēšanas sensors.

Operācija DKT grupas pacientiem tika veikta, ja bija paaugstināta intrakraniālā spiediena pazīmes radioloģiskajos izmeklējumos un klīniski vai IKS sensora rādītājs > 25 mm Hg ilgāk par vienu stundu, par spīti maksimālai medikamentozai terapijai.

Ķirurģiskā tehnika: tika veikta vismaz 12 cm A-P virzienā un 10 cm vertikālā virzienā liela dekompresijas trepanācija, noņemot daļas no pieres, paura, deniņu un pakauša kauliem cerebrālā infarkta pusē. Papildus rezecēja deniņkaulu virzienā uz galvaskausa pamatni līdz galvaskausa vidējās bedres pamatnei. Cietais smadzeņu apvalks tika plaši atvērts pa trepanācijas perimetru. Tūskainajām smadzenēm protrudējot trepanācijas atverē, ar cieto smadzeņu apvalku nepārklātie smadzeņu apvidi tika pārklāti ar sintētisko cieto smadzeņu apvalka aizvietotāju, tā palielinot intradurālo telpu. Smadzeņu vielas rezekciju infarkta zonā neveica. Deniņa muskulis un zemāda tika slēgta ar atsevišķām orientējošām šuvēm, ādas lēveris slēgts, sašujot ar nepārtrauktu šuvi.

Sešus un divpadsmit mēnešus no slimības sākuma tika izvērtēta kopējā mirstība un klīniskais iznākums, kas atbilstoši mRS skalai tika klasificēts kā labvēlīgs (mRS 0–4) un nelabvēlīgs (mRS 5–6). Mirušajiem pacientiem abās grupās tika noteikts dzīves ilgums dienās no saslimšanas brīža līdz nāvei.

Datu apstrāde un statistiskā analīze veikta ar *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* programmas 18,0 versiju un *Microsoft Excel 2010* programmatūru. Rezultāti tika definēti kā statistiski ticami, ja p vērtība bija mazāka par 0,05.

Ar loģistiskās regresijas analīzi tika izvērtēta vecuma saistība ar mirstību un klīnisko iznākumu. Pēcoperācijas mirstības un klīniskā iznākuma prognozēšanas modeļa izveidei izmantoti no loģistiskās regresijas analīzes iegūtie koeficienti un *ROC (receiver operating characteristic)* līknes analīze.

Grupu parametrisko lielumu salīdzināšana tika veikta ar t-testu, savukārt neparametrisko lielumu salīdzināšana – ar hī kvadrāta testu (χ^2) vai nelielu grupu gadījumos – ar Fišera eksakto testu. Abu grupu mirušajiem pacientiem dzīves ilgums no saslimšanas brīža līdz nāvei tika salīdzināts ar Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) U testu.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti četrdesmit četri pacienti.

Vidējais pacientu vecums bija 59,6 gadi (diapazonā no 41 līdz 74 gadiem), 20 (45,5%) pacienti bija sievietes. Divdesmit diviem pacientiem tika veikta dekompresijas trepanācija, un divdesmit divi pacienti tika iekļauti MT grupā.

Pēc tādiem pamata demogrāfiskajiem un klīniskajiem parametriem kā dzimums, vecums, infarkta puse, CIT, GKS un *NIHSS* skalas rādītājs grupas uzskatāmas par salīdzināmām (sk. 1. tab.).

Pētījuma laikā tika novērots viens pacients, kas sākotnēji iekļauts DKT grupā, un viņam implantēts parenhimatozais IKS sensors, taču, neattīstoties paaugstināta IKS pazīmēm, operācija netika veikta. Šis pacients turpmāk tika novērots atsevišķi no abām galvenajām grupām, un viņš izdzīvoja ar labvēlīgu klīnisko iznākumu (mRS 2) pēc viena gada.

Ķirurģiskai ārstēšanai bija ievērojams, statistiski ticams ($p < 0,05$) dzīvību glābjošs efekts – DKT grupā izdzīvojušo skaits bija 40,9% ($n = 9$) pēc 6 mēnešiem un 36,4% ($n = 8$) pēc 12 mēnešiem no saslimšanas brīža (neviens no izdzīvotajiem nebija vecāks par 60 gadiem). Turpretī MT grupā izdzīvoja tikai 4,5% ($n = 1$) pacientu attiecīgi pēc 6 un 12 mēnešiem.

Izdzīvojušo pacientu skaits bez dziļas nespējas (mRS 5) būtiski lielāks bija DKT grupā – 36,4% ($n = 8$) pēc 6 mēnešiem pret 4,5% ($n = 1$) MT grupā.

Lielākajai daļai DKT grupā izdzīvojušo pacientu bija labvēlīgs iznākums (divi pacienti ar mRS 2, četri ar mRS 3 un viens ar mRS 4) un viens pacients ar nelabvēlīgu iznākumu (mRS 5). Vienīgajam MT grupā izdzīvojušajam pacientam vienu gadu pēc saslimšanas mRS rādītājs bija 4. Mirstība un klīniskais iznākums grupās ir atainots 2. tabulā.

1. tabula. Pētījumā iekļauto pacientu pamatraksturojums grupās
Baseline characteristics of patients in both groups

Pacientu raksturojums		MT grupa (n = 22)	DKT grupa (n = 22)	p vērtība
Dzimums	Vīrietis	10	14	0,36
	Sieviete	12	8	
Vecums, gadi	Vidējais ± SD	61,7 ± 7,3	57,5 ± 7,5	0,07
	Diapazons	49–74	41–68	
Puslode (infarkta puse)	Dominantā	11	11	1,0
	Nedominantā	11	11	
Cerebrālā infarkta tilpums, cm ³	Vidējais ± SD	381,9 ± 128,2	388 ± 130,7	0,88
	Diapazons	145–731	150–623	
NIHSS skalas rādītājs pirms operācijas (DKT), iekļaušanas brīdī (MT)	Vidējais ± SD	21 ± 3	22 ± 3,3	0,18
	Diapazons	16–29	16–28	
Laiks no saslimšanas brīža līdz operācijai (DKT), h	Vidējais ± SD	—	30,8 ± 20,6	—
	Diapazons	—	8–99	—

MT – medikamentozā terapija, DKT – dekompresijas trepanācija, CIT – cerebrālā infarkta tilpums, SD – standartnovirze.

2. tabula. Mirstība un klīniskais iznākums abās pētījuma grupās
Mortality and clinical outcome in both groups

Mirstība / klīniskais iznākums		Pacientu skaits MT grupā, %	Pacientu skaits DKT grupā, %	p vērtība
Mirstība pēc 6 mēnešiem	Dzīvs	4,5	40,9	0,0093
	Miris	95,5	59,1	
Mirstība pēc 12 mēnešiem	Dzīvs	4,5	36,4	0,021
	Miris	95,5	63,6	
Klīniskais iznākums pēc 6 mēnešiem	Labvēlīgs (mRS 0–4)	4,5	36,4	0,021
	Nelabvēlīgs (mRS 5–6)	95,5	63,6	
Klīniskais iznākums pēc 12 mēnešiem	Labvēlīgs (mRS 0–4)	4,5	31,8	0,0459
	Nelabvēlīgs (mRS 5–6)	95,5	68,2	

Vidējais laika intervāls starp slimības sākumu un nāvi bija 6,1 dienas MT grupā un 35,3 dienas DKT grupā ($p < 0,001$). Lielākā daļa nāves gadījumu MT grupā bija saistīti ar smadzeņu ķīlēšanos un DKT grupā – galvenokārt ar sekundārām komplikācijām (piemēram, pneimoniju, letālu plaušu tromboemboliju, izgulējumiem u. c.) [Silver, 1984], kas attīstījušās uz smaga vispārējā stāvokļa fona.

Diviem pacientiem DKT grupā pēc operācijas izveidojās simptomātiskas epidurālas hematomas, kuru rezultātā vienam pacientam 16. dienā iestājās nāve, bet otra pacienta stāvoklis pēc hematomas evakuācijas uzlabojās, taču viņš slimības 50. dienā nomira no atkārtota insulta.

Izmantojot loģistiskās regresijas analīzi, secināts, ka sakarībai starp mirstību un vecumu pastāvēs vienādojums (sk. 2. formulu) ar mainīgajiem (sk. 3. tab.):

2. formula.

$$\text{Mirstības varbūtība} = \frac{e^{-12,31 + 0,22 \times \text{vecums}}}{1 + e^{-12,31 + 0,22 \times \text{vecums}}},$$

kur: $e = 2,71$.

Tātad, vecumam palielinoties par vienu gadu, letāla iznākuma risks palielinās 1,26 reizes (95% TI: 1,03–1,51).

Ar izveidoto modeli pie robežvērtības 0,5 var prognozēt pacientu mirstību pēc operācijas ar 77% ticamību (sk. 4. tab.). Nagelkerkes determinācijas koeficients $R^2 = 0,45$.

Lai noteiktu precīzāku robežvērtību mirstības paredzēšanai, loģistiskās regresijas analizē tika izmantota ROC līknes analīze, ar kuru noteica, ka tā ir 0,7, ja jutība ir 0,85%, specifitāte – 100% (AUC = 0,9; $p < 0,001$) (sk. 1. att.).

Piektajā tabulā attēlota loģistiskās regresijas analīzes paredzēšanas iespēja. Kā redzams, robežvērtība 0,7, ko ieguva no ROC līknes analīzes, sniedz daudz precīzāku mirstības prognozēšanas iespēju. Ar izveidoto modeli var paredzēt operācijas iznākumu (pacients ir dzīvs / miris) ar 91% ticamību.

3. tabula. Mainīgie vecuma un mirstības varbūtības modeļa vienādojumā

Variables in age and probability of death equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% ticamības intervāls	
							min.	maks.
Vecums	0,228	0,097	5,489	1	0,019	1,256	1,038	1,519
Konstante	–12,313	5,479	5,050	1	0,025	0,000	–	–

B – regresijas koeficients, S. E. – standartklūda, Wald – Valda koeficients, df – brīvības pakāpju skaits, Sig. – p vērtība, Exp(B) – izredžu attiecība.

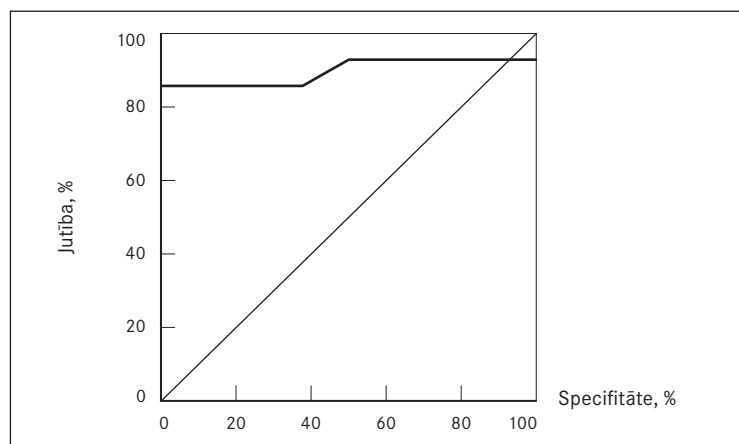
4. tabula. Loģistiskās regresijas analīzes paredzēšanas iespēja, ja robežvērtība ir 0,5

Logistical regression analysis with cut value 0.5

Novērotie gadījumi		Paredzētie gadījumi		
		Mirstība		Paredzēšanas precizitāte, %
		Dzīvs	Miris	
Mirstība	Dzīvs	5	3	62,5
	Miris	2	12	85,7
Vidēji				77,3

1. attēls. Loģistiskās regresijas robežvērtības noteikšanas analīzes ROC līkne

ROC curve for threshold value detection in logistical regression (survival)



Izmantojot loģistiskās regresijas analīzi, secināts, ka sakarībai starp vecumu un nelabvēlīgu klīnisko iznākumu ir šāds vienādojums (sk. 3. formulu) ar mainīgajiem (sk. 6. tab.):

3. formula.

$$\text{Nelabvēlīga iznākuma varbūtība} = \frac{e^{-12,18 + 0,23 \times \text{vecums}}}{1 + e^{-12,18 + 0,23 \times \text{vecums}}},$$

kur: $e = 2,71$.

Tātad, vecumam palielinoties par vienu gadu, nelabvēlīga iznākuma risks pēc operācijas palielinās 1,26 reizes (95% TI: 1,03–1,53). Ar izveidoto modeli var paredzēt pacientu klīnisko iznākumu ar ticamību 82% (ja robežvērtība ir 0,5).

Lai noteiktu precīzāku robežvērtību labvēlīgam / nelabvēlīgam iznākumam loģistiskās regresijas analīzē, tika izmantota ROC līknes analīze, ar kuru noteica, ka tā ir 0,7, ja jutība ir 80%, specifitāte – 86% (AUC = 0,9; $p < 0,001$) (sk. 2. att.).

5. tabula. Loģistiskās regresijas analīzes paredzēšanas iespēja, ja robežvērtība ir 0,7

Logistical regression analysis with cut value 0.7

Novērotie gadījumi		Paredzētie gadījumi		
		Pacientu mirstība		Paredzēšanas precizitāte, %
		Dzīvs	Miris	
Mirstība	Dzīvs	8	0	100,0
	Miris	2	12	85,7
Vidēji				90,9

6. tabula. Mainīgie vecuma un nelabvēlīga iznākuma varbūtības modeļa vienādojumā

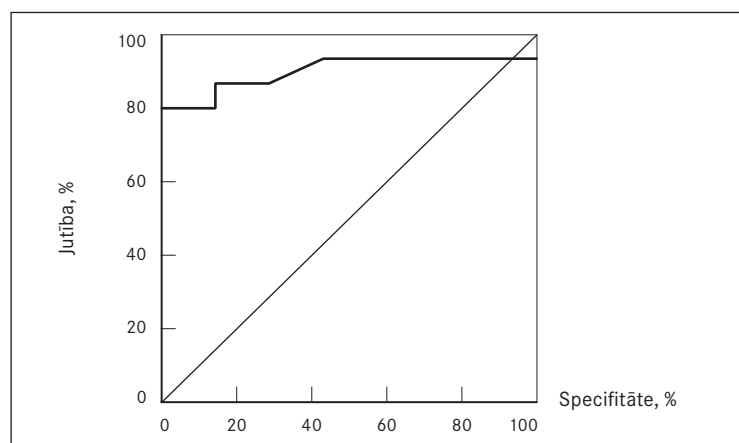
Variables in age and probability of unfavorable functional outcome equation

	<i>B</i>	<i>S. E.</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>	<i>Exp(B)</i>	95% ticamības intervāls	
							min.	maks.
Vecums	0,231	0,100	5,366	1	0,021	1,260	1,036	1,532
Konstante	-12,180	5,533	4,846	1	0,028	0,000	—	—

B – regresijas koeficients, *S. E.* – standartklūda, *Wald* – Valda koeficients, *df* – brīvības pakāpju skaits, *Sig.* – *p* vērtība, *Exp(B)* – izredžu attiecība.

2. attēls. Loģistiskās regresijas robežvērtības noteikšanas analīzes ROC līkne

ROC curve for threshold value detection in logistical regression (functional outcome)



Diskusija

Pēc vairāku gadu desmitu ilgstošas neskaidrības attiecībā uz DKT lietošanu pacientiem ar ļaundabīgu cerebrālo infarktu *ACM* apasiņošanas baseinā, pašreiz ir pilnībā skaidrs, ka atlasītiem pacientiem operācija var būt ļoti efektīva gan attiecībā uz izdzīvošanu, gan uz labvēlīgu klīnisko iznākumu. Lai sasniegtu maksimālu operācijas efektu un ierobežotu riskus, ir nepieciešams šaurāk definēt indikācijas un kontrindikācijas. Pieejamo pierādījumu apjoms par operācijas efektivitāti joprojām ir ļoti ierobežots, un lielākajā daļā klīnisko situāciju ar to ir par maz, lai pamatotu lēmuma pieņemšanu par operācijas veikšanu.

Pēdējos gados publicēto RKP un to metanalīžu rezultāti liecina, ka DKT palielina varbūtību izdzīvot gandrīz līdz 80% [Hofmeijer, 2009], vismaz tad, ja pacients ir citādi relatīvi vesels, jaunāks par 60 gadiem un operācija ir veikta 48 stundu laikā no sasilšanas brīža. Tomēr liela daļa ļaundabīga *ACM* cerebrāla infarkta slimnieku pieder pie vecuma grupas, kas vecāki par 60 gadiem [Holtcamp, 2001]. *DESTINY II* pētījumā ķirurģiskās ārstēšanas grupā bija labāki rezultāti nekā konservatīvās ārstēšanas grupā, tomēr rezultāti (tie tika noteikti 6 mēnešus no sasilšanas sākuma) bija ievērojami sliktāki nekā pētījumos ar pacientiem līdz 60 gadu vecumam – labvēlīgs iznākums (mRS 0–4) bija vērojams attiecīgi 40,8% gadījumu pret 74%.

Salīdzinot ar zināmajiem RKP, mūsu pētījumā iegūti sliktāki rezultāti, kam ir iespējami vairāki cēloņi.

Mūsu pētījumā par 60 gadiem jaunāku DKT pacientu apakšgrupā bija 61,5% izdzīvojušo un 53,8% pacientu ar labvēlīgu klīnisko iznākumu, kas ir ievērojami tuvāk jaunāko pacientu RKP datiem (78% un 74% attiecīgi) un nedaudz zemāks rādītājs visticamāk ir saistīts ar salīdzinoši nelielo pacientu skaitu (13 pret 58) [Hofmeijer, 2009].

Mūsu pētījumā par 60 gadiem vecāku DKT pacientu apakšgrupā pēc 6 mēnešiem bija izdzīvojis viens no deviņiem (11,1%) pacientiem, kam novērots labvēlīgs klīniskais iznākums (pacients nomira 7. mēnesī pēc operācijas atkārtota insulta dēļ). Turpreti *DESTINY II* pētījuma operācijas grupā izdzīvoja 67% pacientu, taču tikai 40,8% pacientu tika novērots labvēlīgs klīniskais iznākums (mRS 0–4). Cēlonis tik krasai rezultātu atšķirībai nav pārliecinoši nosakāms, un, pēc autoru domām, atšķirību nosaka vairāku faktoru kombinācija. Pirmkārt, piekārt mazāks pacientu skaits (9 pret 49), kas teorētiski var neļaut izpausties visiem iespējamiem klīnisko iznākumu variantiem. Otrkārt, viens no mirušajiem pacientiem tika operēts 99 stundas no sasilšanas sākuma, un, kā liecina *HAMLET* pētījums, operācijas rezultāti sliecas būt labāki, ja tā veikta līdz 48 stundām no sasilšanas sākuma (*DESTINY II* pētījumā pacienti tika operēti līdz 48 stundām no sasilšanas sākuma). *DESTINY II* pētījums tika veikts Vācijā, un tajā konstatēts ievērojams veģetatīvā stāvoklī esošu izdzīvotāju proporcijas pieaugums, tāpēc, treškārt, kā hipotētiska versija, kas, iespējams, daļēji izskaidro augstāku mirstību autoru veiktajā pētījumā, ir kritiski smago pacientu aprūpes atšķirības posthospitālajā periodā.

Izdzīvošanas rādītāji DKT un MT grupās savstarpēji atšķiras ($p = 0,021$). Uz loģistiskās regresijas analīzes pamata ir statistiski ticami pierādīts, ka, palielinoties pacientu vecumam, pieaug mirstības un nelabvēlīga klīniskā iznākuma risks. Izstrādātais modelis pētījuma pacientiem, kuri atbilst iekļaušanas kritērijiem, ļauj paredzēt mirstību ar ticamību 91% un nelabvēlīgu klīnisko iznākumu (mRS 5–6) ar ticamību 82%. Kaut arī šī atrade nedefinē konkrētu vecuma sliekšni, kad operācija vairs nebūtu veicama, tomēr modelis būtu izmantojams kā daļa no kopējā riska izvērtējuma. Arī mūsu pētījuma populācija bija atlasīta, tāpēc pierādījumus ir pārāgri vispārināt un attiecināt uz visu pacientu populāciju, tomēr mūsu rezultāti sliecas piekrist agrākiem novērojumiem un pētījumiem, ka vecums ir būtisks DKT iznākumu ietekmējošs faktors.

Kopumā bez DKT veikšanas izdzīvoja divi pacienti. Pirmais pacients sākotnēji tika iekļauts DKT grupā, bet pēc IKS sensora implantācijas tam neradās paaugstināts IKS, un otra paciente bija 72 gadus veca sievietē MT grupā. Viņu izdzīvošanu var izskaidrot ar apsvērumiem, ka ne katra plaša *ACM* baseina cerebrāla infarkta gadījumā rodas fatāla smadzeņu tūska [Silver, 1984; Mayer, 2007] un ar relatīvi mazo, apakšējai maligna CI robežai tuvu CIT (attiecīgi 159 un 146 cm³).

Joprojām ir neskaidrs arī jautājums par optimālo operācijas veikšanas laiku. Vairākas publikācijas norāda uz iespējamu agrīnas operācijas (≤ 48 stundas no sasilšanas sākuma) potenciālo labumu, salīdzinot ar vēlīnu, taču šiem datiem šobrīd nav apstiprinošu statistiski ticamu pierādījumu [Hofmeijer, 2009].

Mūsu pētījumā kopumā tika iekļauti 3 pacienti, kam operācija veikta vēlāk nekā 48 stundas no saslimšanas sākuma (bet ne vēlāk kā 99 stundas). Visiem trim pacientiem iznākums uzskatāms par nelabvēlīgu (divi pacienti nomira, viens izdzīvoja ar mRS rādītāju 5). Ņemot vērā nelielo pacientu skaitu, nav iespējams izdarīt secinājumus, taču ir nepieciešama šī aspekta tālāka izvērtēšana, lai precizētu operācijas izdarīšanai optimālo laiku.

Lai arī operācija var glābt dzīvību, tomēr izdzīvošana nav vienīgais svarīgais jautājums. Ļoti svarīgs ir arī funkcionālais iznākums un pacientu dzīves kvalitāte pēc operācijas. Diskusija par to, kādu iznākumu var uzskatīt par labvēlīgu un kādu – par nelabvēlīgu, turpinās joprojām. Atbildi uz šo jautājumu vēl vairāk apgrūtina mūsu nelielā izpratne par to, ko paši pacienti uzskata par labvēlīgu iznākumu. Tādi faktori kā afāzija, demence, depresija, ģimenes atbalsts, aprūpes līmenis u. c. līdz šim pētījumos ir maz analizēti. Randomizētajos kontrolētajos pētījumos, kas analizē dekompresijas trepanācijas efektivitāti maligna ACM baseina cerebrāla infarkta slimniekiem, par labvēlīgu iznākumu tiek definēta izdzīvošana bez galēji smagas nespējas un pilnīgas atkarības (mRS 5) [Juttler, 2007; Vahedi, 2007; Gupta, 2004; Mayer, 2007], tāpēc, lai mūsu pētījuma rezultāti būtu viegli salīdzināmi, tika izmantots līdzvērtīgs iedalījums. Gan izdzīvošana, gan arī labvēlīgs funkcionālais iznākums ir mērķis, uz ko jātiecas, veicot operāciju, tāpēc ir ļoti svarīgi spēt paredzēt, vai operācija, ja tiks izdarīta, sniegs vēlamu funkcionālo iznākumu. Mūsu pētījuma rezultāti uzrādīja salīdzinoši zemu labvēlīgo iznākumu biežumu (31,8% DKT grupā pret 4,5% MT grupā pēc 12 mēnešiem, $p = 0,0459$). Ar loģistiskās regresijas analīzi statistiski ticami pierādīts, ka lielākam vecumam ir negatīva ietekme uz labvēlīgu iznākumu, kas būtu jāņem vērā, izvērtējot kopējos riskus.

Mūsu pētījumam ir vairāki trūkumi. Pirmkārt, iesaistīto pacientu skaits ir neliels, taču tas ir līdzvērtīgs publicēto RKP pacientu skaitam. Otrkārt, “akla” klīniskā stāvokļa izvērtēšana nebija iespējama ierobežotā pētījumā iesaistīto personu skaita dēļ.

Secinājumi

Palielinoties pacientu vecumam, statistiski ticami pieaug mirstība un nelabvēlīgs klīniskais iznākums.

Izstrādātie modeļi ar lielu ticamību spēj prognozēt operācijas iznākumu un, plānojot operāciju, ir izmantojami kopējā operācijas riska izvērtēšanā.

Pateicība

Pētījuma veikšanai tika saņemts ESF projekta Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009 atbalsts.



Patient Age-based Prognostic Model of Outcome after Surgery in Malignant Middle Cerebral Artery Stroke Patients

Abstract

Introduction. Effective non-surgical treatment of elevated intracranial pressure (ICP) in case of malignant MCA stroke has not been found by now. Therefore, decompressive craniectomy (DCE) has been proposed as a surgical option. Despite the potential benefits of surgery, clear indications of its application are not known.

Aim. To contribute the search of narrower indications for the application of DCE, the aim of this prospective study was to evaluate the impact of patient age on the outcome after surgery and to develop age-based prognostic model of postoperative mortality and functional outcome by employing statistical regression analysis.

Material and methods. Patients meeting the inclusion criteria were randomized to either DCE plus best medical treatment (BMT) or BMT alone groups. Surgery in DCE group was done no later than 99 hours from onset. Survival and clinical outcomes (dichotomized as favourable (mRS 0–4) and unfavourable (mRS 5–6)) were evaluated at 6 and 12 months. By employing logistical regression analysis connection between age, mortality and functional outcome were evaluated and predictive models of postoperative mortality and functional outcome were developed.

Results. Forty-four patients were enrolled. Surgery showed significant life-saving effect (36.4% (n = 8) versus 4.5% (n = 1) in BMT group) and the majority of survivors in DCE group had favourable outcome. None of the patients older than 60 years in DKT group survived. Statistically significant increased risk of mortality and unfavourable outcome was proven with increasing age. With the established prognostic models, mortality in 91% of patients and outcome in 82% of patients can be predicted.

Conclusions. Increase in patient's age is statistically significantly associated with the increase of mortality and unfavourable outcome.

Keywords: malignant MCA stroke, decompressive craniotomy, clinical trial, outcome prediction.

Literatūra

1. Berrouschot J., Rossler A., Koster J., et al. Mechanical ventilation in patients with hemispheric ischaemic stroke // *Crit Care Med*, 2000; 28: 2956–2961.
2. Berrouschot J., Sterker M., Bettin S., et al. Mortality of space-occupying (malignant) middle cerebral artery infarction under conservative intensive care // *Intensive Care Med*, 1998; 24: 620–623.
3. Chen C. C., Cho D. Y., Tsai S. C. Outcome of and prognostic factors for decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction // *J Chin Med Assoc*, 2007; 70: 56–60.
4. Cruz-Flores S., Berge E., Whittle I. R. Surgical decompression for cerebral oedema in acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Jan 18; 1.
5. Cushing H. The establishment of cerebral hernia as a decompressive measure for inaccessible brain tumors; with the description of intermuscular methods of making the bone defect in temporal and occipital regions // *Surg Gynecol Obstet*, 1905; 1: 297.
6. Gupta R., Connolly E. S., Mayer S., Elkind M. S. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review // *Stroke*, 2004; 35: 539–543.
7. Hacke W., Schwab S., Horn M., et al. Malignant middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs // *Arch Neurol*, 1996; 53: 309–315.
8. Adams H. P., Jr, del Zoppo G., Alberts M. J., et al. Guidelines for the early management of adults with ischaemic stroke // *Stroke*, 2007; 38: 1655–1171.
9. Heinsius T., Bogousslavsky J., Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory: etiology and outcome patterns // *Neurology*, 1998; 59: 341–350.
10. Hofmeijer J., Kappelle L. J., Algra A., et al. Surgical decompression for spaceoccupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial // *Lancet Neurol*, 2009; 8: 326–333.
11. Hofmeijer J., van der Worp H. B., Kappelle L. J. Treatment of spaceoccupying cerebral infarction // *Crit Care Med*, 2003; 31: 617–625.
12. Holtkamp M., Buchheim K., Unterberg A., et al. Hemicraniectomy in elderly patients with space occupying media infarction: improved survival but poor functional outcome // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001; 70: 226–228.
13. Juttler E., Schellinger P. D., Aschoff A., et al. Clinical review: therapy for refractory intracranial hypertension in ischaemic stroke // *Crit Care*, 2007; 11: 231.
14. Juttler E., Schwab S., Schmiedek P., et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial // *Stroke*, 2007; 38: 2518–2525.
15. Kasner S. E., Demchuk A. M., Berrouschot J., et al. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke // *Stroke*, 2001; 32: 2117–2123.
16. Keller D. M. Decompressive surgery improves older stroke patient survival. *Medscape Medical News from the 8th World Stroke Congress (WSC)* // <http://www.medscape.com/viewarticle/773737> (sk. 30.09.2013)

17. Koh M., Goh K., Tung M. Y. Y., et al. Is decompressive craniectomy for acute cerebral infarction of any benefit? // *Surg Neurol*, 2000; 53: 225–230.
18. Mayer S. Hemicraniectomy. A second chance on life for patients with space-occupying MCA infarction // *Stroke*, 2007; 38: 2410–2412.
19. Meyers P. M., Schumacher H. C., Connolly E. S., Jr, et al. Current status of endovascular stroke treatment // *Circulation*, 2011; 123: 2591–2601.
20. Qureshi A. I., Suarez J. I., Yahia A. M., et al. Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review // *Crit Care Med*, 2003; 31: 272–277.
21. Scarcella G. Encephalomalacia simulating the clinical and radiological aspects of brain tumor; a report of 6 cases // *J Neurosurg*, 1956; 13: 278–292.
22. Schwab S., Rieke K., Aschoff A., et al. Hemicraniectomy in space-occupying hemispheric infarction: useful early intervention or desperate activism? // *Cerebrovasc Dis*, 1996; 6: 325–329.
23. Schwab S., Steiner T., Aschoff A., et al. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction // *Stroke*, 1998; 29: 1888–1893.
24. Schwarz S., Georgiadis D., Aschoff A., Schwab S. Effects of body position on intracranial pressure and cerebral perfusion in patients with large hemispheric stroke // *Stroke*, 2002; 33: 497–501.
25. Schwarz S., Schwab S., Bertram M., et al. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke // *Stroke*, 1998; 29: 1550–1555.
26. Silver F. L., Norris J. W., Lewis A. J., Hachinski V. C. Early mortality following stroke: a prospective review // *Stroke*, 1984; 15: 492–496.
27. Sims J. R., Rezai Gharai L., Schaefer P. W., et al. ABC/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes // *Neurology*, 2009; 72: 2104–2110.
28. Staykov D., Gupta R. Hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction // *Stroke*, 2011; 42: 513–516.
29. Treadwell S. D., Thanvi B. Malignant middle cerebral artery (MCA) infarction: pathophysiology, diagnosis and management // *Postgrad Med J*, 2010; 86: 235–242.
30. Vahedi K., Hofmeijer J., Juettler E., et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials // *Lancet Neurol*, 2007; 6: 215–222.
31. Vahedi K., Vicaut E., Mateo J., et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial) // *Stroke*, 2007; 38: 2506–2517.
32. Van Swieten J. C., Koudstaal P. J., Visser M. C., et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients // *Stroke*, 1988; 19: 604–607.
33. White D. B., Norris J. W., Hachinski V. C. Death in early stroke: causes and mechanisms // *Stroke*, 1979; 10: 743.
34. World Health Organization. The top 10 causes of death // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html> (sk. 27.05.2013).

Sekvenciālo un izolēto anastomožu tehnika miokarda revaskularizācijas operācijās un agrīnā pēcoperācijas perioda rezultāti

Jānis Volkolakovs¹, Zvaigznīte Vīksne², Ralfs Kolītis^{1, 2}

¹ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca,
Sirds ķirurģijas centrs, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Ķirurģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Sirds ķirurģijas centra 21. nodaļas 78 pacientus, kuriem laika periodā no 01.01.2012. līdz 01.07.2012. tika veikta miokarda revaskularizācija mākslīgajā asinsritē, pētīja 2 grupās – sekvenciālo šuntu (SŠ) grupā, $n = 64$, un izolēto šuntu (IŠ) grupā, $n = 14$. Abu grupu pacientiem analizēja pirmsoperācijas datus, operācijas norisi un agrīnā pēcoperācijas perioda gaitu. SŠ pacientu vidējais vecums bija mazāks nekā IŠ pacientiem – attiecīgi 66,5 (13) gadi un 74 (18,3) gadi, $p = 0,036$, bet koronogrāfiski viņiem konstatēja lielāku skaitu vainagartēriju bojājumu – kreisās apliecošās artērijas stenoze $> 75\%$ 44 (68,8%) : 4 (28,6%), $p = 0,013$.

SŠ gadījumā vidējais plūsmas ātrums šuntos bija lielāks nekā IŠ gadījumā – 53,0 (40,0–79,5) : 47,5 (25,3–55,0), $p = 0,016$, bet pēcoperācijas sirds izsviedes frakcija bija mazāka – 50,0 (44,3–54,0) : 58,5 (49,3–60,3), $p = 0,002$. Kopumā IŠ grupā nozīmīgākā komplikācija bija mirdzēšanas aritmija – SŠ 5 (7,8%) : IŠ 4 (28,6%), $p = 0,04$.

IŠ grupas pacientiem biežāk ($n = 5$ jeb 35,7%) nekā SŠ grupā ($n = 7$ jeb 10,9%) vienlaikus radās divas un vairāk komplikācijas.

Secinājumi. SŠ gadījumā vidējais plūsmas ātrums ir lielāks nekā IŠ gadījumā, kas varētu veicināt šuntu ilgtermiņa funkcionēšanu.

Ķirurgu izvēli sekvenciālo šuntu gadījumā ietekmē individuālā pieredze, difūzi noritoša slimība ar kreisās vainagartērijas apliecošā zara stenozi, ierobežots šuntu materiāls un nepieciešamība samazināt manipulācijas ar ascendējošo aortu.

Atslēgvārdi: miokarda revaskularizācija, sekvenciālie šunti, izolētie šunti, mirdzēšanas aritmija.

Ievads

Latvijā pēc Centrālās statistikas pārvaldes datiem (<http://www.spkc.gov.lv>, sk. 18.02.2013.) asinsrites sistēmas slimības joprojām ir pirmajā vietā kā nāves cēlonis, biežākais hospitalizācijas iemesls un dominējošs faktors priekšlaicīgos nāves gadījumos vecumā līdz 64 gadiem. 2011. gadā Latvijā reģistrēti 15 673 gadījumi, no kuriem 8366 ir sirds išēmiskās slimības. Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas 16. un 21. nodaļā gadā vidēji tiek veikts 400–500 izolētu miokarda revaskularizācijas operāciju.

Izvēloties aortokoronāro šuntēšanu, tiek sasniegta pilnīgāka revaskularizācija [Ong, 2006] un mazāks skaits atkārtotu procedūru pēcoperācijas periodā [Levine, et al., 2011], salīdzinot ar perkutāno koronāro intervenci. Indikācijas atbilstošam operācijas veidam ir noteiktas vadlīnijās, bet operācijas laikā viens no aktuālākajiem jautājumiem ir šuntējamā materiāla un sekvenciālo vai izolēto anastamožu veidošanas tehnikas izvēle, jo tā ietekmē operācijas rezultātu.

Pilnīga vai nepilnīga revaskularizācija var ietekmēt dzīvildzi un pacienta turpmākās veselības problēmas. Veiktajos pētījumos pilnīga revaskularizācija tiek definēta atšķirīgi – pēc matemātiskiem principiem, kad koronāro artēriju stenoze vietu skaits ir vienāds ar šuntu skaitu [Ong, 2006]; pēc anatomiskiem principiem saskaņā ar 2011. gada ACCF / AHA (*American College of Cardiology Foundation / American Heart Association*) vadlīnijām, kas nosaka, ka anastamozes jāveido uz visām stenozetajām artērijām > 70%, kuru diametrs ir > 1,5 mm un kreisā stumbra stenoze ir > 50% [Levine, et al., 2011]; un pēc funkcionāliem principiem, izmantojot fracionēto plūsmas rezervi [Bruyne, 2012]. Funkcionāli pilnīgāku revaskularizāciju veicina sekvenciālās anastamozes, kuru veidošanā iesaista mazos koronāro artēriju zarus. Tas ir saistīts ar plūsmas palielināšanos un sadalīšanos vienlaicīgi atbilstoši distālo savienojumu skaitam [Nordgaard, 2009], jo ir novērots mazāks anastamožu sienīgu bīdes spriegums [Hajati, 2012], kas saudzē intīmu, bet 3 gadu laikā novērotie SŠ caurlaidības rādītāji ir augstāki ($93,3\% \pm 3,4\%$) nekā IŠ ($86,5\% \pm 3,1\%$) gadījumā, $p = 0,048$ [Kim, 2011].

Par spīti šīm priekšrocībām, ķirurgu viedokļi ir atšķirīgi, jo sekvenciāla šunta proksimālās oklūzijas gadījumā visi iesaistītie zari paliek bez plūsmas un atbilstošās miokarda daļas – bez apasiņošanas. Sekvenciālo anastamožu sāns-sānā veidošanas tehnika ir nedaudz komplicētāka, bet ļauj ekonomēt mākslīgās asinsrites laiku un samazināt manipulācijas ar ascendējošo aortu, kas ir būtiski izteiktu aterosklerotisko procesu un difūzi noritošas slimības gadījumā. Šī metode ļauj arī racionāli izmantot šuntu materiālu, ja tas ir ierobežotā daudzumā.

Pasaulē 2011. gadā ir veikti divi nozīmīgi atšķirīgi pētījumi, kuros ir analizēti gan sekvenciālo un izolēto šuntu caurlaidības rādītāji, gan agrīnie pēcoperācijas rezultāti un klīniskais efekts ilgtermiņā.

ASV tika publicēts pētījums, kurā iekļauti 3014 pacienti, un tajā secināts, ka sekvenciālo anastamožu funkcionalitāte mazinās viena gada laikā, kas angiogrāfiski vizualizējās kā v. *saphena* šuntu stenoze no 75% līdz pilnīgam slēgumam, un arī piecu gadu klīniskais rezultāts ir sliktāks, tāpēc viņi ieteica biežāk izmantot izolētos šuntus [Mehta, 2011].

Ķīnas pētnieku grupa, apkopojot materiālus no *PubMed*, *Embase*, *Cochrane*, Ķīnas Biomedicīnas literatūras datu bāzēm un iekļaujot 12 studiju kohortu pētījumu metaanalīzes datus laika periodā no 1975. gada līdz 2011. gadam, secināja, ka gan vidēja laika, gan ilgtermiņa caurlaidība sekvenciālajos šuntos ir labāka nekā izolētajos šuntos un sekvenciālo anastamožu sāns-sānā savienojumu vietas caurlaidība ir labāka nekā “gals-sānā”. Pēc angiogrāfiju datiem sekvenciālo šuntu oklūzijas absolūtais risks bija 14,62%, bet izolētām anastamozēm – 20,64% [Li, 2011].

Atšķirīgie rezultāti likumsakarīgi rosināja interesi par mūsu ķirurģisko miokarda revaskularizācijas operāciju efektivitāti pacientiem ar izolētiem un sekvenciāliem šunti.

Darba mērķis

Mūsu mērķis bija salīdzināt sekvenciālo un izolēto anastamožu pacientu grupas, noteikt iespējamo faktoru ietekmi uz atbilstošās revaskularizācijas stratēģijas izvēli un izpētīt agrīnā pēcoperācijas perioda norisi.

Materiāls un metodes

Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas arhīvā tika sistemātiski ievākti dati par 100 pacientiem ar divartēriju un trīsartēriju slimību, kuriem pirmo reizi veikta izolēta konvencionālā miokarda revaskularizācijas operācija mākslīgajā asinsritē Sirds ķirurģijas centra (SĶC) 21. nodaļā laika periodā no 01.01.2012. līdz 01.07.2012.

No 100 pacientiem tika atlasīti 78, kuriem šuntus veidoja, izdalot kreiso iekšējo krūšu artēriju un secīgi savienojot gals-sānā ar kreiso lejupejošo koronāro artēriju vai tās diagonālo zaru miokarda priekšējā sienā. Kājas lielās ādas vēnas transplantātu izmantoja šuntam uz apliecošo vai labo koronāro artēriju un to zariem, secīgi savienojot “sāns-sānā” vai “gals-sānā”. Visus pacientus iedalīja divās grupās: 1. – sekvenciālo šuntu grupa (SŠ), $n = 64$, kuras pacientiem izveidoto šuntu distālo savienojuma vietu bija vairāk nekā proksimālo, 2. – izolēto šuntu grupa (IŠ), $n = 14$, kurā proksimālo un distālo savienojumu skaits bija vienāds.

Anastomožu tehniku ķirurgi izvēlējās individuāli katram gadījumam, balstoties uz pieredzi, personīgo viedokli par atbilstošās tehnikas lietderību, drošumu un pacienta preoperatīvajiem izmeklējumu datiem.

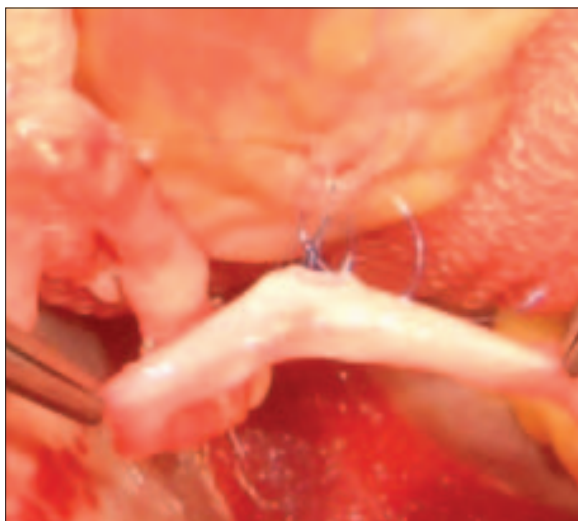
Koronārās šuntēšanas operācijas mākslīgajā asinsritē SĶC norit standartizēti, izmantojot kristaloīdu kardioplēģiju. Šuntu sāk veidot distāli, vispirms savienojot transplantātu ar koronāro artēriju, pēc tam proksimāli ar aortu (sk. 1., 2. att.). Pārbaudot asins plūsmas ātrumu šuntā, pārlicinās par tā funkcionalitāti.

Pacientiem tika reģistrēti visi nozīmīgākie pirmsoperācijas, intraoperatīvie un pēcoperācijas perioda rādītāji.

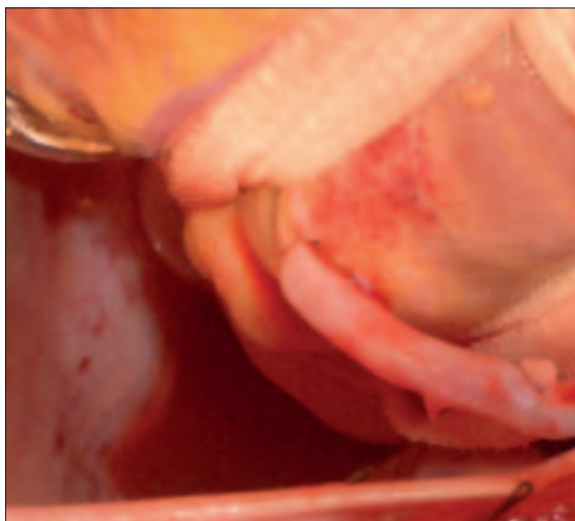
Pētījumā izvēlējamies komplikācijas traktēt plašākā aspektā, ņemot vērā arī laboratorisko rādītāju izmaiņas, kas ne vienmēr korelēja ar klīniskajām izpausmēm atbilstoši šādiem nosacījumiem – akūta sirds mazspēja (ASM) – palielināts B tipa nātrijurētiskā peptīda līmenis, inotropu atbalsts; perioperatīvais miokarda infarkts (PMI) – jauni patoloģiski Q zobi elektrokardiogrāfijā (EKG), troponīna paaugstināšanās > 17 ng/ml 26 h laikā pēc operācijas; akūta nieru mazspēja (ANM) – kreatinīna līmenis > 176 μ mol/l pacientiem ar normāliem preoperatīviem rādītājiem vai seruma kreatinīna paaugstināšanās $> 50\%$ pacientiem ar hronisku nieru mazspēju vai vieglu renālu disfunkciju pirmsoperācijas periodā; mirdzēšanas aritmija (MA) – atbilstoša aina EKG, insults – neiroloģisks deficīts, kas persistē > 24 h pēcoperācijas periodā ar CT verifikāciju; brūces infekcija, kurai raksturīga iekaisuma marķieru paaugstināšanās un pozitīva atrade uzņēmumā no operācijas brūces un resternotomija (REST) asiņošanas vai vēlīnas tamponādes dēļ, kā rezultātā ir nepieciešama atkārtota ķirurģiska iejaukšanās.

Statistiskā analīze veikta ar *IBM SPSS Statistics 20* programmas paketi, un statistisko ticamību apstiprināja divu alternatīvu p vērtība $< 0,05$. Dati tika salīdzināti, izmantojot neparametrisko metodi – Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*), hī kvadrāta (χ^2) vai Fišera (*Fisher*) eksakto testu.

1. attēls. Sekvenciāla šunta “sāns-sānā” izveide
Side-to-side anastomosis



2. attēls. Izolēta šunta “gals-sānā” izveide
End-to-side anastomosis



Rezultāti

Pacientu pirmsoperācijas demogrāfiskie un klīniskie rādītāji ir apkopoti 1. tabulā. SŠ grupā vidējais pacientu vecums bija mazāks nekā IŠ grupā, bet, salīdzinot blakusslimības, statistiski ticami atšķirība starp abām grupām tika konstatēta vienīgi hroniskas nieru slimības gadījumā.

Kardiālie parametri starp abām pacientu grupām statistiski ticami neatšķirās, izņemot vainag-artēriju bojājumu atradi koronogrāfijās, kur SŠ grupā nozīmīgi vairāk tika konstatētas kreisās aple-cošās (LCX) koronāras artērijas stenozes > 75% 44 (68,8) : 4 (28,6), $p = 0,013$.

Revascularizējot miokardu, SŠ grupā tika konstatēts ilgāks vidējais mākslīgās asinsrites un aortas oklūzijas laiks, bet pacientiem, izveidojot lielāku vidējo distālo šuntu skaitu, tajos konstatēja arī lielāku vidējo plūsmas ātrumu (sk. 2. tab.).

Intraoperatīvi elektrokardiālo stimulāciju SŠ grupā izmantoja biežāk nekā IŠ grupā ($n = 4$ jeb 6,3% : $n = 0$ jeb 0,00%), $p = 0,98$, bet agrīnajā pēcoperācijas periodā, lai uzturētu sirds darbības frekvenci, tā tika izmantota biežāk IŠ grupā nekā SŠ grupā ($n = 8$ jeb 57,1% : $n = 14$ jeb 21,9%), $p = 0,008$. Starp abām grupām statistiski nozīmīgi atšķirās pēcoperācijas sirds izsviedes frakcija, kas SŠ grupā bija zemāka nekā IŠ grupā (sk. 3. tab.).

Agrīnajā pēcoperācijas periodā komplikācijas IŠ grupā attīstījās pacientiem, kuri bija vecāki par 70 gadiem, bet SŠ grupā tās varēja statistiski ticami prognozēt saistībā ar EuroScor aprēķināto risku, $p = 0,005$, kas tika iekļauts izveidotajā formulā $y = -2,186 + 0,575 \times \text{EuroScor risks}$.

Kopējais komplikāciju skaits starp abām grupām statistiski ticami neatšķirās, bet, salīdzinot katru komplikāciju atsevišķi, kā nozīmīgāko konstatēja mirdzēšanas aritmiju. SŠ grupā pēcoperācijas periodā visbiežāk izveidojās ASM, bet IŠ grupā – ASM un MA.

IŠ grupas pacientiem biežāk ($n = 5$ jeb 35,7% gadījumu) nekā SŠ grupā ($n = 7$ jeb 10,9% gadījumu) vienlaicīgi radās divas un vairāk komplikācijas.

1. tabula. Pacientu preoperatīvie dati

Patient baseline characteristics

Preoperatīvie dati	Sekvenciālo šuntu grupa, $n = 64$	Izolēto šuntu grupa, $n = 14$	p vērtība
Vidējais vecums, gadi, mediāna (IQR)	66,5 (13)	74 (18,3)	0,036*
Vecums < 70 gadi, n (%)	41 (64,1)	5 (35,7)	0,05**
Vecums > 70 gadi, n (%)	23 (35,9)	9 (64,3)	—
Sieviešu skaits, n (%)	18 (28,1)	4 (28,6)	0,97**
Vidējais ķermeņa masas indekss, kg/m ²	27,4 ($\pm$ 4,3)	28,2 ($\pm$ 3,8)	0,372*
Smēķēšana, n (%)	28 (43,8)	3 (21,4)	0,144**
Cukura diabēts, p/o, n (%)	16 (25,0)	3 (21,4)	0,90**
Insulējamais cukura diabēts, n (%)	0 (0,00)	1 (7,1)	0,179**
Hiperlipidēmija, n (%)	25 (39,1)	3 (21,4)	0,356**
Obstruktīvas plaušu slimības, n (%)	9 (14,1)	3 (21,4)	0,443**
Hroniska nieru slimība, n (%)	0 (0,00)	2 (14,3)	0,03**
Ekstrakardiālās arteriopātijas, n (%)	24 (37,5)	2 (14,3)	0,124**
Neiroloģiskā disfunkcija, n (%)	5 (7,8)	3 (21,4)	0,149**
Vidējais EuroScor, mediāna (IQR)	1,35 (1,15)	2,26 (2,46)	0,255*

* Manna-Vitnija tests,

** Fišera eksaktais tests.

IQR – starpkvartīļu izkliede jeb amplitūda (angl. *interquartile range*).

2. tabula. Operācijas raksturojums
Intra-operative variables

Rādītājs	Sekvenciālo šuntu grupa, n = 64	Izolēto šuntu grupa, n = 14	p vērtība*
Vidējais šuntu skaits, mediāna (IQR)	4 (4-5)	3 (3-3)	< 0,001
Distālo šuntu vidējais skaits, mediāna (IQR)	3 (3-4)	2 (2-2)	< 0,001
Vidējais plūsmas ātrums v. saphena šuntos ml/min, mediāna (IQR)	53 (40)	47,5 (30)	0,016
Vidējās plūsmas ātrums LIMA, ml/min, mediāna (IQR)	30 (22)	28,5 (30)	0,625
Vidējais MAR laiks, min, mediāna (IQR)	80,5 (27)	69,5 (20)	0,019
Vidējais aortas oklūzijas laiks, min, mediāna (IQR)	52 (20)	42 (7)	< 0,001
Vidējā kardioplēģija, ml, mediāna (IQR)	1450 (330)	1250 (275)	0,008
Vidējā MPV, h, mediāna (IQR)	6,5 (1,5)	6,25 (1,8)	0,738

* Manna-Vitnija tests.

IQR – starpkvartiļu izkliede jeb amplitūda (angl. *interquartile range*), LIMA – kreisā iekšējā krūšu artērija (angl. *left internal mammary artery*), MAR – mākslīgā asinsrite, MPV – mākslīgā plaušu ventilācija.

3. tabula. Pēcooperācijas periods
Postoperative variables

Rādītājs	Sekvenciālo šuntu grupa, n = 64	Izolēto šuntu grupa, n = 14	p vērtība
Inotropā terapija, viens medikaments, n (%)	7 (10,9)	3 (21,4)	0,373*
Inotropā terapija, divi medikamenti, n (%)	7 (10,9)	0 (0,00)	0,340*
Sirds izsviedes frakcija nedēļu pēc operācijas, mediāna (IQR)	50,0 (10)	58,5 (11)	0,002**
Vidējais stundu skaits INT, mediāna (IQR)	20,0 (5)	20,0 (27)	0,633**
Vidējais dienu skaits slimnīcā pēcooperācijas periodā, mediāna (IQR)	7 (2)	7,5 (7)	0,130**

* Fišera eksaktais tests,

** Manna-Vitnija tests.

IQR – starpkvartiļu izkliede jeb amplitūda (angl. *interquartile range*), INT – intensīvā terapija.

4. tabula. Komplikācijas
Complications

Komplikācijas	Sekvenciālo šuntu grupa, n = 64	Izolēto šuntu grupa, n = 14	p vērtība
Pēcooperācijas akūta sirds mazspēja (ASM), n (%)	10 (15,6)	4 (28,6)	0,264*
Pēcooperācijas perioperatīvais miokarda infarkts (PMI), n (%)	1 (1,6)	0 (0,00)	0,821*
Pēcooperācijas akūta nieru mazspēja (ANM), n (%)	2 (3,1)	2 (14,3)	0,146*
Pēcooperācijas mirdzēšanas aritmija (MA), n (%)	5 (7,8)	4 (28,6)	0,04*
Pēcooperācijas insults, n (%)	1 (1,6)	0 (0,00)	0,80*
Brūces infekcija, n (%)	1 (1,6)	0 (0,00)	0,80*
Resternotomijas, n (%)	5 (7,8)	2 (14,3)	0,603*
Pacientu skaits, kuriem izveidojās komplikācijas, n (%)	15 (23,4)	6 (42,9)	0,14**

* Fišera tests,

** χ^2 tests.

Diskusija

Pirmo reizi izmantoto sekvenciālo šuntu tehniku miokarda revaskularizācijas operācijās 1971. gadā aprakstīja *Flemma, et al.* Turpmāk tika veikti pētījumi, kuros salīdzināts, ar ko sekvenciālā šuntu tehnika ir labāka par izolēto šuntu tehniku, un tika secināts, ka tā veicina funkcionāli pilnīgu revaskularizāciju [Christenson, 1997; Nordgaard, 2009] un tāpēc tai ir raksturīga labāka dzīvildze pēc operācijas [Kleisli, 2005; Williams, 2010]. Sekvenciālajos šuntos pēc to izveidošanas konstatēts lielāks plūsmas ātrums un atsevišķos pētījumos – arī samazināta sirds sistoliskā funkcija pēcoperācijas periodā, taču tie nav konstatēti kā neatkarīgi predisponējošie faktori komplikāciju attīstībai, tāpēc sekvenciālie šunti uzskatāmi par drošiem [Ouzounian, 2010]. Šie dati apstiprinājās arī mūsu pētījumā, kur vidējais plūsmas ātrums *v. saphena* šuntos SŠ grupā tika konstatēts 53 ml/min, bet IŠ grupā – 47,5 ml/min, $p = 0,016$. Savukārt pēcoperācijas sirds izsviedes vidējā frakcija, kas korelē ar pirmsoperācijas rādītājiem, SŠ grupā bija 50,0% un IŠ grupā 58,5%, $p = 0,002$.

Izolēto šuntu gadījumā salīdzinoši biežāk tika veikta nepilnīga revaskularizācija, kuru iesaka vecākiem cilvēkiem ar smagām blakusslimībām un augstu operatīvo risku [Zimarino, 2005], jo pilnīga revaskularizācija šiem pacientiem neuzlabo ilgtermiņa izdzīvošanu [Girerd, 2012]. Arī šajā pētījumā, izvērtējot demogrāfiskos rādītājus, pacientu vecums SŠ grupā bija mazāks nekā IŠ grupā, taču paliek jautājums par to, vai tas ir optimāls risinājums, jo agrīnā pēcoperācijas perioda komplikācijas IŠ grupā visos gadījumos radās pacientiem, kas bija vecāki par 70 gadiem. SŠ grupas komplikācijas varēja prognozēt saistībā ar *EuroScor* risku, kuru aprēķināja pirms operācijas, ņemot vērā blakusslimības, lai prognozētu iespējamo operatīvo mirstību.

Vēl viens predisponējošs faktors sekvenciālo šuntu izmantošanai ir difūzi noritoša slimība, ko apstiprināja koronogrāfiski kreisās apliecošās artērijas (LCX) stenozes vairāk par 75%, kas SŠ grupā bija 44 (68,8%) un IŠ grupā – 4 (28,6%), $p = 0,013$. Publicētajos pētījumos, analizējot kritisku šīs artērijas proksimālu bojājumu, tika salīdzināts, vai labāk ir IŠ uz vienu OM zaru, vai SŠ uz diviem OM zariem. Tika konstatēts, ka SŠ vidējā plūsma bija lielāka nekā IŠ ($95,4 \pm 29,7$ ml/min : $42,3 \pm 15,2$ ml/min), $p = 0,0001$ un veiksmīgs pēcoperācijas periods bez kardiovaskulāriem notikumiem SŠ grupā bija biežāk nekā IŠ gadījumā ($97,5 \pm 0,5\%$: $88,7 \pm 0,4\%$), $p = 0,05$ [Onorati, 2007], kas vēlreiz apstiprina to, ka pacientiem ar trīsartēriju sasilšanu būtu labāk izvēlēties sekvenciālos šuntus.

Miokarda revaskularizācijas operāciju kvalitāti raksturo ne tikai izveidoto anastomožu funkcionēšana, bet arī agrīnā pēcoperācijas perioda rezultāti. Salīdzinot abas grupas, vienīgā statistiski nozīmīgi atšķirīgā komplikācija bija ātriju mirdzēšana – SŠ 5 (7,8%) : IŠ 4 (28,6%), $p = 0,04$, kas visbiežāk tika konstatēta izolēto šuntu gadījumā, bet salīdzinājumā ar jaunākajiem pētījumiem pasaulē to attīstība bija mazāka nekā, piemēram, Islandē veiktajā pētījumā, kurā tika iesaistīti 513 pacienti pēc AKŠ ar sinusa ritmu pirms operācijas. Šiem pacientiem MA attīstījās 44% gadījumu un piecu gadu dzīvildze samazinājās līdz 83% salīdzinājumā ar tiem, kuriem MA neattīstījās – 93%, $p \leq 0,001$ [Helgadottir, 2012].

Ķirurģiskā aspektā nozīmīga komplikācija ir asiņošana un ar to saistītā resternotomija. Literatūrā kā asiņošanas riska faktoros min vecumu, mazu ķermeņa masas indeksu, piecas un vairāk distālās anastomozes, pirms operācijas lietotos medikamentus – aspirīnu un heparīnu [Karthik, 2004]. Mūsu pētījumā, kaut gan SŠ grupā ir konstatēts lielāks vidējais plūsmas ātrums un šuntu skaits, asiņošana radās neatkarīgi no izvēlētas šuntu tehnikas – SŠ 5 (7,8%) : IŠ 2 (14,3%), $p = 0,603$. Savukārt par to, ka pati asiņošana neietekmē mirstības rādītājus, liecina fakts, ka agrīnajā pēcoperācijas periodā netika konstatēts neviens miršanas gadījums.

Secinājumi

Sekvenciālo šuntu gadījumā vidējais plūsmas ātrums ir lielāks nekā izolēto šuntu gadījumā, kas varētu veicināt šuntu ilgtermiņa funkcionēšanu.

Ķirurģu izvēli sekvenciālo šuntu gadījumā ietekmē individuālā pieredze, difūzi noritoša slimība ar kreisās vainagartērijas apliecošā zara stenozi, ierobežots šuntu materiāls un nepieciešamība samazināt manipulācijas ar ascendējošo aortu.

Ņemot vērā prognozēto mirstības risku pirms operācijas un iegūto agrīno klīnisko rezultātu, koronārā šuntēšanas operācija mākslīgajā asinsritē ir uzskatāma par drošu ārstēšanas veidu.



Isolated and Sequential Coronary Bypass Grafts and Early Postoperative Results

Abstract

78 patients undergoing surgical revascularization at Pauls Stradiņš Clinical University Hospital Centre of Cardiac Surgery during January–June 2012 were analyzed in two groups: sequential graft group (SG) (n = 64), isolated graft group (IG) (n = 14). Both group patient preoperative data, surgical procedure parameters and early postoperative period results were analyzed concluding that sequential graft technique was used more often in patients younger than 70 years – 41 (64.1%) : 5 (35.7%), p = 0.05. Surgical decision favouring sequential graft technique is influenced by diffuse coronary lesions LCX > 75% 44 (68.8%) : 4 (28.6%), p = 0.013, limited conduit availability and necessity to minimize manipulations on ascending aorta.

In SG cases mean flow rate is higher than IG – 53.0 (40.0–79.5) : 47.5 (25.3–55.0), p = 0.016, which facilitate functionally complete revascularization. Heart ejection fraction in SG patients was lower compared to IG patients 50.0 (44.3–54.0) : 58.5 (49.3–60.3), p = 0.002.

Significant difference in postoperative outcome was found in atrial fibrillation 5 (7.8%) : 4 (28.6%), p = 0.04.

Isolated graft technique was preferred in patients above 70 years of age – 23 (35.9%) : 9 (64.3%), p = 0.05 and also more complications – 6 developed in the respective age group. In SG patients, complication rate 15 corresponded with calculated EuroScor risk.

Keywords: myocardial revascularization surgery, sequential graft, isolated graft, atrial fibrillation.

Literatūra

1. Bruyne B. D. Multivessel disease from reasonably incomplete to functionally complete revascularization // *Circulation*, 2012; 125: 2557–2559.
2. Christenson J. T., Schmuziger M. Sequential venous bypass grafts: results 10 years later // *Ann Thorac Surg*, 1997; 63: 371–376.
3. Flemma R. J., Johnson W. D., Lepley D. Jr. Triple aorto-coronary vein bypass as treatment for coronary insufficiency // *Arch Surg*, 1971; 103: 82–83.
4. Girerd N., Magne J., Rabilloud M., et al. The impact of complete revascularization on long-term survival is strongly dependent on age // *Ann Thorac Surg*, 2012; 94 (4): 1166–1172.
5. Hajati O., Zarrabi K., Karimi R., Hajati A. CFD simulation of hemodynamics in sequential and individual coronary bypass grafts based on multislice CT scan datasets // 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS San Diego, California USA, 28 August – 1 September, 2012.
6. Helgadottir S., Sigurdsson M. I., Ingvarsdottir I. L., et al. Atrial fibrillation following cardiac surgery: risk analysis and long-term survival // *Cardiothoracic Surgery*, 2012; 7: 87.
7. Karthik S., Grayson A. D., McCarron E. E., et al. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay // *Ann Thorac Surg*, 2004; 78: 527–534.

8. Kim H. J., Lee T. Y., Kim J. B., et al. The impact of sequential versus single anastomoses on flow characteristics and mid-term patency of saphenous vein grafts in coronary bypass grafting // *Thorac Cardiovasc Surg*, 2011; 141: 750-754.
9. Kleisli T., Cheng W., Jacobs M. J., et al. In the current era, complete revascularization improves survival after coronary artery bypass surgery // *Thorac Cardiovasc Surg*, 2005; 129 (6): 1283-1291.
10. Levine G. N., Bates E. R., Blankenship J. C., et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention // *JACC*, 2011; 24: 1-79.
11. Li J., Liu Y., Zheng J., et al. The patency of sequential and individual vein coronary bypass grafts: a systematic review // *Ann Thorac Surg*, 2011; 92: 1292-1298.
12. Mehta R. H., Ferguson T. B., Lopes R. D., et al. Saphenous vein grafts with multiple versus single distal targets in patients undergoing coronary artery bypass surgery // *Circulation*, 2011; 124: 280-288.
13. Nordgaard H., Vitale N., Haaverstad R., Transit-time blood flow measurements in sequential saphenous coronary artery bypass grafts // *Ann Thorac Surg*, 2009; 87: 1409-1415.
14. Ong A. T., Serruys P. W. Complete revascularization coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention // *Circulation*, 2006; 114: 249-255.
15. Onorati F., Pezzo F., Esposito A., et al. Single versus sequential saphenous vein grafting of the circumflex system: a flowmetric study // *ScandCardiovasc J*, 2007; 41 (4): 265-271.
16. Ouzounian M., Hassan A., Yip A. M., et al. The impact of sequential grafting on clinical outcomes following coronary artery bypass grafting // *CardiothoracSurg*, 2010; 38 (5): 579-584.
17. Williams B., Menon M., Satran D., et al. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: prevalence and 3-year mortality // *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010; 75 (6): 886-891.
18. Zimarino M., Calafiore A. M., De Caterina R. Complete myocardial revascularization: between myth and reality // *Eur Heart J*, 2005; 26 (18): 1824-1830.

Perioperatīvi veikto eritrocītu masas transfūziju ietekme uz HHV-6 un HHV-7 infekcijas reaktivāciju pēc ilgstošām mikrovaskulārām operācijām

Romāns Dzalbs¹, Arnis Vilks³, Jānis Krustiņš³,
Viesturs Boka³, Modra Murovska⁴, Biruta Mamaja^{2,3}

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Anestezioloģijas un reanimatoloģijas katedra, Latvija

³ Rīgas Austrumu klīniskā universitāte slimnīca, klīnika "Gaiļezers", Latvija

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, A. Kirhenšteina Mikrobioloģijas
un virusoloģijas institūts, Latvija

Kopsavilkums

Darba mērķis. Izvērtēt perioperatīvi veikto eritrocītu masas transfūziju ietekmi uz HHV-6 un HHV-7 infekcijas reaktivāciju pacientiem pēc ilgstošām mikrovaskulārām operācijām.

Materiāls un metodes. Pētījumā iesaistīti 58 pacienti (15–65 g. v.), kam Rīgas Austrumu klīniskās universitāte slimnīcas klīnikā "Gaiļezers" veiktas ilgstošas (vidēji 5,7 h) mikrovaskulāras lēveru operācijas. No šiem pacientiem atlasīti 48 pacienti, kuriem bija konstatēta HHV-6 un / vai HHV-7 persistenta infekcija. Pacienti tika iedalīti divās grupās: 1. grupa – pacienti, kam tika veiktas eritrocītu masas transfūzijas (n = 22), un 2. grupa – pacienti, kam netika veiktas eritrocītu masas transfūzijas (n = 26). Perifēro asiņu paraugi, lai noteiktu imūnmodulatoro vīrusu (HHV-6 un HHV-7) esamību, tika paņemti pirms operācijas un 10. dienā pēc operācijas. HHV-6 un HHV-7 genomiskās DNS noteikšanai tika lietota polimerāzes ķēdes reakcija ar iekšējo praimēšanu (nPCR). Statistiskā apstrāde tika veikta ar *IBM SPSS 20* programmu, lietojot Fišera tiešo testu.

Rezultāti. Pētījumā piedalījās 37 (62,5%) vīrieši, kuru vidējais vecums bija $39,54 \pm 14,7$ gadi, un 21 (37,5%) sievietes, kuru vidējais vecums bija $46,19 \pm 12,7$ gadi. Divdesmit vienam pacientam jeb 37,5% gadījumu bija konstatēta persistenta HHV-6 infekcija un 48 pacientiem jeb 85,7% gadījumu – persistenta HHV-7 infekcija. Pacientiem, kam veikta perioperatīva eritrocītu masas transfūzija, statistiski ticami biežāk noteikta HHV-6, HHV-7 vīrusu infekcijas reaktivācija ($p = 0,038$).

Secinājumi. Pacientiem pēc ilgstošām mikrovaskulārām operācijām, kuriem veikta eritrocītu masas transfūzija perioperatīvajā periodā, HHV-6 un HHV-7 infekcijas reaktivācija notiek statistiski ticami biežāk.

Atslēgvārdi: transfūzija, β -herpesvīrusi, imūnmodulācija.

Ievads

Pacienti, kam nepieciešamas ilgstošas mikroķirurģiskas rekonstruktīvas operācijas, pārsvarā ir jauni, darbspējīgi vīrieši, kam šādas operācijas ir iespēja atgūt ķermeņa daļu funkcijas, kā arī izārstēties no hroniskām infekcijām, piemēram, no hroniskas mīksto audu infekcijas un osteomielīta, kas pasliktina

šo cilvēku darbaspējas un vispārējo veselības stāvokli, sliktākajos gadījumos izraisot ekstremitātes vai tās daļas zudumu, blakusslimību dekompensāciju vai sepses attīstību [19]. Ārstējot šīs hroniskās infekcijas, tiek mazināts arī onkoloģisko slimību attīstības risks [5; 20].

Brīvo lēveru ķirurģija ir daļa no plastiskās ķirurģijas, kas pārsvarā tiek izmantota, lai slēgtu mīksto un cietu audu defektus, ko nav iespējams slēgt primārā ceļā, neradot lielu audu iestiepumu, pārstādot audus no tuvas vai attālas donora vietas [19]. Mikroķirurģisko, rekonstruktīvo operāciju mērķis ir saglabāt ekstremitātes un izvairīties no to pilnas vai daļējas amputācijas, atjaunot funkcijas un kosmētisko izskatu, palielinot šo cilvēku potenciālās darbaspējas, neradot tik lielu psiholoģisku traumu, ko rada ķermeņa daļas zaudējums. Šīs operācijas dod iespēju sievietēm atgūt krūtis, atjaunojot to pašcieņu un pašsajūtu [19].

Lēverus var iedalīt dažādos veidos. Lielie iedalījumi ir balstīti uz audu sastāvu, kas tiek ņemti lēvera sastāvā, populārākie no tiem ir muskulārie (tiek ņemts muskulis), fasciokutānie (tiek ņemta āda, zemāda un fascija), osteokutānie (kauls ar ādas salīņu) un citi [19].

Lēverus iedala arī atkarībā no tā, vai pārstādāmajiem audiem tiek pārtraukta asinsrite vai ne. Rotēti lēveri ir tie, kas tiek izdalīti uz asinsvadu kājiņas un pārvietoti uz defekta vietu. Šo audu asinsrite nevienā brīdī netiek pārtraukta, kas mazina barojoša asinsvada trombēšanas risku. Brīvie lēveri ir tāds audu transplantāts, kas tiek izdalīts uz barojošo asinsvadu kājiņas; pēc tam šie asinsvadi tiek pārgriezti un audu transplantāts tiek pārvietots defekta vietā, kam seko mikroanastomožu veidošana ar recipienta vietā esošajiem asinsvadiem [19].

Cilvēka herpes vīruss 6 un herpes vīruss 7 (HHV-6 un HHV-7) ir latenti limfotropi beta-herpes-vīrusi. Šo vīrusu persistentas infekcijas reaktivācijas gadījumā pacienta imūnsistēma ir kompromitētā stāvoklī, tādēļ šo vīrusu infekcijas reaktivācijas gadījumā ķirurģiskais iznākums potenciāli varētu būt sliktāks un pēcoperācijas periods – pagarināts [1; 3; 12-13; 23].

Darba mērķis bija izvērtēt, kā perioperatīva eritrocītu masas transfūzija ietekmē HHV-6 un HHV-7 persistentas infekcijas reaktivāciju pacientiem pēc ilgstošām mikrovaskulārām operācijām. Allogēnām asins transfūzijām ir pierādīta imūnsupresīva darbība [8-10; 17; 21], šo sindromu ir pieņemts dēvēt par *TRIM* (*transfusion-related immunomodulation* – ar transfūziju saistītā imūnmodulācija) [21]. Par *TRIM* efektiem un izraisošajiem faktoriem joprojām norit diskusija, tomēr visticamāk, ka par tiem ir atbildīgi pārlietie limfocīti [9; 10; 21]. Pēc allogēnās asins pārlišanas tiek pasliktināta dabīgo galējājšūnu darbība, samazināta makrofāgu fagocitārā funkcija, limfocītu produkcijas un efektīvas antigēna prezentēšanas supresija [9; 10; 21]. Šāda imūnmodulācija var pasliktināt pretvīrusu imunitāti un līdz ar to veicināt latento vīrusinfekciju reaktivāciju. Bet ir novērots, ka nieru transplantācijas pacientiem, kam pirms transplantācijas veiktas asins pārlišanas, ir labāka donora nieres pieņemšana un mazāk tremes reakcija [7]. Trūkst lielu kontrolētu, randomizētu pētījumu par šīs imūnsupresijas klīnisko izpaušmi [8-10; 17; 21].

Darba mērķis

Izvērtēt perioperatīvi veikto eritrocītu masas transfūziju ietekmi uz HHV-6 un HHV-7 persistentas infekcijas reaktivāciju pacientiem pēc ilgstošām mikrovaskulārām operācijām.

Materiāls un metodes

Pētījumā piedalījās 58 pacienti, kuri laika posmā no 2006. līdz 2012. gadam tika stacionēti Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā, klīnikā “Gaiļezers” ar dažāda veida traumām un kuriem veiktas ilgstošas ($328,6 \pm 101,7$ min) rekonstruktīvas mikrovaskulāras operācijas, kā arī pacienti ar onkoloģiskām slimībām ķirurģiskās ārstēšanas seku likvidācijai un defektu rekonstrukcijai. No pētījuma izslēgti 2 pacienti, kuru slimības vēsture nebija pieejama.

No pētījumā iesaistītajiem pacientiem tika atlasīti 48 pacienti, kuriem bija konstatēta persistenta HHV-6 un/vai HHV-7 infekcija. Pacienti tika iedalīti divās grupās: 1. grupa – pacienti, kuriem tika veiktas eritrocītu masas transfūzijas ($n = 22$), un 2. grupa – pacienti, kuriem netika veiktas eritrocītu masas transfūzijas ($n = 26$).

Datu statistiskā apstrāde tika veikta, izmantojot *IBM SPSS 20* programmu, dati tika analizēti, izmantojot Fišera tiešo testu, par statistiski ticamiem tika uzskatīti rezultāti ar p vērtību $< 0,05$.

Lai noteiktu imūnmodulatoro vīrusu (HHV-6 un HHV-7) infekcijas esamību un imūno šūnu skaitu, pirms operācijas un 10 dienas pēc operācijas tika paņemti perifēro asiņu paraugi. HHV-6 un HHV-7 genomiskās DNS noteikšanai tika lietota polimerāzes ķēdes reakcija ar iekšējo praimēšanu (*nested-PCR* – nPCR) ar atbilstošiem praimeriem [2; 18]. Vīrusu genoma secību klātbūtne DNS paraugos, kas izdalīti no pilnām asinīm, tika vērtēta kā persistenta infekcijas marķieris [2; 18]. Vīrusspecifiskās DNS klātbūtne DNS paraugos, kas izdalīti no šūnām brīva seruma / plazmas, tika vērtēta kā aktīvas infekcijas marķieris. Vīrusu genoma secību klātbūtne tikai DNS paraugos, kas izdalīti no perifēro asiņu leukocītiem, tika vērtēta kā latentas infekcijas marķieris.

Rezultāti

Pētījumā piedalījās 35 (62,5%) vīrieši, kuru vidējais vecums bija $39,54 \pm 14,7$ gadi, un 21 (37,5%) sieviete, kuras vidējais vecums bija $46,19 \pm 12,7$ gadi. Divdesmit vienam pacientam jeb 37,5% gadījumu bija konstatēta persistenta HHV-6 infekcija un 48 pacientiem jeb 85,7% gadījumu – persistenta HHV-7 infekcija.

Mikroķirurģiskās ārstēšanas iemesli bija:

- 14 gadījumos (25%) – trauma;
- 31 gadījumā (55,4%) – trauma ar infekciju;
- 11 gadījumos (19,6%) – onkoloģija.

Rezultātu sadalījums pa dzimumiem redzams 1. tabulā.

Operāciju dažādība bija plaša, bet dominējošie bija brīvie lēveri, kas veidoja 94,6% no visiem pārstādītajiem lēveriem, no tiem visvairāk tika izmantoti fasciokutānie lēveri. Pie citiem brīvajiem lēveriem ieskaitīti trīs pirkstu transplantāti, viens filejas lēveris un viens locītavas transplantāts. Rezultāti apskatāmi 2. tabulā.

Vīrusu reaktivācija statistiski ticami biežāk tika novērota pacientiem, kam perioperatīvajā periodā tika veikta eritrocītu masas transfūzija, salīdzinot ar tiem, kam tā netika veikta. No visiem septiņiem HHV-6, HHV-7 infekcijas reaktivācijas gadījumiem 6 gadījumos (85,7%) vīrusu reaktivācija notika tieši pacientu grupā, kam bija veikta eritrocītu masas transfūzija.

1. tabula. Mikroķirurģiskās ārstēšanas iemesli atkarībā no pacientu dzimuma

Causes of microsurgical treatment depending on gender

Mikroķirurģiskās ārstēšanas iemesls	Vīrieši, n (%)	Sievietes, n (%)
Trauma	10 (28,6)	4 (19)
Trauma ar infekciju	23 (65,7)	8 (38,1)
Onkoloģija	2 (5,7)	9 (42,9)

2. tabula. Mikroķirurģiskā tehnikā veikto operāciju iedalījums atkarībā no pārstādīto lēveru skaita

Procedures in microvascular technic performed

Lēvera veids	Skaitis, n	Skaitis, %
Pedikulārie lēveri	3	5,4
Brīvie lēveri	TRAM*	5,4
	muskulāri	23,2
	fasciokutāni	33,9
	osteokutāni	28,6
	citi	8,9

* TRAM (transverse rectus abdominis muscle) – apgriezts vēdera taisnā muskuļa lēveris.

3. tabula. HHV-6 un HHV-7 infekcijas reaktivācija atkarībā no perioperatīvas eritrocītu masas transfūzijas

Reactivation of HHV-6; HHV-7 infection depending on perioperative red cell transfusions

		Eritrocītu masas transfūzija		Ticamība (p)
		Ir (n = 22)	Nav (n = 26)	
HHV-6 un HHV-7 infekcijas reaktivācija	Ir	6 (27,3%)	1 (3,8%)	0,038
	Nav	16 (72,7%)	25 (96,2%)	

Diskusija

Mūsu pētījumā iekļautajiem pacientiem konstatētais persistējošais latentu vīrusu infekcijas biežums ir 39,7% HHV-6 gadījumā un 84,5% HHV-7 gadījumā, kas ir par apmēram 10% augstāks abiem vīrusiem (attiecīgi 28,6% un 75,3%) nekā veselu Latvijas asins donoru populācijā [1; 12]. Izolēta HHV-6 infekcija mūsu pacientiem nav novērota, bet populācijā tā ir 8% gadījumu, izolēta HHV-7 infekcija ir atrasta 48,2% gadījumu, kas ir tuvu populācijā esošajiem 43,3%, tomēr par 5% augstāka [1; 10]. Aktīva HHV-6 infekcija ir detektēta 7,1% gadījumu, iepriekšējos pētījumos datu par aktīvas HHV-6 infekcijas biežumu Latvijas populācijā nav, taču aktīva HHV-7 infekcija ir atrasta 12,5% gadījumu, kas ir ļoti tuvu populācijā sastopamajiem 10,6% [1; 12]. Mūsu pacientiem procentuāli biežāka inficētība ar beta-herpesvīrusiem varētu būt saistāma ar to, ka daļa pacientu ir ilgstoši slimojuši un jau iepriekš saņēmuši eritrocītu masas transfūzijas, kas varētu būt papildu infekcijas avots.

HHV-6, HHV-7 infekcijas reaktivācija statistiski ticami biežāk konstatēta pacientu grupā, kuriem veikta perioperatīva eritrocītu masas pārliešana. No tā var secināt, ka HHV-6 un HHV-7 reaktivācija, visticamāk, ir saistāma ar eritrocītu masas transfūziju kā īslaicīgas imūnsupresijas radītāju [8–10; 16; 20], kas izraisījusi vīrusu infekcijas reaktivāciju. Cēlonis vīrusu infekcijas reaktivācijai var būt arī perioperatīva anēmija. Ir atrodami dati par perioperatīvu anēmiju kā neatkarīgu infekcijas un mirstības riska faktoru perioperatīvajā periodā [11]. Zems perioperatīvais hematokrits un līdz ar to biežāka eritrocītu masas pārliešana ir saistīta ar biežāku pneimonijas attīstību un ilgāku atveseļošanās periodu [11]. Ir iespēja, ka, veicot eritrocītu masas transfūziju, ir pārnesta arī aktīva vīrusa infekcija, bet, ņemot vērā aktīvās infekcijas retumu populācijā [1; 12], tas ir apšaubāmi. Iespējams, ka, pārlejot eritrocītu masas, ar latentu vīrusu infekciju tiek panākta superinfekcija, kas varētu veicināt vīrusu infekcijas reaktivāciju [4; 6]. Kā alternatīvs vīrusu infekcijas reaktivācijas cēlonis ir apsverama vispārējā anestēzija, jo ir pierādīta tās ietekme uz šo vīrusu reaktivāciju [22; 23].

Secinājumi

Pacientiem pēc ilgstošām mikrovaskulārām operācijām, kuriem veikta eritrocītu masas transfūzija perioperatīvajā periodā, HHV-6 un HHV-7 infekcijas reaktivācija notiek statistiski ticami biežāk.



Impact of Perioperative Red Cell Transfusions on Reactivation of HHV-6 and HHV-7 Infection after Long Lasting Microvascular Surgery

Abstract

Aim. The aim of the study is to assess the impact of perioperative red cell transfusion on reactivation of HHV-6 and HHV-7 infection after long lasting microvascular surgery.

Material and methods. The study comprised 58 patients (15–65 y.o.) who were admitted to Rīga Eastern Clinical University Hospital “Gaiļezers”, and underwent long lasting (mean 5.7 hours) reconstructive, microvascular surgery. Patients were divided into two groups: Group I – patients who

received perioperative red cell transfusion (n = 22) and Group II, who did not receive perioperative red cell transfusion (n = 28). Peripheral blood samples to assess presence of infection by immunomodulating viruses (HHV-6 and HHV-7) were drawn before the surgery and on the 10th day after the surgery. Nested-PCR was used for the detection of genomic DNA of HHV-6 and HHV-7. Statistical analysis was done by IBM SPSS 20 using Fisher's exact test.

Results. In our study, 35 (62.5%) men with mean age $SD\ 39.54 \pm 14.7$ years and 21 (37.5%) women with mean age $SD\ 46.19 \pm 12.7$ years were enrolled. 21 (37.5%) of our patients had persistent HHV-6 infection and 48 (85.7%) – persistent HHV-7 infection. Reactivation of viral infection being statistically significant often was found in patients who received perioperative red cell transfusion ($p = 0.038$).

Conclusions. Reactivation of HHV-6 and HHV-7 infection after long lasting microvascular surgery was found significantly more frequently in patients who received perioperative red cell transfusion.

Keywords: transfusion, β -herpesviruses, immunomodulation.

Literatūra

1. Murovska M., Čapenko S., Kozireva S. u. c. Vīrusi, kas izplatās ar asinīm // Latvijas Ārsts, 1999; 6-9, 40-345.
2. Berneman Z. N., Ablashi D. V., Li G., et al. Human herpesvirus 7 is a T-lymphotropic virus and is related to, but significantly different from human herpesvirus 6 and human cytomegalovirus // Proc Natl Acad Sci USA, 1992; 89: 10552-10556.
3. Buggy D. L., Smith G. Editorial. Epidural anaesthesia and analgesia: better outcome after major surgery? Growing evidence suggest so // BMJ, 1999; 319: 530-531.
4. Chapenko S., Folkmane I., Tomsone V., et al. Co-infection of two beta-herpesviruses (CMV and HHV-7) as an increased risk factor for "CMV disease" in patients undergoing renal transplantation // Clin Transplant, 2000; 14 (5): 486-492.
5. Chaturvedi A. K., Moore S. C., Hildesheim A., Circulating inflammation markers and cancer risk – implications for epidemiologic studies // Am J Epidemiol, 2013; 177 (1): 14-19.
6. Clark D. A., Griffiths P. D. Human herpesvirus 6: relevance of infection in the immunocompromised host // Br J Haematol, 2003; 120 (3): 384-395.
7. Freedman J., Semple J. W. Clinical studies of blood transfusion and survival of renal allografts // Immunomodulatory effects of blood transfusion / Vamvakas E. C., Blajchman M.A., eds. – 1999. Pp. 129-143.
8. Goodnough L. T., Brecher M. E., Kanter M. H., AuBuchon J. P. Transfusion medicine – blood conservation // N Engl J Med, 1999; 340: 525-533.
9. Heiss M. M. Immunosuppression and transfusion // Transfusion alternatives in transfusion medicine, 2000; 3: 13-15.
10. Hellings S., Blajchman M. A., Morris A. Transfusion-related immunosuppression // Anaesthesia & Intensive Care Medicine, May 2009; 10 (5): 231-234.
11. Dunne R. J., Malone D., Tracy J. K., et al. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery // Journal of Surgical Research, 2002; 102 (2): 237-244.
12. Kozireva S., Nemceva G., Danilane I., et al. Prevalence of blood-borne viral infections (cytomegalovirus, human herpesvirus-6, human herpesvirus-7, human herpesvirus-8, human T-cell lymphotropic virus-I/II, human retrovirus-5) among blood donors in Latvia // Ann Hematol, 2001, 80 (11): 669-673.
13. Liu S., Carpenter R. L., Neal J. M. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome // Anesthesiology, 1995; 82: 1474-1506.
14. Mamaja B., Chapenko S., Donina S., et al. Effect of anesthesia upon major reconstructive surgery on beta-herpesviruses activation // European J Anaesthesiol, 2008; 25 (Suppl. 44): 123.
15. Mamaja B., Chapenko S., Donina S., et al. Effect of general and regional anaesthesia on beta-herpes viruses activation // Thesis of RSU Scientific conference, 2007; 136.
16. Mamaja B., Chapenko S., Donina S., et al. Effect of general and regional anesthesia upon major reconstructive surgery on beta-herpesviruses activation // RSU Scientific Papers, 2008; 42-45.
17. Novak R. Blood transfusions found to harm some patients // New Scientist, 2008: 2653.
18. Secchiero P., Carrigan D., Asano Y., et al. Detection of human herpesvirus 6 in plasma of children with primary infection and immunosuppressed patients by polymerase chain reaction // J Infect Dis, 1995; 171: 273-280.

19. Thorne C. H., Beasley R. W., Aston S. J., et al. Grabb and Smith's Plastic Surgery. – 6th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2007; chapter 1–8; 62–67.
20. Thun M. J., Henley S. J., Gansler T. Inflammation and cancer: an epidemiological perspective // Novartis Found Symp, 2004; 256: 6–21. discussion 22–28, 49–52, 266–269.
21. Vamvakas E. C., Blajchman M. A. Transfusion-related Immunomodulation (TRIM): an update // Blood Reviews, 2007; 21: 327–348.
22. Vilks A., Rasa S., Dzalbs R., et al. Reactivation of immunomodulating beta-herpesvirus infection in patients undergoing microvascular free flap surgeries and its association with surgical outcome // Thesis of RSU Scientific conference, 2013; 199.
23. Vilks A., Rasa S., Krustins J., et al. The detection of beta-herpesvirus infection in patients undergoing reconstructive flap surgeries and its association with the nearest postoperative period course // Acta Chirurgica Latviensis, 2011; 11: 104–110.

Interleikīna-10 līmenis asins plazmā beta-herpesvīrusu koinfekcijas gadījumā pacientiem ar mialģisko encefalomiēlītu / hroniskā noguruma sindromu

*Santa Rasa, Svetlana Čapenko,
Angelika Krūmiņa¹, Zaiga Nora-Krūkle,
Agnija Roce, Modra Murovska*

*Rīgas Stradiņa universitāte, Augusta Kirhenšteina
Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūts, Latvija*

*¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas un
dermatoloģijas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Mialģiskais encefalomiēlīts / hroniskā noguruma sindroms (ME / HNS) ir kompleksa slimība, kuras pamatā ir imūnsistēmas traucējumi. Beta-herpesvīrusi – cilvēka herpesvīrusi 6 un 7 (HHV-6 un HHV-7) – pēc primāras infekcijas saglabājas latentā / persistentā stāvoklī un reaktivējoties var izsaukt izmaiņas dažādās organisma sistēmās un radīt imūnsistēmas disfunkciju. Jaunākie pētījumi norāda uz pretiekaisuma citokīnu dominēšanu ME / HNS pacientiem un paaugstinātu interleikīna (IL-10) līmeni asins plazmā, kas liecina par persistējošas hroniskas infekcijas klātbūtni. IL-10 ir viens no svarīgākajiem cilvēka imūnsistēmas pretiekaisuma citokīniem, kas inhibē T-helperu (Th1) citokīnu ekspresiju.

Pētījuma mērķis bija noteikt IL-10 līmeņa izmaiņas atkarībā no beta-herpesvīrusu koinfekcijas aktivitātes stadijas.

Pētījumā iekļauti 73 ME / HNS pacienti, kuru DNS paraugos, lietojot polimerāzes ķēdes reakciju ar iekšējo praimēšanu (nPKR), noteikta vīrusu genomu secību klātbūtne. IL-10 ekspresijas līmenis asins plazmā noteikts, lietojot imūnfermentatīvo testu BIOSOURCE IL-10 EASIA (*Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay*).

Šajā pētījumā asins plazmas paraugos paaugstinātu IL-10 līmeni konstatēja 50 no 73 (68,5%) pārbauktajiem ME / HNS pacientiem – vidēji 70,0 pg/ml. Pacientiem ar persistentu HHV-6 un HHV-7 koinfekciju latentā stadijā IL-10 līmenis bija vidēji 41,33 pg/ml. Persistentas HHV-6 un HHV-7 koinfekcijas gadījumā, ja aktivējies vienīgi HHV-6, IL-10 līmenis bija 65,0 pg/ml, bet tikai HHV-7 aktivēšanās gadījumā – 79,44 pg/ml.

ME / HNS pacientiem, kuriem konstatēta HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru klātbūtne, novēro paaugstinātu IL-10 līmeni asins plazmā. Persistentas beta-herpesvīrusu koinfekcijas aktīvā stadijā IL-10 līmenis ir augstāks nekā latentas koinfekcijas gadījumā, kas norāda uz HHV-6 un HHV-7 iesaisti patoloģiskajā procesā ar tiem piemītošām imūnmodulējošām īpašībām.

Atslēgvārdi: IL-10, HHV-6, HHV-7, mialģiskais encefalomiēlīts, hroniskā noguruma sindroms.

Ievads

Mialģiskais encefalomiēlīts / hroniskā noguruma sindroms (ME / HNS) ir kompleksa slimība ar dziļiem centrālās nervu sistēmas (CNS) un imūnsistēmas regulācijas traucējumiem, šūnu enerģijas metabolismā un jonu transporta disfunkciju, kā arī kardiovaskulārām problēmām [Carruthers, et al., 2011]. ME / HNS raksturīgi tādi simptomi kā īslaicīga atmiņas pasliktināšanās vai izteiktas koncentrēšanās grūtības; kakla sāpes; jutīgi kakla vai padušu limfmezgli; muskuļu sāpes; locītavu sāpes bez pietūkuma vai apsārtuma; jauna tipa galvassāpes; neatspirdzinošs miegs; pēc piepūles radies savārgums, kas ilgst vairāk nekā 24 stundas [Fukuda, et al., 1994]. Dati par ME / HNS izplatību variē atkarībā no iēslēģšanas kritērijiem, kādi izmantoti slimības diagnosticēšanai. Lietojot Fukuda kritērijus un Reeves empīriskos kritērijus, ME / HNS konstatē no 0,24% [Fukuda, et al., 1994] līdz 2,54% [Reeves, et al., 2005].

Beta-herpesvīrusi HHV-6 un HHV-7 pieder pie *Roseolovirus* ģints, *Herpesviridae* dzimtas, *Beta-herpesvirinae* apakšdzimtas [Roizman, et al., 1981]. Tie ir limfotropi, neirotropi un imūnmodulējoši vīrusi. Pēc primārās infekcijas šie vīrusi var saglabāties persistentā stāvoklī T limfocītos, monocītos, kaulu smadzeņu priekšteču šūnās vai siekalu dziedzeru šūnās. Reaktivējoties tie var izsaukt imūnsistēmas, nervus sistēmas un citu organisma sistēmu izmaiņas [Campadelli-Fiume, et al., 1999; Clark, 2000]. Vīrusu reaktivācija var notikt imūnkompromitētiem cilvēkiem, piemēram, ilgstoša stresa apstākļos, imūnsupresantu lietošanas laikā, ilgstošu anestēziju, transplantāciju, AIDS un citu ļaundabīgu un neļaundabīgu slimību gadījumā, tajā skaitā ME / HNS [Ablashi, et al., 1991; Yalcin, et al., 1994].

Iepriekš veiktajos pētījumos konstatēta HHV-6 reaktivācija ME / HNS pacientiem, taču biežāk novērota HHV-7 reaktivēšanās. Pacientiem ar aktīvu vienlaicīgu HHV-6 un HHV-7 koinfekciju novēro imunoloģisko parametru izmaiņas. Tiem konstatēts samazināts CD3⁺ un CD4⁺ T šūnu līmenis, CD95⁺ šūnu skaita pieaugums un CD4⁺ / CD8⁺ attiecības samazināšanās [Chapenko, et al., 2006]. Tāpat novērota CD4⁺ T šūnu atbilde uz HHV-6 [Nastke, et al., 2012].

Stimulētas limfocīdās šūnas ekspresē vai inducē heterogēnas grupas šķīstošu mediatoru ekspresiju citās šūnās. Tie ir citokīni, hormoni un neirotransmiteri ar efektoru vai regulatoru funkciju, kas var būt ME / HNS patoloģisko izpausmju cēlonis [Patarca, et al., 1995]. Stimulētas T šūnas atkarībā no tā, vai to producētie citokīni palīdz makrofāgu un dabīgo galētājšūnu (NK) vai B šūnu funkcijai, ir sagrupētas divos tipos: T-helper (Th1) un Th2 [Patarca, 2001]. Th1 tipa citokīni ir IL-2, IL-12, IL-15, IFN-γ, TNF-α un IL-23. Th2 tipa citokīni ir IL-4, IL-5, IL-6 un IL-10 [Fletcher, et al., 2009; Zhu, Paul, 2008]. Šķīstošajiem proteīniem ir iekaisuma vai pretiekaisuma funkcija [Brenu, et al., 2011]. Iekaisuma jeb proinflammatorie citokīni ir IL-1α, IL-1β, IL-6, TNF-α, LT-α (limfotoksīns-α), bet pretiekaisuma jeb antiinflammatorie citokīni – IL-10 un IL-13 [Fletcher, et al., 2009]. Th2 limfocītu ekspresētais IL-10 ir Th1 sintezēto citokīnu inhibitors, kā arī monocītu / makrofāgu iekaisuma citokīnu sintēzes deaktivators [Brandtzaeg, et al., 1960].

Pētījumos ME / HNS pacientiem ir identificēti imūnsistēmas funkciju traucējumi. To imunitāte ir plaši pētīta, taču dažādos ziņojumos rezultāti par limfocītu skaitu un citokīnu ekspresijas izmaiņām ir pretrunīgi [Brenu, et al., 2011]. ME / HNS pacientu imunoloģisko izmaiņu novērojumos, salīdzinot smagi nogurušus indivīdus un nenogurušus cilvēkus, nav novērotas atšķirības mitogēnu ierosināto citokīnu produkcijā, T šūnu proliferācijā *in vitro* vai leukocītu apakšgrupu skaitā. Taču citokīnu produkciju un šūnu skaitu ietekmē sezonālās izmaiņas. ME / HNS pacientiem, salīdzinot ar kontroles grupām – smagi nogurušiem un nenogurušiem indivīdiem –, imunoloģiskais profils atšķiras. Tiem ir paaugstināts pretiekaisuma citokīna IL-10 līmenis un samazināta IFN-γ / IL-10 attiecība, kā arī samazināts iekaisuma citokīnu līmenis (IL-6, TNF-α) visa gada garumā. Tas parāda, ka, lai gan simptomi ir līdzīgi, ME / HNS pacientiem ir citokīnu ekspresijas līmeņa izmaiņas ar noslieci uz pretiekaisuma citokīnu paaugstinātu ekspresiju [ter Wolbeek, et al., 2007].

ME / HNS pacientiem ir imunoloģiski traucējumi un bojāta imūnā homeostāze. Pētījumā, kas publicēts 2011. gadā, par biomarkšieriem iesaka izmantot IL-10, TNF-α, IFN-γ, NK aktivitāti un CD8⁺ T šūnu aktivitāti. Salīdzinot ar kontroles grupu, ME / HNS grupai pretiekaisuma citokīna IL-10, iekaisuma citokīnu IFN-γ un TNF-α ekspresijas līmeņi ir ievērojami paaugstināti. Arī IL-2 un IL-6 ekspresijas līmenis ir augstāks ME / HNS pacientiem, taču atšķirība nav statistiski būtiska. IL-10 līmeņa pieaugums norāda

uz persistentu hroniskas infekcijas stāvokli [Brenu, et al., 2011]. Turklāt paaugstināts IL-10, IFN- γ un TNF- α līmenis liecina par vīrusu, baktēriju vai sēnīšu infekciju [Couper, et al., 2008]. Šo citokīnu līmeņa pieaugums var norādīt arī uz vīrusa slodzes pieaugumu un gripai līdzīgu simptomu klātbūtni [Brenu, et al., 2011]. Konstatēts, ka interferons- γ (IFN- γ) un IL-10 ir piemēroti HHV-6 šūnu atbildes marķieri [Nastke, et al., 2012]. Atrasta HHV-6 un HHV-7 reaktivācijas saistība ar IL-12 un audzēja nekrozes faktora (TNF- α) koncentrāciju asins serumā, jo šo citokīnu līmenis ir augstāks aktīvas HHV-6 un HHV-7 nekā latentas infekcijas gadījumā [Nora-Krukke, et al., 2011].

Cenšoties plašāk apskatīt komplekso kopu, citokīnu tīkla analīze liecina par Th2 pretiekaisuma citokīnu dominēšanu un Th1 samazināšanos ME / HNS pacientu vidū [Broderick, et al., 2010]. Pie tam, salīdzinot ME / HNS pacientus ar kontroles grupu, lipopolisaharīdu ierosināta citokīnu sekrēcija pilnu asiņu kultūrā uzrāda būtisku IL-10 līmeņa pieaugumu un IL-12 samazināšanos. Kontroles grupā IL-10 un IL-12 sekrēcija apgriezti korelē ar seruma kortizola līmeni, taču ME / HNS pacientiem IL-10 gadījumā šādas korelācijas nav, norādot uz traucētu IL-10 glikokortikoīdu regulāciju [Visser, et al., 2001].

Zināms, ka citokīnu līmenis mainās dienas laikā, un pētīt, vai šī problēma ir arī naktī, ME / HNS pacientiem bez fibromialģijas atrasts būtiski augstāks IL-10 līmenis nekā ar fibromialģiju vai kontroles grupas cilvēkiem, taču IL-6 līmenis ir zemāks ME / HNS pacientiem nekā kontroles grupai. IL-4 un TNF- α līmeņi ir līdzīgi pacientu un kontroles grupām, taču šajā pētījumā grupas ir mazas [Nakamura, et al., 2010].

ME / HNS pacientiem pēc piepūles bieži novēro simptomu uzliesmojumu. Pirms piepūles pacientiem un kontroles grupas indivīdiem ir līdzīgs citokīnu līmenis. Novērots, ka pacientiem ar spēcīgu simptomu uzliesmojumu astoņas stundas pēc piepūles IL-6, IL-10, IL-1 β , IL-12, IL-8 un IL-13 līmenis pieaug, taču pacientiem ar zemu simptomu uzliesmojumu IL-10, IL-13 un CD40L līmenis krītas. Kontroles grupas indivīdiem pēc piepūles samazinās IL-10 un TNF- α līmenis. ME / HNS gadījumā citokīnu līmenis var atšķirties atkarībā no simptomu uzliesmojuma, kas izskaidro pretrunīgos pētījumu rezultātus [White, et al., 2010]. Plašā pētījumā, nosakot citokīnu paneli, pārbaudīti 16 dažādi plazmas faktori un novērtēta to potenciālā biomarķieru loma ME / HNS diagnostikā. Salīdzinot ar kontroles grupu, ME / HNS pacientiem konstatēts paaugstināts LT- α , IL-I- α , IL-I- β , IL-4, IL-5, IL-6 un IL-12 līmenis, bet pazemināts – IL-8, IL-13 un IL-15 līmenis. Savukārt TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-10, IL-23 un IL-17 citokīnu līmeņi neatšķiras pacientiem un kontroles grupai. Konstatēts, ka labs biomarķiera potenciāls ir IL-5, LT- α , IL-4 un IL-12 un samērā labs – IL-6, IL-15, IL-8, IL-13, IL-I- α un IL-I- β [Fletcher, et al., 2009]. Publicēts ziņojums par līdzīgu IL-10 līmeni 15 ME / HNS pacientiem (64,1 pg/ml) un 14 kontroles grupas donoriem (44,3 pg/ml). Secināts, ka neuroendokrīnās imūnās komunikācijas traucējumi veidojas no jau esošiem psiholoģiskiem pārdzīvojumiem un tāda paātrinoša faktora kā vīrusinfekcijas [Kavelaars, et al., 2000].

ME / HNS simptomus var izraisīt imūnā disfunkcija, turklāt daļai ME / HNS pacientu ir imūnās atmiņas defekti [Bansal, et al., 2012].

Darba mērķis

Pētījuma mērķis bija noteikt IL-10 ekspresijas līmeņa izmaiņas atkarībā no beta-herpesvīrusu (HHV-6 un HHV-7) koinfekcijas aktivitātes stadijas.

Materiāls un metodes

Pētījums veikts atbilstoši drošības standartiem ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauju, kas izsniegta 2012. gada 27. septembrī. Pirms izpēti visi dalībnieki deva rakstisku piekrišanu.

Pētījumā piedalījās 73 ME / HNS pacienti (48 (65,8%) sievietes un 25 (34,2% vīrieši), kuru vidējais vecums – 37 $\pm$ 11 gadi. Slimība diagnosticēta saskaņā ar CDC pamatkritērijiem. ME / HNS diagnozes uzstādīšanai Latvijā saskaņā ar SSK-10 (Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācija, 10. redakcija) praksē izmanto: R53 Nogurums un nespēks, kā arī B94.8 Citu precizētu infekcijas un parazitāru slimību sekas.

No 0,5 ml perifēro asiņu leukocītiem (PBL) un no 0,2 ml no šūnām brīvas asins plazmas ar fenola hloroforma metodi izolēja DNS. β -globīna gēna polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) izmantoja, lai noteiktu izdalītās DNS parauga kvalitāti. β -globīna gēna sekvenču klātbūtne DNS, kas izdalīta no pilnām asinīm, liecina par tās integritāti un tālāku pielietojamību. Savukārt DNS, kas izolēta no šūnām brīvas asins plazmas, uzskatīja par kvalitatīvu, ja tā nesaturēja β -globīna gēna sekvenču, kas liecina par to, ka nav šūnu DNS piemaisījumu. Lietojot PĶR ar iekšējo praimēšanu (nPĶR), noteica vīrusu genoma secību klātbūtni. IL-10 līmeni asins plazmā noteica saskaņā ar ražotāja instrukciju, izmantojot BIOSOURCE IL-10 EASIA (*Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay*) komerciāli pieejamo darba komplektu no BioSource Europe S. A., Beļģija. Minimālā detektējamā koncentrācija bija 1 pg/ml.

Statistikajai apstrādei izmantoja Stjūdenta t-testu un Fišera eksakto testu.

Rezultāti

Persistentu HHV-6 un HHV-7 koinfekciju (HHV-6 un HHV-7 genomu secību klātbūtni DNS, kas izolēta no PBL un / vai no šūnām brīvas asins plazmas) atrada 34 no 73 (46,6%) pārbaudītajiem ME / HNS pacientiem. Persistenta HHV-6 un HHV-7 koinfekcija latentā stadijā bija 15 / 73 (20,5%), bet aktīvā stadijā – 19 / 73 (26%) ME / HNS pacientiem.

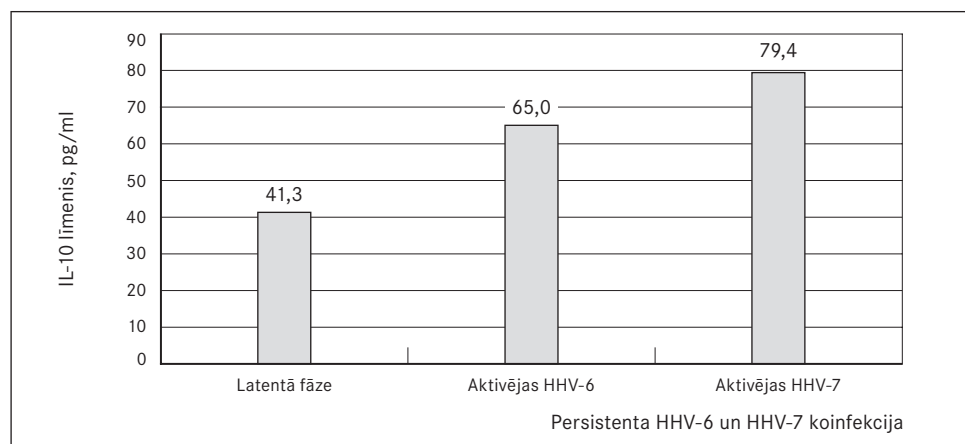
Iepriekš veiktā pētījumā mūsu laboratorijā persistentu HHV-6 un HHV-7 koinfekciju latentā stadijā detektēja 23 no 150 (15,3%) praktiski veseliem indivīdiem, taču HHV-6 un HHV-7 koinfekcija aktīvā stadijā nebija nevienam no praktiski veseliem indivīdiem [Kozireva, *et al.*, 2001].

Saskaņā ar darba protokolu veseliem cilvēkiem IL-10 līmenis ir aptuveni $2,5 \pm 3,2$ pg/ml. Šajā pētījumā paaugstinātu IL-10 līmeni asins plazmas paraugos konstatēja 50 no 73 (68,5%) pārbaudītajiem ME / HNS pacientiem. Vidēji tas bija $70,0 \pm 55,0$ pg/ml, kas ir statistiski būtiski vairāk nekā praktiski veseliem indivīdiem ($p < 0,0001$).

Pacientiem ar persistentu HHV-6 un HHV-7 koinfekciju latentā stadijā IL-10 ekspresijas līmenis bija vidēji $41,33 \pm 42,91$ pg/ml. Persistentas HHV-6 un HHV-7 koinfekcijas gadījumā, ja aktivējies vienīgi HHV-6, IL-10 līmenis bija $65,0 \pm 91,92$ pg/ml, bet tikai HHV-7 aktivēšanās gadījumā – $79,44 \pm 77,07$ pg/ml (sk. 1. att.). Ņemot vērā pacientu nelielo skaitu grupās, novirzes no vidējās vērtības ir ievērojamas. Starp pētītajām grupām nav statistiski ticamas atšķirības ($p > 0,05$), taču aktīvas koinfekcijas gadījumā IL-10 ekspresijas līmenis bija 1,9 reizes augstāks.

1. attēls. Interleikīna-10 līmenis HHV-6 un HHV-7 koinfekcijas gadījumā pacientiem ar mialģisko encefalomyelītu / hroniskā noguruma sindromu

Level of IL-10 in case of HHV-6 and HHV-7 co-infection in patients with myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome



Diskusija

Zināms, ka HHV-6 un HHV-7 ir imūnmodulējoši vīrusi, kas var inficēt un bojāt smadzenes, ganglijas un imūnās šūnas. Iespējams, ka primārais ME / HNS iemesls ir neotropi vīrusi, kas var izraisīt imūnās atbildes un iekļūt smadzenēs vai ganglijās. Tie var inficēt neironu un imūnās šūnas, kā arī bojāt CNS kapilārus un mikroartērijas, izraisot izkliedētu smadzeņu bojājumu, noārdīt nervu šūnu mielīna apvalkus, radot iekaisīgus perēkļus. Sākotnējā infekcija var izraisīt dziļus imūnsistēmas darbības traucējumus, kas var kļūt hroniski, pat tad, ja infekciozā aģenta līmenis krītas [Broderick, et al., 2010]. Bojātas imūnsistēmas dēļ infekcija var persistēt. Aktivēti imūnie kompleksi izraisa hronisku iekaisumu uz imūnsupresijas fona, kas padara ķermeni jutīgāku pret oportūnistiskiem infekciozajiem aģentiem, un tie var izraisīt smagu savārgumu pēc piepūles un gripai līdzīgus simptomus [Snell, et al., 2005; Broderick, et al., 2010; Brenu, et al., 2011].

Par imūnajiem traucējumiem liecina hroniska imūnsistēmas aktivēšanās, ko pavadā citokīnu, hemokīnu ekspresijas līmeņa un T šūnu skaita pieaugums, kā arī imūnās funkcijas izmaiņas: Th1 maiņa uz Th2, samazināts NK šūnu signāls un funkcija, makrofāgu traucējumi, pretvīrusu ribonukleāzes L ceļa regulācijas traucējumi un imūnsistēmas šūnu proporcijas novirzes no normas [Brenu, et al., 2011].

IL-10 ir cilvēka imūnsistēmas svarīgākais pretiekaisuma citokīns, kas inhibē Th1 citokīnus [Opal, DePalo, 2000]. ME / HNS gadījumā tādi infekciozie aģenti kā vīrusi var ierosināt hronisku imūnsistēmas aktivēšanos, ko pavadā citokīnu produkcijas regulācijas traucējumi. Pētījumā apskatīts Th2 šūnu sintezētā IL-10 līmenis, kura pieaugums liecina par persistentu hroniskas infekcijas stāvokli [Brenu, et al., 2011]. Saskaņā ar darba protokolu praktiski veseliem indivīdiem tas ir aptuveni 2,5 pg/ml, bet šajā pētījumā paaugstināts IL-10 līmenis ir 50 no 73 (68,5%) ME / HNS pacientiem – vidēji 70,0 pg/ml, kas ir statistiski būtiski augstāks līmenis nekā praktiski veseliem indivīdiem ($p < 0,0001$).

Saskaņā ar iepriekš veiktu pētījumu persistenta HHV-6 un HHV-7 koinfekcija latentā stadijā detektēta 15,3%, bet aktīva koinfekcija nav nevienam praktiski veselam indivīdam [Kozireva, et al., 2001].

Šajā pētījumā, izmantojot nPQR metodi, beta-herpesvīrusu HHV-6 un HHV-7 genomu secības DNS, kas izolēta no PBL, biežāk atrod pacientiem ar ME / HNS nekā praktiski veseliem indivīdiem ($p < 0,0001$), kas norāda uz šo vīrusu koinfekcijas saistību ar ME / HNS. Par to liecina arī tas, ka persistentu HHV-6 un HHV-7 koinfekciju aktīvā fāzē (vīrusu genomu secību klātbūtne DNS, kas izolēta no šūnām brīvas asins plazmas) konstatē tikai ME / HNS pacientiem, bet neatrod praktiski veseliem indivīdiem. Publicēto pētījumu rezultāti par ME / HNS saistību ar beta-herpesvīrusu infekciju ir pretrunīgi, taču daļa ziņo par šī sindroma saistību ar HHV-6 un HHV-7 [Krueger, Ablashi, 2006; Chapenko, et al., 2012]. Turpretim citos pētījumos ME / HNS pacientiem beta-herpesvīrusu infekciju neatrod būtiski biežāk kā praktiski veseliem indivīdiem [Cameron, et al., 2010].

Pacientiem ar persistentas HHV-6 un HHV-7 koinfekcijas latentu stadiju IL-10 koncentrācijas līmenis asins plazmā ir augstāks nekā praktiski veseliem indivīdiem – 41,33 un 2,5 pg/ml ($p < 0,0001$). Tas vērojams arī pacientiem ar persistentu HHV-6 un HHV-7 koinfekciju, ja aktivējies vienīgi HHV-6 (65 pg/ml) vai HHV-7 (79,44 pg/ml). Ņemot vērā pacientu nelielo skaitu grupās, novirzes no vidējās vērtības ir ievērojamas. Statistiski ticamas atšķirības starp pētītajām ME / HNS pacientu grupām ar persistentas koinfekcijas latentu un aktīvu fāzi nepastāv ($p > 0,05$), taču aktīvas koinfekcijas gadījumā IL-10 ekspresijas līmenis ir 1,9 reizes augstāks.

Reālie skaitļi liecina, ka IL-10 ekspresijas līmeņa palielināšanās ir saistīta ar vīrusinfekciju, jo pacientiem ar latentu un aktīvu vīrusinfekciju ir augstāks IL-10 līmenis nekā praktiski veseliem indivīdiem.

IL-10 līmeņa paaugstināšanās liecina par iekaisumu, ko varētu būt izraisījusi vīrusinfekcija. Līdzīgi kā Brenu 2011. gada publikācijā, arī šis pētījums atbalsta iespējamu Th1 / Th2 atbildes līdzsvara trūkumu ME / HNS pacientiem, ko raksturo IL-10 ekspresijas līmeņa pieaugums. Tas konstatēts arī vīrusinfekcijas gadījumā [Couper, et al., 2008].

IL-10 koncentrācijas pieaugums asins plazmā ME / HNS pacientiem novērots tādos publicēto pētījumu rezultātos kā Kavelaars, et al., 2000; ter Wolbeek, et al., 2007; Nakamura, et al., 2010; Brenu, et al., 2011 un Lattie, et al., 2012. Pierādīts, ka IL-10 ir piemērots HHV-6 šūnu atbildes marķieris [Nastke, et al., 2012],

un tā ekspresijas līmeņa pieaugums varētu būt saistīts ar iekaisuma procesu, ko izraisījusi vīrusinfekcija. Šo pieņēmumu tiecas atbalstīt arī mūsu pētījumā novērotie IL-10 līmeņa pieauguma rezultāti. Taču citos pētījumos IL-10 līmeņa atšķirības starp pacientiem un kontroles grupu netiek atrastas [Patarca, 2001], kā arī novērots pretējs rezultāts – augstāks IL-10 ekspresijas līmenis kontroles grupā nekā ME / HNS pacientu vidū [Fletcher, et al., 2009].

Šajā pētījumā citokīnu ekspresijas rezultātu lielās standartnoviržu vērtības radušās nepietiekama datu apjoma dēļ, jo sadalītajās grupās pēc koinfekcijas veida un aktivitātes stadijas ir mazs pacientu skaits, un IL-10 līmenis variē no 0 līdz 180 pg/ml.

Tāpēc būtu nepieciešams plašāks pētījums ar lielākām paraugkopām, lai varētu pārliecinoši spriest par rezultātu statistisko ticamību. Tāpat nepieciešams izpētīt koncentrāciju asins plazmā citokīnu panelim, kas sastāv no vismaz pieciem citokīniem, lai varētu noteikt to piemērotību ME / HNS diagnostiskai un persistentas beta-herpesvīrusu infekcijas latentas un aktīvas stadijas diferencēšanai.

Secinājumi

Mialģiska encefalomyelīta / hroniskā noguruma sindroma pacientiem, kuriem konstatēta HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru klātbūtne, novēro paaugstinātu IL-10 ekspresijas līmeni asins plazmā.

Persistentas beta-herpesvīrusu koinfekcijas aktīvā stadijā IL-10 ekspresijas līmenis ir augstāks nekā latentas koinfekcijas gadījumā, kas norāda uz HHV-6 un HHV-7 iesaisti patoloģiskajā procesā, ar tiem piemītošām imūnmodulējošām īpašībām.

Pateicības

Darbs veikts projektu ietvaros: SZA finansētā projekta Nr. 09.1394 "Hroniskā noguruma sindroma, pēcinfekcijas un neprecizētu encefalopātiju etiopatogēnēzes izpēte un diagnostisko kritēriju izstrāde" un "Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē" (Vienošanās Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009).



Level of Interleukin-10 in Plasma of Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome in Case of Beta-Herpesvirus Infection

Abstract

Introduction. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) is a complex disease, which is based on immunological disorders. After primary infection beta-herpesviruses – human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 remain in latent/persistent phase. Reactivation of these viruses may cause changes in various body systems and induce immune dysfunction. Recent studies show dominance of anti-inflammatory cytokines in patients with ME/CFS and elevated level of interleukin (IL)-10 in blood plasma that is the evidence on presence of persistent chronic infection. IL-10 is one of the most important anti-inflammatory cytokines of human immune system that inhibits T-helper (Th)1 cytokine expression.

Aim. The aim of this study is to estimate the level of IL-10 according to activity stage of beta-herpesvirus co-infection.

Material and methods. Seventy three patients with ME/CFS were included in this study. Presence of virus genomic sequences was detected by nested polymerase chain reaction (nPCR). Level of IL-10 was estimated by enzyme immunoassay BIOSOURCE IL-10 EASIA (Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay).

Results. Elevated level of IL-10 (average 70.0 pg/ml) was found in 50 out of 73 (68.5%) patients with ME/CFS. For patients with persistent HHV-6 and HHV-7 co-infection in latent phase, IL-10 average level was 41.33 pg/ml. IL-10 level in case of persistent HHV-6 and HHV-7 co-infection with activation of single HHV-6 was 65.0 pg/ml, whereas in co-infection with the activation of single HHV-7 – 79.44 pg/ml.

Conclusions. Elevated level of IL-10 in blood plasma is observed in ME/CFS patients with HHV-6 and HHV-7 co-infection. The level of IL-10 is much higher in case of persistent HHV-6 and HHV-7 co-infection in active phase than in latent phase of co-infection showing the involvement of HHV-6 and HHV-7 in pathological process using their immunomodulating properties.

Keywords: IL-10, HHV-6, HHV-7, myalgic encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome.

Literatūra

1. Ablashi D. V., Salahuddin S. Z., Josephs S. F., et al. Human herpesvirus-6 (HHV-6) // *In Vivo*, 1991; 5 (3): 193–199.
2. Bansal A. S., Bradley A. S., Bishop K. N., et al. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection // *Brain, Behavior and Immunity*, 2012; 26 (1): 24–31.
3. Brandtzaeg P., Osnes L., Ovstebo R., et al. Net inflammatory capacity of human septic shock plasma evaluated by a monocyte-based target cell assay: identification of interleukin-10 as a major functional deactivator of human monocytes // *The Journal of Experimental Medicine*, 1996; 184: 51–60.
4. Brenu E. W., van Driel M. L., Staines D. R., et al. Immunological abnormalities as potential biomarkers in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis // *Journal of Translational Medicine*, 2011; 9: 81.
5. Broderick G., Fuite J., Kreitz A., et al. A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndrome // *Brain Behavior and Immunity*, 2010; 24 (7): 1209–1217.
6. Cameron B., Flamand L., Juwana H., et al. Serological and virological investigation of the role of the herpesviruses EBV, CMV and HHV-6 in post-infective fatigue syndrome // *Journal of Medical Virology*, 2010; 82 (10): 1684–1688.
7. Campadelli-Fiume G., Mirandola P., Menotti L. Human herpesvirus 6: an emerging pathogen // *Emerging Infectious Diseases*, 1999; 5: 353–366.
8. Carruthers B. M., van de Sande M. I., De Meirleir K. L., et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria // *Journal of Internal Medicine*, 2011; 270 (4): 327–338.
9. Chapenko S., Krumina A., Kozireva S., et al. Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome // *Journal of Clinical Virology*, 2006; 37 (1): 47–51.
10. Chapenko S., Krumina A., Logina I., et al. Association of active human herpesvirus-6, -7 and parvovirus B19 infection with clinical outcomes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // *Advances in Virology*, 2012; ID205085, pp. 7. doi: 10.1155/2012/205085
11. Clark D. A. Human herpesvirus 6 // *Reviews in Medical Virology*, 2000; 10: 155–173.
12. Couper K. N., Blount D. G., Riley E. M. IL-10: the master regulator of immunity to infection // *Journal of Immunology*, 2008; 180 (9): 5771–5777.
13. Fletcher M. A., Zeng X. R., Barnes Z., et al. Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome // *Journal of Translational Medicine*, 2009; 7: 96.
14. Fukuda K., Straus S. E., Hickie I., et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study // *Annals of Internal Medicine*, 1994; 121: 953–959.
15. Kavelaars A., Kuis W., Knook L., et al. Disturbed neuroendocrine-immune interactions in chronic fatigue syndrome // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000; 85 (2): 692–696.
16. Kozireva S., Nemceva G., Danilane I., et al. Prevalence of blood-borne viral infections (cytomegalovirus, human herpesvirus-6, human herpesvirus-7, human herpesvirus-8, human T cell lymphotropic virus-I/II, human retrovirus-5) among blood donors in Latvia // *Annals of Hematology*, 2001; 80: 669–673.
17. Krueger G., Ablashi D. Human herpesvirus-6 // *General virology, epidemiology and clinical pathology / Perspectives in medical virology*. – 2nd ed. – Netherlands: Elsevier, 2006. – Pp. 251–262.
18. Lattie E. G., Antoni M. H., Fletcher M. A., et al. Stress management skills, neuroimmune processes and fatigue levels in persons with chronic fatigue syndrome // *Brain, Behavior and Immunity*, 2012; 6: 849–858.
19. Nakamura T., Schwander S. K., Donnelly R., et al. Cytokines across the night in chronic fatigue syndrome with and without fibromyalgia // *Clinical and Vaccine Immunology*, 2010; 17 (4): 582–587.

20. Nastke M. D., Becerra A., Yin L., et al. Human CD4+ T cell response to human herpesvirus 6 // *Journal of Virology*, 2012; 86 (9): 4776–4792.
21. Nora-Krukle Z., Chapenko S., Logina I., et al. Human herpesvirus 6 and 7 reactivation and disease activity in multiple sclerosis // *Medicina (Kaunas)*, 2011; 47 (10): 527–531.
22. Opal S. M., DePalo V. A. Anti-inflammatory cytokines // *Chest*, 2000; 117: 1162–1172.
23. Patarca R., Sandler D., Walling J., et al. Assessment of immune mediator expression levels in biological fluids and cells: a critical appraisal // *Critical Reviews in Oncogenesis*, 1995; 6 (2): 117–149.
24. Patarca R. Cytokines and chronic fatigue syndrome // *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001; 933: 185–200.
25. Reeves W. C., Wagner D., Nisenbaum R., et al. Chronic fatigue syndrome – a clinically empirical approach to its definition and study // *BMC Med*, 2005; 3: 19.
26. Roizman B., Carmichael L. E., Deinhardt F., et al. Herpesviridae. Definition, provisional nomenclature, and taxonomy. The Herpesvirus Study Group, the International Committee on Taxonomy of Viruses // *Intervirology*, 1981; 16 (4): 201–217.
27. Snell C. R., Vanness J. M., Strayer D. R., Stevens S. R. Exercise capacity and immune function in male and female patients with chronic fatigue syndrome (CFS) // *In Vivo*, 2005; 19 (2): 387–390.
28. ter Wolbeek M., van Doornen L. J., Kavelaars A., et al. Longitudinal analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine production in severely fatigued adolescents // *Brain, Behavior and Immunity*, 2007; 21 (8): 1063–1074.
29. Visser J., Graffelman W., Blauw B., et al. LPS-induced IL-10 production in whole blood cultures from chronic fatigue syndrome patients is increased but supersensitive to inhibition by dexamethasone // *Journal of Neuroimmunology*, 2001; 119 (2): 343–349.
30. White A. T., Light A. R., Huguen R. W., et al. Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome // *Psychophysiology*, 2010; 47 (4): 615–624.
31. Yalcin S., Karpuzoglu T., Suleymanlar G., et al. Human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 infections in renal transplant recipients and healthy adults in Turkey // *Archives of Virology*, 1994; 136: 183–190.

Nieršūnas karcinomas slimnieku saslimstības, mirstības, dzīvildzes un terapijas tendences Latvijā pēdējā desmitgadē

Ieva Vaivode¹, Dace Baltiņa³, Alinta Hegmane¹, Vilnis Lietuvietis²

Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

¹ Ķīmijterapijas un hematoloģijas klīnika,

² Uroloģijas klīnika,

³ Izglītības daļa

Kopsavilkums

Darba mērķis bija apzināt saslimstības, mirstības un dzīvildzes tendences slimniekiem ar nieršūnu vēzi Latvijā, kā arī noskaidrot būtiskākos saslimstību ietekmējošos faktoros. Šim nolūkam analizēti onkoloģisko slimību pacientu reģistra dati par laiku no 2000. līdz 2011. gadam un veikts gadījumu retrospektīvs pētījums par 110 pacientiem ar III un IV stadijas nieru vēzi, kuri 2006. / 2007. gadā sākuši ārstēšanos Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centrā.

Latvijā pēdējās desmitgades laikā novēro gan saslimstības, gan mirstības pieaugumu. Saslimstības kāpums ir galvenokārt slimības I un II stadijas dēļ, jo diagnoze daudzos gadījumos noteikta, veicot nejaušus izmeklējumus asimptomātiskiem pacientiem. Tādējādi vēdera dobuma ultrasonoskopija kā nejaušināts papildu diagnostiskais tests būtu mērķtiecīgs pacientiem pēc 60 gadu vecuma. Latvijā diemžēl palielinās pacientu īpatsvars ar neprecīzu diagnozi – trūkst morfoloģiskā apstiprinājuma vai nav norādīta slimības stadija pēc TNM jeb audzēja, limfmezglu, metastāžu sistēmas, vai arī tā norādīta nekorekti. Tas savukārt būtiski ietekmē ārstēšanas taktikas izvēli un līdz ar to arī prognozējamo dzīvildzi. Biežākās metastāžu lokalizācijas pacientiem ar nieru audzējiem ir plaušas, kauli un aknas, kas jāņem vērā, organizējot šīs slimnieku kopas dinamisko novērošanu. Tāpat mūsu pētījums liecina, ka pacientiem ar primāri metastātisku nieru audzēju, kuriem veikta nefrektomija citoredukcijas nolūkā, ir labāka dzīvildze. Latvijas līdzšinējā pieredze par imūnterapijas vai mērķterapijas lietošanu ir maza.

Atslēgvārdi: nieršūnu karcinoma, saslimstība, mirstība, dzīvildze, prognoze.

Ievads

Pieauguši pacientiem biežākais (90%) ļaundabīgais nieru audzējs ir nieru parenhīmas adenokarcinoma jeb nieršūnu karcinoma (turpmāk – NŠK). Ievērojami retāk (~10%) sastopami nieru blodiņas vai urīnvada ļaundabīgie audzēji, kas pārsvarā ir pārejas šūnu jeb uroteliālas karcinomas. Kopumā NŠK ir ap 2–3% no visiem ļaundabīgajiem audzējiem. Slimība vairāk izplatīta Rietumu reģiona valstīs, ir biežāk sastopama vīriešiem (vīriešu : sievietes attiecība ir 1,5 : 1), un tās atklāšanas maksimums vērojams 60–70 gadu vecumā [11]. Lai arī NŠK izcelsme joprojām ir neskaidra, šobrīd zināmi vairāki vides, bioloģiskie un dzīvesveida faktori, kas saistāmi ar lielāku šī audzēja attīstības risku. Savukārt turpmākās terapijas iespējas un dzīvildze ir atkarīga no vairāku prognostisko rādītāju ietekmes, tādēļ cēlonisko un paredzes marķieru atpazīšanai ir būtiska nozīme NŠK saslimstības un mirstības mazināšanā.

Darba mērķis

Analizēt saslimstības, mirstības un dzīvildzes tendences Latvijā pēdējās desmitgades laikā slimniekiem ar NŠK un noskaidrot to potenciāli ietekmējošos faktorus.

Materiāls un metodes

Pētījuma aktualitātes pamatojumam iepazīti Eiropas rādītāji, vadoties pēc informācijas par saslimstību un mirstību no nieru vēža, aptverot arī nieru blādiņas un urīnvadu audzējus, Eiropas vēža novērošanas (*European Cancer Observatory*) mājaslapā [12], kā arī veikta Latvijas Slimību profilakses un kontroles centra (SPKC) ar onkoloģiskām slimībām slimojošo pacientu reģistra datu izpēte par laiku no 2000. līdz 2011. gadam, noskaidrojot saslimstības un mirstības rādītājus pacientiem ar nieru vēzi (C64; SSK-10) [2].

Lai labāk izprastu saslimstības un mirstības pieauguma iespējamus iemeslus, analizēti publicētie dati, izmantojot *Pubmed* elektronisko datubāzi, un apkopota vietējā klīniskā pieredze, veicot pacientu (C64) izpēti, kuri sākuši ārstēšanos Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS) Latvijas Onkoloģijas centrā (LOC) 2006. un 2007. gadā, lai novērtētu pieejamo prognostisko faktoru ietekmi uz piecu gadu slimības norisi, bezprogresijas periodu un kopējo dzīvildzi.

Darbs ir retrospektīvs gadījumus aprakstošs pētījums, izmantojot medicīniskajos dokumentos fiksētos datus, un to atļāva Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteja. Pētījumā piedalījās NŠK IV stadijas pacienti, kuriem ir vissliktākā prognoze, un ārstēšanas pamatmetode ir sistēmiskā terapija, kā arī III stadijas pacienti, kuriem savukārt raksturīga variabla un nereti grūti paredzama dzīvildze. Kopumā detalizēta medicīniskā informācija apkopota par 110 NŠK (C64) III un IV stadijas pacientiem, kuru dati ievadīti *Microsoft Office Excel v. 11* veidotā datu tabulā. Datu statistiskā apstrāde veikta, izmantojot datorprogrammas *SPSS v. 20.0* un *Microsoft Office Excel v. 11*. Pacientu parametru raksturošanai lietotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes – kopsavilkuma tabulas kopā ar stabīņu, joslu grafikiem vai histogrammām. Tika izvērtēti centrālās tendences rādītāji (vidējais aritmētiskais, mediāna) un izkliedes rādītāji – standartnovirze (SD) un standartklūda (SE). Rādītāju atšķirības nozīme ir izvērtēta ar 5% statistiskās kļūdas varbūtību, tādējādi, ja testu rezultātos p vērtība bija mazāka vai vienāda ar 0,05, atšķirības starp pētījuma grupām tika atzītas par statistiski nozīmīgām. Proporcionālo datu atbilstība normālsadalījumam tika noteikta, izmantojot Kolmogorova–Smirnova (*Kolmogorov-Smirnov*) testu. Viena mainīgā analīzē pacientu dzīvildze tika salīdzināta, izmantojot Kaplana–Meijera (*Kaplan-Meier*) metodi.

Rezultāti

Nieru vēža izplatība Eiropā un Latvijā. Pēdējos divos gadu desmitos gan visā pasaulē, gan Eiropā saslimstības ikgadējais pieaugums ir bijis aptuveni 2% [11]. Saslimstības pārliecinošs kāpums vērojams arī Latvijā (sk. 1. att.), kamēr Dānijā un Somijā saslimstībai ar NŠK ir tendence samazināties [12].

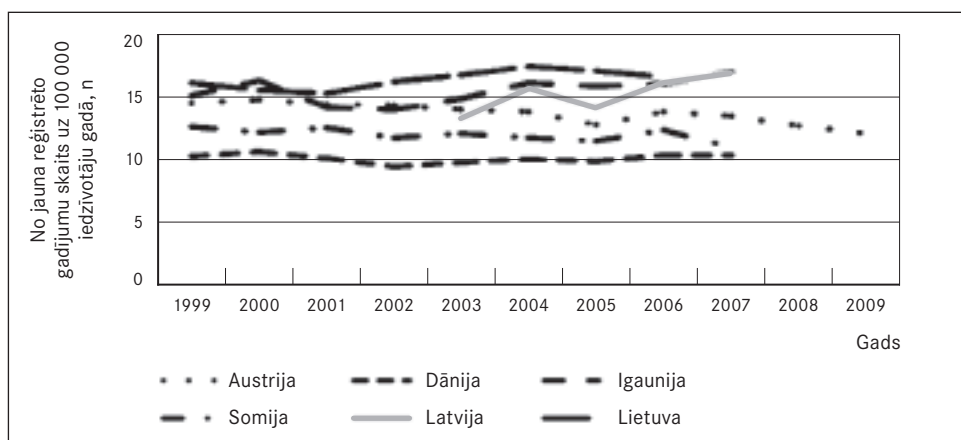
Eiropā kopējie mirstības rādītāji no nieru vēža palielinājās līdz pat 20. gadsimta 90. gadu sākumam, tad sekoja stabilizācija vai pat samazināšanās. Skandināvijas valstīs mirstība mazinās jau kopš 20. gadsimta 80. gadiem, bet citviet Eiropā, piemēram, Austrijā – kopš 90. gadu sākuma [11]. Latvijā, diemžēl, pagaidām nav vērojams mirstības samazinājums, un 2012. gadā Latvija saslimstības un mirstības ziņā ieņēma 3. vietu Eiropā (sk. 2. att.) [12].

Tiesa, vērtējot gan saslimstības, gan mirstības līknes Latvijā, to straujās svārstības vairāk liecina par uzskaites neprecizitāti katrā kalendārā gadā, kas jāņem vērā, analizējot cēloņus. Šī paša iemesla dēļ arī prognozējamā saslimstība un mirstība nākamajiem gadiem jāvērtē piesardzīgi (sk. 3. att.).

Kā liecina Latvijas Slimību profilakses un kontroles centra dati, saslimstība ar nieru vēzi (C64) Latvijā uz 100 000 iedzīvotāju 2000. gadā bija 16,6, bet 2011. gadā – 25,1 gadījums (11 gadu laikā pieaugums par aptuveni 51%); savukārt mirstība 2006. gadā bija 8,9, bet 2011. gadā – 10,3 gadījumi (sešu gadu laikā pieaugums par aptuveni 16%). Tas, ka mirstības rādītāju kāpums bijis mazāks nekā saslimstības, varētu netieši norādīt uz principā lielāku pacientu proporciju ar agrīnām slimības stadijām.

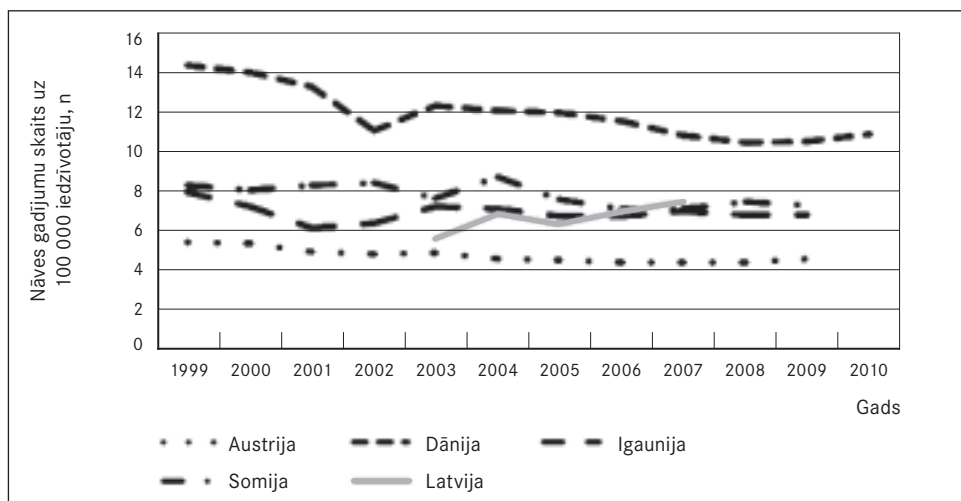
1. attēls. Saslimstība ar nieru vēzi (ieskaitot nieru bļodiņas un urīnvada karcinomas) abiem dzimumiem 1999.–2009. gadā dažādās Eiropas valstīs

Incidence of kidney cancer (including renal pelvis and urethra) for both sexes from the year 1999 to 2009 in several European countries



2. attēls. Mirstība no nieru vēža (ieskaitot nieru bļodiņas un urīnvada karcinomas) abiem dzimumiem 1999.–2009. gadā dažādās Eiropas valstīs

Mortality from kidney cancer (including renal pelvis and urethra) for both sexes from the year 1999 to 2009 in several European countries

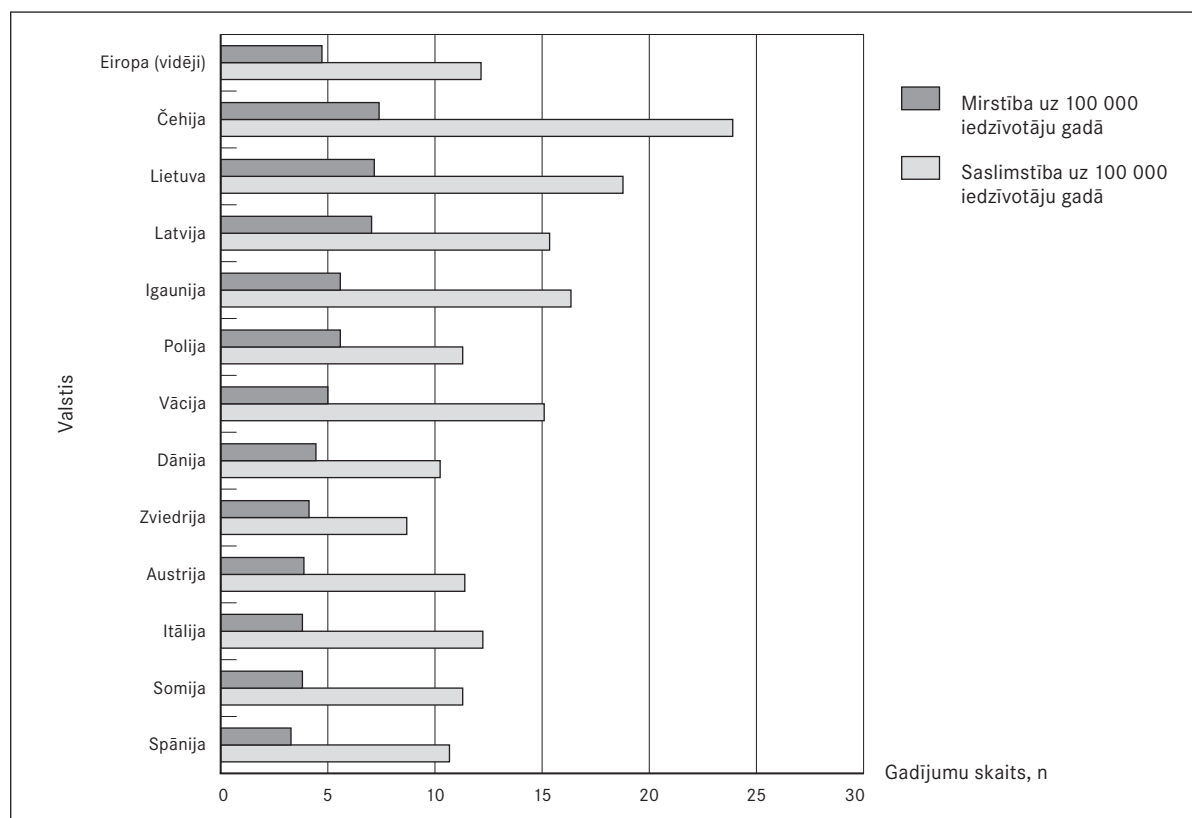


Saslimstība ar nieru vēzi visu ļaundabīgo audzēju kopā ieņem 6. vietu vīriešiem un 9. vietu sievietēm. Pirmreizēji reģistrēto gadījumu absolūtais skaits 2011. gadā bija 516 pacienti, no kuriem 292 bija vīrieši un 224 – sievietes: I stadijas NŠK bija 195 pacientiem, II stadijas NŠK – 50, III stadijas NŠK – 60, IV stadijas NŠK – 106 pacientiem, kā arī 44 neprecizēti gadījumi. I stadijas NŠK bieži atradi var skaidrot ar plašāku attēldiagnostikas metožu lietojumu ikdienas praksē, kas palielina nejauši diagnosticēto NŠK gadījumu skaitu. Šie audzēji biežāk ir mazi un atbilst zemākai stadijai [6]. Tā kā mirstība no nieru vēža galvenokārt atkarīga no III un IV stadijas pacientu īpatsvara, atsevišķi apskatīts saslimstības pieaugums pa stadijām (sk. 4. att.).

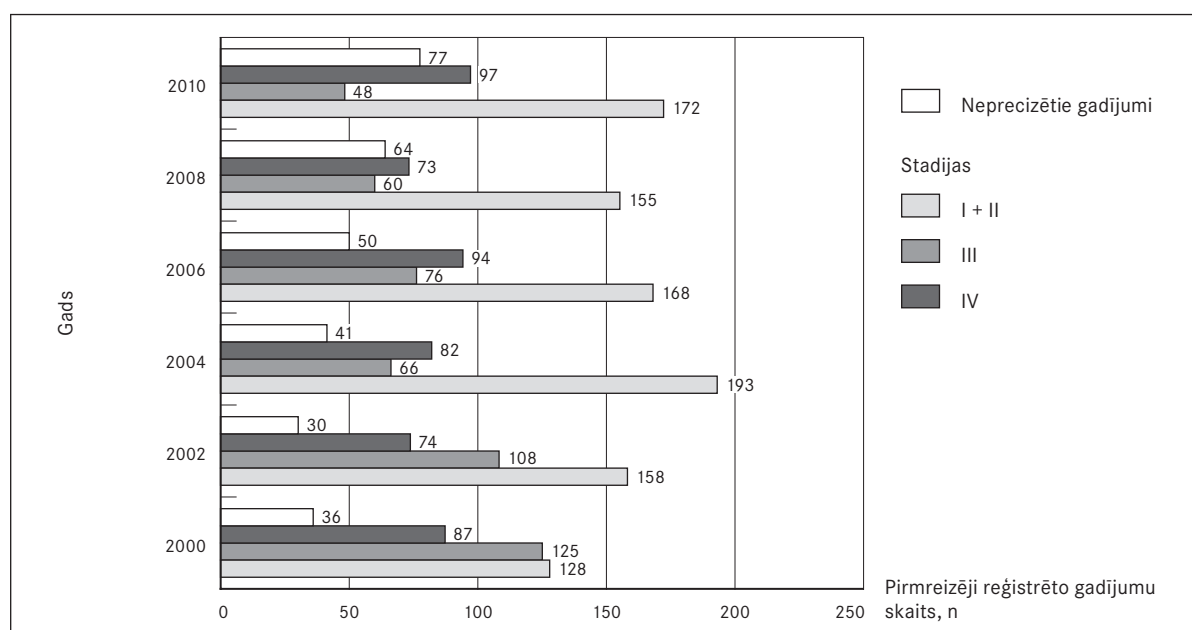
Jau minēto apsvērumu dēļ dati jāvērtē piesardzīgi. I un II stadijas NŠK audzējiem patiešām vērojama tendence pieaugt (sk. 4. att.). Nosacīta stabilitāte ir IV stadijas saslimstības tendencēs, un pakāpeniski samazinās III stadijas īpatsvars. Taču nepatīkama ir atziņa, ka Latvijā pieaug neprecizētu gadījumu īpatsvars, kas liecina par paviršu diagnostisko darbu.

3. attēls. Prognozējamā saslimstība un mirstība abu dzimumu pacientiem ar nieru vēzi (tajā skaitā nieru bļodiņas un urīnvada vēzi) uz 100 000 iedzīvotāju 2012. gadā dažādās Eiropas valstīs

Estimated incidence and mortality from kidney cancer (including renal pelvis and urethra) for both sexes per 100 000 persons in the year 2012



4. attēls. Latvijā pirmreizēji reģistrēto gadījumu (C64) absolūtais skaits pa stadijām 2000.–2010. gadā
Number of new cases (C64) in Latvia, absolute rates by stages from 2000 to 2010



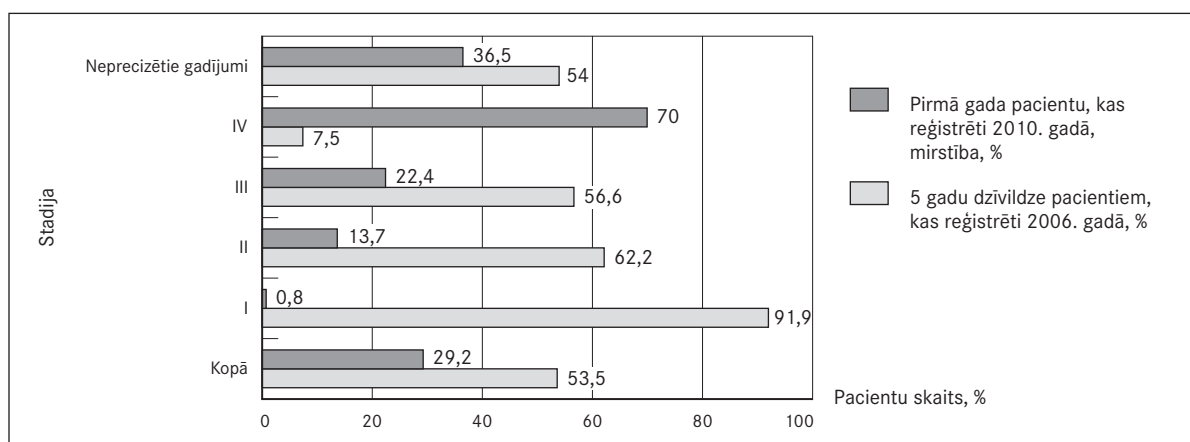
Pēc reģistra datiem Latvijā pirmā gada pacientu mirstība no NŠK IV stadijā sasniedz 70%, III stadijā – 22,4%, un piecu gadu dzīvildzi atbilstoši novēro 7,5% un 56,6% (sk. 5. att.), kas laikā no 2000. līdz 2006. gadam nav būtiski mainījusies (sk. 6. att.). Interesantāki varētu būt dati par nākamajiem gadiem, kam būtu jāieezīmē mērķterapijas ēras sākums [2].

Augstā pirmā gada pacientu ar neprecizētu stadiju mirstība (36,5%) varētu netieši norādīt, ka lielākoties tie ir bijuši gadījumi ar ielaistiem audzējiem.

Piecu gadu dzīvildzei, salīdzinot 2000. un 2006. gadu, ir ļoti neliela tendence pieaugt, kas svārstību dēļ tomēr jāvērtē piesardzīgi.

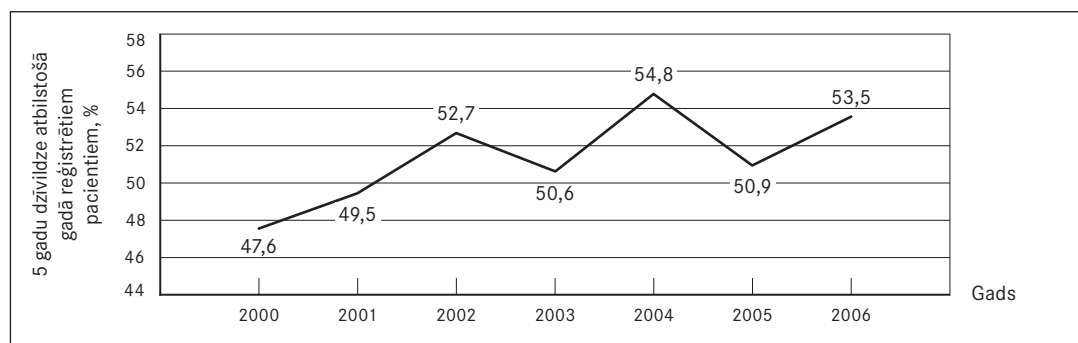
5. attēls. Pirmā gada mirstības un piecu gadu dzīvildzes rādītāji Latvijas pacientiem ar nieru vēzi (C64) atkarībā no stadijas

Case-fatality rate and 5-year survival rate of Latvian patients with renal cancer (C64) depending on stage



6. attēls. Latvijā pirmreizēji reģistrēto nieru vēža (C64) pacientu piecu gadu dzīvildze pēc uzskaitē ņemšanas gada

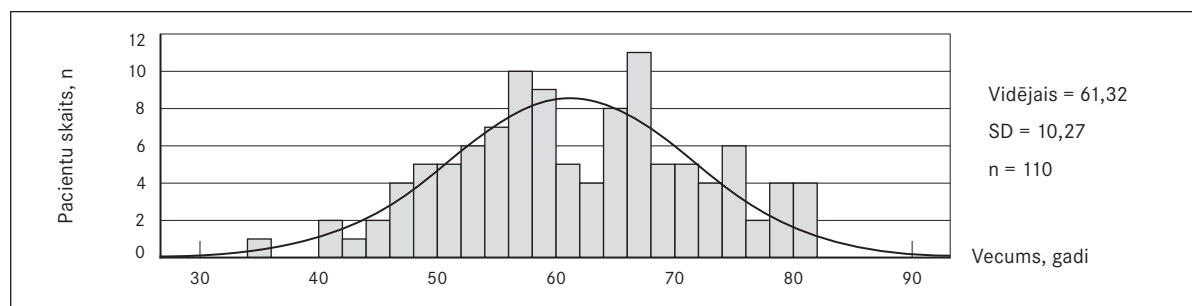
5-year survival rates of new patients with kidney cancer (C64) by years of registration



Klīniskā pētījuma pacientu raksturojums. Veicot klīnisko izpēti, analizēti 110 pacientu ar III un IV stadijas nieru vēzi dati, no kuriem 76 bija vīrieši un 34 – sievietes, vidējais vecums bija 61,3 (35–81) gadi. Vecumu histogramma, kas gandrīz atbilst normālsadalījumam (asimetrijas koeficients – 0,6), parādīta 7. attēlā.

No atlasītās kopas 63 pacientiem diagnosticēta III un 47 pacientiem – IV stadijas NŠK, no kuriem deviņiem III stadijas un vienam IV stadijas pacientam tika konstatēta neatbilstība starp ambulatorajā kartē esošajiem klīniskajiem datiem un noteikto diagnozi. Gadījumu skaits, kad kāda no TNM klasifikācijas pozīcijām nebija precizēta, attiecīgi apzīmējot ar “x”, bija: Tx – 14 (12,7%), Nx – 75 (68,2%) un Mx – 3 (2,7%). Pārskatāmības nolūkā pacientu dati attēloti 1. tabulā.

7. attēls. Klīniskā pētījuma pacientu vecumu histogramma
Age histogram for clinical study patients



SD – standarta deviācija.

1. tabula. Pētījuma pacientu raksturojums (n / %) atbilstoši noteiktajai stadijai un kopumā
Study patient profile (n / %) according to the stage and in total

Pazīme	III stadija	IV stadija	Kopā	Neprecizētie gadījumi
Pacientu skaits	63 / 100	47 / 100	110 / 100	0
Pacienti ar nesakritību starp stadiju un klīnisko ainu	9 / 14,3	1 / 2,1	10 / 9	0
Vīrieši Sievietes	41 / 65,1 22 / 34,9	35 / 74,5 12 / 25,5	76 / 69,1 34 / 30,9	0
Morfoloģija nav iegūta no nierēs no metastāzes	1 / 1,6 62 / 98,4 0	26 / 55,3 16 / 34,7 5 / 10,6	27 / 24,5 78 / 70,9 5 / 4,5	0
Histoloģiskie varianti* gaišo šūnu negaišo šūnu	51 / 82,3 11 / 17,7	15 / 93,8 1 / 6,3	66 / 84,4 12 / 15,6	27 / 24,5
Atrade* nejauša saistīta ar pamatslimību saistīta ar citu slimību	16 / 26,2 26 / 42,6 19 / 31,3	3 / 6,4 28 / 59,6 14 / 29,8	19 / 17,9 54 / 50,9 33 / 31,1	4 / 3,6
Pacientu skaits, kuriem veikta radikāla operācija (parciāla vai totāla nefrektomija)	62 / 98,4	17 / 36,2	79 / 71,8	0
Sistēmisko terapiju saņēmušo pacientu skaits: 1. līnijas interferona terapija 2. līnijas mērķterapija	11 / 17,5 3 / 4,8	5 / 10,6 1 / 2,1	16 / 14,5 4 / 3,6	0
Dzīvie Mirusī	42 / 66,7 21 / 33,3	6 / 12,8 41 / 87,2	48 / 43,6 62 / 56,4	0

* Procenti aprēķināti uz izlasi bez neprecizētajiem gadījumiem (valid %).

Asimptomātiskiem pacientiem audzējs III stadijā atklāts nejauši 26%, bet IV stadijā – 6,4% pacientu. Radikāla operācija veikta 98% pacientu ar III stadijas audzēju un 36% – ar IV stadijas audzēju. Tādējādi III stadijas pacientiem gandrīz visiem, izņemot vienu gadījumu, diagnoze bija morfoloģiski verificēta, turpretim no IV stadijas pacientiem mazāk nekā pusei – 21 (45%) – diagnoze bija morfoloģiski pierādīta. Gan III, gan IV stadijas gadījumā vairāk nekā 80% gadījumu nierēs audzējs bija gaišo šūnu karcinoma. Malignitātes pakāpe (*Grade*) bija noteikta tikai 19 (24%) gadījumos. Tikai 11 (17%) III stadijas pacienti saņēma terapiju ar interferonu, no kuriem trīs ar slimības progresiju turpināja 2. līnijas terapiju ar kādu no mērķpreparātiem. No IV stadijas pacientiem specifisko medikamentozo terapiju saņēma tikai pieci pacienti (11%).

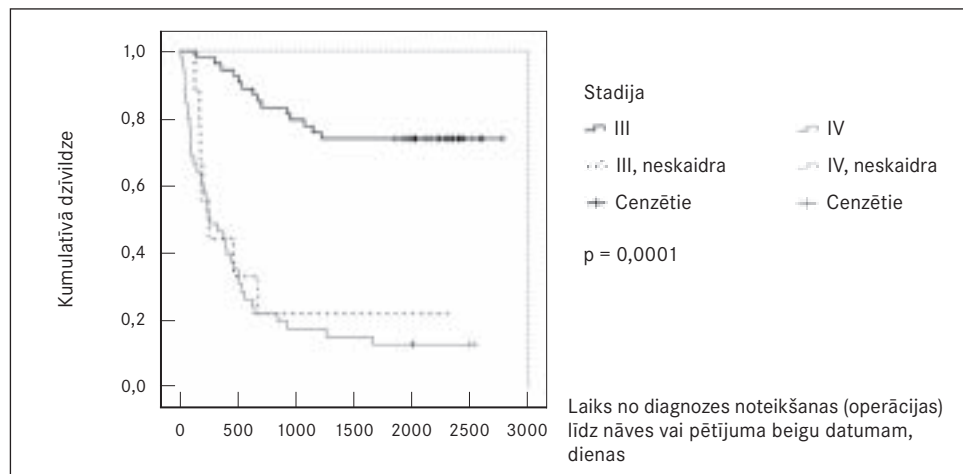
Kliniskā pētījuma rezultāti. 47% III stadijas un 89% IV stadijas pacientu no slimības sākuma 2006. vai 2007. gadā līdz pētījuma beigām (01.12.2012., kad visiem pacientiem kopš saslimšanas bija pagājuši vismaz pieci gadi) tika konstatēta slimības progresija (recidīvs, metastazēšanās, objektīva stāvokļa pasliktināšanās vai nāves iestāšanās no vēža). No III stadijas pacientiem pēc pieciem gadiem miruši bija 33%, no IV stadijas – 87%.

Dzīvildzes salīdzinājumam starp III un IV stadiju tika izmantota Kaplana–Meijera metode, atsevišķi izdalot pacientus ar nesakritību klīniskajos datos un diagnozē (sk. 8. att.). Turpmākā dzīvildzes analizē minētie pacienti netika iekļauti. Par atskaides sākumu pieņemts diagnozes noteikšanas datums (ja tas nebija precizēts – operācijas datums), par noslēguma datumu – nāves iestāšanās mirušajiem vai pētījuma beigas dzīvajiem. Pēc Kaplana–Meijera liknēm uzskatāmi redzams, ka pacientiem ar III un IV stadijas audzējiem dzīvildze statistiski būtiski atšķiras ($p = 0,0001$). Savukārt deviņiem pacientiem, kuriem diagnozē bija noteikta III stadija, bet klīniskie dati ambulatorajā kartē liecināja par IV stadiju, dzīvildzes līkne stipri tuvinās IV stadijas pacientu līknei.

Bez vidējās dzīvildzes tika analizēts arī no slimības brīvais intervāls (laiks no diagnozes noteikšanas brīža līdz pirmajām slimības tālākas progresijas pazīmēm), III stadijas un bezprogresijas laiks (laiks no vienu metastāžu parādīšanās brīža līdz nākamajam progresijas etapa sākumam), IV stadijas pacientiem, par atskaides sākumu pieņemot operācijas datumu radikāli operētiem (neoperētiem – diagnozes noteikšanas datumu), līdz slimības progresijai, bet bez slimības progresijas – līdz pētījuma noslēguma datumam. III stadijas pacientiem vidējais no slimības brīvais intervāls pēc nefrektomijas līdz progresijai bija $1640 \pm SE 117$ dienas (t. i., aptuveni 4,5 gadi). Biežākās diseminācijas vietas bija plaušas (24%), kauli (11%) un aknas (6%). Līdzīgi arī IV stadijas pacientiem diagnosticēšanas laikā biežākā metastāžu lokalizācijas vieta bija plaušas (40%), kauli (27%) un aknas (15%). Dažos gadījumos tika konstatētas citu lokalizāciju metastāzes, to skaitā videnes limfmezglos, ādā un mīkstajos audos, pretējās pusēs nierē, virsnierēs, retroperitoneālos limfmezglos un galvas smadzenēs. III stadijas pacientiem apmēram 10% gadījumu diseminācija tika novērota vairāk nekā divās lokalizācijās, IV stadijas pacientiem 34% gadījumu metastāzes tika konstatētas trijās vai četrās vietās. Vidējā dzīvildze III stadijas pacientiem bija $1841 \pm SE 100$ dienas (apmēram 5 gadi), bet IV stadijas pacientiem $581 \pm SE 106$ dienas (apmēram 1,6 gadi). Trešās stadijas pacientiem, pētījumu noslēdzot, mediānā dzīvildze vēl nebija sasniegta, bet IV stadijas pacientiem tā bija 259 dienas. No 46 pacientiem ar IV stadijas vēzi 24 bija miruši pirmā gada laikā, bet 22 (47%) dzīvildze pārsniedza vienu gadu; pēc diviem gadiem dzīvi bija vairs tikai 22%. Pacientiem ar III stadijas vēzi visvairāk recidīvu un nāves gadījumu novēroja pirmajos trijos gados. Gan vidējās dzīvildzes, gan bezprogresijas laiks III un IV stadijas pacientiem pēc Kaplana–Meijera metodes statistiski nozīmīgi atšķiras ($p < 0,01$). III un IV stadijas dzīvildzes rādītāji attēloti 2. tabulā.

8. attēls. Prognozējamās dzīvildzes līknes pēc Kaplana–Meijera pacientiem ar III un IV stadijas audzējiem, ieskaitot neskaidros gadījumus

Kaplan–Meier survival curves for patients of stage III and IV, including the unclear cases



2. tabula. Dzīvildzes rādītāji pacientiem ar III un IV stadijas audzēju
Survival data for patients of stage III and IV tumours

Dzīvildzes rādītāji	Pacienti ar III stadijas audzēju	Pacienti ar IV stadijas audzēju
Vidējais no slimības brīvais intervāls*, dienas	1640 ± SE 117 (95% CI 1405–1874) min. – 71 maks. – 2746	446 ± SE 86 (95% CI 272–620) min. – 11 maks. – 2461
Vidējā dzīvildze, * dienas	1841 ± SE 100 (95% CI 1640–2041) min. – 139 maks. 2774	581 ± SE 106 (95% CI 366–797) min. – 11 maks. – 2535
Mediānā dzīvildze, * dienas	2103	259
Dzīvildze pēc recidīva, * dienas	574 ± SE 88	
Dzīvo pacientu skaits* pēc:		
6 mēnešiem	98%	62%
12 mēnešiem	94%	47%
2 gadiem	83%	22%
3 gadiem	78%	18%
4 gadiem	74%	16%
5 gadiem	74%	13%

* Atskaitot gadījumus ar stadijas nesakrītību diagnozē un klīniskajā ainā.

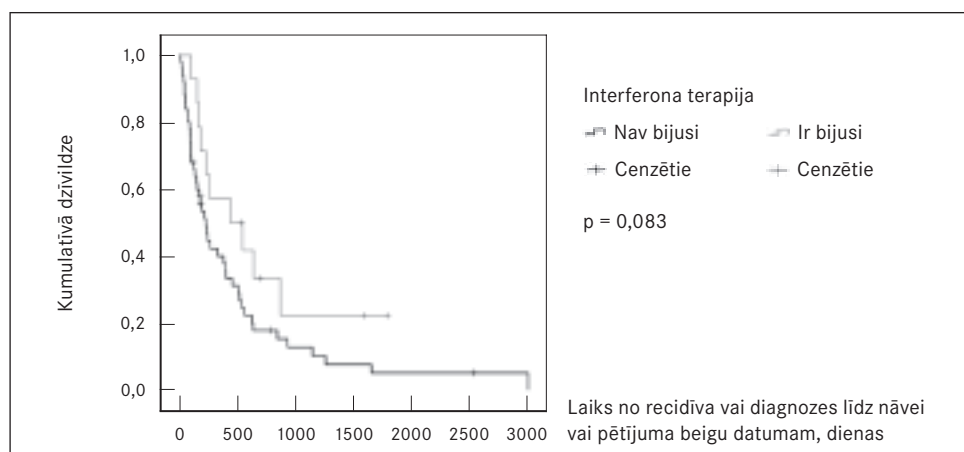
SE – standarta kļūda; min. – minimālais lielums; maks. – maksimālais lielums; CI – ticamības intervāls.

Lai noteiktu sistēmiskās medikamentozās terapijas nozīmi pacientu dzīvildzes uzlabošanā, tika kopā analizēti III stadijas pacienti ar recidīvu un IV stadijas pacienti. Interferonu saņēmušo pacientu grupā bija 14 pacienti, savukārt imūnterapiju nesaņēmušo pacientu skaits bija 50, tas ir, 3,6 reizes lielāks. Lai gan interferonu saņēmušajiem pacientiem ir labāka dzīvildze, tomēr atšķirība nesasniedz statistiskā būtiskuma līmeni ($p = 0,083$) (sk. 9. att.).

15 no IV stadijas pacientiem citoredukcijas nolūkos bija veikta daļēja vai totāla nefrektomija, bet 31 pacients nebija operēts. Analizējot dzīvildzi pēc Kaplana–Meijera, pārliecinoši atrod statistiski būtisku atšķirību starp abām grupām ($p = 0,002$). Tomēr šo rezultātu interpretācija var būt apšaubāma, ņemot vērā, ka parasti operācijai tiek izvēlēti pacienti ar labāku slimības prognozi (sk. 10. att.).

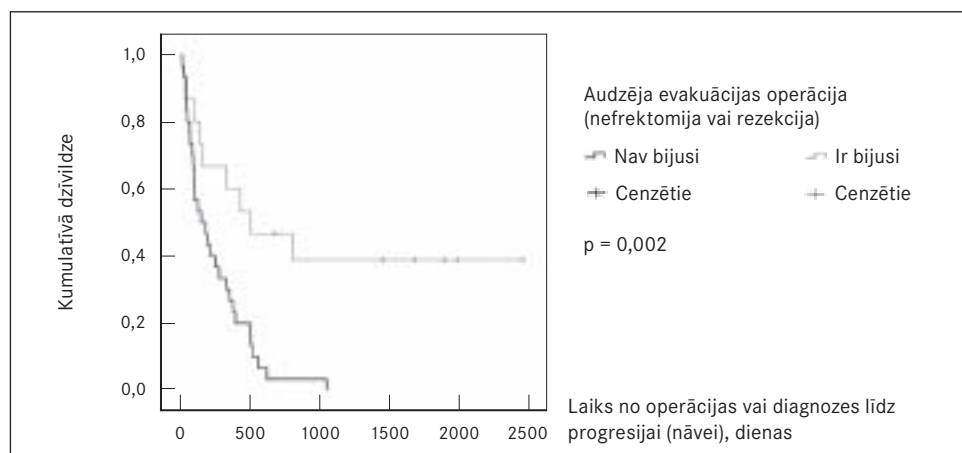
9. attēls. Dzīvildzes līknes pēc Kaplana–Meijera pacientiem ar III un IV stadijas audzēju pēc slimības recidīva atkarībā no interferona terapijas lietojuma

Kaplan–Meier survival curves for the patients of stage III and stage IV after disease recurrence with or without interferon therapy



10. attēls. Dzīvildzes līknes pēc Kaplana–Meijera IV stadijas pacientiem atkarībā no tā, ir vai nav audzējs operēts

Kaplan–Meier survival curves for the patients of stage IV depending on tumour surgery



Diskusija

Kā apliecina veiktās izpētes rezultāti, Latvijā, atšķirībā no daudzām Eiropas valstīm, vērojams gan izteikts saslimstības, gan mirstības pieaugums no nieru vēža pēdējo desmit gadu laikā.

Saslimstību galvenokārt nosaka iedzimtība un dažādi riska faktori. Nelielā skaitā (4%) gadījumu NŠK ir kāda no iedzimto sindromu izpausmēm ar atšķirīgu audzēju morfoloģiju, no kurām biežākā ir gaišo šūnu karcinoma fon Hipela-Lindaua (*von Hippel-Lindau*) sindroma gadījumā [5]. Pagaidām precīzi dati par pārmantota nieru vēža izplatību Latvijas populācijā nav pieejami. Citi – neģenētiski – cēloniskie riska faktori – smēķēšana (20%) un aptaukošanās (30%) – ir visvairāk pētītie un atzītie, kas potenciāli būtu vainojami nieršūnu vēža gadījumos [5]. Saslimstību ar NŠK ietekmē arteriālā hipertensija, lai gan mehānisms nav zināms, tomēr to neiespaido hipertensīvo līdzekļu lietošana. Tas secināts pētījumā, kurā iesaistīti 363 992 zviedru vīrieši, kuriem laikā no 1971. līdz 1992. gadam veikta vismaz viena fizikāla izmeklēšana un kas novēroti līdz nāvei vai 1995. gada beigām [7]. Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, īpaši, kuriem ilgstoši tiek veikta dialīze, ir paaugstināts NŠK biežums [6].

Tā kā klīnisko gadījumu analīze tika veikta retrospektīvi, pamatojoties uz medicīniskajos dokumentos esošo informāciju, neveicot pacientu tiešu aptauju, pēc veiktā pētījuma datiem nevar spriest par riska faktoru izraisīto ietekmi. Tomēr netieši par to nozīmi liecina dažādos resursos atrodamie Latvijas statistikas dati. Piemēram, kā pierāda SPKC sniegtā informācija, paaugstināts asinsspiediens un tā radītās asinsrites sistēmas slimības ir izplatītākais nāves cēlonis Latvijā, turklāt Latvijā mirstība no šīm slimībām ir augstāka, nekā vidēji Eiropas Savienībā [3]. Par aptaukošanos, kā riska faktoru, savukārt liecina 2011. gada *Eurostat* dati, pēc kuriem Latvijā sieviešu ar palielinātu svaru īpatsvars ir trešais augstākais Eiropas Savienībā [9]. Kā pierāda Sabiedrības veselības aģentūras pasūtītais pētījums, 2008. gadā gandrīz katrs ceturtais Latvijas iedzīvotājs (24%) izsmēķēja vairāk nekā pusi cigarešu paciņas dienā un kopš 2003. gada iedzīvotāju skaits, kuri ikdienā smēķē, pieaudzis par 4%, kas netieši ļauj akceptēt smēķēšanas nozīmi NŠK saslimstībā [1]. Taču šīs informācijas attiecināšana uz nieru vēža pacientiem pagaidām nav piemērojama individualizētas informācijas neesamības dēļ.

Mirstības pieaugums ir atkarīgs gan no saslimstības, gan dzīvildzes rādītājiem. Tiklīdz pacientam ir noteikta vēža diagnoze, tālāko slimības gaitu nosaka dažādi prognostiskie faktori. NŠK prognoze galvenokārt ir atkarīga no TNM (audzējs, limfmezgli, metastāzes) stadijas, kas ir nozīmīgākais dzīvildzes rādītājs. Pēc A. Zismana (A. Zisman) un kolēģu 2001. gadā publicētā pētījuma datiem I un II stadijas (lokāla) audzēja gadījumā pacientiem ir vislabākā prognoze un piecu gadu dzīvildze pēc nefrektomijas

ir 67–94%. III stadijas jeb lokāli izplatītas slimības gadījumā piecu gadu dzīvildze ir 23–67%, bet IV jeb diseminētas stadijas gadījumā mazāka par 23% [14]. Lielo starpību rādītājos nosaka tas, ka bez TNM stadijas dzīvildzi ietekmē arī citi prognostiski svarīgi faktori: Fūrmana malignitātes pakāpe un pacienta funkcionālais stāvoklis. Latvijas SPKC dati liecina, ka piecu gadu dzīvildze 2006. gadā pirmreizēji reģistrētiem pacientiem ar kodu C64 visās stadijās bija 54%. Pēc mūsu pētījuma rezultātiem, analizējot atsevišķi III un IV stadijas pacientus, piecu gadu dzīvildze bija atbilstoši 18% un 74%, kas iekļaujas iepriekš minētajā A. Zismana noteiktajā intervālā.

Parasti izšķir četras prognostisko faktoru grupas: anatomiskos, histoloģiskos, molekulāros un klīniskos [13]. Anatomiskie faktori ir tie, kas ir integrēti TNM sistēmā. Histoloģiskos faktorus nosaka audzēja morfoloģija. Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO) klasifikāciju izšķir trīs galvenos NŠK apakštipus: gaišo šūnu, papillāro un hromofobo. Nosakot dzīvildzes prognozi, par morfoloģisko variantu nozīmīgākas ir citas nelabvēlīgas histoloģiskas pazīmes: augsta Fūrmana malignitātes pakāpe, nekroze un sarkomatoīda diferenciācija [11]. Klīniskie faktori ietver slimības simptomus, funkcionālo stāvokli un laboratorijas rādītājus. Molekulārie faktori šobrīd vēl ir izpētes stadijā [13].

Tomēr bez šī vispārpieņemtā iedalījuma klīniskajā praksē svarīgāk ir izšķirt tos faktorus, kas saistīti ar audzēja bioloģiju vai pacienta atbildes reakciju, un tos, kas ir atkarīgi no diagnostikas un terapijas. Pirmie pagaidām vēl nav ietekmējami, bet var tapt prasmīgi izmantoti slimības prognozes noteikšanā. Savukārt otrā faktoru grupa ir tā, kura ir atkarīga no speciālistu prasmēm un iespējām. Tieši pēdējai pievērsta uzmanība šajā darbā, veicot pacientu klīnisko gadījumu izpēti.

No 128 NŠK slimniekiem III (57) un IV (53) stadijā, kas pēc statistiskās datiem sākuši ārstēšanos LOC 2006. un 2007. gadā (izslēdzot tos pacientus, kas miruši citu iemeslu dēļ, nevis no NŠK), izdevās iegūt 110 ambulatorās kartes (III stadijā – 63; IV stadijā – 47). Pēc SPKC datiem pavisam Latvijā atbilstošajā laikā pirmreizēji reģistrēto pacientu skaits ar kodu C64 kopumā bija 336: III stadijas – 162 un IV stadijas – 174 [2]. Tas nozīmē, ka analizētā grupa veido apmēram trešo daļu no atbilstīgās Latvijas pacientu populācijas.

Kā liecina pētījuma rezultāti, ievērojams skaits nieru vēža gadījumu tiek diagnosticēti nejauši, uz ko norāda straujais saslimstības pieaugums zemākajās stadijās. Arī 57% III stadijas pacientu NŠK diagnoze tika noteikta ar pamatslimību nesaistītu iemeslu dēļ – profilaktiskās pārbaudes vai blakus-slimību kompleksas izmeklēšanas laikā. Ņemot vērā daudz sliktāku slimības prognozi pacientiem IV stadijā, agrīnai diagnostikai ir izšķiroša loma mirstības samazināšanā, ko būtu jāņem vērā, izmeklējot pacientus riska grupā vecumā no 50 līdz 70 gadiem.

Diagnozes precīza noteikšana ir svarīgs aspekts, kas ietekmē tālāko terapijas taktikas izvēli un līdz ar to – ārstēšanas rezultātu. Pēc izpētes datiem var secināt, ka, nosakot TNM stadiju, 68% gadījumu netika norādīts limfmezglu stāvoklis (Nx). Tā kā N1 (metastāzes vienā reģionālā limfmezglā) klasificējama kā III stadija, atšķirībā no N2 (metastāzes vairākos limfmezglos), kas atbilst IV stadijai [4], limfmezglu stāvokļa precizēšanai ir būtiska nozīme sistēmiskas medikamentozas terapijas indikāciju noteikšanā.

Biežākā metastāžu lokalizācijas vieta gan III stadijas pacientiem recidīva gadījumā, gan sākotnēji metastātiskiem IV stadijas pacientiem, ir plaušas, kam būtu jāvelta īpaša uzmanība, pēc nefrektomijas uzraugot augsta riska grupas pacientus.

Ņemot vērā mazo interferona terapiju saņēmušo pacientu skaitu, pēc veiktā pētījuma datiem nevar pārliecinoši spriest par tās ietekmi uz pacientu dzīvildzi metastātiskas slimības gadījumā. Kaut gan terapiju saņēmušo pacientu grupā bija vērojama labākas dzīvildzes tendence, tomēr tā nerasniedza statistiskās ticamības līmeni. Turklāt jāatzīmē, ka vairākos nejaušinātos pētījumos ir pierādīts, ka interferons metastātiskas NŠK gadījumā nodrošina atbildes reakciju tikai 6–15% gadījumu ar mērenu (3–5 mēneši) dzīvildzes ieguvumu salīdzinājumā ar placebo ekvivalenta lietošanu [8]. Līdz ar jauno mērķterapijas līdzekļu plašāku ienākšanu NŠK ārstēšanā, sagaidāmi arī labāki tās rezultāti.

Vismaz divos nejaušinātos pētījumos pacientiem, kam bija metastātiska slimība un labs funkcionālais stāvoklis, citoreduktīvas nefrektomijas veikšana pirms ārstēšanas ar interferonu uzlaboja dzīvildzi, salīdzinot ar interferona monoterapiju. Vienā no tiem, ko veica R. Falnigans (*R. Falnigan*) ar kolēģiem,

pacientiem, kuriem tika veikta nefrektomija, vidējā dzīvildze bija 11,1 mēnesis, savukārt vienīgi interferona terapiju saņēmušajiem – 8,1 mēnesis [10]. Līdzīgi mūsu nelielā pētījuma rezultāti apliecina, ka metastātiskiem slimniekiem pēc operācijas dzīvildze ir statistiski ticami labāka.

Kaut gan veselīga dzīvesveida veicināšanas pasākumi un smēķēšanas ierobežojumi varētu mazināt saslimstības kāpumu NŠK vēlīnās stadijās, tomēr maz ticams, ka tuvākā nākotnē sagaidāmas būtiskas pārmaiņas nieru vēža kopējās saslimstības tendencēs. Tādēļ īpaša uzmanība jāvelta šīs heterogēnās slimības diagnostikas un ārstēšanas pasākumu uzlabošanai, lai mazinātu vai vismaz stabilizētu mirstības rādītājus.

Secinājumi

1. Atšķirībā no daudzām Eiropas valstīm, Latvijā saslimstība ar nieru vēzi turpina palielināties galvenokārt I un II stadijas dēļ, kas vairumā gadījumu ir nejauša atrade asimptomātiskiem slimniekiem. Tāpat jāsecina, ka pagaidām Latvijā mirstība no nieru vēža nesamazinās.
2. Būtiskākie cēloniskie riska faktori nieršūnu karcinomas (NŠK) gadījumā pēc literatūras datiem ir smēķēšana, aptaukošanās un hipertensija.
3. TNM stadijas precīzai noteikšanai ir būtiska loma NŠK terapijas taktikas izvēlē un turpmākā slimības prognozē, tādēļ ir jādomā par valsts mēroga pasākumiem ārstu izglītošanā, jo Latvijā pieaug tādu pacientu īpatsvars, kuriem stadija nav precizēta.
4. NŠK slimniekiem biežākā metastāžu lokalizācijas vieta ir plaušas, kauli un aknas, kam jāpievērš īpaša uzmanība dinamiskās novērošanas laikā.
5. Metastātiskiem NŠK slimniekiem, kam veikta nefrektomija citoredukcijas nolūkā, ir būtiski labāka dzīvildze.
6. Apsekotajā laika periodā Latvijā maz pacientu saņēma sistēmisku medikamentozu terapiju, tajā skaitā mērķterapiju, kam, iespējams, arī ir būtiska ietekme uz dzīvildzes un mirstības rādītājiem.



Incidence, Mortality, Survival and Treatment Trends of Patients with Renal Cell Carcinoma (RCC) in Latvia over the Last Decade

Abstract

The aim of the study is to identify incidence, mortality and survival trends of patients with renal cell carcinoma (RCC) in Latvia and to detect the most relevant influencing factors. For this purpose the data available from registries for oncological patients during the period of 2000–2011 has been analysed, and retrospective observational study including 110 patient cases of stage III and IV, starting treatment at Rīga Eastern University Hospital, Latvian Oncology Centre in 2006/2007, has been performed. A growing trend in both incidence and mortality has been observed in Latvia over the last decade. The increase in morbidity is mainly due to patients of stage I and II being diagnosed incidentally in asymptomatic cases. Accordingly, the abdominal ultrasound as randomly assigned additional investigation for early diagnosis of the disease could be reasonable in patients after the age of 60. Unfortunately, the number of patients with non-specified stage in Latvia is growing, including patients without morphological assessment, with incorrect TNM staging or missing it at all, which causes a substantial impact on the choice of treatment tactics resulting in worse survival prognosis. The most frequently observed metastatic sites are lungs, bones and liver that has to be considered in the follow-up plan for these patients. Another proof provided by our study is the improved survival rates after cytoreductive surgery in the metastatic setting. Latvian experience acquired so far about the role of immunotherapy and targeted treatment in RCC is limited.

Keywords: renal cell carcinoma, incidence, mortality, survival, prognosis.

Literatūra

1. Koroļova I., Mieriņa I., Goldmanis M., Trapencieris M. Atkarību izraisīto vielu lietošanas izplatība iedzīvotāju vidū. Pētījuma rezultāti. Pētījuma pasūtītājs: v/a "Sabiedrības veselības aģentūra". Rīga, 2008. // www.sva.lv (sk. 13.05.2013.).
2. Latvijas veselības aprūpes un statistikas gadagrāmata. – 13. izd. – Rīga, 2012 // <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika> (sk. 14.05.2013.).
3. Slimību profilakses un kontroles centrs // <http://www.spkc.gov.lv/aktualitates/433/pasaules-veselibas-dienas-ietvaros-tiek-pievesta-uzmaniba-augsta-asinsspiediena-savlaicigai-noversanai-un-arstesanai> (sk. 13.05.2013.).
4. Sorbina L., Gospodarovičs M., Vitekinda K. redakcijā. Ļaundabīgo audzēju TNM klasifikācija: 7. pārskats / Dr. med. A. Stengrevica autorizēts un adaptēts tulkojums no oriģinālizdevuma angļu valodā. – Rīga: Medicīnas apgāds, 2009. – 145.–146. lpp.
5. Abeloff M. D., Armitage J. O., Niederhuber J. E., et al. Abeloff's clinical oncology. – 4th ed. – Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2008. – Pp. 1613–1634.
6. Chow W. H., Dong L. M., Devesa S. S. Epidemiology and risk factors for kidney cancer // *Nature Reviews Urology*, 2010; 7: 245–257.
7. Chow W. H., Gridley G., Fraumeni J. F., Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men // *New England Journal of Medicine*, 2000; 343 (18): 1305–1311.
8. Coppin C., Porzolt F., Awa A., et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan; (1):CD001425 // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
9. Eurostat data from November 2011, most recent data // http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics (sk. 10.05.2013.).
10. Flanigan R. C., Salmon S. E., Blumenstein B. A., et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer // *New England Journal of Medicine*, 2001; 345: 1655–1659.
11. Ljungberg B., Cowan N. C., Hanbury D. C., et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update // *European Urology*, 2010; 58: 398–406.
12. Steliarova-Foucher E., O'Callaghan M., Ferlay J., et al. European Cancer Observatory: cancer incidence, mortality, prevalence and survival in Europe. Version 1.0 (September 2012). European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer // eco.iarc.fr (sk. 11.05.2013.).
13. Volpe A., Patard J. J. Prognostic factors in renal cell carcinoma // *World Journal of Urology*, 2010; 28 (3): 319–327.
14. Zisman A., Pantuck A. J., Dorey F., et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system // *Journal of Clinical Oncology*, 2001; 19 (6): 1649–1657.

Ģimenes, kurā ir pirmsskolas vecuma bērns ar cerebrālo trieku, specifiskās vajadzības

Dace Bērtule, Anita Vētra

Rīgas Stradiņa universitāte, Rehabilitācijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Specifisko vajadzību apzināšana ir svarīgs priekšnoteikums uz ģimeni vērstu veselības aprūpes un sociālo pakalpojumu nodrošināšanai, kā arī nepieciešamā pakalpojumu veida un apjoma plānošanai.

Darba mērķis. Izpētīt un aprakstīt ģimenes, kurās ir pirmsskolas vecuma bērns ar cerebrālo trieku, specifiskās vajadzības.

Materiāls un metodes. Ģimenes vajadzības tika noskaidrotas ar standartizētu aptaujas anketu "Ģimenes vajadzību aptauja" (*The Family Needs Survey, Bailey & Simeonsson, 1988*; tulkots un adaptēts 2011, Bērtule). Tika aptaujāti vecāki vai aprūpētāji 2–7 gadus veciem bērniem ar bērnu cerebrālās triekas diagnozi. Aptauja notika tiešu interviju veidā.

Rezultāti. Aptaujā piedalījās 171 ģimenes pārstāvis. Vairāk nekā 80% respondentu izteica nepieciešamību uzzināt informāciju par pakalpojumiem, ko bērns var saņemt pašlaik, vai ko varēs saņemt nākotnē, kā arī par bērna apmācības un izglītības iespējām. 67,8% respondentu atzīmēja vajadzību saņemt palīdzību valsts vai pašvaldības piedāvāto medicīnisko, sociālo un izglītības pakalpojumu koordinēšanā. 56,1% aptaujāto atzīmēja, ka būtu nepieciešams papildu finansiāls atbalsts bērna ārstēšanas izdevumu segšanai un 71,9% – aukles vai asistenta pakalpojumu apmaksāšanai. Kā sociālā atbalsta formu 58,5% aptaujāto atzīmēja iespēju biežāk tikties ar ģimenēm, kurās ir līdzīgs bērns, 71,3% – lasīt par ģimenēm ar līdzīgām problēmām un 60,2% – izbrīvēt laiku, ko varētu veltīt tikai sev. Lielākā daļa respondentu neatzīmēja vajadzības, kas saistītas ar ģimenes funkcionēšanas uzlabošanu un vajadzībām attiecībā uz bērna stāvokļa izskaidrošanu citiem.

Secinājumi. Vairums ģimeņu ar pirmsskolas vecuma bērniem ar cerebrālo trieku atzīmē nepieciešamību pēc visaptverošas informācijas par bērnu ar cerebrālo trieku. Lielākā daļa ģimeņu pauž vajadzību gūt lielāku finansiālu un sociālu atbalstu, kā arī palīdzību valsts un pašvaldības pakalpojumu piedāvājumu apzināšanā un saņemšanā.

Atslēgvārdi: bērnu cerebrālā trieka, ģimenes vajadzības.

Ievads

Bērnu cerebrālās triekas (BCT) cēlonis ir nenobriedušu galvas smadzeņu bojājums. Slimības primārā kliniskā izpausme ir kustību un pozu attīstības traucējumi. Turklāt bērniem ar cerebrālo trieku novēro arī kognitīvos, redzes, dzirdes, komunikācijas un uzvedības traucējumus, kā arī epilepsiju [Bax, 2005]. BCT prevalence Eiropā ir 2–3 gadījumi uz 1000 dzīvi dzimušajiem bērniem, un tā ir bērnu biežākais fiziskās nespējas cēlonis [Cans, 2000].

Lai gan rūpes par bērnu ir pašsaprotamas ikvienā ģimenē, tomēr vecāki, kuri aprūpē bērnu ar cerebrālo trieku, veic ievērojami plašāku aprūpes apjomu. Šie vecāki ne tikai ikdienā aprūpē bērnu, bet arī cenšas sagādāt bērnam nepieciešamos medicīniskos un rehabilitācijas pakalpojumus. Bērna funkcionālie traucējumi nereti ierobežo ģimenes iesaistīšanos sociālās aktivitātēs. Nespēja palīdzēt savam bērnam rada stresu un savstarpējos konfliktus, izraisa veselības traucējumus. Tādēļ sabiedrības un pakalpojumu sniedzēju atbalsts ir jānodrošina ne tikai bērnam, bet visai ģimenei [Raina, 2005].

Ir pierādīts, ka uz ģimeni un tās vajadzībām vērsts rehabilitācijas modelis ir visefektīvākais bērnu ar cerebrālo trieku medicīniskajā un sociālajā rehabilitācijā [4]. Tiek atzīmēts, ka šādā veidā iespējams uzlabot bērnu funkcionalitāti, nodrošināt ģimenes specifiskās vajadzības un paaugstināt dzīves kvalitāti. Specifisko vajadzību apzināšana ir svarīgs priekšnoteikums uz ģimeni vērstu veselības aprūpes un sociālo pakalpojumu nodrošināšanā, kā arī nepieciešamā pakalpojumu veida un apjoma plānošanā [King, 2004].

Veselības aprūpes pētījumos ar terminu “ģimenes vajadzības” apzīmē vēlmi gūt tādu informāciju, pakalpojumus un atbalstu, kas ļautu ģimenei sasniegt svarīgus mērķus [Perrin, 2000].

Darba mērķis

Izpētīt un aprakstīt ģimenes, kurās ir pirmsskolas vecuma bērns ar cerebrālo trieku, specifiskās vajadzības.

Materiāls un metodes

Dalībnieki. Pētījumā piedalījās vecāki vai aprūpētāji 2–7 gadus veciem bērniem ar BCT diagnozi. Bērni bija saņēmuši veselības aprūpes pakalpojumus Nacionālajā rehabilitācijas centrā (NRC) “Vaivari”, Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā vai rehabilitācijas centrā (RC) “Mēs esam līdzās”.

Instrumenti. Ģimenes vajadzības noskaidrojām ar “Ģimenes vajadzību aptauju” (*The Family Needs Survey*) [Bailey & Simeonsson, 1988]. Oriģinālajā aptaujas versijā ir 35 apgalvojumi. Katrs apgalvojums sākas ar “Man nepieciešams..., man vajadzētu...”, piemēram, “Man nepieciešama papildu informācija par mana bērna uzvedības problēmu risināšanu”. Atbilžu varianti ir: 1 – “nav nepieciešama palīdzība”, 2 – “neesmu pārliecināts”, 3 – “ir nepieciešama palīdzība”. Augstāka kopējā punktu summa liecina par lielāku ģimenes vajadzību apjomu. Vadoties pēc Almasri un kolēģu rekomendācijām [Almasri, 2011], anketā papildus iekļāva sešus apgalvojumus, saglabājot iedalījumu sešos vajadzību blokos: vajadzība pēc informācijas (9 apgalvojumi), vajadzība pēc atbalsta (8 apgalvojumi), izskaidrošana citiem (6 apgalvojumi), pašvaldības un valsts pakalpojumi (7 apgalvojumi), finanšu vajadzības (7 apgalvojumi), ģimene (5 apgalvojumi).

Papildus iekļautie seši apgalvojumi:

1. Man nepieciešama papildu informācija par mana bērna labklājības plānošanu nākotnē (aizbildniecību, apdrošināšanu, nodarbošanos).
2. Man nepieciešama papildu informācija par mana bērna izglītības iespējām.
3. Man nepieciešama palīdzība mana bērna stāvokļa izskaidrošanā skolotājiem un citiem profesionāļiem.
4. Man nepieciešama papildu palīdzība mājokļa pārbūvēšanā bērna vajadzībām.
5. Man nepieciešama palīdzība nepieciešamo rehabilitācijas pakalpojumu nodrošināšanā.
6. Man nepieciešama palīdzība valsts vai pašvaldības apmaksāto medicīnisko, sociālo un izglītības pakalpojumu koordinēšanā.

Lai pārbaudītu tulkotās un modificētās aptaujas psihometriskos rādītājus, noteicām skalu iekšējo saskaņotību (*Cronbach alpha* = 0,82) un testa–atkārtota testa ticamību (*ICC*2,1 = 0,89).

Šajā pētījumā, lai noteiktu kopējo vajadzību skaitu un vajadzību skaitu atsevišķajos blokos, ņēmām vērā tikai atbildi 3 – “ir nepieciešama palīdzība”.

Demogrāfisko datu anketa. Pētījumā izmantojām anketu, kas apkopo vispārēju informāciju par ģimeni (respondenta vecums, nodarbinātība, dzīvesvieta, ģimenes stāvoklis u. c.) un bērnu ar BCT (BCT forma, blakussaslimšanas u. c.).

Procedūra. Ģimenes, kurās aug bērns ar slimības diagnozi bērnu cerebrālā trieka, tika identificētas no NRC "Vaivari", Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas un RC "Mēs esam līdzās" arhīviem un datu bāzēm. Potenciālos pētījuma dalībniekus uzaicinājām personīgi vai telefoniski. Ģimeņu pārstāvji, kas piekrita piedalīties pētījumā, atbildēja uz demogrāfisko datu anketas un "Ģimenes vajadzību aptaujas" jautājumiem. Intervijas notika minēto ārstniecības iestāžu apmeklējuma laikā no 2011. gada novembra līdz 2012. gada decembrim.

Datu analīze. Datus analizējām ar aprakstošās statistikas metodēm: minimālā, maksimālā, vidējā vērtība, standartnovirze (SD). Demogrāfiskos datus un "Ģimenes vajadzību aptaujas" rezultātus atspoguļojām, izmantojot skaitliskās un procentuālās vērtības.

Rezultāti

NRC "Vaivari", Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas un RC "Mēs esam līdzās" arhīvos un datu bāzēs identificējām 184 bērnus vecumā no diviem līdz septiņiem gadiem ar BCT diagnozi. Pētījumā piekrita piedalīties 171 ģimenes pārstāvis. Septiņu ģimeņu pārstāvji atteicās piedalīties pētījumā, ar sešām ģimenēm neizdevās sazināties. Pārsvarā respondents bija bērna māte (91,8%). Respondentu vidējais vecums bija 35,02 gadi (standartnovirze 8,36 gadi). Bērnu vidējais vecums bija 4,87 gadi (standartnovirze 1,80 gadi). 64 (37,4%) ģimenes bija no Rīgas, 67 (39,3%) no citām Latvijas pilsētām, bet 40 (23,4%) dzīvoja lauku teritorijā. Respondenta, ģimenes un bērna ar slimības diagnozi BCT raksturojums atspoguļots 1. tabulā.

1. tabula. Respondenta, ģimenes un bērna ar BCT diagnozi raksturojums

Characteristics of participants, their families and children with cerebral palsy

Respondenta un ģimenes raksturojums	Skaits, n (%)	Bērna ar BCT raksturojums	Skaits, n (%)
Respondents ir bērna:		Dzimums:	
māte	157 (91,8)	zēns	95 (55,6)
tēvs	4 (2,3)	meitene	76 (44,4)
vecvecāks	6 (3,5)	Blakussaslimšanas*:	
aizbildnis	4 (2,3)	redzes traucējumi	66 (38,6)
Izglītība:		dzirdes traucējumi	18 (10,5)
augstākā	89 (39,2)	runas traucējumi	104 (60,8)
vidējā / vidējā speciālā	118 (52,0)	izziņas traucējumi	112 (65,5)
pamatskolas	20 (8,8)	epilepsija	41 (24,0)
Nodarbinātība:		Bērna veselības stāvoklis*:	
strādā pilnu laiku	79 (34,8)	labs	71 (41,5)
strādā nepilnu laiku	33 (14,5)	apmierinošs	90 (52,6)
nestrādā	111 (48,9)	slikts	10 (5,8)
mācās	4 (1,8)	BCT forma:	
Ģimenes stāvoklis:		spastiskā unilaterālā	57 (33,3)
precējusies/-ies / ir partneris/-e	187 (82,4)	spastiskā bilaterālā	77 (45,0)
atraitne/-is	3 (1,3)	diskinētiskā	20 (11,7)
šķīrusies/-ies	19 (8,4)	atkatiskā	6 (3,5)
vientuļais vecāks	18 (7,9)	jaukta	11 (6,4)
Bērnu skaits ģimenē:		Socializācija:	
viens	112 (49,3)	bērnudārzs / dienas centrs	112 (65,5)
divi	78 (34,4)	mājas	59 (34,5)
trīs un vairāk	37 (16,3)		

* Vecāku sniegtā informācija.

“Ģimenes vajadzību aptaujas” rezultātu analīze rāda, ka vismaz trīs apgalvojumus par nepieciešamo palīdzību nosauca visi aptaujātie. Maksimālais atzīmēto vajadzību skaits bija 38. Vidējais respondentu atzīmētais kopējais vajadzību skaits – 16,57 (standartnovirze 7,21). Respondentu atbilžu vidējās vērtības vajadzību blokos atspoguļotas 2. tabulā.

Vairāk nekā 80% respondentu izteica nepieciešamību uzzināt informāciju par pakalpojumiem, ko bērns var saņemt pašlaik vai ko varēs saņemt nākotnē, kā arī par bērna apmācības un izglītības iespējām. 67,8% respondentu atzīmēja vajadzību saņemt palīdzību valsts vai pašvaldības piedāvāto medicīnisko, sociālo un izglītības pakalpojumu koordinēšanā. Vairums aptaujāto atzīmēja, ka būtu nepieciešams lielāks finansiāls atbalsts bērna ārstēšanas izdevumu segšanai (56,1%) un aukles vai asistenta pakalpojumu apmaksāšanai (71,9%). Sociālo atbalstu vairums aptaujāto gribētu saņemt no ģimenēm, kurās ir līdzīgs bērns (58,5%), vai lasīt par ģimenēm ar līdzīgām problēmām (71,3%) un izbrīvēt laiku, ko varētu veltīt tikai sev (60,2%). Lielākā daļa respondentu neminēja tādas vajadzības, kas saistītas ar ģimenes funkcionēšanas uzlabošanu, kā arī palīdzību bērna stāvokļa izskaidrošanā citiem cilvēkiem. “Ģimenes vajadzību aptaujas” rezultāti apkopoti 3. tabulā.

2. tabula. Vidējais vajadzību skaits vajadzību blokos

Mean number of each type of family need

Apgalvojumu bloks	Vajadzību skaits	Minimālā vērtība	Maksimālā vērtība	Vidējā vērtība	Standartnovirze
Vajadzība pēc informācijas	9	0	9	6,42	2,16
Vajadzība pēc atbalsta	8	0	8	3,37	2,15
Izskaidrošana citiem	6	0	6	1,19	1,60
Pašvaldības un valsts atbalsts	6	0	6	2,36	1,66
Finanšu vajadzības	7	0	7	2,60	1,68
Ģimene	5	0	5	0,64	0,95

3. tabula. Ģimeņu minētās vajadzības

Unmet needs reported by families

Apgalvojums	Skaits, n (%)
1	2
Vajadzība pēc informācijas	
Man nepieciešama papildu informācija par to, kā bērni aug un attīstās	101 (59,1)
Man nepieciešama papildu informācija par mana bērna stāvokli vai slimību	150 (87,7)
Man nepieciešama papildu informācija, kā runāt un spēlēties ar manu bērnu	102 (60,0)
Man nepieciešama papildu informācija, kā mācīt manu bērnu	127 (74,3)
Man nepieciešama papildu informācija, kā risināt mana bērna uzvedības problēmas	96 (56,1)
Man nepieciešama papildu informācija par pakalpojumiem, kas pašlaik ir pieejami manam bērnam	110 (64,3)
Man nepieciešama papildu informācija par pakalpojumiem, kādus manam bērnam vajadzētu saņemt nākotnē	150 (87,7)
Man nepieciešama papildu informācija, lai plānotu mana bērna labklājību nākotnē (aizbildniecību, apdrošināšanu, nodarbošanos)	96 (56,1)
Man nepieciešama papildu informācija par mana bērna izglītības iespējām	141 (82,5)
Vajadzība pēc atbalsta	
Man vajadzētu ģimenes locekli, ar kuru es varētu vairāk runāt par savām problēmām	34 (20,0)
Man vajadzētu vairāk draugu, ar kuriem es varētu parunāties	43 (25,1)
Man nepieciešama iespēja biežāk satikt un aprunāties ar vecākiem, kuriem arī ir bērns ar īpašām vajadzībām	100 (58,5)

3. tabulas turpinājums

1	2
Man vajadzētu lasāmvielu par ģimenēm, kurās ir līdzīgs bērns manējam	122 (71,3)
Man nepieciešams vairāk laika sev	103 (60,2)
Man nepieciešams, lai mana bērna skolotājs vai terapeits atvēlētu vairāk laika sarunām ar mani	66 (38,6)
Man nepieciešams biežāk tikt ar garīdznieku, kas palīdzētu man risināt problēmas	37 (21,6)
Es vēlētos regulārāk tikt ar psihiatru, psihologu un sociālo darbinieku un apspriest man svarīgus jautājumus	72 (42,1)
Izskaidrošana citiem	
Man nepieciešama palīdzība, lai izskaidrotu (zinātu, kā izskaidrot) bērna stāvokli maniem vai partnera / partneres vecākiem	26 (15,2)
Man nepieciešama palīdzība, lai izskaidrotu bērna stāvokli viņa tēvam / mātei	16 (9,4)
Man nepieciešama palīdzība, lai izskaidrotu (zinātu, kā izskaidrot) bērna stāvokli viņa brāļiem un māsām	12 (7,0)
Man nepieciešama palīdzība, lai izskaidrotu (zinātu, kā izskaidrot) mana bērna stāvokli citiem bērniem	51 (29,8)
Man nepieciešama palīdzība, lai zinātu, kā atbildēt, kad kaimiņi, draugi vai svešinieki uzdod jautājumus par manu bērnu	54 (31,6)
Man nepieciešama palīdzība, lai izskaidrotu (zinātu, kā izskaidrot) mana bērna stāvokli skolotājiem un citiem profesionāļiem	44 (25,7)
Pašvaldības un valsts atbalsts	
Man nepieciešama palīdzība, lai atrastu manam bērnam piemērotu pirmsskolas aprūpes iestādi vai dienas centru	71 (41,5)
Man nepieciešama palīdzība, lai atrastu auklīti, kas vēlētos un spētu rūpēties par manu bērnu	55 (32,2)
Man nepieciešama palīdzība, lai nodrošinātu atbilstošu aprūpi manam bērnam dievkalpojuma laikā	3 (1,8)
Man nepieciešama palīdzība, lai atrastu ārstu, kas saprot mani un mana bērna vajadzības	61 (35,7)
Man nepieciešama palīdzība, lai nodrošinātu bērnam nepieciešamos rehabilitācijas pakalpojumus	97 (56,7)
Man nepieciešama palīdzība, lai koordinētu medicīniskos, sociālos un izglītības pakalpojumus, ko piedāvā valsts vai pašvaldība	116 (67,8)
Finanšu vajadzības	
Man nepieciešams papildu finansējums, lai segtu izdevumus par ēdienu, mājokli, medicīnisko aprūpi, apģērbu un transportu	69 (40,4)
Man nepieciešama papildu palīdzība, lai iegādātos speciālo inventāru (ratus, krēslu, pārvietošanās ierīci...) manam bērnam	96 (56,1)
Man nepieciešama papildu palīdzība, lai segtu izdevumus par terapiju un citām ar bērna aprūpi saistītām vajadzībām	123 (71,9)
Man nepieciešama papildu palīdzība, lai apmaksātu auklītes pakalpojumus	54 (31,6)
Man nepieciešama papildu palīdzība, lai veiktu mājokļa pārbūvi bērna vajadzībām	53 (31,0)
Man nepieciešama papildu palīdzība, lai iegādātos manam bērnam nepieciešamās rotaļlietas	12 (7,0)
Man vai manam partnerim nepieciešama palīdzība, lai atrastu darbu	37 (21,6)
Ģimene	
Manam partnerim / partnerei ir nepieciešama palīdzība, lai saprastu un pieņemtu mūsu bērna stāvokli	7 (4,1)
Mūsu ģimenei nepieciešama palīdzība problēmu apspriešanā un risināšanā	24 (14,0)
Mūsu ģimenei nepieciešama palīdzība, lai mācītos, kā vienam otru grūtos brīžos atbalstīt	42 (24,6)
Mūsu ģimenei nepieciešama palīdzība, lai izlemtu, kurš veiks maksājumus, rūpēsies par bērnu vai veiks citas ar ģimenes dzīvi saistītas darbības	2 (1,2)
Mūsu ģimenei nepieciešama palīdzība, lai plānotu un realizētu brīvā laika aktivitātes	34 (19,9)

Diskusija

Līdzīgi kā citu autoru pētījumos par specifiskajām vajadzībām ģimenēs ar bērniem ar funkcionāliem traucējumiem [Sloper, 1992; Ellis, 2002; Farmer, 2004; Nitta, 2005; Palisano, 2010], lielākā daļa aptaujāto ģimeņu atzīmēja, ka viņiem nepieciešama dažāda veida informācija. Palisano (Palisano) ar kolēģiem izteica pieņēmumu, ka tas skaidrojams ar vecāku uzskatu, ka informācijas nekad nevar būt par daudz [Palisano, 2010]. Salīdzinot ar minētajiem pētījumiem, mūsu pētījumā ievērojami lielāks respondentu skaits atzīmēja nepieciešamību iegūt informāciju par bērna saslimšanu, pieejamiem pakalpojumiem, apmācības un izglītības iespējām. Iespējams, to var izskaidrot ar bērnu vecumu atšķirībām. Mūsu pētījumā tika iekļautas ģimenes ar pirmsskolas vecuma bērnu ar cerebrālo trieku, savukārt citi autori bija pētījuši ģimenes ar 1–18 gadus veciem bērniem. Jo bērns ar funkcionāliem traucējumiem ir mazāks, jo vecāki ir nedrošāki, vēl neorientējas pakalpojumu piedāvājumā, meklē visas iespējas veicināt bērna attīstību [Palisano, 2010]. Tomēr pastāv iespēja, ka aptaujātās ģimenes nesaņem pilnvērtīgu informāciju no medicīnisko, sociālo un izglītības pakalpojumu sniedzējiem.

Kā sociālā atbalsta formu vairums aptaujāto atzīmēja vēlmi biežāk tikties ar ģimenēm, kurās ir līdzīgs bērns, un lasīt par ģimenēm ar līdzīgām problēmām. Līdzīgas vajadzības atzīmētas Vangas (Wang) un kolēģu veiktajā pētījumā Ķīnā [Wang, 2010]. Tas varētu liecināt par to, ka ģimenes ar bērniem ar funkcionāliem traucējumiem jūtas izolētas un vēlas saņemt atbalstu no ģimenēm ar līdzīgām problēmām. Savukārt pētījumos, kas veikti ASV un Rietumeiropā, ģimenes retāk atzīmē šādas vajadzības. Tāpat kā citos pētījumos [Perrin, 2000; Ellis, 2002; Nitta, 2005; Wang, 2010], mūsu respondenti atzīmēja nepieciešamību izbrīvēt vairāk laika, ko varētu veltīt tikai sev (60,2%).

Līdzīgi kā Nitta (Nitta) un kolēģu veiktajā pētījumā Japānā [Nitta, 2005], liels skaits aptaujāto ģimeņu izteica vajadzību saņemt pašvaldības vai valsts apmaksātus pakalpojumus. Īpaši satraucoši likās tas, ka vairāk nekā pusei ģimeņu (56,7%) ir nepieciešama palīdzība nodrošināt bērnam nepieciešamos rehabilitācijas pakalpojumus, bet 67,8% respondentu vēlētos saņemt palīdzību valsts vai pašvaldības piedāvāto medicīnisko, sociālo un izglītības pakalpojumu koordinēšanā. Par nepietiekamu pašvaldības institūciju atbalstu liecina arī tas, ka 41,5% ģimeņu ir nepieciešama palīdzība atrast bērnam piemērotu pirmsskolas iestādi. Lai gan pēdējos gados ir ievērojami palielināties pašvaldības un valsts sniegtais atbalsts ģimenēm ar bērniem ar funkcionāliem traucējumiem, tomēr pētījuma rezultāti liecina, ka piedāvāto pakalpojumu koordinācija nav efektīva. Valstīs ar vēsturiski stabilu sociālā atbalsta sistēmu ģimenes neizsaka vajadzību saņemt valsts un pašvaldības pakalpojumus [Hendriks, 2000; Farmer, 2004; Palisano, 2010; Almasri, 2011].

Ir zināms, ka bērnam ar funkcionāliem traucējumiem pieaugot, palielinās nepieciešamība pēc finansiāla atbalsta [Almasri, 2011]. Tā kā mūsu aptaujātajās ģimenēs bērni bija vecumā no diviem līdz septiņiem gadiem, salīdzinoši mazāk ģimeņu (56,1%) vēlējās saņemt finansiālu atbalstu speciālā inventāra vai palīglīdzekļu iegādei. Nitta (Nitta) un kolēģu pētījumā šādu vajadzību izteica 80,9% aptaujāto ģimeņu [Nitta, 2005]. Tomēr 71,9% aptaujāto ģimeņu atzīmēja nepieciešamību saņemt finansiālu atbalstu bērna ārstēšanai un rehabilitācijai. To varētu izskaidrot gan ar ierobežoto finansējumu valsts apmaksātajiem medicīnas un rehabilitācijas pakalpojumiem, gan ar ģimeņu vēlmi saņemt veselības aprūpes pakalpojumus maksas pakalpojumu sektorā un ārvalstīs.

Līdzīgi kā Palisano (Palisano) un kolēģu veiktajā pētījumā [Palisano, 2010], mūsu pētījumā neliels skaits respondentu atzīmēja vajadzības, kas saistītas ar ģimenes funkcionēšanas uzlabošanu un palīdzību bērna stāvokļa izskaidrošanā citiem. Iespējams, atbilde meklējama mūsu vēsturiskajās tradīcijās ģimenes problēmas risināt pašiem un nemeklēt speciālistu palīdzību. Tiek arī uzskatīts, ka vecāki, kuriem ir bērns ar funkcionāliem traucējumiem, vairāk domā, kā veicināt bērna attīstību, bet mazāk pievēršas visas ģimenes vajadzībām [Graves, 1996]. Arī ārsti un funkcionālie speciālisti tradicionāli savu darbību vērš uz bērna funkcionālo ierobežojumu mazināšanu, bet ģimenes lomu biopsihosociālās aprūpes nodrošināšanā novērtē nepietiekami un nestimulē to [Dunst, 2008].

Pētījuma rezultāti atklāj, ka nepieciešams pilnveidot speciālistu, kas strādā ar bērniem ar cerebrālo trieku, zināšanas un kompetences. Ceturtā daļa (25,7%) aptaujāto ģimeņu izteikušas vajadzību pēc palīdzības, lai zinātu, kā paskaidrot bērna stāvokli profesionāļiem (bērnodrāža audzinātājiem, mediķiem).

Secinājumi

Vairums ģimeņu ar pirmsskolas vecuma bērniem ar cerebrālo trieku atzīmē nepieciešamību pēc visaptverošas informācijas par bērnu ar BCT. Lielākā daļa ģimeņu pauž vajadzību gūt lielāku finansiālu un sociālu atbalstu, kā arī palīdzību valsts un pašvaldības pakalpojumu piedāvājumu apzināšanā un saņemšanā.



Family Needs of Parents of Pre-School Children with Cerebral Palsy

Abstract

Introduction. Understanding the needs of families of pre-school children with cerebral palsy (CP) is essential to provide efficient and cost-effective services.

Aim. The aim of the respective study is to identify the most frequently expressed family needs in families with pre-school children with CP.

Material and methods. 171 parents or caregivers of pre-school children with CP completed a modified version of Family Needs Survey and a demographic questionnaire.

Results. Over 80% of parents expressed family needs for the information on current and future services, and child's further education. 67.8% of families needed help in care coordination, paying for therapy (56.1%) and babysitting (71.9%). 58.5% of the families needed to have more opportunities to meet with parents of children who have disabilities, read about other families with similar children (71.3%) and 60.2% needed to have more time for themselves.

Help with explaining their child's condition to others and family functioning was not found to be a concern.

Conclusions. According to the families, it is necessary to develop a system that would provide comprehensive information and help to navigate community services. The majority of families with pre-school children with cerebral palsy expressed the needs for financial and social support.

Keywords: family needs, cerebral palsy.

Literatūra

1. Almasri N. A., Palisano J. R., Dunst C. J., et al. Determinants of needs of families of children and youth with cerebral palsy // *Children's Health Care*, 2011; 40 (2): 130–154.
2. Bailey D. B. Jr., Simeonsson R. J. Assessing needs of families with handicapped infants // *The Journal of Special Education*, 1988; 22 (1): 117–127.
3. Bax M., Goldstein M., Rosenbaum P., et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005 // *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2005; 47 (8): 571–576.
4. Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers // *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2000; 42 (12): 816–824.
5. Carpenter B. Sustaining the family: meeting the needs of families of children with disabilities // *British Journal of Special Education*, 2003; 27 (3): 135–144.
6. Dunst C. J., Trivette C. M., Hamby D. W. Research synthesis and meta-analysis of studies of family centred practises / Winterberry monograph series. – Asheville, NC: Winterberry Press, 2008. – Pp. 221–228.
7. Ellis J. T., Luiselli J. K., Amirault D., et al. Families of children with developmental disabilities: assessment and comparison of self-reported needs in relation to situational variables // *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 2002; 14 (2): 191–202.
8. Farmer J. E., Marien W. E., Clark M. J., et al. Primary care supports for children with chronic health conditions: identifying and predicting unmet family needs // *Journal of Pediatric Psychology*, 2004; 29 (5): 355–367.
9. Graves C., Hayes V. E. Do nurses and parents of children with chronic conditions agree on parental needs? // *Journal of Pediatric Nursing*, 1996; 11 (5): 288–299.

10. Hendriks A. H., De Moor J. M., Oud J. H., Franken W. M. Service needs of parents with motor or multiply disabled children in Dutch therapeutic toddler classes // *Clinical Rehabilitation*, 2000; 14 (5): 506–517.
11. King S., Teplicky R., King G., Rosenbaum P. Family-centred service for children with cerebral palsy and their families: a review of the literature // *Seminars in Pediatric Neurology*, 2004; 11 (1): 78–86.
12. Nitta O., Taneda A., Nakajima K., Surya J. The relationship between the disabilities of school-aged children with cerebral palsy and their family needs // *Journal of Physical Therapy Science*, 2005; 17: 103–107.
13. Palisano R. J., Almasri N., Chiarello L. A., et al. Family needs of parents of children and youth with cerebral palsy // *Child: Care, Health and Development*, 2010; 36 (1): 85–92.
14. Perrin E. C., Lewkowicz C., Young M. H. Shared vision: concordance among fathers, mothers, and pediatricians about unmet needs of children with chronic health conditions // *Pediatrics*, 2000; 105 (1): 277–285.
15. Raina P., O'Donnell M., Rosenbaum P., et al. The health and well-being of caregivers of children with cerebral palsy // *Pediatrics*, 2005; 115 (6): e62–e636.
16. Sloper P., Turner S. Service needs of families of children with severe physical disability // *Child: Care, Health and Development*, 1992; 18 (5): 259–282.
17. Wang P., Michaels C. A. Chinese families of children with severe disabilities: family needs and available support // *Research and Practice for Persons with Severe Disabilities*, 2010; 34 (2): 21–32.

Izdegšanas sindroms, līdzjūtības izraisīts nogurums un subjektīvais veselības vērtējums garīgās veselības aprūpes māsām

Vita Aveniņa, Kristaps Circenis

Rīgas Stradiņa universitāte, Māšzinību fakultāte, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Ilgstošs darba radīts nogurums var izraisīt virkni simptomu, kas negatīvi iespaido garīgās veselības aprūpes māsu profesionālo kvalitāti un pašas māsas psihisko un fizisko veselību. Aktuālas psihosociālās problēmas māsām ir izdegšanas sindroms un līdzjūtības nogurums.

Darba mērķis. Šī pētījuma mērķis bija noskaidrot izdegšanas sindroma un līdzjūtības noguruma rādītājus stacionārā strādājošām garīgās veselības aprūpes māsām un to saistību ar māsu fizisko veselību.

Materiāls un metodes. Lai sasniegtu pētījuma mērķi, tika veikts kvantitatīvs, neeksperimentāls pētījums, lietojot šādus instrumentus: Profesionālās dzīves kvalitātes skalu, Maslačas izdegšanas aptauju, kā arī pētījuma autoru izstrādāto māsu aptauju somatisko sūdzību noteikšanai. Pētījuma dalībnieki bija Latvijas Republikas teritorijā reģistrētās praktizējošas garīgās veselības aprūpes māsas. Respondentus atlasīja, izmantojot pieejamības jeb ērtuma izlases veidu. Kopumā tika aptaujāti 100 respondenti ar vidējo darba stāžu 13,52 gadi vecuma robežās no 21 līdz 72 gadiem.

Rezultāti. Pētījumā iegūtie rezultāti rāda, ka māsu izlasē vērojami zemi rādītāji personīgo panākumu redukcijas apakšskalā, bet augsti rādītāji līdzjūtības noguruma apakšskalā. Kā galvenās hroniskās saslimšanas garīgās veselības aprūpes māsas aptaujā min hipertensiju, cukura diabētu un bronhiālo astmu. Turpretim kā biežākās somatiskās sūdzības garīgās veselības aprūpes māsas min vieglu nogurumu, muguras sāpes un galvassāpes. Ciešu sakarību starp Maslačas izdegšanas aptaujas un Profesionālās dzīves kvalitātes apakšskalu rādītājiem un māsu hroniskām saslimšanām, kā arī somatiskiem simptomiem nenovēro.

Secinājumi. Izdegšanas sindroms un līdzjūtības nogurums māsu izlasē vidēji cieši saistīts ar hroniskām saslimšanām un somatiskām sūdzībām.

Atslēgvārdi: izdegšanas sindroms, līdzjūtības izraisīts nogurums, garīgās veselības aprūpes māsa.

Ievads

Vairums medicīnas māsu savu profesiju izvēlas, lai palīdzētu pacientam slimības norises periodā, apmierinātu viņa fiziskās un garīgās vajadzības, kā arī palīdzētu atgūt un saglabāt viņa veselību. Vienlaikus iejūtīga un gādīga medmāsa pati var kļūt par upuri, atrodoties nepārtrauktā stresā, kuru izraisa gan darba vide, gan pacients.

Zinātnieki Dils un Tērners (*Deahl and Turner*) savos pētījumos vērš uzmanību uz to, ka psihiatrijā strādājošiem izdegšanu galvenokārt rada pacientu vardarbība, personāla bailes no šīs vardarbības, ierobežotie laika, finanšu, personāla resursi, pārpildītās stacionāra nodaļas, kā arī augstās darba prasības.

Tomsons (*Thompson*) kā izdegšanas veicinošus faktorus min personāla lielo atbildību par pacientiem, augstās administrācijas prasības, lielo darba slodzi un augstās birokrātiskās prasības [*Pejuskovic, Lecic-Tosevski, Priebe, 2007*].

Pētījumi pierāda, ka līdz pat 67% garīgās veselības aprūpē strādājošo vērojami augsti izdegšanas sindroma rādītāji. Webster un Hakets (*Webster and Hackett*) savā pētījumā konstatēja, ka 54% veselības aprūpē strādājošo vērojami augsti emocionālā izsīkuma skalas rādītāji, bet 38% – augsti depersonalizācijas skalas rādītāji [*Morse, et al., 2012*].

Līdzjūtības nogurums ir samērā jauns jēdziens veselības aprūpē. Šis stāvoklis tiek definēts kā emocionāla iztukšošanās, ko piedzīvo palīdzošajās profesijās strādājošie, parasti aprūpējot smagus pacientus ar progresējošām hroniskām slimībām, vai arī tādus, kuri pārdzīvojuši traumatiskus notikumus. Džoinsons (*Joinson*) viena no pirmajām lietoja terminu “līdzjūtības nogurums”, pētot izdegšanas sindromu māsām, kuras strādāja neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļās. Viņas pieņēmums bija, ka iejūtīgākās māsas var “absorbēt” pacientu traumatisko stresu, kurus viņas aprūpē. Līdz ar to māsas jūtas hroniski nogurušas, ir viegli aizkaitināmas, nesavaldīgas, viņām var parādīties dažādi psihosomatiski simptomi, var izpausties arī bailes iet uz darbu un dzīvesprieka trūkums [*Circenis, 2013*].

Spēka izsīkumu var izjust arī profesijās, kuras nav saistītas ar veselības aprūpi, bet, tikai sniedzot aprūpi citiem cilvēkiem, var izjust līdzjūtības nogurumu. Ja pakalpojumu sniedzējam ir tuvs starppersonu kontakts ar pacientu, viņa emocionālās robežas var kļūt neskaidras un rezultātā aprūpētājs neapzināti pielīdzina pacienta bēdas sev [*Bush, 2009*].

Līdzjūtības noguruma izpaušmju noteikšanai tiek izmantots Profesionālās dzīves kvalitātes skalas tests (*Professional Quality of Life Scale*), kura autore ir Beta Stamma. Viņa atklāja, ka palīdzošās profesijas pārstāvja profesionālās dzīves kvalitāti veido kā pozitīvie, tā negatīvie aspekti. Pozitīvais aspekts ir līdzjūtības gandarījums, bet negatīvais aspekts – līdzjūtības nogurums. Līdzjūtības nogurums ietver izdegšanu un sekundāro traumu. Gan līdzjūtības nogurums, gan līdzjūtības gandarījums ir cieši saistīti ar darba vidi, kurā māsa strādā, gan ar pacienta vidi, gan ar pašas māsas personīgo vidi [*Stamm, 2010*].

Ilgstoša pārpūle var nodarīt kaitējumu gan prātam, gan ķermenim. Piemēram, psiholoģisks stress ir saistīts ar augstāku depresijas, sirds slimību un infekcijas slimību risku. Pētnieku grupa no *Carnegie Mellon* universitātes atklāja, ka ilgstošs stress ir saistīts ar ķermeņa spēju zudumu regulēt iekaisuma atbildi. Zinātnieki pierādīja, ka psiholoģiskais stress kavē spēju regulēt iekaisuma procesu, tādējādi attīstās un progresē slimības. Tā kā iekaisuma process ir būtisks daudzām saslimšanām, piemēram, kardiovaskulārajām slimībām, astmai un autoimūnām saslimšanām, šis modelis pierāda, ka stress ietekmē arī šīs saslimšanas [*Cohen, et al., 2012*].

Latvijā veselības aprūpes iestāžu darbinieku izteiktākās pārpūles sekas ir vārgums un nespēks (43,7%), galvassāpes (43,2%), grūtības aizmigt (39,7%). Parasti naktī nepamostas tikai 29,5%, vienu reizi pamostas 32,4%, bet pārējie respondenti pamostas 2–3 reizes (27,3%), 3–4 reizes (2,8%) vai guļ caurā miegā (6,8%). Paātrināta un neritmiska sirdsdarbība ir 35,9% respondentu. Spiediena sajūta vai sāpes krūtīs ir 22,1%, nelaba dūša – 12,5%, sāpes vēderā – 13,7% respondentu [*Baķe, Piķe, Domkova, Švedovs, 2009*].

Darba mērķis

Šī pētījuma mērķis bija noskaidrot izdegšanas sindroma un līdzjūtības izraisīta noguruma rādītājus stacionārā strādājošām garīgās veselības aprūpes māsām un to saistību ar masu fizisko veselību.

Materiāls un metodes

Pētījuma dalībnieki bija Latvijas Republikas teritorijā reģistrētās praktizējošas garīgās veselības aprūpes māsas. Respondentus atlasīja, izmantojot pieejamības jeb ērtuma izlases veidu. Pētījumā iekļautie faktori: darbs garīgās veselības aprūpē ir pamatdarbs, kā arī darba stāžs garīgās veselības aprūpes sfērā ir ne mazāks par gadu. Pētījumā ir iekļautas 100 Latvijā praktizējošu garīgās veselības aprūpes masu atbildes.

Pētījumā lietotas trīs metodes.

1. Maslačas izdegšanas aptauja (*Maslach Burnout Inventory*, MBI, 1981) sastāv no 22 jautājumiem, kas veido trīs apakšskalas. Aptauja tiek plaši lietota izdegšanas sindroma pētījumos. Latvijā Maslačas izdegšanas aptauju sava maģistra darba ietvaros tulkojusi un adaptējusi Sanita Aišpure 2002. gadā.
2. Betas Stammas Profesionālās dzīves kvalitātes skalas (*Professional Quality of Life Scale*) 5. versija. Tests sastāv no 30 jautājumiem, kas veido trīs apakšskalas: līdzjūtības gandarījuma apakšskalu, izdegšanas apakšskalu un līdzjūtības noguruma apakšskalu. Latvijā testa adaptāciju veica K. Circenis 2011. gadā.
3. Pētījuma autoru izveidota māsu aptaujas anketa ar mērķi noskaidrot biežāk sastopamās māsu sūdzības un subjektīvo vērtējumu. Māsām bija jāatbild uz jautājumu par to, vai māsai ir kāda hroniska saslimšana, kā arī jāatzīmē fiziskie simptomi, ar kuriem māsas sastapušās pēdējā pusgada laikā pēc nozīmīguma no 1 līdz 4 (1 – visretāk sastopamais simptoms, 4 – visbiežāk sastopamais simptoms).

Rezultāti

Pētījumā piedalījās 100 stacionārā praktizējošas garīgās veselības aprūpes māsas. Visas pētījumā iesaistītās bija sievietes vecumā no 21 līdz 72 gadiem; vidējais vecums – $45,13 \pm 10,70$ gadi, vidējais darba stāžs garīgajā veselības aprūpē – $13,52 \pm 10,71$ gadi.

Garīgās veselības aprūpes māsām vidējie izlases rādītāji Maslačas izdegšanas aptaujas (MIA) emocionālā izsūkuma apakšskalā ir 18,13, depersonalizācijas apakšskalā – 5,73 un personīgo panākumu redukcijas apakšskalā – 24,60 (sk. 1. tab.).

Vidējie rezultāti Profesionālās dzīves kvalitātes skalā pa apakšskalām ir: 32,00 punkti – līdzjūtības gandarījuma apakšskalā, 22,44 – izdegšanas apakšskalā, 18,53 punkti – līdzjūtības noguruma apakšskalā (sk. 2. tab.).

1. tabula. Maslačas izdegšanas aptaujas (MIA) aprakstošās statistikas rādītāji

Descriptive statistics parameters of Maslach burnout inventory (MBI)

Rādītāji	Emocionālā izsūkuma apakšskala, punkti	Depersonalizācijas apakšskala, punkti	Personisko panākumu redukcijas apakšskala, punkti
Izlase, n	100	100	100
Minimālā vērtība	0	0	11
Maksimālā vērtība	48	25	36
Vidējais aritmētiskais	18,13	5,73	24,60
Standartnovirze (SN)	11,17	5,61	6,30

2. tabula. Profesionālās dzīves kvalitātes skalas aprakstošās statistikas rādītāji

Descriptive statistic parameters of Professional Quality of Life Scale

Rādītāji	Līdzjūtības gandarījuma apakšskala, punkti	Izdegšanas apakšskala, punkti	Līdzjūtības noguruma apakšskala, punkti
Izlase, n	100	100	100
Minimālā vērtība	13	7	6
Maksimālā vērtība	45	42	38
Vidējais aritmētiskais	32,00	22,44	18,53
Standartnovirze (SN)	7,40	7,19	6,58

No visām aptaujātajām māsām 32 māsas atzīmē kādu hronisku saslimšanu: hipertensiju kā hronisku saslimšanu uzrāda deviņas māsas, septiņām māsām ir cukura diabēts, bronhiālo astmu kā hronisku slimību atzīmē četras māsas, par stiprām galvassāpēm sūdzas viena māsa, viena māsa atzīmē, ka cieš no reimatoīdā artrīta, divām māsām konstatētas onkoloģiskas saslimšanas, dermatīts ir divām māsām, kā arī divām māsām ir mugurkaula saslimšanas, viena māsa atzīmē hroniskas iesnas, bet kuņģa čūlu atzīmē trīs māsas (sk. 1. att.).

Visbiežāk pēdējā pusgada laikā māsas izjutušas tādus somatiskus simptomus kā viegls nogurums – vidējais punktu skaits 2,50, muguras sāpes – 2,49, kā arī galvassāpes – 2,31 punkts. Ne mazāk svarīgas māsām ir arī tādas sūdzības kā ekstremitāšu tirpšana – 2,22 punkti, locītavu sāpes – 2,12 un paātrināta sirdsdarbība – 2,03 punkti (sk. 2. att.).

Lai noteiktu, vai ir sakarība starp Maslačas izdegšanas aptaujas rezultātiem un māsu fizisko veselību, tika aprēķināts Spīrmēna rangu korelācijas koeficients, jo empīriskais datu sadalījums neatbilda normālam sadalījumam.

Korelācijas koeficients tika aprēķināts gan starp Maslačas aptaujas rādītājiem un māsu hroniskām saslimšanām, gan arī starp Maslačas aptaujas rādītājiem un māsu aptaujā atzīmētajiem somatiskajiem simptomiem (sk. 3. un 4. tab.).

Emocionālā izsīkuma (EI) skalā vāja, pozitīva korelācija vērojama ar tādām hroniskām slimībām kā cukura diabēts ($r = 0,38$, $p < 0,01$), hipertensija ($r = 0,30$, $p < 0,01$) un bronhiālā astma ($r = 0,27$, $p < 0,01$).

Vidēji cieša, pozitīva sakarība ir starp Maslačas izdegšanas aptaujas depersonalizācijas skalu (DP) un cukura diabētu ($r = 0,50$, $p < 0,01$), kā arī hipertensiju ($r = 0,49$, $p < 0,01$) un bronhiālo astmu ($r = 0,44$, $p < 0,01$).

Personīgo panākumu (PP) redukcijas apakšskalā ir vāja, negatīva korelācija ar hipertensiju ($r = -0,36$, $p < 0,01$) un bronhiālo astmu ($r = -0,33$, $p < 0,01$). Vidēji cieša, negatīva korelācija ir starp PP un cukura diabētu ($r = -0,415$, $p < 0,01$).

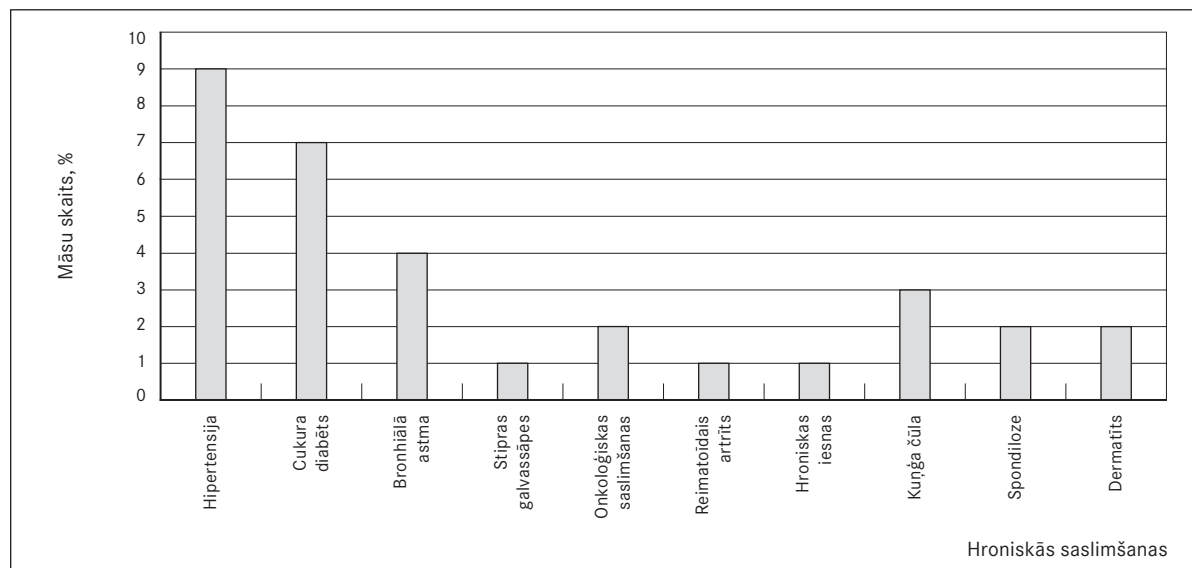
Emocionālā izsīkuma apakšskalas rādītāji vāji korelē ar šādām māsu atzīmētām somatiskām sūdzībām: galvassāpēm ($r = 0,33$, $p < 0,01$), vieglu nogurumu ($r = 0,38$, $p < 0,01$), muguras sāpēm ($r = 0,33$, $p < 0,01$), miega traucējumiem ($r = 0,30$, $p < 0,01$), izteiktu asiņošanu menstruāciju laikā ($r = 0,30$, $p < 0,01$).

Depersonalizācijas apakšskalas rādītāji vāji korelē ar šādām māsu somatiskām sūdzībām: biežu caureju ($r = 0,37$, $p < 0,01$), miega traucējumiem ($r = 0,26$, $p < 0,01$), kā arī seksuālo vienaldzību ($r = 0,22$; $p < 0,05$).

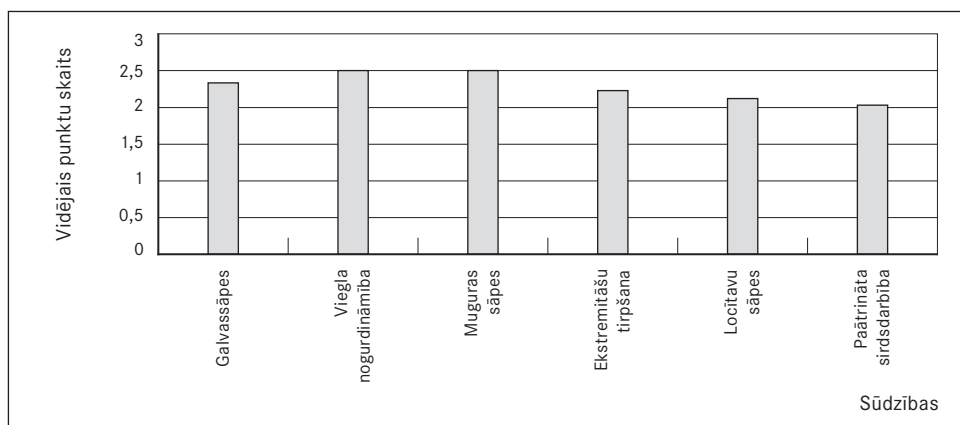
Personīgo panākumu apakšskalā ir vāja, negatīva korelācija ar tādām sūdzībām kā bieža caureja ($r = -0,24$, $p < 0,05$) un miega traucējumi ($r = -0,23$, $p < 0,05$).

1. attēls. Māsu hroniskās saslimšanas

Nurses chronic diseases



2. attēls. Māsu biežāk minētās somatiskās sūdzības
Nurses often marked somatic complaints



3. tabula. Izteiktākās korelācijas sakarības starp Maslačas izdegšanas aptaujas apakšskalu rādītājiem un māsu minētajām hroniskajām slimībām

Main correlative engagements according to correlation coefficient (KK) within the Maslach burnout subscales survey data and nurses marked chronic diseases

Maslačas izdegšanas aptaujas apakšskalas	Hroniskās saslimšanas	Korelācijas koeficients (KK)	p vērtība
Emocionālais izsīkums	Cukura diabēts	0,38	p < 0,01
	Hipertensija	0,30	p < 0,01
	Bronhiālā astma	0,27	p < 0,01
Depersonalizācija	Cukura diabēts	0,50	p < 0,01
	Hipertensija	0,49	p < 0,01
	Bronhiālā astma	0,44	p < 0,01
Personīgo panākumu redukcija	Hipertensija	-0,36	p < 0,01
	Bronhiālā astma	-0,33	p < 0,01
	Cukura diabēts	-0,41	p < 0,01

4. tabula. Izteiktākās korelācijas sakarības starp Maslačas izdegšanas aptaujas apakšskalu rādītājiem un māsu biežāk atzīmētajām somatiskajām sūdzībām

Main correlative engagements according to correlation coefficient (KK) within the Maslach burnout subscales survey data and nurses often marked somatic complaints

Maslačas izdegšanas aptaujas apakšskalas	Māsu biežāk atzīmētās somatiskās sūdzības	Korelācijas koeficients (KK)	p vērtība
Emocionālais izsīkums	Galvassāpes	0,33	p < 0,01
	Viegls nogurums	0,38	p < 0,01
	Muguras sāpes	0,33	p < 0,01
	Miega traucējumi	0,30	p < 0,01
	Izteikta asiņošana menstruāciju laikā	0,30	p < 0,01
Depersonalizācija	Caureja	0,37	p < 0,01
	Miega traucējumi	0,26	p < 0,01
	Seksuāla vienaldzība	0,22	p < 0,05
Personīgo panākumu redukcija	Caureja	-0,24	p < 0,05
	Miega traucējumi	-0,23	p < 0,05

Lai noteiktu, vai pastāv sakarība starp Profesionālās dzīves kvalitātes apakšskalu vidējiem rezultātiem un māsu fizisko veselību, tika aprēķināts Spīrmena rangu korelācijas koeficients, jo empīriskais datu sadalījums neatbilda normālam sadalījumam.

Korelācijas koeficients tika aprēķināts gan starp Profesionālās dzīves kvalitātes apakšskalas rādītājiem un māsu hroniskajām saslimšanām, gan Profesionālās dzīves kvalitātes apakšskalu rādītājiem un māsu aptaujā atzīmētajiem somatiskajiem simptomiem (sk. 5. un 6. tab.).

Pozitīva, vāja korelācija ir starp līdzjūtības gandarījuma skalas rādītājiem un šādām māsu atzīmētajām hroniskajām slimībām: spondilozī ($r = 0,27$, $p < 0,01$), hroniskām iesnām ($r = 0,33$, $p < 0,01$), cukura diabētu ($r = 0,34$, $p < 0,01$), kā arī hipertensiju ($r = 0,24$, $p < 0,01$).

Izdegšanas skalā ir pozitīva, vidēji cieša korelācija ar šādām hroniskām slimībām: spondilozī ($r = 0,44$, $p < 0,01$), hroniskām iesnām ($r = 0,48$, $p < 0,01$), cukura diabētu ($r = 0,53$, $p < 0,01$), bronhiālo astmu ($r = 0,43$, $p < 0,01$).

Līdzjūtības noguruma (LN) skalā negatīva, vidēji cieša korelācija ir ar cukura diabētu ($r = -0,47$, $p < 0,01$), hipertensiju ($r = -0,45$, $p < 0,01$), kā arī ar hroniskām iesnām ($r = -0,56$, $p < 0,01$).

5. tabula. Izteiktākās korelācijas saistības starp Profesionālās dzīves kvalitātes apakšskalu rādītājiem un māsu minētajām hroniskajām slimībām

Main correlative engagements according to correlation coefficient (KK) within the Professional Quality of Life Scale subscales survey data and nurses often marked chronic diseases

Profesionālās dzīves kvalitātes apakšskalas	Hroniskās saslimšanas	Korelācijas koeficients (KK)	p vērtība
Līdzjūtības gandarījums	Spondilozē	0,27	$p < 0,01$
	Hroniskas iesnas	0,33	$p < 0,01$
	Cukura diabēts	0,34	$p < 0,01$
	Hipertensija	0,24	$p < 0,01$
Izdegšana	Spondilozē	0,44	$p < 0,01$
	Hroniskas iesnas	0,48	$p < 0,01$
	Cukura diabēts	0,53	$p < 0,01$
	Bronhiālā astma	0,43	$p < 0,01$
Līdzjūtības nogurums	Cukura diabēts	-0,47	$p < 0,01$
	Hipertensija	-0,45	$p < 0,01$
	Hroniskas iesnas	-0,56	$p < 0,01$

6. tabula. Izteiktākās korelācijas saistības starp Profesionālās dzīves kvalitātes apakšskalu rādītājiem un māsu biežāk minētajām somatiskajām sūdzībām

Main correlative engagements according to correlation coefficient (KK) within the Professional Quality of Life Scale subscales survey data and nurses often marked somatic complaints

Profesionālās dzīves kvalitātes apakšskalas	Māsu biežāk atzīmētās somatiskās sūdzības	Korelācijas koeficients (KK)	p vērtība
Līdzjūtības gandarījums	Sāpes vēderā	0,24	$p < 0,05$
	Caureja	0,29	$p < 0,01$
	Miega traucējumi	0,36	$p < 0,01$
	Neregulāras menstruācijas	0,28	$p < 0,01$
Izdegšana	Nogurdināmība	0,30	$p < 0,01$
	Bieža caureja	0,33	$p < 0,01$
	Muguras sāpes	0,26	$p < 0,01$
	Ķermeņa masas pārmaiņas	0,39	$p < 0,01$
	Miega traucējumi	0,37	$p < 0,01$
	Neregulāras menstruācijas	0,37	$p < 0,01$
Līdzjūtības nogurums	Pārlietu liela asiņošana menstruāciju laikā	0,46	$p < 0,01$
	Seksuāla vienaldzība	0,40	$p < 0,01$

Līdzjutības gandarījuma skalā ir vāja, pozitīva korelācija ar šādām mūsu atzīmētām sūdzībām: sāpēm vēderā ($r = 0,24$, $p < 0,05$), caureju ($r = 0,29$, $p < 0,01$), miega traucējumiem ($r = 0,36$, $p < 0,01$), kā arī neregulārām menstruācijām ($r = 0,28$, $p < 0,01$).

Izdegšanas skalā ir vāja, pozitīva korelācija ar šādām somatiskām sūdzībām: nogurdināmību ($r = 0,30$, $p < 0,01$), biežu caureju ($r = 0,33$, $p < 0,01$), muguras sāpēm ($r = 0,26$, $p < 0,01$), ķermeņa masas pārmaiņām ($r = 0,39$, $p < 0,01$), miega traucējumiem ($r = 0,37$, $p < 0,01$), neregulārām menstruācijām ($r = 0,37$, $p < 0,01$).

Līdzjutības noguruma skalas rādītāji vidēji cieši, pozitīvi korelē ar pārlietu lielu asiņošanu menstruāciju laikā ($r = 0,46$, $p < 0,01$) un seksuālo vienaldzību ($r = 0,40$, $p < 0,01$).

Diskusija

Izvērtējot un izanalizējot pētījuma rezultātus, var secināt, ka šajā izlasē vairāk nekā pusei (51%) aptaujāto mūsu izdegšanas sindroms izpaužas personīgo panākumu apakšskalā. Irānā līdzīgi veiktā pētījumā konstatēts, ka 40% psihiatrijas mūsu bija augsti izdegšanas sindroma rādītāji emocionālajā skalā: 13,3% – depersonalizācijas skalā un 28,9% psihiatrijas mūsu bija zemi personīgo panākumu skalas rādītāji [Fazelzadeh, et al., 2008]. Maslača un Leiters (*Maslach, Leiter*) savos darbos min, ka darbiniekam sāk attīstīties negatīvs priekšstats par saviem panākumiem darbā vai arī sāk zūst ticība savām vēlmēm, gaidām un rodas pārliecība, ka daudzas lietas viņa dzīvē nav sasniedzamas. Cilvēks zaudē vēlmi gūt panākumus dzīvē (nespēja turpināt iesākto karjeru), pazeminās darba spējas, pasliktinās attiecību kvalitāte [Maslach, Leiter, 1997].

Salīdzinot šī pētījuma rezultātus ar līdzīgiem pētījumiem, tika konstatēts, ka mūsu pētījumā garīgās veselības aprūpes mūsu emocionālā izsīkuma apakšskalas rādītāji ir zemāki salīdzinājumā ar Irānas psihiatrijas mūsu emocionālā izsīkuma apakšskalas rādītājiem – $26,93 \pm 4,75$ [Fazelzadeh, et al., 2008], zemāki arī par Grieķijas mūsu emocionālā izsīkuma apakšskalas rādītājiem – $26,33 \pm 11,65$ [Bratis, et al., 2009], kā arī zemāki salīdzinājumā ar Ungārijas mūsu emocionālās apakšskalas rādītājiem – $24,01 \pm 11,48$ [Kovacs, et al., 2010]. Arī salīdzinājumā ar Latvijā iepriekš veiktu pētījumu garīgās veselības aprūpes mūsu rādītāji šajā pētījumā ir zemāki – $21,11 \pm 9,73$ [Circenis, 2013].

Arī depersonalizācijas skalas vidējie rādītāji ir zemāki salīdzinājumā ar citu valstu un nozaru māsām. Irānas psihiatrijas māsām vidējais rādītājs ir $6,86 \pm 0,66$, Ungārijas māsām – $6,28 \pm 9,32$, Grieķijas māsām – $10,83 \pm 6,36$, kā arī iepriekš veiktajā Latvijas pētījumā vidējie depersonalizācijas apakšskalas rādītāji ir $7,44 \pm 5,41$.

Izvērtējot personīgo panākumu apakšskalas rādītājus, darba autori secina, ka konkrētā pētījuma garīgās veselības aprūpes māsām ir zemāki rezultāti, salīdzinot ar pārējo valstu mūsu aritmētiskajiem rādītājiem – $24,60 \pm 6,30$, Irānas mūsu vidējie rādītāji personīgo panākumu skalā ir $30,36 \pm 1,18$, Grieķijas mūsu vidējie rādītāji – $33,77 \pm 8,51$, Ungārijas māsām vidējie rādītāji personīgo panākumu skalā ir visaugstākie – $38,13 \pm 7,83$. Zemāki rādītāji ir arī konkrētā pētījuma personīgo panākumu apakšskalu rādītājos, salīdzinot ar iepriekš Latvijā veiktā pētījuma vidējiem rādītājiem. Latvijā veiktajā pētījumā (Circenis, 2013) personīgo panākumu apakšskalas vidējie rādītāji ir $32,25 \pm 8,89$ (sk. 7. tab.).

Rezultātus varētu skaidrot ar dažādu ekonomisko situāciju valstīs, kā arī ar māsas darba specifiku, atalgojuma apmēru un citiem faktoriem. Iespējams, rādītājus ietekmē arī izlašu vecuma sadalījums un darba pieredze, jo literatūrā minēts, ka gados jaunāki profesionāļi ir vairāk pakļauti riskam [Schaufeli, Enzmann, 1998; Potter, 2006; Bush, 2009].

Analizējot literatūras datus par Profesionālās dzīves kvalitātes skalas rezultātu interpretāciju, jāuzsver, ka pozitīvākais iespējamais rezultāts ir augstāki rādītāji līdzjutības gandarījuma apakšskalā un zemāki rādītāji izdegšanas un līdzjutības noguruma apakšskalās [Stamm, 2010] – šāda kombinācija šajā mūsu izlasē netika konstatēta. Vidējie aritmētiskie rādītāji, salīdzinot ar Norvēģijā un ASV veiktajiem pētījumiem, ir augstāki līdzjutības noguruma apakšskalā, kā arī izdegšanas apakšskalā. Toties līdzjutības gandarījuma apakšskalā Norvēģijas un ASV māsām ir augstāki rezultāti salīdzinājumā ar mūsu pētījuma rezultātiem (sk. 8. tab.).

7. tabula. Maslačas izdegšanas aptaujas apakšskalu vidējie aritmētiskie un standartnovirzes salīdzinājumā ar iepriekš veiktajiem pētījumiem

Masalach burnout questionnaire subscales the mean and standard deviation compared with previous researches

Pētījums	Izlases apjoms, n	Emocionālā izsīkuma apakšskalas vidējais aritmētiskais un standartnovirze	Depersonalizācijas apakšskalas vidējais aritmētiskais un standartnovirze	Personīgo panākumu apakšskalas vidējais aritmētiskais un standartnovirze
Aveniņa, Circenis (2013), Latvija	100	18,13 ± 11,17	5,73 ± 5,61	24,60 ± 6,30
Fazelzadeh, et al. (2008), Irāna	180	26,93 ± 4,75	6,86 ± 0,66	30,36 ± 1,18
Bratis, et al. (2009), Grieķija	95	26,33 ± 11,65	10,83 ± 6,37	33,77 ± 8,51
Kovacs, et al. (2010), Ungārija	76	24,01 ± 11,48	6,28 ± 9,32	36,77 ± 9,29
Circenis (2013), Latvija	147	21,11 ± 9,73	7,44 ± 5,41	32,25 ± 8,89

8. tabula. Profesionālās dzīves kvalitātes apakšskalu vidējie rādītāji un standartnovirze salīdzinājumā ar iepriekš veiktajiem pētījumiem

Professional Quality of Life Scale subscale means and standard deviations compared with previous researches

Pētījums	Izlases apjoms, n	Līdzjūtības gandarījuma apakšskalas vidējais aritmētiskais un standartnovirze	Izdegšanas apakšskalas vidējais aritmētiskais un standartnovirze	Līdzjūtības noguruma apakšskalas vidējais aritmētiskais un standartnovirze
Aveniņa, Circenis (2013), Latvija	100	32,00 ± 7,40	22,44 ± 7,19	18,53 ± 6,58
Lauvrud, et al. (2006), Norvēģija	100	35,00 ± 6,8	17,3 ± 4,4	5,8 ± 3,6
Yoder (2008), ASV	106	40,3 ± 4,90	19,2 ± 5,00	12,3 ± 5,60

Salīdzinot šī pētījuma rezultātus ar līdzīga pētījuma rezultātiem, kas tika veikts Norvēģijā ar mērķi noskaidrot Norvēģijas psihiatrijas māsu līdzjūtības noguruma izpausmes, darba autori secina, ka Norvēģijas māsām ir stipri zemāki rādītāji līdzjūtības noguruma skalā – 5,8 ± 3,6 –, salīdzinot ar garīgās veselības aprūpes māsu uzrādītajiem vidējiem rādītājiem mūsu pētījumā. Tas varētu būt saistīts ar to, ka norvēģu māsas ir daudz vēsākas savā nostājā pret pacientiem. Tam par iemeslu, iespējams, ir literatūras datos minētais fakts, ka aptuveni 70% norvēģu psihiatrijas māsu vismaz vienu reizi cietušas gan fiziski, gan morāli no saviem pacientiem [Lauvrud, et al., 2006]. Norvēģijas māsām ir arī zemāki rādītāji izdegšanas apakšskalā – 17,3 ± 4,4 –, kas varētu būt izskaidrojams ar to, ka Norvēģijā ir labāki darba apstākļi, salīdzinot ar darba apstākļiem, kādos strādā šī pētījuma māsas. Toties līdzjūtības gandarījuma skalā Norvēģijas māsām ir augstāki rezultāti – 35,00 ± 6,8 – salīdzinājumā ar mūsu pētījuma māsu rezultātiem. Augstāki rezultāti salīdzinājumā ar šī pētījuma līdzjūtības gandarījuma skalas rādītājiem ir arī ASV veiktajā pētījumā – 40,3 ± 4,90 [Yoder, 2008]. Šie rezultāti ļauj secināt, ka gan norvēģu māsas, gan amerikāņu māsas ir gandarītas par savu darbu, salīdzinot ar šī pētījuma garīgās veselības aprūpes māsām.

Iegūtie rezultāti ļauj secināt, ka Latvijas garīgās veselības aprūpes māsas, neskatoties uz grūtajiem darba apstākļiem psihiatriskajās institūcijās, tomēr spēj saglabāt iejūtīgu un līdzjūtīgu attieksmi pret saviem pacientiem, kuri pārsvarā ir smagi, pasīvi agresīvi un demonstratīvi cietēji, pārāk pieticīgi, savas slimības sakarā īpaši impozanti, nepievilcīgi, nesaprotoši un nepieejami.

Izanalizējot garīgās veselības aprūpes māsu aptaujas anketas datus par māsu hroniskām slimībām un biežāk atzīmētām somatiskām sūdzībām, var secināt, ka konkrētā pētījuma māsām ir salīdzinoši zemi fiziskās veselības rezultāti. Tikai 32% aptaujāto māsu atzīmē kādu hronisku saslimšanu, bet 68% māsu sūdzības par veselības stāvokli neatzīmē. Turpretim 73,7% ungāru māsu atzīmē kādu no hroniskām saslimšanām, bet 26,3% hroniskas saslimšanas neuzrāda [Kovacs, et. al., 2010].

Ciešu sakarību starp hroniskām saslimšanām un Maslačas izdegšanas aptaujas rezultātiem nenovēro. Pastāv vidēji cieša pozitīva sakarība starp depersonalizācijas apakšskalas rādītājiem un šādām hroniskām saslimšanām: cukura diabētu ($r = 0,50$, $p < 0,01$), hipertensiju ($r = 0,49$, $p < 0,01$), kā arī bronhiālo astmu ($r = 0,44$, $p < 0,01$). Ar māsu biežāk atzīmētajiem somatiskajiem simptomiem un Maslačas izdegšanas aptaujas vidējiem rādītājiem korelācija ir vāja: galvassāpēm ($r = 0,33$, $p < 0,01$), vieglu nogurdamību ($r = 0,38$, $p < 0,01$), muguras sāpēm ($r = 0,33$, $p < 0,01$).

Starp Profesionālās dzīves kvalitātes apakšskalam un māsu hroniskām saslimšanām ciešas korelācijas nav. Vidēji cieša korelācija ir starp izdegšanas apakšskalas vidējiem rādītājiem un šādām hroniskām slimībām: spondilozi ($r = 0,44$, $p < 0,01$), hroniskām iesnām ($r = 0,44$, $p < 0,01$), kuņģa čūlu ($r = 0,47$, $p < 0,01$), cukura diabētu ($r = 0,53$, $p < 0,01$) un bronhiālo astmu ($r = 0,43$, $p < 0,01$). Tas ļauj secināt, ka virkne neatbilstošu darba vides faktoru var veicināt hronisku saslimšanu progresēšanu. Līdzīgi kā Maslačas izdegšanas aptaujas rezultāti maznozīmīgi korelē ar māsu somatiskajām sūdzībām, arī Profesionālās dzīves kvalitātes vidējie rādītāji ar māsu uzrādītajām somatiskajām sūdzībām korelē vāji – maznozīmīgi, izņemot līdzjutības noguruma skalu, kur tās rādītāji vidēji cieši, pozitīvi korelē ar tādām sūdzībām kā pārlietu lielu asiņošanu menstruāciju laikā ($r = 0,46$, $p < 0,01$) un seksuālo vienaldzību ($r = 0,40$, $p < 0,01$). Šie rezultāti saskan arī ar literatūrā minēto, ka izdegšanas sindroms un līdzjutības nogurums bieži tiek saistīts arī ar depresiju, trauksmi, muguras sāpēm, bezmiegu, galvassāpēm un citiem veselības traucējumiem [Laschinger, Grau, 2012], kā arī ar darbinieku veselības stāvokļa pasliktināšanos, distresa simptomiem, somatiskām sūdzībām, alkohola un medikamentu lietošanu [Hooper, et al., 2010].

Secinājumi

1. Stacionārā strādājošām garīgās veselības aprūpes māsām vērojams augsts personīgo panākumu izsīkums, kā arī augsts līdzjutības noguruma līmenis.
2. Izdegšanas sindroms un līdzjutības nogurums māsu izlasē tikai vidēji cieši ir saistīts ar māsu hroniskajām saslimšanām un somatiskajām sūdzībām, kas liecina, ka māsu uzrādītajām veselības problēmām papildus jāmeklē citi – ar pārpūli nesaistīti iemesli.



Burnout, Compassion Fatigue and Subjective Health Assessment of Mental Health Nurses

Abstract

Introduction. Long-term work-related fatigue can cause a number of symptoms that negatively affect mental health nursing professional performance and, at the same time, nurse's mental and physical health. Current psychosocial problems nurses have burnout and compassion fatigue syndrome.

Aim. The aim of this study is to examine burnout and compassion fatigue syndrome scores of hospital workers, mental health nurses, and their relationship to the physical health of nurses.

Material and method. To achieve the objective of the study, a quantitative, non-experimental study was chosen, using the following tools: the Professional Quality of Life Scale (ProQOL RV), Maslach Burnout Inventory, as well as a Nursing Survey developed by the authors of this paper to determine somatic complaints. The study participants were registered in the territory of the Republic of Latvia and were practicing mental health nurses. The respondents were selected through convenience or availability sampling method. Overall, 100 respondents were interviewed, ranging in age from 21 to 72 years, with an average 13.52 years of work experience.

Results. The research results reveal that the nursing team shows lower rates of personal success subscales as well as high rates of compassion fatigue subscale. As the major chronic diseases of mental health nursing are mentioned hypertension, diabetes and asthma. In contrast, as the most common somatic complaints in mental health nursing are mentioned easy tiredness, back pain and headache. Direct correlation between Maslach Burnout Inventory and Professional Quality of Life Scale indicators and nursing chronic diseases, as well as somatic symptoms has not been observed.

Conclusions. The research results indicate that mental health nurses show poor performance on subscale personal products as well as high rates of compassion fatigue subscale. Burnout and compassion fatigue syndrome of the nursing team can be caused due to the influence of nursing chronic diseases and somatic complaints.

Keywords: burnout syndrome, compassion fatigue, a mental health nurse.

Literatūra

1. Baķe M., Piķe A., Domkova S., Švedovs J. Psihosociālo darba vides riska faktoru ietekme uz nodarbināto veselību (objektīvās novērtēšanas iespējas) // Zinātniskie raksti. – Rīga: RSU, 2008.
2. Bush N. J. Compassion fatigue: are you at risk? // Oncology Nursing Forum, 2009; 36 (1): 24–28.
3. Circenis K. Praktizējošo māsu profesionālās dzīves kvalitātes psihosociālie aspekti un tos ietekmējošie faktori / Promocijas darbs medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai. – Rīga: RSU, 2013.
4. Bratis D., Tselebis A., Sikaras C., et al. Alexithymia and its association with burnout, depression and family support among Greek nursing staff // Human Resources for Health, 2009; 7 (72): 1–7.
5. Benson J., Magraith K. Compassion fatigue and burnout: the role of Balint groups // Australian Family Physician, 2005; 34 (6): 497–498.
6. Bush N. J. Compassion fatigue: Are you at risk? // Oncology Nursing Forum, 2009; 36 (1): 24–28.
7. Cohen S., Janicki-Deverts D., Doyle W., et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance in inflammation, and disease risk // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2012; 109 (16): 5995–5999.
8. Fazlzadeh A., Mehdizadeh A., Sahraeeian A. Burnout in hospital nurses: a comparison of internal, surgery, psychiatry and burns wards // International Nursing Review, 2008; 55: 62–67.
9. Hooper C., Craig J., Janvrin D. R., Wetsel M. A. Compassion satisfaction, burnout, and compassion fatigue among emergency nurses compared with nurses in other selected inpatient specialties // Journal of Emergency Nursing, 2010; 36 (5): 420–427.
10. Kovacs M., Kovacs E., Hegedüs K. Emotion work and burnout: cross-sectional study of nurses and physicians in Hungary // Croat Med J; 2010; 51: 432–442.
11. Lauvrud C., Nonstad K., Palmstierna T. Occurrence of post-traumatic stress symptoms and their relationship to professional quality of life (ProQoL) in nursing staff at a forensic psychiatric security unit: a cross sectional study // Health and Quality of Life Outcomes, 2009: 7–31.
12. Laschinger H. K. S., Grau A. L. The influence of personal dispositional factors and organizational resources on workplace violence, burnout, and health outcomes in new graduate nurses: a cross-sectional study // International Journal of Nursing Studies, 2012; 49: 282–291.
13. Morse G., Salyers M. P., Rollins A. L., et al. Burnout in mental health services: a review of the problem and its remediation // Adm Policy Ment Health, 2012 September; 39 (5): 341–352.
14. Najjar N., Davis L. W., Beck-Coon K., Doebling C. C. Compassion fatigue: a review of the research to date and relevance to cancer-care providers // Journal of Health Psychology, 2009; 14 (2): 267–277.
15. Pejuskovic B., Lecic-Tosevski D., Priebe S. Burnout in psychiatrists, general practitioners and surgeons // World Psychiatry, 2007: 186–189.
16. Potter C. To what extent do nurses and physicians working within the emergency department experience burnout: a review of the literature // Australasian Emergency Nursing Journal, 2006; 9: 57–64.
17. Schaufeli W. B., Enzmann D. The burnout companion to study and practice: a critical analysis. (Issues in occupational health) / Copyrighted material. – London, Philadelphia: Taylor & Francis, 1998.
18. Stamm B. H. The concise ProQOL manual. – 2nd ed. – Pocatello, ID: ProQOL org., 2010. – Pp. 8–30.
19. Yoder E. A. Compassion fatigue in nurses // Applied Nursing Research, 2010; 23: 193–197.

Cilvēka parvovīrusa B19 latentā un aktīvā infekcija vairogdziedzera audos pacientiem ar dažāda tipa tireoidītiem

*Sabīne Grāvelsiņa¹, Svetlana Čapenko¹, Alīna Sultanova¹,
Agnija Roce¹, Silvija Roga^{2,4}, Egīls Cunsks³,
Zaiga Nora-Krūkle¹, Modra Murovska¹*

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Augusta Kirhenšteina Mikrobioloģijas
un virusoloģijas institūts, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Mācību departaments, Latvija

³ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, stacionārs "Gaiļezers", Latvija

⁴ RP SIA "Rīgas 1. slimnīca", Patoloģijas nodaļa, Latvija

Kopsavilkums

Cilvēka patogēnais parvovīruss B19 (B19) ir imūnmodulējošs vīruss, kas ir unikāls ar savu plašo šūnu tropismu un ir atrodams arī vairogdziedzera audos. Vīruss tiek asociēts ar dažādām autoimūnām slimībām, tajā skaitā ar autoimūnām vairogdziedzera slimībām.

Pētījuma mērķis bija noskaidrot B19 persistēntas infekcijas klātbūtni un aktivitātes stadiju vairogdziedzera audos pacientiem ar vairogdziedzera slimībām un autoptātos bez izteiktām specifiskām izmaiņām vairogdziedzera audos.

Pētījumā piedalījās 69 pacienti ar vairogdziedzera slimībām ar un bez autoimūnās komponentes un tika izmantoti 34 vairogdziedzera audu autoptāti, kuros vairogdziedzera audu histoloģiskā atrade nebija patoloģiskā pamata diagnoze. Lietojot imūnfermentatīvo testu, noteiktas autoantivielas pret vairogdziedzera peroksidāzi (TPOAb), hormonu stimulējošo receptoru (TRAb) un tireoglobulīnu (TGAb); lietojot polimerāzes ķēdes reakciju ar iekšējo praimēšanu – vīrusa genoma secība, reversās transkripcijas polimerāzes ķēdes reakciju – noteikta matricas jeb informācijas ribonukleīnskābes (mRNS) transkripcija. 31 no 69 pacientiem konstatēts paaugstināts tireoīdspecifisko autoantivielu titrs plazmā, savukārt 38 no 69 pacientiem šo autoantivielu titrs bija normas robežās. B19 genoma secības klātbūtne vairogdziedzera audos tika atrasta 24 no 69 pacientiem ar vairogdziedzera slimībām, kas ir statistiski ticami biežāk ($p = 0,0044$) nekā 3 no 34 vairogdziedzera autoptātiem. Nevienam no izmeklētajiem pacientiem vīrusspecifiskās mRNS transkripcija vairogdziedzera audos netika konstatēta.

B19 secības klātbūtne vairogdziedzera audu DNS paraugos liecina par persistēntas vīrusinfekcijas esamību latentā stadijā, jo vīrusspecifiskās mRNS ekspresija nav konstatēta, tātad vairogdziedzera audi, iespējams, ir viena no B19 latences vietām, taču jāņem vērā fakts, ka B19 genoma secība statistiski ticami retāk ir konstatēta neizmainītos vairogdziedzera audos, kas norāda uz vīrusa iesaisti slimības patogēnēzē.

Atslēgvārdi: cilvēka parvovīruss B19, tireoidīts.

Ievads

Erythrovirus ģintij un *Parvoviridae* dzimtai piederošais parvovīruss B19 (B19) ir mazs, ikosaedriskas formas, apvalku nesaturošs vienpavediena DNS vīruss, kas satur strukturālos proteīnus (VP1 un VP2) un nestrukturālos proteīnus (NS1). VP2 veido 95% B19 viriona un tāpēc ir galvenais struktūras proteīns. Izņemot to, ka VP1 ir 227 aminoskābju atšķirības, abi struktūras proteīni ir identiski [Ozawa, Young, 1987]. NS1 proteīnam ir liela nozīme infekciozā vīrusa produkcijā, jo tas regulē transkripciju, piedalās replikācijā un palīdz viriona DNS iekļūt šūnas kodolā. Šūnā NS1 proteīni ir toksiski un veicina šūnas citopātisko efektu [Momoeda, et al., 1994]. B19 inficētajās šūnās atklāti divi dažāda izmēra mRNS veidi, šie mRNS producē 7,5 kDa un 11,0 kDa lielus proteīnus. Abi vīrusa proteīni ir detektēti B19 inficētajās eritrocītu priekšteču šūnās [Luo, Astell, 1993].

B19 izsauc aktīvu infekciju gan bērniem, gan pieaugušajiem. Vīrusa izplatība ir atšķirīga dažādās vecuma grupās. Bērniem no gada līdz piecu gadu vecumam B19 prevalē 2–15% robežās, savukārt pieaugušajiem pēc 50 gadiem vīrusa prevalence ir biežāka, līdz pat 90% [Kelly, et al., 2000; Gratacos, et al., 1995]. Vīrusa mērķa šūnas, kurās notiek tā replikācija, ir eritroblasti – eritrocītu priekšteču šūnas, kas atrodas kaulu smadzenēs. Tā kā parvovīrusa B19 receptors ir globozīds (glikosfingolipīds) jeb P antigēns, tas var inficēt arī T- un B-limfocītus, makrofāgus, megakariocītus, dendrītiskās un endoteliālās šūnas, arī miokarda šūnas, epidermas šūnas, granulocītu priekšteču šūnas, taču nav zināms, vai vīruss šajās neeritroīdajās šūnās replicējas [Brown, et al., 1993]. Tāpat ir atrodami dati par vīrusa persistenci vairogdziedzera audos [Mori, et al., 2007; Wang, et al., 2010; Adamson, et al., 2011]. Parasti ar B19 inficējas pilienu infekcijas ceļā, taču ir ziņojumi par inficēšanos asins pārliešanas, nieru un cilmes šūnu transplantācijas ceļā no vīrusa pozitīva donora uz recipientu. Ir veikti daži pētījumi, kas liecina par vertikālās transmisijas gadījumiem, kur māte inficē augli – 25–50% gadījumu. Šie pētījumi balstās uz seroloģiskiem pierādījumiem par akūtu infekciju tūlīt pēc dzimšanas vai IgG atradni 9–14 mēnešu veciem bērniem [Koch, et al., 1998].

Vīrusa infekcijas raksturīgākie simptomi ir straujš infekciozās eritēmas uzliesmojums un artralģija jeb locītavu sāpes. Slimība izpaužas divās fāzēs: pirmā, kad tādi simptomi kā drudzis, mialģija un nespēks izpaužas virēmijas laikā, un otrā slimības fāze, kas iekļauj klasiskos ar B19 asociētos simptomus – strauju infekciozās eritēmas uzliesmojumu un artralģiju, ko novēro no otrās līdz piektajai dienai pēc virēmijas. B19 cilvēka organismā var saglabāties persistentas infekcijas formā, turklāt ilgu laiku novēro vīrusa ekspresiju. B19 infekcija var noritēt bez komplikāciju attīstīšanās, taču tā var izraisīt, tādas komplikācijas kā autoimūnā neitropēnija, trombocitopēnija un hemolītiskā anēmija [Lehman, et al., 2003]. Vīrusa infekciju asociē arī ar hroniska noguruma sindromu [Rasa u. c., 2011], salīdzinoši sen B19 infekcija tika saistīta arī ar dažādām autoimūnajām slimībām, visbiežāk ar reimatoīdo artrītu [Kozireva, et al., 2008], miokardītu [Kuhl, et al., 2005]. Vairāku pētnieku grupu rezultāti liecina par B19 infekcijas iesaisti vairogdziedzera slimību patogēnēzes attīstībā, it īpaši Hašimoto tireoidīta (HT) patogēnēzē [Lehmann, et al., 2008; Wang, et al., 2010; Adamson, et al., 2011]. HT raksturīga limfocītu infiltrācija un autoantivielu veidošanās pret tireoglobulīnu, vairogdziedzera peroksidāzi un vairogdziedzera hormona stimulējošo receptoru [Desailoud, Hober, 2009]. HT gadījumā vairogdziedzera limfocītu infiltrācija rada vairogdziedzera šūnu apoptozi un izsauc hipotireozi [Weetman, 2000]. Lai gan HT ir plaši izplatīts, tā patogēnēze un autoantivielu veidošanās iemesli līdz šim nav zināmi. Ir atrodami dati par to, ka vīrusi varētu būt atbildīgi gan par autoimūnā procesa sākšanos, gan arī par tā uzturēšanu. Par vienu no iespējamajiem B19 darbības mehānismiem tiek uzskatīta tieša vīrusa ietekme uz šūnām, paaugstinot fibroblastu agresivitāti, kā tas parādīts pētījumos *in vitro*. Ir pierādīts, ka B19 NS1 proteīns stimulē iekaisuma citokīnu (IL-6 un TNF- α) produkciju, tādējādi izsaucot lokālu iekaisumu, savukārt kapsīda proteīna VP1 aktivitāte ietekmē arahidonskābes metabolismu, veicinot iekaisīgo procesu [Corcoran, Doyle, 2004; Bernstein, et al., 2011].

Darba mērķis

Noskaidrot B19 persistētas infekcijas klātbūtni un aktivitātes stadiju vairogdziedzera audos pacientiem ar dažāda tipa tireoidītiem un vairogdziedzera autoptātos, kur histoloģiskā atrade nav patoloģiskā pamata diagnoze.

Materiāls un metodes

Darba veikšanai ir saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja, un visi pacienti ir devuši piekrišanu dalībai pētījumā.

Pētījumā piedalījās 69 pacienti (vecumā no 40 līdz 78 gadiem) ar dažādas etioloģijas vairogdziedzera slimībām. No Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā "Gaiļezers" bija saņemti pacientu vairogdziedzera audu paraugi, kas iegūti ķirurģiskā ceļā. Pētījumā iekļauti arī 34 vairogdziedzera autoptāti (vecumā no 41 līdz 77 gadiem), saņemti no SIA "Rīgas 1. slimnīca" Patoloģijas nodaļas, kuros vairogdziedzera audu histoloģiskā atrade nebija patoloģiskā pamata diagnoze.

Lietojot imūnfermentatīvo testu (ELISA) (*Euroimmun*; Vācija), pacientiem ar vairogdziedzera slimībām noteikta autoantivielu pret vairogdziedzera peroksidāzi (TPOAb), hormonu stimulējošo receptoru (TRAb) un tireoglobulīnu (TGAb) koncentrācija plazmā.

DNS no pacientu vairogdziedzera labās un kreisās daivas un vairogdziedzera autoptātu audiem izolēta ar fenola hloroforma metodi. Izdalītās DNS kvalitāte un kvantitāte noteikta spektrofotometriski, lietojot *NanoDrop*. DNS kvalitātes noteikšanai papildus lietota arī β -globīna gēna polimerāzes ķēdes reakcija (PCR) ar attiecīgiem praimeriem [Vandamme, et al., 1995].

Lietojot polimerāzes ķēdes reakciju ar iekšējo praimēšanu (nPCR) saskaņā ar Faraj, et al., 2001, noteikta B19 genoma secības klātbūtne DNS. B19 genoma secības klātbūtni noteica, lietojot praimeru komplektu, kas komplementārs NS1 gēnam. DNS paraugs, kurā nekonstatēja B19 genoma sekvenču klātbūtni, tika izmantots kā negatīvā kontrole. Virēmiska seruma DNS (Prof. K. Hedman, Department of Virology, Heartman Institute, University of Helsinki) tika izmantota kā pozitīvā kontrole. Pēc katra trešā parauga tika lietota ūdens kontrole.

Vīrusspecifiskās mRNS transkripcijas noteikšanai vairogdziedzera audos tika izmantota reversās transkriptāzes polimerāzes ķēdes reakcija (RT-PCR), lietojot *Revert Aid First Strand cDNA Synthesis Kit* (Fermentas, Lietuva).

Rezultāti

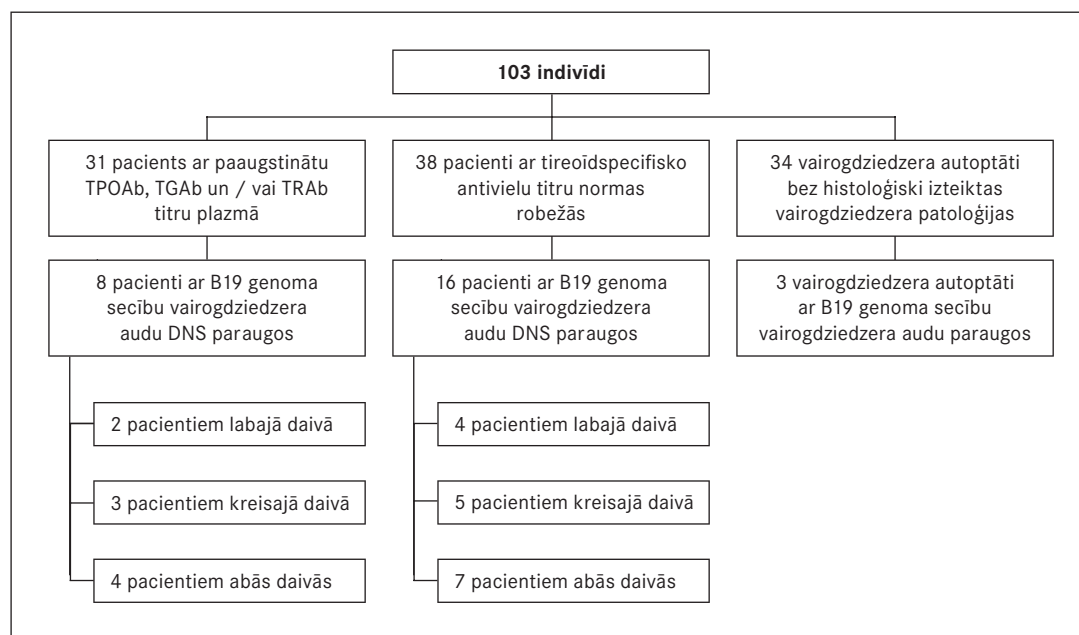
31 no 69 (44,9%) pētījumā iesaistītajiem pacientiem konstatēts paaugstināts TPOAb, TGAb un / vai TRAb titrs plazmā, savukārt 38 no 69 (55,1%) pacientiem šo autoantivielu titrs bija normas robežās. Astoņiem no 31 (25,8%) pacienta, kuru plazmā konstatēts paaugstināts tireoīdspecifisko autoantivielu titrs, konstatēta B19 genoma secību klātbūtne vairogdziedzera audu DNS paraugos: divos gadījumos tikai labajā daivā; divos – tikai kreisajā daivā un četros – abās vairogdziedzera daivās (sk. 1. att.). Arī 16 no 38 (42,1%) pacientiem, kuru plazmā tireoīdspecifisko autoantivielu titrs bija normas robežās, atrada B19 genoma secību klātbūtni vairogdziedzera audu DNS paraugos: četros gadījumos tikai labajā daivā; piecos – tikai kreisajā daivā un septiņos – abās vairogdziedzera daivās (sk. 1. att.). Trijos no 34 (8,8%) vairogdziedzera autoptātiem konstatēta B19 genoma secību klātbūtne vairogdziedzera audu DNS paraugos.

B19 genoma secību klātbūtni vairogdziedzera audos atrada 24 no 69 pacientiem ar vairogdziedzera slimībām, kas ir statistiski ticami biežāk ($p = 0,0044$), salīdzinot ar trijiem no 34 vairogdziedzera autoptātiem. Tomēr nav konstatēta ticama atšķirība starp B19 genoma secību klātbūtni vairogdziedzera audu DNS paraugos pacientiem ar un bez paaugstināta tireoīdspecifisko autoantivielu titra plazmā ($p = 0,2065$).

Lai spriestu par agrīnu vīrusa aktivāciju, no audu paraugiem izolēta mRNS, sintezēta komplementāra DNS (kDNS) un noteikta vīrusspecifiskās mRNS transkripcija, taču nevienam no izmeklētajiem pacientiem vīrusspecifiskās mRNS transkripcija vairogdziedzera audos netika konstatēta.

1. attēls. B19 genoma secība vairogdziedzera labās un kreisās daivas un vairogdziedzera audu autopsijas materiāla DNS paraugos

Presence of B19 genomic sequence in DNA of right and left lobe of thyroid gland and in DNA of thyroid glands autopsy tissues



Diskusija

1975. gadā atklātais cilvēka patogēnais B19 ir plaši izplatīts, un, lai gan ir aizritējuši turpat 40 gadi, daudzas zinātnieku grupas aizvien interesē šī vīrusa izpēte. 34,8% pacientu DNS, kura izdalīta no vairogdziedzera audiem, ir konstatēta vīrusa genoma sekvence, kas liecina, ka dzīves laikā ir notikusi primārā inficēšanās, un šie rezultāti atbilst literatūras datiem, ka B19 infekcija pieaugušo populācijā ir izplatīta.

Nesenie pētījumi liecina par plašu B19 sastopamību vairogdziedzera audos pacientiem ar vairogdziedzera slimībām un infekcijas iesaisti tireoidītu patogēnēzē. Lietojot nPCR, pacientiem ar Hašimoto tireoidītu vairogdziedzera audos pirmo reizi tika atrasta B19 DNS klātbūtne [Mori, *et al.*, 2007], tomēr ir ļoti sarežģīti pierādīt, ka tieši vīruss ir slimības ierosinātājs. Vīrusa genoma sekvenču klātbūtne audu DNS paraugos un / vai vīrusspecifisko antivielu atrade nepierāda infekcijas saistību ar slimības etioloģiju, it īpaši, ja zināms, ka parasti primārā inficēšanās ar B19 notiek bērnībā, un vīruss persistē cilvēka organismā mūža garumā. Ir nepieciešami plašāki pētījumi, lai atbildētu uz vienu no vissvarīgākajiem jautājumiem – vai B19 ir tas, kas izraisa slimības klīnisko aktivitāti, vai arī vīruss aktivējas slimības patogēnētisko mehānismu ietekmē.

Vairogdziedzera autoimūnām slimībām raksturīga tireoīdspecifisko autoantivielu veidošanās un limfocītu infiltrācija vairogdziedzera audos [Desailloud, Hober, 2009], tāpēc nevar nešaubīgi apgalvot, ka B19 persistē vairogdziedzera tireoīdspecifiskajās šūnās. Taču interesants ir fakts, ka pacientiem, kuriem tireoīdspecifisko autoantivielu titrs plazmā ir normas robežās un histoloģiskajā slēdzienā limfocītu infiltrācija un mezglaina transformācija daivās atšķiras, arī vīrusa genoma sekvenču atrade daivu DNS paraugos atšķiras, jo, salīdzinot virusoloģiskos izmeklējumus ar operācijas materiāla histoloģisko slēdzienu, rezultāti liecina, ka vīruss persistē tieši tajā vairogdziedzera daivā, kuras audi ir ar lielākām strukturālām izmaiņām. nPCR ir atbilstoša un jutīga metode vīrusa genoma sekvenču noteikšanai DNS un kDNS materiālā, tomēr nepilnīga, lai nekļūdīgi apgalvotu, ka B19 persistē vairogdziedzera tireoīdspecifiskajās šūnās. Lai izdarītu konkrētākus secinājumus ir jāpaplašina pētījums, pievienojot

imūnhistoķīmiskos izmeklējumus. B19 DNS vairogdziedzera autoptātu audos konstatēta statistiski ticami retāk, kas, iespējams, tomēr norāda uz B19 saistību ar vairogdziedzera slimību patogēnēzi, nevis tikai uz vairogdziedzeri kā vienu no latences vietām.

Nav konstatēta ticama atšķirība starp B19 genomisko secību klātbūtni audu DNS paraugos pacientiem ar un bez paaugstināta autoantivielu titra plazmā ($p = 0,2065$), taču nevar izslēgt iespēju, ka parvovīruss izmanto šūnu mehānismus, kas ir atbildīgi par imūno atbildi, tādējādi veicinot vairogdziedzera autoantivielu izstrādāšanu.

Nevienam no 69 pacientiem ar vairogdziedzera slimībām aktīva B19 infekcija audos nav konstatēta, jo vīrusspecifiskās mRNS transkripcija audos netika konstatēta.

Secinājumi

Parvovīrusa B19 genoma sekvenca vairogdziedzera audu DNS paraugos liecina par persistentas vīrusinfekcijas esamību latentā stadijā, jo vīrusspecifiskās mRNS ekspresija nav konstatēta, tātad vairogdziedzera audi, iespējams, ir viena no B19 latences vietām, taču jāņem vērā fakts, ka B19 genoma secība statistiski ticami retāk ir konstatēta neizmainītos vairogdziedzera audos, kas tomēr norāda uz iespējamu vīrusa iesaisti slimības patogēnēzē.

Pateicības

Darbs veikts SZA sadarbības projekta Nr. 10.0029.4 ietvaros.



Latent and Active Phase of Human Parvovirus B19 Infection in Thyroid Gland Tissues of Patients with Thyroiditis

Abstract

Introduction. Human pathogenetic parvovirus B19 is immunomodulating virus that is unique by broad cell tropism including the thyroid tissue. B19 is the aetiological agent of many autoimmune diseases and has been associated with autoimmune thyroid diseases.

Aim. This work aimed to estimate the presence and activity of B19 infection in thyroid lobes of patients with thyroid gland diseases.

Material and methods. 69 patients with thyroid gland diseases and 34 thyroid gland autopsy material from individuals whose thyroid gland tissue were unchanged were recruited for the study. Using ELISA thyroid specific autoantibodies against thyroid peroxidase (TPOAb), TSH receptor (TRAb) and thyroglobulin (TGAb) were detected. Using nested polymerase chain reaction B19 genomic sequence in DNA extracted of thyroid lobes tissue was detected. Using RT-PCR B19 mRNA transcription was detected.

Results. 31/69 patients had increased thyroid-specific titre of autoantibodies in plasma, whereas 38/69 patients titre of autoantibodies was within normal range. 24 out of 69 patients with thyroid gland diseases had B19 genome sequence in DNA of thyroid gland tissues, that is more usual ($p = 0.0044$) in thyroid gland autopsy material without primary histological changes in the thyroid gland tissues (3 out of 34). None of the examined patients had virus specific mRNA transcription in thyroid tissues.

Conclusions. Presence of B19 sequence in DNA extracted from thyroid lobes tissue shows ongoing persistent viral infection in latent stage without evidence of active viral replication (virus specific mRNA expression). However, the fact that B19 genome sequence is statistically significantly less detected in DNA of unchanged thyroid tissue suggests that virus infection's involvement in the pathogenesis of disease cannot be excluded.

Keywords: human parvovirus B19, thyroiditis.

Literatūra

1. Adamson L. A., Fowler L. J., Clare-Salzler M. J., Hobbs J. A. Parvovirus B19 infection in Hashimoto's thyroiditis, papillary thyroid carcinoma, and anaplastic thyroid carcinoma // *Thyroid*, 2011; 21: 411-417.
2. Bernstein D. I., El Sahly H. M., Keitel W. A., et al. Safety and immunogenicity of a candidate parvovirus B19 vaccine // *Vaccine*, 2011; 29: 7357-7363.
3. Brown K. E., Hibbs J. R., Gallinella G., et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen) // *N Engl J Med*, 1994; 330: 1192-1196.
4. Corcoran A., Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19 // *J Med Microbiol*, 2004; 53: 459-475.
5. Desailoud R., Hober D. Viruses and thyroiditis: an update // *Virology*, 2009; 12: 6-15.
6. Barah F., Vallety P. J., Chiswick M. L., et al. Association of human parvovirus B19 infection with acute meningoencephalitis // *The Lancet*, 2001; 358: 729-730.
7. Gratacós E., Torres P. J., Vidal J., et al. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome // *J Infect Dis*, 1995; 171: 1360-1363.
8. Kelly H. A., Siebert D., Hammond R., et al. The age-specific prevalence of human parvovirus immunity in Victoria, Australia compared with other parts of the world // *Epidemiol Infect*, 2000; 124: 449-457.
9. Koch W. C., Harger J. H., Barnstein B., Adler S. P. Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal infection during pregnancy // *Pediatr Infect Dis J*, 1998; 17: 489-494.
10. Kozireva S. V., Zestkova J. V., Mikazane H. J., et al. Incidence and clinical significance of parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol*, 2008; 35: 1265-1270.
11. Kühl U., Pauschinger M., Noutsias M., et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction // *Circulation*, 2005; 111: 887-893.
12. Lehmann H. W., Lutterbüse N., Plentz A., et al. Association of parvovirus B19 infection and Hashimoto's thyroiditis in children // *Viral Immunol*, 2008; 21: 379-383.
13. Lehmann H. W., von Landenberg P., Modrow S. Parvovirus B19 infection and autoimmune disease // *Autoimmun Rev*, 2003; 2: 218-223.
14. Luo W., Astell C. R. A novel protein encoded by small RNAs of parvovirus B19 // *Virology*, 1993; 195: 448-455.
15. Momoeda M., Wong S., Kawase M., et al. A putative nucleoside triphosphate-binding domain in the nonstructural protein of B19 parvovirus is required for cytotoxicity // *J Virol*, 1994; 68: 8443-8446.
16. Mori K., Munakata Y., Saito T., et al. Intrathyroidal persistence of human parvovirus B19 DNA in a patient with Hashimoto's thyroiditis // *J Infect*, 2007; 55: 29-31.
17. Mori K., Yoshida K., Ishii K., et al. Experimental autoimmune thyroiditis in human parvovirus B19 transgenic mice // *Autoimmunity*, 2011; 44: 483-489.
18. Ozawa K., Young N. Characterization of capsid and noncapsid proteins of B19 parvovirus propagated in human erythroid bone marrow cell cultures // *J Virol*, 1987; 61: 2627-2630.
19. Rasa S., Čapenko S., Krūmiņa A., u. c. Parvovīrusa B19 infekcijas saistība ar hroniskā noguruma sindromu // *Zinātniskie raksti*. 2011. – 1. sēj. – Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2012. – 325. lpp., 217.-224. lpp.
20. Vandamme A. M., Fransen K., Debaisieux L., et al. Standardisation of primers and an algorithm for HIV-1 diagnostic PCR evaluated in patients harbouring strains of diverse geographical origin. The Belgian AIDS Reference Laboratories // *J Virol Methods*, 1995; 51: 305-316.
21. Wang J., Zhang W., Liu H., et al. Parvovirus B19 infection associated with Hashimoto's thyroiditis in adults // *J Infect*, 2010; 60: 360-370.
22. Weetman A. P. Chronic autoimmune thyroiditis / Werner and Ingbar's. The Thyroid / Braverman L. E., Utiger R. D. (eds). – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – Pp. 721-732.

Onkoloģisko slimnieku antropometriskie mērījumi

*Aija Geriņa-Bērziņa¹, Silvija Umbraško²,
Uldis Vikmanis⁴, Gunta Purkalne^{1,3}*

¹ *Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca,
Onkoloģijas klīnika, Latvija*

² *Rīgas Stradiņa universitāte, Anatomijas un
antropoloģijas institūts, Latvija*

³ *Rīgas Stradiņa universitāte, Onkoloģijas institūts, Latvija*

⁴ *Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte*

Kopsavilkums

Vēža slimnieku ārstēšanā lietoto ķīmijpreparātu devu aprēķina individuāli atkarībā no ķermeņa antropometriskajiem parametriem.

Pētījuma gaitā apsekojām 164 pacientus vecumā no 19 līdz 83 gadiem ar dažādām onkoloģiskām slimībām. Katram indivīdam noteicām auguma garumu, masu, taukaudu kroku biezumu, ķermeņa masas indeksu, ķermeņa virsmas laukumu un ķermeņa tilpumu.

Pēc mūsu aprēķiniem daudz precīzāks rādītājs ķīmijterapijas devas aprēķināšanai varētu būt ķermeņa tilpums, ko varētu lietot kā alternatīvu rādītāju ķermeņa masas indeksam, lai verificētu lieko svaru un aptaukošanos. Nepieciešami tālāki pētījumi, lai atrastu efektīvāko metodi ķermeņa tilpuma noteikšanai.

Atslēgvārdi: ķermeņa virsmas laukums (KVL), ķīmijterapija, ķermeņa masas indekss (KMI), ķermeņa tilpums (KT).

Ievads

Latvijā ik gadu diagnosticē vairāk nekā 10 000 jaunu vēža slimības gadījumu. Ķīmijterapija ir viena no vēža ārstēšanas metodēm, kuru lietojot neoadjuvanti, adjuvanti vai paliatīvā nolūkā tiek kontrolēta slimības izplatība un gaita. Ķīmijterapija visā pasaulē ir standartizēta, nosakot noteiktus kursus un devas atbilstoši audzēja lokalizācijai un izplatībai [Favier, et al., 1994]. Ķīmijterapijas devu aprēķina empīriski, vadoties no ķermeņa masas vai ķermeņa virsmas laukuma. Taču šie starptautiski pieņemtie rādītāji ne vienmēr ir precīzi, jo medikamenti tiek ievadīti sistēmiski un to izplatība organismā ir atkarīga arī no taukaudu masas.

Darba mērķis

Veikt onkoloģisko slimnieku antropometriskos mērījumus, lai precizētu, kurš no mērījumiem papildus precīzāk norāda uz taukaudu masu, lai varētu precīzāk aprēķināt nepieciešamo medikamenta devu, ņemot vērā ķermeņa individuālās īpatnības.

Materiāls un metodes

Pētījuma gaitā apsekoti 164 pacienti ar dažādām onkoloģiskām slimībām vecumā no 19 līdz 83 gadiem. Katram indivīdam noteica auguma garumu, masu, kopējo taukaidu masu, ķermeņa masas indeksu (ĶMI), ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL) un ķermeņa tilpumu (ĶT).

Ķermeņa satvars ir aktīvās un pasīvās ķermeņa masas savstarpējo attiecību procentuāls vērtējums. Ir pieņemts uzskatīt, ka kopējās taukaidu (pasīvās) masas daudzums organismā pielīdzināms ādas taukaidu kroku biezumam. Visbiežāk izmantojamā metode pasīvās masas aprēķināšanai ir ādas taukaidu kroku biezuma mērīšana. Zemādas taukaidu biezumu nosaka, mērot ādas kroku kopā ar zemādas taukaudiem, kuru satver starp vienas rokas rādītājpirkstu un īkšķi, un ar kaliperu mēra krokas biezumu pie tās pamatnes. Zemādas taukaidu kroku biezumu nosaka milimetros: virs *m. triceps brachii* un *m. biceps brachii*, virs *regio suprailiaca* un zem *m. subscapularis*. Pasīvās masas procentuālo daudzumu nosaka, izmantojot formulas. Šajā pētījumā ķermeņa taukaidu saturs tika aprēķināts, izmantojot ķermeņa masas indeksu, kuru praksē ieviesa Doirenbegs (*Deurenberg*) [*Carey, et al.*, 2012; *Deurenberg, et al.*, 2007], izmantojot sakarību starp densitometriski noteikto ķermeņa taukaidu saturu procentos un ĶMI, ņemot vērā indivīda vecumu un dzimumu. Bērniem un pieaugušajiem ķermeņa taukaidu saturu procentos aprēķina, izmantojot atšķirīgas formulas.

1. formula.

$$\boxed{\text{Ķermeņa taukaidu saturs bērniem, \%}} = (1,51 \times \text{ĶMI}) - (0,70 \times \text{vecums}) - (3,6 \times \text{dzimums}) + 1,4.$$

2. formula.

$$\boxed{\text{Ķermeņa taukaidu saturs pieaugušajiem, \%}} = (1,20 \times \text{ĶMI}) + (0,23 \times \text{vecums}) - (10,8 \times \text{dzimums}) - 5,4,$$

kur dzimums – vīrietis = 1;
sieviete = 0.

Ķermeņa masas indekss (ĶMI) ir indikators, kas nosaka liekā svara vai aptaukošanās pakāpi. ĶMI aprēķināšanas formula: ķermeņa masu (kilogramos) dala ar ķermeņa garumu (metros), kas kāpināts kvadrātā [*Global Database on Body Mass Index*, 2012].

Ķermeņa virsmas laukums tika noteikts, izmantojot Mostellera formulu [*Mosteller*, 1987].

3. formula. Mostellera formula

$$\boxed{\text{ĶVL (m}^2\text{)}} = [\text{augums (cm)} \times \text{svars (kg)} / 3600]^{1/2}.$$

Pēc tilpuma aprēķinu formulām noteica pacienta ķermeņa tilpumu.

Pacientu dati tika analizēti ar aprakstošās statistikas metodēm, veicot salīdzinošo (t-tests, hī kvadrāta (χ^2) tests) un korelācijas analīzi (Pirsona korelācijas koeficients). Tika izmantots *Microsoft Excel 2007* un datorprogramma *SPSS*.

Rezultāti

Ķermeņa masa. Pētījumā tika noteikti izlases aprakstošās statistikas rādītāji. Deviņdesmit deviņu vīriešu vidējā ķermeņa masa bija $78,5 \pm 16,4$ kg, bet 103 sieviešu vidējā ķermeņa masa bija $70,1 \pm 14,6$ kg. Pēc Līvena testa izlašu izkliedes statistiski būtiskas atšķirības netika konstatētas ($F = 0,358$; $p = 0,551$), bet pēc neatkarīgu izlašu t-testa vidējās aritmētiskās vērtības atšķīrās statistiski nozīmīgi ($t = 3,839$; $p < 0,001$). Vīriešiem vidējā ķermeņa pasīvā masa bija $59,9 \pm 7,9$ kg, bet sievietēm pasīvā masa bija $46,6 \pm 4,7$ kg. Pēc Līvena testa un neatkarīgo izlašu t-testa izlašu izkliedes atšķīrās

statistiski nozīmīgi – $F = 18,003$ ($p < 0,001$) un $t = 14,512$ ($p < 0,001$). Vīriešiem vidējā ķermeņa ideālā masa bija $70,9 \pm 6,3$ kg un sievietēm – $55,9 \pm 5,9$ kg. Pēc Līvena testa izlašu izkliedes statistiski būtiskas atšķirības nenovēroja ($F = 1,123$; $p = 0,290$), bet pēc neatkarīgu izlašu t-testa vidējās aritmētiskās vērtības atšķirās statistiski nozīmīgi ($t = 17,434$; $p < 0,001$).

Pacientu auguma garums. Pacientu auguma garums bija robežās no 148,6 līdz 192,5 cm, bet auguma vidējā vērtība – $169,6 \pm 8,9$ cm. Vīriešiem vidējais augums bija $175,5 \pm 6,9$ cm, bet sievietēm – $163,9 \pm 6,6$ cm. Pēc Līvena testa izlašu izkliedes statistiski būtiskas atšķirības nenovēroja ($F = 1,123$; $p = 0,290$), bet pēc neatkarīgu izlašu t-testa vidējās aritmētiskās vērtības atšķirās statistiski nozīmīgi ($t = 12,203$; $p < 0,001$).

Ķermeņa masas indekss. Vīriešiem vidējais ķermeņa masas indekss bija $25,41 \pm 4,73$ kg/m², bet sievietēm – $26,20 \pm 5,90$ kg/m². Pēc Līvena testa izlašu izkliedes statistiski būtiski neatšķirās ($F = 3,075$; $p = 0,081$), arī pēc neatkarīgu izlašu t-testa vidējās aritmētiskās vērtības nozīmīgas statistiskās atšķirības nebija ($t = 1,043$; $p = 0,298$).

Onkoloģisko slimnieku absolūtais un relatīvais sadalījums grupās pēc ķermeņa masas indeksa parādīts 1. tabulā.

1. tabula. Onkoloģisko slimnieku absolūtais un relatīvais sadalījums grupās pēc ķermeņa masas indeksa saistībā ar pacientu dzimumu

Oncology patients in the absolute and relative distribution of groups according to body mass index in relation to patient gender

Pacientu grupa atbilstoši ķermeņa masas indeksam	Dzimums				Kopā	
	Vīrietis		Sieviete			
	n	%	n	%	n	%
Pazemināta masa	15	16,10	4	5,60	19	11,60
Normāla masa	44	47,30	25	35,20	69	42,10
Lieka masa	22	23,70	25	35,20	47	28,60
Aptaukošanās	12	12,90	17	23,90	29	17,70
Kopā	93	100,00	71	100,00	164	100,00

Gandrīz pusei apsekoto vīriešu ĶMI bija normāls. Aptaukošanās vai lieka ķermeņa masa bija vienai trešdaļai vīriešu, bet pazemināta masa – katram piektajam. Normāls ķermeņa masas indekss sievietēm tika konstatēts vienā trešdaļā gadījumu, bet aptaukošanos un lieku ķermeņa masu novēroja vairāk nekā pusei no apsekotajām pacientēm.

Ķermeņa taukaudu saturs. Onkoloģisko slimnieku vidējais ķermeņa taukaudu saturs vīriešiem bija $27,3 \pm 7,2\%$, bet sievietēm – $31,1 \pm 9,7\%$. Pēc neatkarīgo izlašu t-testa abu izlašu vidējās aritmētiskās vērtības atšķirās statistiski nozīmīgi ($t = 8,105$ un $p < 0,001$). Apmēram $\frac{3}{4}$ pacientu bija lieks ķermeņa taukaudu saturs. Abu dzimumu pacienti pārsvarā bija no grupas ar lieku taukaudu daudzumu organismā. Vīriešiem taukaudu saturs organismā bija 25% un vairāk, bet sievietēm – 32% un vairāk no kopējās ķermeņa masas. Veicot korelācijas analīzi, noteikts, ka ķermeņa taukaudu saturs vīriešiem cieši korelē ar ķermeņa virsmas laukumu, kas aprēķināts pēc Mostellera [Mosteller, 1987] formulas gan vīriešiem ($r = 0,663$; $p < 0,001$), gan sievietēm ($r = 0,760$; $p < 0,001$). Ārpus ticamības intervāla 95% robežām bija pieci vīrieši un divas sievietes (sk. 1. att.).

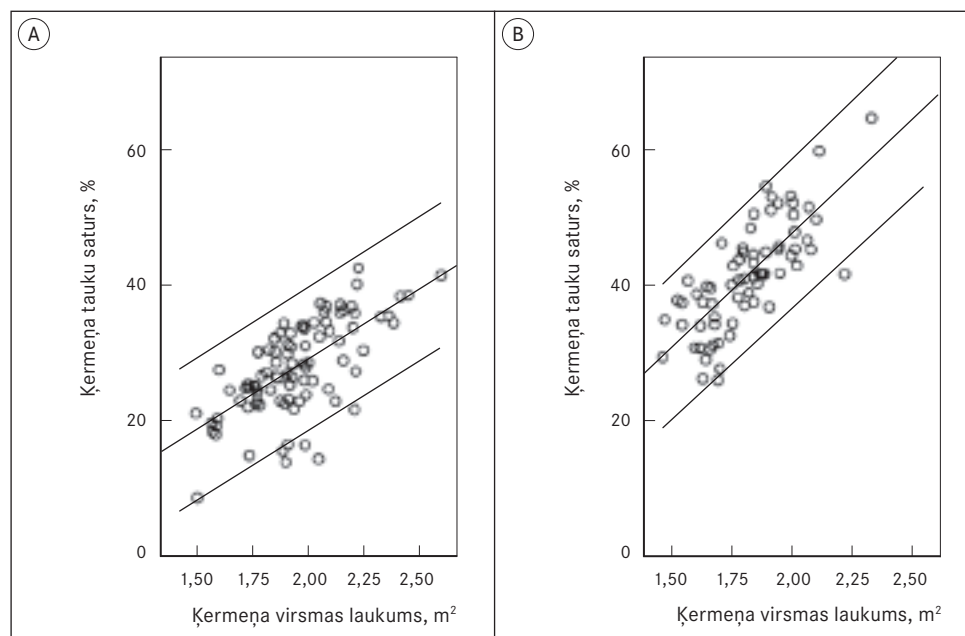
Vienādas taukaudu masas gadījumā vīriešiem ķermeņa virsmas laukums bija lielāks nekā sievietēm. Taukaudu masa korelēja ar ķermeņa virsmas laukumu ($p = 0,000$) (sk. 2. att.).

Veicot atkārtotus mērījumus, novērots, ka ķīmijterapijas laikā ķermeņa masas indekss pacientiem mazinājās vidēji par 10% ($p = 0,02444$) (sk. 3. att.).

Ķermeņa taukaudu masas izmaiņas ($p = 0,000$) bija robežās no 15% līdz pat 60% (sk. 4. att.).

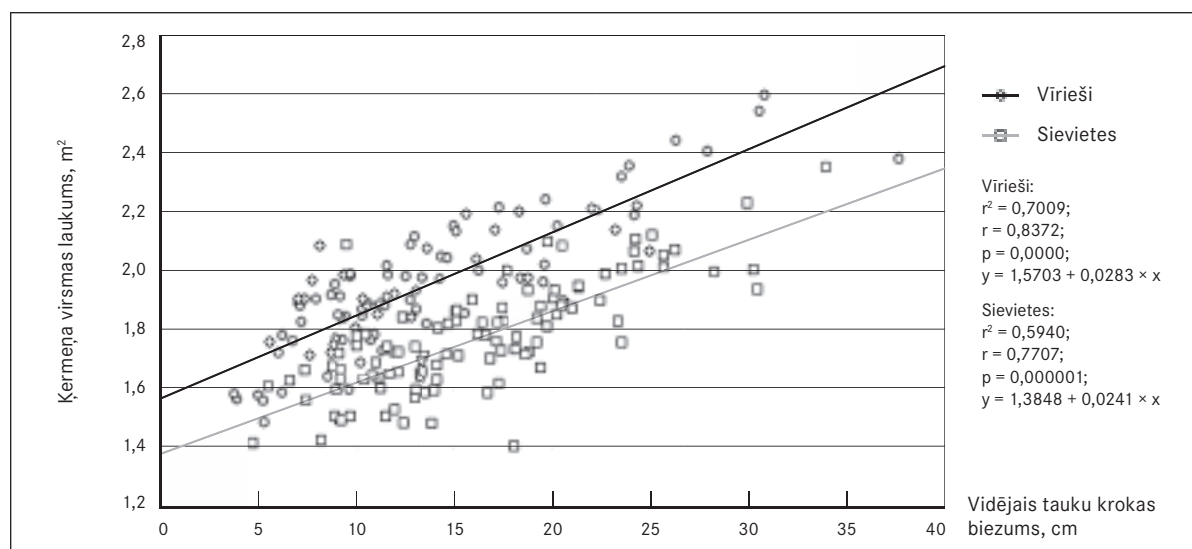
1. attēls. Pēc Mostellera formulas aprēķinātā ķermeņa virsmas laukuma un ķermeņa taukaudu satura savstarpējās sakarības punktu diagrammas, lineārās regresijas līnijas un to 95% ticamības intervālu robežas vīriešiem (A) un sievietēm (B)

After Mosteller formula calculated body surface area and body fat interrelationships point graphs, regression lines and their 95% confidence interval limits in relation to patient gender



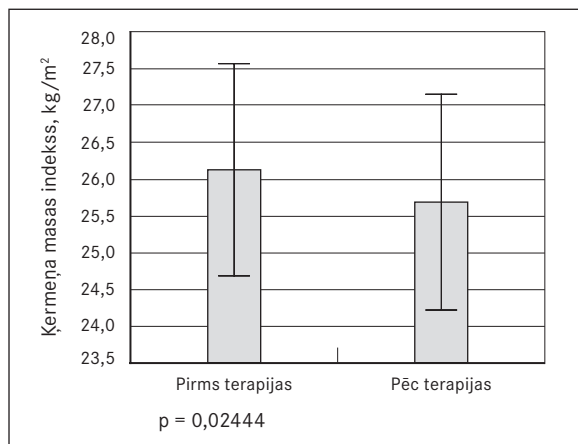
2. attēls. Korelācija starp ķermeņa virsmas laukumu un taukaudu kroku biezumu

Correlation between body surface area and fat-fold thickness



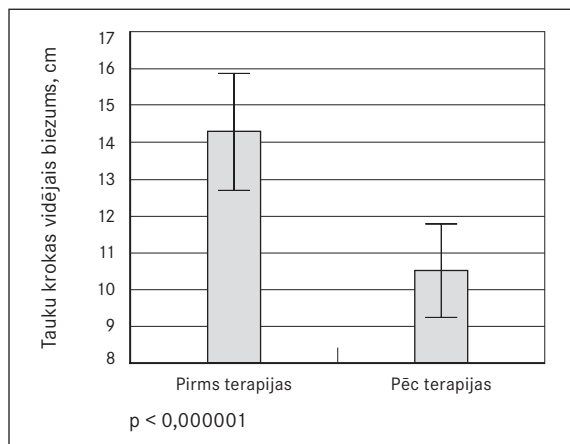
3. attēls. Ķermeņa masas indeksa izmaiņas pirms un pēc ķīmijterapijas

BMI changes before and after chemotherapy



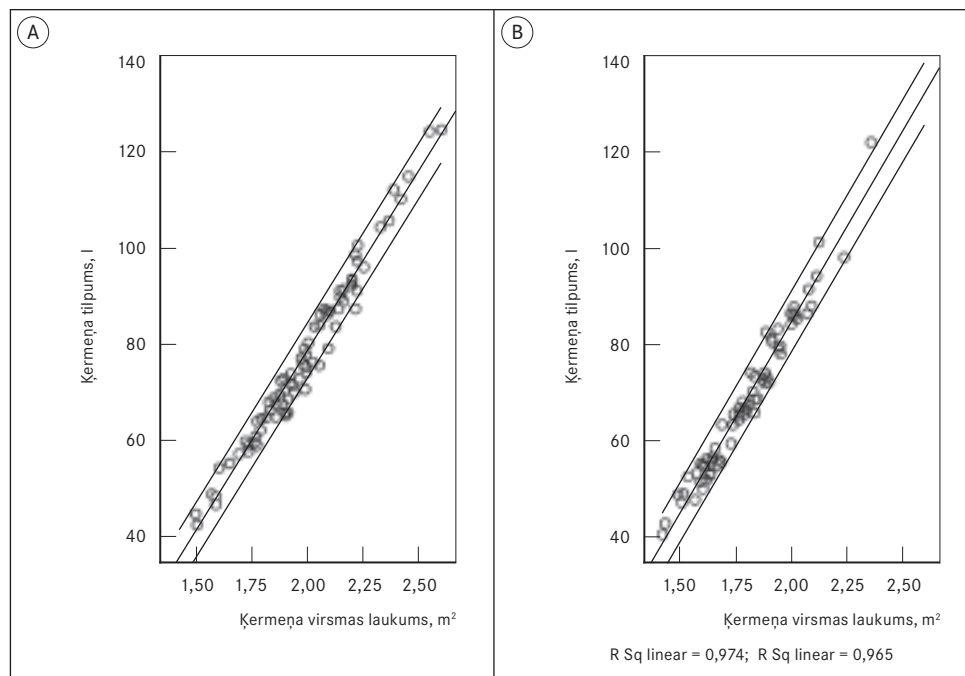
4. attēls. Vidējās tauku kroku biezuma izmaiņas pirms un pēc saņemtās ķīmijterapijas

Fat fold thickness changes before and after chemotherapy



5. attēls. Pēc Mostellera formulas aprēķinātā ķermeņa virsmas laukuma un ķermeņa tilpuma savstarpējās sakarības punktu diagrammas, lineārās regresijas līnijas un to 95% ticamības intervālu robežas vīriešiem (A) un sievietēm (B)

After the Mosteller formula calculated body surface area and body volume (in liters) and between points graphs, linear regression lines and their 95% confidence interval limits in relation to patient gender



Ķermeņa tilpums. Onkoloģiskajiem slimniekiem ķermeņa tilpums bija robežās no 40,3 līdz 124,6 dm³ (litri). Ķermeņa tilpuma vidējā aritmētiskā vērtība bija $72,2 \pm 16,7$ dm³. Visu pētījumā iesaistīto vīriešu ķermeņa tilpuma vidējā aritmētiskā vērtība bija $74,7 \pm 16,7$ dm³, bet sieviešu ķermeņa tilpuma vidējā aritmētiskā vērtība bija $66,2 \pm 14,9$ dm³. Pēc neatkarīgo izlašu t-testa vīriešu un sieviešu ķermeņa tilpuma vidējās aritmētiskās vērtības atšķīrās statistiski nozīmīgi ($t = 3,839$; $p < 0,001$).

Onkoloģisko slimnieku vīriešu ķermeņa tilpuma vidējā aritmētiskā vērtība bija $75,0 \pm 17,1 \text{ dm}^3$, bet sievietēm – $68,6 \pm 15,6 \text{ dm}^3$. Pēc neatkarīgo izlašu t-testa vīriešu un sieviešu ķermeņa tilpuma vidējās aritmētiskās vērtības atšķirās statistiski nozīmīgi ($t = 2,437$; $p = 0,016$). Ķermeņa virsmas laukums korelēja ar ķermeņa tilpumu (lineārās regresijas līnija). Salīdzinot abus dzimumus, vienāda ķermeņa tilpuma gadījumā vīriešiem ķermeņa virsmas laukums ir lielāks (sk. 5. att.).

Diskusija

Ķermeņa virsmas laukumu nosaka pēc speciālām aprēķinu formulām vai nomogrammas tabulām. Mūsdienās visplašāk tiek lietota *DuBois* formula, lai gan pēc prognostiski vidējās kvadrātiskās kļūdas, kas vērtē precizitāti, tā ierindojas tikai piektajā vietā starp citiem aprēķinu vienādojumiem. *DuBois* formula aprēķinos ņem vērā tikai vienu kāju un roku, pieļaujot, ka ķermenis ir simetrisks [*DuBois*, 1916]. Šī formula neatpoguļo ķermeņa “defektus” – aptaukošanos, kādas ķermeņa daļas neesamību. Mūsu pētījumā KVL noteikšanai tika izmantota *Mosteller* formula [*Mosteller*, 1987], kas precizitātes ziņā ierindojas trešajā vietā, salīdzinot ar *DuBois* vienādojumu. Pēc veiktajiem aprēķiniem dažādiem ķermeņa satvariem var būt vienāds virsmas laukums. Ņemot vērā anatomsiskās atšķirības starp muskuļiem un taukiem, dažāda būs arī ķīmijterapijas līdzekļu izraisītā toksicitāte.

Mūsu pētījuma mērķis bija iespējami precīzāk novērtēt ķermeņa taukaudu masu. Ņemot vērā rezultātus, virsmas laukums nepietiekami atainoja ķermeņa pasīvo masu, jo vienādas taukaudu masas un vienāda ķermeņa tilpuma gadījumā vīriešiem virsmas laukums bija lielāks nekā sievietēm. Ne visiem pacientiem bija samazināta ķermeņa masa, jo 28,6% gadījumu tika konstatēta liekā masa, bet 17,7% novēroja aptaukošanos. Bet jāņem vērā, ka daļa pacientu mērījumu periodā saņēma ķīmijterapiju, kas palielina starpsūnu cirkulējošā šķidrums daudzumu, kas var apgrūtināt liekās ķermeņa masas diferenciaciju.

Ķermeņa virsmas laukums neatbilstoši metaboliskos procesus organismā. Parakstot ķermeņa satvaram neatbilstošu ķīmijterapijas līdzekļa devu, mēs palielinām blakņu risku saistībā ar toksicitāti. Bet, ja pacients saņem neadekvāti mazu devu, tad tiek samazināta terapijas efektivitāte, kas ietekmē pacienta izdzīvotību (dzīvildzi).

Mūsdienās ķīmijterapijas devas noteikšanā jāņem vērā arī sociālekonomiskie apstākļi. Onkoloģisko slimnieku medikamentozai terapijai ir augstas izmaksas, un tā ir valsts kompensēta. Šobrīd ar medikamentozo terapiju ir iespējams efektīvi ārstēt pacientus ar agrīnas stadijas onkohematoloģiskām slimībām, krūts un kolorektālo vēzi, kā arī citas lokalizācijas audzējus. Vairumam audzēju medikamentozo terapiju lieto paliatīvos nolūkos. Kopumā medikamentozo terapiju atsevišķi vai kombinācijā ar citām ārstēšanas metodēm 2007. gadā Latvijā saņēma 34,33% no ārstētajiem onkoloģiskajiem slimniekiem [Veselības ministrijas programma, 2009]. Pacientu ir daudz vairāk nekā ārstēšanai paredzētā budžeta. Tādēļ svarīgs ir katrs izlietotais medikamenta flakons. Precīzāka devas noteikšana ļautu mērķtiecīgāk izmantot medikamenta iepakojuma saturu, samazināt aizsāktu flakonu utilizāciju.

Precīza un samērā lēta metode ir antropometrija. Bet tā ir darbietilpīga gan pacientam, gan medicīnas personālam. Ir nepieciešams speciāli apmācīts personāls. Antropometrijas metode precīzi neatbilstoši ķermeņa satvaru. Tāpēc tika meklēts jauns parametrs – ķermeņa tilpums, kas dotu pilnvērtīgāku informāciju par taukaudu masu, kuru ņemt vērā, precizējot ķīmijterapijas līdzekļa devu.

Pētījuma metožu izvēle tika saistīta ar onkoloģisko pacientu specifiku.

Secinājumi

Ķermeņa masas indekss [Romero-Corral, et al., 2008] pārliecinoši neatspoguļo ķermeņa taukdaudumu masu. Ķermeņa tilpums varētu būt viens no jaunākajiem parametriem precīzākam ķīmijterapijas aprēķinam vēža slimniekiem. Ķermeņa tilpums varētu būt alternatīva ķermeņa masas indeksam, lai verificētu lieko masu un aptaukošanos. Nepieciešami tālāki pētījumi, lai atrastu efektīvāko metodi ķermeņa tilpuma noteikšanai.

Pateicība

Pētījums tapis sadarbībā ar Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūtu projekta "Onkoloģisko slimnieku antropometriskie mērījumi" ietvaros.



Anthropometric Measurements of Oncological Patients

Abstract

Introduction. Nearly 10 000 new cases of cancer are diagnosed in Latvia each year. Chemotherapy is one of cancer treatment methods. Worldwide, chemotherapy has standardized a certain course and dosage form according to tumour localization and distribution [Favier, et al., 1994]. Chemotherapy dose is calculated empirically based on body weight or body surface area. However, these internationally accepted indicators are not always accurate, because drugs are administered systemically, and their distribution in the body is dependent on fat mass as well.

Material and methods. 164 patients, aged 19 to 83 years, with various tumour localizations underwent anthropometric measurements. The height, weight, fat-fold thickness, body mass index (BMI), body surface area (BSA) and body volume (BV) of each patient was estimated.

Results. 99 men's average weight was 78.5 ± 16.4 kg and 103 women's average body weight was 70.1 ± 14.6 kg. The independent-sample t-test arithmetic mean differed statistically significantly ($t = 3.839$, $p < 0.001$). Half of the men had an ideal weight, while only about $\frac{1}{3}$ of women had an ideal body weight. Men's average body mass index was 25.41 ± 4.73 kg/m² and women's average body mass index was 26.20 ± 5.90 kg/m².

The distribution of patients in groups, body fat content (%) of the patients shows that male and female patients were primarily from the group with excessive fat in the body. Body fat for men was 25% or more of the total body weight, but for women – over 32% of total body weight. Correlation analysis showed that body fat for men correlates with body surface area, calculated using the Mosteller formula ($r = 0.663$, $p < 0.001$) and the fat content for women correlates with body surface area, calculated using the Mosteller formula [Mosteller, 1987] ($r = 0.760$, $p < 0.001$).

The mean value of the male body volume was 75.0 ± 17.1 dm³, the mean value of the female body volume was 68.6 ± 15.6 dm³. According to the independent samples t-test, between men and women the body volume arithmetic mean differed statistically significantly ($t = 2.437$, $p = 0.016$).

Conclusions. Body mass index [Romero-Corral, 2008] does not strongly reflect the body fat mass. Body volume could be one of the latest parameters for a more precise calculation of chemotherapy for cancer patients. Body volume would be as an alternative to body mass index to verify overweight and obesity. Further trials are needed to find a more efficient method for determining body volume.

Keywords: body surface area (BSA), chemotherapy, body mass index (BMI), body volume (BV).

Literatūra

1. Veselības ministrija (VM prog.). Onkoloģisko slimību kontroles programma, 2009–2015 // www.polsis.mk.gov.lv/LoadAtt/file65105.doc (sk. 04.06.2013.).
2. Carey D. G. Abdominal obesity // *Current Opinion in Lipidology*, 2012; 9 (1): 35–40.
3. Deureerg P., Weststrate J. A., Seidell J. C. Body mass index as a measure of body fatness: Age- and sex-specific prediction formulas // *British Journal of Nutrition*, 2007; 65 (2): 105–114.
4. DuBois D., DuBois E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known // *Arch Internal Med*, 1916; 17: 863–871.
5. Favier M., de Cazanove F., Saint-Martin F., Bressolle F. Preventing medication errors in antineoplastic therapy // *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1994; 51: 832–833.
6. Global Database on Body Mass Index. BMI classification // WHO, 2012 // http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (sk. 23.03.2013.).
7. Mosteller R. D. Simplified calculation of body-surface area // *New England Journal of Medicine*, 1987; 317: 1098.
8. Romero-Corral A., Somers V. K., Sierra-Johnson J., et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population // *International Journal of Obesity*, 2008; 32 (6): 959–966.

D vitamīna avoti uzturā un 25 (OH) D vitamīna līmeņa asins serumā sezonālās svārstības Latvijas vīriešiem pēc 45 gadu vecuma

Anastasija Šitova^{1,2}, Zigurds Zariņš³

¹ Rīgas Stradiņa universitātes doktorantūra, Latvija

² Sanatorija "Jantarnij Bereg", Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Rehabilitācijas fakultāte, Sporta, uztura un pedagoģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Vairāk nekā 50% pasaules iedzīvotāju ir D vitamīna deficīts. Vairāki epidemioloģiskie pētījumi Eiropas un Ziemeļeiropas valstīs liecina par D vitamīna deficītu, it īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Ziemeļamerikā un Rietumeiropā cilvēki D vitamīnu ar uzturu uzņem nepietiekami – tikai 50% no ieteiktās D vitamīna dienas devas.

Darba mērķis. Noteikt D vitamīna avotus uzturā, tā nepietiekamības un deficīta izplatību vīriešiem pēc 45 gadu vecuma Latvijā. Izvērtēt, vai ir sakarība starp uzņemto D vitamīna daudzumu un D vitamīna līmeni serumā, kā arī ar ķermeņa masas indeksu (ĶMI) un vecumu.

Materiāls un metodes. Pētījumā piedalījās 134 vīrieši no 45 līdz 80 gadu vecumam. Nevienam nesaņēma D vitamīna preparātus vai uztura bagātinātājus, kuru sastāvā ir D vitamīns. Visiem vīriešiem tika noteikts D vitamīna (25 hidroksivitamīna D – 25(OH)D) līmenis serumā un uzņemtais D vitamīna daudzums uzturā, nomērīts augums un noteikts svars, lai aprēķinātu ķermeņa masas indeksu (ĶMI). Veikta pārtikas patēriņa biežuma aptauja, lai iegūtu datus par D vitamīna daudzumu uzturā.

Rezultāti. D vitamīna daudzums serumā ir nepietiekams 70,2% vīriešu. D vitamīna deficīts tika konstatēts 23,8% (≤ 10 ng/ml) gadījumā. Kopumā ņemot, 94% vīriešu D vitamīna līmenis nesasniedza normas robežu (30 ng/ml). D vitamīna daudzums no pārtikas produktiem ir nepietiekams 92,6% vīriešu.

D vitamīns uzturā – 6,9 µg dienā, 25(OH)D serumā – 16,9 ng/ml, ĶMI – 28,1 kg/m², vecums – 59,4 gadi. Rudenī vidējais D vitamīna līmenis bija $17,5 \pm 7,6$ ng/ml, pavasarī – $15,8 \pm 7,7$ ng/ml.

D vitamīna daudzums uzturā statistiski ticami tieši korelē ar D vitamīna līmeni serumā ($r = 0,961$; $p = 0,01$) un apgriezti proporcionāli korelē ar vecumu ($r = 0,226$; $p = 0,009$). D vitamīna līmenis serumā apgriezti proporcionāli korelē ar vecumu ($r = 0,184$; $p = 0,033$). Nav atrasta statistiski ticama korelācija 25(OH)D serumā ar ĶMI.

Galvenie D vitamīna avoti uzturā ir treknas jūras zivis, olas, piena produkti.

Secinājumi. Vīriešiem pēc 45 gadu vecuma ir izplatīts D vitamīna deficīts (24%) un nepietiekamība (70%). D vitamīna līmenis tieši korelē ar uzņemto D vitamīna daudzumu uzturā. Nav atrasta statistiski ticama korelācija starp D vitamīna seruma līmeni, daudzumu uzturā un ĶMI, bet ir konstatēta apgriezta korelācija ar vecumu.

Atslēgvārdi: 25-hidroksi-D3 vitamīns, 7-dehidroholesterolis, uztura avoti, ķermeņa masas indekss (ĶMI).

Ievads

Ilgu laiku tika uzskatīts, ka D vitamīna deficīta radītais rahīts bērniem un kalcija malabsorbcijas izraisītā osteomalācija pieaugušajiem ir praktiski vienīgās D vitamīna deficīta izpausmes [Melamed, 2008; Department of Health, 1998]. Tomēr mūsdienās ir atklāts, ka D vitamīna deficīts var veicināt arī tādas hroniskas slimības kā osteoporoze, multiplā skleroze [Munger, 2006], sirds un asinsvadu slimības [Zittermann, 2006] un vēzis [Zittermann, 2009]. Izrādījās, ka daudziem audiem ir D vitamīna receptori un spēja sintezēt α -hidroksilāzi un tie paši var sev ražot D vitamīnu. Tomēr daudzums, kas nepieciešams, lai nodrošinātu optimālu veselību kopumā, pašlaik tiek apspriests starp daudziem zinātniekiem un klīnicistiem, kuri aizstāv lielākas devas un lielākas normas asins serumā 25(OH)D (robežās no 50 līdz vairāk nekā 75 nmol/ml), lai novērstu D vitamīna deficītu un nepietiekamību [Hall, 2010; Ross, 2011].

Veseli pieaugušie lielāko daļu D vitamīna iegūst, nonākot saskarē ar saules gaismu [Melamed, 2008], ar uztura avotiem D vitamīns tiek uzņemts ierobežotā daudzumā [Holick, 2004]. Līdz ar to varētu domāt, ka sezonālitate [Hypponen, 2007], platuma grādi [Kuchuk, 2009] un dzīvesveids ir svarīgs D vitamīna līmeņa ietekmētājs. Eiropas Ziemeļrietumu valstīs D vitamīna sintēze ar saules gaismu bieži ir nepietiekama, jo aizvien vairāk cilvēku diennakts gaišajā laikā atrodas darba telpās, kā arī ziemeļu platuma grādos (57°) cikloni no Atlantijas okeāna atnes jūras gaisa masas. Siltajā periodā to ietekmē veidojas mākoņains un lietains laiks [Engelsen, 2005]. Tā, piemēram, Skotijā (augstākos platuma grādos 57°) ir augstāks 25(OH)D līmenis serumā (< 16 ng/ml) salīdzinājumā ar pārējo Apvienoto Karalisti, kas atrodas zemākos platuma grādos [Hypponen, 2007; Macdonald, 2011].

Latvijā, kura atrodas ziemeļu platuma 55–58°, D vitamīna sintēzei ādā nepieciešamais ultravioletais starojums viļņu 290–315 nm garumā līdz zemei nenonāk, sākot no novembra beigām līdz februāra sākumam [Bogh, 2011].

Pēdējos gados ir atzīts, ka D vitamīna nepietiekamība ir uztura problēma visa pasaulē. 2000.–2004. gada Valsts veselības un uztura pārbaudes pārskatā (National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES) rezultāti liecina, ka no ASV pieaugušajiem vairāk nekā 10% vīriešu un 15% sieviešu ir vidēji smaga D vitamīna nepietiekamība, kas definēta kā serumā 25(OH)D3 < 15 ng/ml [Looker, 2004].

Darba mērķis

Noteikt D vitamīna avotus uzturā, tā nepietiekamības un deficīta izplatību vīriešiem pēc 45 gadu vecuma Latvijā, izvērtēt, vai ir sakarība starp uzņemto D vitamīna daudzumu un D vitamīna līmeni serumā, kā arī ķermeņa masas indeksu (KMI) un vecumu.

Materiāls un metodes

Pētījums tika veikts no 26.10.2011. līdz 18.04.2013. Lielākā daļa pētījuma dalībnieku dzīvoja pilsētā. Tika ņemta vērā UVB staru ietekme atkarībā no sezonas.

Iekļaušanas kritēriji:

- dzimums – vīrietis;
- vecums no 45 līdz 80 gadiem;
- ģimenes anamnēzē nav bijušas onkoloģiskas slimības;
- dzīvo mājās, ēd ierastos ēdienus.

Izslēgšanas kritēriji:

- D preparātu lietošana, uztura bagātinātāju lietošana, kuru sastāvā ir D vitamīns;
- onkoloģiskas slimības;
- hroniska nieru slimība;
- hroniska aknu slimība;
- diareja.

Kā pētniecības instruments tika izmantota pārtikas patēriņa biežuma aptaujas anketa. Šī metode ir izmantota vairākos pētījumos, kuros tika noskaidrota D vitamīna nepietiekamība. Izmantojot anketu, tika noteikts D vitamīna daudzums uzturā ($\mu\text{g} / 100 \text{ g}$). Tika izmantota *BLS (Bundeslebensmittelschlüssel)* Max Rubner institūta vācu datu bāze. Programma uztura biežuma anketas apstrādei: Pārtikas drošības, dzīvnieku veselības un vides zinātniskais institūts "BIOR".

D vitamīns (25 hidroksilvitamīns D – 25(OH)D) serumā tika noteikts ar imūnhemoluminiscences metodi (*Liaison*). D vitamīna nepietiekamība ir gadījumos, ja 25(OH)D līmenis serumā ir $< 30 \text{ ng/ml}$, mērena D vitamīna nepietiekamība – no 20 līdz 29 ng/ml , izteikta nepietiekamība – no 10 līdz 20 ng/ml , D vitamīna deficīts ir, ja 25(OH)D līmenis serumā ir $< 10 \text{ ng/ml}$. D vitamīna līmenis serumā ir pietiekams, sākot no 30 līdz 70 ng/ml . D vitamīna iespējamā toksicitāte sākas, ja 25(OH)D līmenis serumā $> 150 \text{ ng/ml}$. Datu apstrāde tika veikta Pārtikas drošības, dzīvnieku veselības un vides zinātniskajā institūtā "BIOR", izmantojot datorprogrammas *Excel 2010, IBM SPSS 21.0*.

Rezultāti

Pētījumā piedalījās 158 vīrieši, D vitamīna līmenis serumā tika noteikts 134 vīriešiem, jo 24 vīrieši tika izslēgti no pētījuma onkoloģiskas diagnozes (prostatas dziedzera vēža) dēļ.

Pētījumā iekļauto vīriešu vidējais vecums bija $59,4 \pm 8,4$ gadi. 31,3% vīriešu bija jaunāki par 55 gadiem. Vidējais KMI bija $28,1 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$ (20–41 kg/m^2). Aptaukošanos ($\text{KMI} \geq 30$) novēroja 27,6% vīriešu, palielināts svars bija 50,7% vīriešu.

Vidējais D vitamīna daudzums uzturā bija $6,9 \pm 5,2 \mu\text{g}$ dienā (276 ± 208 starptautiskās vienības – SV), minimālais D vitamīna daudzums uzturā bija 0,2 μg (8 SV), maksimālais – 30 μg (1200 SV). Pētījuma dalībnieku demogrāfiskais raksturojums ir aplūkots 1. tabulā.

Vidējais D vitamīna 25(OH)D līmenis serumā bija $16,9 \pm 7,6 \text{ ng/ml}$ (2,2–43,2 ng/ml). D vitamīna deficīts bija 23,9% ($n = 32$) vīriešu, izteikta nepietiekamība – 51,5% ($n = 69$), mērena nepietiekamība – 18,7% ($n = 25$), un 6% ($n = 8$) vīriešu D vitamīna līmenis bija normāls.

D vitamīna līmenis tika noteikts no septembra līdz aprīlim. Atkarībā no sezonas tika izveidotas divas grupas: rudens (septembris, oktobris, novembris) un pavasara (marts, aprīlis, maijs). 63,4% ($n = 85$) vīriešu D vitamīna līmenis tika noteikts rudenī un 36,6% ($n = 49$) – pavasarī. Rudenī vidējais D vitamīna līmenis bija $17,5 \pm 7,6 \text{ ng/ml}$ (4,8–43,2 ng/ml), pavasarī – $15,8 \pm 7,7 \text{ ng/ml}$ (2,2–39,3 ng/ml). D vitamīna līmeņa sadalījums rudenī un pavasarī parādīts 1. attēlā.

Lietojot uzturā 100 g siļķu, cilvēks saņēma 3,5 μg (140 SV) (0–20,7 $\mu\text{g/d}$) no dienā nepieciešamā ($> 15 \mu\text{g}$) D vitamīna daudzuma, 100 g laša – 2,6 μg (104 SV), 100 g skumbrijas – 0,14 μg (6 SV), 100 g olu – 0,5 μg (20 SV), piena produktus: 100 g sviesta – 0,2 μg (8 SV), 100 g saldā krējuma – 0,12 μg (5 SV) (sk. 2. tab.).

Pētījumā iesaistīto vīriešu vidējais ar uzturu uzņemtās enerģijas daudzums dienā bija 3380,2 $\text{kcal} \pm 1084,9$ (1287,9–7175,0 kcal), 45–55 gadu vecumā – $3341 \pm 119 \text{ kcal}$ (95% TI), 55–65 gadu vecumā – $3041 \pm 112 \text{ kcal}$ (95% TI), vīrieši, kuri ir vecāki par 65 gadiem, dienā uzņem 2546 $\pm 154 \text{ kcal}$ (95% TI). Uzņemtais ogļhidrātu daudzums bija $345,0 \pm 131,6$ (102,2–760,5) g/d. , olbaltumvielu daudzums – $154,8 \pm 62,3$ (61,2–415,8) g/d. , tauku daudzums – $148 \pm 56,7$ (54–334) g/d. , balastvielu daudzums bija 29 ± 12 (3–57) g/d. Polinepiesātināto taukskābju vidējais daudzums bija $20 \pm 11 \text{ g/d.}$, mononepiesātinātās taukskābes bija $13 \pm 5 \text{ g/d.}$, piesātinātās taukskābes – $22 \pm 14 \text{ g/d.}$ (sk. 3. tab.).

Statistiski tika pārbaudīta darba hipotēze par saistību starp uzņemto D vitamīna daudzumu un 25(OH)D līmeni serumā vīriešiem. *One-sample t*-tests parādīja, ka skaitļi ietilpst ticamības intervālā ($p > 0,005$), kā arī tika pārbaudīti dati par pētījuma dalībnieku vecuma, KMI un uzņemtā D vitamīna daudzuma uzturā vidējo vērtību, standartnovirzi atkarībā no D vitamīna līmeņa.

Atkarībā no vīriešu KMI tika noteikts D vitamīna līmenis serumā. Vīriešiem ar normālu KMI (19–24,9 kg/m^2) vidējais D vitamīna līmenis serumā bija 17,3 ng/ml , vīriešiem ar paaugstinātu KMI (25–29,9 kg/m^2) vidējais D vitamīna līmenis bija 16,8 ng/ml , un vīriešiem ar aptaukošanos ($\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) vidējais D vitamīna līmenis bija 16,3 ng/ml (sk. 2. att.).

Starp 25(OH)D līmeni serumā un D vitamīna daudzumu uzturā ir atrasta statistiski ticama korelācija ($r = 0,961$; $p = 0,01$).

Starp 25(OH)D līmeni serumā un vecumu ir atrasta netieša korelācija ($r = 0,184$; $p = 0,033$), kā arī tika konstatēta netieša korelācija starp D vitamīna daudzumu uzturā un vīriešu vecumu ($r = 0,226$; $p = 0,009$), kas ir atspoguļots 3. attēlā.

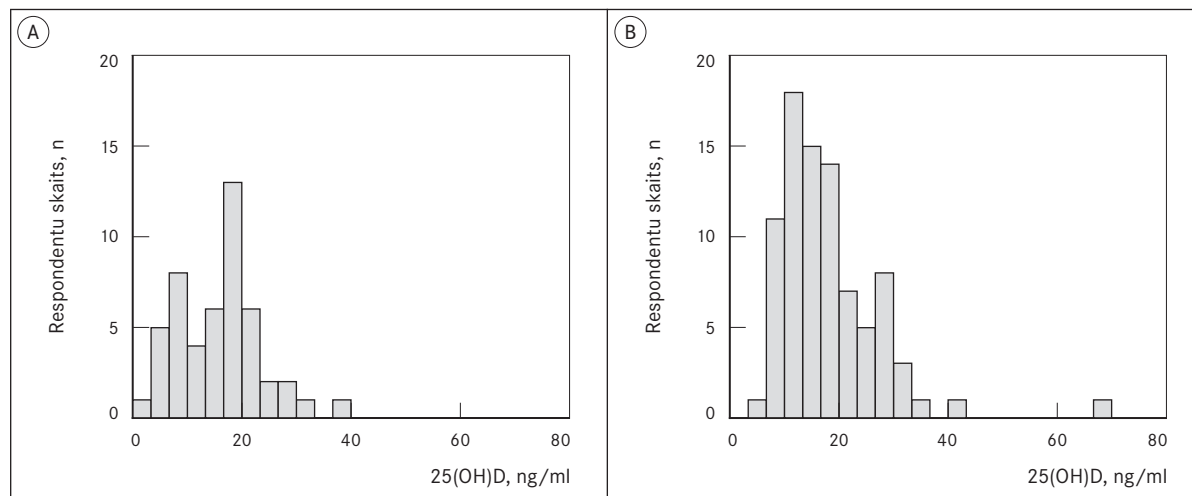
1. tabula. Pētījuma dalībnieku raksturojums

Characteristics of the respondent

Pētījuma dalībnieku raksturojums	Pētījuma dalībnieku skaits, n (%)
Skaits	134 (100)
Vecums, gadi:	
45–55	42 (31,3)
55–65	57 (42,5)
> 65	35 (26,1)
ĶMI, kg/m ² :	
19–24,9	29 (21,6)
25–29,9	68 (50,7)
> 30	37 (27,6)
25(OH)D noteikšanas sezona:	
rudens	85 (63,4)
pavasaris	49 (36,6)
25(OH)D līmenis serumā, ng/ml:	
< 10 (deficīts)	32 (23,8)
10–20 (izteikta nepietiekamība)	69 (51,5)
21–29 (mērena nepietiekamība)	25 (18,7)
≥ 30 (norma)	8 (6,0)
D vitamīna daudzums uzturā, μg (SV):	
< 5 (200 SV)	64 (47,8)
5–10 (200–400 SV)	41 (30,6)
10–15 (400–600 SV)	19 (14,2)
> 15 (> 600 SV)	10 (7,5)

1. attēls. D vitamīna līmenis serumā pavasarī (A) un rudenī (B)

Vitamin D level distribution histogram in the spring (A) and autumn (B)



2. tabula. Respondentu ar uzturu uzņemtais vidējais D vitamīna daudzums dažādos pārtikas produktos (µg / 100 g produkta)

The average intake of vitamin D by various products (µg / 100 g)

Produkts	Respondentu skaits, n	D vitamīna daudzums 100 g produkta, µg				Respondentu skaits, %
		Minimums	Maksimums	Vidēji (SD)	SV	
Svaigs lasis	133	0	30,3	2,6 (1,4)	104	36,5
Marinēta siļķe	126	0	20,7	3,5 (2,8)	140	49,2
Žāvēta skumbrija	122	0	4,5	0,14 (0,09)	5,6	2,8
Vārīta ola	120	0	5,0	0,5 (0,3)	20	7,0
Sviests	93	0	1,0	0,2 (0,08)	8	2,8
Saldais krējums	18	0	0,8	0,12 (0,18)	4,8	1,7

SD – standartnovirze, SV – starptautiskās vienības.

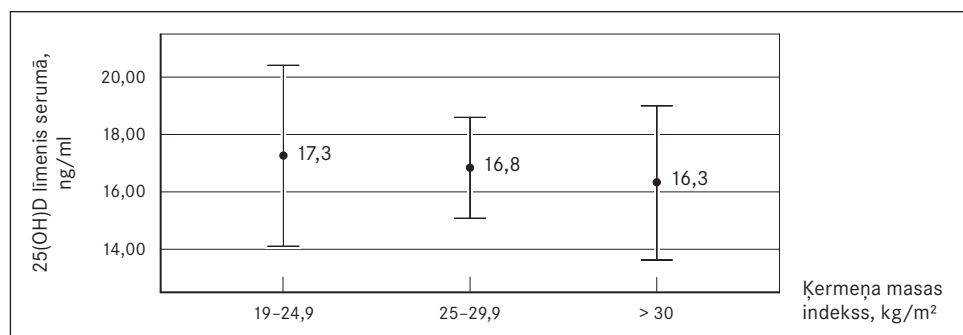
3. tabula. Ar pārtikas produktiem uzņemtais pamata uzturvielu daudzums (g) un kopējais enerģijas daudzums (kcal)

The intake of basic nutrients (g) and total energy quantity (kcal)

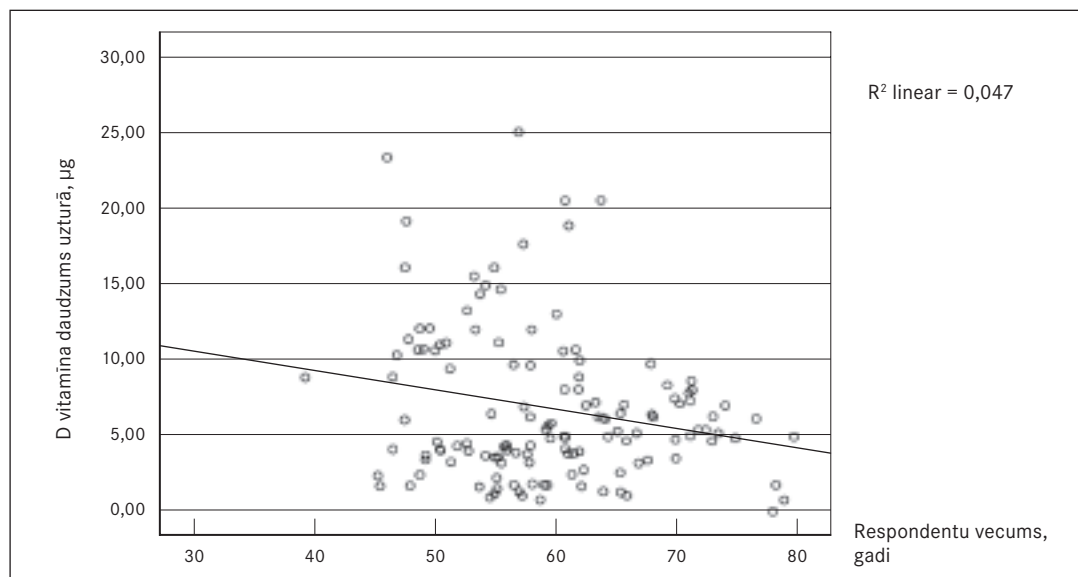
Produkta uzturvērtība	Minimālais daudzums	Maksimālais daudzums	Vidēji (SD)	Kopējais enerģijas daudzums, %
Enerģija, kcal	1287,9	7175,0	3380,2 (1084,9)	—
Ogļhidrāti, g	102,2	760,5	345,0 (131,6)	53
Olbaltumvielas, g	61,2	415,8	154,8 (62,3)	24
Tauki, g	53,5	333,7	148,3 (56,7)	23
Balastvielas, g	2,6	56,9	28,6 (12,0)	—
Polinepiesātinātās taukskābes	3,7	57,4	20,4 (10,8)	—
Mononepiesātinātās taukskābes	4,7	30,1	13,3 (5,1)	—
Piesātinātās taukskābes	2,5	73,7	22,3 (13,6)	—

2. attēls. Vidējais 25(OH)D līmenis serumā vīriešiem atkarībā no ĶMI

The average 25(OH)D levels in serum in men according to BMI



3. attēls. Pīrsona korelācija starp D vitamīna daudzumu uzturā un respondentu vecumu Pearson correlation between vitamin D in the diet and age



Diskusija

Pētījuma dalībnieku vecums bija izvēlēts no 45 līdz 80 gadiem, jo šajā vecuma posmā pieaug onkoloģijas, sirds un asinsvadu slimību, osteoporozes, osteomalācijas u. c. slimību risks. Vīriešu vidējais mūža ilgums Latvijā ir par desmit gadiem mazāks nekā sievietēm. Vidējais mūža ilgums ir 72,7 gadi; vīriešiem – 67,3 gadi un sievietēm – 77,7 gadi. Standartizētie mirstības rādītāji liecina, ka Latvijā 48% vīriešu nomirst vecumā līdz 65 gadiem, savukārt Eiropas Savienībā vecumā līdz 65 gadiem nomirst tikai 29% vīriešu [Giovannucci, 2007].

Pēc datu analīzes ir iegūti sagaidāmie rezultāti par D vitamīna deficītu vīriešiem 45–80 gadu vecumā. D vitamīna deficīts un nepietiekamība bija plaši izplatīti (94,1%), citās valstīs veikto pētījumu rezultāti ir atšķirīgi, tomēr gandrīz visās pasaules valstīs ir novērots D vitamīna deficīts un nepietiekamība. Amerikas Savienotajās Valstīs 73% iedzīvotāju konstatēta ievērojama D vitamīna nepietiekamība, jo vitamīna koncentrācija ir zemāka par 30 ng/ml [Rucker, 2002]. Kanādā 25(OH)D līmenis ir nepietiekams līdz 93% iedzīvotāju līdzīgā vecuma grupā [Lamberg-Allardt, 2001].

Mūsu pētījumā zemākā D vitamīna koncentrācija serumā (< 10 ng/ml) ir bijusi 23,9% vīriešu, kas atbilst vairāku Eiropas Savienības valstu veiktā pētījuma datiem, kur 7–27% iedzīvotāju D vitamīna koncentrācija serumā ir zemāka par 10–12 ng/ml [Hintzpeter, 2008].

Savukārt Ziemeļvalstu veikto pētījumu dati parāda, ka 8–17% iedzīvotāju 25(OH)D koncentrācija serumā nepārsniedz 20 ng/ml [Donkena, 2010]. Mūsu pētījumā 51,5% vīriešu D vitamīna līmenis ir izteikti nepietiekams (< 20 ng/ml). Tas varētu būt tāpēc, ka pētījuma dalībnieku vidējais vecums ir nedaudz lielāks nekā analogiskā pētījumā. Ar vecumu D vitamīna absorbcija un produkcijā ādā samazinās. Pēc mūsu kaimiņvalsts Lietuvas pētījuma datiem vairāk nekā pusei vīriešu ziemas periodā bija D vitamīna deficīts (12–30 ng/ml), 43% bija deficīts (< 12 ng/ml) un tikai 1,7% ieteicamā koncentrācija bija pietiekama (> 30 ng/ml) [Lasaite, 2011].

Mūsu pētījumā tikai 6% (n = 8) vīriešu D vitamīna līmenis serumā bija normas robežās. Formāli tas ir normas robežās, realitātē koncentrācija tikai nedaudz pārsniedz zemāko normas robežu (≥ 30 ng/ml). Visaugstākais D vitamīna līmenis serumā bija tikai vienam vīrietim (43,2 ng/ml), kas nedaudz pārsniedz apakšējo normas robežu (≥ 30–70 ng/ml). Savukārt vidējais 25(OH)D līmenis bija 16,9 ± 7,6 ng/ml (2,2–43,2 ng/mL), kas ir zemāks, salīdzinot ar ASV veiktā pētījuma datiem (23,9 ng/ml) [Gröber, 2010]

un Ziemeļvalstu datiem (18,7 ng/ml) [van der Wielen, 1995]. Liels D vitamīna deficīts ir saistīts ar nepietiekamu saules ekspozīciju. Nevienam no pētījuma dalībniekiem nesaņēma D vitamīna preparātus, kas ir viens no objektīvajiem rādītājiem. D vitamīna līmenis serumā tika analizēts sezonāli (pavasārī un rudenī). Pētījuma dalībnieki, kuriem asins analīzes bija paņemtas vasarā, bija pieskaitāmi pie rudens grupas. Vīrieši, kuriem analīzes tika ņemtas ziemā, – pie pavasara grupas, jo ir svarīgi salīdzināt D vitamīna līmeni pēc ziemas perioda, kad saules ekspozīcija ir vāja un 7-dehidrokalCIFerola absorbcija ādā ir minimāla.

Dabīgai D vitamīna sintēzei ādā ultravioleto staru viļņa garumam jābūt 290–315 nanometru. Latvijā šī viļņa garuma saules stari nenasniedz zemi no novembra beigām līdz februāra sākumam.

UVB starojuma ietekmē ādā notiek D₃ vitamīna sintēze. Absorbcijas gaitā D₃ provitamīna B gredzens fotolizējas un veidojas D₃ provitamīns. Tā kā tas ir termodinamiski nestabils, strauji notiek trīs konjugēto dubultsaišu izomerizācija un rodas D3 vitamīns.

Atbilstoši teorētiskam pieņēmumam tika konstatēti objektīvu mērījumu rezultāti. Rudenī D vitamīna līmenis bija augstāks 17,5 ± 7,6 ng/ml (4,8–43,2 ng/ml) nekā pavasarī 15,8 ± 7,7 ng/ml (2,2–39,3 ng/ml).

Anglijā tika veikts pētījums, kurā piedalījās 1766 cilvēki no 65 gadu vecuma, kas dzīvo privātmājās un dzīvokļos. 25(OH)D vitamīna koncentrācija serumā ir bijusi zemāka tiem vīriešiem (15,2 ng/ml) un sievietēm (14,7 ng/ml), kas dzīvo dzīvokļos, nekā vīriešiem (22,5 ng/ml) un sievietēm (19,4 ng/ml) privātmājās.

Literatūrā ir dati, ka, palielinoties vecumam, mazinās D vitamīna līmenis serumā, jo ar vecumu samazinās D vitamīna produkcija ādā, kā arī ir traucēta D vitamīna uzsūkšanās kuņģa un zarnu traktā un tā hidroksilēšanās aknās un nierēs. Mūsu pētījumā ir atrasta statistiski ticama netiešā korelācija starp vecumu un D vitamīna līmeni. Eiropā ir veikti vairāki pētījumi, kuros noteikts D vitamīna līmenis serumā cilvēkiem vecumā. Piemēram, Eiropas SENECA pētījumā par uzturu un vecu cilvēku veselību, kurā piedalījās 12 valstis, tika secināts, ka kopumā 36% vīriešu bija nepietiekama 25(OH)D seruma koncentrācija (< 12 ng/ml). Nīderlandē 50% iedzīvotāju 25(OH)D koncentrācija bija zemāka par 20 ng/mL [Wicherts, 2007].

Analizējot un salīdzinot divus ASV pētījumu datus par D vitamīna līmeni serumā iedzīvotājiem starp 1988.–1994. gadu un 2001.–2004. gadu, bija konstatēta izteikti zemāka 25(OH)D vitamīna koncentrācija serumā visās pētījuma dalībnieku vecuma grupās [Ginde, 2009].

Starp D vitamīna līmeni serumā un ĶMI mūsu pētījumā nav atrasta statistiski ticama korelācija, kaut arī literatūrā ir dati par to, ka paaugstināts ĶMI ir saistīts ar zemāku D vitamīna līmeni serumā un ietekmē to [Ahn, 2008]. Mēs arī neatradām korelāciju starp uzņemto D vitamīna daudzumu un ĶMI. To var izskaidrot ar faktu, ka pētījuma dalībnieku vidējais ĶMI bija 28,1 kg/m² un aptaukošanās (ĶMI > 30 kg/m²) bija nelielam dalībnieku skaitam, bet statistiski ticamas atšķirības parādās, ja ĶMI ir lielāks par 40 kg/m². Mūsu pētījumā 26,6% dalībnieku, kuriem bija aptaukošanās, ĶMI bija tuvāk zemākajai robežai (≥ 30 kg/m²).

Ir vispāratzīts, ka D vitamīns ir dzīvībai būtiska viela un profilakses faktors kaulu un muskuļu veselībai. Pēdējo gadu laikā labāk ir izprasta mijiedarbība starp uzturu un veselību kā daudzsološa profilakses iespēja sabiedrības veselībai. Pieaugošais jauno pētījumu skaits parāda, ka D vitamīnam ir būtiska nozīme arī citu slimību profilaksē, ieskaitot sirds un asinsvadu slimības, diabētu, astmu, multiplo sklerozī, imūnsistēmas darbību un dažādas audzēju formas.

Pētījumā, kas tika veikts Igaunijā (Tartu), 2006. gadā piedalījās 367 cilvēki (200 sievietes, 167 vīrieši), kuru vidējais vecums bija 48,9 ± 12,2 gadi (vecuma diapazons no 25 līdz 70 gadiem). Vidējais D vitamīna līmenis vīriešiem ziemas periodā bija 17,5 ± 6 ng/ml, vasaras periodā – 24,2 ± 7,4 ng/ml. Ziemas periodā D vitamīna nepietiekamība ir konstatēta 73%, deficīts bija 8% vīriešu. Vasarā tikai 29% ir D vitamīna nepietiekamība un 1% deficīts. Mūsu pētījumā iegūti līdzīgi rezultāti. Tikai trešdaļai Igaunijas iedzīvotāju ir pietiekams D vitamīna līmenis serumā un tikai 3% tas ir virs optimālās normas (> 30 ng/ml). Kaut vidējais D vitamīna līmenis vasarā sasniedza 24 ng/ml, tomēr ⅓ iedzīvotāju D vitamīna līmenis nenasniedza normas robežu (30 ng/ml) [Kull, 2009; Lamberg-Allardt, 2001].

Ja cilvēks ir korpulents vai viņš sirgst ar kādu aknu vai nieru slimību, D vitamīna iedarbība uz organismu tiek traucēta un šajos gadījumos nepieciešams uzņemt vairāk D vitamīna, nekā ierasts. Cilvēka organismam nav arī vēlams uzņemt D vitamīnu par daudz, jo tā pārdozēšanas gadījumā novēro muskuļu sāpes un vājumu, galvassāpes, nogurumu, augstu kalcija līmeni asinīs, aizcietējumus, var veidoties nierakmeņi, kā arī asinīs, sirds vārstuļos un nierēs var izgulsnēties kalcija sāļi. Tādēļ pirms vitamīnu vai uztura bagātinātāju lietošanas jānosaka D vitamīna līmenis asins serumā.

Vairākos pētījumos ir ieteikts lietot D vitamīnu saturošus polivitamīnus, uztura bagātinātājus un pārtikas produktus. Viens no efektīvākajiem un daļai cilvēku arī patīkamākajiem veidiem, kā uzņemt D vitamīnu, ir saulēšanās, taču jāņem vērā, ka vitamīna sintēzi samazina saulēšanās līdzekļu lietošana, turklāt ilga uzturēšanās saulē var radīt ādas apdegumus. Ir secināts, ka vasarā optimālo D vitamīna devu var uzņemt, 20–30 minūtes dienā saulējot seju, rokas un kājas. Mūsu pētījumā ir atrasta statistiski ticama korelācija starp D vitamīna līmeni serumā un D vitamīna daudzumu uzturā. Protams, saules ekspozīcijai ir liela nozīme D vitamīna līmeņa paaugstināšanā, bet arī uzturs pozitīvi ietekmē D vitamīna līmeni.

Atsevišķu pārtikas produktu patēriņa biežuma noteikšanai lieto aptaujas anketu par ēšanas paradumiem pēdējo sešu mēnešu laikā. Šī anketēšanas metode sniedz informāciju par apēstās pārtikas daudzumu, pārtikas produkta tirdzniecības marku, pārtikas sagatavošanas veidu un laiku, kurā pārtika tikusi patērēta. Tas ir samērā neprecīzs, subjektīvs anketēšanas veids, tomēr kopīgu ieskatu tas dod. Dažiem respondentiem bija morbidā aptaukošanās ($\text{KMI} \geq 41 \text{ kg/m}^2$), tādēļ uzņemtais enerģijas daudzums bija krietni lielāks par normu. Pēc visaptveroša Latvijas iedzīvotāju pārtikas patēriņa pētījuma datiem no 2007. līdz 2009. gadam ar pārtiku uzņemtais enerģijas kopējais daudzums dienā vīriešiem vidēji ir 2234 kcal/dn. Pieaugušiem vīriešiem uzņemto kaloriju daudzums nedaudz samazinās, palielinoties vecumam, kas tika apstiprināts arī mūsu pētījumā.

Mūsu pētījums liecina, ka visvairāk D vitamīna vīrieši uzņem ar siļķēm (140 SV/dienā), otrajā vietā ir lasis (104 SV/d), jo šis zivis ēd samērā bieži. Pēc literatūras datiem ir zināms, ka treknas jūras zivis (siļķe, skumbrija, lasis, tuncis u. c.) ir visbagātīgākais D vitamīna avots, ja tās ēd bieži. Mūsu pētījums to apstiprina, lai gan no skumbrijas tika saņemts tikai 6 SV/d, jo skumbrija tika ēsta reti – vienu reizi mēnesī vai retāk.

Piena produkti, piemēram, piens, kefīrs, krējums, vidējam cilvēkam nedeva būtisku D vitamīna daudzumu, jo katru dienu ir jāizdzer ap litru piena, lai saņemtu 20 SV D vitamīna, kas ir tikai 5% no ieteiktās dienas devas (400 SV/d). Treknāki piena produkti, piemēram, sviests, ir labs D vitamīna avots. Mūsu pētījuma dalībnieki ar 20 gramiem sviesta uzņēma 8 SV D vitamīna. 69,4% vīriešu lieto sviestu uzturā, bet, protams, tas nav galvenais D vitamīna avots, jo sviests ir ļoti treknas produkts (80%), kurš, ja to lieto pārmērīgi, var paaugstināt holesterīna līmeni asins serumā. Ar uzturu uzņemtais saldaiss krējums dod 5 SV dienā, kas arī nav liels daudzums. Ar olām savukārt tika saņemts 20 SV dienā. Olas ir populārs ēdiens vīriešiem, un tās viņi bieži lieto uzturā.

ASV ir ļoti izplatīti pārtikas produkti, kuri ir bagātināti ar D vitamīnu. Tiek piedāvāts plašs produktu klāsts: piena produkti (jogurts, piens, siers), sulas (apelsīnu), graudu produkti (maize, brokastu pārslas, cepumi, krekeri). Arī Latvijā ir pārtikas produkti, kas tiek bagātināti ar D vitamīnu (dzeramie jogurti, rapšu eļļa, sviests, margarīns, siers), bet D vitamīna daudzums tajos ir niecīgs (~ 0,8 µg/ 100 ml).

Regulāri (2–3 reizes nedēļā) lietojot treknās jūras zivis (siļķes, skumbrijas, lašveidīgos u. c.), D vitamīna līmeni ir iespējams uzturēt normas robežās, jo šie produkti D vitamīnu satur visvairāk. Mazākā koncentrācijā D vitamīns ir olu dzeltenumos, ikros, aknās, graudos, graudu asnos un pētersīļos. Turklāt dažas zivis, piemēram, skumbrija, siļķe, lasis un forele, satur nepieciešamo D vitamīna dienas devu vienā porcijā (120 g). Kad D vitamīna līmenis ir zem normas robežas (< 30 ng/ml), D vitamīns jāuzņem preparātu veidā 800–1000 SV/dienā [Holick, 2007; Sinha, 2013].

Secinājumi

1. Latvijas vīriešiem no 45 līdz 80 gadu vecumam ir izplatīts D vitamīna deficīts un nepietiekamība. D vitamīna daudzums serumā ir nepietiekams 70,2% vīriešu, D vitamīna deficīts ir konstatēts 23,8% vīriešu. 94% vīriešu D vitamīna līmenis nerasniedza normas robežu (30 ng/ml).
2. D vitamīna līmenis serumā tieši korelē ar uzņemto D vitamīna daudzumu uzturā. Nav atrasta statistiski ticama korelācija starp D vitamīna līmeni, D vitamīna daudzumu uzturā un ĶMI, bet ar vecumu tas netieši korelē.
3. Vīriešiem no 45 gadu vecuma D vitamīns jālieto preparātu veidā (800–1000 SV/dienā), iepriekš nosakot 25(OH)D līmeni (< 30 ng/ml) asins serumā.
4. No marta līdz novembrim Latvijas iedzīvotājiem jārūpējas par pietiekami ilgu uzturēšanos saules gaismā.
5. Nepieciešami turpmāki pētījumi ar lielāku dalībnieku skaitu, lai vērtētu D vitamīna saturu mūsu iedzīvotāju uzturā saistībā ar vairāku slimību riska mazināšanu.



Food Sources of Vitamin D and 25(OH) Vitamin D Serum of Seasonal Variations in Men after the Age of 45 in Latvia

Abstract

Introduction. Over 50% of population is found to suffer from vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency in Europe, Northern Europe, especially in elderly people, was revealed by many epidemiological researches. Insufficient vitamin D intake was detected in the population of Northern America and Eastern Europe, comprising only 50% of vitamin D recommended daily dose.

Material and methods. 134 males aged 45–80 were included in the respective study. None of the research participants have taken any vitamin D supplements or supplements containing vitamin D. Serum vitamin D level was detected in all the participants (25 hydroxyvitamin (25(OH)D) and the amount of the consumed vitamin D was determined. The participants' height and weight were measured to calculate BMI. The survey was conducted to acquire the information about the amount of vitamin D consumed with food.

Results. Insufficient vitamin D intake was detected in 78.4%, vitamin D deficiency with consequent low vitamin D serum level in 94.1%. Mean data: vitamin D in food – 6.9 µg, 25(OH)D – 16.9 ng/mL, BMI – 28.1 kg/m², age – 59.4 years. The amount of vitamin D in food statistically reliably correlate with serum vitamin D level ($r = 0.961$; $p = 0.01$), and there is an inverse correlation with age ($r = 0.226$; $p = 0.009$). Vitamin D in serum level correlate inversely with age ($r = 0.184$; $p = 0.033$). No statistical reliable correlation was found between serum 25(OH)D levels and BMI. Major food sources of vitamin D are fat-rich sea fish, eggs, dairy product.

Conclusion. Insufficient intake of vitamin D with food and low serum level is marked in males of advancing age – 94.1%. Vitamin D levels directly correlate with vitamin D intake. The study did not find statistically significant correlation between vitamin D levels, vitamin D diet and BMI, but indirect correlation with age.

Keywords: 25-hydroxy-D₃ vitamin, 7-dehydrocholesterol, food sources, body mass index (BMI).

Literatūra

1. Ahn J., Peters U., Albans D., et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study // J Natl Cancer Inst, 2008; 100: 796–804.
2. Bogh M. K., Schmedes A. V., Philipsen P. A., et al. Vitamin D production depends on ultraviolet-B dose but not on dose rate: A randomized controlled trial // Exp Dermatol Jan, 2011; 20 (1): 14–18.

3. Department of Health (1998) Nutrition and bone health: with particular reference to calcium and vitamin D. COMA, translator. London: HMSO.
4. Donkena K. V., Karnes R. J., Young C. Y. Vitamins and prostate cancer risk. Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, USA // *Molecules*, 2010 Mar 12; 15 (3): 1762–1783.
5. Engelsen O., Brustad M., Aksnes L., Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness // *Photochem Photobiol*, 2005; 81: 1287–1290.
6. Ginde M. C., Liu A. A., Camargo C. A., Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988–2004 // *Arch Intern Med*, 2009; 169: 626–632.
7. Giovannucci E. Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts // *Ann Epidemiol*, 2009; 19: 84–88.
8. Giovannucci E. Can vitamin D reduce total mortality? // *Arch Intern Med*, 2007; 167: 1709–1710.
9. Gröber U. Vitamin D – an old vitamin in a new perspective // *Med Monatsschr Pharm*, 2010 Oct; 33 (10): 376–383.
10. Hall L. M., Kimlin M. G., Aronov P. A., et al. Vitamin D intake needed to maintain target serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in participants with low sun exposure and dark skin pigmentation is substantially higher than current recommendations // *J Nutr*, 2010; 140: 542–550.
11. Hintzpeter B., Mensink G. B., Thierfelder W., et al. Vitamin D status and health correlates among German adults // *Eur J Clin Nutr*, 2008; 62: 1079–1089.
12. Holick M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease // *Am J Clin Nutr*, 2004; 80: 1678S–1688S.
13. Holick M. F. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med*, 2007; 357: 266–281.
14. Hyppönen E., Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors // *Am J Clin Nutr*, 2007; 85: 860–868.
15. Kuchuk N. O., van Schoor N. M., Pluijm S. M., et al. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective // *J Bone Miner Res*, 2009; 24: 693–701.
16. Kull M. Jr, Kallikorm R., Tamm A., Lember M. Seasonal variance of 25-(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country // *BMC Public Health*, 2009 Jan 19; 9: 22.
17. Lamberg-Allardt C. J., Outila T. A., Karkkainen M. U., et al. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? // *J Bone Miner Res*, 2001; 16: 2066–2073.
18. Lasaite L., Gaillyte I., Puzinas P. et al. Vitamin D deficiency is related to worse emotional state // *Cent Eur J Med*, 2011; 6 (5): 558–588.
19. Looker A., Pfeiffer C., Lacher D., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004 // *Am J Clin Nutr*, 2008; 88: 1519–1527.
20. Macdonald H. M., Mavroei A., Fraser W. D., et al. Sunlight and dietary contributions to the seasonal vitamin D status of cohorts of healthy postmenopausal women living at northerly latitudes: a major cause for concern? // *Osteoporos Int*, 2011; 22: 2461–2472.
21. Melamed M. L., Michos E. D., Post W. Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population // *Arch Intern Med*, 2008; 168: 1629–1637.
22. Munger K. L., Levin L. I., Hollis B. W., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis // *JAMA*, 2006; 296: 2832–2838.
23. Ross A. C., Manson J. E., Abrams S. A., et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know // *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96: 53–58.
24. Rucker D., Allan J. A., Fick G. H., Hanley D. A. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians // *CMAJ*, 2002; 166: 1517–1524.
25. Sinha A., Cheetham T. D., Pearce S. H. Prevention and treatment of vitamin D deficiency // *Calcif Tissue Int*, 2013 Feb; 92 (2): 207–215. doi: 10.1007/s00223-012-9663-9. Epub 2012 Nov 3.
26. van der Wielen R. P., Lowik M. R., van den Berg H., et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe // *Lancet*, 1995; 346: 207–210.
27. Wicherts I. S., van Schoor N. M., Boeke A. J., et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons // *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 2058–2065.
28. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease // *Prog Biophys Mol Biol*, 2006; 92: 39–48.

Traumas bērniem 0–17 gadu vecumā laikposmā no 2009. līdz 2012. gadam un stacionārā ārstēto bērnu traumu skaita pārmaiņas

*Dzintars Mozgis^{1,2}, Jolanta Skrule²,
Jana Lepiksone², Inga Šmate²*

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

² Slimību profilakses un kontroles centrs, Latvija

Kopsavilkums

Lai raksturotu bērnu traumatismu kā sabiedrības veselības problēmu Latvijā, iespējams izmantot datus no “Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra” par pacientiem, kuri guvuši traumas un ievainojumus, un no Stacionāra gultu fonda izmantošanas datu bāzes.

Laikposmā no 2009. līdz 2012. gadam visās bērnu vecuma grupās zēni traumas guvuši biežāk nekā meitenes, turklāt augsts bērnu traumatisma līmenis saglabājas viengadīgo bērnu vecuma grupā. Bērnu traumatismam ir raksturīga sezonālitate – biežāk traumas novēro vasaras periodā, turklāt pieaugums no marta līdz maijam ir ļoti straujš. Stacionārā ārstēto bērnu un jauniešu skaitam pēdējos gados Latvijā ir tendence mazināties, kas varētu liecināt par smago traumu gadījumu mazināšanos.

Atslēgvārdi: savainojumi, bērni, traumatisms.

Ievads

Ievainojumi bērniem ir nozīmīga – turklāt lielākoties novēršama – sabiedrības veselības problēma gan Latvijā, gan Eiropā un pasaulē. Ievainojumi un vardarbība ir galvenais bērnu nāves cēlonis pasaulē – ik gadu šo iemeslu dēļ iet bojā aptuveni 950 000 bērnu un jauniešu līdz 18 gadu vecumam [Peden, et al., 2002]. Turklāt par vienu gadu vecākiem bērniem un pusaudžiem Eiropā tās ir galvenais cēlonis slimību slogu mēram *DALY* – slimību dēļ priekšlaikus potenciāli zaudēto un invaliditātē pavadīto gadu skaitam [Peden, et al., 2002]. Traumas ir galvenais nāves cēlonis 1–14 gadu veciem bērniem Eiropas Savienībā, veidojot 28% no visiem nāves cēloņiem.

Kaut gan pēdējos gados nāves gadījumu skaits nelaimes gadījumos ir nozīmīgi mazinājies, joprojām ik gadu iet bojā ap 3000 bērnu. Pieci nelaimes gadījumu veidi – satiksmes negadījumi, noslīkšana, vardarbība un novārtā pamešana, kritieni no augstuma un ugunsgrēki – izraisa līdz 62% no visiem nāves gadījumiem bērniem līdz 14 gadu vecumam [EuroSafe, 2013]. Pasaulē vairāk nekā 95% gadījumu, kuros bērni gājuši bojā traumu rezultātā, notikuši zemu vai vidēju ienākumu valstīs [Towner, Scott, 2008]. Tas, iespējams, ir skaidrojams ar bērniem nepiemērotu mājokli, nepietiekamu vecāku uzmanību, drošu rotaļlaukumu trūkumu, ierobežotiem dzīves apstākļiem, intensitātei neatbilstošu ceļu satiksmes drošību, kā arī sabiedrības samierināšanos un problēmas aktualitātes nenovērtēšanu, par prioritātēm uzskatot, piemēram, uztura problēmas vai infekcijas slimības.

Bērnu traumatisma salīdzināšanu starp valstīm apgrūstina fakts, ka zemu ienākumu valstīs ievainojumu reģistru nav vai arī to dati ir nepilnīgi, bet pētījumu vai nu nav nemaz, vai arī to dati lielākoties tiek iegūti no ārstniecības iestādēm, kas nesniedz pietiekamu priekšstatu ne par ievainojumu cēloņiem, ne ārstēšanas rezultātiem. Nereti arī Latvijā ārstniecības iestādes datus "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistram par pacientiem, kuri guvuši traumas un ievainojumus" iesniedz kavējoties vai sliktā kvalitātē, tā mazinot iespēju gūt korektu informāciju.

Darba mērķis

Izmantojot "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrā" par pacientiem, kuri guvuši traumas un ievainojumus, pieejamos sekundāros datus, raksturot bērnu gūtās traumas Latvijā laikposmā no 2009. līdz 2012. gadam atkarībā no bērnu vecuma gados, traumas gūšanas un vēršanās ārstniecības iestādē pulksteņlaika. Salīdzināt šo informāciju, kur tas iespējams, izmantojot sekundāros datus no Stacionāra gultu fonda izmantošanas datu bāzes par stacionārā ārstētajiem bērniem traumu gadījumos laikposmā no 1998. līdz 2012. gadam.

Materiāls un metodes

Pētījumā, izmantojot *Microsoft Excel 2010* aprakstošās un analītiskās statistikas metodes, retrospektīvi analizēti sekundārie dati par traumām un ievainojumiem, kurus guvuši bērni vecumā no 0 līdz 17 gadiem, no Slimību profilakses un kontroles centra "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrā" par pacientiem, kuri guvuši traumas un ievainojumus (turpmāk tekstā – Reģistrs) laikposmā no 2009. līdz 2012. gadam. Reģistrs tiek papildināts un aktualizēts, pamatojoties uz ārstniecības iestāžu sniegto informāciju Traumu / ievainojumu uzskaites kartes apjomā (Ministru kabineta 15.09.2008. noteikumu Nr. 746 "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība" 1. pielikums).

Ilgāka perioda ieskatam un diagnožu struktūras pārmaiņu atspoguļošanai izmantoti dati no Stacionāra gultu fonda izmantošanas datu bāzes (turpmāk tekstā – Gultu fonds), kas veidots no ārstniecības iestāžu sniegtās informācijas saskaņā ar Pārskatu par stacionāra darbību atbilstoši Ministru kabineta 2009. gada 6. janvāra noteikumiem Nr. 10 "Noteikumi par valsts statistikas pārskatiem veselības aprūpes jomā".

Rezultāti

Saskaņā ar Reģistra datiem laikposmā no 2009. līdz 2012. gadam reģistrēti 16 793 traumu gadījumi bērniem vecumā no 0 līdz 17 gadiem – 6266 (37%) meitenēm un 10 527 (63%) zēniem. 10 253 (61%) gadījumos pacienti stacionēti. Pēdējos četros gados reģistrēti vidēji 179 traumu gadījumi uz 10 000 bērnu (vecums – 0–17 gadi), turklāt incidencei pa gadiem ir vērojama mazināšanās tendence ($R^2 = 0,87$).

Biežāk jeb 10 629 (63,5%) gadījumos pacients saņēmis ārstēšanu un uzņemts tajā pašā ārstniecības iestādē (t. sk. 5 gadījumos hospitalizācijas laikā miris), 104 gadījumos pārvests uz citu ārstniecības iestādi, bet astoņos gadījumos ārstēšana nav identificēta, piemēram, pacients patvaļīgi aizgājis. Visbiežāk jeb 84% gadījumu bērni ārstēšanai stacionēti pirmajā, bet visretāk jeb 47% gadījumu – astoņpadsmitajā mūža gadā ($SK = 0,02$), tomēr salīdzinoši augsts stacionēšanas īpatsvars (vidēji 69%) novērojams bērniem otrajā un vecumā no piektā līdz desmitajam dzīves gadam. Ir vērojama tendence, ka, jo bērni ir vecāki, jo viņi retāk tiek stacionēti ($R^2 = 0,56$).

Traumu gadījumu skaits laikposmā no 2009. līdz 2012. gadam atkarībā no bērna vecuma variējis robežās no 84 līdz 326 (vidējais aritmētiskais – 146, mediāna – 139, $SK = 5,54$), un biežāk gadījumi novēroti, palielinoties bērna vecumam ($R^2 = 0,67$), izņemot vecumā no viena līdz diviem gadiem un no diviem līdz trijiem gadiem, kur gadā novēroti attiecīgi vidēji 154 un 110 traumu gadījumi. Traumu

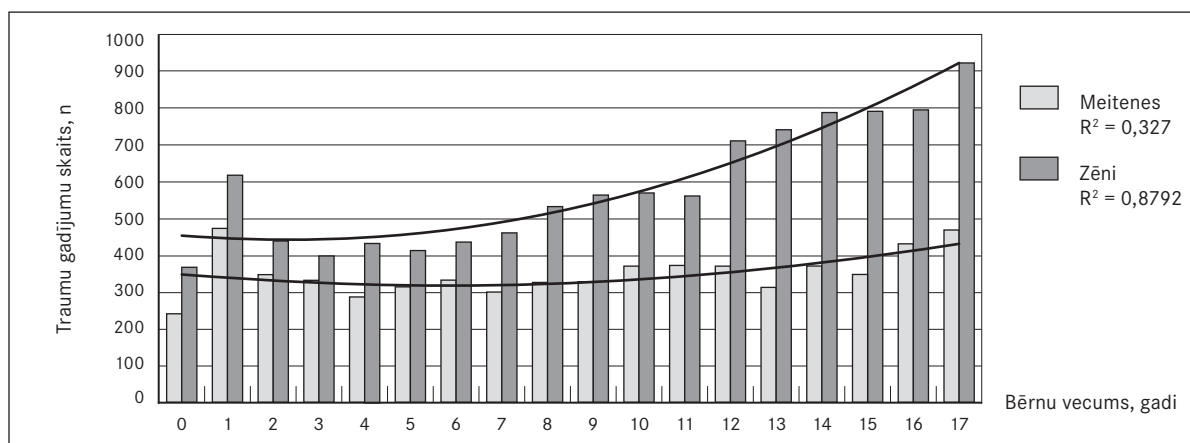
gadījumu skaits atkarībā no bērna vecuma un dzimuma atspoguļots 1. attēlā, kurā vienkāršā lineārā regresijā abiem dzimumiem (pārliecinošāk zēniem nekā meitenēm) vērojama jau minētā tendence, ka, palielinoties bērna vecumam, biežāk sastopamas arī traumas, tomēr uzkrītošs ir liels reģistrēto traumas gadījumu skaits otrajā dzīves gadā (par 45% vairāk attiecībā pret lineārās regresijas tendenci), kas apskatāmajā periodā turklāt nav būtiski mainījies.

Bērni traumas biežāk guvuši pēcpusdienās un lielākoties drīz vien nonākuši ārstniecības iestādē, tomēr pamanāms, ka lielākais starplaiks starp ievainojuma laiku un vēršanās laiku ārstniecības iestādē ir laikā no 16.00 līdz 20.00, bet vislielākā pacientu plūsma bijusi laikā no 20.00 līdz 21.00 (sk. 2. att.).

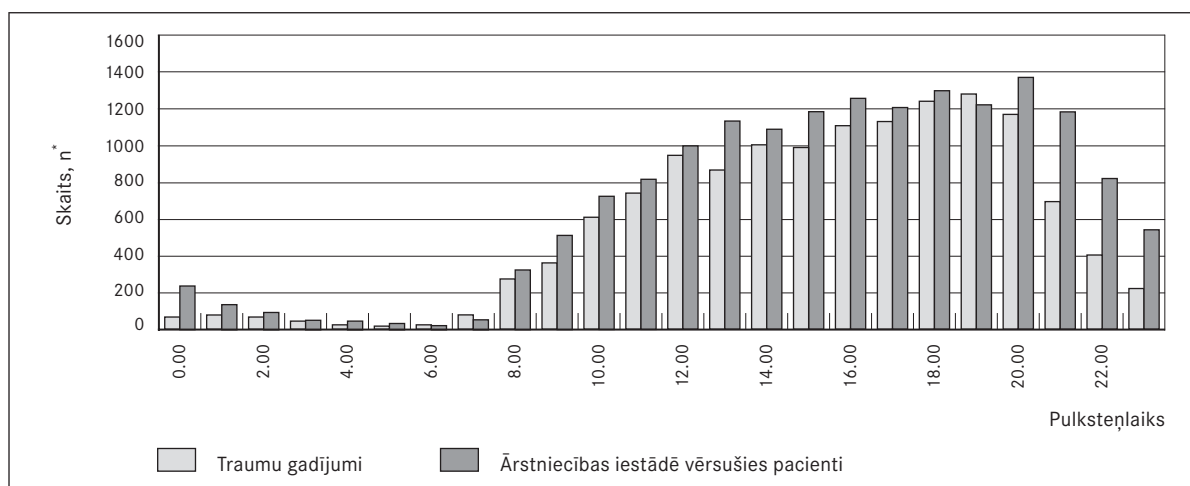
Ārstniecības iestādē bērni veselības aprūpes pakalpojumu saņemšanai visbiežāk nonākuši pirmo trīs stundu laikā (51% gadījumu), taču turpmāko (pēc traumas) stundu grafiskais attēlojums atgādina sinusoidu, kas skaidrojams ar vēršanos pēc palīdzības nākamajā vai pat aiznākamajā dienā pēc traumas (sk. 3. att.). Pirmajā diennaktī pēc traumas pacienti vērsušies 82% gadījumu. Jāpiebilst, ka vasaras un ziemas mēnešos šajā aspektā būtiskas un statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas.

Biežāk traumu gadījumi reģistrēti laikposmā no aprīļa līdz septembrim, visbiežāk maijā, bet visretāk – novembrī un decembrī (sk. 4. att.).

1. attēls. Traumu gadījumu skaits atkarībā no bērnu vecuma un dzimuma laikposmā no 2009. līdz 2012. gadam
Number of injury cases by age and gender in 2009–2012



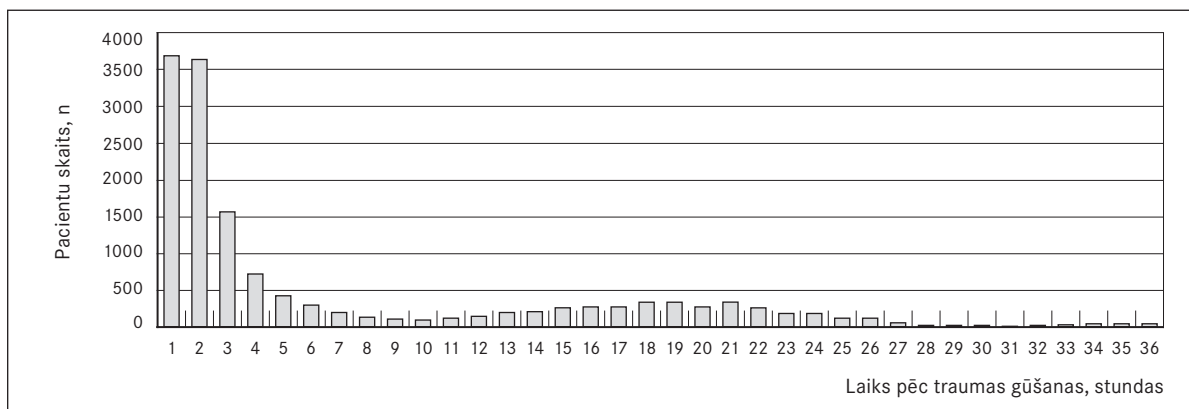
2. attēls. Traumu gūšanas un vēršanās ārstniecības iestādē pulksteņlaiks
Time of injury and referral to a medical institution



* Traumu gadījumu un ārstniecības iestādē vērsušos pacientu skaits.

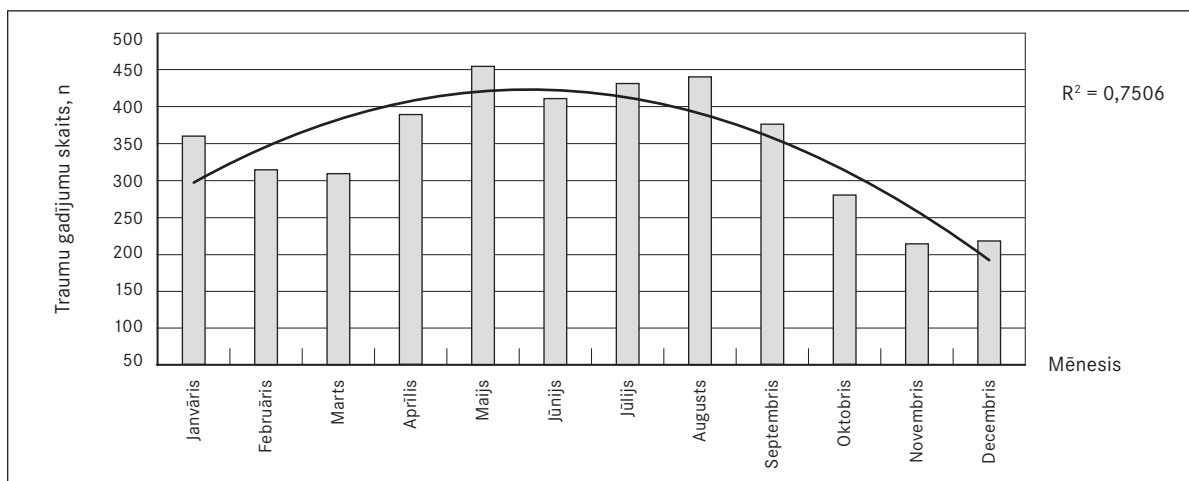
3. attēls. Vidējais laiks (stundās), kad pacienti pēc traumas vērsušies ārstniecības iestādē laikposmā no 2009. līdz 2012. gadam

Average timing of entering into a medical institution after injury in 2009-2012



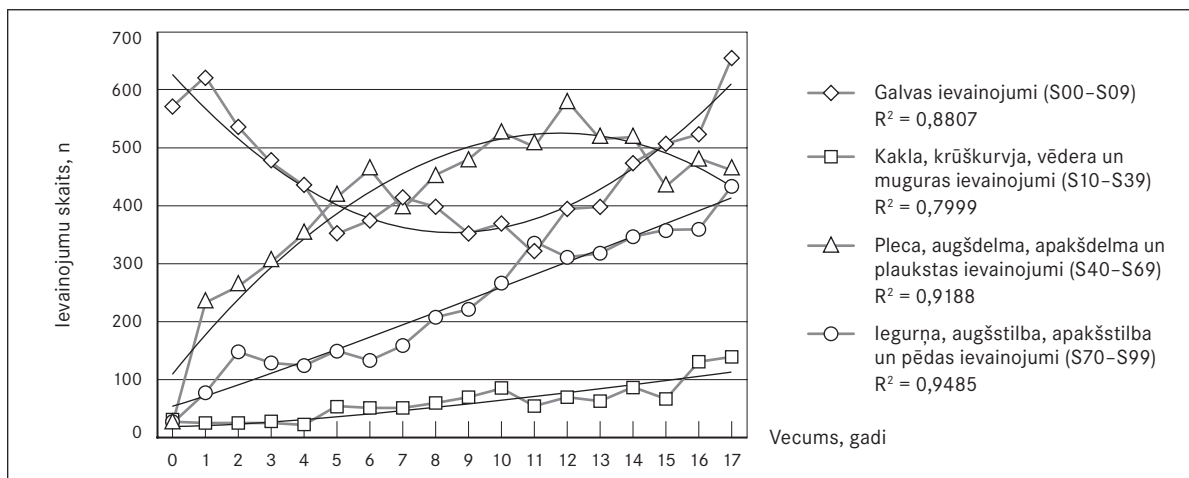
4. attēls. Reģistrēto traumu gadījumu vidējais skaits pa mēnešiem laikposmā no 2009. līdz 2012. gadam

Average number of injury cases depending on month in 2009-2012



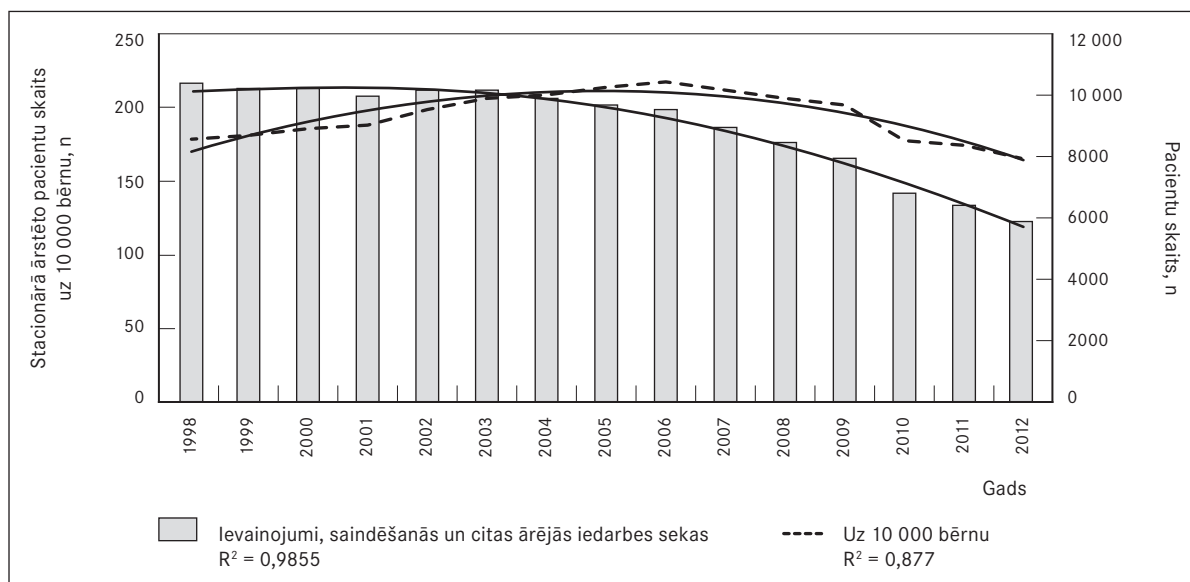
5. attēls. Reģistrēto traumu (ievainojumu) biežāko diagnožu grupu struktūra atkarībā no bērna vecuma

Structure of most frequent diagnoses for injury groups depending on age



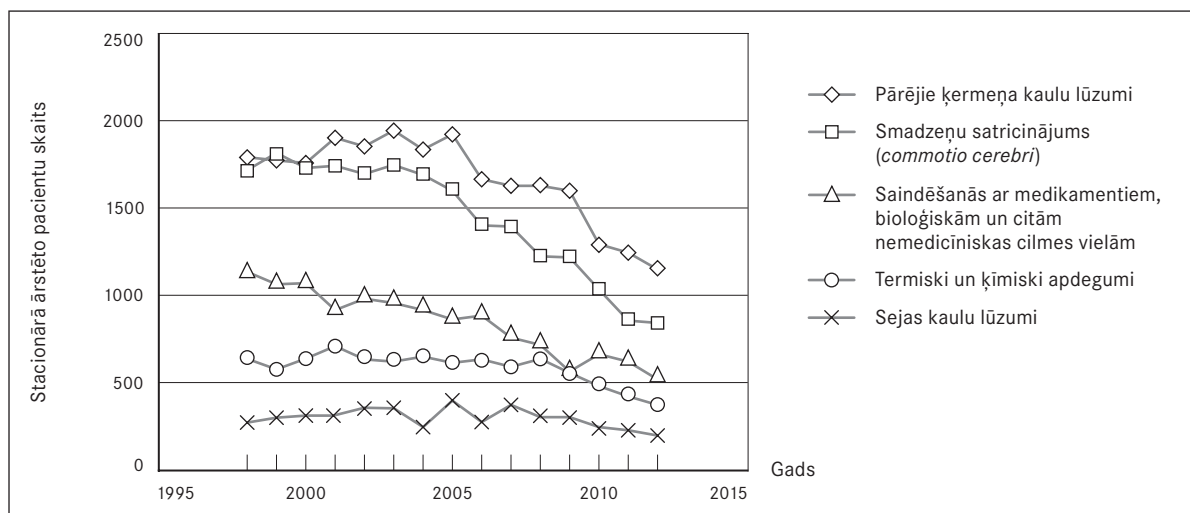
6. attēls. Stacionārā ārstēto 0-17 gadu veco pacientu skaits pa gadiem absolūtos skaitļos un attiecinot uz 10 000 bērnu

Number of registered injured 0-17 year old patients over the years in absolute and relative numbers per 10 000 children



7. attēls. Stacionārā ārstēto pacientu biežāko traumu gadījumu veidu skaita izmaiņas pa gadiem

Change of numbers within the most frequent injury types of inpatients over the years



Pētot, kuras ķermeņa daļas dažāda vecuma bērniem cietušas visvairāk, iezīmējas vairākas likumsakarības. Iegurņa, augšstilba, apakšstilba un pēdas ievainojumu biežums, līdzīgi kā kakla, krūškurvja, vēdera un muguras ievainojumu biežums, cieši korelē ar pieaugošu bērna vecumu, turpretī galvas ievainojumi vairāk raksturīgi maziem bērniem, kā arī pusaudžiem. Pleca, augšdelma, apakšdelma un plaukstas ievainojumi biežāk novērojami pēc piecu gadu vecuma, ar zināmu samazināšanās tendenci pusaudžu gados (sk. 5. att.).

Analizējot Reģistrā pieejamo informāciju ilgākā laika periodā, vērojama traumu gadījumu skaita samazināšanās. Jāņem vērā fakts, ka Reģistrā ir apkopota informācija tikai par reģistrētajiem, nevis visiem traumu gadījumiem Latvijā. Tā kā pārsvarā tiek reģistrēti tie traumu gadījumi, kuru dēļ pacienti

tiek hospitalizēti, var secināt, ka smago traumu gadījumu skaits mazinās. Salīdzinot šo informāciju ar Gultu fonda datiem, pamanāms, ka pēdējos gados 0–17 gadu veco traumas guvušo pacientu skaits mazinās gan absolūtos skaitļos, gan attiecinot uz 10 000 bērnu (sk. 6. att.).

Saskaņā ar Reģistra datiem pēdējo piecpadsmit gadu laikā (no 1998. līdz 2012. gadam) traumas guvušo bērnu skaits vidēji bijis 194 uz 10 000 bērnu, turklāt nav pamanāmas būtiskas izmaiņas traumu izraisītāju aģentu, traumas gūšanas apstākļu un traumas diagnožu struktūrā dažādās vecuma grupās.

Izmaiņas saskaņā ar Gultu fonda datiem atpazīstamas traumu veidu struktūrā (sk. 7. att.).

Diskusija

Reģistrā reģistrēto ievainojumu un traumu gadījumu skaits tikai daļēji atspoguļo bērnu vecumā gūto traumu kopskaitu, jo Reģistram datus sniedz tikai stacionārās ārstniecības iestādes par hospitalizētajiem pacientiem, ko nosaka MK 2008. gada 15. septembra noteikumu Nr. 746 "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība" 17. punkts. Jāpieņem, ka traumu skaits bērniem ir ievērojami lielāks, jo ne visos, sevišķi vieglāku, traumu gadījumos ir nepieciešama speciālistu palīdzība. Tādēļ šīs traumas neparādās oficiālajā statistikā.

Salīdzinot Reģistra datus ar iepriekšējiem gadiem, jāņem vērā izmaiņas normatīvajos aktos par datu vākšanas kārtību. MK 2006. gada 4. aprīļa noteikumi Nr. 263 "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība" noteica, ka informāciju Reģistram sniedz gan stacionārās, gan ambulatorās ārstniecības iestādes. Tādēļ laikposmā no 2006. līdz 2008. gadam tika reģistrētas ne tikai stacionārā, bet arī ambulatori ārstētās traumas, kas varētu būt iemesls tam, ka šajā periodā ir reģistrēts vairāk traumu. Tomēr jāņem vērā arī tas, ka, Reģistram sākot darbību, datu sniegšana nenotika pilnā apjomā, kas savukārt nozīmē, ka netika reģistrētas visas traumas.

Lai atspoguļotu bērnu traumatisma rādītājus ilgākā laika periodā, ir iespējams izmantot Gultu fonda datus par stacionārā ārstētajiem traumu gadījumiem bērniem. Jāņem vērā, ka dati neatspoguļo unikālo pacientu, bet gan stacionārā ārstēto traumu gadījumu skaitu. No Gultu fonda datiem izriet, ka stacionārā ārstēto traumu gadījumu skaits bērniem pēdējos gados mazinās gan absolūtos skaitļos, gan attiecinot uz 10 000 bērnu.

Atbilstoši Reģistra datiem bērni traumas biežāk guvuši pēcpusdienās un drīz vien nonākuši ārstniecības iestādē, tomēr pamanāms, ka lielākais starplaiks starp ievainojuma laiku un vērsšanās laiku ārstniecības iestādē ir no 16.00 līdz 20.00. To varētu skaidrot ar novilcinātu piekļuvi šajā laikā, piemēram, ilgāku gaidīšanas laiku, tomēr, lai korekti noskaidrotu iemeslus, nepieciešami papildu pētījumi. Pacientu plūsmas organizatoriem ieteicams ņemt vērā faktu, ka visaugstākā pacientu plūsma bijusi laikā no 20.00 līdz 21.00.

Precīzāku informāciju par kopējo traumu skaitu bērniem iespējams iegūt, veicot attiecīgu pētījumu. Latvijā datus par skolas vecuma bērnu traumatismu var iegūt no Skolēnu veselību ietekmējošo paradumu pētījuma (*HBSC-Health Behaviour in School-aged Children*) datiem. 2009./2010. mācību gada aptaujas dati rāda, ka 11 gadu vecumā 71% zēnu un 59% meiteņu guvuši traumu, kuras dēļ pēdējo 12 mēnešu laikā bijusi jāapmeklē ārstniecības iestāde, 13 gadu vecumā attiecīgi 67% un 52%, bet 15 gadu vecumā – 59% un 46% [Pudule u. c., 2012]. Statistiski ticama traumu incidences atšķirība starp zēniem (63%) un meitenēm (37%) izriet arī no Reģistra datiem. Šajās vecuma grupās minētā pētījuma 2009./2010. mācību gada aptaujā salīdzināto 43 valstu starpā Latvija pēdējā gada laikā gūto traumu prevalences ziņā bija otrajā un trešajā vietā [Currie, et al., 2012]. Analizējot minētā pētījuma datus dinamiskā (kopš 1994. gada), jāatzīmē, ka to skolēnu īpatsvars, kuri pēdējā gada laikā guvuši traumu un vērsušies pēc medicīniskās palīdzības, ir pieaudzis, t. sk. gan zēniem, gan meitenēm, gan visās trīs vecuma grupās (11, 13 un 15 gadu vecumā) [Pudule u. c., 2012].

Tā kā Reģistra un Gultu fonda dati liecina, ka pusaudžu vecuma traumatisms mazinās, tas varētu nozīmēt, ka mazinās smago traumu (gadījumu, kad nepieciešama hospitalizācija) daudzums. Kopējai traumatisma apjoma apzināšanai nepieciešama dziļāka datu izpēte.

Secinājumi

Realizējot pētījumu saskaņā ar darba mērķiem, varam secināt, ka bērnu traumatisma kā sabiedrības veselības problēmas raksturošanai Latvijā ir iespējams izmantot datus no "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra" par pacientiem, kuri guvuši traumas un ievainojumus, un Stacionāra gultu fonda izmantošanas datu bāzes, no kuriem izriet, ka laikposmā no 2009. līdz 2012. gadam:

- 1) traumu gadījumu skaitam bērniem Latvijā ir tendence mazināties;
- 2) liels traumu gadījumu skaits saglabājas viengadīgajiem bērniem;
- 3) visās bērnu vecuma grupās zēni traumas guvuši biežāk nekā meitenes;
- 4) bērniem biežāk traumas novēro vasaras periodā, turklāt ļoti straujš pieaugums ir no marta līdz maijam;
- 5) bērni biežāk traumas guvuši pēcpusdienās. Lielākais starplaiks starp ievainojuma laiku un vēršanās laiku ārstniecības iestādē ir laikā no 16.00 līdz 20.00, bet vislielākā pacientu plūsma bijusi laikā no 20.00 līdz 21.00.



Children Injuries (0–17 years) between 2009–2012 and Number Change of Injured Inpatients

Abstract

The aim of the study was to describe children injuries as a public health problem in Latvia.

The data were obtained from the Registry of Injured Patients and Database of Hospital Bed Utilisation driven by the Centre for Prevention and Diseases Control was used. Children injuries (0–17 yrs) between 2009–2012 were analyzed. As a result, the obtained data show that boys are injured more often than girls in all age groups. A comparatively high rate of injury remains during the second and third year of a child's life. So far, children injuries are characterized by seasonality – more injuries occur during the summer period with a very rapid increase from March to May. However, the number of inpatients in children and young adult age group has had a trend to decrease over the last years.

Keywords: injuries, children, traumatism.

Literatūra

1. Currie C., Zanutti C., Morgan A., et al. Health behaviour in school-aged children (HBSC) study: International report from the 2009/2010 survey, Health Policy for Children and Adolescents. – No 6. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. – Pp. 83– 87.
2. EuroSafe, Injuries in the European Union, Report on injury statistics 2008–2010. – Amsterdam, 2013. – Pp. 1–37.
3. Lyons R. A., John A., Brophy S., et al. Modification of the home environment for the reduction of injuries (Reviews) // <http://www.nchh.org/Portals/0/Contents/Article0770.pdf> (sk. 21.05.2013.).
4. Peden M., McGee K., Krug E. Injury: a leading cause of the global burden of disease, 2000. – World Health Organization, 2002. – P. 50.
5. Pudule I., Velika B., Grinberga D. u. c. Latvijas skolēnu veselības paradumu pētījums. – Rīga: Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012. – 33.–36. lpp.
6. Skrulle J., Rozentāle G., Gigele I. Traumatisms un ārējie nāves cēloņi bērniem un jauniešiem. – Rīga: Valsts aģentūra "Sabiedrības veselības aģentūra", 2007. – 1.–39. lpp. // <http://www.spkc.gov.lv/sabiedribas-veselibas-datu-analize> (sk. 20.05.2013.).
7. Slimību profilakses un kontroles centrs. Traumas un ievainojumi – statistikas dati par traumu un ievainojumu skaitu sadalījumā pa vecuma grupām, dzimuma, ievainojuma veida, traumas gūšanas vietas, nolūka saistībā ar gūto traumu no 2009. gada līdz 2011. gadam // www.spkc.gov.lv/file_download/Traumas_un_ievainojumi_2011_v3.docx (sk. 20.05.2013.).

8. Veselības ekonomikas centrs. Traumas un ievainojumi – statistikas dati par traumu un ievainojumu skaitu sadalījumā pa vecuma grupām, dzimuma, ievainojuma veida, traumas gūšanas vietas, nolūka saistībā ar gūto traumu no 2007. gada līdz 2010. gadam // http://www.spkc.gov.lv/file_download/114/Traumas_un_ievainojumi_2007_2010.pdf (sk. 20.05.2013.).
9. World report on child injury prevention. – Ed. by Peden M., Oyegbite K., Ozanne-Smith J., et al. 2008. Pp. 1-28 // http://www.unicef.org/eapro/World_report.pdf
10. WHO. The global burden of disease, 2004 update. Pp. 1-146 // http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/

Nagu patomorfoloģiskās pārmaiņas onihomikozes gadījumā

Olga Zaikovska¹, Māra Pilmane², Jānis Ķīsis³

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija,

¹ Doktorantūra,

² Anatomijas un antropoloģijas institūts,

³ Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra

Kopsavilkums

Ievads. Patogēno sēnīšu izraisīts nagu bojājums jeb onihomikoze joprojām ir liela problēma mūsdienu dermatoloģijā. Šī slimība neapdraud dzīvību, tomēr tā nav arī tikai kosmētisks defekts. Tā skar daudzus cilvēkus, un terapija bieži vien ir neveiksmīga vai arī slimība ir atgriezeniska. Slimība ir saistīta ar imunitātes novājināšanos. Pēdējos gados ir padziļinājusies interese par organisma dabīgo imunitāti un antimikrobiem peptīdiem. Tomēr par onihomikozes skartiem nagiem un antimikrobiem peptīdiem pagaidām nav daudz ziņojumu.

Materiāls un metodes. Lai pētītu naga funkcionālās vienības izmaiņas onihomikozes gadījumā, pacientiem tika ņemtas slimo nagu *punch* biopsijas. Iegūtie preparāti tika krāsoti ar hematoksilīnu / eozīnu, defensīnu-2 un defensīnu-4, interleikīnu-1, interleikīnu-6, vaskulāro endoteliālo augšanas faktoru (*VEGF*), proteīna gēna produktu (PGP 9,5), kā arī tiem tika veikta *PAS* (*Periodic Acid-Schiff*) un *TUNEL* (*Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling*) reakcija, kā arī noteikts apoptozes indekss.

Rezultāti. Krāsojumā ar hematoksilīnu un eozīnu redzēja perēkļainu epidermas granulozā slāņa hipertrofiju, fokālu akantozi, parakeratozes perēkļus ar homogēniem, eozinofiliem elementiem. Dermā novēroja tūsku, difūzu limfocitāru infiltrāciju. *PAS* reakcijā bija skaidri redzami gan apaļīgi, homogēni, eozinofili elementi, gan arī gareniskas sīku lodveida sēņu elementu virtenes. Asinsvados konstatēja maz līdz vidēji daudz *VEGF* pozitīvu endoteliocītu. PGP 9,5 saturošās nervu šķiedras atradām gan saistaudos, gan naga gultnes epitēlijā (maz līdz vidēji daudz). Vidēji daudz līdz daudz IL-6 pozitīvo šūnu atradām gan naga gultnē, gan asinsvados. Savukārt IL-1 nesaturēja neviena naga funkcionālās vienības struktūra. Daudz līdz ļoti daudz HBD-2 saturošu šķiedru tika konstatēts gan naga gultnē, gan naga plātnītē. Apoptotisko šūnu skaits naga gultnē variēja, un apoptozes indekss bija no 0,19 līdz 0,71.

Secinājumi. Onihomikozes skartiem nagiem visaktīvākie morfofotoģenēzes procesi – antimikrobo peptīdu defensīnu, pretiekaisuma citokīnu IL-6 un programmētās šūnu nāves procesi – notiek naga gultnes epitēlijā. Onihomikoze praktiski neizraisa naga apkārtējo audu išēmiju (*VEGF* trūkums) un būtiski neizmaina naga plātnītes inervāciju.

Atslēgvārdi: onihomikoze, naga morfoloģija, antimikrobie peptīdi, interleikīns-6, interleikīns-1, apoptoze, *VEGF*, PGP 9,5, *PAS* reakcija.

Ievads

Onihomikoze ir hroniska, grūti ārstējama sēnišu infekcija, kas izraisa pakāpenisku naga plātnītes destrukciju. Slimība asociējas ar riska grupu pastāvēšanu, dažādiem kosmētiskiem un psiholoģiskiem sarežģījumiem, kā arī biežiem recidīviem un ne vienmēr sekmīgu terapiju. Antibiotiku un konservantu laikmetā bojāti nagi ir kļuvuši par diagnostisku un terapeitisku samezglojumu.

Pētījumā “*Achilles Project*” iesaistījās 100 000 cilvēku 16 Eiropas valstīs, un tā rezultāti liecina, ka onihomikoze ir ļoti izplatīta slimība Eiropas iedzīvotājiem – ar pēdu sēnītēm slimo vidēji 36% populācijas [Katsambas, 2005]. Daudz lielāka izplatība vērojama Krievijā, īpaši atsevišķos ciemos. Šajā pētījumā onihomikozi kā ārsta apmeklējuma iemeslu minēja 22% pacientu, kā dermatologa apmeklējuma iemeslu – 30% pacientu. Pēdas slimība kā dzīvi ierobežojošs faktors tika minēta 52,5% gadījumu. Lielākā pacientu daļa izjūt nozīmīgu dzīves kvalitātes ierobežojumu, kas galvenokārt ir saistīts ar bailēm par slimības izplatību uz citiem nagiem vai citu cilvēku inficēšanu, kā arī estētisko problēmas aspektu. Pētījums “*Achilles Project*” līdz šim ir lielākais problēmas atspoguļojums Eiropā.

Kanādā slimības sastopamība ir 6,5% no populācijas, lai gan pacientiem ar imūno supresiju tā ir ievērojami augstāka [Vender, 2006]. Biežākā slimības forma ir distālā laterālā subungvālā onihomikoze.

Dažās valstīs onihomikozes gadījumā ir iegūti dati par konkrētu ierosinātāju spektru, balstoties uz patogēnā materiāla uzsējumu rezultātiem. Latvijā līdz šim nebija veikti liela mēroga pētījumi, kas ietvertu onihomikozes izplatību vai ierosinātāju spektra sadalījumu. Igaunijas dati liecina, ka tikai 69% pacientu ar klīniski noteiktu onihomikozi diagnoze tiek apstiprināta arī mikoloģiski. Vienam pacientam atrod vidēji 5,4 onihomikozes skartus nagus. Kā onihomikozes galvenie simptomi tiek minēti naga krāsas izmaiņas, hiperkeratoze un naga trauslums. Biežākais slimības ierosinātājs ir *Trichophyton rubrum* [Järv, 2004].

Pēdu onihomikoze ir sastopama 7 reizes biežāk nekā roku onihomikoze. Onihomikozes biežums palielinās līdz ar vecumu, kas tiek skaidrots ar naga augšanas ātruma un asins cirkulācijas izmaiņām ekstremitāšu distālajās daļās [Szepietowski, 2007]. Onihomikozes attīstību nosaka vairāki predisponējoši faktori. Vācu onihomikozes vadlīnijās kā galvenos faktorus izdala ģenētisku predispozīciju, angiopātijas, perifēras neiropātijas, ciešu apavu valkāšanu, pēdas deformācijas, atkārotas traumas, *diabetes mellitus* un citas metaboliskas izmaiņas [Seebacher, 2007]. R. Nowicki ar līdzautoriem min arī imūno supresiju un psoriāzi [Faergemann, 2006].

Ikdienas praksē onihomikozes diagnosticēšanai izmanto mikroskopiju un uzsējumu. Pēdējie dati liecina, ka tieši slimā naga biopsija ir visjutīgākā onihomikozes diagnostikas metode – tās jutība sasniedz 80% [Shenoy, 2008]. Gan histoloģija, gan mikroskopija kopā ir jutīgākas par uzsējuma metodi (53%), bet histoloģijas un mikroskopijas kopsumma ir visprecīzākā onihomikozes diagnostika [Karimzadegan-Nia, 2007].

Jāpiezīmē, ka *PubMed* datu bāzē ir pieejami daudzi informācijas avoti par patogēno sēnišu izplatību dažādos pasaules reģionos, par ierosinātāju spektra sadalījumu un biežākajiem ierosinātājiem. Diemžēl ir ļoti maz rakstu par mūsdienīgiem morfoloģiskās pētījumiem patogēno sēnišu skartos nagos. Iespējams, tas ir saistīts ar paraugu iegūšanas relatīvu sarežģītību (ārsta iemaņas, pacienta piekrišana invazīvai procedūrai). Tomēr naga biopsijas tiek piedāvāts veikt situācijās, kad nevar klīniski atšķirt onihomikotiski izmainītus nagus no citām slimībām, kas skar nagus (psoriāzes, *lichen planus*, longitudinālas melanonihijas, trahionihijas, audzējiem) [Grover, 2005; Abdel, 2006].

Pēdējos gados zinātnieki ir aktīvi pievērsušies organisma dabīgās pretmikrobu aizsardzības pētījumiem. Lai realizētu šo aizsardzības mehānismu, organisms ražo mikrobu patogēniem toksiskas molekulas. Patlaban bioķīmiski ir izolēts vairāk nekā 800 antimikrobo peptīdu (AMP). AMP ir mazi, šķīstoši, pozitīvi lādēti proteīni, kas spēj nomākt vai nogalināt mikrobus, selektīvi bojājot viņu šūnas membrānu. Cilvēkiem atrod ketelcidīnu un defensīnu saimes antimikrobus peptīdus [Rodrigues, 2009; Lai, 2010]. Dorschner un līdzautori pētīja naga vienību no dabīgās iedzimtās imunitātes viedokļa, pierādot nagu ekstrakta pretmikrobu darbību pret *Candida albicans* [Dorschner, 2004].

Ļoti interesants pētījums tika veikts ar *tinea corporis*, tas ir, gludās ādas dermatofītiju. Histoloģiskos griezumos redzēja visas epidermas iesaistīšanos ādas reakcijā pret dermatofītiem, kas izpaudās kā epidermas sabiezēšana uz hiperkeratozes, akantozes rēķina. Augšējā dermā vēroja T-šūnu

un neitrofilu infiltrāciju. Šajā pētījumā tika pierādīta cilvēka beta defensīnu-2 (hBD-2) klātbūtne dermatofītu skartā ādā, kā arī nozīmīga šī AMP darbība pret *Trichophyton rubrum* [Jensen, 2007].

Būtisks ir fakts, ka, uz ādas esot daudziem mikroorganismiem, nenotiek inficēšanās, jo darbojas epiteliālā aizsardzības sistēma. Keratinocīti producē AMP, kas kontrolē mikrobu augšanu uz ādas virspuses. AMP produkcija tiek regulēta caur endogēniem citokīniem (IL-22), kā arī ar mikrobu saistīto molekulu struktūru (*pathogen associated molecular pattern* – PAMPs).

Ģenētiski defekti keratinocītu noteiktā antimikrobo peptīdu produkcijā palielina uzņēmību pret ādas baktēriju, sēnīšu un vīrusu izraisītām infekcijām. Piemērs tam ir tāda ādas slimība kā atopiskais dermatīts [Schröder, 2010].

Candida albicans invāzijas gadījumā mutes gļotādas epitēlija šūnas nozīmīgos daudzumos sāk ražot IL-6, IL-8 TNF-alfa, kā arī cilvēka beta defensīnu, tā cīnīties pret infekcijas izplatīšanos [Bahri, 2010].

Cilvēka beta defensīni (hBD) tika atrasti arī pacientiem ar *tinea pedis* [Kawai, 2006], *Candida* ezofagīta slimniekiem [Steubesand, 2009], respiratorā epitēlija šūnās kā atbilde pret *Aspergillus fumigatus* infekciju [Aleksieva, 2009], mutes gļotādas epitēlijā kandidozās leukoplakijas gadījumā [Abiko, 2002], kā arī keratinocītos pret *Malassezia furfur* infekciju [Donnarumma, 2004].

Šajā darbā, izmantojot mūsdienu morfoloģijas iespējas, tika pētīta naga funkcionālā vienība onihomikozes gadījumā. Tika apskatīts vaskularizācijas, inervācijas, apoptozes, iekaisuma, kā arī dabīgās anti-mikrobās aizsardzības aspekts.

Materiāls un metodes

Morfoloģiskas un imūnhistoķīmiskas ainas izvērtēšanai onihomikozes slimniekiem tika ņemtas slimo nagu 5 mm *punch* biopsijas [Grover, 2005; Abdel, 2006]. Pētījumā tika iekļauti 22 pacienti, kas atbilda iepriekš izveidotiem atlases kritērijiem, izslēdzot dažādus faktorus, kuri var ietekmēt rezultātus (iepriekš saņemta medikamentoza terapija, pacientam ir nagu stāvokli ietekmējošas blakusslimības). Izvēlētie pacienti bija vecumā no 31 līdz 81 gadam ar iepriekš klīniski un mikroskopiski / bakterioloģiski apstiprinātu diagnozi *Onychomycosis*. Onihomikozes klīniskā smaguma pakāpe tika noteikta ar onihomikozes klīniskā smaguma indeksa metodi (*the Scoring Clinical Index for Onychomycosis*), tās vērtība svārstījās no 12 līdz 30, kas atbilst smagai onihomikozei (ir nepieciešama lietot ilgstošu sistēmisku terapiju).

Piecu mm *punch* ādas biopsijas materiāls tika fiksēts Stefanini šķīdumā, atūdeņots un ieguldīts parafīnā. No katra audu parauga pagatavotie griezumumi tika nokrāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu, kā arī tiem tika veikta *Periodic Acid-Schiff* (PAS) reakcija. Audos noteicām cilvēka beta defensīnu-2 (HBD2) (VJU01, 1:100, RD), cilvēka beta defensīnu-4 (HBD4) (L1310-D1, 1:100, Santa Cruz, California), proteīna gēna produktu (PGP 9,5) (Z5116, 1:600, DAKO), vaskulāro endoteliālo augšanas faktoru (*VEGF C-1*) (FC-7269, 1:50, Santa Cruz, California), interleikīnu-1alfa (IL-1) (B-7SC-9983, 1:50, Santa Cruz, California) un interleikīnu-6 (IL-6) (NYRhl-6, 1:50, Santa Cruz, California). Apoptoze preparātos tika vizualizēta ar *TUNEL* (*Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling*) metodi (11684817910, 1:10, Roche), kā arī tika aprēķināts apoptozes indekss (AI) trīs redzes laukos. Iegūtie morfoloģiskie un imūnhistoķīmijas dati tika izvērtēti puskvantitatīvi [Pilmane, 1998]. Iegūto rezultātu vizuālai attēlošanai izmantotām Leica DC 300F digitālo kameru un attēlu vizualizācijas programmu *Image Pro Plus*.

Rezultāti

Pārskata griezumos visos gadījumos konstatēta perēkļaina epidermas graudainā slāņa hipertrofija un fokāla akantoze (sk. 1. att.). Naga plātnītē ir dažāda lieluma un formas parakeratozes perēkļi, lielākoties kombinācijā ar homogēnas, eozinofilas masas ieslēgumiem (sk. 2. att.). Dermā novēro tūsku, lielperēkļainu, atsevišķos gadījumos arī difūzu limfocītu infiltrāciju. Dažos preparātos redzama neoangiogēnēze.

Visos preparātos redz apaļīgus, homogēnus, eozinofilus sēņu elementus (sk. 3. att.), kā arī vienā gadījumā biotātā konstatētas gareniskas sīkas, lodveida sēņu virtenes (sk. 4. att.).

Asinsvados konstatē maz līdz vidēji daudz *VEGF* pozitīvu endoteliocītu (sk. 5. att.). Maz līdz vidēji daudz PGP 9,5 saturošās nervu šķiedras atrod gan saistaudos, gan naga gultnes epitēlijā (sk. 6. att.).

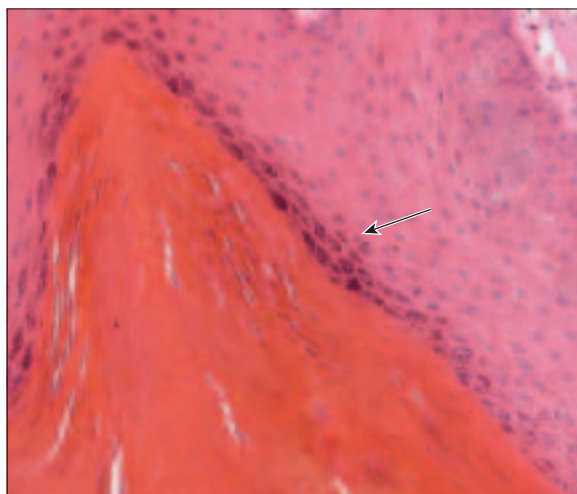
Daudz hBD-2 saturošu struktūru ir gan naga gultnē, gan plātnītē (sk. 7. att.). hBD-4 ļoti mazos daudzumos konstatē tikai dažos preparātos.

Vidēji daudz līdz daudz IL-6 pozitīvo šūnu ir gan naga gultnē, gan asinsvados (sk. 9. att.). Savukārt IL-1 satur tikai dažas naga funkcionālās vienības struktūras ļoti mazos daudzumos.

Preparātos konstatēts variabls apototisko šūnu sadalījums naga gultnē (sk. 8. att.). Apoptotiskais indekss biopātās variē no 9% līdz 79%.

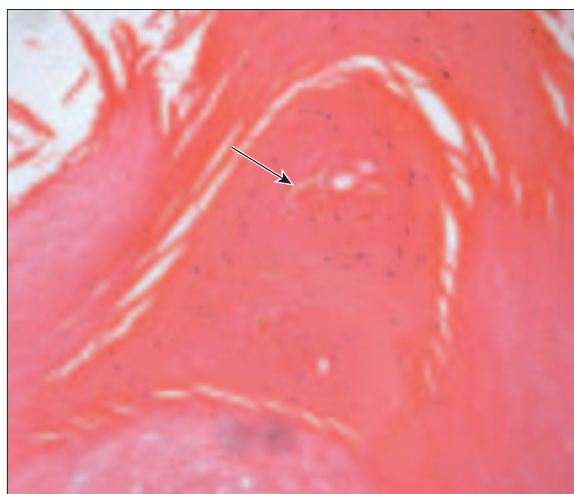
1. attēls. Naga gultnes epidermas šūnu granulozā slāņa hiperplāzija (hematoksilīns / eozīns, $\times 200$)

Hypertrophy of the granule layer of the epidermis in the bed of the nail



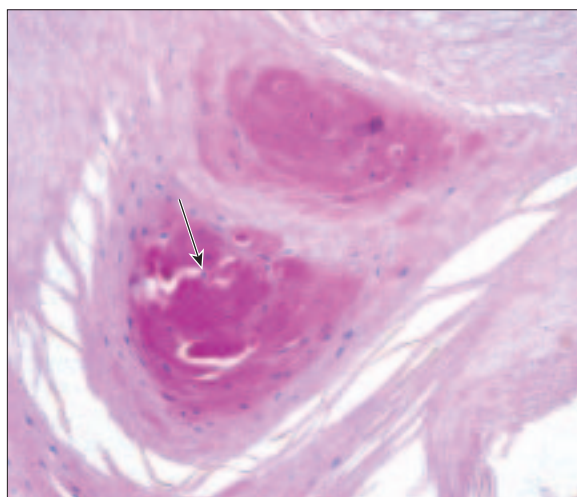
2. attēls. Parakeratozes perēklis naga plātnītē ar homogēnajām eozinofilajām masām (hematoksilīns / eozīns, $\times 200$)

Parakeratosis nest in nail plate with incorporations of homogenous and eosinophil masses



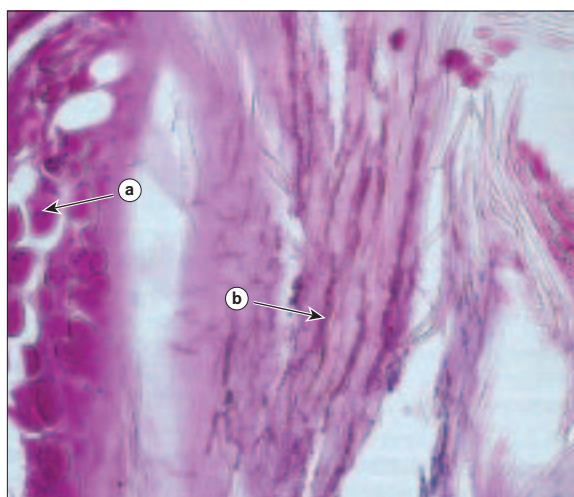
3. attēls. Homogēni sēņu ieslēgumi naga plātnītē, apkārt vērojamas parakeratozes šūnas (PAS, $\times 200$)

Homogenous fungi elements in the nail plate surrounded by parakeratotic cells



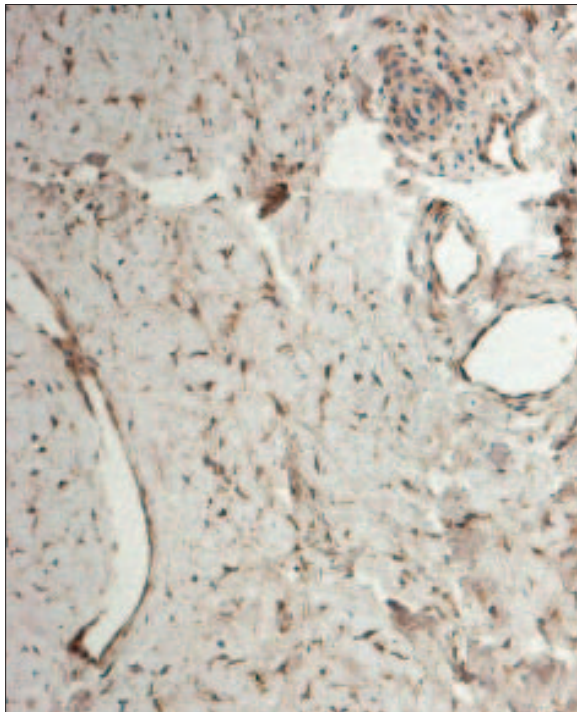
4. attēls. Apaļīgi, homogēni sēņu elementi (a) un gareniskas, sīku lodveida sēņu elementu struktūras (b) (PAS, $\times 250$)

Round, monogene and eosinophile elements of fungi (a) and long chains of tiny, bullet-shaped fungi (b)



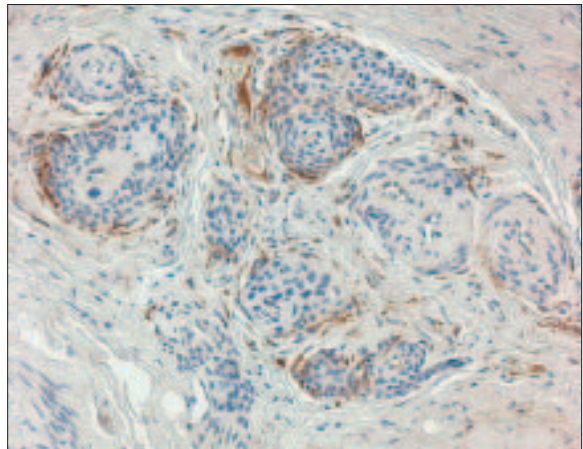
5. attēls. VEGF pozitīvi endoteliocīti dažāda lieluma dermas asinsvados (× 200)

VEGF positive endotheliocytes in dermal blood vessels of various sizes

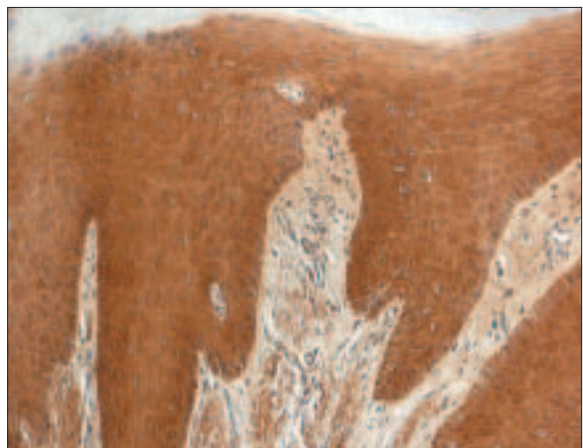


6. attēls. PGP 9,5 saturošas nervu šķiedras dermas saistaudos (× 250)

PGP 9,5 containing nerve fibres in connective tissue

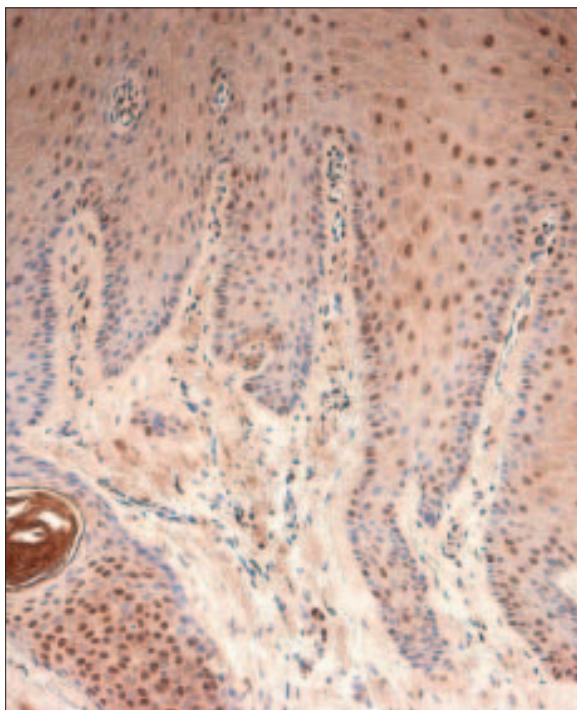


7. attēls. HBD-2 pozitīvas naga gultnes šūnas (× 200)
HBD-2 positive cells in nail bed



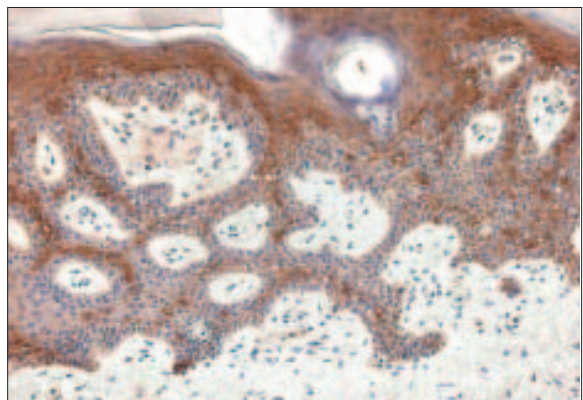
8. attēls. Perēķļveidīgi izvietotas apoptotiskās šūnas naga gultnē (× 200)

Group positioned apoptotic nail bed cells



9. attēls. Atsevišķi IL-6 pozitīvi perēķļi naga gultnes šūnās (× 200)

Several IL-6 positive nests in nail bed cells



Diskusija

Onihomikozes skartā naga vienība būtiski atšķiras no veselas naga plātnītes [Martin, 1959]. Slimos nagos atšķirībā no veselajiem ir palielināts germinatīvā slāņa biezums līdz 4–5 šūnu rindām un ir vērojama akantoze. Veselos nagos nav arī parakeratozes perēkļu. Tādēļ var teikt, ka onihomikozes gadījumā visvairāk izteikti ir tieši naga pārragošanās traucējumi.

IL-6 esamība naga gultnē un asinsvados liecina par aktīvu organisma imūnsistēmas līdzdalību cīņā ar sēnīšu infekciju. Patogēno mikroorganismu izraisīts audu bojājums rada tūlītēju IL-6 sintēzi [Heinrich, 2003]. Tādēļ IL-6 raksturojams kā viens no aktīvākajiem proinflammatoriem citokīniem cilvēka organismā, ko sintezē aktivizētie monocīti, makrofāgi, T-limfocīti, endoteliocīti, kā arī fibroblasti. Tā sekrēcija sākas pēc patogēna saistīto molekulu aktivācijas caur *Toll-like* receptoriem. Galvenā IL-6 darbība ir saistīta ar kofaktora funkciju B-limfocītu diferenciācijas un nobriešanas procesā, kā arī IL-2 produkcijas stimulēšanā. Tas savukārt ir nepieciešams T-limfocītu ražošanai.

Līdz ar proinflammatoriem citokīnu izdali naga gultnē notiek apoptozes procesi. Nosakot apoptozes indeksu [Diaz, 2006] trīs redzes laukos naga gultnē, iegūst datus par 9 līdz 79% apoptotisko šūnu redzes laukā.

Mūsu pacientu biopātņu programmētās šūnu nāves vizualizācija liecina par intensīvu defektīvu un nepilnvērtīgu naga gultnītes šūnu likvidācijas procesu [Gewies, 2003]. Interesanti, ka cilvēka antimikrobie peptīdi ir pieminēti arī kā keratinocītu apoptozes regulatori [Chamorro, 2009].

Mūsu pētījuma dati par pārragošanās traucējumiem patogēno sēnīšu skartā nagā pilnībā atbilst Jensen 2007. gadā veiktajiem pētījumiem par dermatofītu radītām izmaiņām gludā ādā. Gandrīz katrā preparātā redz parakeratozes perēkļus ar sēņu elementu ieslēgumiem tajos. Šie dati atbilst vairāku literatūras avotu datiem, kas pamato biopsijas nepieciešamību onihomikozes izteiktas klīniskās ainas, bet negatīvu mikroskopijas un / vai uzsējumu rezultātu gadījumā [Barrera-Vigo, 2008; Stefanato, 2009; Barber, 2009; Moreno-Coutiño, 2009]. Šie autori apstiprina biopsijas svarīgo lomu arī tādos gadījumos, kad sēnīšu izmaiņi nagi jāatšķir no iekaisuma rakstura slimībām, kuras ietekmē nagus. Šo procedūru raksturo kā vienkāršu, drošu un rezultatīvu, īpaši onihomikozes histopatoloģiskai pierādīšanai.

Līdz šim cilvēka nagos ir atrasti tikai tādi antimikrobie peptīdi kā katelidīni [9], turklāt pētīti tika veselie nagi. Plašāki pētījumi par antimikrobo peptīdu izdali patogēno sēnīšu infekcijas gadījumā veikti tikai sakarā ar ādu vai gļotādu [Jensen, 2007; Kawai, 2006].

Cilvēka mutes gļotādas epitēlijs cīņā ar *Candida famata* infekciju uz savas virsmas lielos daudzumos ekspresē hBD-1, hBD-2 un hBD-3. Savukārt hBD-4 ir samazinātā daudzumā. Interesanti, ka infekcijas sākuma periodā hBD-4 mRNA daudzums palielinās, bet, ja kontakta periods ar mikroorganismu ir ilgāks, vērojama tieši pretēja reakcija – tā daudzums samazinās [Bahri, 2010].

Līdzīgi kā mūsu pētījumā, tikai dermatofītu skartā ādā nevis nagos, ir atrasts hBD-2. Gaudainā un dzeloņainā epidermas slānī novēroja ļoti stipru hBD-2 ekspresiju [Jensen, 2007]. Ir citi dati, kas liecina par peļu defensīna-3 (Mdb3) izdali tikai lipopolisaharīdu stimulācijas gadījumā. Mdb3 ekspresija ir noteikta ādā un gļotādā, bet lielos daudzumos mēlē un peļu pēdīņu ādā. Šim AMP piemīt plaša spektra aktivitāte, ieskaitot rauga sēnītes un dermatofītus [Jiang, 2010].

Secinājumi

Onihomikozes skartu nagu funkcionālajām vienībām mainās gan nagu gultnes, gan naga plātnītes struktūras: naga gultnē vēro šūnu hiperplāziju un hipertrofiju, savukārt naga plātnītē ir atrodami sēņu ieslēgumi, parakeratozes perēkļi, vakuolizācija.

Onihomikozes skartiem nagiem visaktīvākie morfoloģiskās izmaiņas procesi notiek naga gultnes epitēlijā. Šeit vēro pretiekaisuma citokīnu IL-6 izdali, kā arī te notiek programmētās šūnu nāves procesi.

Onihomikoze praktiski neizraisa naga apkārtējo audu išēmiju (VEGF trūkums) un būtiski neizmaina naga plātnītes inervāciju.

Naga gultnē notiek antimikrobo peptīdu cilvēka beta defensīnu-2 izdale. Savukārt cilvēka beta defensīns-4 nav saistāms ar sēņu invāziju.



Morphopathological Picture on Nails Affected by Onychomycosis

Abstract

Introduction. Onychomycosis is a chronic infection, which is difficult to treat.

Aim. Contemporary morphology creates opportunities to study the functional units of a nail when such infections occur, taking into account the components of vascularisation, innervations and apoptosis.

Material and methods. Biopsies of 22 onychomycosis patients were stained with haematoxylin and eosin, and the Periodic-acid-Schiff reaction was carried out. Immunohistochemical methods were also used in the respective study.

Results. Nests of hypertrophy were found in the granulose layer of epidermis, with focal acanthosis. In the horn layer, nests of parakeratosis of various sizes were identified, with incorporations of homogenous and eosinophil masses. There was a swelling and diffuse infiltration of lymphocytes in the dermis. The PAS reaction showed round, monogene and eosinophil elements of fungi, as well as long chains of tiny, bullet-shaped fungi. Nerve fibres containing PGP 9.5 were found in the linking tissue and in the epithelium of the bed of the nail (small to a medium amount). Medium to high levels of IL-6 positive cells in the bed of the nail and in the bloodstream were located. IL-1, however, was not a part of any of the functional units of any of the nails. Medium to high amount HBD-2-containing fibres were found in the bed and plate of the nail. Interestingly, HBD-4 was not found in any of the samples. The number of apoptotic cells in the bed of the nail varied, and AI was identified being between 19% and 71%.

Conclusions. Onychomycosis affected nail functional units change the bed of the nail (hyperplasia of cells, hypertrophy) and the plate of the nail (inclusion of fungi, parakeratosis, vacuolisation). When it comes to onychomycosis infected nails, the most effective morphopathogenic processes include anti-infectious cytokine IL-6 and programmed death of cells in the bed of the nail. Onychomycosis practically does not cause ischemia in surrounding tissue (a lack of VEGF), and it does not significantly change the innervation of the plate of the nail. With the anti-microbial peptides, the functional unit of a nail affected by onychomycosis exude beta defensin-2, while beta defensin-4 is not linked to an invasion of fungi.

Keywords: onychomycosis, nail morphology, antimicrobial peptides, interleukin-6, interleukin-1, apoptosis, VEGF, PGP 9.5, PAS reaction.

Literatūra

1. Abiko Y., Jinbu Y., Noguchi T., et al. Upregulation of human beta-defensin 2 peptide expression in oral lichen planus, leukoplakia and candidiasis. An immunohistochemical study // *Pathol Res Pract*, 2002; 198 (8): 537–542.
2. Abdel H., Shoukry S., Turkey R., et al. Dealing with dysmorphic nail problems // *Egyptian Dermatology Online Journal*, 2006 June; 2 (1): 4.
3. Alekseeva L., Huet D., Féménia F., et al. Inducible expression of beta defensins by human respiratory epithelial cells exposed to *Aspergillus fumigatus* organisms // *BMC Microbiol*, 2009 Feb; 11 (9): 33.
4. Ali A., Niissalo S., Hietanen J., et al. Expression of alpha-defensin-1 in chronic hyperplastic candidosis // *J Oral Pathol Med*, 2005 Jul; 34 (6): 347–351.
5. Bahri R., Saidane-Mosbahi D., Rouabhia M. *Candida famata* modulates toll-like receptor, beta-defensin and proinflammatory cytokine expression by normal human epithelial cells // *J Cell Physiol*, 2010 Jan; 222 (1): 209–218.
6. Barrera-Vigo M., Tejera-Vaquero A., Mendiola-Fernández M., et al. Diagnostic utility of nail biopsy: a study of 15 cases // *Actas Dermosifiliogr*, 2008 Oct; 99 (8): 621–627.
7. Barber K., Barber J. Onychomycosis: therapy directed by morphology and mycology // *Skin Therapy Lett*, 2009 Jan; 14 (1): 1–2.
8. Chamorro C. I., Weber G., Grönberg A., et al. The human antimicrobial peptide LL-37 suppresses apoptosis in keratinocytes // *J Invest Dermatol*, 2009; 129: 937–944.

9. Donnarumma G., Paoletti I., Buommino E., et al. Malassezia furfur induces the expression of beta-defensin-2 in human keratinocytes in a protein kinase C-dependent manner // Arch Dermatol Res, 2004 Apr; 295 (11): 474-481.
10. Dorschner R., Lopez-Garcia B., Massie J., et al. Innate immune defense of the nail unit by antimicrobial peptides // J Am Acad Dermatol, 2004 Mar; 50 (3): 343-348.
11. Diaz D., Prieto A., Barcenilla H., et al. Accurate apoptosis measurement requires quantification of loss of expression of surface antigens and cell fragmentation // Cytometry A, 2006 Apr; 69 (4): 240-248.
12. Faergemann J., Correia O., Nowicki R., et al. Genetic predisposition-understanding underlying mechanisms of onychomycosis // J Eur Acad Dermatol Venereol, 2005 Sep; 19 (1): 17-19.
13. Gewies A. Introduction to Apoptosis. ApoReview 2003 // <http://www.celldeath.de/encyclo/aporev/aporev.htm> (sk. 12.02.2013.).
14. Grover C., Nanda S., Reddy B., et al. Nail biopsy: assessment of indications and outcome // Dermatol Surg, 2005 Feb; 31 (2): 190-194.
15. Heinrich P., Behrmann I., Haan S., et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation // Biochem J, 2003 Aug 15; 374 (1): 1-20.
16. Järv H., Naaber P., Kaur S., et al. Toenail onychomycosis in Estonia // Mycoses, 2004 Feb; 47 (1-2): 57-61.
17. Jensen J., Pfeiffer S., Akaki T., et al. Barrier function, epidermal differentiation, and human beta-defensin 2 expression in tinea corporis // J Invest Dermatol, 2007 Jul; 127 (7): 1720-1727.
18. Jiang Y., Wang Y., Wang B., et al. Antifungal activity of recombinant mouse beta-defensin 3 // Lett Appl Microbiol, 2010 May; 50 (5): 468-473.
19. Katsambas A., Abeck D., Haneke E., et al. The effects of foot disease on quality of life: results of the Achilles // JADV, 2005; 19: 191-195.
20. Karimzadegan-Nia M., Mir-Amin-Mohammadi A., Bouzari N., et al. Comparison of direct smear, culture and histology for the diagnosis of onychomycosis // Australas J Dermatol, 2007 Feb; 48 (1): 18-21.
21. Kawai M., Yamazaki M., Tsuboi R., et al. Human beta-defensin-2, an antimicrobial peptide, is elevated in scales collected from tinea pedis patients // Int J Dermatol, 2006 Nov; 45 (11): 1389-1390.
22. Martin B., Platts M. A histological study of the nail region in normal human subjects and in those showing splinter haemorrhages of the nail // J Anat, 1959 Jul; 93: 323-330.
23. Moreno-Coutiño G., Toussaint-Caire S., Arenas R. Clinical, mycological and histological aspects of white onychomycosis // Mycoses, 2010 Mar 1; 53 (2): 144-147.
24. Lai Y., Gallo R. AMPed Up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense // Clin Immunol, 2010 Apr; 135 (1): 1-11.
25. Onumah N., Scher R., Désirée R., et al. Nail surgery // <http://emedicine.medscape.com/article/1126725-diagnosis> (sk. 10.04.2011.).
26. Rodrigues E., Dobroff A., Taborda C., et al. Antifungal and antitumor models of bioactive protective peptides // An Acad Bras Cienc, 2009 Sep; 81 (3): 503-520.
27. Seebacher C., Brasch J., Abeck D., et al. Onychomycosis // Mycoses, 2007 Jul; 50 (4): 321-327.
28. Shenoy M., Teerthanath S., Karnaker V., et al. Comparison of potassium hydroxide mount and mycological culture with histopathologic examination using periodic acid-Schiff staining of the nail clippings in the diagnosis of onychomycosis // Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2008 May-Jun; 74 (3): 226-229.
29. Szepietowski J., Reich A., Pacan P., et al. Evaluation of quality of life in patients with toenail onychomycosis by Polish version of an international onychomycosis-specific questionnaire // J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007 Apr; 21 (4): 491-496.
30. Schröder J. The role of keratinocytes in defense against infection // Curr Opin Infect Dis, 2010 Apr; 23 (2): 106-110.
31. Steubesand N., Kiehne K., Brunke G., et al. The expression of the beta-defensins hBD-2 and hBD-3 is differentially regulated by NF-kappaB and MAPK/AP-1 pathways in an in vitro model of Candida esophagitis // BMC Immunol, 2009 Jun; 12 (10): 36.
32. Stefanato C., Verdolini R. Histopathologic evidence of the nondermatophytic mould Scopulariopsis brevicaulis masking the presence of dermatophytes in a toenail infection // J Cutan Pathol, 2009 Oct; 36 (1): 8-12.
33. Vender R., Lynde C., Poulin Y. Prevalence and epidemiology of onychomycosis // J Cutan Med Surg, 2006 Dec; 10 (2): 28-33.

Paplašināta spektra beta-laktamāzi producējošu *Enterobacteriaceae* dzimtas baktēriju ierosinātās nozokomiālās infekcijas ķirurģiskā klīnikā

Una Caune¹, Ginta Vasiļjeva², Dzintars Ozoliņš³,
Tatjana Tračevska³, Aija Žileviča³, Angelika Krūmiņa⁴

¹ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte, Latvija

³ Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas
un dermatoloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Paplašināta spektra beta-laktamāzi [*Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBL)*] producējošām gramnegatīvām nūjiņām ir raksturīga multirezistence, kuras dēļ ir radušās grūtības smagu un pat dzīvību apdraudošu infekcijas slimību ārstēšanā.

Materiāls un metodes. Retrospektīvā pētījumā tika analizēti *ESBL* producējošu gramnegatīvu nūjiņu (kopskaitā 71) izdalīšanas gadījumi, to antibakteriālā jutība un riska faktori infekcijas iegūšanai.

Rezultāti. No 56 analizētajiem gadījumiem ar *ESBL* producējošu gramnegatīvu nūjiņu, izdalītu no pacienta biomateriāla, visi 56 bija ādas bojājumi. Iepriekšēju antibakteriālu terapiju saņēmuši 54 pacienti, centrālās vēnas katetri bijuši 27 pacientiem, perifērās vēnas katetri – 24 un urīnpūšļa katetri – 27. Ārstēšanas laikā pārsiešanas bijušas visiem 56 slimniekiem. *ESBL* producējoša *Klebsiella pneumoniae* tika konstatēta 24 pacientiem, *Proteus mirabilis* – 19 un *Escherichia coli* – vienam pacientam. Divpadsmit gadījumos šīs baktērijas kombinējās.

Analizējot 31 izdalītās *ESBL* producējošās *Proteus mirabilis* kultūras antibakteriālo jutību, tika konstatēts, ka 31 gadījumā bija saglabāta jutība pret piperacilīnu / tazobaktāmu, imipenēmu un meroopenēmu. Nosakot jutību pret amoksicilīnu / klavulānskābi, konstatēts, ka četros gadījumos ir izveidojusies rezistence. Veicot 37 *ESBL* producējošu *Klebsiella pneumoniae* kultūru antibakteriālās jutības izpēti, tika novērots, ka pret piperacilīnu / tazobaktāmu saglabājusies jutība 17 gadījumos, samazināta jutība – 16 un rezistence – četros gadījumos.

Secinājumi. Vislielākais risks inficēties ar *ESBL* producējošu gramnegatīvu nūjiņu ir tiem pacientiem, kuriem ir ādas bojājumi un kuri slimnīcā saņēmuši iepriekšēju antibakteriālo terapiju, kuriem veiktas pārsiešanas, kuriem *ESBL* producējošie *Proteus mirabilis* un *Escherichia coli* ir saglabāta jutība pret piperacilīnu / tazobaktāmu, imipenēmu un meroopenēmu, bet *Klebsiella pneumonia* ir sastopama ar samazinātu jutību un pat rezistenci pret šiem preparātiem.

Atslēgvārdi: *ESBL*, multirezistenti mikroorganismi, antibakteriālā jutība, riska faktori.

Ievads

Paplašināta spektra beta-laktamāzi [*Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBL)*] producējošām gramnegatīvām nūjiņām ir raksturīga spēja hidrolizēt trešās paaudzes cefalosporīnus.

Nozokomiālā infekcija tiek definēta kā infekcija, kas attīstījusies intrahospitāli pacientiem, kuriem stacionēšanas brīdī nav bijušas infekcijas pazīmes. Pie nozokomiālajām infekcijām pieder arī infekcijas, kas iegūtas intrahospitāli, bet to izpausmes progresē, pacientus izrakstot no stacionāra [WHO].

Nepareiza antibakteriālo līdzekļu lietošana veicina mikroorganismu rezistences rašanos un izplatību, kas var kļūt arī par nozokomiālas infekcijas rašanās cēloni. Baktērijas, kuras cilvēkam izraisa slimības, agrāk vai vēlāk var kļūt rezistentas pret antibakteriāliem līdzekļiem. Vairāku gadu desmitu laikā ir radušās grūtības daudzu smagu un pat dzīvību apdraudošu infekcijas slimību ārstēšanā. Šis ir laiks, kad būtu jālieto visi iespējamie līdzekļi, lai nākotnē samazinātu mikroorganismu antibakteriālās rezistences attīstību un mazinātu veselības aprūpes ekonomisko slogu.

Antimikrobo līdzekļu rezistence padara grūtāku slimību ārstēšanu, lēnāk sasniedzot terapijas efektivitāti vai – sliktākā gadījumā – nespējot pacientam nodrošināt adekvātu terapiju. Rezistences rašanās dēļ pieaug saslimstība un palielinās slimības ilgums, ir lielāks komplikāciju risks, augstāka mirstība, kā arī palielinās sociāli ekonomiskais slogs (samazinās ienākumi, samazinās darbinieku produktivitāte, samazinās ar ģimeni kopā pavadītais laiks), paaugstinās diagnostikas un terapijas izmaksas (konsultācijas, izmeklējumi, medikamenti) [WHO].

Mikroorganismu rezistences attīstības un antibakteriālo līdzekļu patēriņa datu apkopošana un uzraudzība var sniegt lielu atspaidu pacientu ārstēšanā, jo mikroorganismu rezistence starp vairākiem ģeogrāfiskiem reģioniem var būt atšķirīga un atkarīga no antibakteriālo preparātu lietošanas tradīcijām. Apkopojot datus, ir iespējams iegūt plašāku informāciju par rezistences attīstības tendencēm un uzkrāt pieredzi, kas varētu palīdzēt racionālas terapijas izvēlē [Schoevaerds, 2011; Ghebremedhin, 2012; Gazin, 2012; Bhattacharya, 2013]. Diemžēl daudzviet pasaulē šāda informācija netiek apkopota.

Arī Latvijā būtu nepieciešams uzlabot multirezistentu mikroorganismu uzskaiti un riska faktoru noteikšanu. Lai panāktu racionālu antimikrobo terapiju valstī, ir jāizstrādā antibakteriālās terapijas lietošanas vadlīnijas, kuras ir bāzētas uz lokālo, Latvijā izplatīto mikroorganismu antibakteriālo jutību. Reizēm ārsti izvēlas lietot nevajadzīgi plaša spektra vai pārāk dārgas antibiotikas, jo tiem trūkst zināšanu par medikamenta izvēli, kā arī tie baidās, ka ar citu, šaurāka spektra medikamentu varētu nesasniegt vajadzīgo ārstēšanas efektivitāti.

Izpētot EARS-Net (*The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) pētījuma datus, kurā piedalījās 26 Eiropas dalībvalstis, kā arī Norvēģija un Islande, izrādās, ka 2010. gadā bija aktuāla *Escherichia coli* (*E. coli*) rezistences izveidošanās pret 3. paaudzes cefalosporīniem. Ja pētījumā konstatētā rezistence ir vidēji 8,5%, tad Latvijā tā nemainīgi ir 10–25% robežās. Latvijā ļoti aktuāla ir *Klebsiella pneumoniae* rezistence pret 3. paaudzes cefalosporīniem, jo, ja aprēķinot visu valstu vidējos rādītājus, konstatē rezistenci 27,5% gadījumu, tad mūsu valstī tā sasniedz vairāk nekā 50%, turklāt tai ir tendence pieaugt. Runājot par karbapenēmrezistentu *Klebsiella pneumoniae*, tā ir sastopama mazāk kā 1% gadījumu [EARS-Net, 2010].

2007. gadā Latvijā veiktā pētījumā tika konstatēts, ka ESBL producējošu *Escherichia coli* izplatība ir samērā zema – 5,95%, bet *Klebsiella* izplatība ir augsta – 37,7%. Visi ESBL producējošie celmi ir jutīgi pret imipenēmu un klavulānskābi [Pabērza, 2007].

Viens no galvenajiem faktoriem, kas ir veicinājis rezistences attīstību, ir antibakteriālo preparātu neatbilstoša un neracionāla lietošana medicīnā (jo īpaši cefalosporīnu grupas preparātu lietošana) [Diekema, 1999; Edelstein, 2003; Gupta, 2004; Kunz, 2010; David, 2012]. Literatūras dati liecina, ka līdz pat 50% gadījumu antibakteriālā terapija stacionāros tiek lietota nepamatoti [Arnold, 2004]. Latvijā no 2003. līdz 2007. gadam veiktā pētījumā tika noskaidrots, ka 13,3% hospitalizētu pacientu antibakteriālo terapiju saņēmuši bez pamatotām indikācijām [Dimiņa, 2003–2007]. Tomēr definēti arī citi riska faktori, kuri var veicināt rezistences attīstību un sekundāras nozokomiālas infekcijas pievienošanos [Garcia, 2011; Pigrau, 2008]. Biežāk pieminētie ir pacienta vecums, pamatslimība un slimības smaguma pakāpe, iepriekšēja hospitalizācija, ilgstoša pacienta atrašanās slimnīcā. Ķirurģisku manipulāciju veikšana, ādas bojājumi un invazīvu ierīču lietošana tiek vērtēti kā riska faktori, jo tie var būt infekcijas ieejas vārti [Livermore, 2003; Pigrau, 2008; Safdar, 2002].

Darba mērķis

Doktorantūras studiju pētījuma ietvaros pētīt ķirurģiska profila stacionārā klīniskajā praksē sastopamos paplašināta spektra beta-laktamāzi producējošu gramnegatīvu baktēriju infekcijas rašanās riska faktorus, kā arī izraisīto iekaisīgo izmaiņu biežāko lokalizāciju un mikroorganismu antibakteriālo jutību.

Materiāls un metodes

Retrospektīvā pētījumā tika analizēti Latvijas ķirurģiska profila stacionārā X izdalīto *ESBL* producējošu gramnegatīvu nūjiņu izdalīšanas gadījumi (kopskaitā 71) laika periodā no 2008. gada 1. marta līdz 2013. gada 1. aprīlim. Kultūras izdalītas no 56 pacientu ar strutainu ādas infekciju biomateriāla. Analizēti izraisītās infekcijas iegūšanas iespējamie riska faktori, lokalizācija un mikroorganismu antibakteriālā jutība. Antibakteriālā jutība tika noteikta, izmantojot standartizētu *Kirby-Bauer* disku difūzijas agārā metodi.

Tika salīdzināti teorētiski domājamie un praktiski iegūtie anamnēzes dati par šādiem riska faktoriem: strādā ārstniecības iestādē, uzturas vai strādā slēgtā kolektīvā, uzturas ilglaicīgas aprūpes iestādē, nodarbojas ar kontakta sporta veidiem, i/v lieto narkotikas, ambulatori lieto antibakteriālu līdzekli, iepriekšēja hospitalizācija, kontakts ar pacientu ar multirezistentu mikroorganismu, cukura diabēts, imūnsupresija, ādas bojājumi, ilgstoša hospitalizācija, iepriekšēja antibakteriāla terapija slimnīcā, ir ievietoti katetri, ir veikta operācija, ir plaušu mākslīgā ventilācija, hemodialīze, citas invazīvas manipulācijas.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 56 pacienti, kuru vidējais vecums bija $56,16 \pm 16,54$ (SD) gadi. Vecuma mediāna – 56, kas parāda, ka 50% pacientu bija vecumā no 21 līdz 56 gadiem. Modālais vecums – 56, biežāk sastopamais vecums pacientu vidū. Minimālais pacientu vecums bija 21 gads, maksimālais – 87 gadi. No iekļautajiem pacientiem 18 (32,1%) bija sievietes, 38 (67,9%) – vīrieši.

Riska faktoru analīze parādīja, ka no 56 analizētiem gadījumiem ar izdalītu *ESBL* producējošu gramnegatīvu nūjiņu no pacienta biomateriāla galvenais riska faktors bija primāri aseptiski ādas bojājumi, kuriem pievienojās sekundāra bakteriāla infekcija. Riska faktori ir attēloti 1. tabulā.

Galvenie riska faktori, kas tika konstatēti saistībā ar hospitalizāciju, bija iepriekš saņemta antibakteriālā terapija un pārsiešanas. Visi riska faktori ir attēloti 2. tabulā.

Datu analīze parādīja, ka, lai izvērtētu katru saslimšanas gadījumu individuāli, ņemot uzsējumus no asinīm, bronhu skalojamiem ūdeņiem vai brūču izdalījumiem, visbiežāk *ESBL* producējošas gramnegatīvas nūjiņas tika izdalītas no brūces izdalījumiem – 47 gadījumos (sk. 1. att.).

Visbiežāk konstatētais *ESBL* producējošais mikroorganisms bija *Klebsiella pneumoniae* – tā tika konstatēta 24 pacientiem. Divpadsmit gadījumos tika novērota *ESBL* producējošu gramnegatīvu baktēriju kombinēšanās. Iegūtie rezultāti atainoti 2. attēlā.

1. tabula. *ESBL* producējošu gramnegatīvu nūjiņu izraisītās infekcijas riska faktori pirms pacienta stacionēšanas

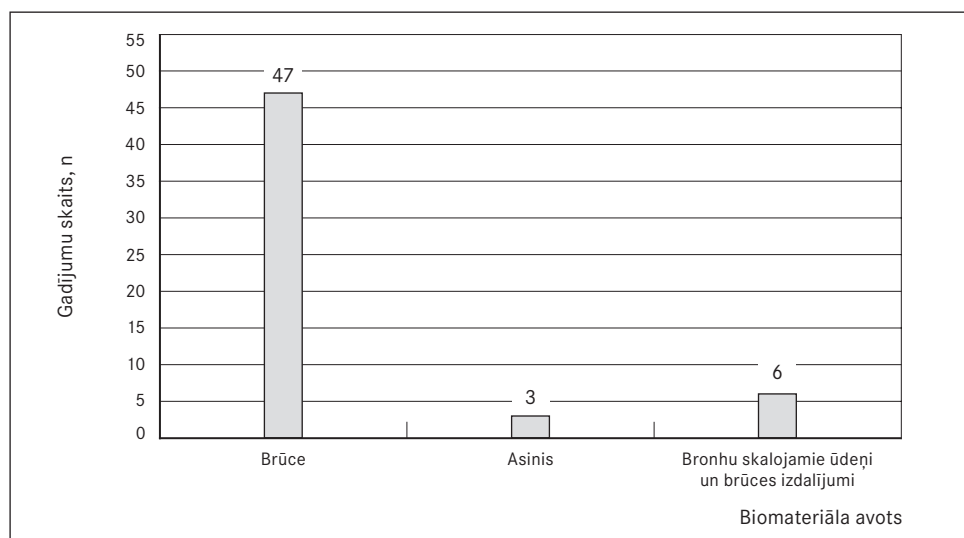
The risk factors to acquired infection of *ESBL* producing gram negative organisms in pre-hospital stage

Nr. p. k.	Riska faktors	Pacientu skaits, n
1.	Pirms stacionēšanas uzturējās ilglaicīgas aprūpes iestādē	2
2.	Intravenozo narkotiku lietotājs	1
3.	Bijusi iepriekšēja hospitalizācija	10
4.	Ādas bojājumi	56
5.	Ilgstoša hospitalizācija	1

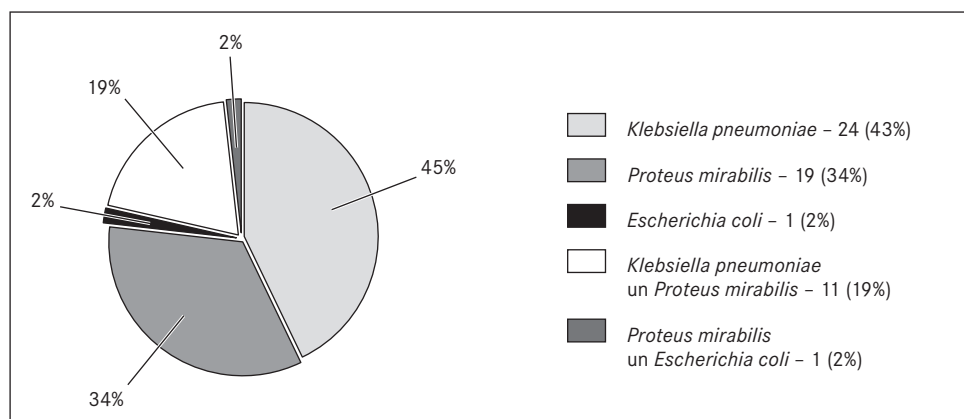
2. tabula. *ESBL* producējošu gramnegatīvu nūjiņu ieguves riska faktori, kas saistīti ar hospitalizāciju
The risk factors to acquire infection of *ESBL* producing gram negative organisms during hospitalization

Nr. p. k.	Riska faktors	Pacientu skaits, n
1.	Iepriekš saņemta antibakteriāla terapija	54
2.	Bijis centrālās vēnas katetrs	27
3.	Bijis perifērās vēnas katetrs	24
4.	Bijis urīnpūšļa katetrs	27
5.	Veikta operācija	5
6.	Bijušas pārsiešanas	56

1. attēls. Biomateriāls, no kura izdalītas *ESBL* producējošas gramnegatīvas nūjiņas
Clinical specimens that were used for *ESBL* producing organism isolation



2. attēls. Izdalīto *ESBL* producējošo gramnegatīvo nūjiņu spektrs
Spectrum of isolated *ESBL* producing gram negative organisms



Izdalītajām kultūrām noteiktās antibakteriālās jutības rezultāti bija šādi: analizējot 31 izdalītā *ESBL* producējošā *Proteus mirabilis* celma antibakteriālo jutību, tika konstatēts, ka visos gadījumos bija saglabāta jutība pret piperacilīnu / tazobaktāmu, imipenēmu un meropenēmu.

Jutība pret amoksicilīnu / klavulānskābi lielākajā daļā gadījumu bija saglabāta, savukārt pret ampicilīnu / sulbaktāmu pilnīga jutība bija saglabāta tikai 3 gadījumos (sk. 3. att.)

Veicot 37 *ESBL* producējošu *Klebsiella pneumoniae* antibakteriālās jutības izpēti, tika konstatēts, ka visizteiktākā rezistence bija pret amoksicilīnu / klavulānskābi – tā konstatēta 20 gadījumos.

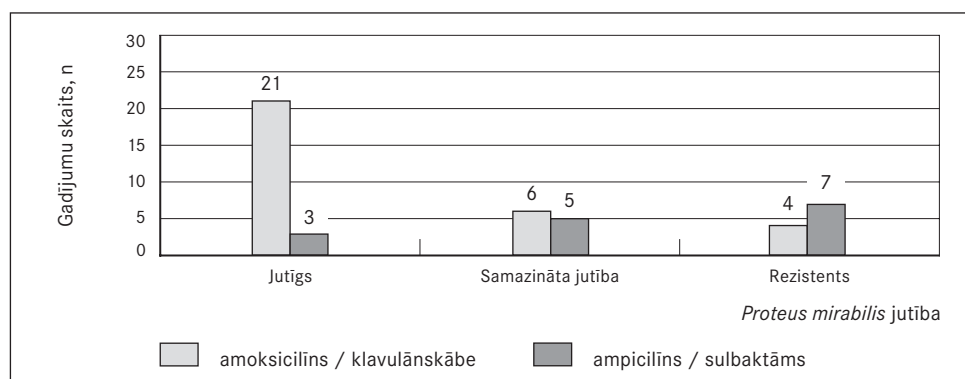
Interesanti, ka 5 gadījumos *K. pneumoniae* bija rezistenta pret imipenēmu un meropenēmu, bet visos pārējos gadījumos bija saglabājusies laba jutība.

Jutība pret ampicilīnu / sulbaktāmu tika pārbaudīta 22 kultūrām, un konstatēts, ka visos gadījumos bija izveidojusies rezistence. Pret kolistīnu novērota laba jutība visos gadījumos – pavisam testētas 9 kultūras.

Abos *E. coli* izdalīšanas gadījumos bija saglabājusies jutība pret piperacilīnu / tazobaktāmu, imipenēmu, meropenēmu un samazinājusies jutība pret amoksicilīnu / klavulānskābi. Pret kolistīnu un ampicilīnu / sulbaktāmu jutība netika noteikta.

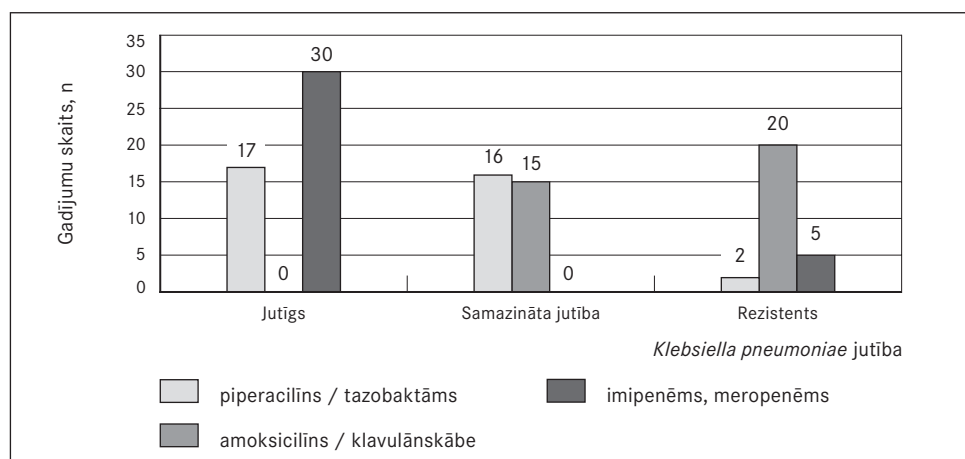
3. attēls. *ESBL* producējošo *Proteus mirabilis* jutība pret amoksicilīnu / klavulānskābi un ampicilīnu / sulbaktāmu

ESBL producing *Proteus mirabilis* susceptibility to amoxicillin / clavulanic acid and ampicillin / sulbactam



4. attēls. *ESBL* producējošo *Klebsiella pneumoniae* jutība pret piperacilīnu / tazobaktāmu, amoksicilīnu / klavulānskābi, imipenēmu un meropenēmu

ESBL producing *Klebsiella pneumoniae* susceptibility to piperacillin / tazobactam, imipenem and meropenem, amoxicillin / clavulanic acid



Diskusija

Multirezistentie mikroorganismi, tai skaitā *ESBL* producējošas gramnegatīvas nūjiņas, kļūst par arvien nopietnāku un biežāk sastopamu problēmu jebkurā plaša profila stacionārā [WHO]. Ņemot vērā pieaugošo rezistenci un ierobežotās terapijas iespējas, arvien aktuālāks kļūst jautājums par savlaicīgu to diagnostiku. Savlaicīga multirezistentu mikroorganismu noteikšana atvieglo antibakteriālās terapijas izvēli, samazina ārstēšanas izmaksas, mirstību un paātrina pacienta izvešēlošanos [WHO; David, 2005, 2012]. Šajā pētījumā netika apkopoti dati par *ESBL* producējošu gramnegatīvu nūjiņu kombināciju ar citiem multirezistentiem mikroorganismiem, bet praksē šādas kombinācijas ir sastopamas. Ir uzskats, ka, mikroorganismiem kombinējoties, tie spēj apmainīties ar ģenētiskajiem elementiem, piemēram, plazmīdām, tā uzturot rezistenci [Bhattacharya, 2013].

Pētījumā noskaidrots, ka *ESBL* producējošas gramnegatīvas nūjiņas pārsvarā ir izdalītas no brūču materiāla. Lai veiktu brūču atdalījumu mikrobioloģiskos izmeklējumus, ļoti svarīgi ir ievērot pareizu uzsējumu ņemšanas tehniku [Stevens, 2005; Bhattacharya, 2013]. Inficētu brūču gadījumā nav jāņem virspusējo audu uzsējums, jo tas ar lielāko varbūtību sniegs informāciju par apkārtējās vides mikrofloru, nevis par patieso infekcijas ierosinātāju. Uzsējumam ir jāiegūst materiāls no dziļākiem brūces audiem. To var iegūt pēc, piemēram, veiktas punkcijas vai *debridement*. *Debridement* nozīmē brūces medicīnisku apstrādi, kuras laikā tiek noņemti mirušie, bojātie vai inficētie audi [Stevens, 2005; Yang, 2007; Ghebremedhin, 2012].

Jāatceras, ka gadījumos, kad netiek novērotas sistēmiskas infekcijas pazīmes, vispirms jāapsver, vai antibakteriālo preparātu tik tiešām ir nepieciešams lietot vai varbūt pilnīgi pietiek ar lokālu terapiju, pat tad, ja no brūces izdalītais mikroorganisms ir multirezistents [Muriel, 2012].

Kā viens no vissvarīgākajiem riska faktoriem *ESBL* producējošu gramnegatīvu nūjiņu izraisītu infekciju attīstībai ir iepriekš saņemta antibakteriālā terapija, konkrēti – iepriekšēja antibakteriālā terapija ar 3. paaudzes cefalosporīniem (tai skaitā ceftriaksonu) un fluorhinoloniem [Didier, 2011; Vicki, 2012]. Pētījuma ietvaros gandrīz visi pacienti, kuriem tika izdalītas *ESBL* producējošas gramnegatīvas nūjiņas, iepriekš bija saņēmuši antibakteriālo terapiju.

Būtiski papildu riska faktori ir ādas bojājumi, veiktas pārsiešanas, kā arī ievadīti urīnpūšļa, centrālās vai perifērās vēnas katetri. Pirms katetru ievadīšanas jāapsver, vai tiešām pacientam ir nopietnas indikācijas katetru ievadīšanai, jo ne vienmēr medikamentus ir nepieciešams ievadīt parenterāli. Infekciju kontroles speciālisti nozokomiālu infekciju ierobežošanai iesaka punktēt vēnu pirms katras medikamentu ievades, kad tas ir iespējams, jo katrs katetrs ir uzskatāms par potenciāliem infekcijas ieejas vārtiem [WHO; Pigrau, 2008; Safdar, 2002].

EARS-Net veiktajā pētījumā konstatēts, ka arvien pieaugoša rezistence tiek novērota *Klebsiella pneumoniae* gadījumā. Satraucoša ir arī pieaugošā karbapenēmu rezistence, kā rezultātā terapeitiskās iespējas ir visai ierobežotas. Laika periodā no 2005. līdz 2010. gadam būtiski pieaudzis karbapenēmrezistentu *K. pneumoniae* izolātu skaits [EARS-Net]. Pētījuma ietvaros tika konstatēts, ka lielākajā daļā gadījumu izolētās *Klebsiella pneumoniae* saglabājušas jutību pret karbapenēmiem.

Lai pierādītu nozokomiālu mikroorganisma izplatīšanos, būtu nepieciešams veikt genotipēšanu, bet šobrīd Latvijā to neveic finansiālās situācijas dēļ [WHO].

Ņemot vērā izdalītā mikroorganisma veidu un tā antimikrobiālās jutības spektru, var spriest par iespējamiem sekundārās infekcijas pievienošanās cēloņiem. Fenotipiski vienādas mikroorganismu izdalīšanas gadījumā ar lielu varbūtību varam domāt, ka konkrētais mikroorganisms ir nozokomiālas infekcijas ierosinātājs, raksturīgs konkrētai struktūrvienībai [WHO].

Veiktajā pētījumā vērojams, ka ir izdalīts neliels *Escherichia coli* skaits, bet dominē *Klebsiella pneumoniae* un *Proteus mirabilis* ar fenotipiski līdzīgām īpašībām, kas ļauj uzskatīt, ka, iespējams, ir pievienojusies nozokomiāla infekcija.

Nozokomiālu infekciju izplatības ierobežošanai ir svarīgi izglītēt medicīnas personālu jautājumā par inficētā slimnieka aprūpi, tostarp izolāciju, cimdu lietošanu, roku dezinfekciju, vienreiz lietojama halāta, respiratora lietošanu un citiem principiem [Safdar, 2002]. Pētījumos ir pierādīts, ka savlaicīga atklāto slimnieku izolēšana, roku higiēnas ievērošana, personāla izglītošana samazina multirezistentu mikroorganismu izplatību [Safdar, 2002].

Secinājumi

Vislielākais risks inficēties ar *ESBL* producējošu gramnegatīvu nūjiņu ir pacientiem, kuriem ir ādas bojājumi, veiktas pārsiešanas, kuri slimnīcā saņēmuši iepriekšēju antibakteriālo terapiju, kā arī tiem, kuriem ir bijuši ievadīti urīnpūšļa, centrālās vai perifērās vēnas katetri.

No analizētajiem saslimšanas gadījumiem visbiežāk *ESBL* producējošas gramnegatīvas nūjiņas tika izdalītas no brūces izdalījumiem.

Pētījuma gaitā visbiežāk izdalītā *ESBL* producējošā gramnegatīvā nūjiņa bija *Klebsiella pneumoniae*, bet visretāk – *Escherichia coli*.

ESBL producējošajiem *Proteus mirabilis* un *Escherichia coli* bija saglabāta jutība pret piperacilīnu / tazobaktāmu, imipenēmu un meropenēmu, bet *Klebsiella pneumoniae* – samazināta jutība un pat rezistence pret šiem antibakteriālajiem preparātiem. Attiecībā uz jutību pret amoksicilīnu / klavulānskābi noskaidrots, ka *Klebsiella pneumoniae* ir ar augstāku rezistenci nekā *Proteus mirabilis* un *Escherichia coli*.

Visos gadījumos, kad no biomateriāla tika izdalīta *Klebsiella pneumoniae*, tika novērota rezistence pret ampicilīnu / sulbaktāmu, savukārt *Proteus mirabilis* gadījumā jutība vēl bija sastopama.

Pagaidām gan *Klebsiella pneumoniae*, gan *Proteus mirabilis* gadījumā ir novērota ļoti laba jutība pret kolistīnu.



Nosocomial Infections Caused by Extended Spectrum Beta-Lactamases Producing *Enterobacteriaceae* Microorganisms in Surgical Clinic

Abstract

Introduction. Extended spectrum beta-lactamases producing gram-negative microorganisms are characterized by multidrug resistance, which can be the cause of severe and even life-threatening infectious diseases.

Material and methods. This was a retrospective study, which analyzed the ESBL-producing gram-negative microorganisms (71 in total), the antimicrobial susceptibility of the isolates and risk factors for acquisition of infection.

Results. Out of the 56 analyzed cases, 56 patients had skin lesions, 54 patients had received prior antimicrobial therapy, 27 of them had had central venous catheters, 24 – peripheral venous catheters and 27 of them had had bladder catheters. During the treatment, all 56 patients received wound care. ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* was identified in 24 patients, *Proteus mirabilis* – 19, *Escherichia coli* – in one patient, in 12 cases the bacteria were combined. Antibiotic sensitivity analysis of 31 isolates of ESBL-producing *Proteus mirabilis*, showed that in 31 cases susceptibility to piperacillin/tazobactam, imipenem and meropenem was retained, in 4 cases resistance to amoxicillin/clavulanic acid was found. Within 37 cases of performed ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* antibiotic sensitivity analysis, it was observed that susceptibility to piperacillin/tazobactam was retained in 17 cases, decreased susceptibility in 16 and resistance in 4 cases.

Conclusions. The greatest risk factors to acquire infection of ESBL-producing gram-negative organisms are skin lesions, wound care and prior antibacterial therapy. ESBL-producing *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli* had retained susceptibility to piperacillin/tazobactam, imipenem and meropenem, *Klebsiella pneumoniae* showed reduced susceptibility and even resistance to these agents.

Keywords: ESBL, multidrug resistant microorganisms, antimicrobial susceptibility, risk factors.

Literatūra

1. Dimiņa E., Kūla M., Caune U. u. c. Repeated prevalence studies on antibiotic use in Latvia, 2003–2007. // <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N33/art19307.pdf> (sk. 15.04.2013.).
2. Paberza R., Selderiņa S., Leja S., Storoženko J. Prevalence of extended-spectrum β -lactamase producing enterobacteriaceae strains in Latvia // *Bioautomation*, 2007; 7: 99–103.
3. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) // http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=774 (sk. 14.05.2013.).
4. Arnold F. W., McDonald L. C., Newman D., Smith R. S. Improving antimicrobial use: longitudinal assessment of an antimicrobial team including a clinical pharmacist // *Journal of Managed Care Pharmacy*, 2004 Mar-Apr; 10 (2): 152–158.
5. Bhattacharya S. Early diagnosis of resistant pathogens: how can it improve antimicrobial treatment? // *Virulence*, 2013 Feb 15; 4 (2): 172–184.
6. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes // *Antimicrob Agents Chemother*, 2004 January; 48 (1): 1–14.
7. David L., Paterson R., Bonomo A. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update // *Clin Microbiol Rev*, 2005 October; 18 (4): 657–686.
8. Diekema D. J., Pfaller M. A., Jones R. N., et al. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 // *Clin Infect Dis*, 1999; 29 (3): 595–607.
9. Edelstein M., Pimkin M., Palagin I., et al. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals // *Antimicrob Agents Chemother*, 2003; 47 (12): 3724–3732.
10. García-García J. A., Santos-Morano J., Castro C., et al. Prevalence and risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization among residents living in long-term care facilities in southern Spain // *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2011 Jun-Jul; 29 (6): 405–410.
11. Gazin M., Paasch F., Goossens H., et al. Current trends in culture-based and molecular detection of extended-spectrum- β -lactamase-harboring and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* // *J Clin Microbiol*, 2012 April; 50 (4): 1140–1146.
12. Ghebremedhin B. Extended-spectrum of beta-lactamases (ESBL): yesterday ESBL: and today ESBL, carbapenemase-producing and multiresistant bacteria // *Dtsch Med Wochenschr*, 2012 Dec; 137 (50): 2657–2662.
13. Gupta A., Della-Latta P., Todd B., et al. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails // *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2004; 25 (3): 210–215.
14. Ibrahim E. H., Sherman G., Ward S., et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting // *Chest*, 2000 Jul; 118 (1): 146–155.
15. Kunz A. N., Brook I. Emerging resistant Gram-negative aerobic bacilli in hospital-acquired infections // *Chemotherapy*, 2010; 56 (6): 492–500.
16. Livermore D. M., Nichols T., Lamagni T. L., et al. Ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* from bacteraemias in England; increasingly prevalent and mostly from men // *J Antimicrob Chemother*, 2003, Sept; 52 (6): 1040–1042.
17. Livermore D. M. Current epidemiology and growing resistance of Gram-negative pathogens // *Korean J Intern Med*, 2012 June; 27 (2): 128–142.
18. Millar M., Philpott A., Wilks M., et al. Colonization and persistence of antibiotic-resistant *Enterobacteriaceae* strains in infants nursed in two neonatal intensive care units in East London, United Kingdom // *J Clin Microbiol*, 2008 February; 46 (2): 560–567.
19. Perez F., Endimiani A., Hujer K. M., et al. The continuing challenge of ESBLs // *Curr Opin Pharmacol*, 2007 October; 7 (5): 459–469.
20. Pigrau C., Rodríguez-Pardo M. D. Infections associated with the use of indwelling urinary catheters. Infections related to intrauterine devices // *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2008 May; 26 (5): 299–310.
21. Safdar N., Maki D. G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida* // *Ann Intern Med*, 2002 Jun 4; 136 (11): 834–844.
22. Schoevaerdt D., Bogaerts P., Grimmelprez A., et al. Clinical profiles of patients colonized or infected with extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* isolates: a 20 month retrospective study at a Belgian University Hospital // *BMC Infect Dis*, 2011; 11: 12.

23. Stevens D. L., Bisno A. L., Chambers H. F., et al. Infectious diseases society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections // Clin Infect Dis, 2005 Nov 15; 41 (10): 1373–1406.
24. Collins V. L., Marchaim D., Pogue J. M., et al. Efficacy of ertapenem for treatment of bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* // Antimicrob Agents Chemother, 2012 April; 56 (4): 2173–2177.
25. WHO rekomendācijas: WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance, WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance: Executive Summary, WHO Global Strategy Recommendations, Implementation Workshop on the WHO Global Strategy, Infection Control Programmes to Contain Antimicrobial Resistance (2001), Prevention of Hospital-Acquired Infections. A Practical Guide. – 2nd ed. – 2002.
26. Wu T.-L., Chia J.-H., Su L.-H., et al. Dissemination of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in pediatric intensive care units // J Clin Microbiol, 2003; 41 (10): 4836–4838.
27. Yang K., Guglielmo B. J. Diagnosis and treatment of extended-spectrum and AmpC beta-lactamase-producing organisms // Ann Pharmacother, 2007 Sep; 41 (9): 1427–1435. Epub 2007 Jul 31.

D vitamīns uzturā un serumā priekšdziedzera vēža slimniekiem un kontroles grupas vīriešiem

*Laila Meija, Vinita Cauce¹, Gita Ignace²,
Inese Sikсна³, Vilnis Lietuvietis^{4,6}, Aivars Lejnieks^{5,6}*

Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija,

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Fizikas katedra, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Rehabilitācijas fakultāte, Latvija

*³ Pārtikas drošības, dzīvnieku veselības un vides
zinātniskais institūts BIOR, Latvija*

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Ķirurģijas katedra, Latvija

⁵ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija

⁶ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Epidemioloģiskie pētījumi norāda uz iespējamo saistību starp D vitamīna deficītu un priekšdziedzera vēža risku. Pētījumi rāda, ka lielākajai daļai Eiropas iedzīvotāju ir D vitamīna deficīts vai nepietiekamība, kā arī to, ka uzturā ir nepietiekams D vitamīna daudzums. Ir maz datu par D vitamīna stāvokli vīriešiem Latvijā, kuriem jau ir konstatēts priekšdziedzera vēzis vai vecumā, kad pastāv tā risks.

Darba mērķis. Izpētīt D vitamīna daudzumu uzturā un galvenos D vitamīna uztura avotus. Novērtēt D vitamīna deficīta un nepietiekamības izplatību priekšdziedzera vēža slimniekiem un kontroles grupas vīriešiem.

Materiāls un metodes. Pētījumā iesaistīti 33 pacienti priekšdziedzera vēža grupā un 154 vīrieši kontroles grupā vecumā no 45 līdz 80 gadiem, kuriem priekšdziedzera specifiskais antigēns (PSA) ir robežās no 2,5 līdz 20 µg/L, priekšdziedzera vēzis diagnosticēts pirmo reizi, un diagnoze apstiprināta histoloģiski. Uztura dati iegūti, izmantojot uztura biežuma anketu, un apstrādāti ar BIOR (Pārtikas drošības, dzīvnieku veselības un vides zinātniskais institūts) speciāli izveidotu programmu. Datu statistiskajā apstrādē tika izvērtētas grupu atšķirības, izmantojot parametriskās un neparametriskās metodes, asociācijas starp mainīgajiem, izmantojot korelācijas metodi.

Rezultāti. D vitamīna daudzums uzturā priekšdziedzera vēža grupā bija 286 (SD 347) starptautiskās vienības (SV), kontroles grupā – 244 (SD 171) SV dienā. Galvenais D vitamīna avots uzturā abās pētījuma grupās bija zivis. D vitamīna deficīts vai tā nepietiekamība bija 85% priekšdziedzera vēža slimnieku un 93% kontroles grupas vīriešu.

Secinājumi. D vitamīna deficīts un nepietiekamība ir plaši izplatīti priekšdziedzera vēža grupā un kontroles grupas vīriešiem. Ar uzturu netiek nodrošināts nepieciešamais D vitamīna daudzums. Lai nodrošinātu vēlamo D vitamīna koncentrāciju serumā, ieteicams lietot D vitamīna neaktīvās formas preparātus.

Atslēgvārdi: D vitamīns, uzturs, deficīts, priekšdziedzera vēzis.

Ievads

D vitamīnu cilvēki saņem ar uzturu, un 90% D vitamīna veidojas ādā saules ultravioletā starojuma B (viļņa garums 280–315 nm) iedarbībā. Tas vispirms tiek hidroksilēts aknās, kur veidojas 25-hidroksilvitamīns D (25(OH)D), pēc tam nieru un priekšdziedzera audi pārveido 25(OH)D par bioloģiski aktīvu vitamīnu, kalcitriolu: 1,25-dihidroksilvitamīnu D (1,25(OH)2D) [Holick, 2007]. Kaut arī 1,25(OH)2D ir bioloģiski aktīva D vitamīna forma, tiek uzskatīts, ka seruma 25(OH)D labāk atspoguļo D vitamīna endogēnos un eksogēnos avotus organismā, jo tā ir dominējošā D vitamīna forma asinīs un tam ir garāks pussabrukšanas laiks nekā 1,25(OH)2D (15 dienas vs. 15 stundas) [Donkena, 2011].

Pašlaik tiek uzskatīts, ka D vitamīns ietekmē gan priekšdziedzera vēža (PV) etioloģiju, gan progresēšanu divos veidos. Viens mehānisms ir cirkulējošo D vitamīna metabolītu (25(OH)D un 1,25(OH)2D) efekti, otrs – lokālie efekti priekšdziedzera audos [Gilbert, 2011].

Laboratorisko pētījumu rezultāti rāda, ka D vitamīns inhibē PV šūnu proliferāciju un diferenciāciju, kavējot PV progresēšanu [Krishnan, 2010]. Ir daudz pētījumu, ieskaitot gadījumu kontroles un prospektīvu pētījumus, kas apstiprina, ka saules ekspozīcijas stiprums ir negatīvi saistīts ar PV risku [Rhee, 2009]. Ģeogrāfiskos rajonos ar mazāku saules ekspozīciju novērota augstāka mirstība no PV [Schwartz, 2006]. Ir pētījumi, kas liecina, ka pacientiem, kuriem PV diagnosticēts vasarā, ir garāka dzīvildze nekā tiem, kuriem PV diagnosticēts ziemā [Lagunova, 2007].

Pētījumu rezultāti par cirkulējošā D vitamīna saistību ar PV risku ir pretrunīgi. Ir pētījumi, kas atbalsta D vitamīna protektīvo lomu [Donkena, 2011; Holick, 2007], un pētījumi, kuru rezultāti rāda D vitamīna seruma koncentrācijas negatīvu saistību ar PV risku, kā arī zema D vitamīna līmeņa saistību ar agresīvu PV [Ahonen, 2000; Gilbert, 2012] un augstāka D vitamīna līmeņa saistību ar lēnāku PV progresēšanu [Li, 2007; Tretli, 2009]. D vitamīna iespējamā PV kavējošā darbība tiek pētīta arī saistībā ar tā ietekmi uz PSA (priekšdziedzera specifisko antigēnu) līmeni. Ir dati, kas rāda, ka PSA pieaugums PV pacientiem ir mazāks pavasara un vasaras mēnešos, kad organismā ir augstāks D vitamīna līmenis [Vieth, 2006]. Nelielos intervences pētījumos ir liecības, ka D vitamīns pazemina priekšdziedzera specifisko antigēnu līmeni PV slimniekiem [Woo, 2005]. Vienlaikus daudzi pētījumi rāda, ka nav negatīvas saistības starp cirkulējošo D vitamīnu un PV risku. Gan metaanalīzēs [Gandini, 2011; Yin, 2009], gan multicentru osteoporozes prospektīvā gadījumu kontroles pētījumā vecākiem vīriešiem [Barnett, 2010], kā arī lielā Eiropas pētījumā EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) [Travis, 2009] secināts, ka D vitamīna līmenim nav ietekmes uz PV risku. Konstatēta arī U veida saistība starp PV risku un 25(OH)D koncentrāciju, secinot, ka gan zema, gan augsta D vitamīna koncentrācija var būt saistīta ar PV risku [Tuohimäki, 2004].

Lai arī D vitamīnam uzturā ir mazāka nozīme optimāla D vitamīna daudzuma sasniegšanai serumā nekā saules ekspozīcijai, tomēr zināms, ka arī ar uzturu ieteicamās D vitamīna devas nesaņem liela daļa Eiropas populācijas [EFSA, 2006]. Lielos pētījumos un metaanalīzēs nav konstatēta saistība starp D vitamīna daudzumu uzturā un PV risku [Huncharek, 2008; Kristal, 2010].

Darba mērķis

Novērtēt D vitamīna daudzumu uzturā un galvenos D vitamīna uztura avotus.

Izpētīt D vitamīna līmeni serumā Latvijas vīriešiem pēc 45 gadu vecuma, atsevišķi izvērtējot D vitamīna līmeni serumā priekšdziedzera vēža slimniekiem un riska grupas vīriešiem. Izvērtēt, vai pastāv saistība starp D vitamīna līmeni serumā un daudzumu uzturā, gadalaika sezonu, kā arī ar vecumu, ĶMI (ķermeņa masas indeksu), priekšdziedzera specifisko antigēnu (PSA) un Gleason skalu.

Materiāls un metodes

Tika veikts gadījumu kontroles pētījums no 2009. gada septembra līdz 2012. gada februārim. Lielākā daļa pētījuma dalībnieku dzīvoja Rīgā un tās apkārtnē. Pētījumā kopā tika iesaistīti 187 vīrieši vecumā no 45 līdz 80 gadiem, kas dzīvoja mājās, lietoja ikdienas ierasto uzturu, pēdējā gada laikā nebija

mainījuši uztura ieradumus. Pētījumā netika iesaistīti cilvēki, kas dzīvo aprūpes iestādēs un savu uzturu nevar izvēlēties. Visus pētījuma dalībniekus izmeklēja sertificēts urologs un veica digitāli rektālu izmeklēšanu (DRI).

Priekšdziedzera vēža (PV) grupā tika iesaistīti 33 pacienti. Iekļaušanas kritēriji PV grupai: PV diagnosticēts pirmo reizi; diagnoze apstiprināta histoloģiski; atbilst $T_1 / T_2 / T_3$ N_0 M_0 klasifikācijai; priekšdziedzera specifiskais antigēns (PSA) ir robežās no 2,5 līdz 20,0 $\mu\text{g/L}$; Gleason skaitlis < 8 ; nav uzsākta PV ārstēšana. PV diagnozi un TNM stadiju ir noteicis sertificēts urologs un patologs, ņemot vērā digitāli rektālās izmeklēšanas (DRI), laboratoriskās izmeklēšanas, transrektālās ultrasonoskopijas (TRUS) ar priekšdziedzera biopsiju rezultātus.

Kontroles grupā tika iesaistīti 154 vīrieši. Iekļaušanas kritēriji kontroles grupai: DRI nav datu par PV; TRUS – nav datu par PV; PSA līdz 10 $\mu\text{g/L}$; IPSS (internacionālā priekšdziedzera simptomu skala) < 7 . Transrektāla ultrasonoskopija ar priekšdziedzera biopsiju veikta tiem pētījuma dalībniekiem, kuriem PSA $< 4,0$ $\mu\text{g/L}$ vai PSA ≤ 4 $\mu\text{g/L}$, bet urologs pēc DRI nozīmējis priekšdziedzera biopsiju.

Pēdējā gada laikā uzņemtais uzturs tika novērtēts, izmantojot speciāli šim pētījumam izveidotu uztura biežuma aptaujas anketu. Anketa ietver 154 jautājumus, iekļaujot visas galvenās produktu grupas un ēdienu grupas, no tiem 26 graudaugu produktus, 26 gaļas, olu un zivju produktus, 10 piena produktu veidus, 28 produktus no sakņu, dārzeņu grupas, 13 produktus no augļu, ogu grupas, četrus riekstu veidus, sešus sēklu veidus; zupas un jaukto ēdienu grupā iekļautas 11 sadaļas, seši saldo ēdienu veidi, dzērienu grupā ir 17 sadaļas, ieskaitot sešus alkoholiskos dzērienus, ietverti arī septiņi uztura tauku veidi. Pētījuma dalībnieki norāda, cik bieži dienas / nedēļas / mēneša laikā lieto vai vispār nelieto attiecīgo produktu. Porciju lielumi tika novērtēti, izmantojot speciālu pārtikas produktu un ēdienu porciju fotoattēlu atlantu, ko izveidojusi Lietuvas Republikas Veselības ministrija, Pārtikas centrs un Viļņas Universitātes Medicīnas fakultāte; latviski tulkojusi un izdevusi v/a “Sabiedrības veselības aģentūra” 2007. gadā.

Uzņemta uztura dati apstrādāti ar BIOR (Pārtikas drošības, dzīvnieku veselības un vides zinātniskais institūts) speciāli izveidotu programmu, izmantojot Vācijas BLS, *Max Rubner* institūtā izveidoto pārtikas sastāva datu bāzi. BIOR datubāze un aprēķina daļa veidota ar *Microsoft Dynamics AX 4.0/2009* sistēmu.

Visiem pētījuma dalībniekiem tika noteikts D vitamīns (25-hidroksilvitamīns D jeb 25(OH)D) serumā ar imūnhemiluminiscences metodi (*Liaison*) un PSA serumā – ar hemiluminiscences mikrodalīņu imūnķīmisko metodi (*Architect i2000SR*, *Abbott*).

D vitamīna nepietiekamība definēta, ja 25(OH)D līmenis serumā ir 21–29,9 ng/ml, D vitamīna deficīts, ja 25(OH)D līmenis serumā ≤ 20 ng/ml [*Holick*, 2007; Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija, 2011]. Neviens pētījuma dalībnieks nesaņēma D vitamīnu medikamentu veidā.

Tika iegūta informācija par dalībnieku vecumu un aprēķināts ķermeņa masas indekss. KMI 18,8–24,9 kg/m^2 tika uzskatīts par normālu, KMI 25–29,9 kg/m^2 – par palielinātu svaru, $\text{KMI} \geq 30$ kg/m^2 tika uzskatīts par aptaukošanās rādītāju.

Laboratorisko izmeklējumu datiem un D vitamīnu saturošiem uztura produktiem aprēķinātas minimālās un maksimālās vērtības, vidējie lielumi un standartnovirze (SD), kā arī mediānie lielumi un starpkvartīļu amplitūda (I kvartile un III kvartile). Dati attēloti tabulās un grafikos. Pētījuma datu salīdzināšanai starp grupām izmantots t-tests, Manna–Vitnija (*Mann-Whitney U*) un Pīrsona hi-kvadrāta (χ^2) (*Chi-square*) tests. Korelācijas novērtētas, aprēķinot Spīrmena (*Spearman*) korelācijas koeficientu. P vērtība, kas mazāka par $p < 0,05$, pieņemta par statistiski ticamu. Datu statistiskā analīze veikta ar statistikas programmu SPSS (20.0 versija).

Pētījums saskaņots Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Attīstības fonda Zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes ētikas komitejā. Visi dalībnieki sniedza rakstisku piekrišanu.

Rezultāti

Pētījuma dalībnieku vidējais vecums bija 59,6 (SD 8,6) gadi, vidējais KMI – 28,1 (SD3,8) kg/m^2 . Palielināts svars vai aptaukošanās bija 78% ($n = 133$) pētījuma dalībnieku. Netika atrastas statistiski ticamas atšķirības kontroles un PV grupā tādiem parametriem kā KMI , smēķēšana, augums un dzīvesvieta (sk. 1. tab.).

1. tabula. Priekšdziedzera vēža un kontroles grupas raksturojums

Selected characteristics of prostate cancer case patients and control subjects

Pētījuma dalībnieku raksturojums	Kontroles grupa, n (%)	Priekšdziedzera vēža slimnieki, n (%)	p vērtība
	n = 153	n = 33	
Vecums, gadi			
45–55	59 (38,6%)	3 (9,1%)	< 0,001
55–65	59 (38,6%)	11 (33,3%)	
> 65	35 (22,8%)	19 (57,6%)	
vidējais vecums	58,1 (8,4%)	65,0 (7,3%)	< 0,001
Ķermeņa masas indekss, kg/m²			
< 25,0 (normāls)	36 (23,5%)	7 (21,2%)	0,777
≥ 25,0 (palielināts svars)	117 (76,5%)	26 (78,8%)	
Augums, m	1,77 (0,06)	1,77 (0,07)	0,877
Dzīvesvieta			
pilsēta	145 (94,8%)	31 (93,9%)	1,000
lauki	8 (5,2%)	2 (6,1%)	
Izglītība			
pamatizglītība	7 (4,6%)	3 (9,0%)	0,030
vidējā	53 (34,6%)	5 (15,2%)	
koledžas	60 (39,2%)	11 (33,3%)	
augstākā	33 (21,6%)	14 (42,5%)	
Smēķēšana			
nesmēķē	86 (56,2%)	22 (66,7%)	0,542
bijušais smēķētājs	19 (12,4%)	3 (9,1%)	
smēķē	48 (31,4%)	8 (24,2%)	
Pastaigas vai riteņbraukšana			
< 1 stunda dienā	131 (76,2%)	20 (58,8%)	0,037
≥ 1stunda dienā	41 (23,8%)	14 (41,2%)	

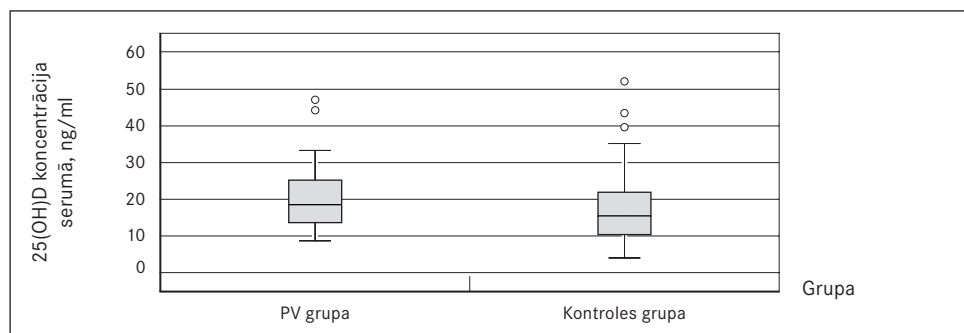
Ar uzturu uzņemtais D vitamīna daudzums PV grupā vidēji bija 286 (SD 347) SV (no 27 līdz 1846 SV), kontroles grupā – 244 (SD 171) SV (no 31 līdz 935 SV). D vitamīna daudzums uzturā abās grupās neatšķīrās ($p = 0,096$). Tikai 5% ($n = 9$) no 186 pētījuma dalībniekiem ar uzturu uzņēma nepieciešamo D vitamīna daudzumu. Galvenais D vitamīna uztura avots abās pētījuma grupās bija zivis (82% PV grupā un 77% kontroles grupā). Citi D vitamīna uztura avoti bija piena produkti (7% PV grupā un 8% kontroles grupā), olas (6% PV grupā un 8% kontroles grupā) un aknas (2% PV grupā un 3% kontroles grupā). Zivju, piena produktu un olu daudzums uzturā starp abām grupām neatšķīrās ($0,578 < p < 0,141$).

D vitamīna deficīts bija 55% ($n = 19$) PV grupā un 70% ($n = 120$) kontroles grupā, D vitamīna nepietiekamība – 30% ($n = 10$) PV grupā un 23% ($n = 40$) kontroles grupā. Normāls D vitamīna līmenis bija 15% ($n = 5$) PV grupā un 7% ($n = 12$) kontroles grupā. PV grupā mediānā 25(OH)D koncentrācija serumā – 18,3 (13,5; 25,5) ng/ml – ir statistiski ticami lielāka nekā 15,2 (15,2; 21,8) ng/ml kontroles grupas vīriešiem ($p = 0,017$) (sk. 1. att.).

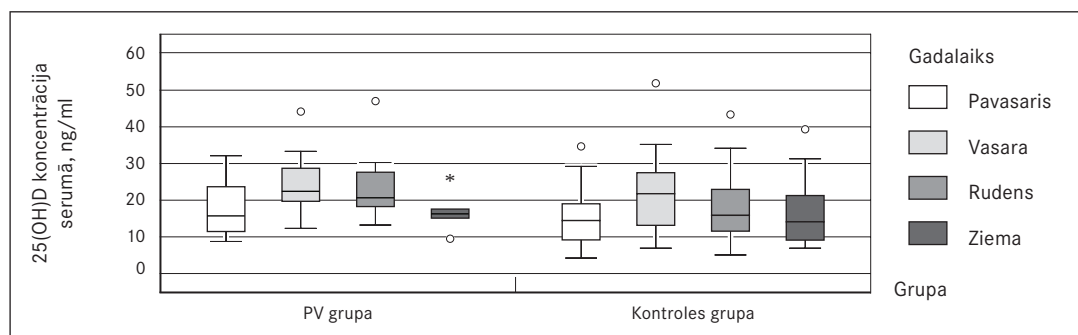
PV grupā D vitamīna koncentrācija serumā vasarā un rudenī bija augstāka nekā ziemā un pavasarī. Savukārt kontroles grupā D vitamīna koncentrācija serumā zemāka bija tikai pavasarī (sk. 2. att.).

PV grupas pacienti vairāk laika pavadīja pastaigās vai braucot ar riteni (sk. 1. tab.), un vērojama tendence palielināties D vitamīna mediānajai koncentrācijai asinīs (18,1 (13,3; 22,3) ng/ml un 24,4 (14,1; 28,1) ng/ml), kontroles grupā to neatrod (sk. 3. att.).

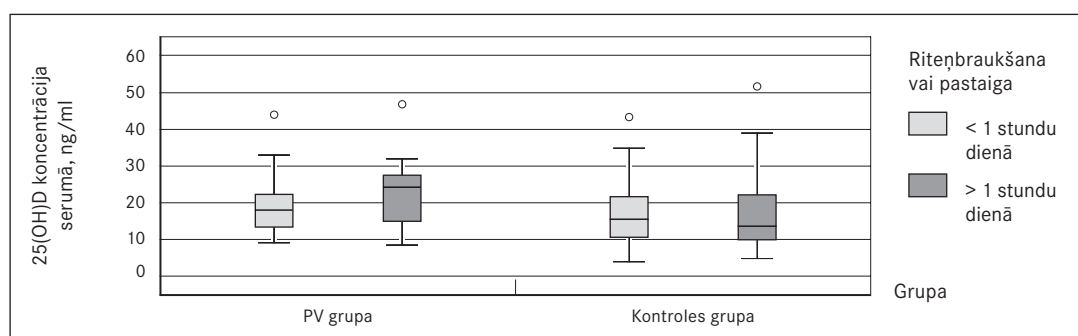
1. attēls. Mediānā D vitamīna koncentrācija priekšdziedzera vēža (PV) un kontroles grupas vīriešiem
Median concentration of serum 25-hydroxyvitamin D of prostate cancer and control group subjects



2. attēls. Mediānā D vitamīna koncentrācija dažādās sezonās priekšdziedzera vēža (PV) un kontroles grupas vīriešiem
Median concentration of serum 25-hydroxyvitamin D in various seasons of prostate cancer and control group subjects



3. attēls. Mediānās D vitamīna koncentrācijas saistība ar fizisko aktivitāti priekšdziedzera vēža (PV) un kontroles grupas vīriešiem
Median concentrations of serum 25-hydroxyvitamin D in connection with physical activity in prostate cancer and control group subjects



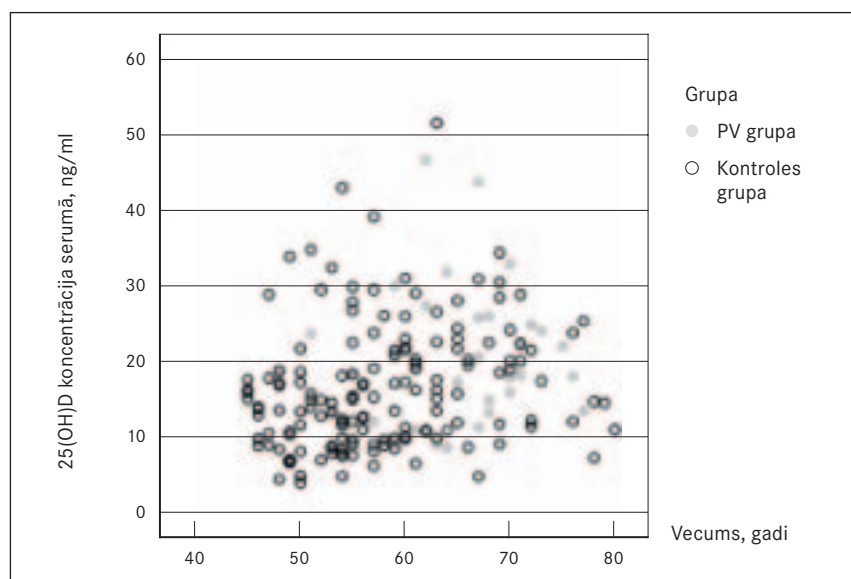
Starp D vitamīna koncentrāciju serumā un D vitamīna daudzumu uzturā atrasta pozitīva korelācija kontroles grupā ($r = 0,363$; $p < 0,001$), bet nav atrasta PV grupā ($r = -0,103$; $p = 0,630$). Arī korelācija starp D vitamīna koncentrāciju serumā un vecumu tika konstatēta kontroles grupā ($r = 0,209$; $p = 0,023$), bet ne PV grupā ($r = 0,176$; $p = 0,411$) (sk. 4. att.).

Nevienā grupā netika atrasta statistiski nozīmīga korelācija starp D vitamīna līmeni serumā un KMI (kontroles grupā $r = 0,042$; $p = 0,650$; PV grupā $r = -0,288$; $p = 0,173$), un PV grupā ar *Gleason* skalu ($r = -0,092$; $p = 0,677$). D vitamīna koncentrācija serumā korelēja ar PSA kontroles grupā

($r = 0,363$; $p < 0,001$), bet ne PV grupā ($r = -0,103$; $p = 0,630$). PV grupā tika konstatēta korelācija starp D vitamīna koncentrāciju serumā un SHSG ($r = 0,430$; $p = 0,041$), bet netika konstatēta kontroles grupā ($r = 0,037$; $p = 0,761$). Nevienā grupā netika atrasta statistiski nozīmīga korelācija starp D vitamīna līmeni serumā un testosteronu (kontroles grupā $r = 0,106$; $p = 0,381$; PV grupā $r = 0,081$; $p = 0,713$), kā arī ar kalcija daudzumu uzturā (kontroles grupā $r = -0,092$; $p = 0,320$; PV grupā $r = -0,058$; $p = 0,787$).

4. attēls. D vitamīna koncentrācija un vecuma korelācija priekšdziedzera vēža (PV) un kontroles grupas vīriešiem

Correlation concentration of serum 25-hydroksyvitamin D and age of prostate cancer and control group subjects



Diskusija

Mūsu pētījuma rezultāti rāda, ka abās pētījuma grupās bija izplatīts D vitamīna deficīts un nepietiekamība. Tikai nelielai daļai vīriešu bija ieteicamais D vitamīna līmenis serumā. Mūsu rezultāti atbilst citu valstu pētījumu rezultātiem un, iespējams, norāda, ka Latvijā vīriešiem pēc 45 gadu vecuma D vitamīna deficīts un nepietiekamība ir vēl izteiktāka nekā citos pasaules reģionos. ASV, Kanādas un Eiropas 20–100% vecāka gadagājuma cilvēku ir D vitamīna deficīts vai nepietiekamība [Holick, 2011]. Eiropas valstīs EPIC pētījumā PV pacientiem un kontroles grupā 39% [Travis, 2009], savukārt somu populācijā 50% vīriešu bija D vitamīna deficīts [Faupel-Badger, 2007].

Līdzīgi kā citos pētījumos [Ahn, 2008; Trump, 2009], arī mūsu dati rādīja D vitamīna koncentrācijas sezonālās atšķirības serumā. Kā sagaidāms, PV grupā ziemā un pavasarī bija zemāka D vitamīna koncentrācija. Savukārt kontroles grupā zemāka koncentrācija bija tikai pavasarī. Iespējams, šai grupai D vitamīna rezerves tiek izlietotas lēnāk.

PV grupā D vitamīna koncentrācija serumā bija augstāka nekā kontroles grupā. Par D vitamīna iespējamo protektīvo efektu, ieskaitot ietekmi uz PSA un dzimumhormoniem, šajā situācijā nevar spriest, jo abās grupās tā koncentrācija ir zema, turklāt PV slimnieku grupa bija skaitliski neliela. Iespējams, ka D vitamīna līmenis serumā neatspoguļo D vitamīna koncentrāciju lokālajos audos [Travis, 2009]. Turklāt nav pietiekamas informācijas par D vitamīnu regulējošo enzīmu, kā arī D vitamīna metabolītu un D vitamīna receptoru aktivitāti normālos priekšdziedzera audos un PV audos *in vivo* apstākļos. Domājams, ka šos procesus lokālajos audos ietekmē ģenētiski, epigenētiski un citi endogēni un apkārtējās vides faktori, kas pašreizējā posmā vēl nav izpētīti [Donkena, 2011].

D vitamīna daudzums uzturā bija nepietiekams abās grupās. Ieteicamais D vitamīna daudzums uzturā 19–70 gadu vecumā ir vismaz 600 SV/d (starptautiskās vienības dienā) un no 70 gadu vecuma – vismaz 800 SV/d [Holick, 2011]. Mūsu rezultāti par D vitamīna nepietiekamo daudzumu uzturā saskan ar pētījumu datiem, kas veikti Austrijā, Vācijā, Lielbritānijā, Itālijā, Nīderlandē, Norvēģijā, Īrijā [EFSA, 2006], un ar iepriekšējiem pētījumiem Latvijā [Nacionālais diagnostikas centrs, 2009]. Galvenais D vitamīna uztura avots abās pētījuma grupās bija zivis. Tā kā netika konstatētas atšķirības uzturā starp grupām, uzņemot galvenās pārtikas produktu grupas, var domāt par D vitamīna metabolisma īpatnībām PV pacientiem. Par labu šai hipotēzei liecina arī dati, ka D vitamīns uzturā kontroles grupā korelēja ar D vitamīna koncentrāciju serumā, bet nekorelēja PV grupā.

Līdz ar to zemā D vitamīna koncentrācija serumā varētu būt skaidrojama gan ar nepietiekamo saules ekspozīciju, gan nepietiekamo D vitamīna daudzumu uzturā.

Daļa pētījumu rāda, ka lielāks vecums ir saistīts ar zemāku D vitamīna koncentrāciju [Tromp, 2009]. Mūsu pētījumā kontroles grupas pacientiem, pieaugot vecumam, palielinājās D vitamīna koncentrācija serumā, kas, iespējams, saistīts ar to, ka kontroles grupas vīrieši vairāk uzturējušies ārpus telpām, kaut arī fiziskā aktivitāte tiem bijusi mazāka nekā PV slimniekiem. Literatūrā ir norādījumi, ka, palielinoties KMI, D vitamīna koncentrācija pazeminās [Ahn, 2008]. Mēs nekonstatējām šādu saistību, kas, domājams, skaidrojams ar to, ka lielākajai daļai mūsu pētījuma dalībnieku bija palielināts svars vai 1. pakāpes aptaukošanās.

Mūsu pētījuma stiprā puse bija stingrie pacientu atlases kritēriji, homogēna populācijas grupa, laboratorisko izmeklējumu dati, detalizēta informācija par uzņemto uzturu, dzīves stilu un demogrāfiskajiem rādītājiem. Pētījuma ierobežojums bija mazais PV slimnieku skaits

Secinājumi

1. D vitamīna deficīts un / vai nepietiekamība ir plaši izplatīti priekšdziedzera vēža slimniekiem un kontroles grupas vīriešiem.
2. Ar uzturu netiek nodrošināts nepieciešamais D vitamīna daudzums.
3. Lai izvērtētu D vitamīna iespējamo protektīvo efektu priekšdziedzera vēža prevencijā, ieteicams vispirms panākt vēlamo D vitamīna koncentrāciju serumā, lietojot D vitamīna neaktīvās formas preparātus, un pēc tam prospektīvā pētījumā salīdzināt PV incidenci vīriešiem, kuri saņēmuši D vitamīna preparātus, un kontroles grupu.



Vitamin D Intake and Serum Concentration in Prostate Cancer Patients and Control Group

Abstract

Introduction. Epidemiological studies indicated inconsistent associations between vitamin D deficiency and prostate cancer risk. Data that the majority of the European population has vitamin D deficiency or insufficiency as well as insufficient vitamin D intake from diet are available. There is little data about vitamin D status in men with prostate cancer or men at risk age of prostate cancer.

Aim. The aim of the study is to assess vitamin D intake and major food sources of vitamin D. Also, to examine the prevalence of vitamin D deficiency and/or insufficiency among prostate cancer patients and the control group was defined as another aim of the respective study.

Material and methods. The study included 33 men in the prostate cancer group and 154 men in the control group. Age 45–80, Prostate Specific Antigen (PSA) within 2.5–20 µg/L. Prostate cancer diagnosed first time, diagnosis confirmed histological development. Usual food consumption was assessed using food frequency questionnaire. Nutritional data were processed on the originally developed software. Descriptive statistics was calculated and the comparison between the groups was established using appropriate parametric and nonparametric test. Associations were measured with the help of Spearman correlation.

Results. Vitamin D intake in the prostate cancer group was 286 (SD 346) IU, in the control group – 244 (SD 171) IU. The main food source of vitamin D was fish. Men identified vitamin D deficiency and insufficiency (85% men in the prostate cancer group and 93% in the control group).

Conclusions. Vitamin D deficiency and/or insufficiency is highly prevalent in prostate cancer patients and the control group. Vitamin D intake is insufficient. Vitamin D supplementation is recommended to reach advisable vitamin D serum concentrations.

Keywords: vitamin D, diet, deficiency, prostate cancer.

Literatūra

1. Ahn J., Peters U., Albanes D., et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study // *J Natl Cancer Inst*, 2008; 100: 796–804.
2. Ahonen M. H., Tenkanen L., Teppo L., Hakama M., et al. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxy-vitamin D levels (Finland) // *Cancer Causes Control*, 2000; 11 (9): 847–852.
3. Barnett C. M., Nielson C. M., Shannon J., et al. Serum 25-OH vitamin D levels and risk of developing prostate cancer in older men // *Cancer Causes Control*, 2010; 21 (8): 1297–1303.
4. Donkena K. V., Young C. Y. Vitamin D, sunlight and prostate cancer risk // *Adv Prev Med*, 2011; Article ID 281863, 13 pages doi:10.4061/2011/281863
5. European Food Safety Authority: Scientific Committee on Food. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals // <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf> (sk. 08.01.2013.).
6. Faupel-Badger J. M., Diaw L., Albanes D., et al. Lack of association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and the subsequent risk of prostate cancer in Finnish men // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007; 16 (12): 2784–2786.
7. Gandini S., Boniol M., Haukka J., et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma // *Int J Cancer*, 2011; 126 (6): 1414–1424.
8. Gilbert R., Martin R. M., Beynon R., et al. Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis // *Cancer Causes Control*, 2011; 22 (3): 319–340.
9. Gilbert R., Metcalfe C., Fraser W. D., et al. Associations of circulating 25-hydroxyvitamin D with prostate cancer diagnosis, stage and grade // *Int J Cancer*, 2012; 131 (5): 1187–1196.
10. Holick M. F. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med*, 2007; 357 (3): 266–281.
11. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96 (7): 1911–1930.
12. Huncharek M., Muscat J., Kupelnick B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies // *Nutr Cancer*, 2008; 60 (4): 421–441.
13. Krishnan A. V., Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: implications for prostate cancer chemoprevention and treatment // *Endocr Relat Cancer*, 2010; 17 (1): 19–38.
14. Kristal A. R., Arnold K. B., Neuhausser M. L., et al. Diet, supplement use, and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial // *Am J Epidemiol*, 2010; 172 (5): 566–577.
15. Lagunova Z., Porojnicu A. C., Dahlback A., et al. Prostate cancer survival is dependent on season of diagnosis // *Prostate*, 2007; 67 (12): 1362–1370.
16. Osteoporozes kliniskās vadlīnijas. – Rīga: Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija, 2011. – 39. lpp.
17. Li H., Stampfer M. J., Hollis J. B., et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer // *PLoS Med*, 2007; 4 (3): 103.
18. Latvijas iedzīvotāju visaptverošais pārtikas patēriņa pētījums. – Rīga: Nacionālais diagnostikas centrs, 2007.–2009.
19. Van der Rhee H., Coebergh J. W., de Vries E. Sunlight, vitamin D and the prevention of cancer: a systematic review of epidemiological studies // *Eur J Cancer Prev*, 2009; 18 (6): 458–475.
20. Schwartz G. G., Hanchette C. L. UV, latitude, and spatial trends in prostate cancer mortality: all sunlight is not the same (United States) // *Cancer Causes Control*, 2006; 17 (8): 1091–1101.
21. Travis R. C., Crowe F. L., Allen N. E., et al. Serum vitamin D and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) // *Am J Epidemiol*, 2009; 169 (10): 1223–1232.

22. Tretli S., Hernes E., Berg J. P., et al. Association between serum 25(OH)D and death from prostate cancer // *Br J Cancer*, 2009; 100 (3): 450–454.
23. Trump D. L., Chadna M. K., Sunga A. Y., et al. Vitamin D deficiency and insufficiency among patients with prostate cancer // *BJU Int*, 2009; 104: 909–914.
24. Tuohimaa P., Tenkanen L., Ahonen M., et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries // *Int J Cancer*, 2004; 108 (1): 104–108.
25. Vieth R., Choo R., Deboer L., et al. Rise in prostate-specific antigen in men with untreated low-grade prostate cancer is slower during spring-summer // *Am J Ther*, 2006; 13 (5): 394–399.
26. Woo T. C., Choo R., Jamieson M., et al. Pilot study: potential role of vitamin D (Cholecalciferol) in patients with PSA relapse after definitive therapy // *Nutr Cancer*, 2005; 51 (1): 32–36.
27. Yin L., Raum E., Haug U., et al. Meta-analysis of longitudinal studies: Serum vitamin D and prostate cancer risk // *Cancer Epidemiol*, 2009; 33 (6): 435–445.

Pusaudžu pašnāvnieciskā uzvedība Latvijā: sakarības ar atkarību izraisošo vielu lietošanu

Toms Pulmanis^{1,2}, *Mārcis Trapencieris*³,
Lauma Sprinģe^{2,4}, *Māris Taube*^{5,6}

¹ Slimību profilakses un kontroles centrs, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, Latvija

³ Latvijas Universitāte, Filozofijas un socioloģijas institūts

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības
un epidemioloģijas katedra, Latvija

⁵ Rīgas Stradiņa universitāte, Psihiatrijas un
narkoloģijas katedra, Latvija

⁶ Nacionālais veselības dienests, Latvija

Kopsavilkums

Pašnāvības ir būtiska sabiedrības veselības problēma Latvijā, kura nereti izsauc plašu sabiedrības rezonansi – īpaši gadījumos, kad miris bērns. Dati liecina, ka Latvijas iedzīvotājiem 15–19 gadu vecuma grupā pašnāvība ir biežākais nāves cēlonis. Risku pabeigtai pašnāvībai iezīmē pašnāvnieciska uzvedība (domas par pašnāvību, pašnāvības plāni, pašnāvības mēģinājumi u. c.), kura plaši tiek analizēta pašnāvības riska pētniecībā. Lai arī pašnāvnieciskās uzvedības izcelsme ir daudzfaktoriāla, ārvalstu pētījumos bieži tiek uzsvērtā saistība ar atkarību izraisošo vielu lietošanu, kas vērtējama kā nopietna problēma Latvijas pusaudžu vidū.

Pētījuma mērķis bija noskaidrot pusaudžu vidū izplatītāko atkarību izraisošo vielu lietošanas sakarības ar pusaudžu pašu ziņotajām domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem.

Pētījuma veikšanai izmantoti ESPAD 2011. gada aptaujas posma dati par 2622 15–16 gadus veciem skolēniem. Datu analizē tika izmantota daudzfaktoru analīze ar loģistiskās regresijas palīdzību, kur pētāmie faktori tika samēroti savā starpā un aprēķinātas izredžu attiecības (OR), lai noteiktu pētāmo faktoru ietekmes būtiskumu. Par statistiski ticamām uzskatītas vērtības, kur p vērtība ir zemāka par 0,05.

Noskaidrots, ka statistiski ticami augstākas izredzes gan domām par pašnāvību, gan pašnāvības mēģinājumiem dzīves laikā ir skolēniem, kuri izsmēķē sešas un vairāk cigaretes dienā, un skolēniem, kuri piedzērušies vai lietojuši *Spice* desmit un vairāk reizes dzīves laikā. Statistiski ticamas izredžu atšķirības starp analizētajiem atkarību izraisošo vielu veidiem netika konstatētas, tomēr vērojama tendence augstākām pašnāvnieciskās uzvedības izredzēm to skolēnu vidū, kuri lietojuši *Spice* desmit un vairāk reizes dzīves laikā. Papildus vērojama tendence pieaugt pašnāvnieciskās uzvedības izredzēm līdz ar pieaugošo atkarību izraisošo vielu lietošanas biežumu. Neapstiprinājās statistiski ticama sakarība starp analizētajiem pašnāvnieciskās uzvedības veidiem un marihuānas vai hašiša lietošanu.

Atslēgvārdi: pašnāvnieciskā uzvedība, skolēni, pusaudži, atkarība, vielas.

Ievads

Pašnāvības ir būtiska sabiedrības veselības problēma Latvijā, kura nereti izsauc plašu sabiedrības rezonansi – īpaši gadījumos, kad miris bērns vai pusaudzis. Dati liecina, ka pēc mirstības rādītājiem no pašnāvībām kopējā populācijā Latvija atrodas trešajā vietā Eiropas Savienības dalībvalstu vidū, bet pasaulē Latvija ierindojas desmitajā vietā [WHO, 2013; Vārnik, 2012]. Arī visvairāk potenciālo mūža gadu¹ 2011. gadā Latvijā tika zaudēts ārējo nāves cēloņu dēļ, no kuriem pirmajā vietā ierindojās pašnāvības [Skrule, 2012].

Lai arī augstākie pašnāvību rādītāji Latvijā ir pusmūža cilvēkiem, diemžēl pašnāvības vērojamas arī bērnu un jauniešu vidū – dati liecina, ka 15–19 gadu vecuma grupā pēdējo piecu gadu laikā katru gadu pašnāvībās miruši vidēji 12 cilvēki, un pašnāvība ir biežākais nāves cēlonis šajā vecuma grupā Latvijā [Pulmanis, 2012; WHO, 2013]. Katrs šāds gadījums ir milzīga traģēdija ne tikai pašnāvībā mirušā cilvēka tuviniekiem un draugiem, bet arī sabiedrībai kopumā, kura zaudē šī bērna / pusaudža nākotnes potenciālu [Taube, 2009; Pulmanis, 2012].

Jaunākie pieejamie Latvijas psihiskās veselības monitoringa dati liecina, ka 15–19 gadus vecu iedzīvotāju vidū neatliekamās medicīniskās palīdzības redzeslokā nonākuši 117 cilvēki, kuri mēģinājuši izdarīt pašnāvību, kas veido gandrīz 12 Neatliekamās medicīniskās izsaukumus uz vienu pašnāvību. Analītiķu viedoklis liecina, ka daļa pašnāvības mēģinājumu Latvijā paliek neapzināta, ņemot vērā, ka vieglākos gadījumos Neatliekamā medicīniskā palīdzība netiek izsaukta, un cilvēki ar pašnāvības mēģinājumu sekām (visbiežāk – grieztām brūcēm, saindēšanos) tiek galā pašu spēkiem [Pulmanis, 2012]. Latvijas analītiķu viedokli apstiprina citur pasaulē veikto pētījumu dati, kas liecina, ka vidēji populācijā tikai aptuveni 25% personu, kas izdarījušas pašnāvības mēģinājumu, nonāk stacionārā, pie tam, tas nenozīmē, ka šie gadījumi vienmēr bijuši paši smagākie. Ziņotie gadījumi uzskatāmi par aisberga redzamo daļu [Krug, 2002].

Uz iepriekš minēto faktu netieši norāda arī populācijas pētījumu dati, proti, nesenā izpēte liecina, ka dzīves laikā pašnāvības mēģinājumus un citus pašnāvnieciskās uzvedības veidus aptaujas anketās atzīmē ievērojams īpatsvars Latvijas 15–16 gadus veco pusaudžu – katrs ceturtais jeb 25,5% domājuši par pašnāvību, 14,4% ir bijis plāns izdarīt pašnāvību, 8,7% atzīmējuši, ka mēģinājuši izdarīt pašnāvību, bet 1,7% pašnāvības mēģinājuma dēļ ir bijusi nepieciešama medicīniskā palīdzība. Vienā no minētā pētījuma secinājumiem minēts, ka šī tendence aktualizē nepieciešamību pēc visaptverošas, padziļinātas pašnāvnieciskās uzvedības riska faktoru analīzes [Pulmanis, 2013]. Pašnāvnieciskās uzvedības analīze populācijas pētījumu ietvaros ir starptautiskā pētniecībā plaši izmantots veids, kā iegūt informāciju par šo riska uzvedību un meklēt saistības ar dažādiem riska faktoriem.

Pētījumi citās valstīs apliecina, ka pusaudžu pašnāvību un pašnāvnieciskās uzvedības izcelsme ir izteikti daudzfaktoriāla, proti, saistīta ar dažādiem pusaudzi ietekmējošiem iekšējiem un ārējiem faktoriem, kuri savā starpā mijiedarbojas. Tiek uzsvērts, ka pašnāvnieciskā uzvedība ir izplatītāka to pusaudžu vidū, kuri biežāk lieto atkarību izraisošas vielas. Vēl vairāk – atkarību izraisošo vielu lietošana un atkarība var sekmēt pāreju no domām par pašnāvību uz pašnāvības mēģinājumu [Gould, 1998; Krug, 2002; Wilcox, 2004; Bridge, 2006; Hibell, 2009]. Dati liecina, ka ikdienas smēķēšana, bieža alkohola lietošana un jebkuru nelegālo narkotisko vielu lietošana dzīves laikā statistiski ticami palielina pašnāvības domu un pašnāvības mēģinājumu risku [Kokkevi, 2012].

Arī Latvijā atkarību izraisošo vielu lietošana pusaudžu vidū ir nopietna problēma – jaunākie dati liecina, ka smēķēt pamēģinājušo pusaudžu īpatsvars Latvijā ir augstākais Eiropā, regulāra alkohola lietošanas pieredze (40 un vairāk reizes dzīves laikā) ir aptuveni vienai trešdaļai (35%) pusaudžu, bet gandrīz piektdaļa pusaudžu (18%) atzīmējuši, ka pēdējā mēneša laikā piedzērušies. Arī narkotiku lietošanas jomā situācija nav iepriecinoša, proti, pēdējo četru gadu laikā noticis būtisks marihuānu / haišu

¹ Gadi, kurus cilvēks būtu nodzīvojis līdz kādam noteiktam vecumam, ja nebūtu miris nelaimes gadījumā, kādas slimības vai cita iemesla dēļ.

pamēģinājušo pusaudžu īpatsvara pieaugums (no 18% 2007. gadā līdz 24% 2011. gadā), kas Latvijā un arī Eiropā ir visbiežāk pamēģinātā narkotiskā viela. Būtiska problēma ir arī jaunās psihoaktīvās vielas², piemēram, *Spice*³ maisījumu Latvijā dzīves laikā pamēģinājis katrs desmitais 15–16 gadus vecs pusaudzis [Trapencieris, 2012].

Šobrīd Latvijā notikuši tikai pirmie mēģinājumi apzināt ar pusaudžu pašnāvniecisko uzvedību saistītos faktorus un šo faktoru ietekmes būtiskumu [Skrule, 2009; Pulmanis, 2011]. Atklātās sakarības iezīmē tikai daļu no plašā pašnāvnieciskās uzvedības riska faktoru spektra, tomēr pētniecībai šajā jomā ir būtiska loma riska grupu identifikācijā, lai sāktu savlaicīgu profilaktisko intervenci. Ņemot vērā minēto, kā arī faktu, ka pašnāvnieciskās uzvedības saistība ar dažādu atkarību izraisošo vielu lietošanu Latvijā līdz šim nav pētīta, ir būtiski noskaidrot iespējamo sakarību starp šo abu veidu riska uzvedību.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis bija noskaidrot pusaudžu vidū izplatītāko atkarību izraisošo vielu lietošanas sakarības ar pusaudžu pašu ziņotajām domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumiem.

Materiāls un metodes

Pētījuma veikšanai tika izmantoti dati no Eiropas skolu aptaujas projekta par alkoholu un citām narkotiskajām vielām (ESPAD) 2011. gada aptaujas posma. ESPAD pētījums pēc vienotas metodikas notiek reizi četros gados lielākajā daļā Eiropas valstu, un tā ietvaros tiek apsekota 15–16 gadus vecu skolēnu izlases kopa. Kā izlases metode tika izmantota vienpakāpes stratificēta klāsteru gadījumizlase, kurā par izlases pamatvienību pieņemta klase – princips, kas sekmīgi īstenots arī 2003. un 2007. gada ESPAD pētījumos Latvijā. Katras klases iekļaušanas izlasē varbūtība bija atkarīga no audzēkņu skaita tajā, tādējādi izslēdzot varbūtību, ka skaitliski mazās klases izlasē tiek pārmērīgi pārstāvētas. Skolu stratifikācijā izmantots urbanizācijas līmenis, mācību valoda un klases līmenis. Kopumā analizēti dati par 2622 skolēniem, kas ir Latvijas 15–16 gadus vecu skolēnu reprezentējoša izlase.

Kā atkarīgie mainīgie analizēti:

- domas par pašnāvību pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “Vai Tu pats/-i esi domājis par pašnāvību?”;
- pašnāvības mēģinājums pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “Vai Tu dzīves laikā esi mēģinājis izdarīt pašnāvību?”.

Atbildes uz šiem jautājumiem sadalītas dihotomiski (jā / nē).

Kā neatkarīgie mainīgie analizēti:

- skolēna dzimums (zēns / meitene);
- ikdienas cigarešu smēķēšanas biežums pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “Cik bieži esi smēķējis/-usi cigaretes pēdējo 30 dienu laikā?”. Atbildes tika sadalītas kategorijās: nesmēķē (references kategorija), 1 cigarete nedēļā līdz 5 cigaretēs dienā un 6 un vairāk cigaretēs dienā;
- piedzeršanās biežums dzīves laikā pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “Cik reizes Tu savas dzīves laikā esi apreibis/-usi no alkoholiskiem dzērieniem tā, ka ejot streipuļo, nevarēji skaidri parunāt, vēmi vai nevarēji atcerēties, kas notika?”. Atbildes tika sadalītas kategorijās: nav piedzēries (references kategorija), 1 līdz 9 reizes, 10 un vairāk reizi;

² Jaunas narkotiskās vai psihotropās vielas tīrā formā vai preparātā, kas nav uzskaitītas atbilstīgi 1961. gada ANO Vienotajai konvencijai par narkotiskajām vielām un 1971. gada ANO Konvencijai par psihotropajām vielām, bet tomēr var izraisīt tādus pašus draudus sabiedrības veselībai, kā šajās konvencijās iekļautās vielas. Tās var būt arī dabiskas vielas. Latvijā līdz šim visbiežāk atsavinātās jaunās psihoaktīvās vielas ir smēķējamie augu maisījumi, piemēram, “Spice” un “Alarma”.

³ Augu maisījums, kas sastāv no augu valsts un sintētiskām sastāvdaļām un tiek izmantots apreibināšanās nolūkā pusaudžu vidū (smēķējot).

- marihuānas vai hašiša lietošanas biežums dzīves laikā pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “Cik bieži dzīves laikā esi lietojis/-usi marihuānu vai hašišu?” Atbildes tika sadalītas kategorijās: nav lietojis (references kategorija), 1 līdz 9 reizes, 10 un vairāk reizes;
- *Spice* lietošanas biežums dzīves laikā pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “Cik bieži savas dzīves laikā esi lietojis/-usi *Spice*?”. Atbildes sadalītas kategorijās: nav lietojis (references kategorija), 1 līdz 9 reizes, 10 un vairāk reizes.

Datu analizē tika izmantota daudzfaktoru analīze ar logaritmiskās regresijas palīdzību, kurā ar atkarības vielu lietošanu saistītie faktori tika samēroti savā starpā un pēc respondenta dzimuma. Tika aprēķinātas samērotās izredžu attiecības (OR), lai noteiktu pētāmo faktoru ietekmes būtiskumu pētāmā modeļa ietvaros. Par statistiski ticamām tika uzskatītas tās vērtības, kur p vērtība ir zemāka par 0,05.

Rezultāti

Logistikās regresijas analīze liecina, ka kopumā statistiski ticami augstākas izredzes domām par pašnāvību ir skolēniem, kuri lietojuši *Spice* 10 un vairāk reizes dzīves laikā (OR = 2,1; 95% TI = 1,1–4,2; $p < 0,05$), skolēniem, kuri piedzērušies 10 un vairāk reizes dzīves laikā (OR = 1,9; 95% TI = 1,3–2,6; $p < 0,05$), un tiem skolēniem, kuri izsmēķē sešas un vairāk cigaretes dienā (OR = 1,9; 95% TI = 1,4–2,5; $p < 0,05$), katru pētīto faktoru samērojot pēc visiem citiem pētītajiem faktoriem (sk. 1. tab.).

Statistiski ticamas izredžu būtiskuma atšķirības starp pētītajiem atkarību izraisošo vielu veidiem netika konstatētas, tomēr vērojama tendence, ka nedaudz biežāk par pašnāvību domā tie skolēni, kuri ir lietojuši *Spice* 10 un vairāk reizes dzīves laikā (OR = 2,1; 95% TI = 1,1–4,2; $p < 0,05$), samērojot pēc visiem citiem pētītajiem faktoriem. Tāpat vērojama tendence pieaugt domām par pašnāvību līdz ar pieaugošu piedzeršanās reižu skaitu dzīves laikā un pieaugošu cigarešu smēķēšanas biežumu.

Pētījuma gaitā neapstiprinājās statistiski ticama sakarība starp domām par pašnāvību un marihuānas vai hašiša lietošanu dzīves laikā.

1. tabula. Skolēna domas par pašnāvību potenciāli ietekmējošie faktori pēc savstarpējās samērošanas

Studied suicidal ideation potentially related factors after adjusting

Respondenti, kas dzīves laikā atzīmējuši domas par pašnāvību		Samērotie rādītāji			
Mainīgie rādītāji	Mainīgo kategorijas	p	OR	95% TI	
				Apakšējā robeža	Augšējā robeža
Dzimums	Meitene	0,00	3,1	2,5	3,8
	Zēns	—	1,0	—	—
Ikdienas cigarešu smēķēšanas biežums	6 un vairāk cigaretes dienā	0,00	1,9	1,4	2,5
	1 cigarete nedēļā – 5 cigaretes dienā	0,00	1,4	1,1	1,8
	Nesmēķē	—	1,0	—	—
Piedzeršanās biežums dzīves laikā	10 un vairāk reižu	0,00	1,9	1,3	2,6
	1–9 reizes	0,02	1,3	1,0	1,6
	Nav piedzēries	—	1,0	—	—
Marihuānas vai hašiša lietošanas biežums dzīves laikā	10 un vairāk reižu	0,58	1,1	0,7	1,9
	1–9 reizes	0,95	1,0	0,8	1,3
	Nav lietojis	—	1,0	—	—
<i>Spice</i> lietošanas biežums dzīves laikā	10 un vairāk reižu	0,04	2,1	1,1	4,2
	1–9 reizes	0,17	1,3	0,9	1,8
	Nav lietojis	—	1,0	—	—

Pašnāvības mēģinājuma izredzes statistiski ticami augstākas ir skolēniem, kuri ir lietojuši *Spice* 10 un vairāk reižu dzīves laikā (OR = 4,6; 95% TI = 2,0–10,4; $p < 0,05$), skolēniem, kuri izsmēķē sešas un vairāk cigaretes dienā (OR = 3,5; 95% TI = 2,3–5,5; $p < 0,05$), un skolēniem, kuri piedzērušies 10 un vairāk reižu dzīves laikā (OR = 1,7; 95% TI = 1,0–2,9; $p < 0,05$), katru pētīto faktoru samērojot pēc visiem citiem pētītajiem faktoriem (sk. 2. tab.).

Arī šajā gadījumā statistiski ticamas izredžu būtiskuma atšķirības starp pētītajiem atkarību izraisošo vielu veidiem netika konstatētas, tomēr vērojama tendence augstākām pašnāvības mēģinājumu izredzēm to skolēnu vidū, kuri ir lietojuši *Spice* 10 un vairāk reizes dzīves laikā (OR = 4,6; 95% TI = 2,0–10,4; $p < 0,05$). Tāpat vērojama tendence pieaugt pašnāvības mēģinājuma izredzēm līdz ar pieaugošu *Spice* lietošanas reižu skaitu un pieaugošu ikdienas cigarešu smēķēšanas biežumu.

Pētījuma gaitā neapstiprinājās statistiski ticama sakarība starp pašnāvības mēģinājumu un marihuānas vai hašiša lietošanu dzīves laikā.

2. tabula. Skolēna pašnāvības mēģinājumu potenciāli ietekmējošie faktori pēc savstarpējās samērošanas
Studied suicide attempt potentially related factors after adjusting

Respondenti, kas dzīves laikā atzīmējuši pašnāvības mēģinājumu		Samērotie rādītāji			
Mainīgie rādītāji	Mainīgo kategorijas	p	OR	95% TI	
				Apakšējā robeža	Augšējā robeža
Dzimums	Meitene	0,00	2,3	1,7	3,1
	Zēns	—	1,0	—	—
Ikdienas cigarešu smēķēšanas biežums	6 un vairāk cigaretes dienā	0,00	3,5	2,3	5,5
	1 cigarete nedēļā – 5 cigaretes dienā	0,00	2,1	1,5	3,1
	Nesmēķē	—	1,0	—	—
Piedzēšanās biežums dzīves laikā	10 un vairāk reižu	0,04	1,7	1,0	2,9
	1–9 reizes	0,35	1,2	0,8	1,8
	Nav piedzēries	—	1,0	—	—
Marihuānas vai hašiša lietošanas biežums dzīves laikā	10 un vairāk reižu	0,51	0,8	0,4	1,6
	1–9 reizes	0,87	1,0	0,7	1,4
	Nav lietojis	—	1,0	—	—
<i>Spice</i> lietošana biežums dzīves laikā	10 un vairāk reižu	0,00	4,6	2,0	10,4
	1–9 reizes	0,00	2,1	1,3	3,2
	Nav lietojis	—	1,0	—	—

Diskusija

Iegūtie rezultāti liecina, ka kopumā ir sakarība starp analizēto atkarību izraisošo vielu lietošanu un pētītajiem pašnāvnieciskās uzvedības veidiem, proti, skolēni, kuri ir piedzērušies 10 un vairāk reižu dzīves laikā, 1,7 reizes biežāk atzīmējuši, ka ir domājuši par pašnāvību un gandrīz divas reizes biežāk ir mēģinājuši pašnāvību izdarīt, salīdzinot ar tiem skolēniem, kuri dzīves laikā ne reizi nav piedzērušies. Līdzīga situācija vērojama arī saistībā ar ikdienas cigarešu smēķēšanas biežumu – skolēni, kuri izsmēķē sešas un vairāk cigaretes dienā, domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumu ir atzīmējuši attiecīgi 1,9 un 3,5 reizes biežāk, salīdzinot ar nesmēķētājiem. Iegūtie rezultāti ir saskaņā ar pētījumu rezultātiem citās valstīs [Bridge, 2006; Fleming, 2007; Hibell, 2009; Kokkevi, 2012; Alfonso, 2012].

Lai arī pati saistība ir apstiprinājusies, šķēsgriezuma pētījuma dizains neļauj izdarīt secinājumus par šīs saistības iemesliem. Viens no vispārīgiem skaidrojumiem varētu būt fakts, ka pusaudži ar pašnāvniecisku uzvedību biežāk ir pakļauti arī virknei citu negatīvu psihosociālu faktoru [Laukkanen, 2009], bet negatīva psihosociālā vide var būt atkarību izraisošo vielu lietošanas iemesls, tomēr pētnieku vidū ir dažādi viedokļi, kas atšķiras starp atkarību izraisošajām vielām.

Smēķēšanas saistība ar pašnāvniecisko uzvedību literatūrā biežāk tiek apskatīta kontekstā ar depresiju, kura var būt tiešais pašnāvnieciskās uzvedības cēlonis. Pastāv trīs plašāk zināmi konceptuālie modeļi, lai izskaidrotu depresijas saistību ar smēķēšanu – pašārstēšanās hipotēze, proti, depresija noved pie smēķēšanas, farmakoloģiskā hipotēze, proti, smēķēšana noved pie depresijas, izmainot līdzsvaru smadzeņu ķīmiskajos procesos, un kopīgo cēloņu hipotēze – depresijai un smēķēšanai ir kopēji ārēji cēloņi [Wu, 1999; Wilcox, 2004].

Akūta un hroniska alkohola lietošana vairākkārt identificēta ar dažādu pētījuma dizainu vairākās populācijās kā pašnāvnieciskās uzvedības riska faktors. Alkohola lietošana var būt saistīta ar pašnāvniecisko uzvedību vairākos veidos, proti, alkohola intoksikācija var likt cilvēkam rīkoties impulsīvāk, alkohols var likt indivīdam “pārkāpt robežas”, bet pārmērīga alkohola lietošana cilvēka dzīvē var papildus piesaistīt tādas notikumus, kuri neatkarīgi ir saistīti ar pašnāvniecisko uzvedību, piemēram, dažādu attiecību izjukšana, sliktas attiecības ar vecākiem u. c. [Wilcox, 2004].

Pēdējo gadu laikā Latvijā aktuāla kļuvusi dažādu jauno narkotisko vielu, kas ietver dažādu augu maisījumu, jeb tā saucamo “legālo narkotiku” lietošana. Dati liecina, ka Latvijā 2011. gadā 11% skolēnu vecumā no 15 līdz 16 gadiem kaut reizi mūžā ir lietojuši *Spice* grupas vielas, ko parasti var iegādāties specializētos kioskos vai arī tirgū kā tā saucamās “legālās narkotikas” [Trapencieris, 2012]. Iegūtie rezultāti parāda, ka pašnāvnieciskajai uzvedībai ir saistība ar *Spice* lietošanu, turklāt pēc iegūtajām tendencēm iespējams tālākai pētniecībai izvirzīt hipotēzi, ka šī ietekme ir daudz būtiskāka nekā citām pētītajām vielām. Literatūrā šī sakarība pagaidām ir maz pētīta, tomēr vienas gadījuma analīzes secinājumos minēts, ka sintētiskajiem kanabinoīdiem (kas ietilpst *Spice* sastāvā) var būt psihopatoloģiska iedarbība ar potenciālu iespēju novest pie pašnāvnieciskas uzvedības. Lai arī riski ilgtermiņā joprojām ir neskaidri, ir iespēja, ka šo vielu lietošana var ierosināt hroniskus psihotiskus simptomus vai pasliktināt stāvokli hroniskas psihiskas saslimšanas gadījumā [Thomas, 2012].

Pētījumu rezultāti par marihuānas lietošanas saistību ar pašnāvniecisku uzvedību nav viennozīmīgi – lai arī ir atrasta statistiski ticama sakarība starp marihuānas lietošanu un pašnāvniecisku uzvedību [Hibell, 2009; Alwan, 2011], šī sakarība bieži tiek skaidrota ar marihuānas lietošanu ietekmējošiem faktoriem, piemēram, ir lielāka varbūtība, ka indivīdi, kuri lieto vai ir atkarīgi no marihuānas, nāk no nelabvēlīgākas sociālās vides, vai arī viņiem ir nelabvēlīga bērnības pieredze [Wilcox, 2004; Rossow, 2009]. Savukārt longitudināla pētījuma rezultātā netika atrasta marihuānas lietošanas saistība ar depresiju un pašnāvniecisku uzvedību pusaudžu vecuma sākumposmā, bet būtiska saistība parādījās ap 20 gadu vecumu [Pedersen, 2008].

Pētījuma rezultātos iegūtie salīdzinoši plašie izredžu attiecību (OR) ticamības intervāli liecina par nepieciešamību nākotnē pētīt atkarību izraisošo vielu saistību ar pašnāvniecisku uzvedību skaitliski lielākās izlases grupās, kas, iespējams, ļautu izdarīt statistiski ticamus secinājumus par katras lietotās vielas ietekmes būtiskumu. Tāpat svarīgi ir turpināt darbu citu ar pašnāvniecisku uzvedību saistītu faktoru izpētē, lai izstrādātu Latvijai specifisku pusaudžu pašnāvības profilakses programmu.

Secinājumi

1. Pusaudžu riska uzvedība, piemēram, bieža smēķēšana, piedzeršanās un *Spice* lietošana iezīmē riska grupu, kurā biežāk izplatīta arī pašnāvnieciska uzvedība.
2. To skolēnu vidū, kuri lieto atkarību izraisošas vielas, ir mērķtiecīgi veikt pašnāvības riska skrīningu vai pašnāvību profilakses aktivitātes.
3. Nepieciešami papildu pētījumi atkarību izraisošo vielu lietošanas un pašnāvnieciskas uzvedības savstarpējās kauzalitātes noskaidrošanai.
4. Nepieciešami papildu pētījumi citu ar pašnāvniecisku uzvedību saistīto riska faktoru noskaidrošanai.



Adolescent Suicidal Behaviours in Latvia: Relationship with Substance Abuse

Abstract

Introduction. Suicides are a serious public health problem in Latvia, which often causes broad public resonance, especially in cases of child death. Data show that for inhabitants in the age group 15–19 suicide is the most common cause of death. Risk of completed suicide is often marked by suicidal behaviours (suicidal ideation, suicidal plans, suicide attempts, etc.), which have been widely analyzed in previous researches. Keeping in mind the fact that suicidal behaviour has multi-factorial origin, studies often highlight the association with addictive substance use, which is as a serious problem among adolescents of Latvia.

Aim. The aim of the study is to clarify the relationship between addictive substance use and adolescent self-reported suicidal ideation and suicide attempts.

Material and methods. Data of 2622 15–16-year-old school-children from European School Survey Project on Alcohol and other Drugs (ESPAD) of year 2011 survey were used. For data statistical analysis, logistic regression was used, where the studied factors were adjusted with each other and the odds ratio (OR) was calculated to determine the significance of the effect of the studied factors. The values are considered statistically significant with p-value of less than 0.05.

Results and conclusions. It was found that statistically significant higher odds for suicidal ideation and suicide attempts in lifetime have adolescents who smoke 6 or more cigarettes per day and those who have been drunk or used *Spice* 10 or more times in a lifetime. Statistically significant differences between odds among the analyzed types of addictive substances were not observed, but there is a tendency of higher odds for suicidal ideation and suicide attempt among those students who have used *Spice* 10 or more times in a lifetime. Another observation leads to a tendency of increase in odds for suicidal behaviour with increasing frequency of addictive substance usage. Statistically significant relationship between the analyzed types of suicidal behaviour in the use of cannabis or hashish did not confirm.

Keywords: suicidal behaviour, school-children, adolescents, addiction, substance, abuse.

Literatūra

1. Alfonso M. L., Kaur R. Self-injury among early adolescents: identifying segments protected and at risk // *Journal of School Health*, 2012; 82 (12): 537–547.
2. Alwan H., Viswanathan B., Rousson V., et al. Association between substance use and psychosocial characteristics among adolescents of the Seychelles // *BMC Pediatrics*, 2011; 11: 85.
3. Bridge J. A., Goldstein T. R., Brent D. A. Adolescent suicide and suicidal behavior // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2006; 47 (3/4): 372–394.
4. Fleming T. M., Merry S. N., Robinson E. M., et al. Self-reported suicide attempts and associated risk and protective factors among secondary school students in New Zealand // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2007; 41 (3): 213–221.
5. Gould M. S., King R., Greenwald S., et al. Psychopathology associated with suicidal ideation and attempts among children and adolescents // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1998; 37 (9): 915–923.
6. Hibell B., Guttormsson U., Ahlström S., et al. The 2007 ESPAD Report: Substance use among students in 35 European countries. – Stockholm: Modinttryckoffset AB, 2009. – Pp. 172–183.
7. Kokkevi A., Rotsika V., Arapaki A., Richardson C. Adolescents' self-reported suicide attempts, self-harm thoughts and their correlates across 17 European countries // *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2012; 53 (4): 381–389.
8. Krug E. G., Dahlberg L. L., Mercy J. A., et al. World report on violence and health. – Geneva: World Health Organization, 2002. – Pp. 183–206.

9. Laukkanen E., Rissanen M. L., Honkalampi K., et al. The prevalence of self-cutting and other self-harm among 13- to 18-year-old Finnish adolescents // *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 2009; 44 (1): 23-28.
10. Pedersen W. Does cannabis use lead to depression and suicidal behaviours? A population-based longitudinal study // *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2008; 118 (5): 395-403.
11. Pulmanis T. Bērnu un jauniešu pašnāvības Latvijā // *Aktuāla informācija par atkarību problēmām*, 2012; 5: 1-3.
12. Pulmanis T., Pelne A., Taube M. Psihiskā veselība Latvijā 2011. gadā: tematiskais ziņojums. – 12. izdevums. – Rīga: Slimību profilakses un kontroles centrs, 2011. – 40.-54. lpp.
13. Pulmanis T., Sprinģe L., Trapencieris M., Taube M. Pašnāvnieciskās uzvedības mūža prevalence un tās izmaiņas dinamikā 15-16 gadus veciem pusaudžiem dzimumu grupās Latvijā // *RSU Zinātniskie raksti*. – Rīga: RSU, 2013.
14. Pulmanis T., Taube M., Pulmane K., Trapencieris M. Ģimenes, vardarbības un psihoemocionālo faktoru sakarības ar pašnāvības mēģinājumiem 13-18 gadus vecu skolēnu vidū // *RSU Zinātniskie raksti*. – Rīga: RSU, 2012.
15. Rossow I., Hawton K., Ystgaard M. Cannabis use and deliberate self-harm in adolescence: a comparative analysis of associations in England and Norway // *Archives of Suicide Research*, 2009; 13 (4): 340-348.
16. Skrule J. Potenciāli zaudētie mūža gadi Latvijā 2011. gadā. – Rīga: Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012. – 23. lpp.
17. Skrule J., Pulmanis T., Taube M., Briģis Ģ. Alkohola lietošana un suicidālās tieksmes skolēnu vidū // *RSU Zinātniskie raksti*. – Rīga: RSU, 2010. – 349.-356. lpp.
18. Taube M., Dambergā I. Pašnāvības Latvijā: situācija, perspektīvas, risinājumi. – Rīga: Sabiedrības veselības aģentūra, 2009. – 20. lpp.
19. Thomas S., Bliss S., Malik M. Suicidal ideation and self-harm following K2 use // *The Journal of the Oklahoma State Medical Association*, 2012; 105 (11): 430-433.
20. Trapencieris M., Sniķere S., Koroļeva I., Kārklīņa I. ESPAD 2011: Atkarību izraisīto vielu lietošanas paradumi un tendences skolēnu vidū. – Rīga: Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012. – 7.-9. lpp.
21. Värnik P. Suicide in the world // *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2012; 9 (3): 760-771.
22. Wilcox H. C. Epidemiological evidence on the link between drug use and suicidal behaviors among adolescents // *The Canadian Child and Adolescent Psychiatry Review*, 2004; 13 (2): 27-30.
23. World Health Organization Regional Office for Europe (WHO). European Detailed Mortality Database // <http://data.euro.who.int/dmdb/> (sk. 28.05.2013.)
24. Wu L. T., Anthony J. C. Tobacco smoking and depressed mood in late childhood and early adolescence // *American Journal of Public Health*, 1999; 89 (12): 1837-1840.

Maģiskās domāšanas, ticības paranormālajam un kritiskās domāšanas dispozīcijas aptauja Rīgas Stradiņa universitātes studentiem

Artūrs Utināns, Gunta Ancāne¹, Jānis Vētra²

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Psihosomatiskās medicīnas
un psihoterapijas katedra, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Morfoloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Viens no Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) stratēģijas mērķiem ir sagatavot augsti kvalificētus speciālistus dažādās medicīnas, zinātņu un sabiedriskajās jomās Latvijai un Eiropas Savienībai, lai studiju laikā iegūtās zināšanas, prasmes un kompetences atbilstu Eiropas vienotajā augstākās izglītības telpā pieņemtajām prasībām. Tāpēc ir svarīgi noskaidrot ticības paranormālajam, maģiskās domāšanas un kritiskās domāšanas līmeni studiju procesā. Vairumam cilvēku raksturīgā maģiskā domāšana un ticība paranormālajam ir pretēja uz pierādījumiem balstītai domāšanai, kas ir nepieciešams nosacījums studiju rezultātu sasniegšanai zinātņu, sociālās un veselības aprūpes studijās.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Darba mērķis ir noskaidrot maģiskās domāšanas biežumu un izteiktības pakāpi RSU studentiem. Tika izveidota elektroniskā anketa, kurā tika izmantotas maģisko ideāciju, modificētā paranormālās pārliecības aptaujas skalas, kritiskās domāšanas dispozīcijas izvērtējuma un pašu darba autoru izveidotas kritiskās domāšanas dispozīcijas papildu skalas.

Rezultāti. Divās aptaujās – slēgtā un atvērtā – atbildēja 892 respondenti, no kuriem 581 pilnībā, bet 311 – daļēji. No atbilžu skaita palielinātu ticību burvestībām izrādīja 48,3% respondentu, ticību psi fenomeniem – 48,4% respondentu, ticību nākotnes paredzēšanai – 41% respondentu, bet ticību spirtismam – 30,4% respondentu. Pētījumā netika atrasta paranormālās ticības korelācija ar kritiskās domāšanas dispozīcijas skalu, bet tika atrasta apgriezta korelācija ar kritiskās domāšanas papildu skalas patiesības meklēšanas un prāta atvērtības apakšskalām.

Secinājumi. No 6667 RSU studentiem elektroniskajā aptaujā piedalījās 892 respondenti (~13,38%). Maģiskās domāšanas un ticības paranormālajam rādījumi visiem studentiem kopumā bija zem vidējā. RSU studentu mazākajai daļai (zem 50%) ir sastopama izteikta maģiskā domāšana un ticība paranormālajam.

Atslēgvārdi: maģiskā domāšana, ticība paranormālajam, māņticība, kritiskā domāšana.

Ievads

Viens no Rīgas Stradiņa universitātes stratēģijas mērķiem ir sagatavot augsti kvalificētus speciālistus veselības aprūpes, zinātnes un citās sabiedriskajās jomās Latvijai un Eiropas Savienībai. Svarīgi, lai studiju laikā iegūtās zināšanas, prasmes un kompetences atbilstu Eiropas vienotajā augstākās izglītības telpā pieņemtajām prasībām. Tāpēc ir nozīmīgi mēģināt noskaidrot studentu maģiskās un kritiskās

domāšanas līmeni studiju procesā. Vairumam cilvēku raksturīgā maģiskā domāšana un ticība paranormālajam ir pretēja uz pierādījumiem balstītai domāšanai, kas ir nepieciešams nosacījums studiju rezultātu sasniegšanai medicīnas, dabaszinātņu un sociālo zinātņu studijās. Ir svarīgi noskaidrot, kā šie atšķirīgie vai pat pretējie domāšanas veidi mijiedarbojas.

Ar jēdzieniem “maģisks”, “paranormāls” tiek saprasti fenomeni, kas runā pretim mūsdienu zinātniskajai izpratnei [Broad, 1949]. Maģisko domāšanu definē kā ticību neredzamu spēku ietekmei uz cilvēka likteni, uzvedību un slimībām vai ticību cilvēka domu spēka ietekmei uz apkārtējo pasauli un citu cilvēku slimībām. Maģiskā domāšana ietver ticību visu lietu savstarpējai saistībai ar spēkiem vai enerģiju, kas transcendē visu fizisko un spirituālo. Tā ir ticība cēloniskām saitēm, kuras, pēc zinātnes domām, matērijā nepastāv. Maģiskā domāšana pauž, ka lietas, kas bijušas fiziskā kontaktā vai telpiskā jeb laicīgā saistībā ar citām lietām, saglabā šo saistību arī pēc šķiršanās. Piemēram, zvaigžņu un planētu stāvoklis dzimšanas brīdī (laika asociācija) turpina ietekmēt visu turpmāko dzīvi. Maģiskā domāšana interpretē divus tuvu stāvošus notikumus tā, it kā tie būtu cēlonis viens otram, neuztraucoties par šo cēloņsakarību pierādīšanu [Alcock, 1995; Stephens, Phillips, 2001].

Jēdzienu “paranormāls” definē kā kaut ko šķietamu, ārpus vai paralēli normālajam, un kas nav saskaņā ar zinātnes atklātajiem likumiem [Broad, 1949; Irwin, 2009].

Jēdzienā “paranormāls” parasti tiek ietilpināti:

- 1) ticība astroloģijai vai nākotnes paredzēšanai;
- 2) ticība spokiem vai komunikācijas iespējai ar mirušajiem;
- 3) ticība telepātijai, telekinēzei (psihokinēzei);
- 4) ticība maģijai (noburšanai, ļaunai acij, mīlestības pieburšanai);
- 5) ticība ļaunām vai labām zīmēm (laimīgiem vai nelaimīgiem skaitļiem, saplēsta spoguļa vai melnā kaķa ietekmēm);
- 6) ticība reinkarnācijai;
- 7) ticība nezināmo lidojošo objektu (NLO) darbībai uz zemes;
- 8) ticība neparastām dzīvības formām (sniega cilvēks, Lohnesa ezera briesmonis) [Irwin, 2009].

Kritiskā domāšana ir patiesības izziņāšana, lai cik rūgta tā būtu. Tā ietver loģiku, izvērtējumu, faktu pārbaudi. Kritiskā domāšana ietver aizspriedumu, māņu, izkropļojumu un pašmaldināšanas identifikāciju. Kā līdzīgus jēdzienus izmanto arī “racionālā domāšana”, “zinātniskā domāšana”, “analītiskā domāšana”. Kritiskā domāšana balstās uz paškorekcijas principiem, samazinot risku piekļerties apšaubāmām pārliecībām. Kritiskā domāšana mūsdienās tiek uztverta kā svarīgākais ieguvums studiju procesā. Ideālais kritiskais domātājs ir zinātkārs, zinošs, uzticas saprātam, viņa prāts ir atvērts, elastīgs, godīgs novērtējot un attiecībā pret saviem personīgajiem aizspriedumiem, labprātīgi spēj mainīt savu viedokli, noskaidro informācijas avotus, cenšas rast atbildes uz komplicētiem jautājumiem, rūpīgi meklē atbilstošu informāciju, saprātīgi izvēlas kritērijus, koncentrējas uz ziņu ievākšanu un neatlaidīgi meklē rezultātus, kas ir tik precīzi, cik to atļauj subjekts un sprieduma izdarīšanas apstākļi [Facione, 1990].

Kritiskās domāšanas dispozīciju, atšķirībā no apgūtām konkrētām kritiskās domāšanas iemaņām, definē kā tendenci vai motivāciju kritisko domāšanu apgūt un gatavību mainīt savu viedokli patiesības izziņas vārdā.

Pētnieki jau sen ir pūlējušies noskaidrot, cik lielā mērā maģiskā domāšana un kritiskā domāšana, šie it kā pretējie domāšanas veidi, ietekmē viens otru [Alcock, Otis, 1980; Hegrovic, Arendacy, 2005]. Daži pētnieki uzskatīja, ka primitīvāko domāšanu – ticību maģijai un paranormālajam – ar laiku nomaina augstāk attīstītāka loģiskā un zinātniskā domāšana [Wierzbicky, 1985; Lawrence, Peters, 2004]. Vēlāk parādījās teorijas, ka kritiskā domāšana un ticība paranormālajam eksistē paralēli viena otrai. Dažreiz cilvēki ir atmetuši skepticismu un paranormālajai pārliecībai pievērsušies vēlāk dzīves laikā [Lamont, 2007]. Citi pētnieki, piemēram, psihoanalīzes pamatlicējs Zigmunds Freids, uzskatīja, ka ticība maģijai un reliģijai ir psihopatoloģija – obsesīvi kompulsīvas neirozes forma. Ceļš uz veselību ir spēja būt kontaktā ar realitāti [Freud, 2008]. Vēl citi pētnieki atklāja, ka evolūcijas gaitā cilvēkiem ir attīstījušies divi domāšanas tipi – intuitīvais un racionalais [Witteman, et al., 2009]. Šis uzskats atradis pētījumos

visvairāk apstiprinājumu. Atšķirīgas domāšanas sistēmas eksistē paralēli viena otrai un pat atšķelti viena no otras. Viena vai otra domāšanas sistēma aktivējas atkarībā no sociālajiem apstākļiem, kas daudz pētīta arī Rietumu valstu universitāšu studentiem [Tobacyk, 1984; 2004; Pena, Paco, 2004; Diaz-Vilela & Alvarez-Gonzalez, 2004]. Piemēram, students universitātē var izmantot racionālo, zinātnisko domāšanu, kamēr citā vidē ārpus universitātes (vienaudžu, ģimenē) paust paranormālas pārliecības uzskatus. Kopējā pētījumā ar Luiziānas universitāti ASV tika analizēta arī RSU studentu ticība paranormālajam salīdzinājumā ar Luiziānas universitātes respondentiem [Utināns ar līdzaūt., 2012]. Kopumā RSU respondenti uzrādīja lielāku ticību paranormālajam, bet zemāku ticību tradicionālajai reliģijai, salīdzinot ar ASV Luiziānas universitātes studentiem.

Maģiskās domāšanas un ticības paranormālajam, kā uzskata daudzi pētnieki, ir nevēlamas psihiskas un sociālas sekas [Irwin, 2009]:

1. Ticība paranormālajam predisponē cilvēkus interpretēt normālus notikumus kā paranormālus un tādējādi ietekmē savu spēju domāt kritiski un zinātniski.
2. Ticot paranormālajam, var tikt iedragāta veselība trauksmes dēļ, ja ticība paranormālajam aktivē trauksmi, vainas apziņu, vai arī tiek atmešta zinātniskās medicīnas piedāvātā ārstēšana, tās vietā izvēloties alternatīvās terapijas veidus. Pārņemība ar ticību paranormālajam var būt tik izteikta, ka cilvēki kļūst destruktīvi atkarīgi no paranormālā.
3. Pārņemība ar ticību paranormālajam var padarīt cilvēku antagonistisku pret zinātni. Veidojas pārliecība, ka objektivitāte ir ilūzija un jāuzticas intuīcijai kā labākajam problēmu risināšanas veidam.
4. Izvēloties veikt parapsiholoģiskus pētījumus, ticība paranormālajam var pētniekos radīt nepieciešamību gūt panākumus par katru cenu un tamdēļ viņi paliek neuzmanīgi vai pat falsificē datus, maksājot par to profesionālu vai morālu cenu.

Pašreizējais pētījums pievieno tēzi, ka medicīnas studenti, rezidenti un ārsti var izplatīt vai nostiprināt maģisko domāšanu un paranormālo pārliecību starp pacientiem (vai arī, tieši otrādi, izplatīt kritisko un zinātnisko domāšanu).

Var pieņemt, ka aptauja palīdzēs studentiem uzzināt, ka eksistē divi atšķirīgi domāšanas veidi – maģiskā un kritiskā domāšana, un to secinājumi nereti ir savstarpēji pretēji. Mūsdienās kritiskā domāšana visā pasaulē tiek uzskatīta par vienu no galvenajiem augstākās izglītības uzdevumiem.

Darba mērķis

Darba mērķis bija noskaidrot maģiskās domāšanas, ticības paranormālajam un kritiskās domāšanas dispozīcijas biežumu un izteiktības pakāpi RSU studentiem, kā arī mijiedarbību starp šiem faktoriem.

Materiāls un metodes

Tika izveidota elektroniskā anketa, kas sastāvēja no četrām atsevišķām anketām (trīs starptautiskas un viena pašu pētījuma autoru izveidota), kopā 120 jautājumi. Pirmās trīs anketas tiek izmantotas daudzos starptautiskos pētījumos, tajā skaitā aptaujājot dažādu Eiropas, ASV un citu valstu augstskolu studentus. Visas trīs starptautiskās skalas tika adaptētas latviešu valodā, iztulkojot no angļu valodas uz latviešu, tad tulkošanas firmas tulks iztulkoja atpakaļ angļu valodā un šis tulkojums tika nosūtīts skalu autoriem apstiprinājumam. Apstiprinājums no skalu autoriem tika iegūts. Pētījuma atļauju deva RSU Ētikas komiteja un Dekānu padome.

Pētījumā izmantoti četri mērinstrumenti: Maģisko ideāciju aptaujas skala (MIS) (*Magical Ideation Scale*) [Eckblad & Chapman, 1983], kurā ietilpst 30 apgalvojumi; Modificētā paranormālo pārliecību skala (MPPS) (*Revised Paranormal Belief Scale*) [Tobacyk, 1988], kurā ietilpst 26 apgalvojumi; Kritiskās domāšanas dispozīcijas izvērtējuma skala (KDDIS) (EMI: *Critical Thinking Disposition Assessment*) [Moore, Rudd, & Penfield, 2002], kurā ietilpst 26 apgalvojumi; Kritiskās domāšanas

dispozīcijas papildu skala (KDDPS) [Utināns, Ancāne, Vētra, Villeruša, 2012], kurā ietilpst 30 apgalvojumi. RSU Informācijas tehnoloģiju palīdzības dienests sagatavoja visu četru anketu kopīgu elektronisko versiju.

Anketas Maģisko ideāciju skala (MIS) piedāvāja izvēli “piekrītu” vai “nepiekrītu”, kuros atbilde maģisko ideāciju virzienā saņēma vienu punktu, bet nepiekrīšana apgalvojumam saņēma nulli punktus. Savākto punktu summa norādīja maģisko ideāciju līmeni [Eckblad & Chapman, 1983].

Modificētā paranormālo pārliecību skala sastāvēja no 26 apgalvojumiem ar septiņu punktu Likerta tipa skalas atbildēm “pilnībā piekrītu”, “piekrītu”, “vairāk piekrītu nekā nepiekrītu”, “neesmu pārliecināts”, “vairāk nepiekrītu nekā piekrītu”, “nepiekrītu”, “galīgi nepiekrītu”. Pati MPP skala savukārt sastāv no septiņām apakšskalām: ticība tradicionālajai reliģijai, ticība psi fenomeniem, ticība burvestībām, māņticības, ticība spiritismam, ticība pseidozinātniskām dzīvības formām, ticība nākotnes pareģošanas iespējai. Vidējais punktu skaits virs vai zem “4” norāda paaugstinātu vai pazeminātu ticību paranormālajam [Tobacyk, 1988].

KDDIS ietvēra trīs apakšskalas: iesaistītība (*engagement*), kognitīvais briedums (*cognitive maturity*), zinātkāre (*inquisitiveness*). Iesaistītības dispozīcija mēra studentu predispozīciju meklēt iespējas izmantot domāšanu un saprātu. Inovativitātes dispozīcija mēra predispozīciju uz zinātkāri, tieksmi būt labi informētam un tendenci meklēt patiesību. Kognitīvā brieduma dispozīcija mēra studentu predispozīciju apzināties problēmu sarežģītību, atvērtību citiem uzskatiem un spēju apzināties citu cilvēku aizspriedumus [Ricketts & Rudd, 2004].

KDDPS saturēja apgalvojumus, kuri tika sadalīti trīs apakšskalās: gatavība patiesības meklēšanai, prāta atvērtība un kritiskās domāšanas pašvērtējums. Patiesības meklēšanas apakšskala satur apgalvojumus, lai noteiktu indivīda gatavību vai negatavību pielietot vienādus patiesības kritērijus jebkurām teorijām, ieskaitot maģiskajām, reliģiskajām un paranormālajām, lai kāda sabiedriska, politiska, reliģiska vai zinātniska autoritāte tās izteiktu. Prāta atvērtības apakšskalas jautājumi izvirzīja apgalvojumus par indivīda gatavību vai negatavību mainīt viedokli un pat pasaules uzskatu. Kritiskās domāšanas pašvērtējuma apakšskala saturēja savas kritiskās domāšanas izvērtējuma apgalvojumus. Gan KDDIS, gan KDDPS piedāvāja atbildes pēc piecpunktu Likerta sistēmas. Atskaite punkts ir “3”, zem kura kritiskās domāšanas dispozīcija ir uzskatāma par zemu, bet virs kura tā uzskatāma par izteiktu [Boone & Boone, 2012].

Dati tika apstrādāti, izmantojot SPSS 20. versiju un MS Excel programmu.

Rezultāti

RSU intraneta vidē vairākās pakāpēs 2011. / 2012. mācību gada laikā tika realizētas divu tipu elektroniskās aptaujas – slēgtā un atvērta. Visu četru aptaujas skalu validitāte pēc Kronbaha alfas koeficienta rādījumiem bija normas robežās.

Slēgtās aptaujas anketas tika nosūtītas divas reizes pa 5656 anketām. No tām 2011. gada novembrī un 2012. gada februārī tika atvērtas 289 elektroniskās anketas. Tā kā respondentu skaits bija nepietiekošs, tika iniciēta atvērta aptauja, kurā elektroniskās anketas tika aizsūtītas uz studentu grupu e-pastiem. Šajā aptaujā tika iegūts RSU Studentu pašpārvaldes atbalsts. Atvērta aptauja notika no 2012. gada aprīļa līdz jūlijam. Šajā laikā elektroniskās anketas atvēra 603 RSU respondenti. Abās aptaujās kopā anketas atvēra 892 studenti (13%), bet līdz galam anketas aizpildīja 581 students (9% no visiem studējošajiem).

Pa studiju gadiem respondentu sadalījums izrādījās samērā līdzīgs, ar vislielāko VI kursa respondentu aktivitāti procentuāli – pat līdz divām reizēm vairāk nekā citu kursu studenti. No visiem 690 studentiem, kas piedalījās aptaujā, 2% (n = 14) nebija norādīts studiju gads. RSU Liepājas filiāle aptaujā nepiedalījās. Tā kā skalas bija tikai latviešu valodā, arī ārvalstu studentu nodaļa aptaujā nepiedalījās. Savukārt, salīdzinot fakultātes, lielāko aktivitāti procentuāli izrādīja Sabiedrības veselības fakultāte (30,1%) un Medicīnas fakultāte (visvairāk skaitliski) (sk. 1. tab. un 1. att.). Atvērta aptauja, izņemot Stomatoloģijas un Tālākizglības fakultāti, savāca aptuveni divas reizes vairāk respondentu nekā slēgtā aptauja.

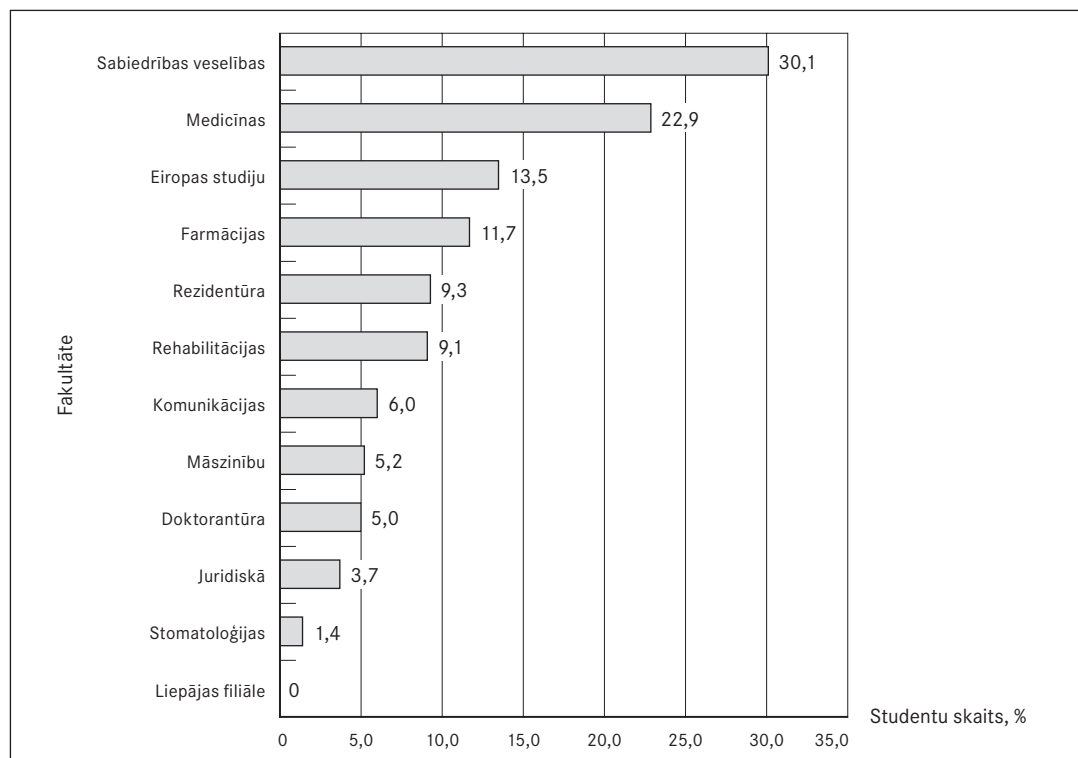
1. tabula. Aptaujas skalu aizpildījums pa RSU fakultātēm

Filling of survey scales by faculties

RSU fakultātes	Kopējais studentu skaits fakultātē, n	Studentu skaits, kas piedalījās slēgtajā aptaujā, n	Studentu skaits, kas piedalījās atvērtajā aptaujā, n	Kopā	
				n	%
Stomatoloģijas	290	4	0	4	1,4
Juridiskā	804	7	23	30	3,7
Doktorantūra	259	4	9	13	5,0
Māšzinību	745	12	16	28	3,8
Komunikācijas	717	16	27	43	6,0
Rehabilitācijas	965	7	81	88	9,1
Tālākizglītības	557	49	4	53	9,5
Farmācijas	222	0	26	26	11,7
Eiropas studiju	422	21	36	57	13,5
Medicīnas	1389	112	206	317	22,9
Sabiedrības veselības	103	6	25	31	30,1
Liepājas filiāle	202	—	—	—	—
Kopā (neieskaitot Liepājas filiāli)	6473	237	453	690	10,7
Kopā (ieskaitot Liepājas filiāli)	6675	237	453	690	10,3

1. attēls. Respondentu skaits pa fakultātēm procentos no fakultātes studentu kopskaita

Number of respondents by faculties in absolute figures and in percentage



Maģiskās domāšanas un ticības paranormālajam mijiedarbības noteikšanai ar sešām kritiskās domāšanas dispozīcijas aptaujas skalām tika izmantots Pīrsona korelācijas koeficients (sk. 2. tab.). Pētījums parādīja, kā jau tas bija gaidāms, statistiski ticamu pozitīvu korelāciju starp MIS un MPPS. Taču abas skalas – MIS un MPPS – neparādīja statistiski ticamu negatīvu korelāciju ar KDDIS, izņemot vienu MPPS apakšskalā – māņticību. Turpretim gan MIS, gan visas MPPS apakšskalās parādīja statistiski ticamu negatīvu korelāciju ar visām KDDPS apakšskalām. Visnegatīvākā korelācija ar ticību paranormālajam bija patiesības izzināšanas apakšskalā. Aiz tās tūlīt sekoja paranormālās ticības negatīvā korelācija ar prāta atvērtības apakšskalā. Kā rādīja arī tālākie aprēķini, māņticība tika visstriktāk noraidīta no studentu kritiskās domāšanas puses abās aptaujas skalās. Kritiskās domāšanas pašvērtējuma apakšskala kā savas kritiskās domāšanas izvērtējums arī uzrādīja apgrieztu korelāciju ar ticību paranormālajam, bet mazākā mērā. No KDDIS apakšskalām inovativitāte kā zinātkāre, iesaistītība kā tendence izmantot domāšanu un saprātu un kognitīvais briedums kā tendence aplūkot problēmas kompleksi no dažādiem viedokļiem uzrādīja apgrieztu korelāciju tikai ar māņticības apakšskalā, bet neuzrādīja nekādu statistiski ticamu korelāciju ar ticību burvestībām, spiritismam, psī fenomeniem, nākotnes pareģošanu.

2. tabula. Korelācija starp ticības paranormālajam un kritiskās domāšanas dispozīcijas skalām un apakšskalām

Correlations on belief in paranormal and critical thinking disposition scales

Skala un respondentu skaits	Korelācija						
	MIS (n = 690)	MPPS (n = 640)	Ticība psī fenomeniem (n = 640)	Ticība burvestībām (n = 640)	Māņticība (n = 640)	Ticība spiritismam (n = 640)	Ticība pareģošanai (n = 640)
KDDIS (n = 610)	0,05	-0,03	0,06	-0,02	-0,15*	0,01	-0,06
Kognitīvais briedums (n = 610)	0,04	-0,03	0,03	-0,02	-0,16*	0,02	-0,04
Iesaistītība (n = 610)	0,03	-0,03	0,07	-0,02	-0,13*	-0,01	-0,07
Inovativitāte (n = 610)	0,02	-0,03	0,03	-0,03	-0,11*	0,00	-0,07
Prāta atvērtība (n = 581)	-0,25*	-0,28*	-0,21*	-0,23*	-0,29*	-0,19*	-0,24*
Patiesības izzināšana (n = 581)	-0,32*	-0,43*	-0,31*	-0,38*	-0,20*	-0,36*	-0,35*
Kritiskās domāšanas pašvērtējums (n = 581)	-0,12*	-0,21*	-0,14*	-0,18*	-0,14*	-0,16*	-0,16*

* Statistiski ticama korelācija.

Pēc iegūtajiem datiem par RSU respondentu TP var spriest pēc vidējās vērtības “4”, kas Likerta septiņu punktu skalā ir vidū un apzīmē neitrālu nostāju. Zem atzīmes “4” ticību paranormālajam var apzīmēt kā neizteiktu vai neesošu, kamēr virs “4” kā izteiktu. Ticība paranormālajam kopumā starp visiem RSU respondentiem izrādījās 3,6. Pa atsevišķajām MPPS apakšskalām tikai ticība burvestību iespējai bija nedaudz virs vidējā: 4,1 (sk. 3. tab.). Viszemākā vērtība bija māņticībai. Tikai māņticības apakšskalā neviens respondents nebija savācis maksimālo iespējamo punktu skaitu, kamēr visās pārējās apakšskalās respondenti bija ar maksimāli iespējamo punktu skaitu.

Tika veikta visu piecu apakšskalā analīze, lai iegūtu priekšstatu, cik daudz respondenti ticība paranormālajam ir virs vidējiem četriem punktiem. Vislielākais skaits respondentu izrādīja ticību burvestībām, bet vismazāk tādi māņticībai kā skaitļa 13 maģija, saplēsts spoguļis un melnais kaķis (sk. 2. att.).

Tieši tāpat tika analizēts respondentu skaits, kuri uzrādīja kritiskās domāšanas dispozīcijas rādījumus virs vidējā (sk. 3. att.). Tā kā kritiskās domāšanas dispozīcijas mērījumos tika izmantota Likerta piecu punktu skala, vidējais skaitlis, kas norāda izteiktu kritiskās domāšanas dispozīciju, ir "3". Visu skalu apakšskalās respondentu vairākums izrādīja kritiskās domāšanas dispozīciju virs vidējā.

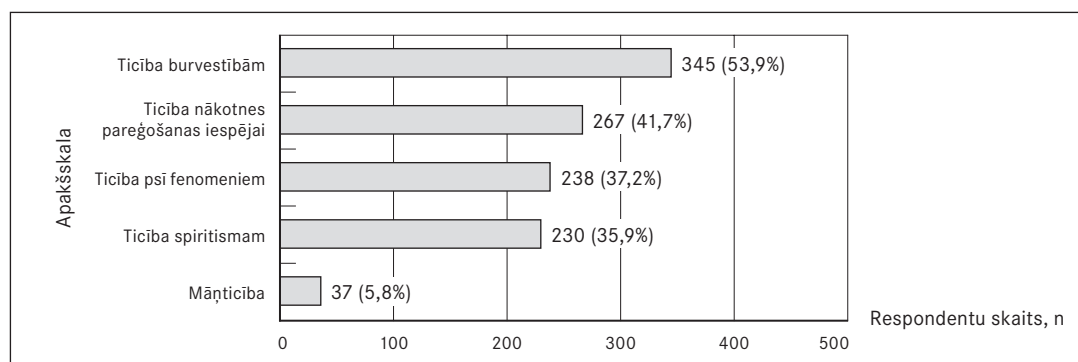
3. tabula. Vidējais punktu skaits ticībai paranormālajam pa atsevišķajām apakšskalām visās respondentu grupās kopā

Belief in paranormal for all respondents

Skala	Respondentu vidējais punktu skaits	Standart-novirze, punkti	Vidējais minimālais punktu skaits	Vidējais maksimālais punktu skaits
Ticība burvestībām	4,1	1,5	1,0	7,0
Ticība nākotnes pareģošanas iespējai	3,8	1,4	1,0	7,0
Ticība psi fenomeniem	3,6	1,4	1,0	7,0
Ticība spiritismam	3,6	1,4	1,0	7,0
Māņticība	1,7	0,8	1,0	5,7

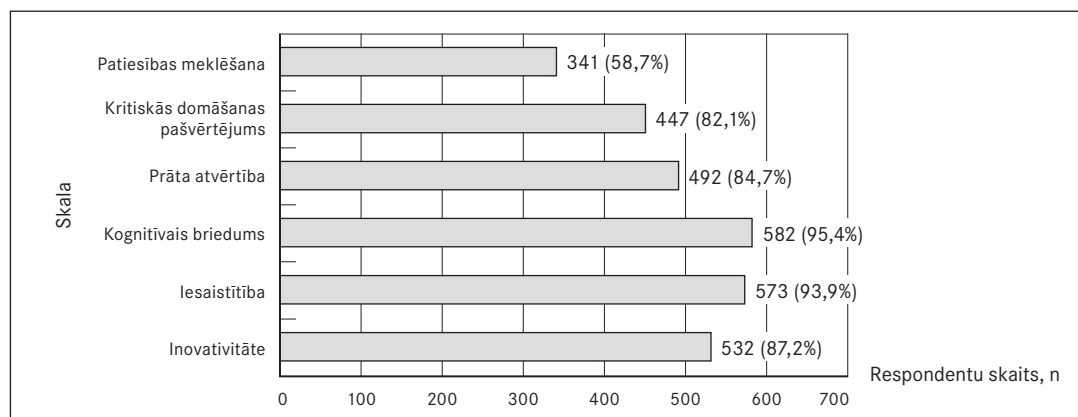
2. attēls. Ticība paranormālajam absolūtos skaitļos un procentos

Paranormal beliefs in absolute figures and in percentage



3. attēls. Kritiskās domāšanas dispozīcija virs vidējā absolūtos skaitļos un procentos pēc kritiskās domāšanas dispozīcijas izvērtējuma un papildu skalu datiem

Disposition of critical thinking above the average in absolute figures and in percentage after the assessment of disposition of critical thinking by the scale data



Diskusija

Iegūtie dati nevar tikt izmantoti, lai gūtu priekšstatu par visu RSU studējošo maģisko un kritisko domāšanu, bet tie rāda, kāds ir šo domāšanas veidu stāvoklis kādai RSU studējošo daļai. Respondentu atsaucība, kur 13,38% piedalījās, bet 9% aizpildīja visas anketas līdz galam, uzskatāma par zemu. To varētu izskaidrot ar lielo jautājumu skaitu – 120, kuru aizpildīšanai nepieciešamas ap 20 minūtes. Papīra anketēšanas laikā pilotprojekta ietvaros novērots, ka dažiem respondentiem tas aizņēma daudz ilgāku laiku. Šī hipotēze drīzāk izskaidro iesākto un pārtraukto anketu aizpildīšanu. Nav izslēgts, ka dažiem anketējamajiem jautājumi izraisīja nepatiku un viņiem bija pilnīgi saprotama iespēja atbildēšanu pārtraukt. Citas hipotēzes par zemo iesaistīšanos var tikt saistītas ar latviešu auditorijas mentalitāti, ar tai hipotētisko pasivitāti, kas, pēc elektronisko aptauju nodaļas darbinieku novērojumiem (mutiskā sarunā), it kā kontrastē ar Rietumu valstu studentu augstāku aktivitāti. Nekādi citi vērā ņemami skaidrojumi netika atrasti. Nav ticamas hipotēzes, kāpēc atsevišķas fakultātes, piemēram, Stomatoloģijas, vai atsevišķi kursi izrādīja krietni zemāku aktivitāti nekā citas. Iespējams, ka aktivējoši iedarbojas tikai personificēti aicinājumi un dažu fakultāšu dekānu atbalsts.

Kopumā RSU respondentu ticība paranormālajam pēc visu skalu kopējiem rādījumiem ir vērtējama zem vidējā. Apakšskalas parādīja, ka tikai ticība burvestībām virs vidējās punktu vērtības 4 ir sastopama 53,9% respondentu. Pēc iegūtajiem datiem zemākais RSU studentu-respondentu populācijā bija māņticības procents, t. i., ticība, ka melns kaķis, saplēsts spogulis vai skaitlis 13 nes nelaimi. Šis rezultāts sakrīt arī ar citu valstu pētījumu datiem par paranormālo ticību studentu auditorijās, kuras skaitās starp izglītotākajiem sabiedrības slāņiem [*Diaz-Vilela & Alvarez-Gonzalez, 2004; Aarnio & Lindeman, 2005; Irwin, 2009*].

Tajā pašā laikā kritiskās domāšanas dispozīcijas skalās bija augsti rādījumi. Pēc kritiskās domāšanas dispozīcijas izvērtējuma visu apakšskalu datiem vidējo vērtību “3” un vairāk sasniedza lielākā daļa respondentu. No šiem datiem var spriest, ka ticība paranormālajam un kritiskā domāšana eksistē paralēli viena otrai, jo, neskatoties uz augsto kritiskās domāšanas dispozīcijas procentu virs vidējā, tomēr respondentu ticība arī paranormālajam nav tik zema. Savukārt negatīvās korelācijas tendence Pīrsona testā norāda uz savstarpēji konkurējošu ticības paranormālajam un kritiskās domāšanas ietekmi. Lielākai kritiskās domāšanas dispozīcijai ir tendence izstumt (biežāk tikai zemapziņā, nevis no prāta vispār) maģisko domāšanu un ticību paranormālajam. Izveidotā KDDPS lika respondentiem izvēlēties starp garīgām autoritātēm vai zinātniskiem faktiem, tāpēc izveidojās skaidrāk saskatāma negatīva korelācija starp maģisko domāšanu, ticību paranormālajam un kritisko domāšanu. Tieši patiesības meklēšanas apakšskala uzrādīja zemāko rezultātu – virs vidējā atbildēja 58,7% respondentu. Savukārt KDDIS neliek strikti izvēlēties starp savā starpā nesaskanīgiem pieņēmumiem. Interesanti, ka prāta atvērtības apakšskalā, t. i., gatavībai mainīt viedokli un atmet novēcojušus priekšstatus, bija lielāks respondentu skaits virs vidējās vērtības, nekā patiesības meklēšanas apakšskalā, jo, pēc būtības, patiesības meklēšana un atrašana arī prasa atmet uzskatus, kas runā pretim faktiem. Kritiskās domāšanas pašvērtējuma augstais procents virs vidējā (82,1%) pie 53,9% respondentu ticības burvestībām, iespējams, norāda, ka daļa respondentu pārvērtē savas kritiskās domāšanas spējas.

Izmantojot papīra anketas, ar MPPS tika salīdzināti RSU un ASV Luiziānas universitātes studenti. Amerikas universitātes studenti izrādīja lielāku ticību visos četros tradicionālās reliģijas apgalvojumos; divos apgalvojumos (ticība sātana eksistencei un ticība paradīzei un ellei) šī atšķirība bija ievērojama. Latvijas (RSU) studenti izrādīja lielāku ticību paranormālajam (psihokinēzei, burvestībām, māņticībai par saplēstu spoguļi, reinkarnācijai, nākotnes pareģošanai un astroloģijai, komunikācijai ar mirušajiem). Latvijas studenti (vīrieši) izrādīja viszemāko ticības līmeni paranormāliem fenomeniem kopumā, īpaši astroloģijai, ticībai spiritismam un komunikācijai ar mirušajiem, ko nav vienkārši izskaidrot. ASV studentes izrādīja zemāku ticību paranormālajam nekā ASV studenti [Utināns ar līdzaut., 2012]. Vēl salīdzinājumam, Helsinku Universitātes studentu pētījumā, izmantojot MPPS, tika atrasts, ka vidējie paranormālās ticības rādītāji ir zemāki nekā Latvijas RSU studentiem. Nevienas apakšskalas vidējie rādītāji Helsinku Universitātes studentiem nepārsniedza 2,21 [*Aarnio & Lindeman, 2005*].

Daži pētnieki norāda, ka maģiskās domāšanas un ticības paranormālajam izteiktība precīzāk ir noskaidrojama tikai eksperimentāli, jo daļa šīs domāšanas var būt neapzināta [Subbotsky, 2010]. Respondents neatzīst kādu pārliecību, taču savā uzvedībā reaģē tā, it kā šāda pārliecība būtu. Šī pētījuma secinājumiem tas drīzāk nozīmē, ka maģiskā domāšana un ticība paranormālajam var būt drīzāk lielāka, nekā atspoguļo aptauja. Nepieciešami arī tālāki pētījumi, lai precizētu un ekstrapolētu rezultātus uz visu studentu auditoriju. Iespējams, ka kritiskās domāšanas kritērijiem jābūt stingrākiem, nekā pauda aptaujas jautājumi.

Secinājumi

1. No 6667 RSU studentiem elektroniskajā aptaujā piedalījās 690 respondenti (~ 10,3%).
2. Maģiskā domāšana un ticība paranormālajam visiem studentiem kopumā bija zem vidējā rādītāja.
3. RSU studentu mazākajai daļai (zem 50%) ir sastopama izteikta maģiskā domāšana un ticība paranormālajam.
4. Lielāka kritiskās domāšanas dispozīcija negatīvi korelē ar ticību paranormālajam.



Survey on Disposition of Magical Thinking, Belief in Paranormal and Critical Thinking for RSU Students

Abstract

Introduction. One of RSU's strategic aims is to train highly qualified specialists in social and natural sciences, and health care field for Latvia and European Union. It is important that the knowledge, skills and competences acquired during studies would correspond to the requirements adopted for European single higher education. Therefore, it is important to define the level of belief in paranormal, magical thinking and critical thinking in the study process. For the majority of people typical magical thinking and belief in the paranormal is contrary to the evidence-based thinking, which is a necessary condition for achieving study results in sciences and health care studies.

Aim. The aim of the study is to determine the way of magical thinking and its extent in students.

Material and methods. An electronic questionnaire was developed in which scales of magic ideation, revised paranormal belief survey scale, assessment of critical disposition and additional scales of self-made critical thinking disposition were used.

Results. The study included 892 respondents in total, from whom 581 did the questionnaire completely, but 311 – partially. From the answers received, a higher belief in magic was shown by 48.3%, but belief in psy- 48.4% respondents, belief in fortune-telling – 41% respondents, but belief in spiritism – 30.4% respondents. No correlation in belief in the paranormal with the disposition scale of critical thinking was found in the study; however, an inverse correlation with additional critical thinking scale of looking for truth and openness of mind subscale was defined by it.

Conclusions. In total, out of 6667 RSU students, 892 participated in the electronic survey (~13.38%). The indices of magical thinking and belief in the paranormal to all students, in general, were under the average. The lesser part of medical students (below 50%) is seen to have a marked magical thinking and belief in the paranormal both at the beginning of studies, and in senior study years.

Keywords: magical thinking, paranormal beliefs, superstitions, critical thinking.

Literatūra

1. Utināns A., Ancāne G., Tobacyk J., u. c. Studentu ticība paranormālajam. Rīgas Stradiņa universitātes (Latvija) un Luiziānas Universitātes (ASV) salīdzinājums // RSU 2012. gada Zinātniskās konferences tēžu krājums. – Rīga, 2012. – 452 lpp.
2. Aarnio K., Lindeman M. Paranormal beliefs, education and thinking styles // *Personality and Individual Differences*, 2005; 39: 1227–1236.
3. Alcock J. E., Otis L. P. Critical thinking and belief in the paranormal // *Psychological Reports*, 1980; 46 (2): 479–482.
4. Alcock J. E. The belief engine // *Skeptical Inquirer*, 1995; 19 (3): 14–18.
5. Bader C. When prophecy passes unnoticed: new perspective on failed prophecy // *Journal for the Scientific Study of Religion*, 1999; 38: 119–131.
6. Broad C. D. The relevance of psychical research to philosophy // *Philosophy*, 1949; 24: 291–309.
7. Boone H. N., Boone D. A. Analyzing Likert Data // *Journal of Extension*, 2012; 50 (2).
8. Diaz-Vilela L., Alvarez-Gonzalez C. L. Differences in paranormal beliefs across fields of study from a Spanish adaptation of Tobacyk's RPBS // *Journal of Parapsychology*, 2004; 68: 405–421.
9. Dudycha G. J. The superstitious beliefs of college students // *The Journal of Abnormal and Social Psychology*, 1933; 27 (4): 457–464.
10. Eckblad M., Chapman L. J. Magical ideation as indicator of schizotypy // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1983; 51 (2): 215–225.
11. Facione P. A. Critical thinking: a statement of expert consensus for purposes of educational assessment and instruction. – P 2 // http://assessment.aas.duke.edu/documents/Delphi_Report.pdf (sk. 10.06.2013.).
12. Freud S. The future of an illusion. – Penguin Adult, 2008.
13. Hegrovic A., Arendacy M. Critical thinking ability and belief in the paranormal // *Personality and Individual Differences*, 2005; 38: 1805–1812.
14. Irwin H. J. Belief in the paranormal: a review of the empirical literature // *The Journal of the American Society for Psychical Research*, 1993 January; 87 (1) // www.ai princ.org/para-ac05_Irwin_1993.pdf (sk. 12.11.2012.).
15. Irwin H. J. Reality testing and the formation of paranormal beliefs: a constructive replication // *Journal of the Society for Psychical Research*, 2004; 68 (876): 143–152.
16. Irwin H. J. The psychology of paranormal belief. A researcher's handbook. – Hertfordshire: University of Hertfordshire Press, 2009. – Pp. 16–17.
17. Lamont P. Paranormal belief and the avowal of prior scepticism // *Theory & Psychology*, 2007; 17 (5): 681–696 // <http://tap.sagepub.com/content/17/5/681> (sk. 12.11.2012.).
18. Lawrence E., Peters E. Reasoning believers in paranormal // *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2004; 192: 727–733.
19. Messer W. S., Griggs R. A. Student belief and involvement in the paranormal and performance in introductory psychology // *Teaching of Psychology*, 1989; 16: 187–191.
20. Pena A., Paco O. Attitudes and views of medical students toward science and pseudoscience // *Med Educ Online* [serial online] 2004; 9: 4. // <http://www.med-ed-online.org> (sk. 12.11.2012.).
21. Ricketts J. C., Rudd R. The relationships between critical thinking disposition and critical thinking skills of selected youth leaders in the National FFA Organization // *Journal of Southern Agricultural Education Research*, 2004; 54 (1): 21–33.
22. Stevens Phillips Jr. Magical thinking in contemporary and alternative medicine // www.csicop.org/si/show/magical_thinking_in_complementary_and_alternative_medicine/ (sk. 12.11.2012.).
23. Subbotsky E. Magic and the mind: mechanisms, functions, and development of magical thinking and behaviour. – Oxford University Press, 2010. – Pp. 45–54.
24. Tobacyk J. A Revised paranormal belief scale // *The International Journal of Transpersonal Studies*, 2004; 23: 94–98.
25. Tobacyk J. Paranormal belief and college grade point average // *Psychological Reports*, 1984; 54: 217–218.
26. Tobacyk J., Milford G. Belief in paranormal phenomena: assessment instrument development and implications for personality functioning // *Journal of Personality and Social Psychology*, 1983; 44 (5): 1029–1037.
27. Tobacyk J., Wilkinson L. V. Magical thinking and paranormal beliefs // *Journal of Social Behaviour and Personality*, 1990; 5: 255–264.
28. Wierzbicky M. Reasoning errors and belief in the paranormal // *Journal of Social Psychology*, 1985; 125: 489–494.
29. Witteman C., van den Berchen J., Claes L., Godoy A. Assessing rational and intuitive thinking styles // *European Journal of Psychological Assessment*, 2009; 25 (1): 39–47.

Dzīves kvalitāte pacientiem ar koronāro sirds slimību pirms un pēc koronārās angioplastijas

Jevgenija Visocka, Kristaps Cīrcenis

Rīgas Stradiņa universitāte, Māšzinību fakultāte, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Viena no izplatītākajām saslimšanām, kas ir galvenais nevarības cēlonis un ir saistīts ar būtisku aktivitāšu ierobežojumu, darba nespēju un samazinātu dzīves kvalitāti, ir koronārā sirds slimība (KSS). Koronārā angioplastija ir atzīta par vienu no efektīvākajām ārstēšanas metodēm, kas veicina dzīves kvalitātes uzlabošanu pacientiem ar koronāro sirds slimību. Pacientu ārstēšanā būtu jāņem vērā ne tikai ar saslimšanu saistītie objektīvie rādītāji un to uzlabojumi, bet arī pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanās, kas ietver gan fiziskos, gan emocionālos un sociālos rādītājus, gan pacienta viedokli par savu stāvokli.

Mērķis. Pētījuma mērķis bija noskaidrot dzīves kvalitātes rādītāju izmaiņas pacientiem ar koronāro sirds slimību pirms un pēc koronārās angioplastijas.

Materiāls un metodes. Pētījums tika veikts vairākās ārstu praksēs, dalībnieku grupā iesaistot 86 kardioloģijas pacientus, kuriem veikta koronāra angioplastija. Pētījuma mērķa sasniegšanai lietotas divas pētnieciskās metodes: starptautiski pieņemtā dzīves kvalitātes novērtēšanas anketa SF-36 un darba autoru sastādītā anketa pacienta fiziskās aktivitātes pētīšanai. Respondenti tika atlasīti, izmantojot pieejamības izlases veidu.

Rezultāti. Pētījuma rezultātā tika noskaidrots, ka galvenās problēmas, ar kurām saskaras pacienti, ir saistītas ar garīgās veselības uzturēšanu un fizisko nespēju, ko raksturo ierobežotas iespējas veikt fiziskās aktivitātes un būt pilnā mērā darbaspējīgiem. Pētījumā iegūtie dati liecina, ka, salīdzinot dzīves kvalitāti mēnesi pirms un trīs mēnešus pēc angioplastijas, ir vērojama statistiski ticama uzlabošanās šādos dzīves kvalitātes parametros: fiziskā funkcionēšana, fiziskā loma, ķermeņa sāpes, veselība kopumā un emocionālā loma. Novērota statistiski ticama atšķirība fiziskās funkcionēšanas rādītājos pirms un pēc koronārās angioplastijas gan sievietēm, gan vīriešiem.

Secinājumi. Pēc angioplastijas fiziskās un garīgās veselības komponenta rādītāji palielinājās. Pētījumā ir noskaidrots, ka pacientiem ar KSS dzīves kvalitātes rādītāji trīs mēnešus pēc koronārās angioplastijas uzlabojas.

Atslēgvārdi: dzīves kvalitāte, fiziskā funkcionēšana, garīgā veselība, koronārā sirds slimība, koronārā angioplastija.

Ievads

Pasaules Veselības organizācija (*World Health Organization*) dzīves kvalitāti ir definējusi kā objektīvu un subjektīvu faktoru kopumu, kas ietver materiālo labsajūtu, veselību, produktivitāti, intimitāti, drošību, kopienas un emocionālo labsajūtu.

Dzīves kvalitāte ir vispārēja izpratne par labklājību, kas ietver individuālas sfēras: fizisko sagatavotību, garīgo veselību un labklājību, sociālās aktivitātes, kā arī ekonomisko statusu un nodarbinātību [Sociālo pakalpojumu un sociālās palīdzības likums, Veselības statistikas un medicīnas tehnoloģiju valsts aģentūra, 2011].

Latvijas Republikas normatīvajos aktos dzīves kvalitāte tiek definēta kā personas, ģimenes, sabiedrības labklājības rādītājs, kas ietver fizisko un garīgo veselību, brīvā laika pavadīšanas veidu, darbu, saikni ar sabiedrību, tiesības pieņemt lēmumus un tos realizēt. Rūpēs par veselību tika izmantota priekšmetā balstīta teorijas metode, kuras pamatā ir tēze, ka teorija par pētījuma priekšmetu tiek attīstīta paralēli datu vākšanas procesam. Ar šīs metodes palīdzību tika analizēti iedzīvotāju strukturēto interviju dati, no kuriem tika atvasinātas kategorijas, ar kurām Latvijas iedzīvotāji raksturo jēdzienus “veselība”, “rūpes par veselību”, “dzīves kvalitāte” [SVA, 2010].

Katram pacientam piemīt dziļi cilvēciska tieksme uz labāku dzīvi, augstāku dzīves kvalitātes līmeni. Veselība ir viens no būtiskākajiem dzīves apstākļu un dzīves kvalitātes rādītājiem. Visnopietnākās izmaiņas dzīves kvalitātē rada hroniskas saslimšanas. Tas ir nozīmīgs faktors, ar kuru ir jārēķinās visiem veselības aprūpē iesaistītajiem, un ir svarīgi noskaidrot, cik lielā mērā ir izmainīta dzīves kvalitāte kardioģiskiem pacientiem Latvijā un kādus rezultātus var sasniegt ar koronāro angioplastiju [Sīlis, 2006].

Būtiski ir iegūt priekšstatu par veselīga dzīvesveida izplatību pacientu vidū, kā arī šī dzīvesveida saistību ar dzīves kvalitāti ietekmējošiem faktoriem: nerūpēšanos par veselību, daļējam rūpēm par savu veselību, minimālām rūpēm par veselību, veselību veicinošu dzīvesveidu, veselību saglabājošu dzīvesveidu [Costa, 2002].

Latvijā saslimšana ar sirds un asinsvadu slimībām ir ļoti izplatīta. Saslimušo pacientu skaits gadu no gada nemazinās. Slimības norise bieži vien ir smaga, un iespējama invaliditātes risks ir augsts. Tā joprojām ir nozīmīga veselības problēma Latvijā un visā pasaulē – to apliecina saslimstības, hospitalizācijas un mirstības rādītāji [Pudule, 2010].

Mirstības rādītāji asinsrites sistēmas slimību dēļ Latvijas iedzīvotājiem ir divas reizes augstāki par vidējiem ES rādītājiem: 2009. gadā kopējais standartizētais mirstības rādītājs Latvijā no asinsrites slimībām uz 10 000 iedzīvotājiem bija 479,5 gadījumi, Lietuvā – 496,78, Somijā – 218,07, Austrijā – 213,12, savukārt ES valstīs – vidēji 232,77 [CSP, 2011].

Pirmreizēji reģistrēto sirds un asinsvadu saslimšanas gadījumu skaits gadu no gada palielinās, un kopumā Latvijā saslimstība ar tām ir ļoti augsta. 2010. gadā no visām sirds un asinsrites sistēmas slimībām vadošo vietu ieņēma hipertensīvās slimības – 40,2%, cerebrovaskulārās slimības – 9,1%, stenokardija – 10,3% un hroniskās sirds išēmiskās slimības – 5,4% [Ērglis, 2007].

Vairākās valstīs (ASV, Brazīlijā un Jaunzēlandē u. c.) veiktie pētījumi parādīja, ka, salīdzinot dzīves kvalitāti pacientiem ar koronāro sirds slimību un blakusslimībām un pacientiem bez riska faktoriem pēc angioplastijas, dzīves kvalitātes rādītāji atšķiras [Schlock, 1994]. Pacientiem ar koronāro sirds slimību un citām blakusslimībām, piemēram, cukura diabētu, aptaukošanos, hipertensiju, ir zemāka dzīves kvalitāte, salīdzinot ar pacientiem bez riska faktoriem. Pētījumi dažādās valstīs liecina, ka pacientiem ar vairākiem riska faktoriem pēc angioplastijas ir zemāka dzīves kvalitāte [Gisel, 2010]. Pacientiem ar stabilu stenokardiju bez blakusslimībām un riska faktoriem pēc angioplastijas dzīves kvalitāte uzlabojas [Paulo, 2010].

Pētījuma rezultātos tika noskaidrots, ka galvenās problēmas, ar kurām saskaras pacienti, ir saistītas ar garīgās veselības uzturēšanu un fizisko nespēju, ko raksturo ierobežotas iespējas veikt fiziskas aktivitātes un būt pilnā mērā darbaspējīgiem. Pētījumā iegūtie dati liecina, ka, salīdzinot dzīves kvalitāti mēnesi pirms un trīs mēnešus pēc angioplastijas, ir vērojama statistiski ticama uzlabošanās šādos dzīves kvalitātes parametros: fiziskā funkcionēšana, fiziskā loma, ķermeņa sāpes, veselība kopumā un emocionālā loma. Ir novērotas dzīves kvalitātes izmaiņas pacientiem ar koronāro sirds slimību pirms un pēc koronārās angioplastijas, tā uzlabojas gan fiziskās, gan garīgās veselības jomā, kas pierādīts šajā pētījumā. Agrīna diagnostika un efektīva ārstēšana samazina koronāro sirds slimību izplatību un aizkavē komplikāciju veidošanos. Invazīvā koronarogrāfija un angioplastija pašlaik ir precīzākā sirds un asinsvadu izmeklēšanas un ārstēšanas metode.

Darba mērķis

Noskaidrot dzīves kvalitātes rādītāju izmaiņas pacientiem ar koronāro sirds slimību pirms un pēc koronārās angioplastijas.

Materiāls un metodes

Pētījums veikts ārstu praksēs no 2012. gada 1. oktobra līdz 2013. gada 31. martam. Pētījumā tika iesaistīti 86 respondenti, kuriem veikta koronārā angioplastija. Aptauja tiek veikta mēnesi pirms un trīs mēnešus pēc koronārās angioplastijas. Respondenti tika atlasīti, izmantojot pieejamības izlases veidu. Darba izstrādē lietotas divas pētnieciskās metodes.

1. *SF-36 Health Survey* anketa ļauj novērtēt astoņus dzīves kvalitātes pašvērtējuma rādītājus. Anketas autors ir *John E. Ware* (1992). SF-36 ir standartizēta, ticama pašvērtējuma anketa, kas sastāv no 36 jautājumiem, ļaujot novērtēt astoņus dzīves kvalitātes rādītājus. Ir pierādīta anketas lietderība un efektivitāte, analizējot pacientus pirms un pēc koronārās angioplastijas. Anketas rezultāti tika aprēķināti un transformēti pēc standartizētas sistēmas, analizējot katru no astoņiem un diviem kopējiem rādītājiem: fiziskās funkcionālās spējas (PF), fiziskā veselība (RF), ķermeņa sāpes (BP), vispārējais veselības stāvoklis (GH), vitalitāte jeb enerģija (VT), sociālā funkcija (SF), emocionālais stāvoklis (RE), psihiskā veselība (MH), fiziskās (PCS) un garīgās (MCS) veselības komponents. Katrs dzīves kvalitātes parametrs tika atspoguļots skalā no 0 līdz 100 punktiem. 50 punkti norāda vidējo veselības novērtējumu attiecīgajā populācijā ar standartnovirzi 10 punkti. Rezultāti, kas ir mazāki par 50 punktiem, norāda uz sliktāku veselības novērtējumu, bet rezultāti virs 50 punktiem – labāku veselības stāvokļa novērtējumu.
2. Darba autora sastādītā anketa pacienta fiziskās aktivitātes pētišanai. Anketa atspoguļoja pacienta fizisko stāvokli pēc koronārās angioplastijas. Tajā tika iekļauti dati par dzimumu, vecumu, svaru, izglītību, nodarbinātību, materiālo stāvokli, kaitīgiem ieradumiem (smēķēšanu), fiziskām aktivitātēm (kādas un cik bieži), medikamentozas terapijas līdzestību, pašsajūtu, kaitīgiem ieradumiem, uztura izvēli, holesterīna kontroli, veselības pašnovērtējumu.

Rezultāti

Dažādu sūdzību biežuma analīze pēc angioplastijas, dalot sūdzības atkarībā no pacienta dzimuma, parādīja, ka 29,4% vīriešu ir fiziskas sāpes (tajā skaitā 11,8% galvassāpes), 43,1% atzīmēja vājumu, 41,2% dalībnieks enerģijas zudumu un tikai 2% atbildēja, ka ir alerģiskas reakcijas. Savukārt sievietes atbildēja, ka 29,7% ir fiziskas sāpes (galvassāpes – 6,8%), 48,6% atzīmēja vājumu, enerģijas zudumu 31,4%. Aptaujas dalībnieku dzīves kvalitātes vidējie rādītāji pirms un pēc angioplastijas (*Wilcoxon Signed Rank* testa rezultāti).

Starpības, kuras norāda uz dzīves kvalitātes parametru palielināšanās pakāpi dalībnieku grupā ar blakussaslimšanām, ir mazākas nekā grupā, kurā dalībniekiem bija tikai sirds veselības problēmas. Statistiski ticami tas parādās PF_st ($z = -2,87$, $p < 0,0005$), GH_st ($z = -2,13$, $p < 0,033$), SF_st ($z = -2,03$, $p < 0,042$), RE_st ($z = -2,28$, $p < 0,022$), MH_st ($z = -1,59$, $p < 0,112$) un PCS_st ($z = -2,87$, $p < 0,004$) rādītājos (MCS_st; $t = 2,48$, $p = 0,015$). Blakussaslimšanas ir viens no faktoriem, kas traucē sasniegt labāku dzīves kvalitāti, ko varētu nodrošināt angioplastijas rezultātā (sk. 1. tab.).

Desmit rādītāju vērtību statistiskajam salīdzinājumam pielietoti neparametriskie testi: *Wilcoxon Signed Rank Test*, lai salīdzinātu dzīves kvalitātes parametrus vienas dalībnieku grupas ietvaros pirms un pēc angioplastijas (*Mann-Whitney U tests*). Tās norāda uz dzīves kvalitātes uzlabošanas trīs mēnešu laikā pēc angioplastijas. Svarīgi atzīmēt, ka ne visi dzīves kvalitātes rādītāji pieauga vienādi (sk. 1. att.).

Salīdzinot dzīves kvalitātes parametrus vienas dalībnieku grupas ietvaros pirms un pēc angioplastijas, dzīves kvalitātes rādītāji ir dažādi. Pirms angioplastijas salīdzinājums norāda uz zemāku dzīves kvalitāti statistiski ticami visos desmit parametros: fiziskās funkcionālās spējas (29,5), fiziskā veselība (16), ķermeņa sāpes (25,9), vispārējais veselības stāvoklis (38,6), vitalitāte jeb enerģija (31,6), sociālā funkcija (32,4), emocionālais stāvoklis (27,3), psihiskā veselība (40,3), fiziskās veselības komponents (29,3) un garīgās veselības komponents (34,3).

Līdzīga aina saglabājās pēc PKI (perkutānas koronārās intervences): fiziskās funkcionālās spējas (73,9), fiziskā veselība (74,1), ķermeņa sāpes (62,5), vispārējais veselības stāvoklis (57,1), vitalitāte jeb enerģija (62,6), sociālā funkcija (65,9), emocionālais stāvoklis (67,1), psihiskā veselība (65,2), fiziskās veselības komponents (45,8) un garīgās veselības komponents (45,6) (sk. 1. att.). Tas norāda uz dzīves kvalitātes uzlabošanas trīs mēnešu laikā pēc angioplastijas.

Dzīves kvalitātes rādītāji vīriešiem un sievietēm ir dažādi. Pirms angioplastijas salīdzinājums norāda uz zemāku dzīves kvalitāti sievietēm nekā vīriešiem statistiski ticami visos desmit parametros: fiziskā funkcionēšana (siev. – 21,6, vīr. – 34,3), fiziskā loma (siev. – 22,1, vīr. – 22,1), ķermeņa sāpes (siev. – 20,9, vīr. – 28,7), veselība kopumā (siev. – 33,3, vīr. – 41,8), vitalitāte (siev. – 27,7, vīr. – 33,7), sociālā funkcionēšana (siev. – 26,1, vīr. – 37,3), emocionālā loma (siev. – 21,9, vīr. – 31,4), garīgā veselība (siev. – 36,6, vīr. – 43,1), fiziskā veselība kopumā (siev. – 26,4, vīr. – 31,1) un garīgā veselība kopumā (siev. – 32,8, vīr. – 35,6).

Līdzīga aina saglabājas, salīdzinot vīriešu un sieviešu anketēšanas datus pēc angioplastijas: fiziskā funkcionēšana (siev. – 63,3, vīr. – 80,9), fiziskā loma (siev. – 60,6, vīr. – 83), ķermeņa sāpes (siev. – 56,4, vīr. – 66,6), veselība kopumā (siev. – 51,8, vīr. – 60,5), vitalitāte (siev. – 55,3, vīr. – 67,5), sociālā funkcionēšana (siev. – 55,3, vīr. – 73), emocionālā loma (siev. – 59,6, vīr. – 72), garīgā veselība (siev. – 56,6, vīr. – 70,9), fiziskā veselība kopumā (siev. – 42,4, vīr. – 48) un garīgā veselība kopumā (siev. – 42, vīr. – 47,9) (sk. 2. att.).

1. tabula. Dzīves kvalitātes rādītāju starpības* (st) salīdzinājums ar Mann-Whitney U testu grupās ar un bez blakusslimībām

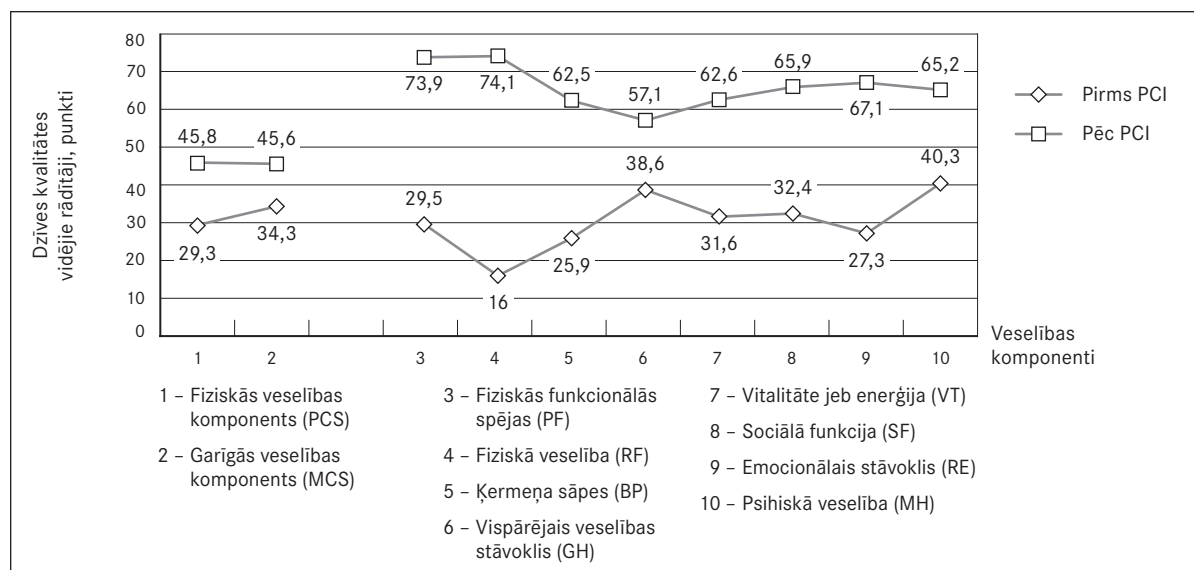
Quality of Life indicators comparing two groups with and without concomitant illnesses using the Mann-Whitney U test

Rādītāji	PCS_st	MCS_st	PF_st	RP_st	BP_st	GH_st	VT_st	SF_st	RE_st	MH_st
Z	-2,87	2,48	-2,82	-1,41	-1,85	-2,13	-0,77	-2,03	-2,28	-1,59
p vērtība	0,004	0,015	0,005	0,157	0,064	0,033	0,444	0,042	0,022	0,112

* Dzīves kvalitātes rādītāju starpība: fiziskās funkcionālās spējas (PF_st), fiziskā veselība (RF_st), ķermeņa sāpes (BP_st), vispārējais veselības stāvoklis (GH_st), vitalitāte jeb enerģija (VT_st), sociālā funkcija (SF_st), emocionālais stāvoklis (RE_st), psihiskā veselība (MH_st), fiziskās un garīgās veselības komponents (PCS_st un MCS_st).

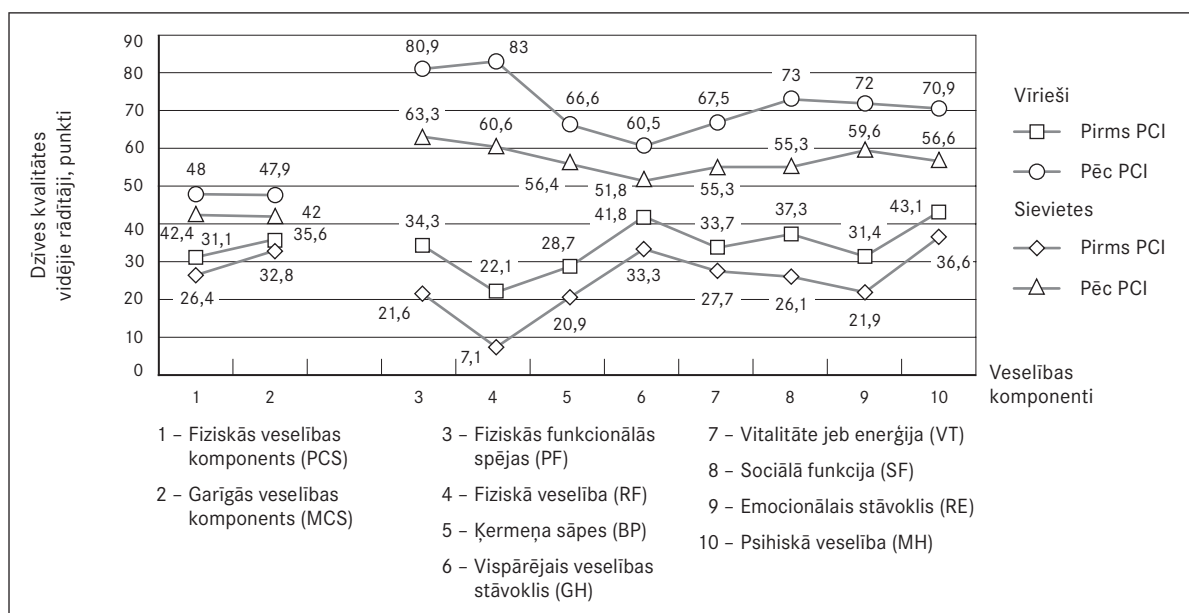
1. attēls. Apsekoto aptaujas dalībnieku dzīves kvalitātes vidējie rādītāji pirms un pēc angioplastijas (Wilcoxon Signed Rank testa rezultāti)

Quality of life questionnaire showing average results before and after angioplasty using Wilcoxon Signed Rank test



2. attēls. Dzīves kvalitātes vidējie rādītāji pirms un pēc angioplastijas vīriešiem un sievietēm

Results of Quality of Life questionnaire results for men and women before and after angioplasty



Diskusija

Dzīves kvalitātes rādītāju izmaiņu noteikšanai pacientiem ar koronāro sirds slimību pirms un pēc koronārās angioplastijas tika izmantota SF-36 (mēnesi pirms un trīs mēnešus pēc PCI) anketa un maģistra darba autoru veidota anketa. Kopumā pētījumā piedalījās 51 vīrietis un 35 sievietes vecumā no 42 līdz 84 gadiem.

Analizējot veselības stāvokļa uzlabošanos pēc angioplastijas pacientiem, kuriem bija ne tikai KSS, bet arī kāda blakussaslimšana, izmantots *Wilcoxon Signed Rank* tests, redzams, ka fiziskās veselības komponentes ($z = -2,87$, $p < 0,004$) un garīgās veselības komponentes ($t = 2,51$, $p < 0,112$) rādītāji nav statistiski ticami uzlabojušies. Tātad blakussaslimšana ir viens no iemesliem, kas traucē sasniegt labāku dzīves kvalitāti pēc angioplastijas operācijas, pat ievērojot medikamentozas un nemedikamentozas aprūpes nosacījumus. Arī *Brahmajee K. Nallamothu* un līdzautoru pētījumu dati liecina, ka pacientiem pēc PCI ar stabili stenokardiju un vismaz vienu citu riska faktoru ir zemāka dzīves kvalitāte, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nav blakussaslimšanu un riska faktoru [*Brahmajee*, 2012].

Pētījuma dalībnieku ķermeņa masas indeksa (ĶMI) aprēķins liecina, ka 84% vīriešu un 82,9% sieviešu ir paaugstināta ķermeņa masa. Tomēr aptaujātie pacienti, kuriem ĶMI pārsniedz normu, neatzīst šo faktu, un tikai 19,6% vīriešu un 7,1% sieviešu uzskata, ka viņiem ir liekais svars.

Tika novērtēta saistība starp summārā fiziskā rādītāja un summārā garīgā rādītāja pieaugumu pēc angioplastijas, vecuma un ĶMI pēc Spīrmena korelācijas. Fiziskais rādītājs statistiski ticami un pozitīvi korelē ar garīgo rādītāju gan pēc absolūtām vērtībām ($\rho = 0,519$ ar p vērtību = 0,01), gan pēc tā pieauguma pēc angioplastijas ($\rho = 0,303$ ar p vērtību = 0,01). Dzīves kvalitātes rādītājs MCS negatīvi korelē ar vecumu ($\rho = -0,403$ ar p vērtību = 0,01) un ĶMI ($\rho = -0,308$). PCS rādītājs negatīvi korelē ar vecumu ($\rho = -0,488$ ar p vērtību = 0,01). Tas nozīmē, ka, jo vecāks ir pacients un jo lielāks viņa ķermeņa masas indekss, jo zemāka ir viņa dzīves kvalitāte. Dzīves kvalitātes uzlabošanās pēc angioplastijas vecākiem dalībniekiem samazinājās (PCS un vecuma $\rho = -0,243$ ar p vērtību = 0,05). Tas nozīmē – jo pacients ir vecāks, jo mazāk uzlabojas viņa dzīves kvalitāte.

Dzīves kvalitātes izmaiņas pacientiem ar koronāro sirds slimību pirms un pēc koronārās angioplastijas uzlabojas gan fiziskās, gan garīgās veselības jomā, kas tika pierādīts šajā pētījumā. Fiziskās veselības rādītājs pirms operācijas bija $29,14 \pm 0,73$ punkti un garīgās veselības rādītājs – $34,5 \pm 0,74$ punkti. Pēc operācijas fiziskās veselības rādītājs palielinājās līdz $45,8 \pm 0,81$ un garīgās veselības rādītājs līdz $45,6 \pm 0,77$ punktiem.

Secinājumi

1. Ir novērotas dzīves kvalitātes izmaiņas pacientiem ar koronāro sirds slimību pirms un pēc koronārās angioplastijas; tā uzlabojas gan fiziskās, gan garīgās veselības jomā, kas tika pierādīts šajā pētījumā.
2. Pacientu stāvokļa salīdzinājums pirms angioplastijas norāda uz zemāku dzīves kvalitāti sievietēm nekā vīriešiem un ir statistiski ticams visos parametros, līdzīga aina saglabājas pēc angioplastijas.
3. Dzīves kvalitātes rādītāji pēc angioplastijas pacientiem ar blakusslimšanām ir zemāki, salīdzinot ar pacientiem bez blakusslimšanas, tas visvairāk attiecas uz vitalitātes skalas vidējiem punktiem.
4. Jo pacients ir vecāks, jo mazāk uzlabojas viņa dzīves kvalitāte.
5. Pacientiem ar koronāro sirds slimību dzīves kvalitātes rādītāji pēc koronārās angioplastijas uzlabojas.



Quality of Life for Patients with Coronary Artery Disease before and after Coronary Angioplasty

Abstract

Introduction. One of the most common diseases which is the main cause of disability and is associated with substantial activity limitation, disability and reduced quality of life is coronary heart disease. Coronary angioplasty is recognized as one of the most effective methods of treatment that promotes the quality of life in patients with coronary artery disease. When treating patients not only the disease-related objective indicators and improvement should be taken into account but also patient quality of life, which includes both physical and emotional, and social performance and a patient's view of their situation.

Aim. The aim of the study is to determine the quality of life indicators in patients with coronary heart disease before and after coronary angioplasty.

Material and methods. The study was conducted in a number of physician practices, including 86 cardiology patients who had undergone coronary angioplasty. To reach the goal of the study, two research methods were used: an internationally accepted quality of life assessment questionnaire SF-36 and the questionnaire designed by the authors about patient's physical activity. Respondents were selected using a random access type.

Results. The study indicated that the main problems faced by patients are associated with the maintenance of mental health and physical disability, which is characterized by limited opportunities for physical activity and being fully capable of working. The research data show that when compared the quality of life one month before and three months after angioplasty, there is a statistically significant improvement in the quality of life parameters as physical functioning, physical role, body pain, general health, and emotional role parameters. There was a statistically significant difference in physical functioning indicators before and after coronary angioplasty for women and men.

Conclusions. After angioplasty, physical and mental component scores increased. The study revealed that patients' with CHD quality of life scores 3 months after coronary angioplasty improve.

Keywords: quality of life, physical functioning, mental health, coronary heart disease, coronary angioplasty.

Literatūra

1. Brahmajee K. Nallamothu, Elizabeth H., et al. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention // The New England Journal of Medicine downloaded from nejm.org on July 29, 2012. 1631.
2. Costa M. A., Foley D. P., Serruys P. W. Restenosis: the problem and how to deal with it. / Practical interventional cardiology. – 2nd ed. – Grech E. D. Ramsdale D. R., Dunitz M. (eds) – London, 2002.
3. Gisel M., Goi R., Luiz S. M., et al. Quality of life in patients with severe and stable coronary atherosclerotic disease // BrazilArq Bras Cardiol, 2010; 95 (6): 691–697.
4. Ērglis A., Kalvelis A., Latkovskis G. u. c. Kardiovaskulāro slimību (KVS) profilakses vadlīnijas, 2007. – Rīga. – 126. lpp.
5. Ērglis A., Kalvelis A., Ozoliņa M. A. u. c. Palielinātas sirds darbības frekvences novērtēšana un korekcija koronārās sirds slimības pacientiem ar sinusa ritmu. LKB darba grupas zinātniskais nolēmums. – Rīga, 2010. – 14. lpp.
6. LR Centrālās statistiskās pārvalde (CSP), 2011.
7. Pudule I., Villeruša A., Grīnberga D. u. c. Latvijas iedzīvotāju veselību ietekmējošo paradumu pētījums, 2010. – Rīga: Veselības ekonomikas centrs, 2011.
8. Sabiedrības veselības analīze Latvijā 2010. – Rīga: Veselības statistikas un medicīnas tehnoloģiju valsts aģentūra, 2011.
9. Schlock R. L. Quality of life, quality enhancement, and quality assurance: implications for program planning and evaluation in the field of mental retardation and developmental disabilities // Evaluation and Program Planning, 1994; 17 (2): 123–131.
10. Sīlis V. Rūpes par veselību un dzīves kvalitāti // Dzīves kvalitāte Latvijā. – Rīga: Zinātne, 2006. – 179.–216. lpp.

TNF- α gēna polimorfisms juvenila idiopātiska artrīta slimniekiem un tā saistība ar slimības gaitu

Arina Lazareva, Jeļena Eglīte², Valda Staņēviča¹

Doktorantūras nodaļa, Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Pediatrijas katedra

² Klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas
starpkatedru laboratorija (KIISL)

Kopsavilkums

Ievads. Juvenils idiopātisks artrīts (JIA) ir biežākā reimatoloģiskā saslimšana bērnu vecumā, kuras patogēnēze līdz galam nav skaidra. Zināms, ka TNF- α kodējošā gēna *TNF* viena nukleotīda polimorfismi (SNP) -308A/G, -238A/G un -244AA pozīcijās var ietekmēt TNF- α līmeni asinīs, kas JIA pacientiem korelē ar slimības aktivitāti. Joprojām ir sastopami pretrunīgi dati par SNP ietekmi uz JIA attīstību, slimības norisi, prognozi un terapijas efektivitāti.

Darba mērķis. Noteikt iespējamo gēna *TNF* polimorfismu saistību ar JIA tipiem un slimības norisi.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iesaistīti 87 JIA slimnieki un 40 veseli kontroles indivīdi. Genotipēšana veikta, izmantojot reāla laika polimerāzes ķēžu reakciju (RT-PCR). Genotipu sadalījuma salīdzinājumam starp JIA tipiem un kontroles grupu izmantots Pīrsona hī-kvadrāta (χ^2) vai Fišera tiešais tests.

Rezultāti. Mūsu pētījumā iegūtie dati apliecina *TNF* gēna polimorfismu nozīmi JIA patogēnēzē. Genotipam -308A/G varētu būt protektīva nozīme seropozitīva un seronegatīva poliartrīta, persistējoša oligoartrīta un artrīta ar entezītu attīstībā. Genotipam -244AA varētu būt protektīva nozīme JIA attīstībā, bet tam nav saistības ar kādu no JIA tipiem. Netika atrasta saistība arī starp SNP un slimības gaitas novērtējuma kritērijiem.

Secinājumi. Pētījumā iegūtie dati apliecina *TNF* gēna polimorfismu nozīmi JIA patogēnēzē. Genotipam -308A/G iespējama protektīva nozīme seropozitīva un seronegatīva poliartrīta, persistējoša oligoartrīta un artrīta ar entezītu attīstībā, bet genotipam -244AA iespējama protektīva nozīme JIA attīstībā kopumā. Polimorfismiem -308A/G, -238A/G un -244AA pozīcijās netika atrasta statistiski nozīmīga saistība ar kādu no slimības aktivitātes kritērijiem. Precīzāku datu iegūšanai par *TNF* gēna polimorfismu nozīmi JIA patogēnēzē ir nepieciešami pētījumi ar lielāku pacientu skaitu.

Atslēgvārdi: TNF polimorfisms, juvenils idiopātisks artrīts.

Ievads

Juvenils idiopātisks artrīts (JIA) ir biežākā reimatoloģiskā saslimšana bērnu vecumā, kuras patogēnēze līdz galam nav skaidra. JIA ir heterogēnu slimību grupa, kas aptver dažādus artrītus ar nezināmu izcelsmi, kas sākas līdz 16 gadu vecumam un ilgst vairāk nekā sešas nedēļas. Pēc Starptautiskās Reimatologu asociāciju līgas (*International League of Associations for Rheumatology (ILAR)*) klasifikācijas [Petty, 2004] JIA tiek iedalīts septiņos tipos: sistēmisks artrīts, oligoartrīts, kas iedalās

divos apakštipos – persistējošs oligoartrīts vai progresējošs oligoartrīts, reimatoīdā faktora (RF) pozitīvs poliartrīts, RF negatīvs poliartrīts, artrīts saistīts ar entezītu, juvenils psoriātisks artrīts un nediferencēts artrīts. JIA tips tiek noteikts pirmo sešu slimības mēnešu laikā, jo sistēmiska artrīta, psoriāzes vai ar entezītu saistītā artrīta ekstraartikulārie simptomi var parādīties vēlāk slimības gaitā. Oligoartrīta apakštips tiek precizēts pēc pirmajiem sešu slimības mēnešiem. Precīzs JIA biežums nav zināms, tā incidences un prevalences rādītāji atšķiras atkarībā no reģiona, piemēram, Japānā incidence ir mazāka nekā viens gadījums uz 100 000, bet Skandināvijas valstīs – vairāk nekā 20 gadījumi uz 100 000 iedzīvotājiem [Fujikawa, 1997; Andersson, 1999]. Katram JIA tipam raksturīgs noteikts slimības sākums un gaita, kā arī atbilde uz pielietoto terapiju.

Endogēniem iekaisuma citokīniem, sevišķi audzēja nekrozes faktoram alfa (TNF- α), ir nozīme JIA patoģenēzē. Zināms, ka poliartikulāras un oligoartikulāras gaitas JIA slimniekiem TNF- α līmenis asinīs korelē ar slimības aktivitāti [David, et al., 1990]. TNF- α kodējošais gēns *TNF* lokalizējas 6. hromosomas īsajā plecā. Pēc literatūras datiem viena nukleotīda polimorfismi (SNP) -308A/G, -238A/G un -244AA pozīcijās, kas lokalizēti gēna promotera rajonā, var ietekmēt TNF- α produkcijas daudzumu [Rudwaleit, et al., 2001]. Tomēr joprojām ir sastopami pretrunīgi literatūras dati par SNP ietekmi uz JIA attīstību, prognozi un terapijas efektivitāti [Ozen, et al., 2002; Mourão, et al., 2009]. Latvijā līdz šim veikti daži apkopojoši pētījumi par JIA un tā tipu slimības gaitas īpatnībām, bet nav veikti pētījumi par citokīnu gēnu polimorfismu un to iespējamo saistību ar JIA tiptiem un slimības gaitu.

Darba mērķis, materiāls un metodes

Noteikt iespējamo gēna *TNF* polimorfismu saistību ar JIA tiptiem un slimības gaitu.

Prospektīvā pētījumā tika iesaistīti 87 JIA slimnieki, kuri no 2011. gada septembra līdz 2012. gada decembrim ārstējušies Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā. Kontroles grupā izmantots 40 veselu indivīdu materiāls no KIISL datu bankas, no kuriem 22 bija vīrieši un 18 sievietes vecumā no 18 līdz 19 gadiem. JIA slimniekiem tika fiksēti demogrāfiskie dati: dzimums, vecums slimības sākumā, slimības ilgums, ir / nav radioloģisks bojājums, skarto locītavu skaits (aktīvās locītavas, locītavas ar kustību ierobežojumu), kā arī slimības aktivitātes novērtējums pēc 10 centimetru vizuālām analoģu skalām (pacienta pašsajūtas novērtējuma skala, ārsta globālais slimības aktivitātes novērtējums, sāpju novērtējums) un funkcionālā nespēja, izmantojot bērnu funkcionālās nespējas aptauju (*Childhood Health Assessment Questionnaire*, CHAQ). Par JIA slimniekiem fiksēti laboratoriskās izmeklēšanas parametri – eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ) un C reaktīvais olbaltums (CRO). Genotipēšana veikta, izmantojot reāla laika polimerāzes ķēžu reakciju (RT-PCR), un *TNF* gēna polimorfismi -308A/G, -238A/G un -244AA pozīcijās tika analizēti, izmantojot *TaqMan SNP QuantiFast Probe RT-PCR Plus Kit Plus Applied Biosystems*.

Pētījuma ietvaros iegūtie dati tika fiksēti speciāli izstrādātā pētījuma protokolā, kā arī elektroniskajā datu bāzē. Pēc bioloģisko pētījumu apstrādē pieņemtajām standarta metodēm pētījumā iegūtie kvalitatīvie un kvantitatīvie mainīgie apstrādāti, izmantojot datorprogrammu SPSS 20.0 un aprakstošās statistikas metodes: Manna-Vitnija, Pīrsona hī-kvadrāta (χ^2) un Fišera tiešo testu.

Aprakstot nominālo mainīgo sadalījumu testējamās izlasēs, izmantota procentuālā proporcija (genotipu un alēļu sadalījumiem – frekvences attiecīgās izlasēs). Nulles hipotēzes (piemēram, testējamās izlases pieder vienai populācijai) pārbaudīja ar Pīrsona hī kvadrāta (χ^2) testu vai Fišera tiešo testu. Gadījumos, kad tika izmantots Pīrsona χ^2 tests, 2×2 tabulām aprēķināta arī izredžu attiecība (*Odds ratio*, OR). Lai spriestu par izredžu attiecības centrālo tendenci un izkliedi, tika aprēķinātas 95% ticamības intervāla robežas. Novēroto genotipu atbilstība Hārdija-Veinberga līdzsvaram (*Hardy-Weinberg equilibrium*) pārbaudīta ar χ^2 testu. Tika testēta nulles hipotēze par novēroto un sagaidāmo ($p^2 + 2pq + q^2$, kur p – izplatītākās, bet q – retākās alēles frekvences) polimorfismu sadalījuma vienādību.

Rezultāti

Pētījumā tika iesaistīti 87 JIA slimnieki, no kuriem 49 (56,32%) bija meitenes un 38 (43,67%) zēni vecumā no 2,5 līdz 17,11 gadiem (vidēji 12,44 gadi, SD $\pm$ 4,25 gadi). Vidējais vecums slimības sākumā bija 9,56 gadi (SD $\pm$ 4,08 gadi), bet vidējais slimības ilgums – 2,68 gadi (SD $\pm$ 2,78 gadi). Genotipēšana

tika veikta 24 (27,58%) seronegātīva poliartrīta, 8 (9,19%) seropozitīva poliartrīta, 22 (26,43%) persistējoša oligoartrīta, 9 (10,34%) progresējoša oligoartrīta, 15 (17,24%) artrīta ar entezītu un 8 (9,19%) sistēmiska artrīta slimniekiem. Demogrāfiskie dati atspoguļoti 1. tabulā.

Poliartikulāras gaitas JIA slimniekiem aktīvo locītavu skaits variēja no 0 līdz 40 locītavām (vidēji 7 locītavas, SD $\pm$ 7,58). Oligoartikulāras gaitas slimniekiem vidējais aktīvo locītavu skaits bija 2 (SD $\pm$ 1,09). Locītavas ar kustību ierobežojumu tika fiksētas 16 pacientiem (18,39%).

Izvērtējot slimības aktivitātes kritērijus, sāpes artrīta dēļ novērtētas robežās no 0 līdz 9 cm (vidēji 3,85 cm, SD $\pm$ 2,53); vidējais pacienta pašsajūtas novērtējums – 4,24 cm (SD $\pm$ 2,36), bet vidējais ārsta globālais slimības aktivitātes novērtējums – 3,45 cm (SD $\pm$ 1,80). Izvērtējot pacientu funkcionālo nespēju, izmantojot CHAQ, 18 (20,69%) JIA slimnieki neatzīmēja ikdienas ierobežojumus artrīta dēļ, tomēr vidējais CHAQ indekss bija 0,55 (SD $\pm$ 0,67). Vairumam pacientu (72 jeb 82,76%) CRO bija normas robežās ($<$ 5 mg/L), bet EGĀ bija paaugstināts ($>$ 10mm/h) 43 pacientiem (49,42%). Radioloģisks bojājums konstatēts 9 (10,34%) no 87 pacientiem.

Salīdzinot TNF gēna polimorfismu sadalījumu starp JIA slimniekiem un kontroles grupas indivīdiem, genotips -308A/G ticami retāk bija sastopams seronegātīva ($p < 0,001$; OR = 0,01) un seropozitīva poliartrīta ($p = 0,002$; OR = 0,08), persistējoša oligoartrīta ($p < 0,001$; OR = 0,01) un artrīta ar entezītu slimniekiem ($p < 0,001$; OR = 0,01). Genotipa -238A/G sadalījumā starp JIA tiptiem un kontroles grupas indivīdiem nebija ticamas atšķirības ($p > 0,05$). Tika konstatēta ticama genotipa -244AA ($p = 0,023$; OR = 0,2) atšķirība starp JIA un kontroles grupas indivīdiem, bet atšķirības starp JIA tiptiem netika konstatētas ($p > 0,05$).

Nosakot iespējamo TNF gēna polimorfismu saistību ar slimības gaitu, balstoties uz Manna-Vitnija testu, secināts, ka vidējie sāpju VAS rangi pie -308A/G ($p = 0,79$), -238A/G ($p = 0,22$) un -244AA ($p = 0,37$) genotipiem statistiski ticami neatšķiras. Arī pacienta, ārsta VAS un CHAQ indeksa rangi pie -308A/G, -238A/G un -244AA genotipiem statistiski ticami neatšķiras ($p > 0,05$). Balstoties uz Fišera testu, secināts, ka starp -308A/G, -238A/G un -244AA genotipiem un radioloģisku locītavu bojājumu nav statistiski ticamas atšķirības ($p > 0,05$).

1. tabula. JIA slimnieku demogrāfiskie dati

Demographic data of JIA patients

Parametri	Seronegātīvs poliartrīts	Seropozitīvs poliartrīts	Persistējošs oligoartrīts	Progresējošs oligoartrīts	Artrīts ar entezītu	Sistēmisks artrīts
Skaits, n (%)	24 (27,6)	8 (9,2)	22 (26,5)	9 (10,3)	15 (17,2)	8 (9,2)
Zēni / meitenes, n (%)	5 (16) / 20 (84)	1 (12) / 7 (88)	10 (45) / 12 (55)	5 (55) / 4 (45)	12 (80) / 3 (20)	5 (63) / 3 (37)
Vidējais vecums ($\pm$ SD)	14,18 (3,81)	15,35 (1,98)	8,91 (3,66)	12,7 (6,01)	13,93 (2,29)	10,91 (3,04)
Vidējais aktīvo locītavu skaits ($\pm$ SD)	11 (9,45)	8 (8)	2,04 (1,09)	4 (3)	6,2 (2,68)	0,7 (1,48)
Vidējais locītavu skaits ar kustību ierobežojumu ($\pm$ SD)	0 (1,64)	1 (1)	0 (0,29)	1 (1)	0 (0,35)	3 (3,96)
Vidējais sāpju VAS ($\pm$ SD)	4,17 (2,29)	4,56 (3,04)	3,73 (2,44)	4,72 (2,25)	4,37 (2,46)	0,63 (1,06)
Vidējais pacienta pašsajūtas VAS ($\pm$ SD)	4,63 (2,56)	4,88 (2,52)	4,32 (2,15)	4 (2,25)	4,3 (2,28)	2,38 (2,13)
Vidējais ārsta globālais slimības VAS ($\pm$ SD)	3,81 (2,1)	4,13 (2,17)	3,2 (1,44)	3,22 (1,22)	3,93 (1,72)	1,69 (1,06)
Vidējais CHAQ ($\pm$ SD)	0,688 (0,569)	0,609 (0,549)	0,5 (0,39)	0,181 (0,141)	0,842 (1,186)	0,078 (0,175)
Radioloģisks locītavu bojājums, n (%)	3 (12,5)	2 (25)	1 (4,5)	1 (11)	2 (13)	0 (0)

Diskusija

Mūsu pētījums papildina līdz šim publicētos datus par JIA tipu klīnisko un laboratorisko raksturojumu Latvijā. Pēc literatūras datiem JIA biežums svārstās no 10 līdz 400 uz 100 000 iedzīvotāju, bet ikgadējā incidence no 1 līdz 20 uz 100 000 iedzīvotāju [Fujikawa, 1997; Manners, 1996]. Šajā pētījumā JIA biežumu un incidenci neizdevās noteikt, jo nav apkopoti dati par visiem JIA slimniekiem.

Ģenētikas nozīme uzņēmībā pret JIA ir vispāratzīta, un iekaisuma citokīnu gēnu polimorfismi ir plaši pētīti [Kutukculer, 1998; Field, 2001; Zeggini, 2002]. Mēs šajā pētījumā izvērtējām *TNF* gēna polimorfismus -308A/G, -238A/G un -244AA pozīcijās, jo tie jau ir pētīti vairākos Eiropas, Turcijas un Meksikas pētījumos [Ozen, et al., 2002; Jiménez-Morales, 2009]. Mūsu pētījumā genotipu sadalījums starp JIA tiptiem un kontroli neatšķīrās -308A/G un -238A/G polimorfismiem, salīdzinot ar kontroles grupu, bet starp JIA tiptiem genotips -308A/G bija retāk sastopams seronegatīva un seropozitīva poliartrīta, persistējoša oligoartrīta un artrīta ar entezītu slimniekiem, kas varētu liecināt par šī genotipa protektīvo nozīmi. Pēc literatūras datiem šie polimorfismi nav noteicošie faktori JIA slimības attīstībā [Ozen, et al., 2002], tomēr tie ir saistīti ar augstāku iekaisuma aktivitāti un sliktākiem slimības aktivitātes rādītājiem [Mourão, et al., 2009]. Allēle -308A/G saistīta ar augstāku *TNF*-alfa produkciju, kas savukārt veicina smagāku slimības gaitas norisi [Martinez, et al., 2000]. Turcijas pētījumā [Ozen, et al., 2002] allēle -308A/G saistīta ar sliktāku JIA prognozi.

Mūsu pētījumā netika atrasta saistība arī starp SNP un slimības smagumu – pacienta pašsajūtas un ārsta globālo slimības aktivitātes novērtējumiem, sāpju novērtējumam, kā arī funkcionālās nespējas indeksu. Tāpat arī netika atrasta ticama atšķirība starp -308A/G, -238A/G un -244AA polimorfismiem un iekaisuma rādītājiem CRO un EGĀ, kā arī radioloģisku kaulu bojājumu. Arī pēc literatūras datiem *TNF* polimorfismiem nav saistības ar iekaisuma marķieriem un locītavu bojājumu. Arī literatūrā ir maz datu par *TNF* polimorfismu asociāciju ar iekaisuma marķieriem vai radioloģisku bojājumu, vairāk tiek ziņots par šo polimorfismu saistību ar uzņēmību pret JIA un prognozi [Mourão, et al., 2009].

Mūsu pētījums papildina līdz šim publicētos datus par JIA patogēnēzi, norādot iekaisuma citokīnu gēnu polimorfismu nozīmi JIA patogēnēzē vai to protektīvo nozīmi JIA attīstībā. Lai izvērtētu gēna *TNF* polimorfismu nozīmi slimības gaitas norisē mūsu populācijā, būtu nepieciešami papildu pētījumi ar lielāku iesaistīto pacientu skaitu.

Secinājumi

1. Pētījumā iegūtie dati apliecina *TNF* gēna polimorfismu nozīmi JIA patogēnēzē.
2. Genotipam -308A/G iespējama protektīva nozīme seropozitīva un seronegatīva poliartrīta, persistējoša oligoartrīta un artrīta ar entezītu attīstībā.
3. Genotipam -244AA iespējama protektīva nozīme JIA attīstībā, bet nav saistības ar kādu no JIA tiptiem.
4. Polimorfismiem -308A/G, -238A/G un -244AA pozīcijās netika atrasta statistiski nozīmīga saistība ar kādu no slimības aktivitātes kritērijiem.
5. Precīzāku datu iegūšanai par *TNF* gēna polimorfismu nozīmi JIA patogēnēzē ir nepieciešami papildu pētījumi ar lielāku pacientu skaitu.



TNF-α Gene Polymorphism in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients and Its Association with Disease Course

Abstract

Introduction. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common rheumatic disease of children, and the pathogenesis of JIA has not been fully explored. It is known that *TNF*-α coding gene *TNF* single nucleotide polymorphisms (SNP) in -308A/G, -238A/G and -244A/A positions may affect *TNF*-α levels

in the blood [Rudwaleit, et al., 2001], which in JIA patients correlates with disease activity [David, et al., 1990]. There are still conflicting data on the impact of SNPs on the development of JIA, disease course, prognosis and treatment efficacy [Ozen, et al., 2002; Mourão, et al., 2009].

Aim. The aim of the respective study is to assess the potential of TNF gene polymorphism association with JIA type and disease course.

Material and methods. The study included 92 JIA patients and 40 healthy control individuals. Genotyping was performed using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). Genotype distribution comparison between JIA types and control groups was done using the Pearson, chi-square test or Fisher's test.

Results. Our study findings confirm the role of TNF gene polymorphisms in the pathogenesis of JIA. Polymorphism -308A/G possibly has a protective role in seropositive and seronegative polyarthritis, persisted oligoarthritis and enthesitis related arthritis development. Polymorphism -244A/A could have protective role in the development of JIA, but no connection with any particular JIA type has been identified. No association between the SNPs and the disease assessment criteria was found.

Conclusions. The obtained data confirm the role of TNF gene polymorphisms in the pathogenesis of JIA. Genotype -308A/G may have a protective role in development of seropositive and seronegative polyarthritis, persisted oligoarthritis and with enthesitis related arthritis, and genotype -244AA possibly has a protective role in the development of JIA. We found no statistically significant association with any of the disease activity criteria and polymorphisms in -308A/G, -238A/G and -244AA positions. Further studies are required for more accurate data on the role of TNF gene polymorphisms in JIA pathogenesis.

Keywords: TNF polymorphism, juvenile idiopathic arthritis.

Literatūra

- Andersson G. B. Juvenile arthritis - who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence // Clin Exp Rheumatol, 1999; 17: 367-374.
- David J., Davies U., Rooney M., et al. Cytokine measurement in JCA [abstract] // Arthritis Rheum, 1990; 33 (Suppl. 9): S118.
- Field M. Tumor necrosis factor polymorphisms in rheumatic diseases // QJM, 2001; 94 (5): 237-246.
- Fujikawa S., Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children // Acta Paediatr Jpn, 1997; 39: 242-249.
- Jiménez-Morales S., Velazques-Cruz R., Ramirez-Bello J., et al. Tumour necrosis factor-alpha is a common genetic risk factor for asthma, juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in a Mexican pediatric population // Hum Immunol, 2009 Apr; 70 (4): 251-256.
- Kutukculer N., Caglayan S., Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF- α , IL-1 α , IL-6) and T-cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters // Clinical Rheumatology, 1998; 17 (4): 288-292.
- Mourão A. F., Caetano-Lopes J., Costa P., et al. Tumor necrosis factor-alpha -308 genotypes influence inflammatory activity and TNF-alpha serum concentrations in children with juvenile idiopathic arthritis // J Rheumatol, 2009 Apr; 36 (4): 837-842.
- Ozen S., Alikasifoglu M., Bakkaloglu A., et al. Tumour necrosis factor alpha G- > A -238 and G- A > A -308 polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis // Rheumatology (Oxford), 2002 Feb; 41 (2): 223-227.
- Petty R. E., Southwood T. R., Manners P., et al. International League of Associations of Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 // J Rheumatol, 2004; 31: 390-392.
- Rudwaleit M., Siebert S., Yin Z., et al. Low T cell production of TNF α and IFN in ankylosing spondylitis: its relation to HLA B27 and influence of the TNF α -308 gene polymorphism // Ann Rheum Dis, 2001; 60: 36-42.
- Zeggini E., Thomson W., Kwitakowski D., et al. Linkage and association studies of single-nucleotide polymorphism-tagged tumor necrosis factor haplotypes in juvenile oligoarthritis // Arthritis and Rheumatism, 2002; 46 (12): 3304-3311.

Augšstilba kaula lielā grozītāja kaulaudu kvantitatīva imūnhistoķīmiska analīze pacienti ar osteoporotiskiem lūzumiem

*Sandris Petronis^{1,2}, Māra Pilmane³,
Andrejs Skaģers⁴*

¹ Rīgas Stradiņa universitātes doktorantūra, Latvija

² Rīgas 2. slimnīca, Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Anatomijas un
antropoloģijas institūts, Latvija

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Stomatoloģijas institūts, Latvija

Kopsavilkums

Augšstilba kaula proksimālās daļas lūzumi ir visbiežāk ārstētie lūzumi stacionārā ar salīdzinoši lielāko mirstību un invaliditāti. Kaulaudu izvērtēšanai parasti izmanto radioloģiskas metodes: rentgeno-grāfiju, osteodensitometriju un datortomogrāfiju. Svarīgu papildu informāciju par kaulaudu morfoloģiju un proteīnu aktivitāti var iegūt, izmantojot histoķīmiskās metodes. Ar tām iespējams atklāt morfo-patoģenēzi, noteikt operējamo kaulaudu kvalitāti un prognozēt ķirurģiskās ārstēšanas iznākumu. Svarīgākie kaulaudu aktivitātes rādītāji mūsdienās ir augšanas faktori, kaulaudu pamatvielas rādītāji un kaulšūnu aktivitātes rādītāji.

Analīzei izmantoti vienpadsmit pacientu kaulaudi no lielā grozītāja rajona. Visi pacienti bija sievietes, vidējais vecums – 80,6 gadi, kuras 2012. gadā ārstējās Rīgas 2. slimnīcā ar pertrohanteriem lūzumiem pēc zemas enerģijas traumas (kritiena) sadzīvē.

Visām pacientēm bija vidēji daudz osteokalcīnu saturošo kaulšūnu, savukārt osteopontīnu saturošo šūnu skaits bija variabls. Tika konstatēts maz osteoproteģerīnu saturošo šūnu, tomēr bija izņēmuma gadījumi, kad osteoproteģerīnu saturēja līdz pat vidēji daudz šūnām redzes laukā. Kaulu reģenerācijas proteīnu saturošo šūnu daudzums lielākajā daļā gadījumu netika konstatēts vispār, izņemot dažus paraugus. Gandrīz visos paraugos tika konstatēts maz vai ļoti maz transformējošo augšanas faktoru beta saturošo šūnu. Visos preparātos redzama izteikta kaulaudu atrofija.

Pacienti ar pertrohanteriem osteoporotiskiem lūzumiem ir maz to kaulaudu šūnu, kas satur šūnu aktivitātes un kaulu augšanu un reģenerāciju veicinošos augšanas faktoros, acīmredzot gan osteoporoze, gan arī novecošanas rezultātā. No kaulaudu pamatvielas proteīniem visstabilākais osteoporozei skartos sieviešu kaulos ir osteokalcīns, savukārt osteopontīns ir praktiski izzudis, izteikti pasliktinot kaulaudu kvalitāti. Osteoproteģerīna mazā ekspresija norāda uz pazeminātu osteoklastu inhibīciju, kas ir nozīmīgs faktors osteoporozei attīstībā.

Atslēgvārdi: osteoporoze, augšstilba kaula proksimālās daļas lūzumi, histoķīmija, osteokalcīns (OC), osteopontīns (OPN), kaulu reģenerācijas proteīni 2 un 4 (BMP 2/4), transformējošais augšanas faktors beta (TGF β), osteoproteģerīns (OPG).

Ievads

Augšstilba kaula proksimālās daļas lūzumi ir visbiežāk ārstētie lūzumi stacionārā ar salīdzinoši lielāko mirstību un invaliditāti [2, 3, 9]. Lūzumu cēlonis parasti ir kritieni pacientiem ar osteoporozi. Osteoporoze ir sistēmiska kaulu slimība, kurai ir raksturīga samazināta kaulu masa un mikroarhitektonikas izmaiņas, kā rezultātā samazinās kaulu stiprums un palielinās lūzumu risks un ar to saistītās komplikācijas. Kaula stiprumu nosaka kaulu minerālais blīvums (KMB) un kaula kvalitāte [12].

KMB novērtēšanai parasti izmanto radioloģiskas metodes: rentgenogrāfiju, osteodensitometriju un datortomogrāfiju. Rentgenogrāfijā kaulu stāvokli izvērtē subjektīvi, novērtējot kaulu blīvumu un kaula struktūru. Osteodensitometrija ir standarta metode kaula blīvuma noteikšanai. Izmantojot datortomogrāfiju, ar speciālu programmu var precīzi noteikt kaulu blīvumu, taču metode ir dārga, un pacients saņem palielinātu apstarojumu. Svarīgu papildu informāciju par kaulaudu morfoloģiju un proteīnu aktivitāti var iegūt, izmantojot histoķīmiskās metodes. Ar tām iespējams atklāt morfoloģiskās izmaiņas, noteikt operējamo kaulaudu kvalitāti un prognozēt ķirurģiskās ārstēšanas iznākumu. Svarīgākie kaulaudu aktivitātes rādītāji mūsdienās ir augšanas faktori, kaulaudu pamatvielas rādītāji un kaulšūnu aktivitātes rādītāji. Tomēr mūsdienu literatūrā trūkst kompleksas minēto kvalitātes marķieru izpēti cilvēkiem. Tas ir saistīts gan ar morāli ētiskām problēmām, gan arī ar eksperimenta dizainiem, kuros nav uzsvērtas kompleksas problēmas izpēti.

Darba mērķis

Augšstilba kaula lielā grozītāja kaulaudu augšanas faktoru, pamatvielas proteīnu un kaulšūnu aktivitātes imūnhistoķīmiska analīze pacientiem ar osteoporotiskiem augšstilba kaula proksimālās daļas grozītāju apvidus lūzumiem.

Materiāls un metodes

Analīzei izmantoti kaulaudi no lielā grozītāja rajona vienpadsmit pacientiem, kuri 2012. gadā ārstējušies Rīgas 2. slimnīcā ar pertrohanteriem lūzumiem pēc zemas enerģijas traumas (kritiena) sadzīvē. Visi pacienti bija sievietes, vidējais vecums – 80,6 gadi (70–87 g. v.).

Kaulaudu materiāls iegūts operācijas laikā, veicot pertrohantera augšstilba kaula lūzuma osteosintēzi ar bloķētu stieni. Operāciju zālē veikta materiāla fiksācija formaldehīda šķīdumā. Histoloģisko paraugu sagatavošana veikta Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta laboratorijā. Veikta paraugu dekalcinācija, atūdeņošana, attaukošana un ieguldīšana parafīnā un sagatavoti kaulaudu preparāti ar mikrotomu 3–4 mikronu biezumā. Pēc tam materiāls krāsots ar hematoksīnu un eozīnu. Imūnhistoķīmiskajai analīzei veikta paraugu apstrāde ar šādiem reaģentiem: osteokalcīns FL-100 SC : 30044, poliklonālas antivielas, iegūtas no truša, atšķaidījums 1 : 100 (ražotājs: *Santa Cruz Biotechnology Inc.*, ASV), osteopontīns ab8448, poliklonālas antivielas, iegūtas no truša, atšķaidījums 1 : 100 (ražotājs: *Abcam*, Lielbritānija), kaula morfoģenētiskais proteīns anti-BMP-2/4, iegūts no kazas, atšķaidījums 1 : 100 (ražotājs: *R & D Systems*, Vācija), osteoproteģerīns N-20, SC : 8468, poliklonālas antivielas, iegūtas no kazas (ražotājs: *Santa Cruz Biotechnology Inc.*, ASV), transformējošais augšanas faktors beta ab1279, monoklonālās antivielas, iegūtas no peles, kaspāze 6 ab52951, monoklonālās antivielas no truša (EP1235Y), atšķaidījums 1 : 250 (ražotājs: *Abcam*, Lielbritānija), defensīns beta 2, LOT VJU01, antivielas iegūtas no kazas (ražotājs: *R & D Systems*, Vācija).

Kaulaudu aktivitātes marķieri izvērtēti, izmantojot puskvantitatīvo metodi. Paraugi, kuros konstatēts maz pozitīvo šūnu, apzīmēti ar +. Paraugi, kuros konstatēts vidēji daudz pozitīvo šūnu, apzīmēti ar ++. Paraugi, kuros konstatēts daudz pozitīvo šūnu, apzīmēti ar +++. Paraugi, kuros konstatēts ļoti daudz pozitīvo šūnu, apzīmēti ar +++++. Paraugi, kuros netika konstatētas pozitīvās šūnas, tika apzīmēti ar 0. Paraugi, kuros konstatēja ļoti maz pozitīvo šūnu, tika apzīmēti ar 0/+.

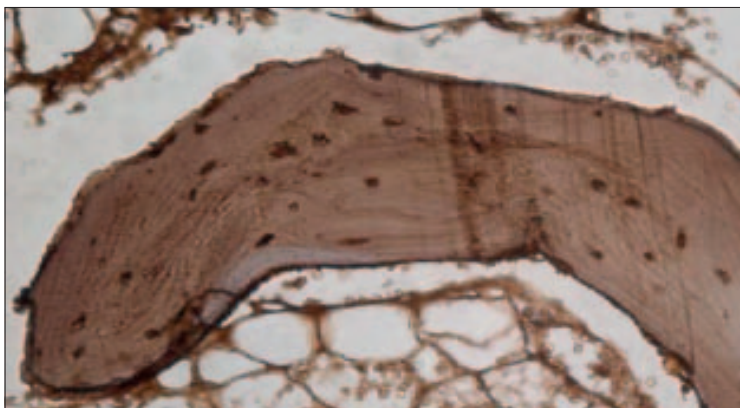
Rezultāti

Visām pacientēm bija vidēji daudz osteokalcīnu saturošo kaulšūnu (sk. 1. att.), savukārt osteopontīnu saturošo šūnu skaits izrādījās variabls (sk. 2. att.). Osteoporotiskos sieviešu kaulos atradām maz osteoproteģerīnu saturošo šūnu (sk. 3. att.), tomēr bija izņēmuma gadījumi, kad minēto faktoru saturēja līdz pat vidēji daudz šūnām redzes laukā. Kaulu reģenerācijas proteīnu saturošo šūnu daudzums pārsvarā (7 no 11) gadījumu netika konstatēts vispār (sk. 4. att.). Lielākajā daļā (9 no 11) paraugu tika konstatēts maz vai ļoti maz transformējošā augšanas faktora beta saturošo šūnu (sk. 5. att.). Visos preparātos redzama izteikta kaulaudu atrofija.

Rezultātu kopsavilkums ir apkopots 1. tabulā.

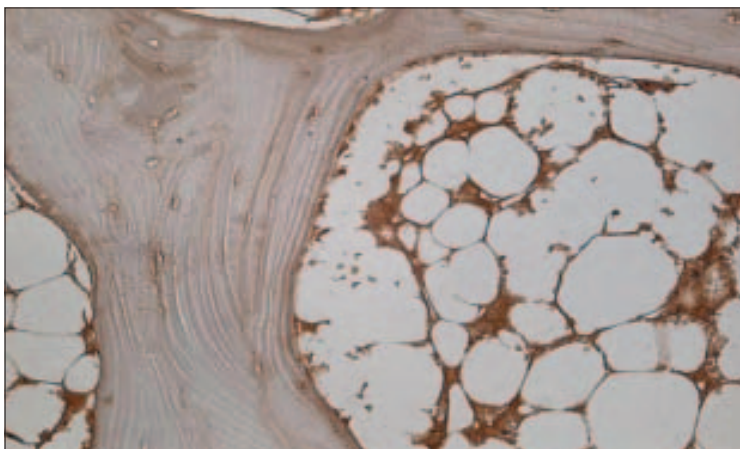
1. attēls. Osteokalcīna (OC) imūnhistoķīmija. Kaulaudi ar vidēji daudz OC pozitīvām šūnām, palielinājums $\times 200$

Immunohistochemistry of osteocalcin (OC). Bone tissue with medium amount of OC positive cells, magnification $\times 200$



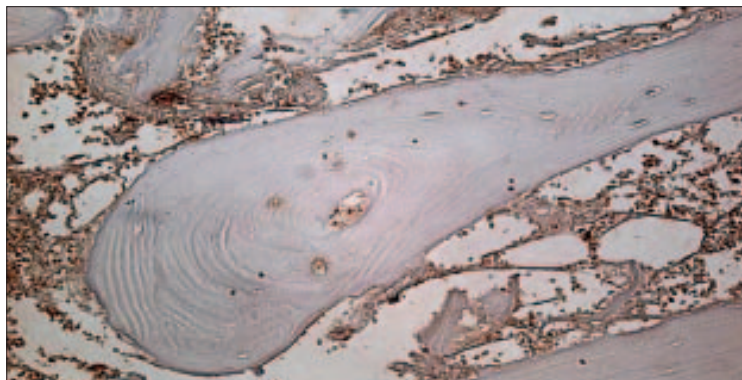
2. attēls. Osteopontīna (OPN) imūnhistoķīmija. Kaulaudi ar maz OPN pozitīvām šūnām, palielinājums $\times 200$

Immunohistochemistry of osteopontin (OPN). Bone tissue with little amount of OPN positive cells, magnification $\times 200$



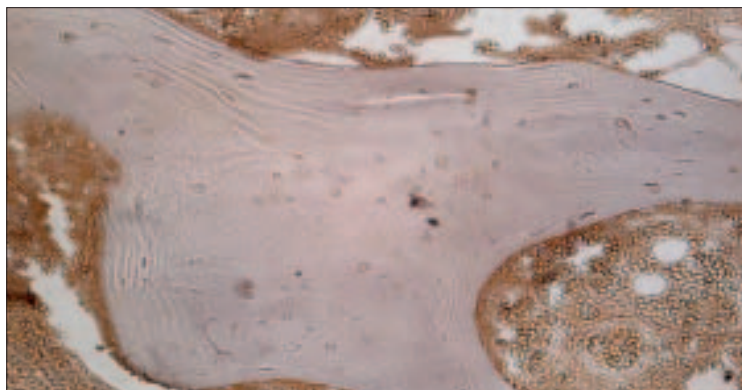
3. attēls. Osteoprotegerīna (OPG) imūnhistoķīmija. Kaulaudi ar maz OPG pozitīvām šūnām, palielinājums $\times 200$

Immunohistochemistry of osteoprotegerin (OPG). Bone tissue with little amount of OPG positive cells, magnification $\times 200$



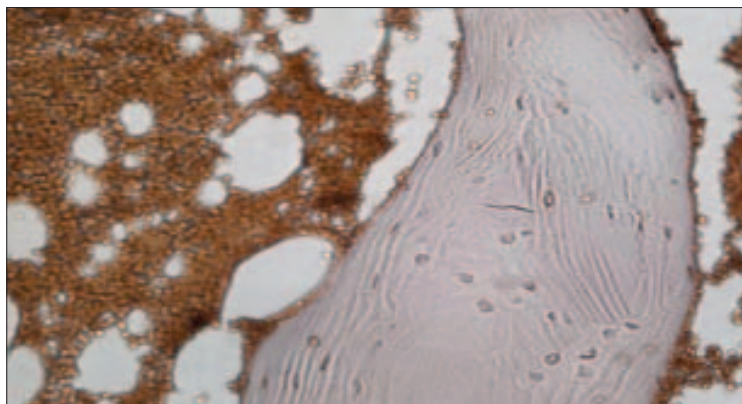
4. attēls. Kaulaudu morfoģenētiskā faktora (BMP 2/4) imūnhistoķīmija. Kaulaudi ar maz BMP 2/4 pozitīvām šūnām, palielinājums $\times 200$

Immunohistochemistry of bone morphogenetic protein (BMP). Bone tissue with little amount of BMP positive cells, magnification $\times 200$



5. attēls. Transformējošā augšanas faktora (TGF β) imūnhistoķīmija. Kaulaudi ar ļoti maz TGF β pozitīvām šūnām, palielinājums $\times 200$

Immunohistochemistry of transforming growth factor (TGF β). Bone tissue with very little amount of TGF β positive cells, magnification $\times 200$



1. tabula. Kaulaudu aktivitātes marķieru pozitīvo šūnu daudzums paraugos, novērtējot ar puskvantitatīvo metodi
Amount of bone tissue activity markers using semiquantitative method

Pacienta Nr. p. k.	Vecums, gadi	OC	OPN	BMP 2/4	TGF β	OPG
1.	65	++	0/+	0	0	+
2.	74	++++	+ / ++	0	0/+	+
3.	75	++	0/+	0/+	+	0
4.	76	+	0/+	0	0/+	+
5.	78	++	+ / ++	++	+	0/+
6.	81	+	+	0	0/+	++
7.	85	+	0/+	0/+	+	+
8.	85	+++	0/+	0	0/+	+
9.	86	++	+	0/+	0/+	+
10.	87	+	+	0	0/+	0/+
11.	90	++	+	0	0	+
Kopā		++	variabli	0 – 0/+ – ++	0/+ – +	+

OC – osteokalcīns, OPN – osteopontīns, BMP 2/4 – kaulu reģenerācijas proteīni 2 un 4, TGF β – transformējošais augšanas faktors beta, OPG – osteoproteģerīns.

+ – maz pozitīvo šūnu; ++ – vidēji daudz pozitīvo šūnu; +++ – daudz pozitīvo šūnu; ++++ – ļoti daudz pozitīvo šūnu; 0 – netika konstatētas pozitīvās šūnas; 0/+ – ļoti maz pozitīvo šūnu.

Diskusija

Osteokalcīns (OC), kas tiek sekretēts osteoblastos, norāda uz šūnu aktivitāti un ir tieši saistīts ar kaula mineralizāciju un kaulu minerālā blīvuma pieaugumu [15]. Osteokalcīna ekspresija mūsu izmeklētajos paraugos bija samazināta. Tas varētu būt saistīts gan ar pacientu vecumu, kad samazinās jaunu kaula osteonu veidošanās, gan ar osteoporozes izraisītām izmaiņām kaulos, kam raksturīgs kaulu minerālā blīvuma samazinājums un kaula struktūras mikroarhitektonikas izmaiņas. Pēdējie tad arī ir riska faktori augšstilba kaula proksimālās daļas lūzumiem.

Osteopontīns (OPN) ir pamatvielas proteīns, kura funkcijas ir daudzveidīgas un vēl nepietiekami izpētītas. OPN tiek sintezēts dažādās šūnās, t. sk. fibroblastos, osteoblastos, osteocītos, hondrocītos, mioblastos un citur, regulējot iekaisuma procesus [1, 22, 23]. Kaulaudos OPN aktivizē osteoklastu funkciju un veicina kaulu remodelāciju [6, 8, 18]. Mūsu izmeklētajos paraugos OPN pozitīvo šūnu daudzums bija variabls, proti, lielākajai daļai pacientu to bija ļoti maz vai maz, kas, mūsaprāt, norāda uz kaulaudu zemo remodelācijas potenciālu cienījamā vecumā. Papildu cēlonis, kas raksturīgs mūsu klimatiskajai zonai, īpaši, ja cilvēki to nekontrolē, varētu būt pazemināts D3 vitamīna līmenis, kas arī samazina OPN sintēzi [4].

Kaulu morfoģenētiskie proteīni (BMP) pārstāv citokīnu grupu, kas ierosina kaula un skrimšļa veidošanos [17]. Vistiešāk ar šiem procesiem ir saistīts BMP 2, kas veicina kaula un skrimšļa veidošanos, osteoblastu diferencēšanos. Otrs biežāk atrodamais proteīns cilvēka balstaudos – BMP 4 – veicina lūzumu sadzīšanu [7]. Iepriekšminēto īpašību dēļ BMP tiek lietots traumatoloģijā un ortopēdijā lokālas dabas injekcijās lūzuma vai kaula defekta zonā, lai veicinātu kaula saaugšanu [5, 16]. Mūsu pētāmo pacientu materiālā bija ļoti maz BMP 2/4 pozitīvo šūnu un tikai atsevišķos paraugos, kas liecina par zemu lūzumu sadzīšanas potenciālu mūsu pacientēm.

Transformējošais augšanas faktors (TGF β) ir citokīnu grupas proteīns, kas kontrolē daudzu šūnu proliferācijas un diferenciācijas procesu [21]. TGF β papildus regulē normālu kaulu remodelāciju, inhibē osteoklastu veidošanos un kaula resorbciju un stimulē osteoblastu aktivitāti, nodrošinot normālu lūzuma sadzīšanu [13, 19, 24]. Mūsu izmeklētajos paraugos tika atrasts ļoti maz TGF β pozitīvo šūnu, norādot uz zemu lūzumu saaugšanas potenciālu. Pazeminātais augšanas faktoru daudzums varētu būt saistīts ar osteoporozī, vecumu un samazinātu fizisko slodzi [14].

Osteoprotegerīns (OPG) regulē iekaisumu, šūnu bojāeju un diferenciāciju [11]. Inhibējot osteoklastu attīstību, OPG veicina kaulu blīvuma pieaugumu [20]. OPG pētāmajām pacientēm tika atrasts mazā skaitā šūnu, kas būtu izskaidrojams ar estrogēnu līmeņa pazemināšanos pēc menopauzes sākšanās, jo estrogēnu deficīts samazina OPG sintēzi [10].

Secinājumi

Pacientiem ar pertrohanteriem osteoporotiskiem lūzumiem ir maz to kaulaudu šūnu, kas satur šūnu aktivitāti, kaulu augšanu un reģenerāciju veicinošos augšanas faktorus – acīmredzot gan osteoporozes, gan arī novecošanas rezultātā. Osteoporozes skartos sieviešu kaulos visstabilākais kaulaudu pamatvielas proteīns ir osteokalcīns, savukārt osteopontīns ir praktiski izzudis, tā izteikti pasliktinot kaulaudu kvalitāti. Osteoprotegerīna mazā ekspresija norāda uz pazeminātu osteoklastu inhibīciju, kas ir nozīmīgs faktors osteoporozes attīstībā.



Immunohistochemical Quantitative Analysis of Bone Tissue from Great Tochanter of Femur in Patients with Osteoporotic Fractures

Abstract

Introduction. Fractures of the proximal femur are the most common hospital treated fractures with relatively higher mortality and disability. Following radiological techniques are commonly used for bone evaluation: X-ray, computed tomography and osteodensitometry. Additional important information on bone morphology and protein activity can be obtained by using immunohistochemical methods. Thus, it is possible to reveal morphopathogenesis, determine bone quality and predict the outcome of surgical treatment. The main bone activity indicators today are: growth factors, bone basic substance indicators and bone activity indicators.

Material and methods. The analysis is based on bone tissue from great trochanter of femur from eleven patients, females, mean age 80.6 years, who were treated in Rīga 2nd Hospital in 2012 with pertrochanteric fractures after low energy trauma – fall.

Results. Bone cells of all patients moderately contained osteocalcin, while cells containing osteopontin, proved to be variable. A small amount of osteoprotegerin containing cells was found; however, in exceptional cases the mentioned factor contained up to an average amount of cells in the visual field. Bone regeneration protein containing cells in the majority of cases were not found at all, except for some samples. Transforming growth factor beta containing cells were found little or very little in almost all samples. In all preparations, marked bone atrophy was evident.

Conclusions. Patients with pertrochanteric osteoporotic fractures has a small amount of bone cells that contain cell activity and bone growth and recovery enhancing growth factors due to osteoporosis, as well as aging. Most stable of basic proteins of bone tissue affected by osteoporosis is osteocalcin, while osteopontin is almost missing determining severe bone deterioration. Low expression of osteoprotegerin indicates a reduced osteoclast inhibition, which is an important factor in the development of osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, proximal femur fractures, immunohistochemistry, osteocalcin (OC), osteopontin (OPN), bone regeneration proteins 2 and 4 (BMP 2/4), transforming growth factor beta (TGF-β), osteoprotegerin (OPG).

Literatūra

1. Ashizawa N., et al. Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates A(II)-induced DNA synthesis and collagen gel contraction // *J Clin Invest*, 1996 Nov 15; 98 (10): 2218–2227.
2. Braithwaite R. S., Col N. F., Wong J. B. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs // *J Am Geriatr Soc*, 2003 Mar; 51 (3): 364–370.
3. Brauer C. A., Coca-Perrillon M., Cutler D. M., Rosen A. B. Incidence and mortality of hip fractures in the United States // *JAMA*, 2009 Oct 14; 302 (14): 1573–1579.
4. Butler W. T. The nature and significance of osteopontin // *Connect Tissue Res*, 1989; 23 (2–3): 123–136.
5. Chen D., Zhao M., Mundy G. R. Bone morphogenetic proteins // *Growth Factors*, 2004 Dec; 22 (4): 233–241.
6. Choi S. T., et al. Osteopontin might be involved in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis // *Rheumatology*, 2008; 47 (12): 1775–1779.
7. Even J., Eskander M., Kang J. Bone morphogenetic protein in spine surgery: current and future uses // *J Am Acad Orthop Surg*, 2012; (20): 547–552.
8. Giachelli C. M., Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization // *Matrix Biol*, 2000 Dec; 19 (7): 615–622.
9. Haleem S., et al. Mortality following hip fracture: trends and geographical variations over the last 40 years // *Injury*, 2008 Oct; 39 (10): 1157–1163.
10. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK system // *Endocrinology*, 2001; 142 (12): 5050–5055.
11. Krakauer T. Nuclear factor-kappaB: fine-tuning a central integrator of diverse biologic stimuli // *Int Rev Immunol*, 2008; 27 (5): 286–292.
12. Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija. Osteoporozes klīniskās vadlīnijas. – Rīga, 2012. – 158 lpp.
13. Lieberman J. R., et al. The role of growth factors in the repair of bone: biology and clinical applications // *J Bone Joint Surg Am*, 2002 Jun 1; 84 (6): 1032–1044.
14. Marie P. Growth factors and bone formation in osteoporosis: roles for IGF-I and TGF-beta // *Revue du Rhumatisme (English Ed.)*, 1997; 64 (1): 44–53.
15. Na Kyung L., et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton // *Cell*, 2007 August 10; 130 (3): 456–469.
16. Ong K. L., et al. Off-label use of bone morphogenetic proteins in the United States using administrative data // *Spine*, 2010; 35: 1794–1800.
17. Reddi A. H., Reddi A. Bone morphogenetic proteins (BMPs): from morphogens to metabologens // *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2009; 20 (5–6): 341–342.
18. Reinholt F. P., et al. Osteopontin – a possible anchor of osteoblasts to bone // *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990 June; 87 (12): 4473–4475.
19. Oreffo R. O., et al. Activation of the bone-derived latent TGF beta complex by isolated osteoclasts // *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1989 February 15; 158 (3): 817–823.
20. Simonet W. S., et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density // *Cell*, 1997; 89 (2): 309–319.
21. Sporn M. B., et al. Transforming growth factor-beta: biological function and chemical structure // *Science*, 1986 August 1; 233 (4763): 532–534.
22. Uaesoontrachoon K., et al. Osteopontin and skeletal muscle myoblasts: association with muscle regeneration and regulation of myoblast function in vitro // *Int J Biochem Biol*, 2008; 40 (10): 2303–2314.
23. Wang K. X. Osteopontin: Role in immune regulation and stress response // *Cytokine Growth Factor Rev*, 2008; 19 (5–6): 333–345.
24. Zimmermann G., et al. TGF-β1 as a marker of delayed fracture healing // *Bone*, 2005 May; 36 (5): 779–785.

DRB1*01:01 gēna mutācijas izpēte 2. eksonā HIV/AIDS slimniekiem

*Diana Kasjko¹, Vladislavs Jasinskis¹, Elīna Dobeļe¹,
Lilija Kovaļčuka¹, Jeļena Eglīte¹, Artūrs Sočņevs¹,
Gunta Stūre^{2,3}, Ludmila Viksna²*

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas
starpkatedru laboratorija, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas un
dermatoloģijas katedra, Latvija

³ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, stacionārs
"Latvijas Infektoloģijas centrs"

Kopsavilkums

Ievads. Cilvēka leikocītu antigēns (*HLA*) ir virsmas audu saderības komplekss cilvēkiem, un tas palīdz atpazīt un prezentēt antigēnus. Tam ir svarīga loma organisma imūnsistēmas veidošanā. Daudzos pētījumos saistībā ar HIV/AIDS gadījumiem ir pierādīta DRB1*01:01 alēles protektīvā darbība, proti, pacientiem ar šo gēnu sindromkomplekss attīstījās izteikti lēnāk nekā pacientiem, kam šī alēle netika konstatēta. Taču līdz ar jaunākajiem atklājumiem šis fakts nonāca pretrunā pats ar sevi. Individīdiem, kuriem būtu bijis vajadzīgs ilgāks laiks, lai attīstītos AIDS, tas izveidojās ātrāk par 6 gadiem. Tieši 2. eksons veido *HLA* II klases β1 un α1 piesaistes vietu peptīdam un prezentē to tālāk imūnsistēmai. Jebkāds disbalanss šajā sistēmā izraisa nepareizu vai pat neesošu imūnatbildi. Visbiežāk šīs *missense* vai *nonsense* mutācijas notiek aminoskābju maiņas dēļ. Šie fakti pamudināja izsekot nukleotīdu maiņai 2. eksonā un izvērtēt šo seku iedarbību uz DRB1*01:01 alēles protektīvo darbību.

Darba mērķis. Noskaidrot, vai DRB1*01:01 2. eksonā notiekošās punktveida mutācijas ietekmē šīs alēles protektīvo darbību HIV slimniekiem.

Materiāls un metodes. Pētījumā iekļauti 200 HIV inficēti pacienti. Ar *QIAGEN QIAamp DNA Kit* reaģentiem no venozajām asinīm tika izdalīta DNS un ar automātisko sekvenēšanu – *Big Dye Terminator Mix* (*Applied Biosystems*, ASV) – tika noteikta *HLA* – 2. eksona (260 bp) nukleotīdu secība. Statistisko analīzi veica, izmantojot *Microsoft Excel* un *DOS StatCalc* programmu. Rādītāju atšķirības nozīme izvērtēta pie ticamības $p \leq 0,05$. Izredžu attiecība (*OR*) tika aprēķināta pēc Volfa metodes.

Rezultāti. Divsimt analizētajiem pacientiem tika atrastas 2. eksona punktveida mutācijas: 9. kodonā – 27% gadījumu; 14. kodonā – 36% gadījumu; 87. kodonā – 28% gadījumu ($p < 0,001$). Vienam HIV slimniekam paraugā tika konstatēts stop-kodons (13. kodonā). Turklāt novērotas līdzsvarotas nukleotīdu transversijas un tranzīcijas attiecības, kas liecina par mutāciju 2. eksonā, un ir zināms, ka transversija cilvēka genomā sastopama ļoti reti (*OR* 0,05, 95% TI 0,00–0,053).

Secinājumi. Pilnīgākai izpratnei par 2. eksonā notiekošo mutāciju nozīmību HIV/AIDS attīstībā nepieciešams palielināt pētāmo grupu.

Atslēgvārdi: HIV, AIDS, *HLA*, 2. eksons, DRB1*01:01.

Ievads

Infekcijas slimības ir viens no izplatītākajiem cilvēku saslimstības un mirstības cēloņiem [Burgner, 2006]. Šobrīd HIV izplatība starp cilvēkiem pasaules mērogā mērāma miljonos. Gēni, kas ir iesaistīti imūnās atbildes veidošanā, ir ļoti daudzveidīgi un atšķirīgi, kas ir liela priekšrocība tam, lai mūsu organisms spētu reaģēt uz dažādu infekciju izraisītājiem [Blackwell, 2009]. Cilvēka leikocītu antigēns (angl. *Human Leukocyte Antigen*, turpmāk tekstā – *HLA*) ir termins, ko plašāk izmanto transplantācijā [Penn, 2003]. Tas apraksta gēnu grupu, kas tiek pārmantota, un to nesaderības gadījumā visbiežāk notiek audu atgrūšana. *HLA* ir virsmas audu saderības komplekss cilvēkiem, kas palīdz atpazīt un prezentēt antigēnus [Bodmer, 1987]. Tas atrodas 6. hromosomā un satur lielu daļu gēnu, kas atbild par imūnsistēmas realizāciju cilvēka organismā [Turpeinen, 2009; Shankarkumar, 2004].

HLA molekulas iedala trīs klasēs. I un II klase atbild par antigēna prezentāciju, savukārt III klase producē dažus komplementa sistēmas proteīnus [Schur, 2013; Shiina, 2009].

Katram cilvēkam ir savs individuāls *HLA* – antigēnu komplekss, ko tas pārmanto no abiem vecākiem. Divas galvenās klases, *HLA* I klase un *HLA* II klase, kodē receptorus uz šūnu virsmas, kas prezentē patogēna – derivāta peptīdus T šūnām. *HLA* I klases antigēni atrodas uz gandrīz visām kodolu saturošajām organisma šūnām [Amiot, 1988], savukārt *HLA* II klases molekulas atrodas uz antigēnu prezentējošām šūnām [Dörffel, 2005].

Ir saistība starp *HLA* antigēnu un tā ģenētisko predispozīciju pret dažādām slimībām. Piemēram, gandrīz 85% slimnieku ar ankilozējošo spondilītu un Reitera sindromu ir identificēti *HLA* B27 antigēns [Lautermann, 2002]. Vairāk nekā 95% pacientu ar 1. tipa cukura diabētu konstatēti *HLA* DR3, DR4 antigēns [Raha, 2009]. Ar to ir saistītas arī daudzas citas autoimūnas slimības (Greivsa sindroms, reimatoīdais artrīts, multiplā skleroze u. c.).

HLA II klases *HLA*-DRB1 lokuss šobrīd tiek uzskatīts par vispolimorfāko reģionu cilvēka genomā. Saskaņā ar oficiālās *The International ImmunoGenetics* informācijas sistēmas (*IMGT/HLA*) mājas lapas datiem ir atklātas 2065 *HLA* II klases alēles, no tām 1317 ir *HLA*-DRB1 [*HLA nomenclature data base*, 2013]. Daudzos pētījumos ir pierādīta DRB1 protektīvā darbība, kad slimības attīstības gaita var ritēt salīdzinoši lēnāk vai arī vispār neattīstīties [Gourraud, 2007; Snijders, 2001]. Tādi ir arī mūsu laboratorijā veikto pētījumu rezultāti, kuros atklājās, ka alēlei *HLA*-DRB1*01:01 piemīt protektīvas īpašības pacientiem, kas inficējušies ar HIV. Tādējādi sindromkompleksa attīstība ir salīdzinoši ilgāka nekā tiem pacientiem, kam šīs alēles nav.

Tomēr kombinācijās ar dažiem alēļu variantiem, kas atrodas *HLA* lokusā, alēle DRB1*01:01 vairs neveic savas protektīvās funkcijas [Eglite, 2011]. Zināms, ka, iespējams, tieši strukturālas izmaiņas *HLA* gēnā ierosina nepareizu un neadekvātu peptīda saistīšanos un prezentāciju T-šūnām. Molekulas *HLA* II klases α ķēdes un β ķēdes veidošanās tiek kodēta, pateicoties tieši 2. eksona *HLA*-DRB1*, DQA1* un DQB1* gēniem. 2. eksons *HLA* II klases molekulā ir atbildīgs par peptīdsaistošās rievās veidošanos β 1 un α 1 domēnā. Tādēļ jebkādas mutācijas, kas izmaina aminoskābju secību šajā reģionā, veidojot nepareizu peptīdu saistīšanos un to prezentāciju, izraisa imūnfunkcijas traucējumus.

Darba mērķis

Noskaidrot, vai DRB1*01:01 2. eksonā notiekošās punktveida mutācijas ietekmē šīs alēles protektīvo darbību HIV slimniekiem.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika iekļauti 200 pacienti, kuri ārstējās Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā, stacionārā "Latvijas Infektoloģijas centrs". Šie pacienti tika iedalīti trijās apakšgrupās un raksturoti pēc infekcijas attīstības (sk. 1. tab.).

Izmantotais bioloģiskais materiāls tiek uzglabāts Rīgas Stradiņa universitātes Klīniskās imunoloģijas un imunogēnētikas starpkatedru laboratorijā.

Atlases kārtībā pētījumā tika iekļauti šādi pacienti:

- 1) HIV-1 inficēti pacienti – sievietes un vīrieši, kuri ir vecāki par 18 gadiem;
- 2) HIV-1 inficēti pacienti visās HIV-1 infekcijas stadijās;
- 3) HIV-1 inficēti pacienti ar dažādiem inficēšanās ceļiem.

Pacientu izslēgšanas kritēriji:

- 1) pacienti, kuri ir jaunāki par 18 gadiem;
- 2) grūtnieces;
- 3) pacienti, kuri atrodas ieslodzījumā vai pirmstiesas izmeklēšanas izolatorā;
- 4) pacienti, kuri ilgstoši uzturas vai strādā ārzemēs;
- 5) pacienti, kuriem veikta splenektomija vai kas lieto glikokortikosteroīdus;
- 6) pacienti, kuri nav Latvijas pilsoņi vai pastāvīgi Latvijas iedzīvotāji;
- 7) nelīdzestīgi pacienti;
- 8) pacienti, kuri ir vecāki par 18 gadiem, bet HIV infekciju ieguvuši vertikālās transmisijas ceļā;
- 9) pacienti ar HIV-2 infekciju.

Ar *QIAGEN QIAamp DNA Kit* reaģentiem tika veikta DNS izdāle no venozajām asinīm. To kvalitāte un kvantitāte tika pārbaudīta ar *Qubit® fluorometer (Invitrogen, ASV)*. Ar sekvenēšanas metodi tika noteikta gēna *HLA-DRB1*01:01* 2. eksona nukleotīdu secība. Ar *Big Dye Terminator Mix (Applied Biosystems, ASV)* tika noteikta *HLA* 2. eksona nukleotīdu secība. Polimerāzes ķēdes reakcijā (PĶR) izmantoti praimeri: PĶR matrica ir cilvēka genomiskā DNS (50 ng/μl).

Amplifikācijai izmantotie praimeri:

RBSeq1-5'-tccagtg gccgcaccc c-3' – tiešais praimers (18 nt);

RBSeq2 -5'-gagctggga atctgagtgt gt-3' – reversais praimers (21 nt);

RBSeq3-5'-tcagtgtc ttctcaggag gc-3' – meklējamā sekvenca (20 nt).

Statistisko analīzi veica datorā, izmantojot programmas *Microsoft Excel*, *DOS StatCalc*. Rādītāju atšķirības nozīme izvērtēta pie ticamības $p \leq 0,05$. Izredžu attiecība (*OR*) tika izrēķināta, izmantojot Volfa metodi. *DRB1* gēna 2. eksona iegūto sekvenču analīze: salīdzināšana ar atsauces sekveni *ORIGIN* (270 bp) 8157 .. 8426 – 2. eksona gēna *DRB1*01:01:01* alēli (sk. 2. tab.) tika veikta, izmantojot *Contig Express (Invitrogen, ASV)* datorprogrammu un *IMGT/HLA* datu bāzi (*the International ImMunoGeneTics Database*) [Kotsch, 1999].

1. tabula. Kopējās pētījuma populācijas un analizējamo apakšgrupu raksturojums

The overall study population and subgroups

Pētījuma populācija	Iedalījums pēc infekcijas attīstības	Pacientu skaits, %
G-1 grupa, n = 100	Pacienti, kuriem ilgāk par 6 gadiem tika novērota ilgstoša remisija	50
G-2 grupa, n = 65	Pacienti, kuriem ilgāk par 6 gadiem tika novērota remisija saņemtas terapijas rezultātā	33
G-3 grupa, n = 35	Pacienti, kuriem tika reģistrēta fulminanta AIDS sindroma attīstība	17
Kopējā AIDS grupa, n = 200	Visi HIV inficētie pacienti AIDS stadijā	100

2. tabula. Atsauces sekvenca *ORIGIN* (270 bp) 8157.. 8426 – 2. eksona *HLA-DRB1*01:01:01* gēns *ORIGIN* (270 bp) reference sequence 8157.. 8426 – 2nd exon gene *HLA-DRB1*01:01:01*

1	cacgtttcct gtggcagcct aagagggagt gtcatttctt caatgggacg gagcgggtgc
61	ggttcctgga cagatacttc tataaccagg aggagtccgt gcgcttcgac agcgacgtgg
121	gggagttccg gccgggtgacg gagctggggc gccctgacgc tgagtactgg aacagccaga
181	aggacctcct ggagcagagg cgggccgcgg tggacaccta ctgcagacac aactacgggg
241	ttggtgagag cttcacagtg cagcggcgag

3. tabula. Dažādu grupu HIV slimnieku nukleotīdu polimorfisma sastopamība 2. eksona *HLA-DRB1*01:01* gēnā
HLA-DRB1*01:01 gene incidence of nucleotide polymorphism in second exon in HIV patients

Kodona Nr.	9	10	11	12	13	16	18	23	25	26	28
Ref. aminoskābes	Trp	Gln	Leu	Lys	Phe	His	Phe	Arg	Arg	Leu	Glu
Pozīcijas	UGG	CAG	CUU	AAG	UUU	CAU	UUC	UGG	CGG	UUG	GAA
Punktveida mutācijas	Glu	Tyr	*	*	Ser	*	*	*	*	Tyr	*
G-1, n = 42	0,52	*	*	*	0,5	*	*	*	*	0,8/ 0,20, p = 0,04	*
G-2, n = 14	*	*	*	*	0,71/ 0,28, p = 0,03	*	*	*	*	0,71/ 0,15, p = 0,01	*
G-3, n = 20	*	*	*	*	0,8	*	*	*	*	0,9	*
Gn = 200	0,72	*	*	*	0,9	*	*	*	*	0,95	*

Kodona Nr.	30	31	32	34	37	38	40	41	42	44	47
Ref. aminoskābes	Cys	Ile	Tyr	Gln	Ser	Val	Phe	Asp	Ser	Val	Tyr
Pozīcijas	UGC	AUC	UAU	CAA	UCC	GUG	UUC	GAC	AGC	GAC	UAC
Punktveida mutācijas	Tyr	*	His	*	*	Leu	*	*	*	*	Phe
G-1, n = 42	0,95/ 0,53, p = 0,01	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
G-2, n = 14	*	*	0,29/ 0,32 p = 0,02	*	*	*	*	*	*	*	*
G-3, n = 20	*	*	*	*	*	0,22	*	*	*	*	0,8/ 2,33, p = 0,043
Gn = 200	0,97	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Tabulas turpinājums 341. lpp.

3. tabulas nobeigums

Kodona Nr.	48	57	58	60	65	67	69	70	71	72	73
Ref. aminoskābes	Arg	Asp	Ala	Tyr	Lys	Leu	Glu	Gln	Arg	Arg	Ala
Pozīcijas	CGG	GAU	GCC	CGA	GAA	CCU	GAG	CAG	AGG	CGG	GCC
Punktveida mutācijas	*	*	*	*	Agr	Ile	*	*	*	*	*
G-1, n = 42	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
G-2, n = 14	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
G-3, n = 20	*	*	*	*	*	0,2/ 1,44, p = 0,02	*	*	*	*	*
Gn = 200	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Kodona Nr.	74	75	77	78	82	86	87
Ref. aminoskābes	Ala	Val	Thr	Tyr	His	Val	Gly
Pozīcijas	CGC	GUG	ACC	UAC	CAC	GUU	GGU
Punktveida mutācijas	*	Gly	Asn	*	Tyr	Ala	*
G-1, n = 42	*	*	*	*	*	*	*
G-2, n = 14	*	*	0,43/ 0,74, p = 0,01	*	*	*	*
G-3, n = 20	*	0,11/ 4,53, p = 0,05	*	*	0,1/ 1,39, p = 0,02	0,1/ 2,65, p = 0,04	*
Gn = 200	*	*	*	*	*	*	*

* Neuzrāda statistiski ticamus rezultātus.
Rezultāti parādīti attiecīgi – gf / odds rātion / p < 0,05.
gf – alēļu sastopamības biežums.
Gn – kopējā pētījuma populācija.

Rezultāti

Pacienti ($n = 200$), kas ir Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra "Latvijas Infektoloģijas centrs" uzskaitē, tika iedalīti trīs grupās pēc HIV attīstības. Simt pacientiem (50%), kas tika iekļauti G-1 grupā, HIV attīstība progresēja lēni un bija novērota remisija pat līdz 6 gadiem. No 200 pētījumā iekļautajiem pacientiem 65 (33%) saņēma ART terapiju, un saņemtās terapijas rezultātā viņiem tika novērota remisija. Savukārt 35 (17%) pacientiem tika reģistrēta fulminantā AIDS sindrom-kompleksa attīstība (sk. 1. tab.).

Nemot vērā nukleotīdu polimorfisma sastopamību 2. eksona *HLA-DRB1*01:01* gēnā, 200 pacientiem tika atrasti šī eksona punktveida mutācijas "karstākie punkti". *Missense*: 47. kodonā – 80% gadījumu; 67. kodonā – 20% gadījumu; 75. kodonā – 11% gadījumu; 82. kodonā – 10% gadījumu; 86. kodonā – 10% gadījumu ($p < 0,05$) (sk. 3. tab.). Vienam HIV slimnieka paraugam tika novērots STOP-kodons (13. kodonā). Turklāt novērotas līdzsvarotas nukleotīdu transversijas un tranzīcijas attiecība, kas liecina par mutāciju 2. eksonā (transversija cilvēka genomā sastopama ļoti reti) ($OR\ 0,05$, 95% TI 0,00–0,053).

Apskatot iegūtos rezultātus, var redzēt, ka puse no iegūtajām pozīcijām ir nemainīgas, savukārt daži gēna *DRB1*01:01* kodoni var kodēt līdz pat septiņām dažādām aminoskābēm. Šādas izmaiņas maina kodējamo polipeptīdu *HLA* molekulai, kas to prezentē uz antigēnprezentējošās šūnas virsmas.

Tabulā norādīti tikai tie rezultāti un tās vērtības, kuras ir statistiski ticamas.

Diskusija

HLA sistēma, kas nepārprotami veic svarīgu funkciju imūnatbildes realizēšanā, vēl nav līdz galam izpētīta un izprasta. Pētījumi saistībā ar *HLA-DRB1* gēna 2. eksonu, kas atbild par peptīdsaiņķošanās rievu veidošanos, peptīda pievienošanās antigēnam un tā prezentāciju T-limfocītiem, varētu veidot pamatu dažādu slimību veidošanās mehānisma skaidrojumiem. Dažādas mutācijas šajos gēnos izraisa nepareizu imūnatbildi, dažos gadījumos tās var pat nebūt [Roushdy, 1993].

Ir iespēja, ka cilvēkiem, kuriem ir līdzīgs *HLA* tips, imūnās sistēmas atbildes reakcija uz vīrusa ir nepietiekama, salīdzinot ar tiem, kuriem ir atšķirīgs *HLA* [Alves, 2006], un indivīdiem, kuru *HLA* I klases alēles ir heterozigots, HIV infekcija uz AIDS stadiju progresē lēnāk [Carrington, 1999]. To varētu skaidrot ar indivīda gēnu daudzveidību, kas spēj atpazīt dažādus vīrusa antigēnus un prezentēt tos T-limfocītiem.

Izpētot *HLA-B*35* alēles, noskaidrots, ka indivīdiem ar alēli *B*3502* un *B*3501* ir liela iespēja, ka AIDS attīstīsies daudz ātrāk nekā tiem, kam šīs alēles nav konstatētas. Tas skaidrojams ar to, ka aminoskābju maiņas rezultātā 114. pozīcijā (*HLA-B*3502*) un 116. pozīcijā (*HLA-B*3502* un *HLA-B*3503*) *HLA* vairs nespēj saistīt (P9 rajonā) tirozīnu, kas šajā gadījumā nepieciešams imūnsistēmas "iedarbināšanai" [Gao, 2001]. Savukārt alēles *HLA-B*57* un īpaši *HLA-B*27* ir saistītas ar negatīvu slimības attīstības progresiju, un, iespējams tie vairāk darbojas kā protektīvie faktori [Elahi, 2011].

Mūsu pētījumos, kas tika veikti Rīgas Stradiņa universitātes Klīniskās imunoloģijas un imūnogenētikas starpkatedru laboratorijā, noskaidrojām, ka HIV inficētiem pacientiem šādas alēles – *HLA-DRB1*06* (13; 14) ($OR = 0,30$, $p < 0,000$), *DRB1*04* ($OR = 0,46$, $p < 0,000$), *DRB1*01* ($OR = 0,55$, $p < 0,000$) un *DRB1*08* ($OR = 0,44$, $p < 0,003$) – ir sastopamas retāk un ir protektīvi šajā pacientu grupā. Šiem pacientiem ilgstošāk tika novērota imūndeficīta attīstšanās un pāreja fulminantā formā [Eglīte, 2011].

Nesenā izpētē, ko sadarbojoties veica Zviedrijas un Somijas zinātnieki, veica *DRB1* gēna 2. eksona pētījumus un atklāja paaugstinātu tranzīcijas ($T \leftrightarrow A$, $A \leftrightarrow G$) un transversijas ($T \leftrightarrow A$, $T \leftrightarrow G$, $C \leftrightarrow A$, $C \leftrightarrow G$) sastopamības biežumu [von Salomé, 2008]. Līdzīgi kā mūsu pētījumā, tranzīcija ir sastopama daudz biežāk nekā transversija.

Mūsu pētījumā noskaidrots, ka *missense* mutācijas visbiežāk veidojas 47. kodonā – 80% gadījumu; 67. kodonā – 20% gadījumu; 75. kodonā – 11% gadījumu; 82. kodonā – 10% gadījumu; 86. kodonā – 10% gadījumu ($p < 0,05$). Šāda veida pētījums citos literatūras datos nav vēl atrodams, un tas ir tikai sākumstadijā.

Secinājumi

Ir konstatēts, kuru aminoskābju nomaiņa varētu palielināt ātrākas HIV attīstības risku, salīdzinot ar AIDS. Pēc riska un protektīvo alēļu proporcijas izvērtēšanas katram indivīdam būtu iespējams noteikt, kurš pacients ir predisponēts ātrākai AIDS attīstībai, un tas savukārt ļautu noteikt, kuram pacientam ārstēšana jāuzsāk ātrāk, tā uzlabojot dzīves kvalitāti un pagarinot dzīvildzi. Taču iegūtie rezultāti nav pilnīgi, lai varētu droši teikt, ka esošās mutācijas *HLA-DRB1*01:01* gēna 2. eksonā izraisa nepareizu imūnatbildi, tādējādi šīs alēles protektīvās funkcijas netiek pildītas. Taču pētījumi turpinās, un turpmākie secinājumi tiks veikti no iegūtajiem rezultātiem.



DRB1*01:01 Gene Mutation Study in the Second Exon in Patients with HIV/AIDS

Abstract

Introduction. The human leukocyte antigen (HLA) is the histocompatibility complex in humans, and it helps to recognize and present antigens. It has an important role in the formation of the immune system. The *HLA-DRB1* locus is highly polymorphic, at the moment, according to the IMGT/HLA database, 1285 alleles are detected. Many studies related to HIV/AIDS cases demonstrate the protective activity of the *DRB1*01:01* allele, namely, AIDS-related complex, developed more slowly in patients with this gene in comparison to patients in whom this allele was not detected. However, with the recent developments, this fact has become with the opposite sense, individuals who would have needed more time to develop AIDS, developed it in less than 6 years. Exactly the second exon forms the binding site for the HLA class II beta-1 and alpha-1 to the peptide and presents it to the immune system. Any imbalance in the system leads to incorrect or even non-existing immune response. In most cases, these missense mutations occur as a result of amino acid replacement. Several functionally important amino acid replacements are connected to missense mutation because of the function of protein changes or completely disappears. In cases of nonsense mutations in which mutation leads to a halted codon, the synthesis of protein is completely stopped and its functional activity disappears. These facts prompted tracing the change of nucleotides in the second exon and evaluating the impact of such effects on the protective action of the *DRB1*01:01* allele.

Aim. The aim of the study is to define whether *DRB1*01:01* ongoing missense mutations in the second exon affect the operation of these protective alleles in HIV patients.

Material and methods. The study included 200 HIV-infected patients. DNA was isolated from venous blood by using the Qiagen QIAamp DNA kit reagents and *HLA* – the second exon (260 bp) nucleotide sequence was determined by automatic sequencing – “Big Dye Terminator Mix” (*Applied Biosystems*, USA). Statistical analysis was performed by using Microsoft Excel, DOS *StatCalc* programmes. The significance of the differences in indicators was evaluated according to reliability $p \leq 0.05$. The odds ratio was calculated according to Wolf’s method.

Results. Taking into account the incidence of nucleotide polymorphism in the *HLA-DRB1*0101* gene of the second exon, the missense mutations or “hot spots” of this exon were found in 200 analyzed patients: in the 9th codon – 27% of cases, in the 14th codon – 36% of cases; in the 87th codon – 28% of cases ($p < 0.001$). In one sample of an HIV patient, a STOP-codon was found (in the 13th codon). Besides, balanced relationships between nucleotide transversions and transitions was detected, suggesting mutations in the second exon, and it is known that transversions are very rare in the human genome (OR 0.05, 95% CI 0.00–0.053).

Conclusions. It has been found that amino acid replacement could increase the risk of faster development of HIV than AIDS. After the assessment of the risk and ratio of the protective alleles, it is possible to determine for each individual which patient is predisposed to a faster development of AIDS and this, in turn, determines which patient needs to begin the treatment sooner, thus improving the quality of life and prolonging survival. For a better understanding of the importance of ongoing mutations in the second exon in the development of HIV/AIDS, it is necessary to increase the study group.

Keywords: HIV, AIDS, *HLA*, second exon, *DRB1*01:01*.

Literatūra

1. Eglīte J. HLA II klases DRB1, DQA1, DQB1 ģenētisko marķieru izpēte ar HIV inficētiem un AIDS pacientiem. Promocijas darbs. RSU teorētiskā medicīna. – Rīga: RSU, 2011. – 169. lpp.
2. Amiot M., Dastot H., Degos L., et al. HLA Class I molecules are associated with CD1 a heavy chains on normal human thymus cells // *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988; 85 (12): 4451–4454.
3. Alves C., Souza T., Meyer I., et al. Immunogenetics and infectious diseases: special reference to the major histocompatibility complex // *Braz J Infect Dis*, 2006; 10 (2): 122–131.
4. Blackwell J. M., Jamieson S. E., Burgner D. HLA and Infectious Diseases // *Clinical microbiology reviews*, 2009; 22 (2): 370–385.
5. Bodmer W. F. The HLA system: structure and function // *J Clin Pathol*, 1987; 40 (9): 948–958.
6. Burgner D., Jamieson S. E., Blackwell J. M. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? // *The Lancet Infectious Diseases*, 2006; 6 (10): 653–663.
7. Carrington M., Nelson G. W., Martin M. P., et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage // *Science*, 1999; 283 (5408): 1748–1752.
8. Dörfel D., Appel S., Grünebach F., et al. Processing and presentation of HLA class I and II epitopes by dendritic cells after transfection with in vitro-transcribed MUC1 RNA // *Blood*, 2005; 105 (8): 3199–3205.
9. Elahi S., Dinges W. L., Lejarcegui N., et al. Protective HIV-specific CD8+ T cells evade Treg cell suppression // *Nature Medicine*, 2011; 17 (8): 989–995.
10. Gao X., Nelson G. W., Karacki P., et al. Effect of a single amino acid change in MHC class I molecules on the rate of progression to AIDS // *The New England Journal of Medicine*, 2001; 344 (22): 1668–1675.
11. Gourraud P. A., Dieudé P., Boyer J. F., et al. A new classification of HLA-DRB1 alleles differentiates predisposing and protective alleles for autoantibody production in rheumatoid arthritis // *Arthritis Research & Therapy*, 2007; 9 (2): R27.
12. HLA nomenclature data base // <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> (sk. 19.05.2013.).
13. Kotsch K., Wehling J., Blasczyk R. Sequencing of HLA class II genes based on the conserved diversity of the non-coding regions: sequencing based typing of HLA-DRB genes // *Tissue Antigens*, 1999; 53 (5): 486–497.
14. Lautermann D., Braun J. Ankylosing spondylitis – cardiac manifestations // *Clin Exp Rheumatol*, 2002; 20 (6 Suppl 28): S11–15.
15. Penn D. J. Major Histocompatibility Complex (MHC) // *Encyclopedia of life sciences*. – Macmillan Publishers Ltd, Nature Publishing Group, 2002. – Pp. 1–7.
16. Raha O., Chowdhury S., Dasgupta S. et al. Approaches in type 1 diabetes research: A status report // *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2009; 29 (2): 85–101.
17. Roushdy J., Santoso S., Kalb R., et al. A deletion in the second exon of an HLA-DRB1 allele found in a DR2-negative narcolepsy patient // *Human Immunology*, 1993; 37 (1): 1–6.
18. Von Salomé J., Kukkonen J. P. Sequence features of HLA-DRB1 locus define putative basis for gene conversion and point mutations // *BMC Genomics*, 2008; 9: 228.
19. Schur P. H., Thomson W. Human Leukocyte antigens (HLA): A roadmap // <http://www.uptodate.com/contents/human-leukocyte-antigens-hla-a-roadmap> (sk. 14.05.2013.).
20. Shankarkumar U. The Human Leukocyte Antigen (HLA) System // *Int J Hum Genet*, 2004; 4 (2): 91–103.
21. Shiina T., Hosomichi K., Inoko H., Kulski J. K. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease // *Journal of Human Genetics*, 2009; 54 (1): 15–39.
22. Snijders A., Elferink D. G., Geluk A., et al. An HLA-DRB1- derived peptide associated with protection against rheumatoid arthritis is naturally processed by human APCs // *Journal of Immunology*, 2001; 166 (8): 4987–4993.
23. Turpeinen H., Volin L., Nikkinen L., et al. Genetic similarity of chromosome 6 between patients receiving hematopoietic stem cell transplantation and HLA matched sibling donors // *Haematologica*, 2009; 94 (4): 528–535.

Narkoloģisko pacientu sociālā intelekta rādītāji

Velga Sudraba^{1,2}, Kristīne Mārtinsone¹

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Rehabilitācijas fakultāte, Latvija

² VSIA Rīgas psihiatrijas un narkoloģijas centrs, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Latvijā pēdējos gados pieaug ar alkohola un narkotiku lietošanu saistītās veselības problēmas, nāves gadījumu un nelaimes gadījumu skaits [Centrālā statistikas pārvalde, 2011; Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012]. Kā norāda pētnieki [Scheier, *et al.*, 1999; Orosova, Gajdošova, 2009; Ham, Garcia, 2010], sociālā intelekta rādītāji (SI) atšķiras to cilvēku grupās, kuri ir atkarīgi no psihoaktīvām vielām un pārmērīgi lieto tās, salīdzinot ar cilvēku grupu, kuriem nav atkarības. Latvijā līdz šim nav veikti pētījumi psihoaktīvo vielu atkarību slimnieku sociālā intelekta izpētē.

Darba mērķis. Pētījuma mērķis bija noskaidrot, kādi ir narkoloģisko slimnieku SI rādītāji pa dzimumu grupām, salīdzinot ar kontrolgrupu, kā arī noteikt, vai ir SI rādītāju atšķirības narkotiku un alkohola atkarīgiem pacientiem.

Materiāls un metodes. Pētījuma grupu veido 374 respondenti ar psihoaktīvo vielu atkarības diagnozi (F10.2–F19.2 pēc SSK-10), vidējais vecums – 39,3 gadi (SD = 11,0); 66,0% respondentu bija vīrieši; 34,0% – sievietes; 82,1% – alkohola atkarīgie, 17,9% – narkotiku atkarīgie. Pētījumā izmantota Tromso Sociālā intelekta aptauja (*Tromsø Social Intelligence Scale*) [Silvera, *et al.*, 2001]. To veido 3 skalas (Sociālās informācijas apstrādes, Sociālo prasmju un Sociālās apzināšanās skala), un, to rādītājus summējot, iegūst kopīgā SI rādītāju.

Rezultāti un secinājumi. Salīdzinot SI skalu vidējos rādītājus psihoaktīvo vielu atkarību pacientiem un kontrolgrupai, statistiski nozīmīgi ($p \leq 0,05$) zemāki rādītāji Sociālās apzināšanās skalā un kopīgajā SI ir pacientu grupai (gan vīriešiem, gan sievietēm). Salīdzinot SI skalu vidējos rādītājus alkohola un narkotiku atkarīgajiem, vidējie rādītāji statistiski nozīmīgi ($p \leq 0,05$) augstāki ir narkotiku atkarīgiem vīriešiem Sociālo prasmju skalā un kopīgajā SI. Sievietēm, salīdzinot pēc atkarību veida, statistiski nozīmīgu atšķirību nav ($p > 0,05$) ne kopīgajā SI, ne to veidojošās skalās.

Jāturpina pētījumu veikšana psihosociālās funkcionēšanas spēju izvērtēšanā narkoloģiskā profila pacientiem, izmantojot gan pašnovērtējuma aptaujas, gan objektīvākus izmeklējumus.

Atslēgvārdi: psihoaktīvo vielu atkarības, alkohola atkarīgie, narkotiku atkarīgie, sociālais intelekts, dzimumatšķirības.

Ievads

Pēc Centrālās statistikas pārvaldes [CSP, 2011] un Slimību profilakses un kontroles centra datiem [SPKC, 2012] pēdējos gados pieauguši vairāki nozīmīgi ar alkohola un narkotiku lietošanu saistīti rādītāji, pat tie, kuriem iepriekšējos gados bija tendence samazināties, piemēram, ar psihozēm reģistrēto pacientu

skaits; psihoaktīvo vielu lietošanas radītu psihisku un uzvedības traucējumu rezultātā mirušo skaits; alkohola reibumā izraisīto ceļu satiksmes negadījumu skaits; kumulatīvais reģistrētais HIV inficēšanās gadījumu skaits.

Zinātniskajā literatūrā aprakstītas ne tikai psihoaktīvo vielu (PAV) atkarību slimnieku fiziskās veselības problēmas, bet arī radītie psihosociālie traucējumi [Hser, et al., 2001; Miller, Hester, 2003; Thorberg, Lyvers, 2006; Nolen-Hoeksema, Hilt, 2006], kas apgrūtina viņu ikdienas funkcionēšanu, saskarsmi ar apkārtējiem, sasniegumus dzīvē un darbā, izraisa grūtības adekvāti un kritiski uztvert savu slimību un nepieciešamo ilgstošo ārstēšanos [Kernberg, Caligor, 2005; Nolen-Hoeksema, Hilt, 2006; Lesch, et al., 2011]. Negatīva psihosociālā funkcionēšana rada pārmaiņas ar sociālo intelektu (SI) saistītajās cilvēka kompetencēs [Scheier, et al., 1999; Foran, O'Leary, 2008; Ham, Garcia, 2010; McCutcheon, et al., 2011].

Autori [Silvera, et al., 2001; Lopes, et al., 2004; Meijs, et al., 2010] izdala trīs SI aspektus.

1. Sociālās informācijas apstrāde (SIA) raksturo sociālās saskarsmes ietvaros esošos kognitīvos procesus: sociālo situāciju apzināšanos un akceptēšanu; spēju uzklaut citus, izprast daļēji paustās domas un izjūtas, sociālās atgriezeniskās saites meklēšanu.
2. Sociālās prasmes (SP) tiek raksturotas kā atbildība, sevis kontrolēšana, neatlaidība, sadarbība, cilvēka spēja iekļauties grupā, kolektīvā.
3. Sociālo apzināšanos (SA) raksturo spēja atpazīt grupu kultūras un vērtību aspektus un to, kā šie aspekti ietekmē cilvēka rīcību un uzvedību.

Augsts sociālais intelekts ir saistīts ar interesi par sociālajiem jautājumiem, ar nepieciešamību sadarboties ar citiem un attīstītām organizatora prasmēm. Šādi cilvēki spēj atrast atbilstošu komunikācijas veidu ar dažādiem sarunu biedriem dažādās situācijās, viņiem ir liels lomu repertuārs un lomu plastiskums [Silvera, et al., 2001; Meijs, et al., 2010]. Pētnieki [Mayer, et al., 2000, 2008] norāda, ka tie cilvēki, kuri labāk spēj apzināties un izprast savas un citu jūtas sarežģītās sociālās situācijās, spēj izmantot šo informāciju savu darbību plānošanā un mazāk pakļaujas negatīvai līdzcilvēku ietekmei, saglabā iespēju adekvāti plānot savu rīcību sociālās situācijas kontekstā.

Pretēji tam autori [Stith, et al., 2004; Yan, et al., 2008; Bennett, et al., 2008; Graña, et al., 2009; Hambley, et al., 2010; Kelley, et al., 2010] norāda uz PAV atkarīgo grūtībām emocionālā un sociālā aspektā. Atkarību slimnieki, īpaši narkotiku atkarīgie, demonstrē, ka viņi vāji saprot saikni starp rīcību un tās sekām, bieži vien veicot kļūdainas darbības, ieskaitot pretlikumīgas darbības, nonākot bīstamās situācijās, jo viņi slikti orientējas vispārpieņemtās normās un uzvedības noteikumos [Foran, O'Leary, 2008; McCutcheon, et al., 2011]. Narkotiku atkarīgie nespēj rast adekvātus risinājumus konfliktsituācijām un prognozēt savas rīcības iespējamās sekas. Viņiem ir raksturīga nosliece uz stereotipisku iestrēgšanu ierastos reaģēšanas veidos pat tad, ja tie ir neadekvāti situācijai. Plānojot savas darbības, viņi koncentrējas uz izvairīšanos no neveiksmēm, nevis sasniegumu gūšanu, tādēļ sarežģītās situācijās var dominēt samierināšanās ar neveiksmi, nevis tiekšanās pēc piemērota tās risinājuma meklēšanas. Tas varētu atspoguļoties SI rādītājos.

Pētījumos [Orosova, Gajdošova, 2009; Ham, Garcia, 2010] ir atklāta cieša saistība ar PAV atkarību un SI pazemināšanos, līdz ar to atkarību slimniekiem var būt pazeminātas spējas veidot konstruktīvas attiecības, pielāgoties mainīgām dzīves situācijām un saprast sevi, kas savukārt apgrūtina psihoaktīvo vielu atkarību slimnieku terapijas saņemšanas iespējas un efektivitāti. Pievienojot farmakoterapijai psihosociālu ārstēšanu, kas ietver arī sociālā intelekta prasmju uzlabošanu, var panākt efektīvāku ārstēšanas pasākumu ievērošanu un samazināt psihoaktīvo vielu lietošanu [Amato, et al., 2008].

Pētījumos [Silvera, et al., 2001; Vasilova, Baumgartner, 2004; Sudraba, Mārtinsone, 2012] ir konstatēts, ka pastāv dzimumatšķirības SI rādītājos. Šajā rakstā dati tiks salīdzināti katra dzimuma ietvaros.

Darba mērķis

Noskaidrot, kādi ir SI rādītāji narkoloģiskajiem pacientiem katra dzimuma ietvaros, salīdzinot ar kontrolgrupu, kā arī noteikt, vai ir SI rādītāju atšķirības narkotiku un alkohola atkarīgiem pacientiem.

Materiāls un metodes

Pētījuma grupu veido 1) 374 narkoloģiskā profila pacienti, kuri ārstējās VSIA Rīgas psihiatrijas un narkoloģijas centra narkoloģiskā dienesta divās stacionāra nodaļās; dati tika vākti laika periodā no 2010. gada 1. janvāra līdz 2011. gada 31. oktobrim, kā arī tika aptaujāti 2) augstskolu studenti un pasniedzēji, kas veido kontrolgrupu (n = 100); dati tika vākti laika periodā no 2012. gada 31. janvāra līdz 2012. gada 31. maijam.

Tika izmantots pielīdzināšanas princips, kur pielīdzināšanas mainīgais bija vecums. Starp pētījuma grupu (n = 374) un kontrolgrupu (n = 100) nav statistiski nozīmīgu atšķirību vecuma ziņā.

Iekļaušanas kritēriji: pacientam ir noteikta atkarības diagnoze (F10.2–F19.2) pēc SSK-10 klasifikatora; pacienti ir 18 gadu veci vai vecāki; nav akūtā stāvoklī; saprot latviešu valodu. Piekrišana vai nepiekrišana piedalīties pētījumā neietekmēja pacientu ārstēšanos.

Izslēgšanas kritēriji: respondenti atsakās pildīt SI aptauju vai aizpilda to nepilnīgi.

Respondenti (n = 374) bija vecumā no 18 līdz 66 gadiem, vidējais vecums – 39,3 gadi (SD = 11,0); 247 pacienti bija vīrieši (66,0%), 127 – sievietes (34,0%). Sadalījums pēc atkarības: 307 pacienti (82,1%) bija alkohola atkarīgie (F10), 67 – narkotiku atkarīgie (17,9%), no tiem ar opiātu atkarības diagnozi (F11) – 25 pacienti (37,3%), amfetamīna atkarīgie (F15) – 9 (13,4%), vairāku PAV atkarīgie (F19) – 33 (49,3%).

Pētījumā tika izmantota pašnovērtējuma aptauja – Tromso Sociālā intelekta aptauja (*Tromsø Social Intelligence Scale – TSIS*), ko izstrādāja norvēģu zinātnieki D. H. Silvera, M. Martinusena un T. Dāle [Silvera, et al., 2001]. Latvijā aptauju 2006. gadā adaptēja I. Kuzņecova un I. Šlosberga [Kuzņecova, Šlosberga, 2006].

SI Sociālo prasmju skala novērtē sociālo darbību, pārējās divas (Sociālās informācijas apstrādes un Sociālās apzināšanās skala) – sociālo uztveri. SI aptaujā ir iekļauts 21 apgalvojums – tie sadalīti pa 7 apgalvojumi katrā skalā. Pētījuma dalībniekiem tika lūgts veikt pašnovērtējumu, Tromso Sociālā intelekta aptaujas anketā sniedzot vērtējumu Likerta skalā no 1 līdz 7, kur 1 – “pilnībā neatbilst man”; 7 – “pilnībā atbilst man”. Iegūtie punkti tika sasummēti, pirms tam veicot apgriezto jautājumu pārko-dēšanu. Tādēļ, jo vairāk punktu respondents iegūst, jo augstāki ir SI rādītāji. Kopīgais SI rādītājs tiek aprēķināts, summējot visu 3 skalu rādītājus.

Šī pētījuma gaitā tika noteikta Tromso SI aptaujas skalu iekšējā saskaņotība, aprēķinot Kronbaha alfas rādītājus – tie ir robežās no 0,72 līdz 0,80. Tie atbilst oriģinālajā testa pētījumā uzrādītajiem iekšējās saskaņotības rādītājiem (0,72–0,85) [Silvera, et al., 2001] un ir augstāki nekā testa validizācijas pētījumā (0,60–0,67) [Kuzņecova, Šlosberga, 2006].

Rezultāti

Lai salīdzinātu pacientu grupas un kontrolgrupas SI rādītājus katram dzimumam atsevišķi, tika veikti aprakstošās un secinošās statistikas aprēķini. Pirmajā tabulā redzams, ka SI skalu vidējie rādītāji ir zemāki pacientu grupā, salīdzinot ar kontrolgrupas rezultātiem, izņemot Sociālās informācijas apstrādes skalā, kur pacientu vīriešu grupā tie ir augstāki nekā kontrolgrupai (sk. 1. tab.).

Statistiski nozīmīgi ($p \leq 0,05$) zemāki vidējie rādītāji ir pacientu grupas vīriešiem un sievietēm Sociālās apzināšanās skalā un kopīgajā SI, salīdzinot ar kontrolgrupas vīriešiem un sievietēm.

Alkohola un narkotiku atkarīgo vīriešu un sieviešu SI rādītāju salīdzinājums attēlots 2. tabulā. Redzams, ka vidējie rādītāji statistiski nozīmīgi ($p \leq 0,05$) augstāki ir Sociālo prasmju skalā un kopīgajā SI narkotiku atkarīgiem vīriešiem, salīdzinot ar alkohola atkarīgiem vīriešiem. Pārējās divās skalās nav statistiski nozīmīgu atšķirību ne alkohola, ne narkotiku atkarīgajiem. Sievietēm, salīdzinot pēc atkarību veida, statistiski nozīmīgu atšķirību nav ($p > 0,05$) ne kopīgajā SI, ne to veidojošās skalās.

1. tabula. Narkoloģisko pacientu un kontrolgrupas Sociālā intelekta skalu aprakstošās un secinošās statistikas rādītāji

Social Intelligence descriptive and conclusive statistical indicators for substance use disorders patients and control groups

Skala	Vīrieši, n = 307				t	Sievietes, n = 177				t
	Pacientu grupa, n = 247		Kontrolgrupa, n = 60			Pacientu grupa, n = 127		Kontrolgrupa, n = 50		
	M	SD	M	SD		M	SD	M	SD	
SIA	32,06	7,59	31,80	5,92	0,24	30,98	8,52	32,10	5,55	−0,86
SP	29,58	7,96	31,32	8,11	−1,51	29,14	9,06	30,00	5,85	−0,62
SA	27,96	7,59	33,85	4,28	−5,78***	26,37	8,64	30,46	6,82	−3,00**
Kop. SI	89,60	15,18	96,97	12,70	−3,48***	86,50	18,03	92,56	11,94	−2,20*

* p ≤ 0,05, ** p ≤ 0,01, *** p ≤ 0,001.

t – Stjūdenta t-kritērijs, M – mean (vidējais rādītājs), SD – standartdeviācija, SIA – sociālās informācijas apstrāde, SP – sociālās prasmes, SA – sociālā apzināšanās, Kop. SI – kopīgais SI.

2. tabula. Sociālā intelekta skalu aprakstošās un secinošās statistikas rādītāji pētījuma grupai pēc dzimuma un atkarības veida

Descriptive and conclusive statistical indicators of Social Intelligence scales for substance use disorders patients, disaggregated by gender and kinds of addiction

Skalas	Virieši, n = 247				F	Sievietes, n = 127				F
	Alkohola atkarīgie, n = 206		Narkotiku atkarīgie, n = 41			Alkohola atkarīgas, n = 101		Narkotiku atkarīgas, n = 26		
	M	SD	M	SD		M	SD	M	SD	
SIA	31,94	7,31	32,66	8,93	0,31	30,97	8,63	31,04	8,22	0,00
SP	29,06	7,60	32,22	9,19	5,50*	28,71	8,46	30,81	11,11	1,11
SA	27,68	7,75	29,37	6,64	1,69	26,36	8,75	26,42	8,40	0,00
Kop. SI	88,67	15,06	94,24	15,09	4,67*	86,04	17,14	88,27	21,43	0,32

* p ≤ 0,05.

F – atšķirības starp grupām, izmantojot ANOVA testu, M – mean (vidējais rādītājs), SD – standartdeviācija, SIA – sociālās informācijas apstrāde, SP – sociālās prasmes, SA – sociālā apzināšanās, Kop. SI – kopīgais SI. F (2,245) vīriešiem un F (2,125) sievietēm.

Diskusija

Analizējot pētījuma rezultātus, tika konstatēts, ka ir statistiski nozīmīgas atšķirības starp pacientu grupas SI rādītājiem un starp kontrolgrupas SI rādītājiem katra dzimuma ietvaros, turklāt gan vīriešiem, gan sievietēm pacientu grupā ir statistiski nozīmīgi zemāki rādītāji kopīgajā SI un Sociālās apzināšanās skalā, salīdzinot ar kontrolgrupu.

Sociālo apzināšanos raksturo spēja pieņemt lēmumus, atpazīt grupu kultūras un vērtību aspektus, vēlēšanās palīdzēt citiem, izprast citu cilvēku vajadzības un apmierināt tās [Silvera, et al., 2001; Meijs, et al., 2010]. Tas nozīmē, ka PAV atkarību slimniekiem ir traucēta spēja saprast, uztvert savu un citu personu iekšējo stāvokli, motīvus un uzvedību un vadīt to, pamatojoties uz šo informāciju. Tas atbilst citu pētījumu rezultātiem [Ham, Garcia, 2010], ka PAV atkarību slimniekiem ir zemāki SI rādītāji nekā kontrolgrupai.

Salīdzinot pētījuma rezultātus pēc atkarību veida, redzams, ka tie atspoguļo SI rādītāju atšķirības alkohola un narkotiku atkarīgajiem, turklāt Sociālo prasmju skalā un kopīgajā SI statistiski nozīmīgi augstāki rādītāji ir narkotiku atkarīgajiem, salīdzinot ar alkohola atkarīgajiem. Tas liecina, ka

narkotiku atkarīgajiem būtu jābūt cilvēkiem ar augstu atbildības līmeni, spēju sevi kontrolēt, neatlaidību, sadarbības prasmēm un spēju iekļauties grupā [Silvera, et al., 2001; Meijs, et al., 2010]. Turklāt, salīdzinot pacientu grupu un kontrolgrupas SI rādītājus, neparādās atšķirības Sociālo prasmju skalā. Tātad narkotiku atkarīgie sevi vērtē kā atbildīgus, sadarboties spējīgus, neatlaidīgus cilvēkus. Tas ir pretrunā ar pētījumu rezultātiem par šo jomu attīstību PAV atkarīgajiem, īpaši – narkotiku atkarīgajiem, kuriem ir raksturīgas pretlikumīgas darbības, vardarbība, nespēja risināt ikdienas grūtības [Poikolainen, 2006; Stein, et al., 2008; Bennett, et al., 2008; Kelley, et al., 2010].

Iegūto augsto rezultātu narkotiku atkarīgajiem būtu iespējams izskaidrot ar to, ka, lai gan viņiem ir grūtības ievērot sabiedrības normas un lietot tās ikdienas dzīvē, tomēr viņi var izjust spēcīgu piederību savai sociālajai grupai. Narkotiku atkarīgo subkulturā raksturīgas noteiktas iekšējās grupas normas, likumi, tradīcijas. Narkotiku atkarīgajiem raksturīgā negatīvā identitāte ietver spēcīgu pieķeršanos un piederības izjūtu tām sociālās uzvedības normām, kas sabiedrībā netiek atzītas par sociāli vēlamām.

Interesants ir fakts, ka nav atšķirību SI rādītājos alkohola un narkotiku atkarīgo sieviešu grupā. Tas liek domāt, ka prasmes orientēties dažādās sociālās situācijās, pareizi noteikt personīgos un apkārtējo pārdzīvojumus, izvēlēties adekvātu rīcības variantu alkohola atkarīgām sievietēm ir samazinājušās tikpat izteikti kā narkotiku atkarīgajām. To varētu skaidrot ar citu pētnieku atradēm par alkohola un narkotiku radītām smagākām psihiskās veselības komplikācijām sievietēm [Hernandez-Avila, et al., 2004], par alkohola atkarīgo sieviešu biežāk diagnosticēto depresivitāti [Walter, et al., 2003] un par ātrāku smadzeņu atrofiju PAV atkarīgām sievietēm [Hommer, et al., 2001; Mann, et al., 2005]. Arī fakts, ka PAV atkarīgas sievietes biežāk ir precējušās ar atkarīgiem un agresīviem partneriem [Witkiewitz, 2005; Walitzer, Dearing, 2006], tātad emocionālā un sociālā plāksnē ar smagākiem personības funkcionēšanas traucējumiem, var norādīt uz pašu PAV atkarīgo sieviešu smagākiem personības psihosociālās funkcionēšanas traucējumiem.

Pētījumā izmantota psihometriski pārbaudīta SI aptauja, tomēr tā ir pašnovērtējuma aptauja, un, ņemot vērā narkoloģisko pacientu personības struktūru, grūtības realitātes novērtēšanā, līdzestības trūkumu, iespējams, tas varēja ietekmēt pētījuma rezultātus, pazeminot to ticamību. Tomēr kopumā rezultāti atklāj PAV atkarīgo grūtības izvērtēt sevi, sašaurinātu un neobjektīvu skatījumu uz savu attieksmi pret citiem. Tas sasaucas ar pētījumos [Kernberg, Caligor, 2005; Hambley, et al., 2010; Lesch, et al., 2011] uzsvērto PVA pacientu pretrunīgumu, haotiskumu utt., tāpēc turpmāk paralēli pašnovērtējuma aptaujām nepieciešams iekļaut arī objektīvākas izpētes metodes, piemēram, objektīvus konkrētu smadzeņu rajonu izmeklējumus.

Iegūtie rezultāti virza domāt par nepieciešamību darbā ar atkarīgajiem vērst pastiprinātu uzmanību uz kritiska sevis vērtējuma attīstīšanu, uz savu reakciju salīdzināšanu ar sabiedrībā pastāvošajām normām, uz situācijas izvērtēšanu un sabiedrībai derīgu sociālo prasmju attīstīšanu.

Secinājumi

1. Psihoaktīvo vielu atkarīgo sociālā intelekta (SI) rādītāji ir zemāki nekā kontrolgrupas SI rādītāji.
2. Narkotiku atkarīgiem vīriešiem ir statistiski nozīmīgi augstāki SI rādītāji, salīdzinot ar alkohola atkarīgiem vīriešiem.
3. Sievietēm, salīdzinot pēc atkarībām, statistiski nozīmīgu atšķirību SI rādītājos nav.
4. Jāveicina psihoaktīvo vielu atkarīgo slimnieku kritiskāks pašvērtējums, lai uzlabotu attieksmi pret līdzcilvēkiem.
5. Nepieciešams turpināt pētījumu veikšanu narkoloģiskā profila pacientiem, izmantojot gan pašnovērtējuma aptaujas, gan objektīvākus izmeklējumus psihosociālās funkcionēšanas spēju izvērtēšanā.



Social Intelligence Indicators for Substance Use Disorder Patients

Abstract

Introduction. As pointed out by researchers [Scheier, et al., 1999; Orosova, Gajdosova, 2009; Ham, Garcia, 2010], social intelligence skills are closely related to alcohol and drug use – the lower the skills, the higher the risk for an individual to use drugs and *vice versa* – substance abuse leads to impairments in social intelligence skills.

Aim. The aim of the study is to estimate indicator changes of Social Intelligence (SI) of substance use disorder (SUD) patients.

Material and methods. Selection of research was composed by 374 respondents with diagnosis of SUD (F10.2–F19.2, ICD-10), mean age 39.3 yrs. (SD = 11.0); 66.0% – male; 82.1% – alcoholics. Instruments: Tromsø Social Intelligence Scale, TSIS [Silvera, et al., 2001]. Scale of SI consists of 21 items, building 3 factors: Social information processing (SP), social skills (SS), social awareness (SA). Descriptive and conclusive statistical methods were used for data processing.

Results and conclusions. Statistically significant ($p \leq 0.05$) lower indicators are the case for patients (male and female) Social awareness scale and total SI, compared with the control group respondents. Alcohol and drug addicted men and women's SI comparison, using descriptive and conclusive statistics, shows that male drug addicts have higher ($p \leq 0.05$) indicators regarding Social skills scale and total SI than alcoholics. Women show no differences when compared by addiction types. Further researches are necessary by using more objective methods to investigate further psychosocial functioning of substance use disorders patients.

Keywords: psychoactive substance abuse, alcoholics, drug addicts, social intelligence, gender.

Literatūra

1. Centrālās statistikas pārvaldes dati. 2011. // <http://data.csb.gov.lv/Dialog/Saveshow.asp> (sk. 04.08.2012.).
2. Kuzņecova I., Šlosberga I. Tromsø sociālā intelekta aptaujas adaptācija Latvijā. [Nepublicēts maģistra darbs]. – Rīga, 2006.
3. Slimību profilakses un kontroles centrs. Veselības aprūpes statistika. Statistikas dati par 2011. gadu (iekļauts arī salīdzinājums ar iepriekšējiem gadiem). Mirstība // <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/> (sk. 08.08.2012.).
4. Amato L., Minozzi S., Davoli M., et al. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification // Cochrane DB Syst Rev, 2008; 8 (4): CD005031.
5. Bennett T., Holloway K., Farrington D. The statistical association between drug misuse and crime: A meta-analysis // Aggress Violent Beh, 2008; 13: 107–118.
6. Foran H. M., O'Leary K. D. Alcohol and intimate partner violence: A meta-analytic review // ClinPsycholRev, 2008; 28 (7): 1222–1234.
7. Graña J. L., Muñoz J. J., Navas E. Normal and pathological personality characteristics in subtypes of drug addicts undergoing treatment // Pers Indiv Differ, 2009; 46: 418–423.
8. Ham L. S., Garcia T. A. Assessment of social skills in substance use disorders // Practitioner's Guide to Empirically Based Measures of Social Skills / Eds. by Nangle D. V., Hansen D. J., Erdley C. A., Norton P. J. – New York: Springer Science + Business Media, 2010. – Pp. 225–249.
9. Hambley J., Arbour S., Sivagnanasundaram L. Comparing outcomes for alcohol and drug abuse clients: A 6-month follow-up of clients who completed a residential treatment programme // J Subst Abuse, 2010; 15 (3): 184–200.
10. Hernandez-Avila C. A., Rounsaville B. J., Kranzler H. R. Opioid-, cannabis- and alcohol-dependent women show more rapid progression to substance abuse treatment // Drug Alcohol Depen, 2004; 74 (3): 265–272.
11. Hommer D. W., Momenan R., Kaiser E., Rawlings R. R. Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes // Am J Psychiatry, 2001; 158: 198–204.

12. Hser Y., Hoffman V., Grella C. E., et al. A 33-year follow-up of narcotics addicts // *Arch Gen Psychiat*, 2001; 58: 503–508.
13. Kelley M. L., Klostermann K., Doane A. N., et al. The case for examining and treating the combined effects of parental drug use and interparental violence on children in their homes // *Aggress Violent Beh*, 2010; 15: 76–82.
14. Kernberg O., Caligor E. A psychoanalytic theory of personality disorders // *The major theories of personality disorder* / Eds. by Clarcin J., Lenzenweger M. – 2nd ed. – New York: Guilford, 2005. – Pp. 114–156.
15. Lesch O. M., Walter H., Wetschka Ch., et al. Alcohol and tobacco. Medical and sociological aspects of use, abuse and addiction. – SpringerWienNewYork, 2011.
16. Lopes P. N., Brackett M. A., Nezlek J. B., et al. Emotional intelligence and social interaction // *Pers Soc Psychol B*, 2004; 30: 1018–1034.
17. Mann K., Ackermann K., Croissant B., et al. Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: are women more vulnerable? // *Alcohol Clin Exp Res*, 2005; 29: 896–901.
18. Mayer J. D., Roberts R. D., Barsade S. G. Human abilities: Emotional intelligence // *Annu Rev Psychol*, 2008; 59: 507–536.
19. Mayer J. D., Salovey P., Caruso D. R. Models of emotional intelligence // *Handbook of intelligence* / Ed. by Sternberg R. – Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000.
20. McCutcheon V. V., Agraval A., Heath A. C., et al. Functioning of alcohol use disorder criteria among men and women with arrests for driving under the influence of alcohol // <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1530-0277.2011.01550.x/full> (sk. 25.06.2011.).
21. Meijs N., Cillessen A. H. N., Scholte R. H. J., et al. Social intelligence and academic achievement as predictors of adolescent popularity // *J Youth Adolesc*, 2010; 39 (1): 62–72.
22. Miller W. R., Hester R. K. Treating alcohol problems: Toward an informed eclecticism // *Handbook of alcoholism treatment approaches: Effective alternatives* / Eds. by Hester R., Miller W. – 3rd ed. – Boston: Allyn & Bacon, 2003.
23. Nolen-Hoeksema S., Hilt L. Possible contributors to the gender differences in alcohol use and problems // *J Gen Psychol*, 2006; 133 (4): 357–374.
24. Orosova O., Gajdošova B. The association of social intelligence factors, normative expectations, and perceived accessibility with legal drug // *Adiktologie*, 2009; 9 (4): 204–211.
25. Poikolainen K. Ecstasy and the antecedents of illicit drug use, anxiety and depression may be risk factors for using ecstasy // *BMJ*, 2006; 332: 803–804.
26. Scheier L. M., Botvin G. J., Diaz T., et al. Social skills, competence, and drug refusal efficacy as predictors of adolescent alcohol use // *J Drug Educ*, 1999; 29 (3): 251–278.
27. Silvera D. H., Martinussen M., Dahl T. The Tromsø Social Intelligence Scale, a self-report measure of social intelligence // *Scand J Psychol*, 2001; 42: 313–319.
28. Stein J. A., Dixon E. L., Nyamathi A. M. Effects of psychosocial and situational variables on substance abuse among homeless adults // *Psychol Addict Behav*, 2008; 22 (3): 410–416.
29. Stith S. M., Smith D. B., Penn C. E., et al. Intimate partner physical abuse perpetration and victimization risk factors: A meta-analytic review // *Aggress Violent Beh*, 2004; 10: 65–98.
30. Sudraba V., Mārtinsons K. Social intelligence indicators for addiction disorder patients // *Proceedings “New dimensions in the development of society 2011”* / Latvia University of Agriculture, 2012. – Pp. 201–214.
31. Thorberg F. A., Lyvers M. Negative Mood Regulation (NMR) expectancies, mood, and affect intensity among clients in substance disorder treatment facilities // *Addict Behav*, 2006; 31: 811–820.
32. Vasilova K., Baumgartner F. Why is social intelligence difficult to measure? // http://www.saske.sk/cas/archiv/4-2005/studia_vasilova-baumgartner.html (sk. 25.06.2010.).
33. Walitzer K. S., Dearing R. L. Gender differences in alcohol and substance use relapse // *Clin Psychol Rev*, 2006; 26 (2): 128–148.
34. Walter H., Gutierrez K., Ramskogler K., et al. Gender-specific differences in alcoholism: implications for treatment // *Arch Women Ment Health*, 2003; 6 (4): 253–258.
35. Witkiewitz K. Defining relapse from a harm reduction perspective // *J Evid-Bas Soc Work*, 2005; 1–2: 191–206.
36. Yan Y. Q., Liu Y. Y., Zeng Y. F., et al. Evaluation of effectiveness of integrated intervention program in improving drug addicts' psychological health // *Biomed Environ Sci*, 2008; 21: 75–84.

Drāmas terapija no psihoaktīvām vielām atkarīgiem trauksmainiem pusaudžiem rehabilitācijas procesā veselības uzvedības sekmēšanai: pilotpētījums

Sandra Hartmane, Kristīne Mārtinsons¹, Velga Sudraba^{1,2}

VSIA Straupes narkoloģiskā slimnīca, Latvija

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Rehabilitācijas fakultāte, Latvija

² VSIA Rīgas Psihiatrijas un narkoloģijas centrs, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Psihoaktīvo vielu lietotāju skaits turpina pieaugt, bet lietotāju vecums samazinās [Sabiedrības veselības aģentūra, 2008; *World Drug Report*, 2009]. Psihoaktīvo vielu lietošana bieži tiek uzsākta pusaudžu vecumā [CASA Columbia, 2011; Sabiedrības veselības aģentūra, 2008]. Drāmas terapija (DT) ir efektīva metode pusaudžu uzvedības vadīšanas spējas un veselības uzvedības sekmēšanai [Seddik, 2008; Feldman, Jones, Ward, 2009; Dokter, 2011; *Western Connecticut Health Network*, 2011], trauksmes mazināšanai [Langley, 2006; Schaefer, 1988; Dokter, 2011] un motivācijas nelietot psihoaktīvās vielas (PAV) veidošanai un stiprināšanai [Langley, 2006; Zeal, 2011; Dokter, 2011]. Latvijā nav veikti pētījumi par DT efektivitāti no PAV atkarīgiem trauksmainiem pusaudžiem rehabilitācijas procesā.

Darba mērķis. Izvērtēt, vai DT ir piemērota no PAV atkarīgiem trauksmainiem pusaudžiem rehabilitācijas procesā veselības uzvedības sekmēšanai.

Materiāls un metodes. Pētījumā piedalījās pieci 15–17 gadīgi trauksmaini pusaudži – PAV lietotāji, kuri rehabilitācijas procesa laikā piedalījās 10 DT sesijās. Pētījumā izmantotas kvalitatīvas un kvantitatīvas datu ieguves metodes: ekspertu vērtējums, pētījuma dalībnieku vērtējuma esejas, mākslā balstītā izvērtēšana, rehabilitācijas procesa dokumentācija un trauksmes aptauja (STAI-Y, Spielberg, et al., 1970) [Spielberger, Sarason, 1975]. Pētījuma gaitā iegūto datu apstrādē un analizē izmantota aprakstošā statistika, kvalitatīva kontentanalīze un N-A-I cikla (O-D-I cycle, Ansdell, Pavlicevic, 2001) [Ansdell, Pavlicevic, 2001] metodes. Šis raksts ir plašāka pētījuma [Hartmane, 2011] daļa.

Rezultāti. Pētījuma dalībniekiem uzlabojas veselības uzvedība: samazinās izlādes darbības (*acting out*) uzvedības reakcijas, palielinās motivācija nelietot PAV, samazinās vielu lietošanas gadījumi, pazeminās trauksme un nedrošība, palielinās emociju apzināšanas pakāpe.

Secinājumi. DT ir piemērota trauksmainiem PAV atkarīgiem pusaudžiem rehabilitācijas procesā veselības uzvedības sekmēšanai.

Atslēgvārdi: drāmas terapija, trauksme, psihoaktīvas vielas, atkarība, pusaudži, veselības uzvedība.

Ievads

Psihoaktīvo vielu (PAV) lietošana pusaudžu vecumposmā parasti tiek uzsākta jau līdz 15–16 gadu vecumam, liela daļa turpina lietot PAV regulāri [Sabiedrības veselības aģentūra, 2008; *World Drug Report*, 2009; *National Institute of Health*, 2011]. Latvijā vismaz divas reizes savā dzīvē ir bijuši piedzērušies

25% bērnu 11, 13 un 15 gadu vecumā, 18% bērnu šajā vecumā vismaz vienu reizi pēdējo 12 mēnešu laikā ir lietojuši kanabinoīdus, bet 16–25% no 15 un 16 gadus veciem pusaudžiem Latvijā savas dzīves laikā ir vismaz vienu reizi lietojuši narkotiskās vielas [UNICEF, 2013; *World Drug Report*, 2009]. Pēc statistikas datiem turpina pieaugt to pusaudžu skaits, kuri PAV reibumā izdara kriminālsodāmus nodarījumus vai izdara pašnāvību, pieaug mirstības gadījumu skaits, kur letālu iznākumu ir izraisījusi kādas PAV pārdozēšana vai regulāra lietošana [Latvijas Sarkanā Krusta Jaunatne, 2012; *World Drug Report*, 2009].

Atkarība no PAV ir biopsihosociāla slimība, kurai attīstoties mainās gan cilvēka fiziskā veselība, gan sociālais dzīvesveids un emocionālā labklājība. Ar atkarību saslimušam cilvēkam ir raksturīgs apkārtējās pasaules noliegums un bēgšana no problēmām. Pat tad kad fiziskie abstinences simptomi ir beigušies, kas parasti notiek dažu dienu laikā, tieksme pēc apreibinošām vielām saglabājas, un tā var būt spēcīgs pamudinājums atsākt lietošanu. Ir nepieciešams gribas diktēts lēmums pārtraukt iepriekšējās kompensatorās uzvedības reakcijas un sākt veidot jaunus, sociāli adekvātus uzvedības modeļus [Utināns, 2005].

Atkarīgajiem piemīt izteiktas interpersonālās grūtības, spēcīgi afektu kāpinājumi, impulsīva uzvedība un izteikta emociju somatizācija. Primārs ir pašregulācijas deficīts, kas slēpj tendenci uz afektīvu regresēšanu, nespēja izmantot trausmi kā signālu un zema sāpīgu emociju, jo īpaši nediferencētas trausmes un depresijas primitīvo afektu, tolerance. Nespējot izprast savus psihiskos stāvokļus, šie pacienti nespēj modulēt emocijas, tā vietā uzrādot tendenci somatizēt trausmi vai izlādēt to darbībā [Savov, Atanassov, 2013].

Pusaudžu vecums no 15 gadiem līdz 17 gadiem ir pārejas vecums starp bērnību un jaunību, kad sāk veidoties identitāte. Šim attīstības procesam var būt raksturīgs identitātes sajukums jeb difūzija, lomu difūzija [Marcia, 1980]. Pusaudži bieži ir impulsīvi, mēdz negaidīti un pat sev un citiem bīstami agresīvi reaģēt uz situāciju. Viņi var piedzīvot negatīvus emocionālos stāvokļus – aizkaitinājumu, trausmi u. c., un tad vielu lietošana var kalpot kā mēģinājums atvieglot / apslāpēt iekšējās negatīvās emocijas [Evren, Dalbudak, 2009].

PAV lietošana un atkarība no tām šajā vecumposmā saistīta ar paaugstinātu emocionālo izpausmju intensitāti un paaugstinātu trausmi, ko lielā mērā nosaka fizioloģiskās pārmaiņas ķermenī, kā arī ar citām, vienlaikus pastāvošām veselības problēmām – trausmes vai depresijas traucējumiem un tos pavadošiem uzmanības deficīta un hiperaktivitātes traucējumiem, opozicionāri izaicinošu uzvedību [National Institute on Drug Abuse, 1999–2012].

Atkarība sākas, kad PAV lietošanu vairs nav iespējams kontrolēt, pusaudzis to vairs nespēj pārtraukt un nezina, vai pārtrauktu, pat ja spētu. PAV lietošanas rezultātā radušos uzvedības traucējumu dēļ pusaudžiem ir grūti funkcionēt daudzās jomās – gan sociālajā, gan izglītojošajā, gan emocionālajā sfērā. Grūtības pārsvarā izpaužas kā bieži konflikti ar skolotājiem, vecākiem un vienaudžiem, kā nespēja izveidot stabilas emocionālas attiecības, zemi mācību sasniegumi, izslēgšana no skolas, kas parasti beidzas ar klaiņošanu un iesaisti kriminālās aktivitātēs. Raksturīgas arī vāji attīstītas saskarsmes prasmes [Upmale, 2010].

Pētījuma dati apstiprina, ka trausmainas personas divreiz biežāk cieš arī no PAV lietošanas traucējumiem salīdzinājumā ar cilvēkiem, kuriem nav trausmes traucējumu [CASA Columbia, 2012].

Trausme ir nepatīkams emocionāls stāvoklis vai reakcija, kuras galvenās pazīmes ir nemiers, bailes, stress, satraukums, sasprindzinājums [Spielberger, Sarason, 1975]. Var izdalīt četras savstarpēji ietekmējošas trausmes dimensijas: emocionālo, fizioloģisko, kognitīvo un uzvedības komponenti. Kognitīvā notikumu interpretācija ietekmē emocionālās, fizioloģiskās un uzvedības atbildes reakcijas, bet fizioloģiskās reakcijas darbojas gan kā cēloņi, gan kā sekas [Shapiro, Friedberg, Bardenstein, 2005]. Trausmes rašanās situācijās, kad nav reālas apdraudētības vai emocionālā reakcija nav adekvāta faktiskajiem draudiem, pārsvarā norāda uz neirotisko jeb patoloģisko trausmi [Sartorius, 1990].

No PAV atkarīgo pusaudžu trausmainība izpaužas viņu uzvedības reakcijās (*acting out* – izlāde darbībā) dažādās trausmi pastiprinošās situācijās, kur atkarīgie pusaudži, nespējot paciest trausmi, izmanto divas pamatstratēģijas – izvairīšanos (bēgšanu) vai agresiju (uzbrukumu), kuras lielākoties ir neadekvātas konkrētās situācijas radītam vai iespējamam apdraudējumam un liecina par zemu impulsu kontroles līmeni. Dažādi trausmes traucējumi ir cieši saistīti arī ar citām psihiskām slimībām, ieskaitot atkarību no PAV un citus uzvedības un emocionālos traucējumus [Connolly, Bernstein, 2007], un sekmē

veselībai kaitējošu uzvedību [Happell, Davies, Scott, 2012]. PAV atkarīgiem pusaudžiem ir raksturīga izteikti pašdestruktīva uzvedība, kas vājina viņu veselību un nodara tai kaitējumu, radot potenciālu apdraudējumu ne tikai viņu veselībai, bet arī dzīvībai [World Health Organization, 2004].

No PAV atkarīgu pusaudžu terapija tiek vērsta uz veselības uzvedības attīstību. Veselības uzvedība ir apzināta un mērķtiecīga uzvedība, kas vērsta uz labas veselības saglabāšanu, iegūšanu vai atgūšanu un slimību novēršanu [Mosby's Medical Dictionary, 2009]; tas ir zināšanu, iemaņu un attieksmju kopums, kas motivē cilvēku uz viņa veselību ietekmējošu rīcību un veicina pašsaglabāšanos.

Tā kā no PAV atkarīgiem pusaudžiem parasti ir vairākas kompleksas problēmas, viņu rehabilitācijai jānotiek multidisciplināras komandas ietvaros atbilstoši katra pacienta vajadzībām un aptverot plašu terapeitisko intervenču veidu klāstu [SAMHSA / CSAT, 1994]. Rehabilitācijai jābūt vērstai uz pusaudžu reintegrāciju sabiedrībā, ietverot terapeitisku, audzināšu, psiholoģisku, izglītojošu, sociālu, tiesisku un darba terapijas pasākumu kompleksu, vienlaikus veidojot un stiprinot pusaudžu motivāciju nelietot atkarību izraisošas vielas. Terapijas laikā tiek nostiprinātas iemaņas un prasmes konstruktīvai saskarsmei, savu jūtu atklāšanai un novērtēšanai, uzvedības regulācijai [Labklājības ministrija, 2003; MT 10-012, 2010].

Tiek izstrādātas arvien jaunas pieejas un inovatīvas tehnoloģijas, kas veicina pozitīvas izmaiņas veselības uzvedībā. Drāmas terapija (DT) ir atzīta par efektīvu metodi veselības uzvedības sekmēšanai, un tā ir iekļauta veselības aprūpes iestādēs, arī slimnīcu ārstniecības programmās, kā terapijas metode veselības uzvedības uzlabošanai [Western Connecticut Health Network, 2011; Paredes, Tewari, Canny, 2013; Johnson, 1982]. DT ir indicēta darbam gan ar PAV atkarīgiem, gan trauksmainiem pusaudžiem [MT 10-012, 2010].

DT tiek uzskatīta par īpaši piemērotu darbā ar pusaudžiem, tā pamatojas dabiskā spēles attīstības procesā, stāstu stāstīšanā un lomu spēlē, kas nebalstās tikai uz verbālās izteiksmes spēju un kas veicina pusaudžu fizisko, emocionālo, kognitīvo un sociālo attīstību. Drāma kā rituāls rada viņiem drošu vidi sevis izpausmei, konfliktu izpausmei un alternatīvu risinājumu meklēšanai, izmantojot metaforas [McCormack, 1997; Rousseau, Gauthier, Lacroix, et al., 2005], veicina emociju izpausmi, apzināšanos un izstrādi – emocionālās pieredzes, savu un citu stāstu pārvērtēšanas un pieņemšanas kontekstā [Monet, Rousseau, 2008].

Pētījuma ietvaros DT procesā izmantota mentalizācija – process, kas veicina spēju izprast savas un citu cilvēku atklātas uzvedības pamatā esošu psihisko stāvokli. Mentalizācija var tikt uzskatīta par tēlainu psihiskās aktivitātes formu, kas ļauj uztvert un interpretēt cilvēku uzvedību saistībā ar apzinātiem psihiskiem stāvokļiem, tādiem kā vajadzības, vēlmes, jūtas, uzskati, mērķi, nolūki un iemesli [Fonagy, Gergely, Jurist, Target, 2002]. Mentalizējot savas emocijas, ir iespējams arī apvaldīt impulsīvu un pašdestruktīvu uzvedību. Mentalizācija ir kā pauzes taustiņa nospiešana, kas dod laiku pārdomāt savas vajadzības un sajūtas, ļauj atpazīt, paciest trauksmi un izpaust frustrējošās jūtas sev un citiem nekaitīgākā veidā tā vietā, lai dotos pēc kārtējās vielas devas līdz intoksikācijai, lai no savām vajadzībām un sajūtām atbrīvotos.

Šī terapija ir īslaicīga un ir piemērota arī no PAV atkarīgiem pusaudžiem, iekļaujot informācijas saņemšanu par vielu lietošanu, iespēju reflektēt par savu uzvedību, nodrošinot atgriezenisko saiti un ieteikumus izmaiņu veikšanai. Kā šīs terapijas rezultāts tiek norādīta pusaudžu informētība par iespējamajiem riskiem, uzvedības izmaiņas, kas noved pie kaitējuma mazināšanās vai pie veiksmīgas pusaudža iesaistīšanas ilgtermiņa terapijā [Bevington, Fuggle, Fonagy, 2013]. No PAV atkarīgi trauksmaini pusaudži, izmantojot mentalizāciju, var mācīties interpretēt savu un citu uzvedību, emocijas un emocionālās reakcijas, kas bāzējas tādos psihiskajos stāvokļos un procesos kā vēlmes, priekšstati un jūtas [Fonagy, Gergely, Jurist, Target, 2002]. Izmantojot mentalizācijā pamatotu terapiju, šīs grupas pacienti var sasniegt nozīmīgus, pēc terapijas ilgstoši noturīgus uzlabojumus visās mērījumu kategorijās (depresijas un trauksmes simptomi, suicidāla un pašdestruktīva uzvedība, sociālā un interpersonālā funkcionēšana u. c.) [Bateman, Fonagy, 2008].

Darba mērķis

Pilotpētījuma ietvaros izvērtēt DT piemērotību no PAV atkarīgiem trauksmainiem pusaudžiem rehabilitācijas procesā veselības uzvedības sekmēšanai.

Materiāls un metodes

Pētījums tika veikts laikposmā no 2010. gada septembra līdz 2011. gada janvārim komūnas tipa rehabilitācijas iestādē (turpmāk – komūna) – Straupes narkoloģiskajā slimnīcā, kas pašlaik ir vienīgā rehabilitācijas iestāde Latvijā no PAV atkarīgiem pusaudžiem un kuras kapacitāte multidisciplinārās rehabilitācijas kursā ļauj uzņemt maksimāli līdz 30 pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Multidisciplināro rehabilitācijas komandu veido komūnas vadītāja, sociālie darbinieki, audzinātāji, ārsts narkologs un psihologi.

Rehabilitācija ir vērsta uz indivīda resocializāciju, izmantojot komūnu kā vides kopumu ar pārējiem tajā mītošajiem pusaudžiem, personālu un tās sociālo kontekstu kā aktīvus terapijas komponentus. Komūnā rehabilitācijas programmas mērķis ir panākt pusaudža atteikšanos no atkarību izraisošo vielu lietošanas, sekmējot veselības uzvedību. Viens no galvenajiem uzdevumiem rehabilitācijas procesā ir veicināt pusaudža sociāli pieņemamu uzvedības iemaņu izveidi, lai sekmētu atteikšanos no PAV lietošanas un atgriešanos pilnvērtīgā dzīvē sabiedrībā. Rehabilitācijas programmā nav iekļauta medikamentozā terapija, un rehabilitācijas process parasti ilgst no 6 līdz 18 mēnešiem. Pētījuma veikšanas laikā pētījuma autore iesaistījās rehabilitācijas komandas sastāvā.

Pētījuma dalībnieki bija pieci 15–17 gadus veci pusaudži – dažādu psihoaktīvo vielu lietotāji (Andrejs, Anita, Liene, Juris un Haralds – vārdi ir izdomāti) – ar paaugstinātiem trauksmes un trauksmainības rādītājiem, kuri pētījuma veikšanas laikā izgāja rehabilitācijas kursu multidisciplinārā komūnā. Viņiem ir noteiktas diagnozes “Vielu kaitējoši pārmērīga lietošana” vai “Atkarības sindroms” pēc kāda no F10–F19 (F1; F2) kodiem (SSK-10) atbilstoši psihoaktīvo vielu veidam, kuru pusaudzis kaitējoši pārmērīgi lieto vai no kura pusaudzim jau ir izveidojusies noturīga atkarība. Pusaudži PAV lietotāji parasti atrodas starp “vielu kaitējoši pārmērīga lietošanas” līmeni (F1) un “atkarības sindroma” līmeni (F2), tādēļ viņiem caurmērā tiek noteikta diagnoze “vielu kaitējoši pārmērīga lietošana”, bet rehabilitācijas kurss tiek noteikts kā PAV atkarīgiem pacientiem. Visi pētījuma dalībnieki smēķē tabaku (5–10 cigaretes dienā), vielu reibumā ir izdarījuši likumpārkāpumus un ir saukti pie atbildības par zādzībām no veikaliem, Andrejs, Juris un Liene – arī par huligānismu.

Andrejs (16 gadi), diagnoze noteikta saistībā ar alkohola lietošanu. Pats norāda, ka alkoholu pirmo reizi lietojis 9 gadu vecumā, kopš 13 gadu vecuma regulāri lieto alkoholu un marihuānu un no šī vecuma epizodiski ir lietojis arī amfetamīnu, trankvilizatorus un inhalantus. Bēg no komūnas apmēram 1–2 reizes mēnesī, bēgšanas reizē lieto dažādas apreibinošas vielas.

Anita (15 gadi), diagnoze noteikta saistībā ar kanabinoīdu (marihuānas) lietošanu. Pati norāda, ka marihuānu sākusi lietot 13 gadu vecumā, kopš 14 gadu vecuma to lietojusi regulāri, vairākas reizes dienā. Bēg no komūnas katru nedēļu, bēgšanā lieto marihuānu, arī alkoholu.

Haralds (17 gadi), diagnoze noteikta saistībā ar alkohola lietošanu. Pats norāda, ka alkoholu lietojis regulāri kopš 14 gadu vecuma. Bēg no komūnas vairākas reizes nedēļā, pēdējā nedēļā alkoholu nav lietojis.

Juris (15 gadi), diagnoze noteikta saistībā ar alkohola lietošanu. Pats norāda, ka alkoholu pirmo reizi lietojis 11 gadu vecumā, bet regulāri lietojis kopš 12 gadu vecuma, kopš 13 gadu vecuma epizodiski ir lietojis arī narkotiskas iedarbības gaistošas vielas (ostijis līmi, benzīnu). Bēg no komūnas apmēram 1–2 reizes mēnesī, bēgšanas reizē lieto alkoholu, pēdējā bēgšanā ir lietojis arī amfetamīnu.

Liene (17 gadi), diagnoze noteikta saistībā ar alkohola lietošanu. Pati norāda, ka alkoholu pirmo reizi lietojusi 13 gadu vecumā, regulāri lieto kopš 14 gadu vecuma un no šī vecuma epizodiski lieto arī narkotiskas iedarbības gaistošas vielas (osta līmi, benzīnu, acetonu).

Datu ievākšanai izmantotas kvantitatīvas un kvalitatīvas metodes. Č. D. Spilbergera “Trauksmes stāvokļa un trauksmainības kā iezīmes noteikšanas anketa jauniešiem” (*STAI-Y – State-Trait anxiety Inventory, Form Y; Spielberger, Gorsuch, Lushene et al., 1982*). Trauksmes stāvoklim (T-stāvoklis – *state anxiety*) ir raksturīgi subjektīvi, apzināti uztverti draudi un spriedze. Trauksmainībai kā personības iezīmei (T-iezīme – *trait anxiety*) ir raksturīga iegūta uzvedības dispozīcija, kas mudina cilvēku objektīvi drošu situāciju uztvert kā draudīgu, reaģēt ar T-stāvokli, kura līmenis neatbilst objektīvām briesmām [Spielberger, 1985]. Pētījumā izmantota *STAI-Y* latviešu valodas versija, kas adaptēta 2004. gadā [Škuškovnika, 2004] un kuras izmantošanai saņemta Latvijas Universitātes atļauja.

Ekspertu aptauja – pētījuma autores sastādīta aptauja, kurā eksperti ar galējām novērtējuma ballēm robežās no -2 (pēc dotā kritērija vērojama izteikta pasliktināšanās) līdz +2 (pēc dotā kritērija vērojams izteikts uzlabojums) un ar vidējām vērtībām [-1; 0; +1] novērtēja izmaiņas katra pētījuma dalībnieka uzvedībā rehabilitācijas procesā pēc DT beigām salīdzinājumā ar katra šī dalībnieka stāvokli DT sākumā. Pētījuma eksperti bija komūnas rehabilitācijas komandas locekļi, kuri, savstarpēji dalot darbu maiņās, ar komūnas pusaudžiem pavadīja 24 stundas diennaktī, kas pētījuma norises laikā ļāva viņiem pilnīgi un vispusīgi novērtēt rehabilitācijas procesa gaitu un rezultātus katram pusaudzim.

Mākslā balstīta izvērtēšana un novērtēšana: novērojumu pierakstam ir izmantota darba forma “DT sesiju novērojumu protokols” (turpmāk – Novērojumu protokols), kurā tiek izdarītas atzīmes par novērojumiem attiecībā uz katra dalībnieka terapijas gaitu, dinamiku un izmaiņām katrā sesijā pēc 5 ballu sistēmas un ir redzama katra pacienta kopīgā dinamika visas DT norises laikā. Novērojumu protokols izveidots pēc publicētiem paraugiem [Jones, 1996].

Datu ievākšanai izmantotas arī dalībnieku esejas (pētījuma dalībnieki DT beigās pauž savu attieksmi pret DT procesu un savu dalību tajā, norādot arī savus ieguvumus no DT), daļēji strukturētā intervija (kas ļauj nepastarpināti iegūt sākotnējai izvērtēšanai nepieciešamo subjektīvo informāciju no katra pētījuma dalībnieka), DT sesiju pieraksti (tiek veikts katras DT sesijas gan rokraksta pieraksts, gan audioieraksts, gan fotografēšana, iepriekš saņemot tam nepieciešamo informēto piekrišanu), anamnēze un rehabilitācijas gaitas dokumenti (sociālo apstākļu raksturojums dzīvesvietā; psihologa veiktais izvērtējums; ikmēneša rehabilitācijas plāni; atskaite par iepriekšējā plāna izpildi un jaunā plāna apstiprināšana ar aktuālo problēmu apzināšanu, mērķu un uzdevumu noteikšanu šo problēmu atrisināšanai nākamajā rehabilitācijas mēnesī; paša dalībnieka uzrakstītais dzīvesstāsts un PAV lietošanas vēsture).

Dalībnieku atlasē tika ievērots brīvprātīgas dalības princips – informētā rakstveida piekrišana. Pētījuma gaitā un pēc pētījuma pabeigšanas tiek ievērota konfidencialitāte un anonimitāte attiecībā uz pētījuma dalībniekiem. Pētījuma pierakstos, aprakstos netiek izpausta informācija, kas ļautu identificēt pētījuma dalībniekus.

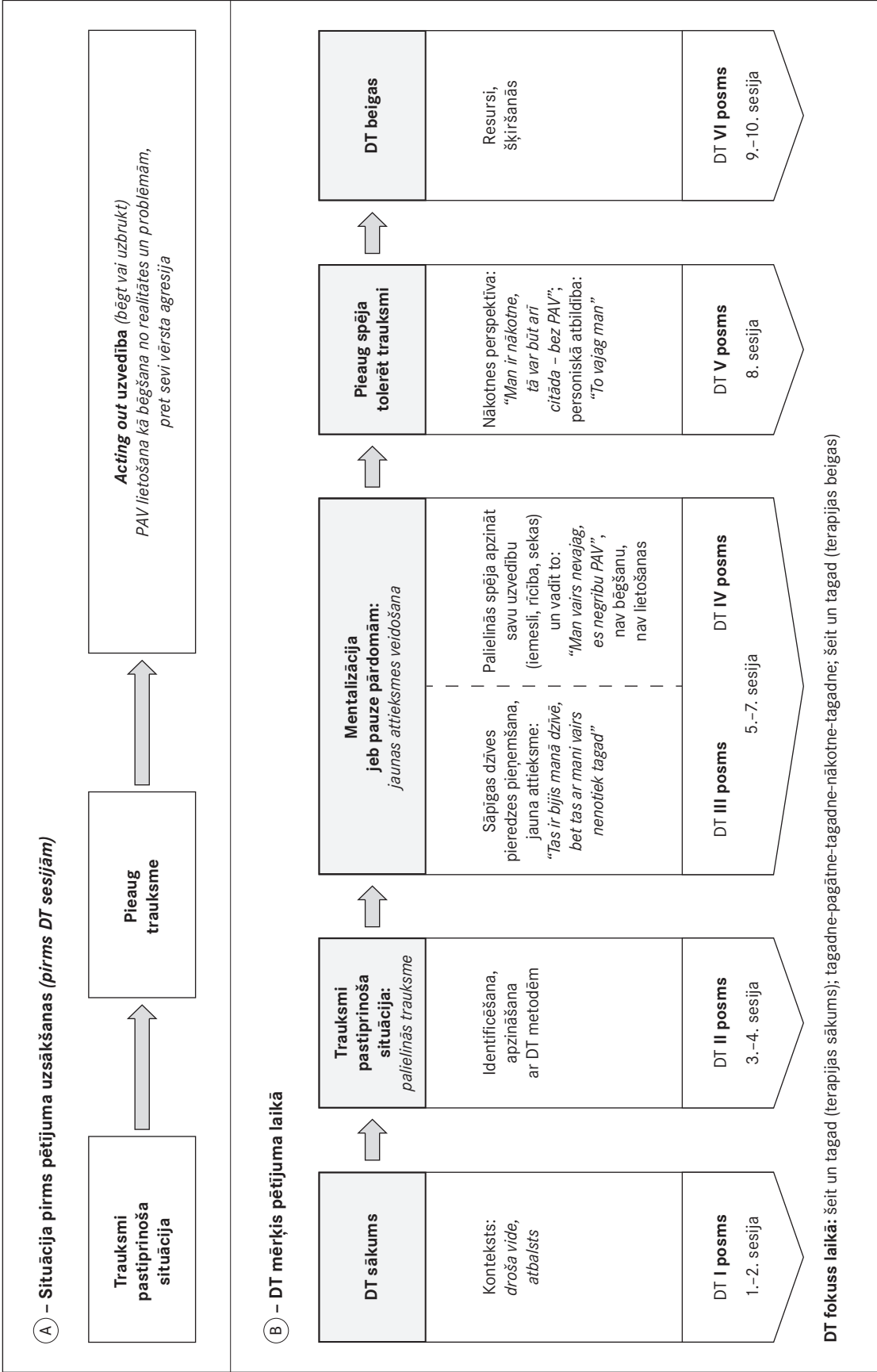
Iekļaušanas kritēriji: ekspertu ieteikums dalībai pētījumā; paaugstināts trauksmes un trauksmainības līmenis (*STAI-Y*); atlikušais rehabilitācijas kursa periods vismaz 3 mēneši; komūnas vadītāja, dalībnieka un aizbildņa piekrišana dalībai pētījumā; pusaudzis atrodas rehabilitācijā komūnā.

Izslēgšanas kritēriji: slimība, kuras dēļ ir aizliegtas aktīvas kustības; dalībnieks pats izstājas no dalības pētījumā; pētījuma norises laikā tiek pārtraukts rehabilitācijas kurss dalībniekam; komūnas vadītāja vai dalībnieka aizbildņa lēmums par dalībnieka dalības pārtraukšanu pētījumā; dalībnieks neierodas uz sesijām vairāk nekā trīs reizes pēc kārtas; kontrindikācijas DT saskaņā ar mākslu terapijas medicīnisko tehnoloģiju “Drāmas terapija” [MT 10-012, 2010].

Veicot mērījumus pēc *STAI-Y* visiem komūnas pusaudžiem pirms DT uzsākšanas, tika atlasīti pētījuma dalībnieki ar paaugstinātiem trauksmes un trauksmainības rādījumiem, ievērojot iekļaušanas un izslēgšanas kritērijus, ekspertu ieteikumus un pirms DT veiktās izvērtēšanas rezultātus. Pētījuma laikā tika novadītas 10 DT individuālās sesijas, DT darbu organizējot pēc izstrādāta un ar katru dalībnieku saskaņota DT plāna. Atkārtota anketēšana pēc *STAI-Y* formas pētījuma dalībniekiem tika veikta pēc DT 5. sesijas un pēc DT 10. sesijas. DT 10. sesijā pētījuma dalībnieki iesniedza uzrakstītās esejas rakstiskā formā. Novērošana, DT sesiju pieraksti un DT balstītā izvērtēšana tika veikta visā DT norises laikā. Pēc DT 10. sesijas tika saņemti ekspertu vērtējumi par izmaiņām pētījumu dalībnieku uzvedībā un rehabilitācijas dinamikā pēc DT salīdzinājumā ar DT sākumu. Pēc datu iegūšanas un apkopošanas tika veikta to analīze un izdarīti secinājumi.

DT process organizēts saskaņā ar DT medicīniskās tehnoloģijas [MT 10-012, 2010] prasībām: 10 individuālās DT sesijas, katra sesija ilga 90 minūtes ar intensitāti viena sesija nedēļā. Individuālo sesiju mērķi: sevis un tagadnes situācijas apzināšana (pirmās 2 sesijas); trauksmi pastiprinošo situāciju, ar tām saistīto emociju un raksturīgo uzvedības modeļu apzināšanās, atpazīšana un izstrāde ar izspēli, sociāli adaptīvu uzvedības modeļu apzināšana un savas uzvedības vadības spēju sekmēšana, resursu apzināšana (3.-8. sesija); resursu stiprināšana, šķiršanās un atvadīšanās (pēdējās 2 sesijas). DT individuālā sesija sastāv no ievaddaļas (iesildīšanās), galvenās (darbības) daļas, nobeiguma daļas (atvadīšanās) [Jennings, 1986; MT 10-012, 2010].

1. attēls. Drāmas terapijas process
Schematic representation of the drama therapy process



Individuālo sesiju noteikumi ir saistīti ar robežām, norises laiku un vietu, apmeklējumu, kavējumu, mājas darbu uzdošanu un izpildi. Viens no raksturīgiem DT aspektiem ir tajā izmantoto metožu un tehniku izvērtējošais faktors. Katrs uzdevums dod iespēju pētījuma dalībnieku izvērtēt un novērtēt. DT process shematiski attēlots 1. attēlā.

Pētījumā izmantotās datu analīzes metodes: *STAI-Y* anketēšanas rezultāti tika noteikti atbilstoši *STAI-Y* mērījumu apstrādes un analīzes metodikai un ļāva aplūkot izmaiņu esamību / neesamību, salīdzinot pēdējos mērījumus ar pirmajiem, ņemot vērā arī DT vidusposmā (pēc piektās sesijas) veikto mērījumu datus, novērot izmaiņu tendences. Drāmas terapijā balstīta izvērtēšana, novērojumi DT sesijās. Ekspertu vērtējumā iekļautie dati un Novērojumu protokolos fiksētie dati tika apkopoti turpmākai to analīzei ar aprakstošās statistikas metodi un uzrāda katra pētījuma dalībnieka kopīgo dinamiku visas DT norises laikā.

Pētījumā iegūtie dati no dalībnieku esejām un rehabilitācijas plāniem tika organizēti turpmākai analīzei, izmantojot kvalitatīvās kontentanālizēšanas procesa pirmo soli – datu organizēšanu turpmākai analīzei [Zhang, Wildemuth, 2009]. DT sesiju pierakstu analīzei tika izmantota N-A-I cikla [Ansdell, Pavlicevic, 2001] metode gadījuma sēriju analīzes pētījuma dizaina ietvaros. Pēc visu iegūto pētījuma datu apkopošanas un sagatavošanas analīzei tie tika savstarpēji salīdzināti un analizēti.

Rezultāti

Lai noskaidrotu DT efektivitāti darbā ar PAV atkarīgiem trauksmainiem pusaudžiem rehabilitācijas procesā viņu uzvedības vadīšanas spējas sekmēšanai, izmantoti *STAI-Y* anketēšanas rezultāti (sk. 2. tab.), ekspertu vērtējuma rezultāti par izmaiņām pēc DT attiecībā pret stāvokli pirms terapijas uzsākšanas, novērojumu rezultāti DT sesijās, kā arī rehabilitācijas plānu un pētījuma dalībnieku eseju rezultāti (sk. 1. tab.).

Visvairāk pozitīvu rezultātu (maksimāli iespējami 20) visai izlasei visos datu avotos iegūts par nedrošības samazināšanos. Kā nākamie minami emociju apzināšanās (atpazīšana, apzināšanās un sociāli adekvāta izpausme) un izlādes darbībā (*acting out*) uzvedības reakciju samazināšanās (katram kritērijam 19 pozitīvi rezultāti no 20 maksimāli iespējamiem). Par vienu rezultātu mazāk (18 no 20 maksimāli iespējamiem) iegūts trauksmes samazināšanās kritērijam.

Vismazāk pozitīvu rezultātu (14 no 20 maksimāli iespējamiem) iegūts par motivācijas pieaugumu nelietot PAV. Veicot datu apkopošanu pēc datu avotiem un to analīzi, pētījuma autore ir secinājusi, ka novērtējumu (ne pozitīvu, ne negatīvu) pēc šī kritērija savās esejās nav norādījis neviens pētījuma dalībnieks. Ņemot vērā to, ka esejas saturam nebija noteiktas konkrētas prasības, izņemot darba apjomu un darba nosaukumu, tad pētījuma autore uzskatīja par iespējamu pieņemt, ka pētījuma dalībnieki šādas izmaiņas nav uzskatījuši par tik nozīmīgām sev kā pārējos esejās aprakstītos ieguvumus no DT, nevis ir nolieguši šādu izmaiņu esamību, kas varētu izskaidrot mazāku pozitīvo rezultātu skaitu pēc šī kritērija.

Jebkāda novērtējuma neesamību pētījuma dalībnieku rehabilitācijas plānos kādam no dalībniekam pēc kāda no 1. tabulā apskatāmajiem kritērijiem var izskaidrot ar to, ka pētījuma laikā netika dots uzdevums šī datu avota autoriem veikt novērtējumus pēc konkrētajiem kritērijiem. Pozitīvo novērtējumu pēc katra kritērija no pārējiem datu avotiem (ekspertu vērtējums un darba autora veiktie novērojumi DT sesijās), kur tika izvirzīta prasība sniegt novērtējumu, kā arī to, ka nevienā datu avotā pēc jebkura no 1. tabulā norādītajiem kritērijiem netika minēts negatīvs rezultāts, pētījuma autore uzskatīja par iespējamu izteikt pieņēmumu, ka pozitīvas pārmaiņas kopumā ir vērojamas katrā apskatāmajā kritērijā.

Visi pētījuma dalībnieki kā ieguvumu no DT savās esejās norāda negatīvo emociju izstrādi, savu emociju atpazīšanu un apzināšanos, nedrošības samazināšanos un trauksmes situāciju pārvarēšanu. Pēc ekspertu vērtējuma secināms, ka DT nobeigumā, salīdzinot ar stāvokli DT sākumā, visi pētījuma dalībnieki iekļaujas komūnā, ir novērojama pakāpeniska izaugsme viņu rehabilitācijas procesā. Visi pētījuma dalībnieki pakāpeniski tiek pārcelti nākamajā rehabilitācijas fāzē (rehabilitācija komūnā notiek

pēc 4 fāžu principa, kur 0. fāze ir adaptācijas fāze, bet katra nākamā fāze pusaudzim ir sasniedzama tikai noteiktas pozitīvas viņa rehabilitācijas gaitas dinamikas gadījumā un izpildot iepriekšējās fāzes uzdevumus), kas apliecina pozitīvu rehabilitācijas gaitas dinamiku.

No rehabilitācijas plāniem konstatējams, ka neviens pētījuma dalībnieks pēdējo četru nedēļu laikā nav bēdzis no komūnas un nav lietojis apreibinošas vielas, kas bija izteiktas problēmas visiem dalībniekiem, uzsākot DT. Iepriekš minētais ļauj izdarīt secinājumu par izmaiņām veselības uzvedībā – uzvedības vadīšanas spēju palielināšanos, impulsīvās uzvedības mazināšanos un motivācijas pieaugumu nelietot PAV.

Pēc pētījumā iegūto datu analīzes secināms, ka Andrejam ir viszemākie rādītāji pēc vairākiem kritērijiem, no kuriem daļa ir ar minimālu pozitīvo pienesumu, lai arī nav konstatējama negatīva tendence. Šādi rezultāti izskaidrojami ar faktiskajiem apstākļiem Andreja dzīvē un neparedzētajām izmaiņām attiecībā uz rehabilitācijas kursa pagarināšanu uz papildu termiņu līdz skolas gada beigām. Uzsākot DT, Andreja dzīvesvieta bija bērnu nams, DT pirmajā posmā Andreja radniecei tika piešķirta aizbildniecība pār Andreju. Viņš ilgāku laika periodu centās pārliecināt savu aizbildni par rehabilitācijas kursa pagarināšanas nepieciešamību, ko viņa neakceptēja un izlēma kursu nepagarināt. Andrejs šo lēmumu uzzināja tikai trīs nedēļas pirms kursa termiņa beigām, kas viņā radīja ambivalentas jūtas – gan vēlmi dzīvot ārpus komūnas aizbildnes ģimenē, gan šaubas par saviem spēkiem atturēties no vielu lietošanas ārpus komūnas, kuras ietekmēja gan Andreja uzvedību un emocionālo stāvokli, gan arī pētījuma rezultātus (sk. 1. un 2. tab.).

DT norises laikā visiem pētījuma dalībniekiem pakāpeniski samazinājušies trauksmes iezīmes rādītāji un trauksmes stāvokļa rādītāji, kas terapijas sākumā bija paaugstināti, virs vidējo rādītāju robežām.

1. tabula. No dažādiem avotiem (rehabilitācijas plāni, ekspertu vērtējums, esejas un novērojumi DT sesijās) iegūto datu analīzes rezultātu apkopojums

Results summary of the analysis of the data collected from various sources (rehabilitation plans, expert assessment, essays and observations during DT sessions)

Kritērijs	Pētījuma dalībnieks																			
	Anita					Andrejs					Juris					Haralds				
	R	E	S	N	K	R	E	S	N	K	R	E	S	N	K	R	E	S	N	K
Palielinās motivācija nelietot PAV	x	x	0	x	3	x	0	0	x	2	x	x	0	x	3	x	x	0	x	3
Palielinās emociju apzināšanās	x	x	x	x	4	x	x	x	x	4	x	x	x	x	4	0	x	x	x	3
Samazinās izlādes darbībā (acting out) uzvedības reakcijas	x	x	x	x	4	x	x	x	x	4	x	x	x	x	4	x	x	x	x	4
Samazinās trauksme	x	x	x	x	4	0	x	x	x	3	x	x	x	x	4	0	x	x	x	3
Samazinās nedrošība	x	x	x	x	4	x	x	x	x	4	x	x	x	x	4	x	x	x	x	4

R – rehabilitācijas plāni; E – ekspertu vērtējums; S – esejas; N – novērojumi drāmas terapijas sesijās; K – kopīgais sakrītību skaits; x – attiecīgā kritērija esamība; 0 – attiecīgā kritērija neesamība konkrētajā datu avotā.

2. tabula. STAI-Y anketēšanas rezultāti pirms DT, pēc DT 5. sesijas, pēc DT

STAI-Y survey results before DT, after the 5th session of DT, after DT

Dalībnieks	Trauksmes iezīme			Trauksmes stāvoklis		
	Pirms DT	Pēc DT 5. sesijas	Pēc DT	Pirms DT	Pēc DT 5. sesijas	Pēc DT
Anita	60	52	37	59	50	34
Andrejs	61	38	43	58	34	35
Liene	64	50	41	59	51	31
Juris	55	48	40	53	46	38
Haralds	54	48	47	49	46	46

Diskusija

Pētījums ir veikts apstākļos, kurus var saukt par mākslīgu vidi, – rehabilitācijas iestādē, vidē, kurā pētījuma dalībnieki dzīvo atšķirti no savām ģimenēm un pārējās sabiedrības, no izaicinājumiem un grūtībām, ar kurām nākas sastapties sadzīvē ārpus komūnas. Tā ir izvietota nomaļus – ārpus blīvi apdzīvotām vietām, lauku teritorijā, kas ne vienmēr atbilst tiem vides apstākļiem, kādos šo pusaudžu ģimenes dzīvo un kurā pusaudžiem pēc rehabilitācijas programmas pabeigšanas ir jāatgriežas. Tādēļ pētījuma rezultāti tiešā veidā, bez to adaptācijas atbilstoši citas konkrētas vides apstākļiem, galvenokārt ir attiecināmi uz konkrēto iestādi un vidi, kuros pētījums tika veikts.

Jāuzsver, ka pētījums tika veikts multidisciplināras komandas sastāvā – papildus DT pētījuma dalībniekiem kopā ar pārējiem komūnas pusaudžiem notika arī grupas nodarbības, bija pieejamas individuālās psihologu konsultācijas un pedagogu atbalsts, atbalstu pētījuma dalībnieki saņēma arī savstarpējās mijiedarbības rezultātā, kas kopumā virzīts uz šo pusaudžu rehabilitāciju un integrāciju / reintegrāciju sabiedrībā. Nav iespējams izdarīt secinājumus par to, vai pētījuma laikā konstatētās izmaiņas radušās tieši DT rezultātā. Turklāt ierobežotais DT sesiju skaits un terapijas norises ilgums (10 sesijas) neļauj izdarīt secinājumus par pētījuma rezultātu noturīgumu ilgākā laika periodā. Pētījuma rezultātu noturība būtu jāpārbauda pēc 2–3 mēnešiem pēc DT pabeigšanas, tomēr, ņemot vērā to, ka pētījuma dalībnieki komūnā uzturas ierobežotu laika periodu, šādu atkārtotu pētījumu nav iespējams veikt.

Tomēr pētījuma rezultāti ļauj izteikt pieņēmumu, ka viens no svarīgākajiem terapijas mērķiem – sekmēt pusaudža veselības uzvedību – ir sasniegts, t. i., ir stiprināta izpratne, ka terapija ar viņa aktīvu līdzdalību var būt veiksmīga, ka viņš var atgriezties normālā, pilnvērtīgā dzīvē sociālajā vidē, izvirzīt un sasniegt adekvātus mērķus savā dzīvē, atļauties sapņot un savus sapņus piepildīt [The Menninger Clinic, 2010], ka DT ir nozīmīga terapijas sastāvdaļa. Būtiska loma atkarīgu pacientu terapijā ir DT elementu un tehniku pielietojumam, jo tas ļauj radīt drošu vidi, iegūt papildu informāciju par pacienta jūtām, mācīt apzināt un izpaust savas jūtas, apgūt adekvātas saskarsmes iemaņas, mazināt trauksmi utt.

Ņemot vērā teorētiskās nostādnes, pasaulē un Latvijā jau veiktos pētījumus par DT efektivitāti darbā ar PAV atkarīgiem pusaudžiem, pusaudžiem ar emocionāliem un uzvedības traucējumiem, ar trauksmainiem pusaudžiem, kā arī šī pētījuma rezultātus, ir redzams, ka ir gan iespēja, gan nepieciešamība arvien vairāk integrēt DT sniegtās iespējas no PAV atkarīgiem pacientiem, tai skaitā arī pusaudžiem, ārstēšanas un aprūpes iestādēs, jo īpaši rehabilitācijas procesā. Tas mazinātu no PAV atkarīgo pusaudžu slimības recidīva iespējamību, uzlabotu viņu dzīves kvalitāti un veicinātu viņu integrāciju sabiedrībā. DT elementu un tehniku pielietojumam ir būtiska loma atkarīgu pacientu terapijā, jo tas ļauj radīt drošu vidi, iegūt papildu informāciju par pacienta jūtām, mācīt apzināt un izpaust savas jūtas, apgūt adekvātas saskarsmes iemaņas, mazināt trauksmi utt. [Sudraba, 2009]. Pusaudži, kas piedalās DT, var uzlabot savu garīgo veselību, mācīties kontrolēt savu emociju izpausmi un uzvedību, iegūt pozitīvas sadarbības pieredzi un risināt problēmsituācijas.

Lai pārbaudītu pilotpētījumā iegūtos rezultātus, jāveic kvantitatīvs pētījums plašākā respondentu grupā un/vai ilgstošs kvalitatīvs pētījums šī pētījuma dizaina ietvaros.

Secinājumi

Pētījuma dalībniekiem, kuriem rehabilitācijas procesa gaitā tika novadītas arī 10 individuālās DT sesijas, samazinās nedrošība, palielinās spēja apzināties savas emocijas, samazinās ar izlādi darbībā (*acting out*) saistītās uzvedības reakcijas. Pētījuma norises laikā visiem tā dalībniekiem pakāpeniski samazinājušies trauksmes iezīmes rādītāji un trauksmes stāvokļa rādītāji, kas uz DT sākumu bija paaugstināti, izteikti virs vidējo rādītāju robežām, samazinās trauksme.

Priekšlikums ir iekļaut DT kā rehabilitācijas pasākumu no PAV atkarīgiem trauksmainiem pusaudžiem rehabilitācijas programmā un informēt veselības aprūpes speciālistus par DT un tās iespējām šādu pusaudžu rehabilitācijas procesā.



Drama Therapy during Rehabilitation Process of Anxious Adolescents Addicted to Psychoactive Substances to Achieve Health Behaviour: Pilot Study

Abstract

Introduction. The number of psychoactive substance users continues to grow, but the age of the users decreases [SVA, 2008; World Drug Report, 2009]. Typically, psychoactive substance abuse begins during adolescence [CASA Columbia, 2011; SVA, 2008]. Drama therapy (hereinafter – DT) is effective on adolescents to promote behaviour management skills and to achieve health behaviour [Seddik, 2008; Feldman, Jones, Ward, 2009; Dokter, 2011; Western Connecticut Health Network, 2011], to reduce anxiety [Langley, 2006; Schaefer, 1988; Dokter, 2011] and to create and strengthen [Langley, 2006; Zeal, 2011; Dokter, 2011] motivation to not use psychoactive substances (hereinafter – PAS). No studies on the effectiveness of DT during the rehabilitation process of anxious adolescents addicted to PAS have been carried out so far.

Aim. The aim of the respective study is to evaluate whether DT is suitable for use during the rehabilitation process of anxious adolescents addicted to PAS to achieve health behaviour.

Material and methods. Five 15–17-year-old anxious adolescents – PAS users participated in 10 DT sessions during their rehabilitation process. Qualitative and quantitative methods of gathering data were used in the study: expert evaluation, evaluation essays by the participants of the study, art-based evaluation, documentation of the rehabilitation process and an anxiety survey (STAI-Y, Spielberger, et al., 1970) [Spielberger, Sarason, 1975]. Descriptive statistic, qualitative content analysis and O-D-I cycle (O-D-I cycle, Ansdell, Pavlicevic, 2001) [Ansdell, Pavlicevic, 2001] methods were used to process and analyze the data collected during this study. This research is a part of a more extensive study [Hartmane, 2011].

Results. The participants of the study show decreased acting-out behaviour, an increased motivation not to use PAS, decreased substance abuse cases, a decreased sense of anxiety and insecurity, an increased degree of emotional awareness.

Conclusions. DT is suitable for use during the rehabilitation process of anxious adolescents addicted to PAS to achieve health behaviour.

Keywords: drama therapy, anxiety, psychoactive substances, addiction, adolescents, health behaviour.

Literatūra

1. Hartmane S. Drāmas terapijas efektivitāte trauksmainiem no psihoaktīvām vielām atkarīgiem pusaudžiem rehabilitācijas procesā. Npublicēts maģistra darbs. – Rīga: RSU, 2011.
2. Latvijas Sarkanā Krusta Jaunatne. NVO darbs ar jauniešiem likumpārkāpējiem pēc to atbrīvošanas no ieslodzījuma vietas // lskj.lv/?wpfb_dl=76 (sk. 28.05.2013.).
3. LR Labklājības ministrija. Sociālās rehabilitācijas programma no psihoaktīvām vielām atkarīgajiem bērniem // mail.lm.gov.lv/web/library.nsf/36be6e10494a87fcc2256ade00399621/e903b29743908ff4c2256d40002d3f13?OpenDocument (sk. 28.05.2013.).
4. MT 10-012. Izvērst medicīniskās tehnoloģijas “Drāmas terapija” apraksts // vmnvd.gov.lv/lv/datu-bazes/rstniecib-izmantojamo-medicnisko-tehnoloiju-datu-bze/30-rehabilitacijas-mediciniskie-pakalpojumi/347-pielikumi-izverstie-mediciniskas-tehnologijas-metodes-apraksti-un-citi-materiali/izversts-apstiprinamas-mediciniskas-tehnologijas-dramas-terapija-apraksts (sk. 28.05.2013.).
5. Sabiedrības veselības aģentūra. Ieteikumi no narkotiskajām un psihotropajām vielām brīvas un drošas vides radīšanai izklaides vietās // vec.gov.lv/uploads/files/4d00e31f00b36.pdf (sk. 28.05.2013.).
6. Sabiedrības veselības aģentūra. Smēķēšanas un alkohola lietošanas izplatība skolas vecuma bērniem Latvijā 1999–2006 // vec.gov.lv/uploads/files/4d00dc77a6103.pdf (sk. 28.05.2013.).
7. Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācija. – 10. redakcija. 1.–3. sējums. – Ženēva: PVO, 1992.–1994.

8. Sudraba V. Mākslu terapijas iespējas un loma no alkohola, narkotikām un azartspēlēm atkarīgu personu atveseļošanā // Mūsdienu mākslas terapija – teorija un prakse. Tēzes. – Cēsis: RSU, 2009. – 51.–52. lpp.
9. Škuškovnika, D. Trauksme latviešiem un Latvijā dzīvojošajiem krievi. Promocijas darbs. – Rīga: LU, 2004. – 129. lpp.
10. Upmale A. Mākslas terapija uzvedības traucējumu mazināšanā pusaudzēm // Pētījumi mākslu terapijā / Sast. Mārtinsone K. – Rīga: Drukātava, 2010. – 234.–263. lpp.
11. Utināns A. Cilvēka psihe: tās darbība, funkcionēšanas traucējumi un ārstēšanas iespējas. – Rīga: Nacionālais apgāds, 2005. – 475.–483. lpp.
12. Ansdell G., Pavlicevic M. Beginning research in the arts therapies: A practical guide. – London: Jessica Kingsley Publishers, 2001. – Pp. 146–164.
13. Bateman A., Fonagy P. 8-year follow-up of patients treated for borderline personality disorder: mentalization-based treatment versus treatment as usual // American Journal of Psychiatry, 2008; 165 (5): 631–638.
14. Bevington D., Fuggle P., Fonagy P., et al. Innovations in practice: Adolescent Mentalization-Based Integrative Therapy (AMBIT) – a new integrated approach to working with the most hard to reach adolescents with severe complex mental health needs // Child and Adolescent Mental Health Volume, 2013; 18: 46–51.
15. CASA Columbia. The National Center on Addiction and Substance Abuse at Colombia University. Addiction: a preventable and treatable disease // www.casacolumbia.org/articlefiles/687-20120712annualreport2011.pdf (sk. 28.05.2013.).
16. Connolly S. D., Bernstein G. A. Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007; 46 (2): 267.
17. Dokter D. Practise-based evidence: dramatherapy and destructiveness // Dramatherapy and destructiveness: creating the evidence base, playing with Thanatos / Ed. by Holloway P., Seebohm H., Dokter D. – New York: Routledge, 2011. – Pp. 38–50.
18. Evren C., Dalbudak E. Relationship of personality trait impulsivity with clinical variables in alcohol-dependent inpatients // Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2009; 19 (1): 15–23.
19. Feldman D., Jones F. S., Ward E. The enact method of employing drama therapy in schools // Current approaches in drama therapy / Ed. by Jones D. R. – 2nd ed. – Illinois: Charles C Thomas, 2009. – Pp. 209–297.
20. Fonagy P., Gergely G., Jurist E., Target M. Affect regulation, mentalization, and the development of the self. – New York: Other Press, 2002. – Pp. 2–20.
21. Happell B., Davies C., Scott D. Health behaviour interventions to improve physical health in individuals diagnosed with a mental illness: A systematic review // International Journal of Mental Health Nursing, 2012; 21: 236–247.
22. Jennings S. Creative drama in groupwork. – Oxon: Speechmark, 1986. – Pp. 6–9.
23. Jones P. Drama as therapy: theatre as living. – London: Routledge, 1996. – Pp. 271–273.
24. Johnson D. R. Developmental approaches in drama therapy // The Arts in Psychotherapy, 1982; 9: 183–189.
25. Langley D. An introduction to dramatherapy. – London: SAGE Publications Ltd., 2006. – Pp. 128–135; 158–159.
26. Marcia J. E. Identity in adolescence // Handbook of adolescent psychology / Ed. by Adelson J. – New York: John Wiley, 1980. – Pp. 159–187.
27. McCormack T. Believing in make-believe: Looking at theater as a metaphor for psychotherapy // Family Process, 1997; 36 (2): 151–169.
28. The Menninger Clinic // www.menningerclinic.com (sk. 28.12.2010.).
29. Mosby's Medical Dictionary. – 8th ed. – 2009 // medical-dictionary.thefreedictionary.com/health+behavior (sk. 28.05.2013.).
30. National Institute on Drug Abuse. Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide. – 3rd ed. – USA: NIH Publication, 1999–2012 // drugabuse.gov/publications/principles-drug-addiction-treatment-research-based-guide-third-edition/frequently-asked-questions/what-are-unique-needs-adolescents-substance (sk. 28.05.2013.).
31. National Institute of Health. Monitoring the Future: Briefing and press conference // drugabuse.gov/news-events/podcasts/2011/12/monitoring-future-briefing-press-conference (sk. 28.05.2013.).
32. Paredes P., Tewari A., Canny J. Design principles for the conceptualization of games for health behavior change // gamification-research.org/wp-content/uploads/2013/03/Paredes_Tewari_Canny.pdf (sk. 28.05.2013.).
33. Rousseau C., Gauthier M. F., Lacroix L., et al. Playing with identities and transforming shared realities: Drama therapy workshops for adolescents immigrants and refugees // The Arts in Psychotherapy, 2005; 32 (1):13–27.
34. SAMHSA/CSAT. Intensive outpatient treatment for alcohol and other drug abuse // ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64680/#A29084 (sk. 28.05.2013.)
35. Sartorius N. Anxiety: psychobiological and clinical perspectives. – New York: Hemisphere Publishing Corporation, 1990. – P. 292.

36. Savov S., Atanasov N. Deficits of affect mentalization in patients with drug addiction: theoretical and clinical aspects // *Addiction*, 2013; 1-6.
37. Schaefer C. E. Innovative interventions in child and adolescent therapy. – London: J. Wiley, 1988. – Pp. 74, 144.
38. Seddik M. An exploration of transference focused psychotherapy and role method in drama therapy as treatment modalities for borderline personality disorder // spectrum.library.concordia.ca/975942/1/MR45329.pdf (sk. 28.05.2013.).
39. Shapiro J. P., Friedberg R. D., Bardenstein K. K. Child and adolescent therapy: science and art. – New Jersey: J. Wiley & Sons, 2005. – P. 605.
40. Spielberger C. D. Assessment of state and trait anxiety: Conceptual and methodological issues // *The Southern Psychologist*, 1985; 2: 6-16.
41. Spielberger C. D., Sarason I. G. Stress and anxiety. – Washington: Hemisphere / Wiley, 1975. – Pp. 165-187.
42. United Nations Children's Fund (UNICEF). Child well-being in rich countries. A comparative overview // unicef-irc.org/publications/pdf/rc11_eng.pdf (sk. 28.05.2013.).
43. World Drug Report, 2009 // unodc.org/documents/wdr/WDR_2009/WDR2009_eng_web.pdf (sk. 28.05.2013.).
44. Zeal E. Chaos, destruction and abuse: dramatherapy in a school for excluded adolescents // *Dramatherapy and destructiveness: creating the evidence base, playing with Thanatos* / Ed. by Holloway P., Seebohm H., Dokter D. – New York: Routledge, 2011. – Pp. 5-77.
45. Zhang Y., Wildemuth B. M. Qualitative analysis of content // *Applications of social research methods to questions in information and library* / Ed. by Wildemuth B. – Westport: Libraries Unlimited, 2009. – Pp. 308-319.
46. Western Connecticut Health Network. Drama therapy effective tool in healing process for behavioral // danbury-hospital.org/en/News-and-Health-Alerts/2011/August/08-18-Drama-Therapy (sk. 28.05.2013.).
47. World Health Organisation. Young people's health in context. Health behaviour in school-aged children (HBSC) study: International report from the 2001/2002 survey // euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/110231/e82923.pdf (sk. 28.05.2013.).

Netiešo aerobo darbaspēju testu pareizība dažāda vecuma, dzimuma un fiziskās sagatavotības cilvēkiem

*Lana Liepiņa¹, Voldemārs Arnis¹,
Indra Vinberga¹, Māra Kuļša²*

*Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija
¹ Sporta, uztura un pedagoģijas katedra,
² Rehabilitācijas katedra*

Kopsavilkums

Ievads. Pasaules Veselības organizācija iesaka pievērst lielāku uzmanību fiziskajām aktivitātēm kā efektīvam sabiedrības veselības uzlabošanas un dzīves kvalitātes paaugstināšanas līdzeklim. Aerobās darbaspējas ir atkarīgas no veselības stāvokļa, dzimuma, vecuma, kā arī no fiziskās aktivitātes līmeņa. Viens no aerobo darbaspēju objektīvākajiem rādītājiem ir skābekļa maksimālais patēriņš, ko nosaka laboratorijā, izmantojot gāzu analīzi, kāpņveidīgi vai plūstoši pieaugošā slodzē līdz maksimāli iespējamai slodzei. Taču šie testi ir dārgi un nav izmantojami lielai populācijai, tāpēc ikdienā izmanto netiešos aerobo darbaspēju testus. Zinātniskajā literatūrā ir samērā maz informācijas par dažādu netiešo aerobo testu pareizību, to savstarpēju salīdzinājumu un izmantošanas iespējām cilvēkiem ar dažādu fizisko sagatavotību.

Darba mērķis. Izpētīt netiešo aerobo darbaspēju testu pareizību, salīdzinot ar tiešo gāzu analīzi, dažāda vecuma, dzimuma un fiziskās sagatavotības cilvēkiem.

Materiāls un metodes. Pētījumā piedalījās 118 dalībnieku vecumā no 18 līdz 45 gadiem ar dažādu aerobo darbaspēju līmeni un fizisko aktivitāšu biežumu. Latvijas Olimpiskās vienības laboratorijā tika noteikts maksimālais skābekļa patēriņš ar tiešo gāzu analīzi. Rīgas Stradiņa universitātes Sporta, uztura un pedagoģijas katedrā tika veikti pieci netiešie aerobo darbaspēju testi – *OWN* indekss, *Astranda* tests, *YMCA* tests, *WHO* tests un *Eirofit* tests. Tika salīdzināta šo testu kļūda attiecībā pret testu ar tiešo gāzu analīzi dažādās grupās – pēc dzimumiem, dažādos vecumos, ar dažādu fizisko sagatavotību un fizisko aktivitāšu līmeni.

Rezultāti. Netiešo aerobo darbaspēju kļūda: *OWN* indeksam – 13,8%, *Astranda* testam – 19,1%, *YMCA* testam – 16,4%, *WHO* testam – 10%, *Eirofit* testam – 9,5%. Testu kļūda atšķiras dažāda vecuma, dzimuma un fiziskās sagatavotības cilvēkiem. Korelācija starp testu ar tiešo gāzu analīzi un netiešajiem aerobo darbaspēju testiem ir vidēja un statistiski ticama: *OWN* indeksam – $r = 0,52$, $p < 0,001$, *Astranda* testam – $r = 0,58$, $p < 0,001$, *YMCA* testam – $r = 0,52$, $p < 0,001$, *WHO* testam – $r = 0,71$, $p < 0,001$, *Eirofit* testam – $r = 0,72$, $p < 0,001$.

Secinājumi. Objektīvākie testi ir *Eirofit* tests un *WHO* tests, šo testu kļūda attiecībā pret testu ar tiešo gāzu analīzi ir vismazākā un korelācija – visciešākā. Tas vērojams visās apakšgrupās, neatkarīgi no dzimuma, vecuma, aerobo darbaspēju līmeņa, fizisko aktivitāšu biežuma.

Atslēgvārdi: aerobās darbaspējas, netiešie aerobo darbaspēju testi.

Ievads

Pasaules Veselības organizācija iesaka pievērst lielāku uzmanību fiziskajām aktivitātēm kā efektīvam sabiedrības veselības uzlabošanas un dzīves kvalitātes paaugstināšanas līdzeklim. Viens no objektīviem cilvēka veselības stāvokļa rādītājiem ir aerobās darbaspējas, kas raksturo muskulatūras, sirds asinsvadu un elpošanas sistēmu, kā arī citu organisma sistēmu funkcionālo stāvokli. Šo darbaspēju rādītājus bieži izmanto kā sirds asinsrites sistēmas funkcionālo spēju novērtējumu un iespējamo prognozi mirstībai [Dabney, Butler, 2006; Arnis, Horna-Butkeviča, Vinberga u. c., 2005]. Aerobās darbaspējas ir atkarīgas no daudziem faktoriem: veselības stāvokļa, dzimuma, vecuma, kā arī no fiziskās aktivitātes līmeņa [Horna-Butkeviča, Arnis, Linaberga u. c. 2006]. Lai arī aerobās darbaspējas lielā mērā atkarīgas no fiziskās aktivitātes līmeņa, tomēr ne katra fiziska slodze spēj tās paaugstināt. Ja slodzes intensitāte ir pārāk zema, tad aerobās darbaspējas būtiski nemainās. Savukārt, ja slodzes intensitāte ir pārāk augsta, tad tās var pat pazemināties.

Viens no aerobo darbaspēju objektīvākajiem rādītājiem ir skābekļa maksimālais patēriņš, ko nosaka laboratorijā, izmantojot gāzu analīzi, kāpņveidīgi vai plūstoši pieaugošā slodzē līdz maksimāli iespējamai slodzei [Arnis, Kuļša, Vinberga, 2009]. Slodzes testi ir organisma sistēmu maksimālo spēju pārbaude. Šādus testus parasti izmanto sacensību sportā, bet veselības sportā un rehabilitācijā maksimāla slodze nav ieteicama. Kaut arī maksimālās slodzes tests tiek uzskatīts par “zelta standartu” maksimālā skābekļa patēriņa ($VO_2 \max$) noteikšanā, šī testa pielietojums ir ierobežots cilvēkiem, kuriem testa izpildi limitē sāpes, nogurums, kardiopulmonāli, muskuloskeletāli, neiromuskulāri bojājumi, elpošanas traucējumi un tādas sūdzības kā vājums, nogurums. Šādos gadījumos maksimālie slodzes testi ir kontrindicēti [Noonman, Dean, 2000]. Tie ir arī dārgi, laikietilpīgi un darbietilpīgi, jo testu veikšanai nepieciešama speciāli aprīkota laboratorija un apmācīts personāls. Vienlaikus nepieciešama augsta pētāmā subjekta motivācija un sadarbība, jo slodzes intensitāte ir augsta [Andersson, 2004; Antonio, 2004; Astrand, Rodahl, Dahl, 2003; Beekley, Brechue, DeHoyos, et al., 2004; Benjamin, 2008]. Tāpēc veselības sportā un rehabilitācijā aerobo darbaspēju noteikšanai izmanto netiešos submaksimālo slodžu testus, kuros arī tiek noteikts maksimālais skābekļa patēriņš [Arnis, Kuļša, Vinberga, 2009].

Zinātniskajā literatūrā ir maz informācijas par dažādu netiešo aerobo darbaspēju testu objektivitāti, pareizību, to savstarpēju salīdzinājumu un izmantošanas iespējām cilvēkiem ar dažādu fizisko sagatavotību. Svarīgi ir zināt, kuri no netiešās gāzu analīzes testiem ir pareizākie, lai tos varētu izmantot darbaspēju noteikšanai un iespējamās treniņu programmas sastādīšanai.

Darba mērķis

Izpētīt netiešo aerobo darbaspēju testu pareizību, salīdzinot ar tiešo gāzu analīzi dažāda vecuma, dzimuma un fiziskās sagatavotības cilvēkiem.

Materiāls un metodes

Aerobo darbaspēju tests ar tiešo gāzu analīzi tika veikts Latvijas Olimpiskās vienības (LOV) laboratorijā. Testu veica speciāli apmācīts un sagatavots personāls sporta ārsta vadībā. Testēšanā tika izmantota laboratorijas aparatūra tiešai skābekļa patēriņa noteikšanai un pienskābes līmeņa noteikšanai asinīs. Pirms testa tika veikta ehokardiogrāfija, pierakstīta elektrokardiogramma miera stāvoklī. Šajā testā uz veloergometra tika veikta pakāpeniski pieaugoša slodze līdz pilnīgai attecei. Slodzes laikā nepārtraukti tika veikta elektrokardiogrāfija, un, elektrokardiogrammā parādoties novirzēm no normas, tests tika pārtraukts. Tests sākās ar slodzi – 0,5 W uz kilogramu ķermeņa masas, kas ik minūti tika palielināta par 0,3 W uz kilogramu. Aptuveni 10–15 minūšu laikā tika sasniegta maksimālā iespējamā slodze.

Testa laikā tika izmantota speciāla maska, caur kuru izelpotais gaiss nonāca gāzu analizatorā un pneimotahogrāfā. Ar šo aparatūru noteica skābekļa patēriņu. Testā tika izmantots veloergometrs *Monark Ergonomic 839E*, kā arī kardiopulmonārā diagnostikas sistēmas aparatūra *Metalyzer® 3B* (gāzu analizators, pneimotahogrāfs, EKG).

Netiešie testi tika veikti vienā dienā šādā secībā: Somijas uzņēmuma *Polar* izstrādātais aerobo darbaspēju tests (*OWN* indekss), Zviedrijas zinātnieka P. O. Astranda izstrādātais tests (*Astranda tests*), Jauno kristiešu asociācijas tests (*YMCA tests*), Pasaules Veselības organizācijas tests (*WHO tests*), bet *Eirofit* testa rezultāts tika aprēķināts pēc trīs slodžu un sirdsdarbības frekvenču rādītājiem, kas tika iegūti, veicot *WHO* testu. *OWN* indekss tika noteikts, izmantojot sirds ritma monitoru *Polar 810i*. Šī testa laikā testējamā persona atrodas miera stāvoklī guļus, tiek ievadīti personas dzimšanas dati, dzimums, vecums, ķermeņa masa, augums un fiziskā aktivitāte. Monitors analizē sirds ritma variabilitāti 255 kontrakcijām 5 minūtes.

Trīs testi – *Astranda tests*, *YMCA tests* un *WHO tests* – tika veikti, izmantojot veloergometru *Monark Ergonomic 839E*, kas ir ieprogrammēts *Monark* datorprogrammā. *Monark* programmā tiek ievadīti personas dzimšanas dati, dzimums, vecums, ķermeņa masa, augums. Slodzes ilgums *Astranda* testā bija 6 minūtes, *YMCA* testā – 9 minūtes un *WHO* testā – 12 minūtes. Atpūtas intervāli starp testiem ilga 15–20 minūtes.

Dalībnieki pētījumā tika iesaistīti pēc brīvprātības principa. Pētījumā piedalījās 118 dalībnieki – 64 vīrieši un 54 sievietes. Dalībnieku vidējais vecums – 25,93 gadi ($\pm 8,48$). Vidējais vecums sievietēm – 26,72 gadi ($\pm 9,44$), vīriešiem – 25,25 gadi ($\pm 7,57$). Dalībnieku vidējais augums: sievietēm – 170,59 cm ($\pm 7,04$), vīriešiem – 181,58 cm ($\pm 6,9$). Dalībnieku vidējais svars: sievietēm – 63,15 kg ($\pm 8,22$), vīriešiem – 80,26 kg ($\pm 11,83$). Ar aptaujas palīdzību tika noskaidrots, ar kādām fiziskajām aktivitātēm un cik bieži nodarbojas pētījuma dalībnieki. Tika ņemts vērā aerobās slodzes ilgums un biežums nedēļā.

Lai noteiktu piecu netiešo testu pareizību, katram respondentam tika aprēķinātas starpības pēc moduļa (tikai pozitīvas vērtības) LOV laboratorijā veiktajam testam un katram no pieciem netiešajiem testiem – *OWN* indeksam, *Astranda* testam, *Eirofit* testam, *WHO* testam un *YMCA* testam.

Salīdzinot šīs starpības ar skābekļa maksimālā patēriņa vidējo vērtību, kas iegūta, veicot testu ar tiešo gāzu analīzi, tika noteikts kļūdas procents gan visiem respondentiem kopā, gan dažādās grupās pēc dzimuma, vecuma, darbaspēju līmeņa un fizisko aktivitāšu biežuma. Viens no mērķiem bija pārbaudīt, kā šo testu pareizība atšķiras dažādās grupās. Lai pārbaudītu, vai iegūtās starpības var uzskatīt par normālu sadalījumu, tika veikts Kolmogorova–Smirnova tests. Tika iegūts rezultāts, ka tikai viena no piecām starpībām var būt normālais sadalījums, bet pārējām četrām starpībām noraidīta hipotēze ar varbūtību $p < 0,05$, ka iegūtais rezultāts varētu būt normālais sadalījums. Tādēļ, lai noteiktu atšķirību, starp grupām nevarēja izmantot Stjudenta *t*-testu. Šim mērķim tika izmantots Manna–Vitnija *U* tests (*Mann–Whitney U Test*) divu grupu gadījumā un Kruskala–Valisa *H* tests (*Kruskal–Wallis H Test*) trīs vai vairāk grupu gadījumā. Lai noteiktu, vai ir atšķirība starp pieciem netiešajiem aerobo darbaspēju testiem, tika veikts Vilkoksona tests (*Wilcoxon Test*). Par būtiskuma līmeni (p) tika pieņemts $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$. Lai noteiktu, starp kurām grupām ir būtiska atšķirība, trīs vai vairāk grupu gadījumā tika izmantots Danna tests (*Dunn's Test*).

Rezultāti

Salīdzinot *OWN* indeksa, *Astranda*, *YMCA*, *Eirofit* un *WHO* testa pareizību ar tiešo gāzu analīzi, vislielākā kļūda ir *Astranda* testam – 19,1%. Tad seko *YMCA tests* – 16,4%, *OWN* indekss – 13,8%, *WHO tests* – 10,0% un *Eirofit tests* – 9,5% (sk. 1. att.).

Netiešo aerobo darbaspēju testu vislielākā kļūda kopējai populācijai atkarībā no dalībnieku vecuma *Astranda* testam ir no 17,8% līdz 19,3%. *OWN* indeksa kļūda vecumā līdz 20 gadiem ir 16,6%, no 21 līdz 30 gadiem – 11,7%, vecumā pēc 31 gada – 13,4%. *YMCA* testam kļūda vecumā līdz 20 gadiem – 18,5%, no 21 līdz 30 gadiem – 14,5%, pēc 31 gada vecuma – 16,6%. *WHO* un *Eirofit* testa kļūda ir līdzīga: vecumā līdz 20 gadiem – 9% (*WHO*) un 8,9% (*Eirofit*), vecumā no 21 līdz 30 gadiem – 12,8% (*WHO*) un 11,7% (*Eirofit*), vecumā no 31 gada – 10,3% (*WHO*) un 10,9% (*Eirofit*) (sk. 2. att.).

Skatoties pēc darbaspēju līmeņa, dalībniekiem ar zemām aerobajām darbaspējām *OWN* indeksa kļūdas procents ir 18,9%, *Astranda* testa – 17,3%, *YMCA* testa – 22,9%, *WHO* testa – 11,5%, *Eirofit* testa – 10,6%. Dalībniekiem ar vidēji augstām aerobajām darbaspējām *OWN* indeksa kļūdas procents ir 14,1%,

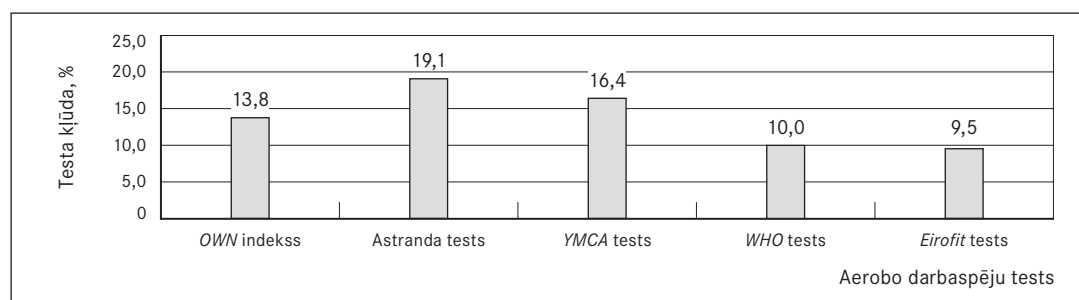
Astranda testa – 20,8%, YMCA – 15,3%, WHO – 9,7%, Eirofit testa – 9,0%. Dalībniekiem ar augstām aerobajām darbaspējām kļūda ir virs 10%, t. i. – OWN indeksam – 11,6%, Astranda testam – 18,3%, YMCA – 14,5%, WHO testam – 11,8%, Eirofit testam – 12,1% (sk. 3. att.).

Pētījumā tika rēķināts kļūdas procents grupām pēc fizisko aktivitāšu līmeņa. Vismazākā kļūda vērojama dalībniekiem ar fiziskajām aktivitātēm vienu līdz divas reizes nedēļā: OWN indeksam – 14,1%, Astranda testam – 15,9%, YMCA testam – 16,2%, WHO testam – 10,5%, Eirofit testam – 10,1%. Savukārt vislielākie kļūdu procenti ir Astranda testam – gan veicot fiziskās aktivitātes 5–7 reizes nedēļā (19,7%), gan 3–4 reizes nedēļā (23,5%). Arī šeit visprecīzākais ir Eirofit tests, kur kļūda svārstās no 8,6% līdz 10,1%, kam seko WHO tests, kur kļūda ir no 10,1% līdz 10,5% (sk. 4. att.).

Vērojot testu objektivitāti tikai vīriešiem, OWN indeksa kļūda ir 11,5%, Astranda testam – 14,8%, YMCA testam – 10,2%, WHO testam – 11%, Eirofit testam – 9,9% (sk. 5. att.).

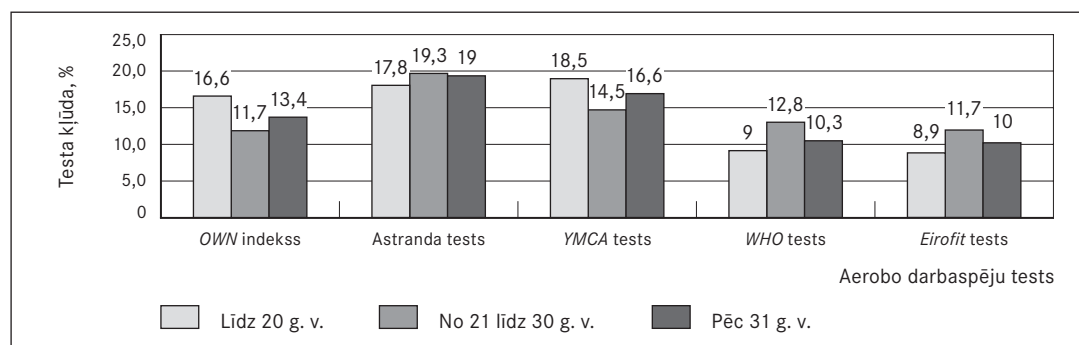
1. attēls. Aerobo darbaspēju testu kļūdas vidējais rādītājs visiem dalībniekiem kopā (n = 118)

The average error of aerobic working capacity tests for all participants together (n = 118)



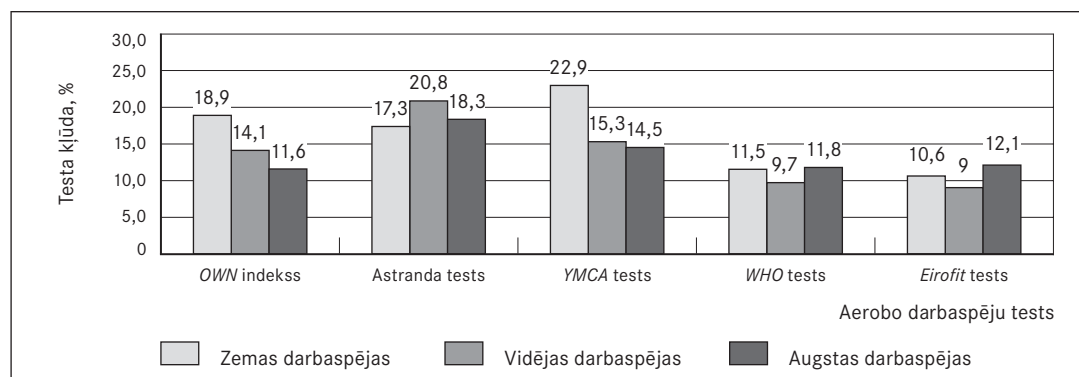
2. attēls. Aerobo darbaspēju testu kļūda visiem dalībniekiem kopā pa vecuma grupām

The error of aerobic working capacity tests to all participants together by age groups



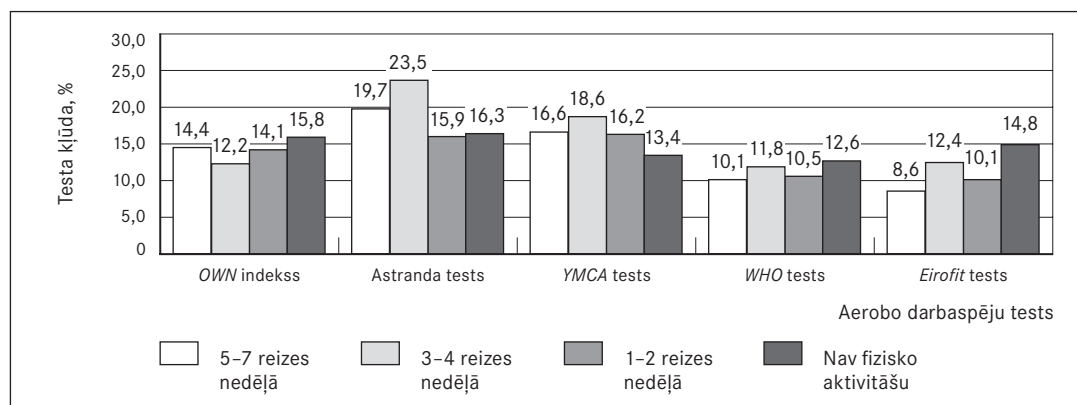
3. attēls. Aerobo testu kļūda visiem dalībniekiem kopā pēc aerobo darbaspēju līmeņa

The error of aerobic tests to all participants together by the level of aerobic working capacities



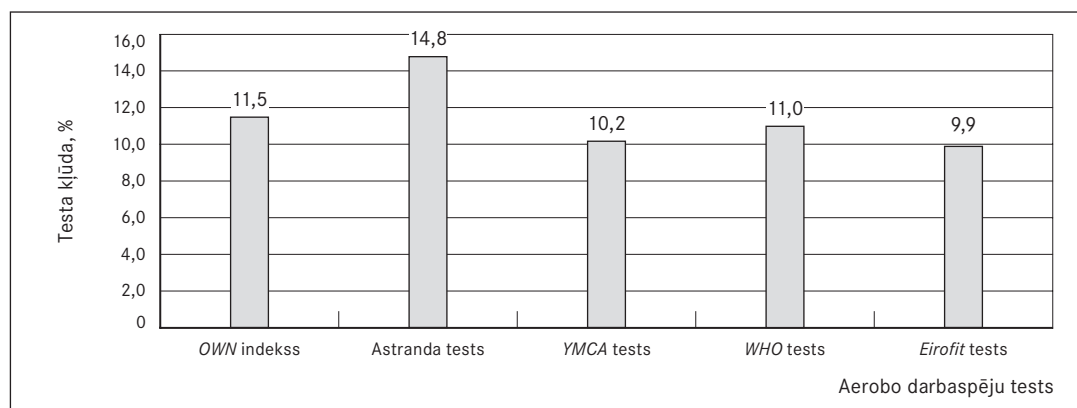
4. attēls. Aerobo testu kļūda visiem dalībniekiem kopā pēc fizisko aktivitāšu biežuma nedēļā

The error of aerobic tests to all participants together by frequency of physical fitness per week



5. attēls. Aerobo darbaspēju testu kļūda vīriešiem

The error of aerobic working capacity test to men



Analizējot pa vecumposmiem, *OVN* indeksa pareizība ir salīdzinoši zemāka, t. i., ja no 21 līdz 30 gadiem tie ir 9,7%, tad pēc 31 gada – 10,7%, līdz 20 gadiem – 13,9%. Taču *Astranda* testa kļūdas procents joprojām ir augstāks: līdz 20 gadiem – 12,2%, no 21 līdz 30 gadiem – 16,1%, no 31 gada – 14,6%. *YMCA* testam kļūda ir no 7,4% līdz 14%. *Eurofit* tests ir samērā stabils visās vecuma grupās: līdz 20 gadiem – 8,7%, no 21 līdz 30 gadiem – 12,5%, no 31 gada – 11,6%. *WHO* testa kļūdas amplitūda ir no 9,7% vecumā līdz 20 gadiem, 10,9% – no 31 gada, līdz 14,9% – no 21 līdz 30 gadiem (sk. 6. att.).

Arī analizējot pēc fizisko darbaspēju līmeņa, vismazākā kļūda ir *Eurofit* testam: dalībniekiem ar augstām darbaspējām – 11,5%, vidējām – 10,5%, bet zemām – 11%. Tam seko *WHO* tests: ar augstām darbaspējām – 13,3%, vidējām – 11,6%, zemām – 11,9%. Pārējos testos kļūdu svārstības ir lielākas: *OVN* indeksam no 7,9% līdz 15%, *Astranda* testam – no 11,5% līdz 16,1% un *YMCA* testam – no 6% līdz 16,5% (sk. 7. att.).

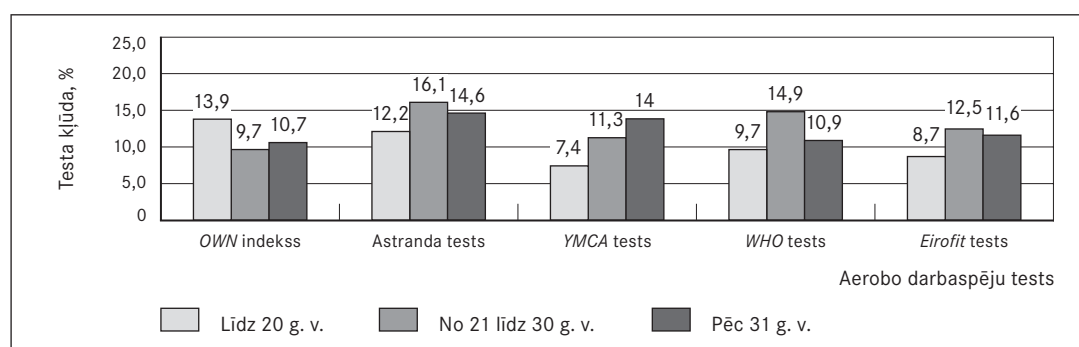
Analizējot pēc fizisko aktivitāšu biežuma, *OVN* indekss parāda relatīvi mazu kļūdu dalībniekiem ar fiziskajām aktivitātēm 5–7 reizes nedēļā – 7,4%, bet kļūda dalībniekiem bez regulārām fiziskajām aktivitātēm ir 17,5%. *Astranda* testam lielāka pareizība ir dalībniekiem ar fiziskajām aktivitātēm 1–2 reizes nedēļā – 9,6%, bet dalībniekiem ar fiziskajām aktivitātēm 3–4 reizēm nedēļā – 20,7%. Šajā sadalījumā – pēc fizisko aktivitāšu līmeņa – samērā precīzs ir *YMCA* tests – no 7,1% līdz 13,1%. Savukārt diezgan stabils kļūdas procents ir *WHO* testam – no 11,50% (ar fiziskajām aktivitātēm 1–2 reizes nedēļā) līdz 13,3% (ar fiziskajām aktivitātēm 3–4 reizes nedēļā). *Eurofit* testa kļūda svārstās no 8,2% (ar fiziskajām aktivitātēm 5–7 reizes nedēļā) līdz 17,9% (dalībniekiem bez fiziskajām aktivitātēm) (sk. 8. att.).

Sievietēm *OVN* indeksa kļūda ir 16,7%, *Astranda* testa – 22,9%, *YMCA* testa – 21,6%, *WHO* testa – 8,5%, *Eurofit* testa – 9% (sk. 9. att.).

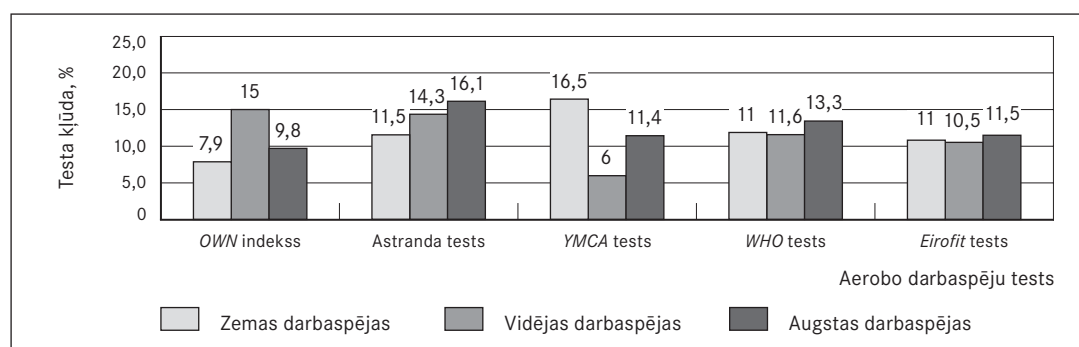
Analizējot tālāk pa vecumposmiem, objektīvākos rezultātus parāda *WHO* tests, kur kļūdas procents vecumā līdz 20 gadiem ir 8,0%, no 21 līdz 30 gadiem – 9,5%, no 31 gada – 9,6%. Nākamais objektīvākais ir *Eirofit* tests: līdz 20 gadiem – 9,2%, no 21 līdz 30 gadiem – 10,4%, pēc 31 gada – 10,2%. Lielākā kļūda ir atlikušajiem trīs testiem. *OWN* indeksam: vecumā līdz 20 gadiem – 20,1%, no 21 līdz 30 gadiem – 14,3%, pēc 31 gada – 16,8%. Astranda testa kļūda vecumam līdz 20 gadiem – 26,0%, no 21 līdz 30 gadiem – 24,5%, pēc 31 gada – 24,1%. Arī *YMCA* testam ir salīdzinoši augsti procenti – līdz 20 gadiem – 29,2%, no 21 līdz 30 gadiem – 18,0%, no 31 gada – 18,2% (sk. 10. att.).

Iedalot sievietes pēc darbaspēju līmeņa, precīzākie rezultāti ir *WHO* testam ar kļūdu no 6,7% līdz 10,9% un *Eirofit* testam – no 6,4% līdz 13,0%. Atkārtoti lielāko kļūdu parāda *OWN* indekss, Astranda tests un *YMCA* tests ar kļūdu no 12,8% līdz 31,4% (sk. 11. att.).

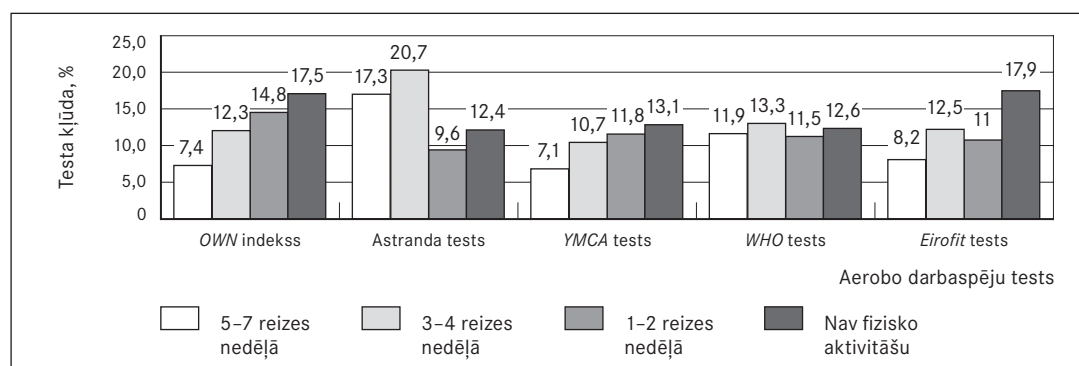
6. attēls. Aerobo darbaspēju testu kļūda vīriešiem pa vecuma grupām
The error of aerobic working capacity tests to men by age groups



7. attēls. Aerobo testu kļūda vīriešiem pēc aerobo darbaspēju līmeņa
The error of aerobic tests to men by the level of working capacities



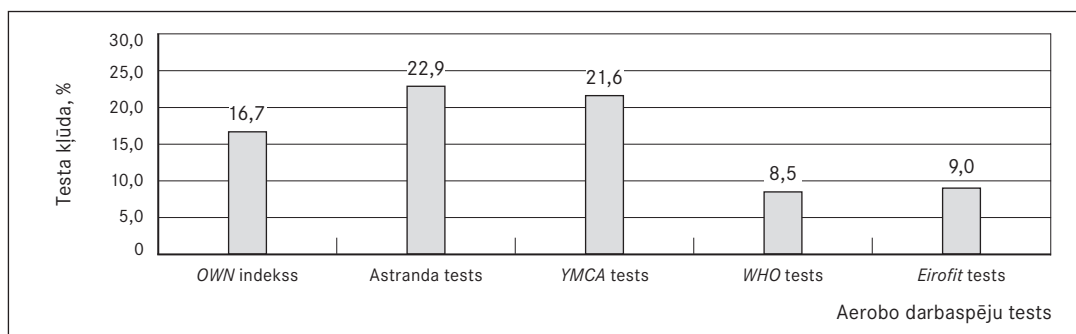
8. attēls. Aerobo testu kļūda vīriešiem pēc fizisko aktivitāšu biežuma nedēļā
The error of aerobic tests to men by frequency of physical activities per week



Līdzīgi rezultāti iegūti, analizējot sievietes pēc fizisko aktivitāšu biežuma. Pareizākie testi bija *WHO* tests un *Eirofit* tests. *WHO* testa kļūda dalībniecēm ar fiziskajām aktivitātēm 5-7 reizes nedēļā ir 6,8%, 3-4 reizes nedēļā - 9,4%, 1-2 reizes nedēļā - 8,9%, bez fiziskajām aktivitātēm - 12,5%. *Eirofit* testa kļūda dalībniecēm ar fiziskajām aktivitātēm 5-7 reizes nedēļā - 9,5%, 3-4 reizes nedēļā - 12,2%, 1-2 reizes nedēļā - 8,5%, bez fiziskajām aktivitātēm - 13,4%. Pārējo trīs testu kļūda ir no 12% līdz 28,4% (sk. 12. att.).

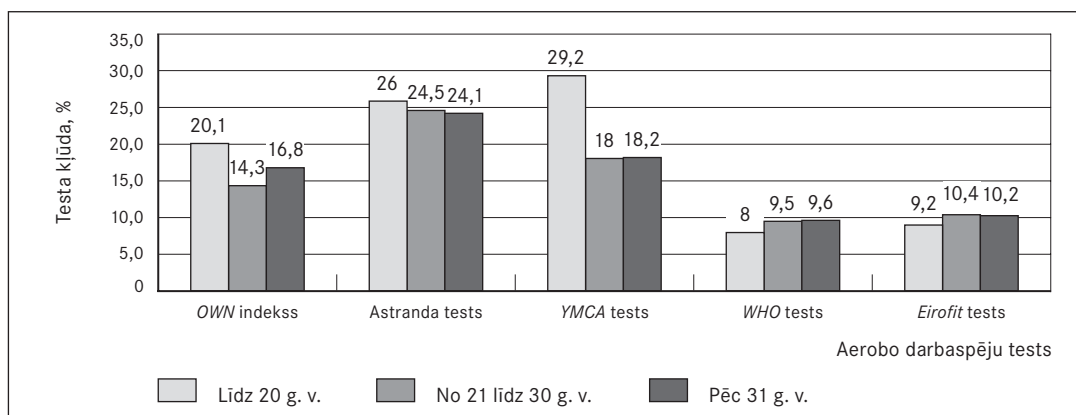
9. attēls. Aerobo darbaspēju testu kļūda sievietēm

The error of aerobic working capacity tests to women



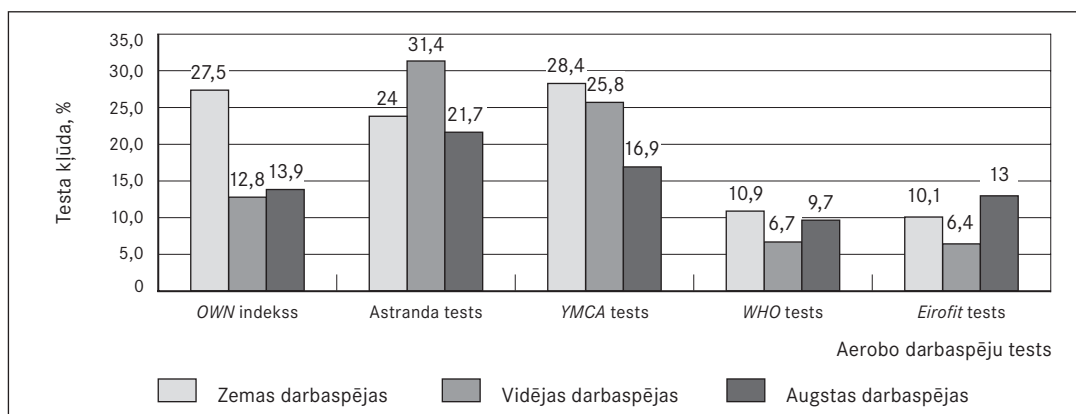
10. attēls. Aerobo darbaspēju testu kļūda sievietēm pa vecuma grupām

The error of aerobic working capacity tests to women by the age groups



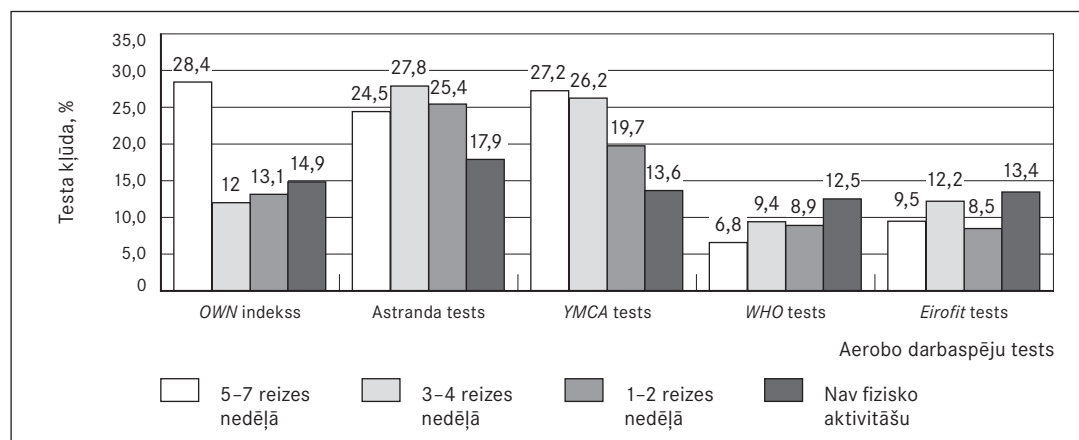
11. attēls. Aerobo testu kļūda sievietēm pēc aerobo darbaspēju līmeņa

The error of aerobic tests to women by the level of aerobic working capacities



12. attēls. Aerobo testu kļūda sievietēm pēc fizisko aktivitāšu biežuma nedēļā

The error of aerobic tests to women by the frequency of physical activities per week



Tika noteikta korelācija starp testu ar tiešo gāzu analīzi un netiešajiem aerobo darbaspēju testiem. Visiem pieciem testiem šī korelācija ir vidēja: *OWN* indeksam – $r = 0,52$, $p < 0,001$, *Astranda* testam – $r = 0,58$, $p < 0,001$, *YMCA* testam – $r = 0,52$, $p < 0,001$, *WHO* testam – $r = 0,71$, $p < 0,001$, *Eirofit* testam – $r = 0,72$, $p < 0,001$. Testiem, kuriem ir mazākie kļūdas procenti, t. i., *WHO* un *Eirofit* testam, korelācija ir ciešāka nekā pārējiem testiem. Cieša korelācija visiem testiem saglabājas, arī skatoties pa apakšgrupām (pēc fizisko darbaspēju līmeņa, pa vecumgrupām, pēc fizisko aktivitāšu biežuma).

Lai noteiktu ticamības līmeni, tika veikti neparametriskie testi. Tika veikts Manna-Vitnija U tests, lai noteiktu, vai ir statistiski ticamas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm netiešo aerobo darbaspēju testu pareizībā, salīdzinot ar tiešo darbaspēju testu. *OWN* indeksā kļūda vīriešiem ir 11,5%, bet sievietēm – 16,7%, tomēr šī atšķirība nav statistiski ticama – $p = 0,73$. *Eirofit* testā vīriešiem šī kļūda sasniedza 9,9%, bet sievietēm – 9,0%. Tā kā atšķirība ir neliela, tad šī starpība nav statistiski ticama – $p > 0,05$. Vērtējot tos pašus rādītājus *Astranda* testā, vīriešiem kļūda ir 14,8%, sievietēm – 22,9%, un šī atšķirība ir statistiski ticama – $p = 0,01$. Arī *YMCA* testā atšķirības starp sievietēm un vīriešiem ir statistiski ticamas – $p < 0,01$, attiecīgi 21,6% un 10,2%, tāpat kā *WHO* testā – $p < 0,01$.

Lai salīdzinātu statistisko atšķirību starp trīs un vairāk grupām, izmantots Krūskala-Valisa H tests. Statistiski ticamas atšķirības tika konstatētas vīriešiem *YMCA* testā, grupējot pēc darbaspēju līmeņa. Lai noteiktu, tieši starp kuriem līmeņiem ir šīs atšķirības, papildus tika veikts Danna tests. Konstatēts, ka ar $p < 0,05$ atšķirības ir starp vidējām un augstām darbaspējām. Tāpat statistiski ticamas atšķirības ir, analizējot visus dalībniekus kopā pēc fizisko aktivitāšu līmeņa *Astranda* testa ietvaros. Ar nozīmības līmeni $p < 0,05$ ir atšķirības starp fiziskajām aktivitātēm 5-7 reizes nedēļā un 1-2 reizes nedēļā un $p < 0,01$ – nozīmīgas atšķirības starp fiziskajām aktivitātēm 3-4 reizes nedēļā un 1-2 reizes nedēļā.

Analizējot pa dzimumiem, statistiska atšķirība vērojama vīriešiem. Ar nozīmības līmeni $p < 0,01$ ir statistiski ticamas atšķirības starp fiziskajām aktivitātēm 3-4 reizes nedēļā un 1-2 reizes nedēļā, kā arī starp fiziskajām aktivitātēm 5-7 reizes nedēļā un 1-2 reizes nedēļā. Sievietēm šādas atšķirības netika novērotas. Iespējams, ka kopējai populācijai statistiski ticamās atšķirības ir uz vīriešu atšķirību rēķina.

Ne vienā no citiem parametriem vai grupām statistiski ticamas atšķirības netika atrastas.

Papildus tika pētīts, vai ir atšķirības starp 5 netiešajiem aerobo darbaspēju testiem. Ir statistiski ticamas atšķirības starp *Astranda* testu un *OWN* indeksu ($p < 0,01$), kur *OWN* indekss ir pareizāks. Tomēr *OWN* indekss nav tik pareizs kā *WHO* tests ($p < 0,01$) un *Eirofit* tests ($p < 0,01$). *WHO* tests un *Eirofit* tests ir pareizāks arī par *Astranda* testu ($p < 0,05$) un *YMCA* testu (WHO $p < 0,05$, *Eirofit* $p < 0,001$). Toties nav statistiski ticamu atšķirību starp *WHO* un *Eirofit* testu ($p > 0,05$).

Diskusija

Salīdzinot *OWN* indeksa pareizību šajā pētījumā ar rezultātiem Somijas uzņēmuma *Polar* veiktajos pētījumos, vērojama liela atšķirība. Firmas *Polar* pētījumos korelācijas koeficients starp laboratorijas vērtībām un prognozētajām vērtībām ir 0,97, bet vidējā kļūda maksimālā skābekļa noteikšanā ir no 6,5% līdz 12% [*Kaukkanen, Kinnunen, Kiuru*], bet šajā pētījumā korelācija ir 0,52 un kļūda svārstās no 7,4% līdz 28,4% (vidēji 13,8%). Tas ir saistīts ar dažādo populāciju pētījumu ietvaros. *Polar* pētījumi ir veikti ar fiziski trenētiem dalībniekiem, un, kā *Polar* pētījumā ir norādīts, tests ir pareizāks cilvēkiem ar augstākām aerobajām darbaspējām. Turklāt slodzei pusgadu jābūt stabilai.

Arī mūsu pētījumā vērojama sakritība – dalībniekiem ar augstākām darbaspējām šis tests ir pareizāks nekā dalībniekiem ar zemākām darbaspējām. Jāņem vērā, ka Latvijas populācija ir fiziski mazaktīvāka nekā, piemēram, Skandināvijas populācija, kur firma *Polar* ir veikusi lielu daļu savu pētījumu. Latvijā ievērojami mazākai iedzīvotāju daļai ir regulāras fiziskās aktivitātes, t. i., 2–3 reizes nedēļā, turklāt noturīgas vismaz pusgada garumā. Saskaņā ar literatūras datiem Latvijā tie ir mazāk par 40% [Latvijas Republikas Centrālā statistikas pārvalde, 2004], bet Skandināvijas valstīs – vidēji 88–90%. Ar to arī var izskaidrot mūsu pētījumā iegūtos lielos kļūdas procentus.

Savukārt *YMCA* testa vidējā kļūda pēc literatūras datiem bija aptuveni 14% zem novērtētās vērtības [*Dabney, Butler*, 2006], bet šajā pētījumā kļūda dažādās grupās ir no 6% līdz 28,8%. Iespējams, ka kļūdu rada nelielais dalībnieku skaits apakšgrupās. Pēc literatūras datiem šis tests vairāk ir piemērots cilvēkiem ar mērenām aerobajām darbaspējām. Šis tests ir pētāmajai personai saudzīgs, īpaši attiecībā uz sievietēm: ja pulss pirmajās divās slodzēs ir augsts, tad trešā slodze nemaz netiek dota. Maksimālais skābekļa patēriņš tiek rēķināts, ekstrapolējot divas iegūtās vērtības, nevis trīs, tādēļ var rasties lielāka kļūda. Arī mūsu pētījumā lielāka kļūda bija dalībniekiem ar zemākām aerobajām darbaspējām, jo lielai daļai dalībnieku trešā slodze netika dota, bet dalībniekiem ar vidējām darbaspējām kļūda mūsu pētījumā bija līdzīga literatūrā atrastajos datos.

Ir vērojamas pretrunas, salīdzinot šo pētījumu ar dažādiem zinātnisko pētījumu datiem, kur Astranda testa kļūda svārstās no 3% līdz 21% [*Hartung, Blanq, Lally*, 1995]. Mūsu pētījumā tas izrādās visnepareizākais, jo kļūda svārstās no 9,6% līdz 31,4%, kas, iespējams, ir mūsu pētījuma dalībnieku dažādās fiziskās sagatavotības dēļ. Šajā testā tiek sasniegts relatīvi zems pulss, jo slodzes arī ir relatīvi mazas. To ļoti labi parāda, piemēram, vīrieši iedalījumā pēc aerobo darbaspēju līmeņa – dalībniekiem ar augstākām aerobajām darbaspējām arī kļūdas procents ir augstāks nekā dalībniekiem ar zemākām aerobajām darbaspējām. Iespējams, ja testa laikā vidēji tiktu sasniegts pulss 160 sitieni minūtē, arī kļūdas procents būtu zemāks.

Nemot vērā pētījuma rezultātus, visi šie testi ir izmantojami praksē. Piemērotākie testi ar vismazāko kļūdu attiecībā pret testu ar tiešo gāzu analīzi ir *Eirofit* tests un *WHO* tests. Turpmākos pētījumos būtu nepieciešams izziņāt arī citu netiešo testu pareizīgumu.

Secinājumi

1. Objektīvākie testi ir *Eirofit* tests un *WHO* tests. Šo testu kļūda attiecībā pret testu ar tiešo gāzu analīzi ir vismazākā un korelācija – visciešākā. Tas vērojams visās apakšgrupās neatkarīgi no dzimuma, vecuma, aerobo darbaspēju līmeņa, fizisko aktivitāšu biežuma.
2. *Eirofit* tests ir pareizāks cilvēkiem ar biežākām fiziskajām aktivitātēm, taču šī atšķirība nav statistiski ticama, turpretī Astranda tests dalībniekiem ar biežākām fiziskajām aktivitātēm ir neobjektīvāks.
3. Kļūdas testiem mainās atkarībā no dzimuma – sievietēm un vīriešiem kļūdas procents *YMCA* testā un Astranda testā ir augstāks, taču sievietēm šī kļūda ir lielāka nekā vīriešiem. Šīs atšķirības ir statistiski ticamas.

4. Dalībniekiem ar zemām aerobajām darbaspējām netiešo aerobo darbaspēju testu, izņemot Astranda testu, kļūdas attiecībā pret tiešo gāzu analīzi ir lielākas nekā dalībniekiem ar augstām aerobajām darbaspējām.
5. Ir statistiski ticamas atšķirības starp *WHO* testu un *Eurofit* testu attiecībā pret *OWN* indeksu, Astranda testu, *YMCA* testu. Statistiski ticamas atšķirības ir arī starp *OWN* indeksu un Astranda testu.



Precision of Test of Indirect Aerobic Working Capacity in People of Different Ages, Sexes and Physical Fitness

Abstract

Introduction. World Health Organization recommends paying a greater attention to physical activities being an effective measure to improve public health and to increase the quality of life. Aerobic working capacities depend on one's health status, the age and sex, as well as on the level of physical activity. One of the most precise indicators is the maximum consumption of oxygen, which is determined in the laboratory, using the gas analysis, ladderstyle or smoothly increasing load up to the maximum possible load. However, these tests are expensive and cannot be used for wider a population; therefore, routinely the indirect working capacity tests are used. In scientific literature, one can find comparatively little information on the objectiveness and precision of different indirect aerobic tests, as well as their comparison and possibility for use in people with different physical fitness.

Aim. The aim of the research is to study precision of indirect aerobic working capacity test, comparing it to direct gas analysis in people of different ages and sexes and physical fitness.

Material and methods. 118 participants took part in the study, aged 18–45 years, of different level aerobic working capacity and frequency of physical activities. At the laboratory of Latvian Olympic Team, the maximum oxygen consumption was determined by the direct gas analysis. At the Department of Sport, Nutrition and Pedagogy of Rīga Stradiņš University five indirect aerobic working capacity tests were introduced – *OWN* index, Astrand test, *YMCA* test, *WHO* test, Eurofit test. The test error was compared to the direct gas analysis in various groups – by age, sex, different level of fitness and physical activities.

Results. Indirect aerobic working capacity error: *OWN* index – 13.8%, Astrand test – 19.1%, *YMCA* test – 16.4%, *WHO* test – 10%, Eurofit test – 9.5%. The test error differs in people of different ages, sexes and physical fitness. The correlation between the test with direct gas analysis and indirect aerobic working capacity tests is close and statistically significant: *OWN* index – $r = 0.52$, $p < 0.001$, Astrand test – $r = 0.58$, $p < 0.001$, *YMCA* test – $r = 0.52$, $p < 0.001$, *WHO* test – $r = 0.71$, $p < 0.001$, Eurofit test – $r = 0.72$, $p < 0.001$.

Conclusions. The more objective tests are Eurofit test and *WHO* test, the error of these tests comparing to the test with direct gas analysis is the least significant and the correlation is the closest; it is observed in all subgroups, despite the age, sex, the level of aerobic working capacities and frequency of physical activities.

Keywords: aerobic working capacities, indirect aerobic working capacity tests.

Literatūra

1. Arnis V., Kuļša M., Vīnberga I. Dažādu aerobo darbaspēju testu objektivitāte aerobo darbaspēju novērtēšanā dažāda vecuma, dzimuma un fiziskās sagatavotības cilvēkiem // RSU Zinātnisko rakstu tēzes, 2009.
2. Arnis V., Horna-Butkeviča A., Vīnberga I., Linaberga V. Aerobo darbaspēju paaugstināšanas iespējas ar precīzi dozētām slodzēm // RSU Zinātniskie raksti, 2005; 90. – 93. lpp.
3. Horna-Butkeviča A., Arnis V., Linaberga V., Hoferte M. RSU studentu aerobās darbaspējas, dzīvesveids un ieradumi // RSU Zinātniskie raksti, 2006; 124. – 130. lpp.

4. 2003. gada Latvijas iedzīvotāju veselības apsekojuma rezultāti: Statistikas datu krājums. – Latvijas Republikas Centrālā statistikas pārvalde, 2004. – 187 lpp.
5. Andersson D. The Åstrand-Rhyming test under magnifying glass A review of research articles. – Idrottshögskolan I Stockholm, D-uppsats i Idrott, 2004. – Pp. 5–20.
6. Antonio T. A., White A. C. Assessment of anaerobic power to verify VO2max attainment // *Clinical Physiology and Functional Imaging*, Jul 2010; 30 (4): 294–300.
7. Åstrand P. O., Rodahl K., Dahl H. A., Stromme S. B. Textbook of work physiology: physiological bases of exercise. – 4th ed. – Human Kinetics, 2003. – Pp. 237–299.
8. Beekley M. D., Brechue W. F., DeHoyos D. V., et al. Cross-validation of the YMCA submaximal cycle ergometer test to predict VO2max. // *Research Quarterly for Exercise and Sport*, Sept 2004; 75 (3): 337–343.
9. Levine B. D. VO2 max: what do we know, and what do we still need to know? // *The Journal of Physiology*, 2008; 586 (1): 25–34.
10. Dabney U., Butler M. The predictive ability of the YMCA test and Bruce test for triathletes with different training backgrounds // *Emporia State Research Studies*, 2006; 43 (1): 38–44.
11. European Heart Network AISBL. Physical activity and cardiovascular disease prevention in the Europe Union // <http://www.ehnheart.org/publications/publications/publication/134-physical-activity-and-cardiovascular-disease-prevention-in-the-european-union.html> (sk. 20.12.2010.).
12. Hartung G. H., Blanq R. J., Lally D. A., Krock L. P. Estimation of aerobic capacity from submaximal cycle ergometry in women // *Medicine and Science in Sports Exercise*, 1995; 27 (3): 452–457.
13. Kaukkanen R., Kinnunen H., Kiuru E. Exercise Science and R & D / Research, Polar Electro Oy. Scientific development and evaluation of the Polar Fitness Test™ with OwnIndex – including practical conduction of the test / About Polar // http://www.polar.fi/polar/channels/eng/polar/about_polar.html (sk. 08.09.2010.).
14. Noonan V., Dean E. Submaximal exercise testing: clinical application and interpretation // *Physical Therapy*, 2000; 80 (8): 782–784.

Lielu delēciju noteikšana *BRCA1* un *BRCA2* gēnā ģimenēm ar pārmantotu krūts-olnīcu vēzi, izmantojot MLPA analīzes metodi

*Gunda Zvīgule, Dace Bērziņa, Zanda Daneberga,
Jānis Gardovskis, Edvīns Miklaševičs*

Rīgas Stradiņa universitāte, Onkoloģijas institūts, Latvija

Kopsavilkums

Tikai 20–25% pārmantoto krūts-olnīcu audzēju gadījumos audzēja attīstības pamatā ir ar DNS sekvenēšanas metodi nosakāmas mutācijas *BRCA1* (*breast cancer 1*), *BRCA2* (*breast cancer 2*) un citos biežākajos gēnos. Pārējos gadījumos iemesls ir cits. Viens no iemesliem var būt lielas strukturālas genoma pārmaiņas, tādas kā delēcijas vai duplikācijas. Šādas pārmaiņas var konstatēt ar MLPA (multipleksa ligācijas atkarīgo provju amplifikācija) analīzes metodi, kas nosaka 50–70 nukleotīdu lielas pārmaiņas. Pētījumā piedalījās 10 ģimenes, kas atbilst stingrajiem pārmantotības kritērijiem, ar negatīvām ciltstēva mutācijām un MLPA analīzei derīgu parauga kvalitāti. Vienā no paraugiem tika atrasta delēcija *BRCA2* gēna 16. eksonā. Atrastā delēcija izskaidro šīs ģimenes saslimstību ar pārmantotu krūts-olnīcu audzēju.

Atslēgvārdi: *BRCA1*, *BRCA2*, krūts vēzis, pārmantots krūts-olnīcu vēzis, strukturālas genoma izmaiņas, delēcijas, MLPA analīze.

Ievads

Delēcijas pieder pie genoma lielajām strukturālajām pārmaiņām. Delēcijā var pazust gan DNS segmenti bez fenotipiska efekta uz organismu, gan DNS segmenti, kuriem ir būtiska nozīme organisma funkcionēšanā. Bez ietekmes esošas strukturālas pārmaiņas ir ļoti izplatītas veselos indivīdos, skarot apmēram 4000 genoma lokusus, kā arī sastopamas pie patoloģiskām variācijām organisma regulācijā [Stranger, 2007] un iedzimtām, ģenētiskām saslimšanām [Korbel, 2007]. Ja delēcija ietver gēnu, kas iesaistīts šūnas reparācijas sistēmā, piemēram, *BRCA1* un *BRCA2* gēnus, tiks akumulētas mutācijas gēna DNS dubultspirāles labojošās funkcijas iztrūkuma dēļ [Boulton, 2006], kas savukārt būs pamats audzēja attīstībai. Ja strukturālas pārmaiņas notikušas dzimumšūnu līnijā, predispozīcija audzēju attīstībai būs iedzimta. Eiropā pārmantoto krūts-olnīcu audzēju sastopamības vidējais biežums ir 5–10% [Claus, 1996]. Līdz šim identificētās un zināmās krūts vēzim predisponējošās gēnu mutācijas, ietverot *BRCA1/2* gēnus un citus, ko iespējams noteikt ar DNS sekvenēšanas metodi, ir pamatā tikai 20–25% pārmantoto gadījumu [Easton, 1999]. Atlikušajai daļai gadījumu acīmredzot audzēju attīstību nosaka citi mehānismi. Mūsu darba hipotēze ir, ka iemesls pētāmo ģimeņu saslimstības gadījumu pamatā ir lielas delēcijas *BRCA1* un / vai *BRCA2* gēnos. Mūsu izvirzītais sagaidāmais delēciju daudzums vidēji abiem gēniem būtu apmēram 8–20%.

Latvijā pārmantots krūts-olnīcu vēzis, balstoties uz ģimenes vēstures datiem, ir 1,5% no kopējā pārmantoto krūts-olnīcu saslimstības biežuma [Plakhins, Irmejs, Gardovskis, et al., 2011]. No 2005. gada janvāra līdz 2008. gada decembrim pēc anamnēzes datiem diagnosticētajiem pārmantota krūts-olnīcu vēža pacientiem tika pārbaudītas biežākās *BRCA1* mutācijas, tajā skaitā ciltstēva mutācijas – c.181T>G,

c.4035delA un c.5266dupC [Tikhomirova, Sinicka, Smite, 2005]. Daļai identificēto ģimeņu šīs mutācijas bija negatīvas. Turpinot šo ģimeņu izpēti, pacientiem tika veikta mērķēta *BRCA1* un *BRCA2* gēnu kodējošo daļu sekvenēšana. Kopumā tika identificētas četras klīniski nozīmīgas mutācijas *BRCA2* gēnā un viena jauna mutācija *BRCA1* gēnā, tomēr atlikušajām ģimenēm līdz šim nebija atrasts audzēja attīstību ierosinošais faktors.

Darba mērķis

Noteikt lielas delēcijas un duplikācijas *BRCA1* un *BRCA2* gēnos tiem pēc anamnēzes datiem diagnosticētajiem pārmantota krūts-olnīcu vēža pacientiem, kuriem, pielietojot DNS sekvenēšanas metodi, netika atrastas mutācijas šajos gēnos.

Materiāls un metodes

Izvēlētā pētāmo grupa. Grupā iesaistīti 10 pacienti bez savstarpējas radniecības, kas katrs pārstāv ģimeni, kurai diagnosticēts pārmantots krūts-olnīcu vēzis no 2005. gada janvāra līdz 2008. gada decembrim. Pētāmajā grupā atlasīti pacienti, kam ir negatīvi trīs biežāko Latvijā sastopamo mutāciju rezultāti, negatīvi *BRCA1* un *BRCA2* gēnu sekvenēšanas rezultāti citām mutācijām, kā arī pacientu DNS paraugi atbilda tādiem MLPA analīzes veikšanas kvalitātes kritērijiem kā augsta DNS integritāte un pietiekams DNS daudzums. Pacienti snieguši informētu piekrišanu DNS analīžu veikšanai, un pētījums saņēmis ētikas komisijas atļauju. Pētījums veikts Valsts pētījumu programmas sastāvā.

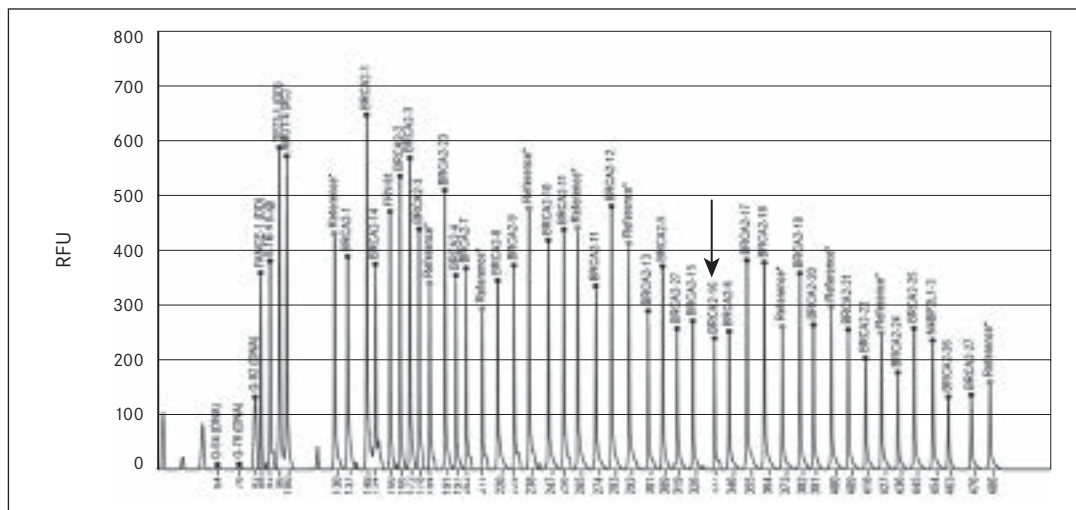
DNS izdalīšana. Genomiskais DNS tika izdalīts no perifērajām asins šūnām, izmantojot *FexiGene DNA Kit* reaģentu komplektu (*Qiagen*, Vācija).

MLPA. Multiplexa ligācijas atkarīgo provju amplifikācijas analīze tika veikta ar *MRC-Holland* MPLA reaģentu komplektiem P002 – *BRCA1* un P090 – *BRCA2*, ievērojot ražotāja instrukcijas (*MRC-Holland*, Nīderlande). MLPA produktu analizēja ar ABI 3130 (*Applied Biosystems*, ASV) ģenētisko analizatoru. Rezultātus apstrādāja ar *Coffaliser* datu apstrādes programmu (*MRC-Holland*, Nīderlande).

Rezultāti

Veicot *BRCA1* un *BRCA2* gēnu analīzi ar MLPA analīzes metodi, vienam no 10 pacientiem atklāta delēcija *BRCA2* gēna 16. eksonā (sk. 1. att.).

1. attēls. MLPA analīzes elektroferogramma paraugam A
Electropherogram from MLPA analysis for sample A



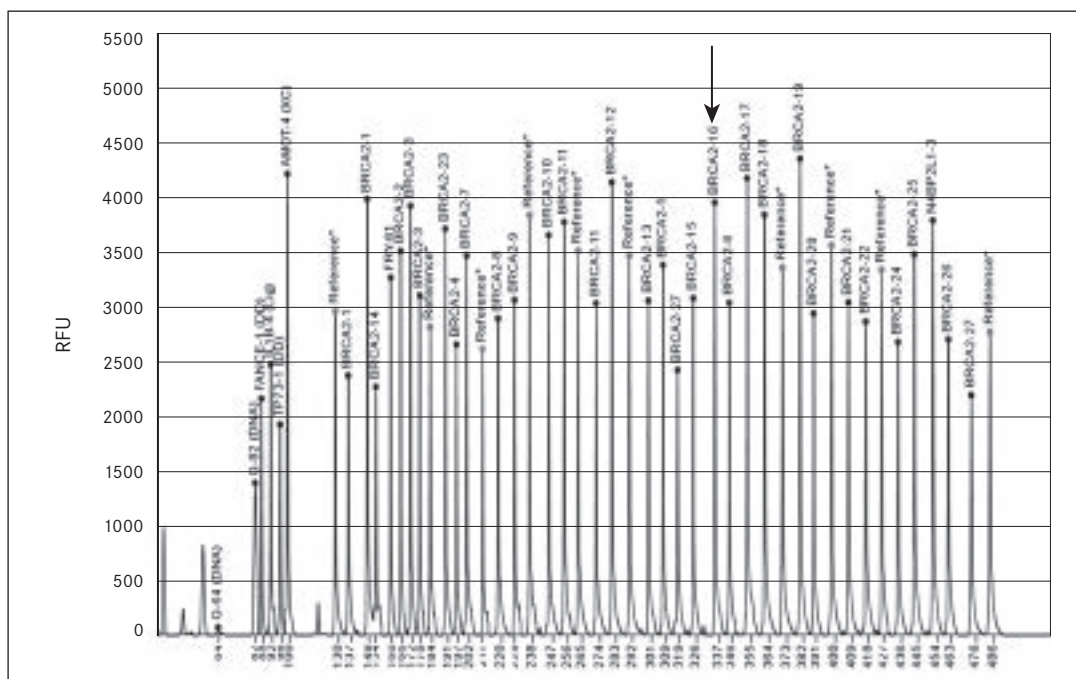
Attēlā ar bultiņu atzīmēts *BRCA2* gēna 16. eksons, kurā notikusi delēcija. Salīdzinot elektroferogrammas rezultātu no references parauga ar pētāmo paraugu A, konstatēts 16. eksona kvantitatīvs samazinājums.

Mūsu pētījumā novērotā proporcija (1/10) saskan ar citās populācijās novēroto strukturālo izmaiņu biežumu augsta riska ģimenēs *BRCA2* gēnam, kas ir 2–8% [Fackenthal, Olopade, 2007]. Negatīvi MLPA analīzes rezultāti ir atlases kritērijs turpmākai pārmantoto krūts-olnīcu audzēju pētniecībai, izmantojot jaunākās paaudzes sekvenēšanas metodes.

Diskusija

Kā redzam no veiktajiem pētījumiem, ir gadījumi, kad pārmantots krūts-olnīcu audzējs nav saistīts ar *BRCA1* ciltstēva mutāciju klātesamību. Analizējot gadījumus bez minētajām ciltstēva mutācijām ar citām analīzes metodēm, tādām kā kodējošo daļu sekvenēšana, mēs tomēr atrodam ar mutācijām neizskaidrotus audzējus. Pētījuma ietvaros tika izvirzīta hipotēze, ka saslimstības pamatā ir liela delēcija *BRCA1* un / vai *BRCA2* gēnos, ko apstiprināja viena atrastā lielā delēcija *BRCA2* gēna 16. eksonā. *BRCA2* gēna defektīvām šūnām piemīt īpašība akumulēt hromosomu izmaiņas, un disfunkcīva gēna rezultātā ir traucēta šūnas dalīšanās [Daniels, 2004]. Šajā ģimenē trešajā paaudzē ir ar urīnpūšļa audzēju miris vīrietis, bet nākamajās paaudzēs ar krūts audzēju slimas sievietes (sk. 2. att.).

2. attēls. Ģimenes ciltskoks paraugam A ar atrastu delēciju *BRCA2* gēna 16. eksonā. Paraugs A ir probands
Family pedigree of the sample A with found *BRCA2* gene exon 16 deletion. Proband is sample A



Tātad, aplūkojot ciltskoku, redzams, ka ģimenē audzēji sastopami trijās paaudzēs. Abām slimajām sievietēm ir krūts audzēji: IV:1 krūts audzējs bijis 27 gadu vecumā, III:2 bijuši divi audzēji attiecīgi 37 un 47 gadu vecumā. Ģimenē II:3 ir ar urīnpūšļa audzēju slim vīrietis, kas miris 85 gadu vecumā.

Lielā pārmantoto krūts audzēju pētījumā Spānijā, kur arī tika pielietota MLPA analīzes metode *BRCA2* gēna eksonu delēciju noteikšanai, deletēts 15.–16. eksons *BRCA2* gēnā bija ģimenē, kur ar krūts audzēju bija slim vīrietis, un kādam ģimenes loceklim ir bijis arī urīnpūšļa audzējs. Ir zināma saistība, ka vīriešu krūts audzēja gadījumā ir skarts *BRCA2* gēns, tomēr mutāciju sekvenēšanas rezultāti parasti šo saistību nepierāda. Tādēļ ir pamats izvirzīt domu, ka ģimenēs, kur ar krūts audzēju slimo vīrietis,

audzēja attīstības pamatā ir lielas delēcijas vai citas strukturālas izmaiņas *BRCA2* gēnā [Gutierrez Enriquez, 2007] un, iespējams, specifiski 16. eksonā. Vajadzētu turpināt šīs korelācijas izpēti, kas apstiprinātu vai noliegtu *BRCA2* gēna kopumā un īpaši 16. eksona saistību ar krūts un urīnpūšļa audzējiem vīriešiem.

Tomēr, tā kā pārējie deviņi gadījumi paliek neizskaidroti, tad darbā izvirzītā hipotēze nav pilnībā apstiprinājusies. Ģimenēm, kurām pēc MLPA analīzes netika atrastas delēcijas, būtu nepieciešams turpināt analīzi ar citām metodēm, kas sniedz plašāku informāciju, piemēram, jaunās paaudzes sekvenēšanu.

Secinājumi

Ar MLPA analīzes metodi atrasta delēcija *BRCA2* gēna 16. eksonā, kas izskaidro vienas ģimenes saslimstību ar pārmantotu krūts-olnīcu audzēju. Tā kā MLPA analīzes metodes veikšanai nepieciešami augstas kvalitātes DNS paraugi, kas nebija pieejami lielai daļai potenciāli pētāmo paraugu, paraugus vajadzētu iegūt atkārtoti. Ņemot vērā to, ka genoma lielās strukturālās izmaiņas tiek noteiktas ar specifiskām metodēm, ziņas par šādu izmaiņu biežumu populācijās ir nepilnīgas. Šie dati turpmāk būtu jāpapildina, lai iegūtu pilnīgu ainu par lielo strukturālo izmaiņu ietekmi un nozīmi krūts-olnīcu audzējos. MLPA analīzes negatīvie rezultāti ir indikācija attiecīgo ģimeņu paraugu pētīšanai ar jaunās paaudzes sekvenēšanas metodi.



Detection of Large Deletions in *BRCA1* and *BRCA2* Genes with MLPA Method in Families with Hereditary Breast and Ovarian Cancer

Abstract

With DNA sequencing, detectable *BRCA1*, *BRCA2* and other most frequent genes that predispose to breast cancer are responsible for only 20–25% of hereditary breast-ovarian cancers cases. All other cases have a different underlying factor. Among the reasons might be large genome structural variations like deletions or duplications. Such changes can be detected with MLPA analysis that distinguishes changes in the 50–70 nucleotide range. Ten families that met strong hereditary criteria, were negative for founder mutations and had the sample quality required for MLPA analysis, were studied. A deletion in *BRCA2* 16th exon was found in one of the samples. This deletion explains the hereditary breast and ovarian cancer in this family.

Keywords: *BRCA1*, *BRCA2*, breast cancer, hereditary breast and ovarian cancer, structural genome changes, deletions, MLPA analysis.

Literatūra

1. Boulton S. J. Cellular functions of the BRCA tumour-suppressor proteins // *Biochem Soc Trans*, 2006; 34 (Pt 5): 633–645.
2. Claus E. B., Schildkraut J. M., Thompson W. D., Risch N. J. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer // *Cancer*, 1996; 77: 2318–2324.
3. Daniels M. J., et al. Abnormal cytokinesis in cells deficient in the breast cancer susceptibility protein BRCA2 // *Science*, 2004; 876 (308): 876–879.
4. Easton D. F. How many more breast cancer predisposition genes are there? // *Breast Cancer Res*, 1999; 1: 14–17.
5. Fackenthal J. D., Olopade O. I. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations // *Nature Reviews Cancer*, 2007; 2054 (7): 937–949.
6. Ford D., et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium // *Am J Hum Genet*, 1998; 62 (3): 676–689.

7. Gutierrez Enricquez, et al. Screening for large rearrangements of the BRCA2 gene in Spanish families with breast / ovarian cancer // *Breast Cancer Res Treat*, 2007; 103 (1): 103–107.
8. King M. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 // *Science*, 2003; 302 (643): 643–648.
9. Korb J. O., et al. Paired-end mapping reveals extensive structural variation in the human genome // *Science*, 2007; 318 (420): 420–428.
10. Narod S. A. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer // *Nature Reviews Cancer*, 2002; 2 (2): 113–123.
11. Plakhins G., Irmejs A., Gardovskis A., et al. Genotype-phenotype correlations among BRCA1 4153delA and 5382insC mutation carriers from Latvia // *BMC Med Genet*, 2011; 12: 147.
12. Stranger B. E., et al. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes // *Science*, 2007; 315 (5813): 848–853.
13. Tikhomirova L., Sinicka O., Smite D., et al. High prevalence of two BRCA1 mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia // *Fam Cancer*, 2005; 4 (2): 77–84.

Dzemdību un jaundzimušo raksturojums ar diabētu komplikētas grūtniecības gadījumā Latvijas populācijā no 2005. līdz 2010. gadam

*Elīna Tetere¹, Ieva Kalere¹,
Anna Jēkabsons¹, Ieva Strēle², Sandra Vītiņa³,
Irisa Zīle^{2,4}, Anita Villeruša²*

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra, Latvija

³ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Grūtniecības patoloģijas
un dzemdību nodaļa, Latvija

⁴ Slimību profilakses un kontroles centrs, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Cukura diabēta (CD) sastopamība gan Eiropas, gan Latvijas populācijā pieaug. Grūtniecības laikā CD ir komplikāciju attīstības riska faktors gan mātei, gan auglim. Visbiežāk grūtniecēm sastop gestācijas CD, tad 1. tipa un tad 2. tipa CD. Pētniecības nolūkos 1. tipa CD un 2. tipa CD mēdz apvienot vienā grupā ar nosaukumu pregestācijas cukura diabēts.

Darba mērķis. Šī pētījuma mērķis ir noteikt dzemdību veida, jaundzimušo veselības stāvokļa un mirstības rādītāju atšķirības atkarībā no tā, vai grūtniecei grūtniecības laikā ir bijis CD.

Materiāls un metodes. Pētījumā iekļauti dati no Slimību profilakses un kontroles centra Jaundzimušo reģistra par laiku no 2005. līdz 2010. gadam notikušām 129 540 vienaugļa dzemdībām, kurās grūtniecības ilgums ≥ 22 nedēļām un bērna dzimšanas masa ≥ 500 gramiem. Datu statistiskā analīze veikta ar SPSS programmu.

Rezultāti. Šajā pētījumā iekļauti dati par 216 jaundzimušajiem, kuru mātēm ir 1. tipa CD, 22 – 2. tipa CD, 568 – gestācijas CD un 128 723 nav CD. Grūtniecēm, kurām ir CD, priekšlaicīgas dzemdības notikušas statistiski ticami biežāk nekā grupā bez CD: attiecīgi 13,2% un 4,8% ($p < 0,001$). Pregestācijas CD grupā dzemdības notikušas ar ķeizargriezieni 74,7% gadījumu, gestācijas CD grupā ķeizargrieziena veikts 44,7% gadījumu, bet grupā bez CD – 21,7% gadījumu ($p < 0,001$). Makrosomijas prevalence CD grupā bija 12,2% gadījumu, savukārt grupā, kurā mātēm nebija CD, augļa makrosomija konstatēta 2,4% gadījumu ($p < 0,001$). Apgares skalas vērtējuma īpatsvars jaundzimušajiem mazāks par 7 punktiem piektās minūtes beigās pēc dzimšanas ar CD komplikēto grūtniecību grupā bija augstāks nekā grupā bez CD, attiecīgi 4,3% un 1,5% ($p < 0,05$). Grupā, kur grūtniecei bijis CD, perinatālā mirstība ir 25,7 uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušajiem, bet grupā bez CD tā ir 8,7 uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušajiem ($p < 0,001$).

Secinājumi. Ar CD komplikētas grūtniecības ir saistītas ar lielāku priekšlaicīgu dzemdību, ķeizargrieziena, augļa makrosomijas, jaundzimušā zema Apgares skalas vērtējuma īpatsvaru un augstāku perinatālo mirstību.

Atslēgvārdi: cukura diabēts, grūtniecība, jaundzimušie, gestācijas cukura diabēts, pregestācijas cukura diabēts.

Ievads

Cukura diabēta (CD) sastopamība gan Eiropas, gan Latvijas populācijā pieaug [SPKC, 2013; WHO, 2013]. Līdz ar to potenciāli palielinās arī to grūtnieču skaits, kas slimo ar CD. Tāpat salīdzinoši bieži grūtniecēm ir cukura līmeņa kompensatorā mehānisma traucējumi, kas izpaužas kā gestācijas diabēts. Jebkurš diabēta veids grūtniecības laikā ir komplikāciju attīstības riska faktors gan mātei, gan auglim.

No grūtniecībām, kas komplicējas ar CD, ņemot vērā Anglijas un Velsas datus, aptuveni 87,5% ir gestācijas CD, 7,5% ir 1. tipa CD un 5% ir 2. tipa CD [NICE, 2008]. Pētniecības nolūkos 1. tipa CD un 2. tipa CD mēdz apvienot vienā grupā ar nosaukumu pregestācijas CD, jo tie ir diagnosticēti pirms grūtniecības, kā arī to ietekme grūtniecības laikā ir saistīta ar augstāku komplikāciju attīstības risku [Cunningham, 2010].

Gestācijas CD tiek definēts kā glikozes tolerances traucējumi, kas pirmoreiz diagnosticēti grūtniecības laikā [Lowe, 2008; Rezeberga, 2009]. Anglijā un Velsā tā prevalence ir aptuveni 3,5% no visām grūtniecībām [NICE, 2008]. Latvijā gestācijas CD sijājošā diagnostika tiek veikta grūtniecēm 24.-25. gestācijas nedēļā, veicot orālo glikozes tolerances testu, ja ir identificēti riska faktori [Rezeberga, 2009]. Gestācijas CD tiek saistīts ar paaugstinātu risku augļa makrosomijas attīstībai, gestācijas laikam neatbilstošas, palielinātas augļa masas attīstībai, kas rodas mātes hiperglikēmijas un augļa hiperinsulinēmijas dēļ, un var būt iemesls gan mātes, gan bērna traumatizācijai dzemdībās. Tiek minēts arī paaugstināts risks bērnam piedzimt nedzīvam, augļa kardiomiopātijas attīstībai, dzemdībām ar ķeizargriezienu, kā arī iedzimtām augļa attīstības anomālijām [Balsells, 2009; Crowther, 2005; Cunningham, 2010; Pridjian, 2010]. Bērni, kas dzimuši sievietēm, kurām ir gestācijas CD, ir paaugstināta CD attīstības riska grupā turpmākās dzīves laikā. Vairāk nekā 50% sieviešu ar gestācijas CD 20 gadu laikā attīstās 2. tipa CD [Cunningham, 2010].

1. un 2. tipa CD grūtniecēm tiek saistīts ar palielinātu perinatālo mirstību un tādām komplikācijām bērnam kā priekšlaicīgas dzemdības, augļa makrosomija, gestācijas laikam neatbilstoša, palielināta augļa masa, hiperbilirubinēmija un policitēmija, hialīno membrānu slimība un respiratorā distresa sindroms, hipoglikēmija, kas attīstās tūlīt pēc dzimšanas, hipokalcēmija, dzemdību traumatisms, plecu distocija dzemdībās, nedzīvi dzimis bērns, dzemdības ar ķeizargriezienu, kā arī iedzimtas augļa attīstības anomālijas [Balsells, 2009; Cunningham, 2010; Lipscombe, 2011; NICE, 2008; Ray, 2001; Wahabi, 2012]. Iedzimto augļa attīstības anomāliju uzraudzībai tiek izmantota EUROCAT klasifikācija (Eiropas iedzimto anomāliju uzraudzības sistēma). Tā tika izveidota 1979. gadā, lai apkopotu un standartizētu datus par iedzimtām anomālijām. Šī klasifikācija aptver lielās iedzimtās anomālijas. Mazās iedzimtās attīstības anomālijas, ja tās ir izolētas, klasifikācijā netiek ietvertas [EUROCAT, 2009].

Pētījuma mērķis, materiāls un metodes

Šī pētījuma mērķis ir noteikt dzemdību veida, jaundzimušo veselības stāvokļa un mirstības rādītāju atšķirības atkarībā no tā, vai grūtniecei grūtniecības laikā ir bijis CD.

Pētījumā iekļauti Jaundzimušo reģistra dati par 2005.-2010. gadu, kas ietvēra 129 540 vienaugļa grūtniecības, sākot no pilnām 22 grūtniecības nedēļām un ar jaundzimušā dzimšanas ķermeņa masu ≥ 500 grami. Reģistrā tiek apkopota informācija ne tikai par jaundzimušo, bet arī par mātes slimībām, nelabvēlīgiem faktoriem grūtniecības laikā, dzemdību sarežģījumiem un grūtniecību iznākumu. Reģistrs atrodas Slimību profilakses un kontroles centra pārraudzībā, dati tiek apkopoti atbilstoši dzemdību iestādēs / nodaļās aizpildītajai medicīniskajai dokumentācijai "Jaundzimušo kartes", kas tiek apkopotas par visiem bērniem, kuri dzimuši ārstniecības personu uzraudzībā vai arī nonākuši ārstniecības personu redzeslokā. Jaundzimušā kartē tiek atzīmētas mātes slimības un nelabvēlīgie faktori, kas varētu ietekmēt augli.

Pētījumā tika izmantoti dati par cukura diabēta (CD) diagnozi grūtniecības laikā. Grūtnieces, kurām ir diabēts, tika iedalītas pēc diabēta veida: 1. tipa CD slimnieces; 2. tipa CD slimnieces; gestācijas CD slimnieces, kas turpmāk analīzes nolūkos kategorizētas arī pregestācijas diabēta slimnieces (ietver 1. un 2. tipa CD slimnieces) un gestācijas CD slimnieces. Minētajās grupās esošās grūtniecības salīdzinātas ar pārējām grūtniecībām, kurās CD netika konstatēts.

Atkarībā no diabēta esamības un tā tipa tika analizēta jaundzimušo iedzimto anomāliju prevalence, vērtējums pēc Apgares skalas pirmās un piektās minūtes beigās pēc dzimšanas, jaundzimušā dzimšanas masa, priekšlaicīgu dzemdību prevalence, dzemdību veids un perinatālā mirstība. Par priekšlaicīgām tiek uzskatītas dzemdības līdz 37 nedēļām (36 nedēļas 6 dienas 23 h 59 min).

Pētījumā:

- tika aprēķināta perinatālā mirstība – perinatālajā periodā bojāgājušie uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušiem. Perinatālā perioda mirstība ietver nedzīvi dzimušos bērnus (antenatāli un intranatāli mirušos) un agrīnā neonatālajā periodā mirušos;
- tika salīdzināta iedzimto anomāliju (pēc EUROCAT klasifikācijas) prevalence starp pētījuma grupām;
- tika ņemts vērā novērtējums pēc Apgares skalas pirmās un piektās minūtes beigās. Apgares skalas novērtējuma salīdzināšanai tas tika sadalīts divās grupās: 0–6 balles un 7–10 balles. Apgares novērtējums zem 7 ballēm pirmās minūtes beigās liecina par augļa diskomfortu dzemdību laikā, savukārt novērtējums zem 7 ballēm piektās minūtes beigās liecina, ka jaundzimušais nav pietiekoši reaģējis uz personāla veiktajiem pasākumiem [Zieve, 2011];
- dzemdību veidi tika iedalīti trijās pamatgrupās: vaginālas dzemdības, plānots ķeizargrieziens un steidzams ķeizargrieziens;
- jaundzimušo masas salīdzināšanai saistībā ar mātei konstatēto CD tika izveidotas references procentiņu līknes, kurās tika ietverti visi reģistrā iekļautie jaundzimušie, kas dzimuši vienaugļa grūtniecībā. Jaundzimušo dzimšanas masas līknes tika izveidotas gan vispārējai populācijai, gan atsevišķi ar CD komplicētās grūtniecībās saskaņā ar ASV paraugu [Peleg, 1998];
- jaundzimušā masas izvērtēšanai par makrosomijas robežu tika pieņemta jaundzimušā dzimšanas masa ≥ 4500 gramu.

Datu statistiskajai analīzei tika izmantota SPSS programma. Datu analīzei tika izmantotas aprakstošās un analītiskās statistikas metodes – šķērstabulas un χ^2 tests. Saistības ciešums starp jaundzimušo un dzemdību raksturojošiem faktoriem noteikts ar loģistisko regresiju, tas tika izteikts ar izredžu attiecību (angļu valodā *odds ratio*; OR), tika veikta arī daudzfaktoru analīze, kas ļāva spriest par potenciālo jāucēfaktoru (mātes vecuma un dzemdību skaita) ietekmi uz izredžu attiecību. Kvantitatīvu pazīmju atbilstība normālam sadalījumam tika pārbaudīta ar Kolmogorova–Smirnova un Šapiro–Vilka testu. Tā kā dati neatbilda normālam sadalījumam, rezultātos rādīta mediāna un starpkvartiļu izkliede, parametru atšķirības statistiskās ticamības aprēķināšanai tika izmantoti neparametriskie testi: Manna–Vitnija un Kruskala–Valisa tests.

Rezultāti

Laikposmā no 2005. līdz 2010. gadam reģistrētas 129 540 vienaugļa grūtniecības, kas beigušās ar dzemdībām. No tām 128 723 dzemdības bijušas mātēm bez cukura diabēta diagnozes, bet 817 – mātēm, kam grūtniecības laikā bijis diagnosticēts cukura diabēts: 216 (26,4%) mātes ar 1. tipa cukura diabētu, 33 (4,0%) mātes ar 2. tipa cukura diabētu, 568 (69,5%) mātes ar gestācijas cukura diabētu.

Grūtnieču, kurām ir cukura diabēts, īpatsvars pētītajā laikposmā ir pieaudzis. Ja 2005. gadā tas bija 0,3% no visām pētījumā iekļautajām grūtniecēm, tad 2006. gadā jau 0,4%, 2007. gadā – 0,5%, 2008. gadā – 0,6%, 2009. gadā – 0,9%, bet 2010. gadā – 1,1% ($p < 0,001$).

CD grupā mātes vecuma mediāna (starpkvartiļu izkliede) bija 29 (25; 34) gadi, kas bija statistiski ticami lielāka nekā grupā bez CD – 27 (23; 31) gadi ($p < 0,001$). Abās grupās paritātes mediāna ir 2 (1; 3) ($p = 0,053$).

No visām pētījumā analizētajām grūtniecībām 6287 (4,9%) beigušās ar priekšlaicīgām dzemdībām. Grupā ar CD grūtniecības laikā priekšlaicīgas dzemdības notikušas statistiski ticami biežāk nekā grupā bez CD: attiecīgi 13,2% un 4,8% ($p < 0,001$). CD diagnoze grūtniecei statistiski nozīmīgi palielina priekšlaicīgu dzemdību iespējamību OR = 3,02 (95% TI = 2,46–3,71; $p < 0,001$); samērojot pēc mātes vecuma un dzemdību skaita, OR = 3,14 (95% TI = 2,56–3,86; $p < 0,001$). Pregestācijas diabēta grupā priekšlaicīgas

dzemdības notikušas 25,3%, gestācijas diabēta grupā – 7,9%, šie rādītāji bija statistiski nozīmīgi augstāki nekā grupā bez CD (attiecīgi $p < 0,001$ un $p = 0,001$) un atšķirīgi savā starpā ($p < 0,001$). Dažādās CD grupās atšķirās pēc mātes vecuma un paritātes samērotā priekšlaicīgu dzemdību izredžu attiecība, salīdzinot ar grūtniecēm bez CD: 1. tipa CD grupā $OR = 7,77$ (95%TI = 5,74–10,52; $p < 0,001$), 2. tipa CD grupā $OR = 3,61$ (95%TI = 1,39–9,37; $p = 0,009$), gestācijas CD grupā $OR = 1,76$ (95%TI = 1,29–2,39; $p < 0,001$).

Dažādu pētījuma grupu ietvaros tika novērotas arī dzemdību veidu atšķirības (sk. 1. tab.). Pregestācijas CD grupā dzemdības notikušas ar ķeizargriezīgu 74,7% gadījumu, kas bija statistiski nozīmīgi vairāk nekā grupā bez CD ($p < 0,001$) un grupā ar gestācijas CD, kur ķeizargriezīgs tika veikts 44,7% dzemdību ($p < 0,001$). Grupā ar 1. tipa CD mātei ķeizargriezīgs tika veikts 75,9% gadījumu, grupā ar 2. tipa CD mātei – 66,7%, turklāt abi šie rādītāji bija statistiski nozīmīgi augstāki nekā grupā bez CD (abos gadījumos $p < 0,001$) un grupā ar gestācijas CD (attiecīgi $p < 0,001$ un $p = 0,014$). Arī gestācijas CD grupā ķeizargriezīgs tika veikts biežāk nekā grupā bez CD, proti, 44,7% vs. 21,7% ($p < 0,001$).

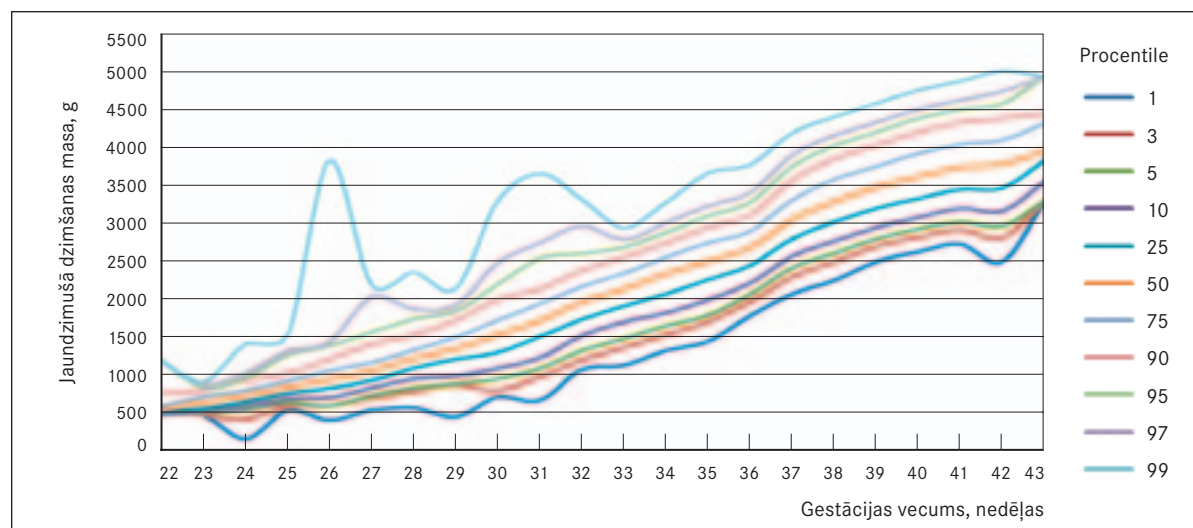
Ar cukura diabētu komplikēto grūtniecību grupā jaundzimušo vidējā ķermeņa masa dzimšanas brīdī bija 3700 (3275; 4150) gramu, kas ir statistiski ticami lielāka nekā grupā bez grūtnieces cukura diabēta – 3500 (3170; 3820) gramu ($p < 0,001$). Analizējot jaundzimušo masu grupā ar pregestācijas, gestācijas CD un bez CD, šo grupu starpā atklājās statistiski nozīmīgas atšķirības ($p < 0,001$). Ja sievietei CD bijis pirms grūtniecības iestāšanās, tad vidējā dzimšanas masa jaundzimušajam bija 3700 (3132; 4147) gramu, bet gestācijas CD grupā – 3700 (3312; 4150) gramu, šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,316$). Toties saglabājās statistiski nozīmīgi lielāka jaundzimušā masa atsevišķi gan gestācijas, gan pregestācijas CD grupā, ja katru no tām salīdzina ar grupu bez CD grūtniecības laikā ($p < 0,001$).

Makrosomijas prevalence CD grupā bija 12,2%, kas bija statistiski nozīmīgi lielāka nekā grupā bez mātes CD, kur makrosomija konstatēta 2,4% ($p < 0,001$). Analizējot sīkāk grupu ar mātes CD, atklājās, ka pregestācijas CD grupā un gestācijas CD grupā konstatētā prevalence, attiecīgi 13,7% un 11,6%, nav statistiski nozīmīgi atšķirīga ($p = 0,414$).

Nosakot jaundzimušā masu atkarībā no gestācijas nedēļas dzimšanas brīdī, tika izveidota populācijas procentiļu likne, kas attēlo visus šajā pētījumā iekļautos jaundzimušos par 2005.–2010. gadu (sk. 1. att.). Izveidota atsevišķa likne, kur redzams CD komplikētā grūtniecībā dzimušo salīdzinājums ar populācijas kopējo likni (sk. 2. att.). Kā redzams, 34. gestācijas nedēļā dzimušajiem CD grupā ir lielāka masa nekā vidēji Latvijas populācijā – 25. procentiļu likne CD grupā apmēram sakrīt ar 75. procentiļu likni vispārējā populācijā. Vēlākās gestācijas nedēļās dzimušajiem šīs liknes tuvinās, 40./41. nedēļā sasniedzot līdzīgus rādītājus.

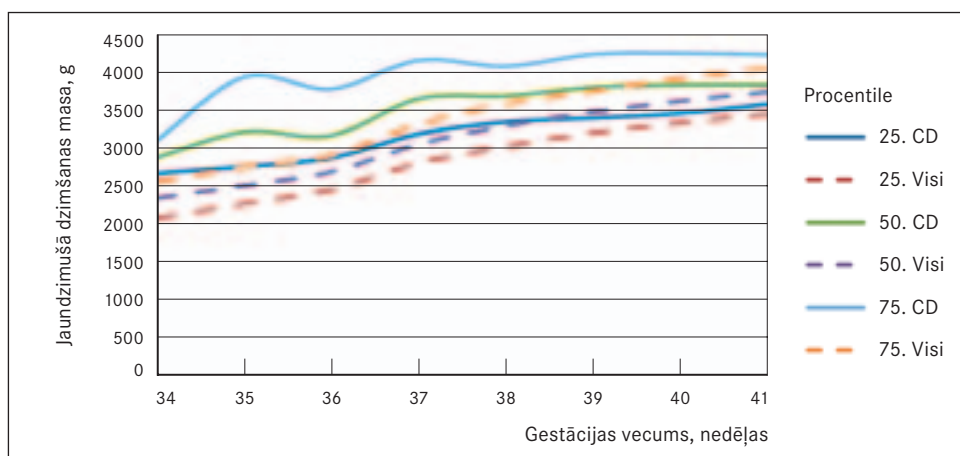
1. attēls. Jaundzimušo dzimšanas masas procentiļu liknes Latvijas populācijā

Growth chart for newborn weight versus gestational age in the Latvian population



2. attēls. Jaundzimušo dzimšanas masas procentīlu līknes vispārējā populācijā un ar cukura diabētu komplikētās grūtniecībās

Growth chart for newborn weight versus gestational age in general population and pregnancies complicated by diabetes mellitus



Jaundzimušā Apgares skalas vērtējuma zem 7 punktiem īpatsvars gan pirmajā minūtē, gan piektajā minūtē pēc dzimšanas bija statistiski ticami augstāks, ja grūtniecības laikā mātei bijis cukura diabēts (sk. 1. tab.).

Grupā, kur mātei CD bijis jau pirms grūtniecības iestāšanās, jaundzimušā novērtējums pēc Apgares skalas pirmās minūtes beigās pēc dzimšanas mazāks par 7 bija 16,9% gadījumu, savukārt grupā bez cukura diabēta jaundzimušie ar šādu vērtējumu bija tikai 6,4% ($p < 0,001$). Gestācijas CD grupā zema Apgares skalas vērtējuma pirmās minūtes beigās īpatsvars (11,4%) ir statistiski ticami lielāks nekā grupā bez CD ($p < 0,001$), bet mazāks nekā grupā ar pregestācijas CD ($p = 0,035$).

Arī piektās minūtes beigās pēc dzimšanas Apgares skalas vērtējuma zem 7 punktiem īpatsvars ar CD komplikēto grūtniecību grupā bija augstāks nekā grupā bez CD (sk. 1. tab.). Pregestācijas CD grupā Apgares skalas vērtējums piektās minūtes beigās mazāks par 7 bijis 6,8% gadījumu, kas ir statistiski nozīmīgi biežāk nekā grupā bez CD, kur šāds vērtējums bijis 1,5% ($p < 0,001$), un grupā ar gestācijas CD mātei, kur šāds vērtējums bijis 3,2% ($p = 0,023$).

1. tabula. Dzemdību veida un jaundzimušā atsevišķu veselības parametru īpatsvara (%) salīdzinājums saistībā ar mātei konstatētā cukura diabēta (CD) statusu

Proportion (%) of mode of delivery and newborn health parameters with respect to different types of maternal diabetes mellitus

Cukura diabēta veids	Nav CD	Visi CD kopā	1. tipa CD	2. tipa CD	Gestācijas CD
Priekšlaicīgas dzemdības	4,8	13,2**	26,9**	15,2*	7,9*
Dzemdību veids					
Vaginālas	78,3	46,1**	24,1**	33,3**	55,3**
Plānots ķeizargrieziens	10,5	29,5**	42,6**	45,5**	23,6**
Steidzams ķeizargrieziens	11,1	24,4**	33,3**	21,2	21,1**
Augļa makrosomija	2,4	12,2**	13,0**	18,2**	11,6**
Apgares skala					
1. minūtē < 7	6,4	13,0**	17,6**	12,1	11,4**
5. minūtē < 7	1,5	4,3**	6,4**	9,1**	3,2*
Iedzimtās anomālijas	1,2	2,0	1,9	3,0	0,9

* Salīdzinot ar grupu bez CD, $p < 0,01$.

** Salīdzinot ar grupu bez CD, $p < 0,001$.

No visiem jaundzimušajiem jebkāda no lielajām anomālijām noteikta 1594 gadījumos (1,2%). Māšu grupā, kurām CD diagnosticēts pirms grūtniecības, iedzimto anomāliju prevalence ir 2,0%, bet grupā bez CD – 1,2%, taču šī atšķirība nav statistiski ticama ($p = 0,27$). Arī atrastās iedzimto anomāliju prevalences atšķirības saistībā ar māšu CD veidu (sk. 1. tab.) nav statistiski ticamas.

No pētījumā analizētajiem jaundzimušajiem nedzīvi dzimuši 741 (0,6%). Grupā, kur mātei grūtniecības laikā bijis CD, nedzīvi dzimušo prevalence (2,0%) bija statistiski ticami augstāka nekā grupā bez CD (0,6%) ($p < 0,001$). Cukura diabēts mātei grūtniecības laikā statistiski nozīmīgi palielina izredzes bērnam piedzimt nedzīvam: OR = 3,53 (95% TI = 2,14–5,82; $p < 0,001$). Analizējot cukura diabēta grupas vairāk, varam secināt: ja mātei CD diagnosticēts pirms grūtniecības, nedzīvi dzimušo prevalence sasniedz 4,4%, un tā ir statistiski ticami augstāka nekā grupā bez CD ($p < 0,001$). Savukārt, ja mātei diagnosticēts gestācijas CD, nedzīvi dzimušo prevalence (0,9%) statistiski ticami neatšķirās no grupas bez CD ($p = 0,31$).

No visiem analizētajiem dzemdību gadījumiem antenatālā nāve statistiski ticami biežāk konstatēta grūtniecībās, kur mātei diagnosticēts CD: 1,6% vs. 0,4% ($p < 0,001$). Savukārt intranatālās nāves prevalence CD grupā (0,4%) un grupā bez CD (0,2%) statistiski ticami neatšķirās ($p = 0,11$). Agrīnajā neonatālajā periodā miruši pieci jaundzimušie, kas dzimuši mātēm ar CD, un 389 jaundzimušie mātēm bez CD.

Grupā, kur grūtniecei bijis CD, perinatālā mirstība ir 25,7 uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušajiem, bet grupā bez CD tā ir statistiski ticami zemāka – 8,7 uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušajiem ($p < 0,001$).

Diskusija

Grūtniecību skaits, kas komplicējas ar CD, laikposmā no 2005. līdz 2010. gadam ir pieaudzis no 0,3% līdz 1,1%. Tas sakrīt ar kopējo tendenci pieaugt slimnieku skaitam ar CD Latvijā un pasaulē, kā arī grūtniecību skaitam, kas komplicējas ar CD [Hunt, 2007; Lipscombe, 2011; NICE, 2008; SPKC, 2011; WHO, 2013]. No 2007. līdz 2012. gadam palielināties arī ar CD slimojošo sieviešu skaits fertīlajā vecumā [SPKC, 2013].

No visām grūtniecībām šajā pētījumā (2005.–2010. g.) 26,4% komplicējās ar 1. tipa CD, 4,0% ar 2. tipa CD un 69,5% ar gestācijas CD. 2008. gadā Lielbritānijā publicētajās Nacionālā sadarbības centra sieviešu un bērnu veselībai (*National Collaborating Centre for Women's and Children's Health*) vadlīnijās "Diabēts grūtniecībā" (*Diabetes in pregnancy*) minēts, ka Anglijā un Velsā no visām grūtniecēm ar cukura diabētu 1. tipa CD bija 7,5% gadījumu, 2. tipa CD bija 5% un gestācijas CD – 87,5% gadījumu [NICE, 2008.]. No šiem datiem redzams, ka Latvijā gestācijas CD diagnosticē retāk nekā Lielbritānijā, taču 1. tipa CD Latvijā diagnosticē biežāk.

Priekšlaicīgas dzemdības biežāk tika konstatētas grupā, kur grūtniecei ir bijis CD. Grūtnieču grupā bez CD priekšlaicīgu dzemdību prevalence ir 4,8%, savukārt pregestācijas diabēta un gestācijas diabēta grupā attiecīgi 25,3% un 7,9%. Arī literatūrā minētie dati liecina, ka pregestācijas CD gadījumā ir lielāka priekšlaicīgu dzemdību iespēja. Kanādā veiktajā pētījumā konstatēts, ka gestācijas diabēta gadījumā priekšlaicīgas dzemdības ir 19,2% gadījumu, savukārt pregestācijas diabēta gadījumā – 43,4% [DEPOSIT, 2001]. Taču, lai pilnībā spriestu par spontānu priekšlaicīgu dzemdību izredzēm, būtu jāanalizē atsevišķi ar diabētu komplicētās grūtniecības, kurās tiek veikta dzemdību indukcija līdz 37. nedēļai, taču mūsu pētījumā šādi dati netika apskatīti. Austrijā veiktā pētījumā ir aprakstīts, ka visām CD slimniecēm, salīdzinot ar sievietēm bez CD, spontānu priekšlaicīgu dzemdību biežums bija statistiski ticami lielāks [Köck, 2010].

Kā liecina jaundzimušo reģistra dati, 44,7% gadījumu sievietēm ar gestācijas CD dzemdības bija ar ķeizargriezīgu, kamēr grupā bez CD – tikai 21,6% gadījumu. 2012. gadā publicētajā pētījumā, kas veikts Portugālē, tika secināts, ka gestācijas CD var uzskatīt par riska faktoru steidzamam ķeizargriezienam [Gorgal, 2012]. 2001. gadā Kanādā publicētajā DEPOSIT pētījumā konstatēts, ja grūtniecība komplicējusies ar gestācijas CD, ķeizargrieziens veikts 34,1% [Ray, 2001]. Arī 2005. gadā Lielbritānijā publicētā uz populāciju balstītā kohortas pētījumā, kurā kopumā iekļautas 12 944 grūtnieces, gestācijas CD gadījumā ķeizargrieziens veikts 20,3% gadījumu [Patel, 2005]. Pētījuma dati liecina, ka Latvijā tieši CD gadījumā izvēlas vairāk ķeizargriezienu, jo salīdzinoši kopējo ķeizargriezienu skaita ziņā

2007. gadā Latvija atpaliek no tādām valstīm, kā Itālija, ASV, Īrija, un ir tuvu ķeizargriezienu skaita ziņā Lielbritānijai [Brick, 2011; SPKC, 2011]. Salīdzinot šajā pētījumā iegūtos datus par ķeizargriezienu skaitu gestācijas CD gadījumā ar citu valstu datiem, var redzēt, ka Latvijā gestācijas CD gadījumā ķeizargriezieni tiek veikti biežāk. Iespējams, tas varētu būt saistīts ar to, ka Latvijā vairāk tiek diagnosticēti tie gestācijas CD gadījumi, kad auglim jau tiek prognozēta makrosomija, līdz ar to ir lielāks risks, ka tiks veikts ķeizargrieziens. Šajā pētījumā grupā ar 1. tipa CD mātei ķeizargrieziens veikts 75,9% gadījumu. Savukārt 2008. gadā Spānijā publicēta pētījuma rezultātos minēts, ka grupā ar 1. tipa CD dzemdības ar ķeizargriezienu notikušas 47,7% gadījumu, vaginālas stangu dzemdības bijušas 25,4% gadījumu, bet vaginālas dzemdības 26,9% gadījumu [Gonzalez-Gonzalez, 2008]. Latvijā 2. tipa CD gadījumā mātei 66,7% grūtniecību tika atrisinātas ar ķeizargriezienu, 2008. gadā Spānijā publicētajā pētījumā tie ir tikai 42,8%, vaginālas stangu dzemdības minētas 16,0% gadījumu [Gonzalez-Gonzalez, 2008]. Mūsu pētījumā vaginālas operatīvas dzemdības atsevišķi netika apskatītas, taču lielā veikto ķeizargriezienu skaita atšķirība šajos pētījumos parāda, ka, iespējams, Spānijā daļa potenciālo ķeizargriezienu tiek aizstāti ar vaginālām stangu dzemdībām, kuras Latvijā nav ierasts plaši pielietot [Balsells, 2009]. Šajā pētījumā pregestācijas CD grupā ķeizargrieziens tika veikts 74,7% gadījumu. 2005. gadā Anglijā veiktajā pētījumā grūtniecība atrisināta ar ķeizargriezienu 45,5% gadījumu ar pregestācijas CD [Patel, 2005]. Lielbritānijā Mātes un bērna veselības konfidencialā audita (CEMACH enquiry) ziņojumā teikts, ka ķeizargriezieni tika veikti 67% gadījumu ar pregestācijas CD [CEMACH, 2005]. 2001. gadā Kanādā publicētajā DEPOSIT pētījumā pregestācijas CD gadījumā ķeizargrieziens veikts 60,2% gadījumu [Ray, 2001]. Lielo kopējo ķeizargriezienu skaitu Latvijā grupā, kurā grūtniecība komplikējusies ar CD, iespējams, varētu skaidrot ar CD kontroles problēmām grūtniecības laikā, taču šajā pētījumā nav datu, lai varētu izteikt šādu secinājumu. Tam būtu nepieciešami turpmāki pētījumi.

Makrosomijas prevalences salīdzināšanu dažādos pētījumos apgrūtina atšķirīgas definīcijas. 2001. gadā *The American College of Obstetricians and Gynecologists* iesaka par robežsvaru lietot 4500 g [Chatfield, 2001]. Savukārt attīstības valstīs, iespējams, vajadzētu lietot daudz mazākas robežvērtības – pat 3750 g [Dennedy, 2013]. Tātad visā pasaulē makrosomijas robežvērtības svārstās plašā diapazonā. Šajā pētījumā, kur makrosomija tika definēta kā jaundzimušā masa virs 4500 gramiem, makrosomijas prevalence visu jaundzimušo vidū ir 2,4%. Norvēģijas un Zviedrijas Jaundzimušo reģistra dati liecina par apmēram divas reizes augstāku makrosomijas (> 4500 g) prevalenci šajās valstīs, sasniedzot 4–5% [Henriksen, 2008]. Ja grūtniecei ir 1. vai 2. tipa CD, augļa makrosomijas prevalence svārstās starp 35% un 70%, ko lielā mērā ietekmē lietotā definīcija [Walkinshaw, 2005]. Arī mūsu pētījumā makrosomijas prevalence CD grupā bija augstāka nekā grupā bez CD, sasniedzot 12,2% (pregestācijas diabēta grupā – 13,7%).

Jaundzimušā masas procentiņu likņu ievērojamās atšķirības CD un vispārējā populācijā agrīnākajās no analizētajām nedēļām varētu skaidrot ar lielāku augļa augšanas ātrumu. Ar diabētu komplikētas grūtniecības gadījumā šāds fenomens konstatēts no 26. gestācijas nedēļas un turpinās trešajā trimestrī [Wong, 2006].

Iespējams, šajā pētījumā atklāto tendenci, ka CD grupas jaundzimušo masas procentiņu likne vēlākās gestācijas nedēļās tuvojas vispārējās populācijas liknei, var izskaidrot ar CD komplikētu grūtniecību aprūpē izmantoto rekomendāciju efektivitāti. Gadījumos, kad gestācijas diabēta kontrole panākta ar diētu un augļa makrosomiju nenovēro, grūtniecību var turpināt līdz 40./41. gestācijas nedēļai, un dzemdību indukcija ir rekomendēta šajā laikā. Grūtniecēm, kas lieto insulīnu vai perorālos anti-diabētiskos medikamentus, piemēram, metformīnu vai glibenklamīdu [Magon, 2011], dzemdības būtu jāinducē 39. gestācijas nedēļā. Diabēta pacientēm, kas lieto insulīnu vai kam ir slikta metabolā kompensācija, dzemdības vajadzētu inducēt 38. nedēļā vai pat agrāk, ja ir blakusslimības, kā preeklampsija, vai ja ir apdraudēta augļa labsajūta [Ramos Amorium, 2011]. Šāda stratēģija paredz, ka CD grupā līdz 40./41. nedēļai grūtniecība ilgst tikai gadījumos, kad grūtniecības komplikāciju risks būtiski neatšķiras no riska vispārējā populācijā.

Novērtējums pēc Apgares skalas piektās minūtes beigās pēc dzimšanas grupā ar pregestācijas CD mazāks par 7 bija 6,8% gadījumu, grupā bez CD – 1,5% gadījumu. Lielbritānijā Mātes un bērna veselības konfidencialā audita (CEMACH enquiry) ziņojumā teikts, ka pregestācijas CD gadījumā novērtējums pēc

Apgares skalas piektās minūtes beigās pēc dzimšanas mazāks par 7 ir 2,6%, bet kopējā populācijā šāds novērtējums ir 0,76% gadījumu [CEMACH, 2005]. 2004. gadā publicētajā pētījumā, kas veikts Saūda Arābijā, Apgares skalas novērtējums mazāks par 7 piektās minūtes beigās bija 4,3% gadījumu grupā ar pregestācijas CD un 1,7% gadījumu grupā bez CD [Wahabi1, 2012]. Mūsu pētījumā grupā ar 1. tipa CD Apgares skalas novērtējums piektās minūtes beigās pēc dzimšanas mazāks par 7 bija 6,4% gadījumu, bet grupā ar 2. tipa CD 9,1% gadījumu. 2008. gadā Spānijā publicētajā pētījumā grupā ar 1. tipa CD Apgares skalas novērtējums mazāks par 7 piektās minūtes beigās bija 2,76% gadījumu, bet grupā ar 2. tipa CD 4,82% gadījumu [Gonzalez-Gonzalez, 2008]. Salīdzinot šajā pētījumā iegūtos datus ar ārvalstīs publicētajiem datiem, redzams, ka Latvijā vērtējums zemāks par 7 pēc Apgares skalas piektās minūtes beigās pēc dzimšanas mātes CD gadījumā ir biežāk nekā citās valstīs. Latvijā šāds novērtējums gandrīz uz pusi biežāk nekā Lielbritānijā ir arī grupā bez CD. Salīdzinot Latviju ar Rietumvalstīm, tas varētu norādīt uz atšķirīgām iezīmēm, pielietojot novērtējumu pēc Apgares skalas praksē, un šī pētījuma ietvaros nevar izslēgt sistemātiskas kļūdas esamību. Gan šajā pētījumā, gan citu valstu pētījumos redzams, ka novērtējums pēc Apgares skalas mazāks par 7 piektās minūtes beigās pēc dzimšanas grupā ar pregestācijas CD ir biežāk nekā grupā bez CD [CEMACH, 2008; Savona, 2007; Wahabi1, 2012].

Analizējot iedzimto anomāliju sastopamību, statistiski ticamas atšķirības starp grupām netika atrastas. 2012. gadā publicētajā pētījumā, kur analizētas lielās iedzimtās anomālijas pregestācijas CD gadījumā, klasificējot pēc EUROCAT, secināts, ka paaugstinātais iedzimto anomāliju risks grūtniecībās ar pregestācijas CD saistīts ar specifiskām, nehromosomālām iedzimtām anomālijām, kā arī ar multiplām iedzimtām anomālijām, bet ne ar vispārēju paaugstinātu iedzimto anomāliju risku [Garne, 2012]. Kā liecina Latvijas reģistra dati, ar 1. tipa CD slimojošo māšu jaundzimušajiem iedzimtas anomālijas bija 1,9%, bet grupā bez CD 1,2% gadījumu. 2010. gadā publicētā pētījumā, kurā izmantoti dati no Norvēģijas Medicīniskā dzemdību reģistra (*Medical Birth Registry of Norway*) un Norvēģijas 1. tipa CD reģistra (*Norwegian type 1 Diabetes Registry*) par visām dzemdībām no 1999. līdz 2004. gadam, rezultātos minēts, ka, grūtniecībai komplicējoties ar 1. tipa CD, lielās iedzimtās anomālijas, klasificējot pēc EUROCAT, tika reģistrētas 5,7% gadījumu, bet pārējā populācijā 2,9% gadījumu [Eidem, 2010]. Salīdzinot Norvēģijā veikto pētījumu ar šo pētījumu, Latvijā iedzimtas anomālijas gan grupā bez CD, gan grupā ar 1. tipa CD sastop retāk. Iespējams, tas ir tādēļ, ka Jaundzimušo reģistrā ir informācija no dzemdību nodaļām, taču nereti iedzimtās anomālijas tiek diagnosticētas vēlāk, pēc izrakstīšanās no dzemdību iestādes. Par šiem gadījumiem Jaundzimušo reģistram netiek ziņots [Zile, 2013]. 2011. gadā veiktā pētījumā secināts, ka sievietēm ar gestācijas CD ir nedaudz paaugstināts lielo iedzimto anomāliju risks bērnam, taču risks ir ievērojami paaugstināts pregestācijas CD gadījumā [Balsells, 2012]. Tiek uzskatīts, ka lielo iedzimto anomāliju risks gestācijas CD gadījumā saistīts ar slikti kontrolētu glikēmiju grūtniecības laikā, kā arī ar paaugstinātu KMI [García-Patterson, 2004]. Pregestācijas CD gadījumā lielo iedzimto anomāliju risku palielina jau attīstījusies diabētiskā vaskulopātija, kā arī paaugstināts HbA1c mātes asinīs [Todorova, 2005].

Analizējot datus par nedzīvi dzimušajiem grupās, redzams, ka nedzīvi dzimušo prevalence ir statistiski ticami lielāka ar CD komplicētās grūtniecībās. Taču, analizējot sīkāk situāciju grupās, izrādījās, ka, salīdzinot ar grupu bez CD, statistiski nozīmīgi augstāka prevalence bija grupā ar pregestācijas diabētu, savukārt gestācijas diabēta grupa statistiski ticami neatšķīrās no grupas bez CD. Līdzīgi dati ir pieejami arī literatūrā, piemēram, Austrālijā 2008. gadā publicētie dati liecina, ka tieši pregestācijas diabēts statistiski ticami palielina izredzes, ka bērns būs nedzīvi dzimis, savukārt ar gestācijas diabētu šāda saistība netika atrasta [Engel, 2008]. 2011. gadā publicētie dati par mātēm ar 1. vai 2. tipa diabētu liecina par piekārt lielāku iespēju bērnam piedzimt nedzīvam. Tiek norādīts arī, ka liela nozīme ir diabēta kontrolei [Mathiesen, 2011], taču šī informācija netiek atzīmēta Jaundzimušo kartē, tādēļ pētījumā nebija iespējams to analizēt.

2013. gadā Nīderlandē publicētais pētījums, kurā tika aprēķināti perinatālās mirstības rādītāji 2004. gadam, liecināja, ka Latvijā perinatālā mirstība ir 12,35 uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušajiem. Šāds mirstības rādītājs bija augstākais starp pētījumā iekļautajām valstīm (visas toreizējās Eiropas valstis, izņemot Kipru); virs 10/1000 rādītāji bija vēl tikai Francijai un Nīderlandei [Jonge, 2013]. Savukārt šajā pētījumā no 2005. līdz 2010. gadam tika aprēķināts, ka grupā bez CD perinatālā mirstība ir 8,7 uz

1000 dzīvi un nedzīvi dzimušajiem, savukārt grupā, kur grūtniecei bijis CD, perinatālā mirstība ir 25,7 uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušajiem, šī atšķirība ir bijusi statistiski ticama. Dati par Lielbritāniju parāda, ka 2002.–2003. gadā ar CD komplikētu grūtniecību gadījumā perinatālā mirstība bija 32 uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušo, salīdzinot ar vispārējo populāciju, kur šis rādītājs bija 9 uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušo [CEMACH, 2013].

Secinājumi

1. Laikposmā no 2005. līdz 2010. gadam ar CD komplikēto grūtniecību īpatsvars Latvijā ir pieaudzis.
2. Priekšlaicīgas dzemdības biežāk novēro grupā ar CD, taču ievērojami lielāks šādu dzemdību īpatsvars ir pregestācijas diabēta grupā.
3. Ķeizargriezīgu dzemdības biežāk veic grupā ar CD: apmēram $\frac{3}{4}$ grūtnieču ar 1. tipa CD, $\frac{1}{3}$ grūtnieču ar 2. tipa CD un gandrīz $\frac{1}{2}$ grūtnieču ar gestācijas CD.
4. Augļa makrosomiju biežāk novēro, ja grūtniecība komplikējusies ar CD, turklāt nav statistiski nozīmīgas atšķirības starp pregestācijas un gestācijas diabēta grupām.
5. Apgares vērtējums mazāks par 7 ballēm pirmās un piektās minūtes beigās pēc dzimšanas jaundzimušajam visbiežāk ir pregestācijas CD grupā, kam seko gestācijas CD grupa. Statistiski ticami retāk šāds novērtējums ir grupā bez CD.
6. Lielo anomāliju biežumam jaundzimušo vidū nav statistiski ticamas atšķirības starp pētījuma grupām.
7. Ja mātei grūtniecības laikā ir CD, 3,5 reizes palielinās iespējamība, ka bērns piedzims nedzīvs. Pregestācijas diabēta grupā nedzīvi dzimušie ir statistiski ticami biežāk nekā grupā bez CD, taču starp CD grupām atšķirības nav statistiski ticamas.
8. Grupā, kurā mātei bijis CD, biežāk konstatēta augļa antenatālā nāve, salīdzinot ar grupu, kurā mātei CD nav. Augļa intranatālās nāves biežumam nebija statistiski ticamas atšķirības starp grupām.
9. Perinatālā mirstība ar CD komplikētu grūtniecību grupā sasniedz 25,7 uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušo, kas ir statistiski nozīmīgi augstāks rādītājs nekā grupā bez CD (8,7 uz 1000 dzīvi un nedzīvi dzimušo).
10. Saistībā ar dažādajām komplikācijām, kuras novēro jaundzimušajiem ar diabētu komplikētas grūtniecības gadījumā, būtu nepieciešams izstrādāt vadlīnijas, kas piemērotas Latvijas apstākļiem, par grūtniecības un dzemdību vadīšanu grūtniecēm ar cukura diabētu.



Delivery and Newborn Outcomes in Pregnancies Complicated by *Diabetes Mellitus* in the Population of Latvia, 2005–2010

Abstract

Introduction. The presence of maternal *diabetes mellitus* (DM) has been considered a risk factor for adverse maternal and neonatal outcomes. The most common types of diabetes affecting pregnancies are gestational *diabetes mellitus* (GDM), type 1 diabetes (T1DM), and type 2 diabetes (T2DM). T1DM and T2DM are sometimes referred to as pre-existing diabetes because they share possible long-standing damage due to hyperglycemia.

Aim. The aim of the research is to study the differences of mode of delivery, newborn health status and perinatal mortality rates with respect to maternal DM.

Material and methods. Data from the Latvian Birth Register was used, managed by The Centre for Disease Prevention and Control of Latvia, from 2005–2010, which included 129 540 consecutive singleton births (all births from 22 full weeks of gestation & birth weight ≥ 500 g) and the child's identification charts (date and cause of death). The data analysis was performed using SPSS 16.0.

Results. This study included 216 newborns of mothers with T1DM, 33 with T2DM, 568 with GDM and 128 723 without DM. In the group of maternal DM, preterm delivery rate was significantly higher than in the group of no DM: 13.2% vs. 4.8%, respectively ($p < 0.001$). Caesarean section was performed in 74.7% of pregnancies with pre-existing DM, 44.7% with gestational DM and 21.7% without DM ($p < 0.001$). Prevalence of macrosomia was 12.2% in the group of maternal DM and 2.4% in the group without DM ($p < 0.001$). The prevalence of Apgar score of less than 7 after the 5th minute of life was 4.3% in newborns of women with DM compared to 1.5% in the group without DM ($p < 0.05$). Perinatal mortality rate was 25.7 per 1000 births in the group of maternal DM vs. 8.7 per 1000 births in the group without maternal DM ($p < 0.001$).

Conclusions. Pregnancies complicated by DM are associated with higher rates of preterm delivery, Caesarean section, foetal macrosomia, low Apgar scores and prenatal mortality.

Keywords: maternal diabetes, pregnancy, newborn outcomes, gestational diabetes, pre-existing diabetes.

Pateicība

Pateicamies Slimību profilakses un kontroles centram par iespēju izmantot Jaundzimušo reģistra datus šajā publikācijā.

Literatūra

1. Mātes un bērna veselības aprūpe. Slimību profilakses un kontroles centrs, 2011 // <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/> (sk. 14.06.2013.).
2. Rezeberga D. Dzemdniecība normālā un patoloģiskā. – Rīga: Medicīnas apgāds, 2009. – 319. lpp.
3. Statistikas dati par pacientu skaitu sadalījumā pa reģioniem, vecuma grupām, dzimuma, cukura diabēta tipa, terapijas veida, diabēta komplikācijām, klīnisko izmeklējumu rezultātiem no 2007. gada līdz 2012. gadam. Slimību profilakses un kontroles centrs // <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/> (sk. 14.06.2013.).
4. Zīle I., Villeruša A. Iedzimto anomāliju biežuma un ar to saistīto faktoru epidemioloģiskā analīze Latvijā. Promocijas darbs medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai. Rīga: 2013 // <http://www.rsu.lv/petnieciba/publikacijas> (sk. 14.06.2013.).
5. Balsells M., García-Patterson A., Gich I., Corcoy R. Major congenital malformations in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes / Metabolism Research and Reviews*, 2011; 28 (3): 252–257.
6. Balsells M., García-Patterson A., Gich I., Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009; 94 (11): 4284–4291.
7. Brick A., Layte R. Exploring trends in the rate of caesarean section in Ireland 1999–2007 // *The Economic and Social Review*, 2011; 42 (4): 383–406.
8. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia // *American Family Physician*, 2001; 64 (1): 169–170.
9. Confidential enquiry into maternal and child health: Pregnancy in women with type 1 and type 2 diabetes in 2002–03, England, Wales and Northern Ireland. – London: CEMACH; 2005. // <http://www.hqip.org.uk/assets/NCAPOP-Library/CMACE-Reports/29-2005-Pregnancy-in-women-with-type-1-and-type-2-diabetes-2002-2003.pdf> (sk. 14.06.2013.).
10. Country and regional data on diabetes. World Health Organization // http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index4.html (sk. 14.06.2013.).
11. Crowther C. A., Hiller J. E., Moss J. R., et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes // *The New England Journal of Medicine*, 2005; 352 (24): 2477–2486.
12. Cunningham F. G., Leveno K. J., Bloom S. L., et al. *Williams Obstetrics*. – 23rd ed. – The McGraw-Hill Companies, 2010. – Pp. 1109–1116.
13. Dennedy M. C., Dunne F. Macrosomia: defining the problem worldwide // *Lancet*, 2013; 381 (9865): 435–436.
14. Diabetes in pregnancy: Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Guideline, 2008 // <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11946/41320/41320.pdf> (sk. 13.06.2013.).

15. Eidem I., Stene L. C., Henriksen T., et al. Congenital anomalies in newborns of women with type 1 diabetes: nation-wide population-based study in Norway, 1999–2004 // *Acta Obstetrica et Gynecologica*, 2010; 89 (11): 1403–1411.
16. Engel P. J., Smith R., Brinsmead M. W., et al. Male sex and pre-existing diabetes are independent risk factors for stillbirth // *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2008; 48 (4): 375–383.
17. García-Patterson A., Erdozain L., Ginovart G., et al. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes // *Diabetologia*, 2004; 47: 509–514.
18. Garne E., Loane M., Dolk H., et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes // *Birth Defects Research (Part A)*, 2012; 94: 134–140.
19. Gonzalez-Gonzalez N. L., Ramirez O., Mozas J., et al. Factors influencing pregnancy outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus // *Acta Obstetrica et Gynecologica*, 2008; 87: 43–49.
20. Gorgal R., Gonçalves E., Barros M., et al. Gestational diabetes mellitus: A risk factor for non-elective cesarean section // *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2012; 38 (1): 154–159.
21. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics // *Acta Obstetrica et Gynecologica*, 2008; 87: 134–145.
22. Hunt K. J., Schuller K. L. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy // *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America*, 2007; 34 (2): 173.
23. Jonge A., Baron R., Westerneng M., et al. Perinatal mortality rate in the Netherlands compared to other European countries: A secondary analysis of Euro-PERISTAT data // *Midwifery*, 2013; 29 (8): 1011–1018 // <http://www.science-direct.com/science/article/pii/S0266613813000739> (sk. 24.05.2013.).
24. Köck K., Köck F., Klein K., et al. Diabetes mellitus and the risk of preterm birth with regard to the risk of spontaneous preterm birth // *The Journal of Maternal-Fetal & Fetal Medicine*, 2010; 23 (9): 1004–1008.
24. Lipscombe L. L., McLaughlin H. M., Wu W., Feig D. S. Pregnancy planning in women with pregestational diabetes // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2011; 24 (9): 1095–1101.
25. Lowe L. P., Metzger B. E., Dyer A. R., et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes // *The New England Journal of Medicine*, 2008; 358 (19): 1991–2002.
26. Magon N., Seshiah V. Gestational diabetes mellitus: Non-insulin management // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2011; 15 (4): 284–293.
27. Mathiesen E. R., Ringholm L., Damm P. Stillbirth in diabetic pregnancies // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2011; 25 (1): 105–111.
28. Patel R. R., Peters T. J., Murphy D. J. ALSPAC study team. Prenatal risk factors for caesarean section. Analyses of the ALSPAC cohort of 12 944 women in England // *International Journal of Epidemiology*, 2005; 34 (1): 353–367.
29. Peleg D., Kennedy C. M., Hunter S. K., et al. Intrauterine growth restriction: Identification and management // *American Family Physician*, 1998; 58 (2): 453–460.
30. Pridjian G., Benjamin T. D. Update on gestational diabetes // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2010; 37 (2): 255–267.
31. Ramos Amorium M. M., Katz L. Gestational diabetes: Evidence-based screening, diagnosis and treatment // <http://www.intechopen.com/books/gestational-diabetes/gestational-diabetes-evidence-based-screening-diagnosis-and-treatment> (sk. 23.05.2013.).
32. Ray J. G., Vermeulen M. J., Shapiro J. L., Kenshole A. B. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study // *QJM: An International Journal of Medicine*, 2001; 94 (7): 347–356.
33. Savona-Ventura C., Zammit K., Grima S., et al. Diabetes in pregnancy: A clinical audit of cases delivered in the Maltese Islands during 1999–2004 // *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 2007; 19: 229–236.
34. Special report: The status of health in the European Union: Congenital malformations. EUROCAT central registry. June 2009 // <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Con-Malfs.pdf> (sk.14.06.2013.).
35. Todorova K., Mazneikova V., Ivanov S., Genova M. The frequency of mild and severe fetal malformations in diabetic women with high values of glycosilated hemoglobin in early pregnancy // *Akusherstvo I Ginekologia*, 2005; 44 (3): 3–10.
36. Wahabi H. A., Esmaeil S. A., Fayed A., et al. Pre-existing diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes // *BMC Research Notes*, 2012; 5: 496.
37. Walkinshaw S. A. Pregnancy in women with pre-existing diabetes: Management issues // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2005; 10 (4): 307–315.
38. Wong S. F., Lee-Tannock A., Amaraddio D. et al. Fetal growth patterns in fetuses of women with pregestational diabetes mellitus // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2006; 28: 934–938.
39. Zieve D. Apgar // <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003402.htm> (sk. 27.05.2013.).

Akūtas pre-B šūnu limfoblastu leikozes bērnu vecumā attīstības riska saistība ar polimorfismiem *MDR1* un *IKZF1* gēnā

*Madara Kreile¹, Linda Piekuse¹,
Žanna Kovaļova¹, Elizabete Cebura,
Gunita Medne, Marika Grūtupa*

Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Akūta limfoblastu leikoze ir biežākā ļaundabīgā saslimšana bērnu vecumā, kuras etioloģija pilnībā nav izpētīta. Pēc audzēja reģistra datiem ir jādomā par iedzimtu komponenti, jo līdz šim atrasti pierādījumi vairāku polimorfismu saistībai ar leukemogēnēzi. Pētījumā iekļauta divu polimorfismu – *IKZF1* gēna polimorfisma rs4132601 un *MDR1* gēna polimorfisma rs1045642 – analīze, kas lokalizēti 7. hromosomā.

Materiāls un metodes. Pētījumā izmantoti 50 DNS paraugi, kuri hematoloģiskajā remisijā iegūti no tiem indivīdiem, kuriem diagnosticēta akūta limfoblastu leikoze bērnu vecumā laikposmā no 2005. līdz 2012. gadam. Kontrolgrupā ietilpa pēc vecuma un dzimuma atbilstoši indivīdi, 31 gadījumā analizēti pacienta triāžu pētījumi.

Rezultāti. Pētījuma ietvaros netika atrasti statistiski ticami pierādījumi minēto polimorfismu saistībai ar paaugstinātu leikozes attīstības risku. Vistuvāk statistiski ticamam rezultātam ir C alēles biežuma atšķirība polimorfismā rs1045642 starp pētījuma un kontrolgrupu ($p = 0,06$). C alēle literatūrā nav minēta kā leikozes attīstības riska alēle. Nav atrasti arī statistiski ticami risku modificējoši haplotipi šo divu polimorfismu ietvaros.

Secinājumi. Pētījums būtu jāturpina prospektīvi, apkopojot lielāku pacientu skaitu, lai izvērtētu šo polimorfismu nozīmīgumu.

Atslēgvārdi: akūta limfoblastu leikoze, polimorfismi, *IKZF1*, *MDR1*.

Ievads

Akūta limfoblastu leikoze (ALL) ir biežākā ļaundabīgā saslimšana bērnu vecumā [Downing, 2012]. Pre-B šūnu limfoblastu leikoze attīstās no B limfocītu priekštečiem. Apmēram 75% pacientu ir jaunāki par sešiem gadiem. Klīniskās izpausmes pacientiem var būt atšķirīgas, simptomu parādīšanās var būt strauja vai pakāpeniska. Klīniskie simptomi var būt – drudzis, nogurums, kaulu sāpes, artralģijas un galvassāpes. Retos gadījumos akūta pre-B šūnu limfoblastu leikoze tiek diagnosticēta asimptomātiskā stadijā, veicot rutīnas asins analīzi [Zhou, 2012]. Lai gan vairāk nekā 80% gadījumu akūta limfoblastu leikoze tiek sekmīgi ārstēta, leukemogēnēze joprojām nevar pilnībā izskaidrot [Mullighan, 2012].

Ģimeņu audzēju reģistros atrodama informācija liecina par iedzimtības komponentu leikozes attīstībā [Levine, 2009]. Jādomā, ka leukemogēnēzes pamatā ir divu soļu teorija. Saskaņā ar literatūrā minēto pirmais solis varētu būt hromosomālas izmaiņas, kas notiek jau prenatāli. Kā viens no iespējamajiem iemesliem tiek minēta translokācija starp 12. un 21. hromosomu – t(12;21)(p13;q22)[ETV6-RNIX1], šo hromosomālo izmaiņu Lielbritānijā diagnosticē apmēram 1% jaundzimušo [Lausten-Thomsen, 2011]. Līdzās ārvides faktoriem tiek pētītas ģenētiskas izmaiņas, kuru kumulējošā darbība var būt saistīta ar ALL attīstību. Ģenētisko riska marķieru identificēšanai ir veikti genoma plaši asociāciju pētījumi (GWAS), kuros atrasta korelācija starp vairākiem viena nukleotīda polimorfismiem (SNP) un vidēji paaugstinātu risku attīstīties akūtai pre-B šūnu limfoblastu leikozai bērnu vecumā. Dati replicēti vairākās Eiropas un Āzijas populācijās [Sherborne, 2011].

GWAS pētījumos viena no statistiski ticamākajām saistībām ($p = 1,2 \times 10^{-19}$) atrasta ar 7. hromosomas 12. plecā lokalizētā *IKZF1* gēna polimorfismu rs4132601 [Papaemmanuil, 2009], šajā pozīcijā iespējams A vai C, ar riska alēli C. *IKZF1* gēns kodē Ikaros proteīnu, kuram ir nozīme B limfocītu diferenciācijā [Trevino, 2010]. Zināms, ka izmaiņas, īpaši delēcijas, *IKZF1* gēnā leukemoidās šūnās saistītas ar sliktu prognozi; pelēm, kurām ir mutēts *IKZF1* gēns, attīstās agresīva akūta limfoblastu leikozē [Papaemmanuil, 2009].

Līdzās GWAS pētījumiem, kuros tiek meklētas iespējamās asociācijas starp SNP un ALL attīstību, joprojām aktuāla ir ārvides faktoru iespējamā ietekme uz ALL attīstību, tostarp jāmin prenatālu alkohola ekspozīciju, kā arī smēķēšanu, kuras rezultātā auglis tiek pakļauts benzopirēnu ekspozīcijai. *MDR1* gēns, kas lokalizēts 7. hromosomas garajā plecā, kodē P glikoproteīnu, kuram ir nozīme medikamentu dezintoksikācijā, kā arī tas nodrošina šūnas aizsardzības mehānismu pret potenciāli kaitīgiem savienojumiem [Hattori, 2007]. *MDR1* gēna polimorfisms C3435T (rs1045642), kurā C tiek nomainīts ar T, varētu ietekmēt P glikoproteīna funkciju [Rao, 2010]. Vairākos pētījumos atrasta statistiski nozīmīga saistība starp T alēles persistenci un paaugstinātu leikozes attīstības risku [Qian, 2011]. Pētījumā izvēlēti abi minētie polimorfismi, jo tie lokalizēti vienā hromosomā un ir iespējams riska genotips, kas ietver abus polimorfismus.

Darba mērķis

Pētīt polimorfismu rs4132601 un rs1045642 iespējamo nozīmi pre-B šūnu ALL attīstībā bērniem, salīdzinot to biežumu pētījuma un kontrolgrupā, kā arī asociāciju pētījumā pacients–bioloģiskie vecāki jeb triāžu pētījumā.

Materiāls un metodes

Pētījuma grupā tika iekļauti 50 DNS paraugi, kas izdalīti no to indivīdu perifērajām asinīm, kuriem diagnosticēta akūta pre-B šūnu limfoblastu leikozē bērnu vecumā laikposmā no 2005. līdz 2012. gadam un kuri paši, ja bija sasnieguši 18 gadu vecumu, piekrita piedalīties pētījumā, vai kuru vecāki piekrita piedalīties pētījumā un parakstīja piekrišanas formu. Saskaņā ar reģistru pētījuma uzsākšanas brīdī bija pavisam 66 dzīvi indivīdi, kuriem šajā laikposmā diagnosticēta akūta pre-B šūnu limfoblastu leikozē, un 10 bija miruši, viens pacients mira pēc pētījuma sākšanas. Līdz ar to 50 pacienti ir 83% no visiem dzīvi esošajiem pacientiem. Kontrolgrupā tika iekļauti 45 pēc vecuma un dzimuma atbilstoši to indivīdu DNS paraugi, kuriem anamnēzē nav ALL. Trīsdesmit vienam no 50 pacientiem bija pieejami abu bioloģisko vecāku DNS paraugi, kas tika izmantoti triāžu pētījumā.

Asins paraugi tika savākti stobriņos ar EDTA. DNS no perifērajām asinīm tika izdalīta hematoloģiskās remisijas laikā ar standarta fenola / hloroforma metodi [John, 1991]. Izvēlētie polimorfismi tika analizēti, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju (PCR).

Polimerāzes ķēdes reakcijā polimorfisma rs4132601 noteikšanai tika izmantoti šādi praimerī: turpejošais – 5'TCATGGATTCTCTGCTCACA3' un atpakaļejošais 5'TTCTGGTTTGAGCTTTGTTGA3'. PCR tika veikta šādos apstākļos: sākotnēja denaturācija 95 °C 3 minūtes, tai sekojoši 30 cikli – 94 °C

30 sekundes – denaturācija, 60 °C 30 sekundes – praimeru piesaistišanās, 72 °C 30 sekundes – fragmenta pagarināšana. Reakcija tika pabeigta ar 72 °C 10 minūšu noslēdzošo pagarināšanu un atdzesēšanu līdz 4 °C. Uz 306 bp garo PCR produktu 2 stundas 37 °C temperatūrā iedarbojās ar restrikcijas endonukleāzi MboI. Pēc restrikcijas produkti tika analizēti 8% poliakrilamīda gelā (PAGE), kas pēc tam tika krāsots ar etīdija bromīdu, vizualizēti, un dokumentēti ar ultravioletās gaismas transiluminatoru – gela fotodokumentācijas ierīci. Ja indivīdam ir riska alēle, DNS fragments iegūst jaunu restrikcijas saiti. Gadījumos, kad DNS fragments satur riska alēli homozigotiskā stāvoklī, veidojas divi restrikcijas saiti un attiecīgi trīs fragmenti pēc restrikcijas; to garumi 152, 97 un 57 bp. Ja indivīdam nav riska genotipa, veidojas viens restrikcijas saits; fragmentu garumi attiecīgi – 209 un 97 bp.

Lai noteiktu polimorfismu rs1045642, PCR veikšanai tika izmantoti šādi praimeru: turpejošais – 5'TGTTTTTCAGCTGCTTGATGG3' un atpakaļejošais 5'AAGGCATGTATGTTGGCCTC3'. PCR tika veikta analogi polimorfisma rs4132601 noteikšanas shēmai: 94 °C 2 minūtes, 35 × (94 °C 30 sekundes → 60 °C 30 sekundes → 72 °C 30 sekundes), kam seko 72 °C 7 minūtes, un temperatūras pazemināšana līdz 4 °C 10 minūtes. Fragmenta kopējais garums bija 197 bp, pēc iedarbības ar restrikcijas endonukleāzi MboI 2 stundas 37 °C temperatūrā, riska alēles gadījumā fragments netika šķelts, bet riska alēles iztrūkuma gadījumā – fragments tika šķelts 158 bp un 39 bp garos fragmentos, kas tika analizēti 8% PAGE un pēc krāsošanas ar etīdija bromīdu vizualizēti un dokumentēti ar ultravioletās gaismas transiluminatoru – gela fotodokumentācijas ierīci. Metode adaptēta saskaņā ar literatūrā aprakstīto metodi [Leal-Ugarte, 2008]. Statistiskā analīze tika veikta, izmantojot programmu PLINK [Pucell, 2007]. Pirms analīzes tika pārbaudīts, vai ģenētiskie marķieri atbilst šādiem kritērijiem: tie noteikti vismaz 98% atbilstošās pacientu un kontrolgrupas indivīdu; retāk sastopamās alēles biežums (*minor allele frequency* – MAF) > 5%; genotipu sadalījuma atbilstība Hārdija–Veinberga vienādojumam.

Lai noteiktu alēļu saistību ar ALL attīstību, tika veikta gadījumu – kontroles analīze, kā arī TDT (*transmission disequilibrium test*), lai analizētu pacientu triādes. Lai izvērtētu alēļu asociāciju ar klīnisko fenotipu, tika izmantots hī kvadrāta tests, rezultātu par ticamu uzskatot, ja $p < 0,05$, kā arī tika noteikts izredžu attiecību (OR – *odds ratio*) un 95% ticamības intervāls (CI 95%). Tā kā abi ģenētiskie marķieri atradās 7. hromosomā, tad tika veikta arī haplotipu analīze, haplotipu biežumu salīdzinājumam izmantojot Hī kvadrāta testu un rezultātu par ticamu uzskatot, ja $p < 0,05$.

Rezultāti

Analizējot rs4132601 polimorfismu ar gadījumu kontroles metodi, C alēle, kas iepriekš aprakstīta kā riska alēle, tika konstatēta 30 hromosomās no 100 pētījuma grupā un 24 hromosomās no 90 kontrolgrupā. C alēles biežums nav statistiski biežāk sastopams pacientu grupā, salīdzinot ar pētījuma grupu ($p = 0,747$). Pētījuma grupā polimorfisms homozigotiskā stāvoklī CC konstatēts sešiem indivīdiem, heterozigotiskā stāvoklī CA – 18 indivīdiem un homozigotiskā stāvoklī AA – 26 indivīdiem. Genotipu kombinācijas, salīdzinot pētījuma un kontrolgrupu, nebija statistiski nozīmīgi atšķirīgas. CC genotips, salīdzinot ar CA+AA genotipu, nebija statistiski biežāk sastopams pētījuma grupā, salīdzinot ar kontrolgrupu ($p = 0,273$), kā arī CC+CA genotipa attiecība pret AA genotipu nebija statistiski ticama ($p = 1$).

Analizējot triādes, C alēle neapstiprinājās kā riska alēle ($p = 0,27$; OR 0,66; CI 0,32–1,38).

Analizējot SNP rs1045642, kas lokalizēts *MDR* gēnā, nevienā no pozīcijām netika iegūti statistiski ticami rezultāti. Salīdzinot C alēles biežumu, pētījuma grupā tā konstatēta 66 no 100 hromosomām, kontrolgrupā – 41 no 88 ($p = 0,06$). Genotipu attiecība TT+CT/CC: pētījuma grupā – 38/12, kontrolgrupā – 33/11 ($p = 1$), TT/CC+CT: pētījuma grupā – 16/34, kontrolgrupā – 14/40 ($p = 1$).

Abu pētīto genotipu sadalījums atbilst Hārdija–Veinberga vienādojumam.

Analizējot haplotipus, kas veidoti no abiem genotipiem, neviena no iespējamām kombinācijām neizrādījās statistiski ticams riska genotips.

Diskusija

Pētnieku grupa no Lielbritānijas, veicot *GWAS*, identificēja *IKZF1* polimorfismu rs4132601, kā vienu no iespējamam ALL risku modificējošiem genotipiem. Pētījums tika veikts gan izmantojot gadījuma – kontroles analīzi, gan analizējot triādes (pacients un bioloģiskie vecāki) [*Papaemmanuil*, 2009]. Rezultāti atkārtoti replicēti dažādās populācijās, piemēram, Vācijas populācijā, izmantojot 1384 pacientu paraugus un 1877 kontroles paraugus, riska genotipa sastopamības biežuma atšķirības starp abām populācijām bija statistiski ticami atšķirīgas ($p = 2,9 \times 10^{-17}$), kas norāda uz stipru ģenētisko asociāciju [*Prasad*, 2010]. Rezultātus izdevās replicēt arī Polijas pētniekiem, izmantojot 398 pacientu paraugus [*Pastorcza*, 2011], un Taizemes kolēģiem [*Vijayakrishnan*, 2010], kas liek domāt par polimorfisma nozīmi ALL attīstībā, kas nav saistīta ar etnisko piederību. Tomēr vairākās zinātniskās publikācijās arī neizdodas atrast asociāciju starp *IKZF1* gēna polimorfismu un leikozes risku [*Wang*, 2013; *Healy*, 2010]. Ņemot vērā, ka literatūrā minētie dati nav viennozīmīgi, kļūdas pētījumā var rasties mazo populāciju dēļ vai neatbilstības dēļ Hārdija-Veinberga vienādojumam, kas ir apliecinājums ALL polimorfismu turpmāku pētījumu nepieciešamībai.

Neviennozīmīga informācija literatūrā minēta arī par otru šajā pētījumā apskatīto polimorfismu. Literatūrā aprakstītajos pētījumos par iespējamo *MDR1* gēna polimorfisma iesaisti leukoģenēzē autori galvenokārt fokusējas uz polimorfismu C3435T, tomēr iegūtie rezultāti joprojām ir diskutabli. Plašā metaanalīzes pētījumā, kurā apkopoti dati no 34 pētījumiem, tiek pierādīta statistiski ticami nozīmīga polimorfisma saistība ar krūts un nieru audzēju attīstību baltās rases pārstāvjiem. Šajā pētījumā apkopoti dati par ALL riska saistību ar *MDR1* gēna polimorfismu, sešos no tiem iegūti statistiski ticami rezultāti, ka TT ir riska genotips [*Wang*, 2012].

Mūsu darbā pētījuma grupa, salīdzinot ar citiem asociāciju pētījumiem, ir ļoti neliela. Salīdzinot ar citiem pētījumiem, kuros ir neliela analizējamā grupa, šajā pētījumā iegūti statistiski ticami rezultāti. Piemēram, 2004. gadā publicētajā pētījumā par Polijas populāciju, kura arī pieder pie eiropiešu baltās rases, pētījuma grupā tika iesaistīti 113 pacienti ar akūtu pre-B šūnu ALL un tika konstatēts, ka genotips TT ir statistiski biežāk sastopams pacientiem, salīdzinot ar kontrolgrupu ($p = 0,037$) [*Jamroziak*, 2004]. Minētais norāda, ka arī Latvijas populācijā varētu būt līdzīgi rezultāti. Ņemot vērā, ka starptautiskajā datu bāzē www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed nav pieejama informācija par *MDR1* polimorfisma pētījumiem Baltijas valstīs, šobrīd Polijas pētījumi ir ģeogrāfiski vissalīdzināmākie ar Latvijas populāciju. Savos pētījumos *Jamroziak* arī norāda iespējamo CC genotipa saistību ar sliktāku prognozi, kas nebija šī pētījuma mērķis, bet, ņemot vērā šīs atrades klīnisko nozīmīgumu, tā būtu jāiekļauj paplašinātā pētījumā, iekļaujot arī klīnisko asociāciju ar izmaiņām genotipā.

Mūsu iegūtos rezultātus var salīdzināt ar citu pētījumu rezultātiem, kas veikti nelielās populācijās. Piemēram, Japānā veiktajā pētījumā, kurā analizēti 118 pacientu DNS paraugi, tika konstatēts, ka, salīdzinot ar 96 kontrolgrupas pacientiem, TT genotips statistiski ticami biežāk sastopams pētījuma grupā ($p = 0,006$; OR 2,8; CI: 1,29-6,10) [*Hattori*, 2007], kas varētu būt saistīts ar etniskām atšķirībām, kā arī pētījuma kļūdu mazās populācijas dēļ. Šanhajā veiktajā pētījumā, kurā analizēti 82 ALL gadījumi un 93 kontrolgadījumu DNS, arī netika iegūti statistiski ticams apstiprinājums TT genotipam kā risku modificējošam genotipam, tomēr pētījums pierāda, ka vairāku polimorfismu kombinācija – haplotips *MDR1* gēnā, kas nesatur riska alēles (1236C-2677G-3435C), aizsargā pret pesticīdu leukoģenēzi efektu [*Zhai*, 2012]. Līdz ar to, lai gan pētījums nepastiprina riska genotipu, polimorfismu biežākās formas var radīt protektīvu efektu ALL attīstībā. Ungārijā veiktajā pētījumā TT genotips statistiski ticami neatšķiras pētījuma un kontrolgrupā, bet ir konstatēts riska haplotips TT/GT, otrs haplotipā iekļautais polimorfisms bija G2677T [*Semsei*, 2008]. Statistiski ticami riska haplotipi varētu liecināt par katra atsevišķā polimorfisma nelielo nozīmi ALL attīstībā, un leukoģenēzē nozīmīga ir vairāku vai vairāku desmitu ģenētisku faktoru kombinācija.

Mūsu veiktajā pētījumā nebija pieejami 10 pacientu DNS paraugi, jo pētījuma sākšanas brīdī pacienti bija miruši. Jādoma, tas saistīts ar leikozes agresīvu gaitu. Iespējams, šo pacientu iekļaušana pētījumā varētu modificēt pētījuma rezultātus un statistisko ticamību.

Palielinot pētījuma grupu, kā arī pievienojot citu polimorfismu analīzi, varam pieļaut, ka ir iespējams izveidot riska haplotipu Latvijas bērnu vecuma pre-B šūnu limfoblastu leikozes attīstībā.

Secinājumi

1. Analizējot izvēlētos polimorfismus rs4132601 un rs1045642 pētījuma un kontrolgrupā, netika iegūti statistiski ticami rezultāti par polimorfisma saistību ar pre-B šūnu ALL attīstību.
2. Izmantojot triāžu pētījumus, lai analizētu SNP rs4132601 un rs1045642 iespējamo nozīmi pre-B šūnu ALL etioloģijā, netika konstatēti statistiski ticami rezultāti, kas apstiprinātu riska alēli.
3. Pētījumā iekļauti 83% no dzīvi esošajiem pre-B šūnu ALL pacientiem, tomēr, ņemot vērā Latvijas mazo populāciju, pētāmās grupas apjoms ir nepietiekams.
4. Pētījumu nepieciešams paplašināt un iekļaut vairāku polimorfismu analīzi, ņemot vērā katra polimorfisma nelielo risku modificējošo ietekmi uz ALL attīstību.
5. Nepieciešams turpināt pētījumu, prospektīvi paplašinot pētījuma grupu un iekļaujot pētījumā citus, literatūrā aprakstītos iespējamus riska polimorfismus.



Association of Polymorphisms in Genes *MDR1* and *IKZF1* with the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia

Abstract

Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) is the most common childhood malignancy, yet aetiology of paediatric ALL remains poorly understood. Data from familial cancer registries suggest that there is hereditary component to the development of the disease. Recent studies have indicated the role of inherited alleles in ALL pathogenesis. This study genotyped 50 cases and controls for SNP located on chromosome 7 – rs 4132601 and rs 1045642 in the genes *IKZF1* and *MDR1*, respectively. These SNPs were also analyzed in 31 patients – trios.

None of the analyzed polymorphisms has shown statistically significant difference between case and control groups, as in patient – trios. We could not find any risk modifying haplotypes. The closest result to statistically significant results was C allele frequency differences between cases and controls genotyping rs 1045642 (p value = 0.06), although this result correlates with literature data.

Further prospective studies are required enlarging patient count to establish the role of these polymorphisms in the population of Latvia.

Keywords: acute lymphoblastic leukaemia, *MDR1*, *IKZF1*.

Literatūra

1. Downing J. R., Wilson R. K., Zhang J., et al. The Pediatric Cancer Genome Project // Nat Genet, 2012; 44 (6): 619–622.
2. Hattori H., Suminoe A., Wada M., et al. Regulatory polymorphisms of multidrug resistance 1 (*MDR1*) gene are associated with the development of childhood acute lymphoblastic leukemia // Leuk Res, 2007; 31 (12): 1633–1640.
3. Healy J., Richer C., Bourgey M., et al. Replication analysis confirms the association of *ARID5B* with childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia // Haematologica, 2010; 95 (9): 1608–1611.
4. John S. W. M., Rozen R., Weitzner G. A rapid procedure for extracting genomic DNA from leukocytes // Nucleic Acid Research, 1991; 19 (2): 241.
5. Lausten-Thomsen U., Madsen H. O., Vestergaard T. R., et al. Prevalence of t(12;21)[ETV6-RUNX1]-positive cells in healthy neonates // Blood, 2011; 117 (1): 186–189.
6. Leal-Ugarte E., Gutiérrez-Angulo M., Macías-Gómez N. M., et al. *MDR1* C3435T polymorphism in Mexican children with acute lymphoblastic leukemia and in healthy individuals // Hum Biol, 2008; 80 (4): 449–455.
7. Levine R. L. Inherited susceptibility to pediatric acute lymphoblastic leukemia // Nat Genet, 2009; 41 (9): 957–958.
8. Mullighan C. G. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia // Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012; 2012: 389–396.
9. Papaemmanuil E., Hosking F. J., Vijayakrishnan J., et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia // Nat Genet, 2009; 41 (9): 1006–1010.

10. Pastorczak A., Górniak P., Sherborne A., et al. Role of 657del5 NBN mutation and 7p12.2 (IKZF1), 9p21 (CDKN2A), 10q21.2 (ARID5B) and 14q11.2 (CEBPE) variation and risk of childhood ALL in the Polish population // *Leuk Res*, 2011; 35 (11): 1534–1536.
11. Prasad R. B., Hosking F. J., Vijayakrishnan J., et al. Verification of the susceptibility loci on 7p12.2, 10q21.2, and 14q11.2 in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia of childhood // *Blood*, 2010; 115 (9): 1765–1767.
12. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses // *Am J Hum Genet*, 2007; 81 (3): 559–575.
13. Qian X., Cao S., Yang G., et al. Variant genotypes of MDR1 C3435T increase the risk of leukemia: evidence from 10 case-control studies // *Leuk Lymphoma*, 2012; 53 (6): 1183–1187.
14. Rao D. N., Anuradha C., Vishnupriya S., et al. Association of an MDR1 gene (C3435T) polymorphism with acute leukemia in India // *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010; 11 (4): 1063–1066.
15. Semsei A. F., Erdélyi D. J., Ungvári I., et al. Association of some rare haplotypes and genotype combinations in the MDR1 gene with childhood acute lymphoblastic leukaemia // *Leuk Res*, 2008; 32 (8): 1214–1220.
16. Sherborne A. L., Hemminki K., Kumar R., et al. Rationale for an international consortium to study inherited genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia // *Haematologica*, 2011; 96 (7): 1049–1054.
17. Treviño L. R., Yang W., French D., et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia // *Nat Genet*, 2009; 41 (9): 1001–1005.
18. Vijayakrishnan J., Sherborne A. L., Sawangpanich R., et al. Variation at 7p12.2 and 10q21.2 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk in the Thai population and may contribute to racial differences in leukemia incidence // *Leuk Lymphoma*, 2010; 51 (10): 1870–1874.
19. Wang J., Wang B., Bi J., et al. MDR1 gene C3435T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 34 case-control studies // *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012; 138 (6): 979–989.
20. Wang Y., Chen J., Li J., et al. Association of three polymorphisms in ARID5B, IKZF1 and CEBPE with the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population // *Gene*, 2013; 524 (2): 203–207.
21. Zhai X., Wang H., Zhu X., et al. Gene polymorphisms of ABC transporters are associated with clinical outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia // *Arch Med Sci*, 2012; 8 (4): 659–671.
22. Zhou Y., You M. J., Young K. H., et al. Advances in the molecular pathobiology of B-lymphoblastic leukemia // *Hum Pathol*, 2012; 43 (9): 1347–1362.

Mutes veselības stāvoklis 10 gadu veciem bērniem Latvijā

Jūlija Kalniņa, Rūta Care, Anda Brinkmane

Rīgas Stradiņa universitāte, Terapeitiskās stomatoloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Zobu kariess ir svarīga sabiedrības veselības problēma, un tā ir visizplatītākā slimība bērniem un pusaudžiem visā pasaulē. Latvijā iepriekš veiktie epidemioloģiskie pētījumi parāda augstu kariesa izplatību un intensitāti. Izmantojot dažādas profilakses metodes, ir iespējams gūt ievērojamus rezultātus kariesa intensitātes un periodonta slimību izplatības samazināšanā.

Darba mērķis. Novērtēt mutes dobuma veselības stāvokli un ietekmējošos faktorus 10 gadu veciem bērniem.

Materiāls un metodes. Pētījumā iesaistīti 158 desmit gadu veci bērni (88 zēni, 70 meitenes). Kariesa intensitātes indekss zobiem pastāvīgā sakodienā (KPE) raksturo kariesa intensitāti vienam indivīdam vai cilvēku grupai. KPE izsaka kā kariozo (K), plombēto (P) un ekstrahēto (E) zobu (z) vai virsmu (v) summu. Kariesa intensitātes indekss piena zobiem tiek aprēķināts kā kpe (kariozie + plombētie + ekstrahētie piena zobi). Klīniskajās apskatēs bērniem novērtēja kariesa intensitāti (KPEz, kpez) un izplatību (%). Mutes dobuma higiēnas stāvoklis tika novērtēts, izmantojot vienkāršoto *Greene-Vermillion* mutes higiēnas indeksu. Periodonta stāvoklis tika novērtēts ar *CPITN* (*Community Periodontal Index of Treatment Needs*) indeksu. Tika veikta vecāku anketēšana, lai analizētu bērnu mutes dobuma kopšanas un ēšanas ieradumus. Datu analīzei izmantotas aprakstošās un analītiskās statistiskās metodes.

Rezultāti. Veseli zobi bez klīniski nosakāma kariesa bija 16 (10%) bērniem. Kariess bija 142 (90%) bērniem. Vidējais kpez + KPEz indekss bija 5,4, kur vidējais kpez indekss bija 3,54 ($\pm 2,16$) un KPEz = 1,86 ($\pm 1,98$). Vidējais *Greene-Vermillion* mutes higiēnas indekss bija 2,21 ($\pm 0,99$). Vidējais sekstantu skaits ar veselu periodontu bija 1,35. Smaganu asiņošana tika novērota vidēji 3,32 sekstantos. Zobakmens tika atrasts 1,32 sekstantos. Starp ēdienreizēm našķojas 143 bērni (91%), vidēji 2,3 reizes dienā. 52 bērni (33%) zobus tīra tikai vienu reizi dienā, no tiem 13 (8%) rītos, 39 (25%) vakaros. Divas reizes dienā zobus tīra 83 bērni (52%). Vairāk nekā 2 reizes dienā zobus tīra 3 (2%) bērni, 20 (13%) bērni tīra zobus neregulāri.

Secinājumi. Kariesa izplatība un intensitāte apskatē iesaistītajiem bērniem ir augsta. Smaganu asiņošana bija visizplatītākā periodonta patoloģija. Slikta mutes higiēna, neregulāra zobu tīrīšana ir galvenie mutes dobuma veselības stāvokli ietekmējošie faktori.

Atslēgvārdi: kariess, mutes dobuma higiēna, *CPITN*, kariesa riska faktori.

Ievads

Zobu kariess ir svarīga sabiedrības veselības problēma. Tā ir visizplatītākā slimība bērniem un pusaudžiem visā pasaulē, kuras galvenie etioloģiskie faktori ir: 1) kariogēnās baktērijas, 2) fermentējamie ogļhidrāti, 3) zoba un organisma pretestības spējas un 4) laiks [Bratthall, 1996]. Maziem bērniem

baktēriju flora un organisma aizsardzības spējas vēl attīstās, zobi ir nesen izšķīlušies, tādēļ tie ir pakļauti kariesa riskam [Harris, 2004]. Šī slimība rada kaitējumu ne tikai zobiem, bet arī visam organismam kopumā [Petersen, 2003].

Balstoties uz Pasaules Veselības organizācijas sniegtajiem datiem, vairāk nekā 60% Eiropas valstu ir sasniegušas mērķi – 12 gadu veciem bērniem KPEz indeksa vērtība nav lielāka par 3 [Bjarnason, 1998].

Latvijā iepriekš veiktie epidemioloģiskie pētījumi parāda augstu kariesa izplatību un intensitāti 11 un 13 gadu veciem bērniem. Vidējais KPEz indekss 11 gadu veciem bērniem bija 3,9, bet 13 gadu veciem – 6,1 [Berzina, 2003], 12 gadus veciem bērniem – 4,45 [Gudkina, 2010]. Kaimiņvalstī Lietuvā 2005. gadā 12 gadu veciem bērniem KPEz bija 3,7 [Milčiuvienė, 2009]. Latvijā dati par desmit gadu vecu bērnu mutes dobuma stāvokli nav pieejami.

Slikta mutes dobuma higiēna, nepareiza un neregulāra zobu tīrīšana, bieža cukuru saturošu produktu lietošana ir galvenie kariesa riska faktori [Lõe, 2000]. Tāpēc ir ļoti svarīgi, lai vecāki aktīvi piedalās sava bērna izglītošanā, motivēšanā un citos mutes dobuma veselības veicinošajos pasākumos. Izmantojot dažādas profilakses metodes, ir iespējams gūt ievērojamus rezultātus kariesa intensitātes un periodonta slimību izplatības samazināšanā.

Darba mērķis

Novērtēt mutes dobuma veselības stāvokli un to ietekmējošos faktoros 10 gadu veciem bērniem.

Materiāls un metodes

Pētījums tika veikts Rīgas Stradiņa universitātes Stomatoloģijas institūtā kā pētījuma “Sejas augšanas novērtējums dažādos vecumos” apakšpētījums.

Pacientu atlase: no Rīgas Stradiņa universitātes Stomatoloģijas institūta pacientu datu bāzes tika atlasīti 1648 pacienti, kuru vecums ir 10 gadi. No šiem pacientiem pēc nejaušas atlases principa tika atlasīti 400 bērni (200 meitenes un 200 zēni), kuri tika aicināti piedalīties pētījumā. Kopā ieradās un tika izmeklēti 158 bērni (70 meitenes un 88 zēni). Pētījuma metodika bija saskaņota ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisiju.

Klīniskā izmeklēšana notika, izmantojot standarta zobārstniecības krēslu ar labu apgaismojumu, zobārstniecības spoguļus, neasu zondi, graduētu pogveida zondi. Iegūtos datus reģistrēja klīniskās apskates kartēs, vadoties pēc Pasaules Veselības organizācijas rekomendācijām [WHO, 1987].

Kariesa raksturošanai izmantoja kariesa izplatību un tā intensitāti. Kariesa izplatību izsaka procentos (%): tā ir attiecība starp personām, kurām ir bojāti zobi, un kopējo apskatīto personu skaitu, kas pareizināts ar 100. Kariesa intensitātes indekss zobiem pastāvīgā sakodienā (KPE) raksturo kariesa intensitāti vienam indivīdam vai cilvēku grupai. KPE izsaka kā kariozo (K), plombēto (P) un ekstrahēto (E) zobu (z) vai virsmu (v) summu. Kariesa intensitātes indekss piena zobiem tiek aprēķināts kā kpe (kariozie + plombētie + ekstrahētie piena zobi).

Mutes higiēnas novērtēšanai izmantoja vienkāršoto *Greene-Vermillion* indeksu (OHI-S), kas iekļauj aplikuma un zobakmens novērtēšanas indeksus [Greene-Vermillion, 1964], ko nosaka 6 zobiem: d16, d11, d26, d31 vestibulāri, d46, d36 lingvāli.

Novērtējuma kodi aplikuma indeksam:

0 – aplikuma nav;

1 – mīksts aplikums, ne vairāk kā $\frac{1}{3}$ no zoba virsmas;

2 – mīksta aplikuma klāj no $\frac{1}{3}$ līdz $\frac{2}{3}$ no zoba virsmas;

3 – mīksta aplikuma klāj vairāk nekā $\frac{2}{3}$ no zoba virsmas.

Novērtējuma kodi zobakmens indeksam:

0 – nav zobakmens,

1 – virssmagu zobakmens klāj ne vairāk kā $\frac{1}{3}$ no zoba virsmas;

2 – virssmaganu zobakmens klāj no $\frac{1}{3}$ līdz $\frac{2}{3}$ no zoba virsmas, un / vai zemsmaganu zobakmens novērojams atsevišķu konglomerātu veidā;

3 – virssmaganu zobakmens klāj vairāk nekā $\frac{2}{3}$ no zoba virsmas un / vai zemsmaganu zobakmens ir biezā slānī visapkārt zoba kakliņam.

Periodonta stāvoklis tika novērtēts ar *CPITN* (*Community Periodontal Index of Treatment Needs*) indeksu. Bērniem līdz 19 gadu vecumam izmeklēja 6 zobus: 17/16, 11, 26/27, 36/37, 31, 47/46, izmantojot īpašu *CPITN* zondi (graduētu pogveida zondi) [Gjerme, 1994]. Periodonta stāvokļa reģistrēšanai tika lietoti šādi kodi: 0 – vesels periodonts, 1 – pēc zondēšanas novērojama asiņošana, 2 – zondējot ir jūtams virssmaganu zobakmens.

Tika veikta bērnu vecāku aptauja, lai iegūtu informāciju par bērnu mutes higiēnas ieradumiem: zobu tīrīšanas biežumu, zobu tīrīšanas līdzekļiem un palīg līdzekļiem, zobu tīrīšanu vecāku uzraudzībā, ēšanas ieradumiem.

Datu analīzei izmantotas aprakstošās un analītiskās statistikas metodes. Divu mainīgo lielumu savstarpējai salīdzināšanai tika aprēķināts Spīrmena rangu korelācijas koeficients. Datu normāl-sadalījums tika novērtēts ar diagnostiskām histogrammām un / vai Kolmogorova-Smirnova testu. Ja dati neatbilda normālajam sadalījumam, tad tika aprēķinātas mediānas un rādījumu salīdzināšanai izmantotas neparametriskās statistikas metodes, Mann-Ūitnija tests. Datu statistiskai analīzei izmantota programma *SPSS 20*. Par atšķirīgu ticamības līmeni pieņēma $p < 0,05$.

Rezultāti

Pētījumā piedalījās 158 desmit gadu veci bērni – 88 zēni (56%) un 70 (44%) meitenes. Veseli zobi bez klīniski nosakāma kariesa bija 16 bērniem, tas nozīmē, ka tikai 10% izmeklēto bērnu bija intakts sakodiens. Kariess diagnosticēts 142 (90%) bērniem – tas ir ļoti augsts kariesa izplatības rādītājs.

Vidējais kpez + KPEz indekss bija 5,4, kur vidējais kpez indekss bija 3,54 ($\pm 2,16$) un KPEz = 1,86 ($\pm 1,98$). Vidējais kpev un KPEv indekss bija 7,15 ($\pm 5,41$) un 2,98 ($\pm 3,53$). Vidējie kpez un KPEz indeksa rādītāji atsevišķi izdalīti zēniem un meitenēm un apkopoti 1. tabulā. Statistiski ticamas atšķirības kpez un KPEz indeksā starp meitenēm un zēniem netika atrastas ($p > 0,05$).

Maksimālā kpez indeksa vērtība – 9, minimālā – 0. Lielākajam bērnu īpatsvaram (26 bērniem) kpez indekss bija 4. Maksimālā KPEz indeksa vērtība – 13, minimālā – 0. Lielākajam bērnu īpatsvaram (57 bērniem) KPEz indekss bija 0.

Klīniskā izmeklēšana parāda, ka vidējais vienkāršotais *Green-Vermillion* (*OHI-S*) mutes higiēnas indekss meitenēm bija 2,18, zēniem – 2,23. Vidējais rādītājs – 2,21 ($\pm 0,99$), kas atbilst vidējai mutes dobuma higiēnai [Greene-Vermillion, 1964]. Statistiski ticamas dzimuma atšķirības netika atrastas ($z = 0,102$; $p = 0,9$).

Starp KPEz un vienkāršoto *Greene-Vermillion* indeksu tika atrasta statistiski ticama korelācija ($r^0 = 0,19$, $p = 0,018$).

Periodonta stāvoklis tika novērtēts ar *CPITN* (*Community Periodontal Index of Treatment Needs*) indeksu. Vidējais sekstantu skaits zēniem un meitenēm ar veselu periodontu, smaganu asiņošanu zondējot un ar zobakmeni tika atsevišķi izdalīts un apkopots 2. tabulā. Statistiski ticamas dzimuma atšķirības netika atrastas ($z = 0,292$, $p = 0,7$).

Analizējot datus, kas iegūti, anketējot bērnu vecākus par ēšanas biežumu, konstatēts, ka bērni ēd vidēji 2,5 reizes dienā. Starp ēdienreizēm našķojas 143 bērni (87,1% meiteņu un 94,3% zēnu), vidēji 2,3 reizes dienā. Starp dzimumiem netika atrasta statistiski ticama atšķirība (Fišera tests = 0,16), kā arī netika atrasta atšķirība starp KPEz indeksu un našķošanās biežumu.

Visbiežāk starp ēdienreizēm bērni ēd augļus un dažādus saldumus, dzer ūdeni, tēju ar cukuru un dažādas sulas.

Zobu tīrīšana vecāku uzraudzībā tiek veikta 33 (21%) bērniem. 52 bērni (33%) zobus tīra tikai vienu reizi dienā, no tiem 13 (8%) – rītos, 39 (25%) – vakaros. Vairāk nekā divas reizes dienā zobus tīra 3 (2%) bērni, 20 (13%) bērni tīra zobus neregulāri. Divas reizes dienā zobus tīra 83 bērni (52%), no tiem 60% ir meitenes un 45,4% – zēni. Statistiski ticamas atšķirības starp dzimumiem netika konstatētas ($p = 0,21$).

1. tabula. Kariesa izplatība, vidējais kpez un KPEz indekss atkarībā no pacienta dzimuma
Prevalence of caries, mean dmft, and DMFT in relation to gender

Dzimums	Bērnu skaits, n	Bērnu skaits ar veselīem zobiem, n (%)	Bērnu skaits ar karioziem zobiem, n (%)	KPEz (± SD)	kpez (± SD)
Zēni	88	4 (5%)	84 (95%)	1,80 (± 2,0)	3,68 (± 2,05)
Meitenes	70	12 (17%)	58 (83%)	1,94 (± 1,96)	3,34 (± 2,29)
Kopā	158	16 (10%)	142 (90%)	1,86 (± 1,58)	3,54 (± 2,16)

2. tabula. Vidējais sekstantu skaits ar veselu periodontu, smaganu asiņošanu zondējot un zobakmeni atkarībā no pacienta dzimuma

The mean number of sextants with healthy periodontal conditions, gingival bleeding on probing, calculus in relation to gender

Periodonta stāvoklis	Vidējais sekstantu skaits, n		
	Meitenes	Zēni	Kopā
Vesels	1,26	1,44	1,35
Asiņo zondējot	3,31	3,32	3,32
Zobakmens	1,43	1,24	1,32

Ar zobu pastu, kas satur fluoru, zobus tīra 108 bērni (68%). Četri bērni (3%) lieto fluoru nesaturošu zobu pastu, bet 46 vecāki (29%) nezināja, vai viņu izvēlēta bērnu zobu pasta satur fluoru. Zobu tīrīšanas palīg līdzekļus, piemēram, zobu diegu, mutes skalojamo līdzekli, mēles tīrītāju, speciālas zobu birstes izmanto 91 bērns (58%). Visbiežāk lietoja mutes skalojamo līdzekli un zobu diegu, bet 67 bērni (42%) neizmantoja nekādus mutes dobuma kopšanas palīg līdzekļus.

Diskusija

Latvijā iepriekš veiktie epidemioloģiskie pētījumi parāda augstu kariesa izplatību un intensitāti. Arī šajā pētījumā konstatēta augsta kariesa intensitāte. Veseli zobi bez klīniski nosakāma kariesa bija tikai 16 (10%) bērniem. Kariess bija 142 (90%) bērniem. Ņemot vērā pacientu atlasī, ir iespēja, ka vidējie rādītāji valstī tomēr varētu būt labāki, jo Rīgas Stradiņa universitātes Stomatoloģijas institūtu biežāk apmeklē pacienti, kuriem ir nepieciešama augsti kvalificētu speciālistu palīdzība, kuru nespēj nodrošināt citas ārstniecības iestādes Latvijā.

Latvijā vidējais KPEz indekss 12–13 gadu veciem bērniem 1998. gadā bija 5,75, Rīgā – 3,95 [Care, 1998]. Dažus gadus vēlāk vidējais KPEz indekss 11 gadu veciem bērniem bija 3,9 [Berzina, 2003], 12 gadu veciem bērniem – 4,45 [Gudkina, 2010]. Zviedrijā 12 gadu veciem bērniem vidējais KPEz 2005. gadā bija 1,0, Polijā – 3,5, Lielbritānijā – 0,8, [Eaton, 2008].

Tā kā Latvijā iepriekš nav pētīts KPEz indekss desmit gadu veciem bērniem, nevar šos rādītājus salīdzināt ar šajā pētījumā iegūtajiem datiem. Varētu domāt, ka, ja 11 gadu veciem bērniem KPEz bija 3,9, bet šī pētījuma 10 gadu veciem bērniem vidējais kpez un KPEz indekss bija 3,54 (± 2,16) un 1,86 (± 1,98), tad 11 gadu vecumā KPEz indekss varētu arī nesasniegt 3,9 rādītāju. Vidējais KPEz indekss meitenēm bija 1,94 (± 1,96), un tas ir lielāks nekā zēniem 1,80 (± 2,0). Tomēr statistiski ticamas atšķirības KPEz indeksos starp meitenēm un zēniem netika atrastas.

Desmit gadu vecumā bērniem ir maiņas sakodiens – ir liels plombēto piena zobu īpatsvars un mazs ekstrahēto un plombēto pastāvīgo zobu skaits. Tas ir laiks, kad tikai sāk šķīlties pirmie un otrie pastāvīgie premolāri, tādēļ arī vidējie kpez un KPEz rādītāji neiekļaujas normālsadalījumā un ir atšķirība starp piena un pastāvīgo zobu vidējiem rādītājiem.

Klīniskā izmeklēšana parāda, ka vidējais vienkāršotais *Greene-Vermillion* (OHI-S) mutes higiēnas indekss bija 2,21 (± 0,99), kas atbilst vidējai mutes dobuma higiēnai [Greene-Vermillion, 1964]. Statistiski ticamas dzimuma atšķirības netika atrastas ($z = 0,102$; $p = 0,9$). Starp KPEz un vienkāršoto *Greene-Vermillion* indeksu tika atrasta statistiski ticama korelācija.

Periodonta stāvoklis tika novērtēts ar *CPITN* indeksu. Visbiežāk tika novērota smaganu asiņošana – vidēji 3,32 sekstantos, zobakmens tika atrasts 1,32 sekstantos. Vesels periodonts bija vidēji 1,35 sekstantos. Pēc literatūras datiem Latvijā 11 gadu vecumā vidējais sekstantu skaits ar veselu periodontu bija ievērojami lielāks – 2,5. Smaganu asiņošanu novēroja vidēji 3,0 sekstantos, bet tikai 0,3 – zobakmeni [Berzina, 2003].

Analizējot bērnu vecāku aptaujas rezultātus, var secināt, ka bērni bieži našķojas ar dažādiem saldumiem, augļiem, visbiežāk dzer tēju ar cukuru un dažādas sulas, pakļaujot savus zobus nemītīgām *pH* svārstībām. Latvijā veiktā pētījumā tika secināts, ka 6 gadus veci bērni ikdienā tējai pieber klāt vidēji 1,47 tējkarotes cukura, bet 12 gadu veci bērni – 1,86 tējkarotes, vidēji dienā patērējot 2,71 un 4,36 karotes cukura [Gudkina, 2010]. Literatūrā atrodami dati, ka kariesa izplatība daudzās Eiropas Savienības valstīs ir samazinājusies, kaut arī cukura patēriņš vienam cilvēkam gadā ir palicis aptuveni tāds pats [van Loveren, 2001], nemainās arī cukuru saturošu našķu lietošanas biežums [Reich, 2001]. Kariesa izplatības samazinājums galvenokārt ir saistīts ar regulāru fluorīdu (zobu pastas) lietošanu un uzlabotu mutes dobuma higiēnu. Ja fluorīdi tiek uzņemti pietiekamā daudzumā, tad diētai ir mazākā loma kariesa profilaksē [van Loveren, 2001].

Pēc šī pētījuma datiem divas reizes dienā zobus tīra 52% (83 bērni). Piemēram, Šveicē 86% bērnu zobus tīra biežāk nekā vienu reizi dienā, Igaunijā – 62% bērnu, Turcijā – 36% bērnu [Eaton, 2008].

Zinot to, ka 52 bērni (33%) zobus tīra tikai vienu reizi dienā, 20 (13%) bērni tīra zobus neregulāri, daudziem šajā vecumā būtu nepieciešama vecāku uzraudzība un atbalsts. Tomēr pētījuma dati liecina, ka zobu tīrīšana vecāku uzraudzībā tiek veikta tikai 33 (21%) bērniem.

Pētījumā iegūtie dati liecina, ka 46 vecāki (29%) nezina, vai viņu izvēlēta bērnu zobu pasta satur fluorīdus. Literatūras dati liecina, ka fluorīdus saturošās zobu pastas samazina kariesa veidošanos vidēji par 24% salīdzinājumā ar zobu pastām, kas nesatur fluorīdus [Walsh, 2010]. Zobu tīrīšanas palīg līdzekļus, piemēram, zobu diegu, mutes skalojamo līdzekli, mēles tīrītāju, speciālas zobu birstes, izmantoja 91 bērns (58%). Visbiežāk no tiem tiek lietots mutes skalojamais līdzeklis un zobu diegs. Nekādus mutes dobuma kopšanas palīg līdzekļus neizmanto 67 bērni (42%).

Labi mutes dobuma higiēnas paradumi, kas ieaudzināti jau agrīnā bērnībā, nodrošina zemu kariesa sastopamību arī pusaudža gados [Alm, 2008]. Liela nozīme kariesa profilaksē ir pacientu / vecāku izglītošanai, motivēšanai un atbildībai par saviem / savu bērnu zobiem.

Secinājumi

1. Kariesa izplatība un intensitāte apskatē iekļautajiem 10 gadu veciem bērniem ir augsta.
2. Statistiski ticamas atšķirības kpez un KPEz indeksā starp meitenēm un zēniem netika atrastas ($p > 0,05$).
3. *Greene-Vermillion* mutes higiēnas indekss atbilst vidējai mutes dobuma higiēnai.
4. Smaganu asiņošana bija visizplatītākā periodonta patoloģija.
5. Starp ēdienreizēm našķojas 91% bērnu, vidēji 2,3 reizes dienā.
6. Tikai 52% bērnu zobus tīra divas reizes dienā.
7. Vecāku uzraudzība bērna mutes dobuma kopšanā ir nepietiekama.



Oral Health Status of 10-year-old Latvian children

Abstract

Introduction. Dental caries is the main public health problem and is the most common illness in children and adolescents throughout the world. Previous epidemiological studies carried out in Latvia have shown a high prevalence and severity of dental caries.

Aim. The aim of the study is to determine oral health situation and risk factors of 10-year-old children in Latvia.

Material and methods. The sample consisted of 158 10-year-old patients (88 boys, 70 girls) examined clinically. Caries severity (DMFT, dmft) and caries prevalence (%) were calculated. Oral hygiene

was evaluated by a simplified oral hygiene (OHI-S) Green-Vermillion index. The periodontal conditions were recorded using CPITN (Community Periodontal Index of Treatment Needs). The mothers of children completed the questionnaire concerning the child's oral health behaviour and diet protocol. Descriptive and analytical statistical methods were used for data analysis.

Results. Caries were diagnosed in 142 (90%) of the children, and only 16 (10%) were clinically caries free. Mean dmft + DMFT index was 5.4, where mean dmft and DMFT index (decayed, missing and filled teeth) were 3.54 ($\pm$ 2.16) and 1.86 ($\pm$ 1.98), respectively. Mean simplified oral hygiene (OHI-S) Green-Vermillion index was 2.21 ($\pm$ 0.99). An average of 1.35 sextants had healthy periodontal tissue. Gingival bleeding was detected in 3.32 sextants. Calculus was found in 1.32 sextants per person, respectively. Between meals, 143 (91%) children consumed sweet snacks, on average 2.3 times per day. 52 children (33%) brushed their teeth once per day, 13 of them (8%) in the morning, 39 (25%) in the evening. 83 (52%) brushed their teeth twice a day. More than 2 times per day teeth were brushed by 3 (2%) children, 20 (13%) children brushed their teeth irregularly.

Conclusions. The prevalence and severity of caries are still high. The periodontal condition is not satisfactory. Poor oral hygiene and irregular teeth brushing is the major oral health influencing factors.

Keywords: dental caries, oral hygiene, CPITN, caries risk factors.

Literatūra

1. Alm A., Wendt L. K., Koch G., et al. Oral hygiene and parent-related factors during early childhood in relation to approximal caries at 15 years of age // *Journal of Caries Research*, 2008; 42: 28–36.
2. Berzina S., Care R. Dental health in 11 and 13 year old children in Latvia // *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 2003; 5: 62–64.
3. Bjarnason S. High caries levels: problems still to be tackled // *Acta Odontologica Scandinavica*, 1998; 56 (3): 176–178.
4. Bratthall D., Hänsel-Petersson G., Sundberg H. Reasons for the caries decline: what do the experts believe? // *European Journal of Oral Sciences*, 1996; 104: 416–422.
5. Care R., Urtāne I. Kariesa epidemioloģija Latvijā no 1990. līdz 1998. gadam // *Latvijas Medicīnas akadēmija. Rīgas Stradiņa universitāte. Rīga: AML / RSU*, 1999; 197–201.
6. Eaton K. A., Carlile M. J. Tooth brushing behaviour in Europe: opportunities for dental public health // *International Dental Journal*, 2008; 58: 287–293.
7. Gjermo P. CPITN as a basic periodontal examination in dental practice // *International Dental Journal*, 1994; 44 (5): 547–552.
8. Greene J., Vermillion J. R. The simplified oral hygiene index // *The Journal of the American Dental Association*, 1964; 68: 25–31.
9. Gudkina J., Anda Brinkmane. The impact of salivary mutans streptococci and sugar consumption on caries experience in 6-year olds and 12-year olds in Riga // *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 2010; 12: 56–59.
10. Harris R., Nicoll A. D., Adair P. M., Pine C. M. Risk factors for dental caries in young children: a systematic review of the literature // *Community Dental Health*, 2004; 21: 71–85.
11. Loe H. Oral hygiene in the prevention of caries and periodontal disease // *International Dental Journal*, 2000; 50: 129–139.
12. Milčiuvienė S., Bendoraitienė E., Andruškevičienė V., et al. Dental caries prevalence among 12–15-year-olds in Lithuania between 1983 and 2005 // *Medicina (Kaunas)*, 2009; 45 (1).
13. Petersen P. E. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century – the approach of the WHO Global Oral Health Programme // *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2003; 31: 3–24.
14. Reich E. Trends in caries and periodontal health epidemiology in Europe // *International Dental Journal*, 2001; 51: 392–398.
15. Silness J., Loe H. Periodontal disease in pregnancy. Correlation between oral hygiene and periodontal condition // *Acta Odontologica Scandinavica*, 1964; 22: 121–135.
16. Van Loveren C., Duggal M. S. The role of diet in caries prevention // *International Dental Journal*, 2001; 51: 399–406.
17. Walsh T., Worthington H. V., Glenny A. M., et al. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents // *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010; Issue 1.
18. WHO. Oral health surveys. Basic methods. – 4th ed. – Geneva: World Health Organization, 1987. – P. 12.

Četru līdz divpadsmit gadu vecu bērnu bailes no zobārsta un to saistība ar mutes dobuma stāvokli un dažādiem ģimenes faktoriem

Līga Kroniņa^{1,2}, Rūta Care^{1,2}, Malgožata Raščevska³

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Terapeitiskās stomatoloģijas katedra, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Stomatoloģijas institūts, Bērnu nodaļa, Latvija

³ Latvijas Universitāte, Pedagoģijas, psiholoģijas un mākslas fakultāte

Kopsavilkums

Ievads. Bailes ir aktuāla problēma zobārstniecībā, īpaši bērniem. Tām var būt dažādi cēloņi, piemēram, vecāku bailes, iepriekšēja nepatīkama pieredze u. c. faktori [Klingberg, et al., 2009], un tām rodas arī dažādas emocionālas un ekonomiskas sekas. Bailīgi pacienti mēdz izvairīties no zobārsta apmeklējuma, līdz sāpes jau ir neciešamas, un neturpina zobu ārstēšanu, kad sāpes pārvarētas. Tas ļauj pieņemt, ka bailīgiem pacientiem varētu būt vairāk kariozu zobu, rezultātā nepieciešama vēl grūtāka, ilgstošāka un dārgāka ārstēšana.

Darba mērķis ir noskaidrot, vai ir sakarība starp bērnu bailēm no zobārsta, mutes dobuma stāvokli un uzvedību zobārsta vizītes laikā, kā arī bērnu vecāku bailēm no zobārsta.

Materiāls un metodes. Pētījumā piedalījās 215 bērni vecumā no 4 līdz 12 gadiem (vidēji (M) = 7,84, SD = 2,56) un viņu vecāki. Vecāki novērtēja savu baiļu līmeni un bērnu bailes, arī dažādus psihosociālus faktoros, kas var ietekmēt bērna attieksmi un uzvedību pie zobārsta. Zobārsts reģistrēja bērna zobu stāvokli, aprēķināja KPE + kp (K – kariozs, P – plombēts un E – ekstrahēts pastāvīgais zobs; k – kariozs, p – plombēts piena zobs), kā arī novērtēja bērna uzvedību pie zobārsta, izmantojot Frankla skalu. Dati apstrādāti ar SPSS 19.0 programmu.

Rezultāti. Tika konstatēta statistiski nozīmīga korelācija starp bērnu baiļu līmeni un KPE + kp, $r = 0,22$, $p = 0,01$). Bija statistiski nozīmīga sakarība arī starp bērnu un vecāku baiļu līmeni ($r = 0,29$, $p < 0,01$), tas ir, jo izteiktākas bailes no zobārsta ir vecākiem, jo bailīgāki bija bērni. Tāpat statistiski nozīmīga negatīva sakarība tika iegūta starp bērnu baiļu līmeni un bērna uzvedību pie zobārsta ($r = -0,68$, $p < 0,001$), t. i., jo izteiktākas bailes no zobārsta bērnam piemīt, jo negatīvāka bija uzvedība zobārsta vizītes laikā.

Secinājumi. Pētījums apstiprina, ka ir statistiski nozīmīga sakarība starp bērna bailēm no zobārsta un bērna uzvedību zobārsta vizītes laikā, starp bērnu bailēm no zobārsta un viņu mutes dobuma stāvokli, kā arī starp bērnu un vecāku bailēm no zobārsta.

Atslēgvārdi: bailes no zobārsta, kariess, KPE, vecāku bailes, sociālekonomiskie faktori.

Ievads

Bailes joprojām ir aktuāla problēma zobārstniecībā, īpaši, ja runa ir par visjaunāko populācijas daļu – bērniem. Bailēm no zobārsta ir multifaktoriāla izcelsme, un to ietekmē gan cilvēka personīgie faktori (vecums, dzimums, temperaments, psihiski traucējumi), gan ārējie faktori (zināšanas,

attieksme, ģimenes un sociāli ekonomiskie faktori), gan faktori, kas ir saistīti ar zobārstniecības procesu (sāpīga iepriekšēja ārstēšana, nepatīkama attieksme) [Klingberg, et al., 2009].

Viena no problēmām bērnu un arī pieaugušo zobārstniecībā ir tā, ka bailīgi pacienti nereti izvairās no zobārsta apmeklējuma, kā arī novilcina vizīti, kamēr sāpes jau ir neciešamas. Šādi pacienti bieži vien neturpina zobu ārstēšanu līdz pilnībā sanētam mutes dobumam, kā rezultātā kariess progresē un ārstēšana izvērsas sarežģītāka, ilgstošāka un dārgāka. Dažādos laikos veikti pētījumi [Cohen, 1985; Oba, et al., 2009] ļauj pieņemt, ka bailīgiem pacientiem varētu būt augstāks KPE indekss (vairāk kariozu (K), plombētu (P) un ekstrahētu (E) zobu). Koens 1984. gadā bija viens no pirmajiem autoriem, kas aptaujāja jūras kājniekos rekrutētus jaunus vīriešus un novērtēja viņu baiļu līmeni un mutes dobuma stāvokli. Grupā, kurā baiļu līmenis no zobārsta bija augsts, konstatēja ievērojami vairāk zobu ar bojātām virsmām nekā grupā ar zemu baiļu līmeni, savukārt plombēto un ekstrahēto zobu skaits statistiski nozīmīgi neatšķīrās [Cohen, 1985].

Oba ar līdzautoriem pētīja 7–11 gadus vecu bērnu baiļu no zobārsta prevalenci (noteiktu ar CFSS-DS – *Children Fear Survey Schedule – Dental Subscale*) un saistību ar karioziem zobiem. Bailes no zobārsta statistiski nozīmīgi korelēja ar mutes dobuma stāvokli (KPE): bailīgiem bērniem KPE = 8,8, savukārt bērniem, kas nebaidās, KPE = 5,4 [Oba, et al., 2009]. Arī citās nesenās publikācijās dažādi autori min, ka bērniem ar lieliem zobu bojājumiem, ar sāpošiem zobiem un ar daudzām plombēm raksturīgas lielākas bailes no zobārsta nekā bērniem ar veselīgiem zobiem un tiem, kuriem nebija iepriekš ārstēti zobi [Nicolas, et al., 2010; Rantavuori, et al., 2009].

Bailes no zobārsta ir cieši saistītas ar sliktu mutes dobuma higiēnu [Pohjola V., et al., 2007] un pārāk mazu vizīšu skaitu [Carrillo-Diaz M., et al., 2012], līdz ar to ir sliktāka dzīves kvalitāte. Tādēļ atlikti un novēloti zobārsta apmeklējumi var palielināt bailes. Milsoms ar kolēģiem atsaucas uz Deivija pētījumu [Davey, 1989], ka bailes no zobārsta nereti izveidojas retas un traumatiskas vai sāpīgas zobu ārstēšanas rezultātā, savukārt biežas, netraumējošas vizītes var ievērojami samazināt bērnu bailes [Milsom, et al., 2003; De Menezes Abreu, et al., 2011]. Bailes no zobārsta un nekooperatīva uzvedība visbiežāk ir maziem bērniem, bet, bērniem pieaugot, tās samazinās un bērnu uzvedība uzlabojas [Klingberg, et al., 2009; Jafarzadeh, et al., 2011]. Iespaidis par pirmo vizīti pie zobārsta ietekmē bērna baiļu līmeni un uzvedību ārstēšanas laikā. Ja pirmajā vizītē bērns atnāk ar sāpēm, traumu, dziļo kariesu un viņam veic sarežģītas manipulācijas, šim bērnam noteikti radīsies bailes no zobārsta [Rantavuori, et al., 2009; Armfield, 2010].

Vecāku uztraukums vai bailes no zobārsta bieži ietekmē arī bērnu baiļu līmeni [Rantavuori, et al., 2009]. Kents un Blinkhorns piemin, ka nozīmīgs faktors, kāpēc bērniem izveidojas bailes no zobārsta, ir vecāku bailes jeb ģimenes trauksme (jo bailīgāki vecāki / pavadošā persona, jo lielāka iespēja, ka trauksmaina būs arī bērna reakcija zobārstniecības situācijā) [Kent, Blinkhorn, 1991]. Klingberga ar kolēģiem 1994. gadā [Klingberg, et al., 1994] konstatēja nozīmīgu korelāciju ($r = 0,66$) starp bērnu un vecāku bailēm un trauksmi zobārstniecībā. Arī kopējā negatīvā ģimenes attieksme pret zobārstniecību vai kāda cita ģimenes locekļa bailes no zobārsta var būt cēlonis tam, kāpēc bērnam izveidojas bailes no zobārsta vai pat fobija [Acharya, 2008]. Reizēm bailes un trauksmes sajūta var rasties jau pirms pirmās vizītes, jo bērnu ietekmē pieaugušo viedoklis [Lara, et al., 2012].

Bērni, kuru vecākiem ir pamatizglītība, biežāk izrāda bailes no zobārsta salīdzinājumā ar bērniem, kuru vecākiem ir augstākā izglītība [Rantavuori, et al., 2009].

Par vecāku sociālekonomisko faktoru ietekmi literatūrā ir pretrunīgi rezultāti. Vairākos pētījumos ir minēts, ka sociālekonomiskais ģimenes statuss (zemāks ienākumu līmenis) var būt potenciāls faktors baiļu attīstībai bērniem [Nicolas, et al., 2010]. Cilvēkiem ar zemu ienākumu līmeni bieži vien ir sliktāks mutes dobuma stāvoklis [Esa, et al., 2010; Pohjola, et al., 2007], un, atnākot pie ārsta, tiem ir nepieciešama grūtāka un ilgāka ārstēšana, pēc kuras cilvēkiem var rasties bailes no zobārsta. Arī A. Gustavsone ar kolēģiem [Gustafsson, et al., 2007] piemin, ka bērnu bailes no zobārsta var ietekmēt arī tādi faktori kā zems vecāku sociālekonomiskais statuss, vecāku šķīršanās, bieža slimošana, kas veicina bērna sociālo atstumtību un turpinājumā – emocionālu disbalansu, diskomfortu bērnam.

Cilvēkiem ar augstāku ienākumu līmeni bija zemāks baiļu līmenis [Armfield, 2007], un viņi spēj regulāri apmeklēt zobārstu un veikt nepieciešamās manipulācijas, tādēļ viņiem ir mazāk kariozo, plombēto un ekstrahēto zobu un retāk sastopamas bailes no zobārsta [Esa, et al., 2010; Pohjola, et al., 2007]. Turpreti

citā literatūras avotā tika apgalvots, ka sociālekonomiskais stāvoklis, ģimenes faktori (piemēram, vecāki nedzīvo kopā) neietekmē bērna bailes un uzvedību, taču ietekmē vecāku attieksmi un atbalstu zobu ārstēšanas laikā [Klingberg, et al., 2009].

Runājot par dzimumu atšķirībām, Klingberga un Brobergs savā 2007. gada metaanalīzē norāda, ka lielākajā daļā pētījumu meitenēm konstatētas nedaudz lielākas bailes un trauksme saistībā ar zobārstniecību [Klingberg, Broberg, 2007]. Meitenēm ir izteiktākas bailes no zobārsta, jo, iespējams, meitenes ir jutīgākas un vairāk pārdzīvo nekā zēni [Rantavuori, 2009; Carrillo-Diaz, et al., 2012]. Savukārt citos pētījumos nav konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības baiļu no zobārsta līmenī starp zēniem un meitenēm [Edmunds, Buchanan, 2011; Nicolas, et al., 2010].

Darba mērķis

Noskaidrot, vai ir sakarība

- 1) starp bērnu bailēm no zobārsta, viņu vecumu, dzimumu un uzvedību vizītes laikā pie zobārsta;
- 2) starp bērnu bailēm no zobārsta un viņu vecāku bailēm no zobārsta un sociālekonomiskajiem faktoriem;
- 3) starp bērnu bailēm no zobārsta un mutes dobuma stāvokli.

Materiāls un metodes

Pētījums veikts Rīgas Stradiņa universitātes Stomatoloģijas institūta Bērnu nodaļā un ir saskaņots ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteju. Tajā piedalījās 215 bērni vecumā no 4 līdz 12 gadiem (vidēji (M) = 7,84, SD = 2,56) un viņu vecāki. Zobārsta uzgaidāmajā telpā tieši pirms vizītes vai tās laikā vecāki aizpildīja anketas un atbildēja uz jautājumiem. Vecāki novērtēja savu baiļu līmeni ar Modificēto zobārstniecības trauksmes skalu (angļu valodā – *Modified Dental Anxiety Scale* jeb *MDAS*, Humphris, et al., 1995), kas ir adaptēta latviešu valodā (Kroniņa, 2008). Anketā ir 5 jautājumi par stimuliem zobārstniecībā, kur jānovērtē pašsajūta, un atbildes raksturo mazu, vidēju, lielu un lielāku satraukumu (no, piemēram, “brīvi” līdz “nosvīstu vai justu fizisku nelabumu”).

Bērnu bailes no zobārsta tika novērtētas ar Bērnu baiļu pārskata Zobārstniecības apakšskalas vecāku aptauju (angļu valodā *Children Fear Survey Schedule – Dental Subscale* jeb *CFSS-DS* [Cuthbert, Melamed, 1982]). Šī aptauja sastāv no 15 dažādiem ar zobārstniecību, medicīnu un vispārējo trauksmi saistītiem stimuliem, kuri jānovērtē Likerta skalā no 1 (nemaz nebaidās) līdz 5 (ļoti stipri baidās). Savukārt dažādi psihosociālie un arī vecāku sociālekonomiskie faktori, kas var ietekmēt bērna attieksmi un uzvedību un veicināt bailes no zobārsta, tika novērtēti ar pētījuma ietvaros oriģināli izstrādātu bērnu vecāku aptauju.

Pēc ienākšanas kabinetā zobārsts apskatīja bērna mutes dobumu, pēc vizītes zobārsts reģistrēja Pasaules Veselības organizācijas mutes veselības stāvokļa novērtēšanas formā bērna zobu stāvokli no ambulatorās kartes, aprēķināja indeksus KPEz + kpz, kā arī novērtēja bērna uzvedību pie zobārsta, izmantojot Frankla skalu. Dati apstrādāti ar SPSS 19.0 programmu.

Rezultāti

Bērnu baiļu pārskata Zobārstniecības apakšskalas (*CFSS-DS*) rezultāti svārstījās no 15 līdz 70 ballēm (vidēji (M) = 32,42, SD = 10,86) (sk. 1. tab.). Zēniem (n = 105, M = 33,56, SD = 12,11) bija nedaudz augstāks baiļu līmenis nekā meitenēm (n = 110, M = 31,34, SD = 9,43), tomēr atšķirības nebija statistiski ticamas. Pētot sakarību starp bērnu vecumu un bailēm no zobārsta, bija statistiski nozīmīga negatīva korelācija (r = -0,22, p = 0,002), t. i., jo vecāki bija bērni, jo mazākas bailes no zobārsta. Tāpat statistiski nozīmīga negatīva sakarība tika iegūta starp bērnu baiļu līmeni un bērna uzvedību pie zobārsta (mērītu ar Frankla skalu) (r = -0,68, p < 0,0001), t. i., jo izteiktākas bailes no zobārsta bērnam piemīt, jo negatīvāka bija uzvedība zobārsta vizītes laikā.

Savukārt vecāku baiļu līmeņa rezultāti bija no 5 līdz 20 ballēm (vidēji 9,89, SD = 3,35). Tika konstatēta statistiski nozīmīga sakarība arī starp bērnu un vecāku baiļu līmeni ($r = 0,31$, $p = 0,0001$), tas ir, jo izteiktāka trauksme pie zobārsta ir vecākiem, jo bailīgāki bija bērni (sk. 2. tab.).

Runājot par sociālekonomiskajiem un demogrāfiskajiem datiem, no 215 respondentiem vecums bija norādīts 209 mātēm ($M = 36,15$, $SD = 5,5$, rangs no 23 līdz 53) un 193 tēviem ($M = 39,25$, $SD = 6,25$, rangs no 26 līdz 65). Izglītības līmenis bija norādīts 208 mātēm un 193 tēviem (sk. 1. att.). Lai varētu salīdzināt vecāku izglītību ar viņu un bērnu bailēm no zobārsta, tā tika sarakstīta – pamatzglītība (1), pamatzglītība + arodskola vai vidējā izglītība (2), vidējā izglītība + arodskola, 1. līmeņa augstskola (koledža, citi) vai nepabeigta augstākā izglītība (3), augstākā izglītība (4).

1. tabula. Bērnu ($n = 215$) vecums un līmenis bailēm no zobārsta atbilstoši CFSS-DS skalai

Children's ($n = 215$) age and level of dental anxiety (CFSS-DS)

Rādītājs	Vidēji	Minimums	Maksimums	SD
Bērnu vecums, gadi	7,84	4	12	2,56
Bērnu bailes no zobārsta, balles	32,42	15	70	10,86
Zēnu ($n = 105$) bailes no zobārsta, balles	33,56	15	70	12,11
Meiteņu ($n = 110$) bailes no zobārsta, balles	31,34	16	55	9,43

SD – standartdeviācija.

2. tabula. Vecāku ($n = 215$) sociālekonomiskie faktori un saistība ar bērnu bailēm no zobārsta

Parents' ($n = 215$) socioeconomical factors and correlation to children's dental anxiety

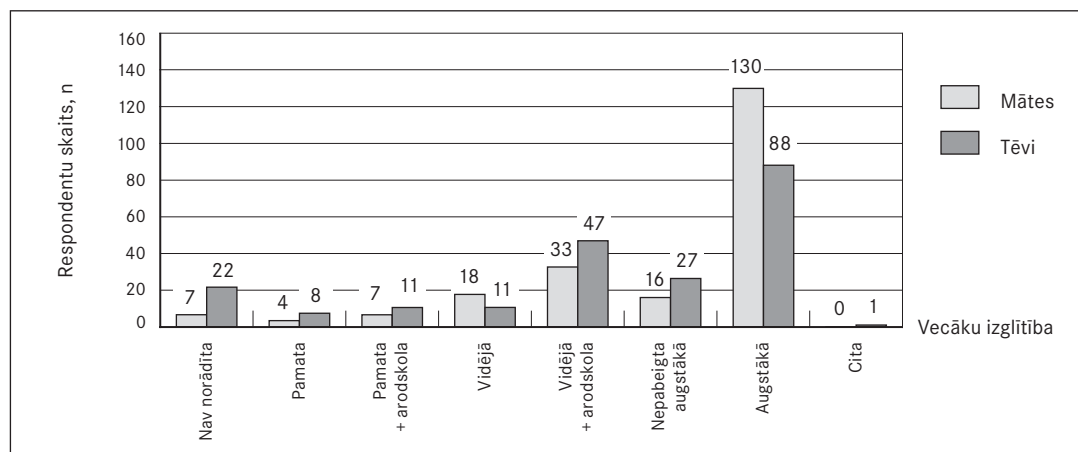
Rādītājs	Vidēji	Minimums	Maksimums	SD	Bērnu bailes no zobārsta (korelācija)	P (ticamība)
Vecāku bailes no zobārsta, balles	9,89	5	20	3,35	$r = 0,29^{**}$	0,0001
Vecums mātēm ($n = 209$), gadi	36,15	23	53	5,5	$r = -0,14^*$	0,047
Vecums tēviem ($n = 193$), gadi	39,25	26	65	6,25	$r = -0,057$	n/s
Izglītība mātēm ($n = 208$)					$r = -0,05$	n/s
Izglītība tēviem ($n = 193$)					$r = -0,11$	n/s
Ģimenes ienākumu līmenis ($n = 207$)					$r = 0,07$	n/s

* Korelācija $p < 0,05$ līmenī; ** korelācija $p < 0,001$ līmenī.

SD – standartdeviācija, n/s – not significant (nav statistiski nozīmīgas saistības).

1. attēls. Vecāku ($n = 215$) izglītības līmenis

Level of parents' education



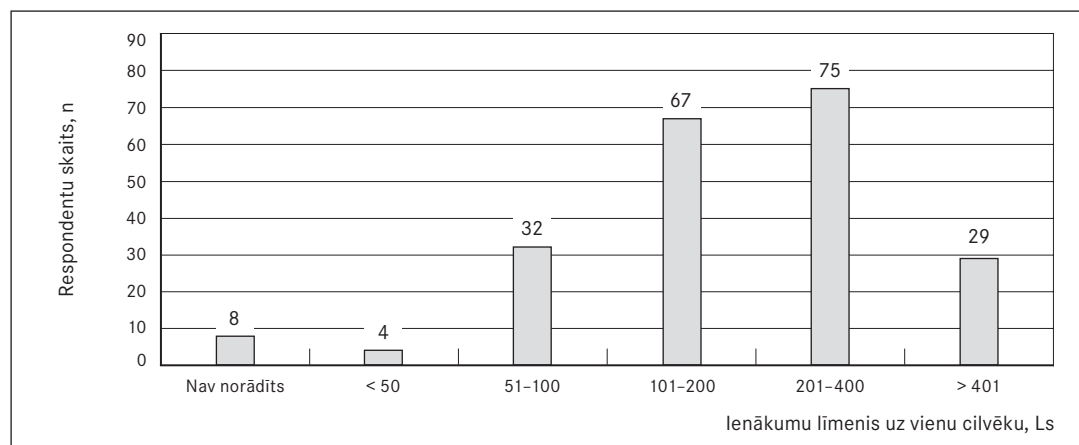
Tālāk tika veikta Spīrmena rangu korelāciju analīze, salīdzinot vecāku izglītību ar vecāku un bērnu bailēm no zobārsta; statistiski nozīmīga korelācija netika atrasta ($p > 0,05$). Ģimenes ienākumu līmenis bija norādīts 207 respondentiem (sk. 2. att.). Ģimenes stāvokli bija norādījuši visi 215 respondenti. Arī šajā gadījumā respondenti tika sadalīti 3 grupās – precējušies, dzīvo kopā (1), neprecējušies, dzīvo kopā (2), šķirti, atraitņi u. c. vientuļie vecāki (3), un tālāk tika veikta Spīrmena rangu korelāciju analīze. Arī šajā gadījumā netika atrasta statistiski nozīmīga korelācija ($p > 0,05$).

Salīdzinot bērnu bailes no zobārsta ar vecāku demogrāfiskajiem datiem, tika atrasta statistiski nozīmīga negatīva korelācija ar mātes vecumu ($r = -0,14$, $p = 0,047$), respektīvi, vecākām mātēm bērni no zobārsta baidījās mazāk. Tomēr nebija statistiski nozīmīgas korelācijas ne ar tēvu vecumu, ne ar vecāku izglītību, ne ienākumu līmeni, ne ģimenes stāvokli (sk. 2. tab.).

Bērnu KPE + kp rādītājs ir diapazonā no 0 līdz 19 (vidēji 8,54, SD = 3,65), (sk. 3. tab.).

2. attēls. Ģimenes ienākumu līmeņa sadalījums pa grupām

Distribution of family income by groups



3. tabula. Bērnu mutes dobuma stāvoklis (KPE) un saistība ar bērnu bailēm no zobārsta

Children's DMFt and correlation to children's dental anxiety

Rādītājs	Vidēji	Minimums	Maksimums	SD	Bērnu bailes no zobārsta (korelācija)	p (ticamība)
Kopējais KPE (KPE + kp)	8,54	0	20	3,65	0,22**	0,001
Pastāvīgie zobi (KPE)	3,36	0	20	3,92	-0,11	0,09
Piena zobi (kp)	5,10	0	16	3,89	0,32**	0,000
Kopā kariozi zobi (K + k)	5,98	0	17	3,42	0,33**	0,000
Pastāvīgie zobi (K)	2,54	0	17	3,05	-0,07	0,28
Piena zobi (k)	3,44	0	14	3,34	0,40**	0,000
Kopā plombēti zobi (P + p)	3,56	0	13	2,78	-0,08	0,28
Pastāvīgie zobi (P)	1,23	0	13	2,06	-0,15*	0,03
Piena zobi (p)	2,33	0	11	2,39	0,04	0,57
Kopā ekstrahēti zobi (E)	0,04	0	3	0,28	-0,07	0,32

* Korelācija $p < 0,05$ līmenī; ** korelācija $p < 0,001$ līmenī.

SD – standartdeviācija.

Rēķinot atsevišķi indeksus piena un pastāvīgajiem zobiem, vidēji KPE = 3,36 (SD = 3,92, no 0 līdz 20), piena zobiem vidējais kpt = 5,10 (SD = 3,89, no 0 līdz 16). Kariozo zobu (gan piena, gan pastāvīgo, Kk) daudzums vidēji bija 5,98 (SD = 3,42, no 0 līdz 17), savukārt plombēto zobu (gan piena, gan pastāvīgo,

Pp) daudzums vidēji bija 3,56 (SD = 2,78, no 0 līdz 13). Pārbaudot sakarību starp bērnu baiļu līmeni un KPE + kp mērījumu (sk. 3. tab.), tika konstatēta statistiski nozīmīga korelācija, $r = 0,22$, $p = 0,01$). Statistiski nozīmīga korelācija bija arī bērnu bailēm no zobārsta ar kopējo piena zobu stāvokli (kp) ($r = 0,32$, $p < 0,001$), bet ne ar kopējo pastāvīgo zobu stāvokli (KPE) ($r = -0,12$, $p > 0,05$). Tāpat statistiski nozīmīga korelācija bija bērnu bailēm no zobārsta ar kopējo kariozo zobu skaitu (Kk) ($r = 0,33$, $p < 0,001$) un kariozu piena zobu skaitu (k) ($r = 0,40$, $p < 0,001$), bet ne kariozu pastāvīgo zobu skaitu (K) ($r = -0,07$, $p = 0,28$). Tāpat bija vāja, bet statistiski nozīmīga negatīva korelācija ar plombētu pastāvīgo zobu skaitu (P) ($r = -0,15$, $p = 0,033$). Ne ar kopējo plombēto zobu skaitu (Pp), ne plombētu piena zobu skaitu (p) statistiski nozīmīgas korelācijas nebija.

Diskusija

Pētījumā apstiprinājās hipotēze, ka mazākiem bērniem ir izteiktākas bailes no zobārsta un sliktāka uzvedība pie zobārsta, bet, bērnam pieaugot, bailes no zobārsta samazinās un uzvedība pie zobārsta uzlabojas. Tas atbilst teorijā secinātajam. Apstiprinājās arī sakarība starp bērnu un viņu vecāku bailēm no zobārsta. Tomēr šajos rezultātos uzmanīgu dara Pohjolas un līdzautoru raksts [Pohjola, et al., 2007], kas norāda, ka daļa vecāku, aizpildot anketas par bērnu bailēm, ir visai subjektīvi, un rezultātā bērnu un vecāku baiļu rezultāti vairāk vai mazāk sakrīt, ja vecāki aizpildījuši anketu par sevi un par bērnu, bet nesakrīt vai sakrīt mazākā mērā, ja bērni aizpilda anketu paši par sevi.

Pētījumā tika konstatēts, ka vienīgā saistība (negatīva) no vecāku sociālekonomiskajiem faktoriem un bērnu bailēm no zobārsta bija mātes vecumam. Lai gan literatūrā neizdevās atrast līdzīgus datus, tomēr, iespējams, mātes kā primārās aprūpes personas emocijām ir lielāka nozīme bērna baiļu no zobārsta attīstībā. Jo vecāka mamma, jo lielāka ir iespēja, ka mammai bērns nav pirmais. Ar katru bērnu un katru savas dzīves gadu mammas parasti iegūst lielāku audzināšanas pieredzi un personības briedumu, kas ļauj atšķirt būtiskas lietas no nebūtiskām, kļūt drošākai un mierīgākai gan par sevi pašu, gan par savu bērnu.

Lai gan literatūrā ir Laras un līdzautoru [Lara, et al., 2012] raksts, ka tēva nodota informācija par situācijas bīstamību bērnu ietekmē vairāk, šajā pētījumā neizdevās apstiprināt, ka tēva vecumam vai izglītībai būtu saistība ar bērna bailēm no zobārsta.

Par vecāku izglītību literatūrā ir pretrunīgi dati – augstāku vecāku izglītību galvenokārt saista ar zemāku bērnu baiļu no zobārsta līmeni, bet ir arī pētījumi, kur šāda saistība nav atrasta. Mūsu pētījumā netika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības bērnu bailēm no zobārsta vecākiem ar atšķirīgu izglītības līmeni. Pirmkārt, to varētu skaidrot ar mazo respondentu grupu zemākajā vecāku izglītības līmenī (vairāk nekā pusei mammu un gandrīz pusei tēvu bija augstākā izglītība). Otrkārt, dažādas emocijas skar indivīdus (cilvēki priecājas, skumst, uztraucas) neatkarīgi no izglītības līmeņa.

Netika atrasta bērnu baiļu no zobārsta saistība ar vecāku ģimenes stāvokli vai finansiālo situāciju (atšķirībā no pašu vecāku bailēm no zobārsta). Var secināt, ka gan precējušos, gan neprecējušos, gan vientuļo vecāku gadījumā svarīgāks ir vecāku emocionālais atbalsts bērnam un vecāku (viena vai abu) attieksme pret zobu ārstēšanu, nevis finansiālā situācija (vēl jo vairāk tāpēc, ka bērnu zobu labošanu apmaksā valsts).

Bērnu bailes no zobārsta korelē gan ar kopējo mutes dobuma stāvokli (KPE + kp), gan ar kariozo zobu skaitu, kas atbilst līdz šim publicētajiem pētījumiem. Tomēr baiļu no zobārsta negatīva korelācija ar pastāvīgo plombēto zobu skaitu atbilst tikai daļēji. To varētu izskaidrot ar faktu, ka daļa no bailīgajiem pacientiem izvairās no zobārsta apmeklējumiem, savukārt daļai no mazākajiem un bailīgākajiem pacientiem zobu ārstēšana ir veikta vispārējā narkozē.

Kopumā pētījumā tika konstatēts sliktāks mutes dobuma stāvoklis (KPE + kp = 8,5) nekā populācijā vidēji. To varētu izskaidrot ar to, ka veiktajam pētījumam nebija epidemioloģiskas ievirzes (nebija kohortas), bet gan pacienti vērsās klīnikā ar nepieciešamību ārstēt zobus.

Secinājumi

Pētījums apstiprina, ka ir statistiski nozīmīga sakarība starp bērna bailēm no zobārsta un bērna uzvedību zobārsta vizītes laikā, starp bērnu bailēm no zobārsta un viņu mutes dobuma stāvokli, kā arī starp bērnu un vecāku bailēm no zobārsta:

- 1) jo mazāks bērns, jo izteiktākas bailes no zobārsta;
- 2) jo lielākas bailes no zobārsta, jo sliktāka ir bērna uzvedība zobārsta krēslā;
- 3) ir sakarība starp bērna un viņu vecāku bailēm no zobārsta;
- 4) jo vecāka māte, jo mazāk bērns baidās no zobārsta;
- 5) jo lielākas bērna bailes no zobārsta, jo vairāk bērnam kariozu zobu.



Children's Dental Anxiety Related to DMFT and Different Familial Factors at the Age 4–12 in Latvia

Abstract

Introduction. Dental anxiety has a multifactorial origin and often leads to poor dental, somatic, psychological and economic consequences. Significant reasons of dental anxiety are parental dental anxiety, previous negative experience and many more factors. As fearful patients often attend dentists to alleviate the pain, but do not proceed with routine treatment, they also might have a higher DMFT index.

Aim. The aim of the study is to evaluate the relationship between children's dental anxiety, their dental behaviour, dental caries, parental dental anxiety and socioeconomic status.

Material and methods. 215 children (mean age 7.84 years, SD = 2.56) and their parents took part in the study. Parents evaluated their and their own children's anxiety (MDAS and CFSS-DS, respectively). Different socioeconomic factors were established by an originally created questionnaire (before or during the visit). Dental status was fixed and DMFT was calculated. Dental behaviour was evaluated by a dentist (Frankl scale).

Results. There was statistically significant negative correlation between children's dental anxiety (CDA) and their behaviour ($r = -0.68$, $p < 0.000$). The correlation between CDA and DMFT was $r = 0.22$, ($p = 0.001$), but between children's and their parents' dental anxiety it was $r = 0.29$, ($p = 0.0001$). There was no correlation between CDA and familial factors (income, education level, etc.) except for the mother's age ($r = -0.14$, $p = 0.047$). Dental anxiety decreased by age ($r = -0.22$, $p = 0.002$), but did not differ statistically significantly between boys ($M = 33.56$, $SD = 12.11$) and girls ($M = 31.34$, $SD = 9.43$).

Conclusions. The study confirms statistically significant negative correlation between children's dental anxiety, age and their behaviour during the visit. The younger children are, the higher is their anxiety, and the worse is their behaviour. A correlation was found between children's dental anxiety and DMFT, and their parents' dental anxiety. No correlation to parental socioeconomic status was found, except for the mother's age.

Keywords: dental anxiety, caries, DMFT, parental anxiety, socioeconomic factors.

Literatūra

1. Acharya S. Factors affecting dental anxiety and beliefs in an Indian population // *Journal of Oral Rehabilitation*, 2008; 35: 259–267.
2. AlSarheed M. Children's perception of their dentists // *European Journal of Dentistry*, 2011; 5 (2): 186–190.
3. Armfield J. M., Stewart J. F., Spencer A. J. The vicious cycle of dental fear: exploring the interplay between oral health, service utilization and dental fear // *BMC Oral Health*, Jan 2007; 7: 1–7.
4. Armfield J. M. Cognitive vulnerability: a model of the etiology of fear // *Clinical Psychology Review*, 2006; 26: 746–768.

5. Armfield J. M., Slade G. D., Spencer A. J. Cognitive vulnerability and dental fear // *BMC Oral Health*, 2008; 8: 2, 1–11.
6. Armfield J. M. A preliminary investigation of the relationship of dental fear to other specific fears, general fearfulness, disgust sensitivity and harm sensitivity // *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2008; 36: 128–136.
7. Armfield J. M. The extent and nature of dental fear and phobia in Australia // *Australian Dental Journal*, 2010; 55: 368–377.
8. Carrillo-Diaz M., Crego A., Armfield J. M., Romero-Maroto M. Treatment experience, frequency of dental visits, and children's dental fear: a cognitive approach // *European Journal of Oral Sciences* 2012; 120: 75–81.
9. Cohen M. E. Dental anxiety and DMFS status: association within a US naval population versus differences between groups // *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 1985; 13: 75–78.
10. Cuthbert M. I., Melamed B. G. A screening device: children at risk for dental fears and management problems // *Journal of Dentistry for Children*, 1982; 49: 432–436.
11. Davey G. C. L. Dental phobias and anxieties: evidence for conditioning processes in the acquisition and modulation of a learned fear // *Behaviour Research and Therapy*, 1989; 27: 51–58.
12. De Menezes Abreu D. M., Leal S. C., Mulder J., Frencken J. E. Patterns of dental anxiety in children after sequential dental visits // *European Archives of Paediatric Dentistry*, 2011; 12 (6): 298–302.
13. Edmunds R., Buchanan H. Cognitive vulnerability and the aetiology and maintenance of dental anxiety // *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2012; 40: 17–25.
14. Esa R., Savithri V., Humphris G., Freeman R. The relationship between dental anxiety and dental decay experience in antenatal mothers // *European Journal of Oral Sciences*, 2010; 118: 59–65.
15. Gustaffson A. Arnrup K., Broberg A., et al. Psychosocial concomitants to dental fear and behaviour management problems // *International Journal of Pediatric Dentistry*, 2007; 17: 449–459.
16. Humphris G. M., Freeman R., Campbell J., et al. Further evidence for the reliability and validity of the Modified Dental Anxiety Scale // *International Dental Journal*, 2000; 50: 367–370.
17. Jafarzadeh M., Keshani F., Ghazavi Z., Keshani F. Reviewing the parental standpoint about origin of the dental fear in children referred to dentistry centers of Isfahan University of Medical Sciences // *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 2011; 16 (1): 133–139.
18. Kent G. G., Blinkhorn A. S. The psychology of dental care. – Oxford: Wright, 1991.
19. Klingberg G., Berggren U., Noren J. G. Dental fear in an urban Swedish child population: prevalence and concomitant factors // *Community Dental Health*, 1994; 11: 208–214.
20. Klingberg G., Broberg A. Dental fear/ anxiety and dental behaviour management problems in children and adolescents: a review of prevalence and concomitant psychological factors // *International Journal of Pediatric Dentistry*, 2007; 17: 391–406.
21. Klingberg G., Raadal M., Arnrup K. Dental fear and behavior management problems // Koch Göran, Poulsen Sven. *Paediatric dentistry: a clinical approach*. – 2nd ed., 2009. – Pp. 32–43.
22. Lahti S., Vehkalahti M. M., Nordblad A., Hausen H. Dental fear among population aged 30 years and older in Finland // *Acta Odontologica Scandinavica*, 2007; 65: 97–102.
23. Lara A., Crego A., Romero-Maroto M. Emotional contagion of dental fear to children: the fathers' mediating role in parental transfer of fear // *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2012; 22: 324–330.
24. Locker D., Liddell A., Dempster L., Shapiro D. Age of onset of dental anxiety // *Journal of Dental Research*, 1999; 78 (3): 790–796.
25. Milsom K. M., Tickle M., Humphris G. M., Blinkhorn A. S. The relationship between anxiety and dental treatment experience in 5-year-old children // *British Dental Journal*, 2003; 194: 503–506.
26. Nicolas E., Bessadet M., Collado V., et al. Factors affecting dental fear in French children aged 5–12 years // *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2010; 20: 366–373.
27. Oba A. A., Dulgergil C. T., Sonmez I. S. Prevalence of dental anxiety in 7- to 11-year-old children and its relationship to dental caries // *Medical Principles & Practice*, 2009; 186: 453–457.
28. Pohjola V., Lahti S., Vehkalahti M. M., et al. Association between dental fear and dental attendance among adults in Finland // *Acta Odontologica Scandinavica*, 2007; 65: 224–230.
29. Rantavuori K., Tolvanen M., Hausen H., et al. Factors associated with different measures of dental fear among children at different ages // *Journal of Dentistry for Children*, 2009; 76: 13–19.
30. Themessl-Huber M., Freeman R., Humphris G., et al. Empirical evidence of the relationship between parental and child dental fear: a structured review and meta-analysis // *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2010; 20: 83–101.

Biežāk minētie iemesli un saistītie faktori bailēm no zobārsta pieaugušajiem Daugavpilī

Jeļena Čehlova¹, Līga Kroniņa²

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Stomatoloģijas fakultāte,

² Stomatoloģijas institūts, Bērnu nodaļa

Kopsavilkums

Ievads. Bailes no zobārsta ir aktuāla problēma visā pasaulē, par spīti tehnoloģiskajam progresam zobārstniecībā. Katrs sestais pieaugušais pasaulē cieš no bailēm no zobārsta [Hmud, Walsh, 2007].

Darba mērķis ir noskaidrot un izpētīt biežāk minētos iemeslus un saistītos faktoros bailēm no zobārsta pieaugušajiem Daugavpilī.

Materiāls un metodes. Pētījumā piedalījās 50 Daugavpils iedzīvotāju vecumā no 19 līdz 76 gadiem. Respondenti novērtēja savu baiļu līmeni pēc modificētas zobārstniecības trauksmes tabulas un biežākos baiļu izraisošos stimulus pēc Likerta skalas, kā arī atbildēja uz jautājumiem par vecumu, dzimumu, izglītību, zobārsta apmeklēšanas regularitāti, bērnības un iepriekšējo negatīvo pieredzi, ģimenes faktoriem. Pīrsona korelācija un t-testu statistiskā analīze tika veikta, izmantojot SPSS 20.0 versijas programmatūru.

Rezultāti. Respondentu vidējais vecums bija 44,32 gadi (SD = 15,31). Visvairāk dalībniekiem (40%) bailes izraisīja uzspiesta / rupja ārstēšana. Tika atrasta statistiski nozīmīga saistība starp bailēm no zobārsta un citu cilvēku stāstiem par sāpēm zobārstniecības kabinetā ($t = 3,31$; $p = 0,002$), kā arī starp bailēm no zobārsta un apmeklēšanas regularitāti ($r = 0,41$; $p = 0,003$). Statistiski nozīmīgas saistības nebija starp bailēm no zobārsta un vecumu ($p = 0,92$), dzimumu ($p = 0,72$), izglītības līmeni ($p = 0,45$), bērnības pieredzi ($p = 0,07$), iepriekšējo negatīvo pieredzi ($p = 0,16$), ģimenes faktoriem ($p = 0,09$).

Secinājumi. Pēc respondentu domām, visbiežāk bailes no zobārsta cilvēkiem izraisa uzspiesta / rupja ārstēšana. Cilvēki ar augstāku baiļu līmeni vairāk ietekmējas no citu stāstiem par sāpēm zobārsta kabinetā un neregulārāk apmeklē zobārstu.

Atslēgvārdi: bailes no zobārsta, trauksme no zobārsta, stomatofobija, baiļu no zobārsta etioloģija.

Ievads

Bailes no zobārsta ir aktuāla problēma visā pasaulē, kas ir saglabājusies par spīti tehnoloģiskajam progresam zobārstniecībā. Bailes no zobārsta ieņem piekto vietu starp visbiežākajām cilvēku bailēm [Hmud, Walsh, 2007].

Literatūrā ir minēti trīs pamatjēdzieni: ar zobārstniecību saistītas bailes, trauksme un fobija. Bailes no zobārsta ir saistītas ar specifisku objektu un izpaužas kā normāla emocionāla reakcija uz specifisku, ārēju, apdraudošu kairinātāju zobu ārstēšanas laikā. Zobārstniecības izraisīta trauksme

nav saistīta ar konkrētu objektu un asociējas ar vairāk nenormālu stāvokli. Trauksmes gadījumā rodas nespecifiska uztraukuma sajūta, persona ir uzbudināta un gatava, ka notiks kaut kas negatīvs. Fobija ir trauksmes smagākais veids, kurš ievērojami traucē ikdienas rutīnai un sabiedriskajai dzīvei. Fobija ir saistīta ar izteiktām un pastāvīgām bailēm no kāda konkrēta objekta vai situācijas, to nevar paskaidrot un kontrolēt, un rezultātā cilvēks izvairās no ārstēšanas vai pārcieš ārstēšanu ar šausmām. Klīniskos apstākļos ir ļoti grūti diferencēt baiļu reakciju no trauksmes un fobijas, un arī literatūrā šie stāvokļi ir sastopami kā sinonīmi [Klingberg, et al., 2009].

Bailes no zobārsta ir multifaktoriāla problēma. Tā ir atkarīga no cilvēka personīgajiem faktoriem (vecuma, dzimuma, temperamenta, psihiskajām problēmām), ārējiem faktoriem (zināšanām, attieksmei, ģimenes un sociāli ekonomiskajiem faktoriem), kā arī no faktoriem, kuri ir saistīti ar zobārstniecības procesu (sāpīga iepriekšēja ārstēšana, nepatīkama attieksme) [Klingberg, et al., 2009].

Bailes no zobārsta izjūt ne tikai mazi bērni, bet arī pieaugušie. Tika noskaidrots, ka pasaulē katrs 6. pieaugušais cieš no šīm bailēm [Hmud, Walsh, 2007]. Armfilda pētījumā bija apgalvots, ka bailes palielinās 46–64 gadu vecumā un pēc 65 gadiem samazinās [Armfield, et al., 2007]. Savukārt Lahti savā pētījumā konstatējis, ka bailes no zobārsta visvairāk prevalē vecuma grupā no 30 līdz 34 gadiem [Lahti, et al., 2007]. Vairākos pētījumos stiprākas bailes vairāk novērotas jaunākajai vecuma grupai [Lahti, et al., 2007], sievietēm [Acharya, 2008; Carrillo-Diaz, et al., 2012; Lahti, et al., 2007; Lundgren, et al., 2007; Nascimento, et al., 2011; Pohjola, et al., 2007] un tiem, kuri neregulāri apmeklē zobārstu [Pohjola, et al., 2007], nekā vecākajai vecuma grupai, vīriešiem un tiem, kas regulāri iet pie zobārsta [Pohjola, et al., 2011].

Zināšanas var ietekmēt arī cilvēku baiļu rašanos. Ja cilvēkam nav pilnīgas informācijas un viņš uzskata objektu vai situāciju par nepatīkamu, bīstamu, neprognozējamu un nekontrolējamu, tad viņš var iedomāties par iespējamu savainojumu, kas rada bailes [Edmunds, Buchanan, 2012]. Rezultāti par izglītības līmeņa saistību ar bailēm no zobārsta literatūras analizē ir pretrunīgi, bet vairākos pētījumos ir noteikts, ka cilvēkiem ar augstāko izglītību ir retāk novērojamas bailes no zobārsta nekā cilvēkiem ar vidējo un pamatzglītību [Acharya, 2008; Lahti, et al., 2007; Nascimento, et al., 2011; Pohjola, et al., 2007].

Cilvēkiem ar zemu ienākumu līmeni bieži vien ir sliktāks mutes dobuma stāvoklis [Esa, et al., 2010; Pohjola, et al., 2007], un, atnākot pie ārsta, tiem ir nepieciešama grūtāka un ilgāka ārstēšana, pēc kuras cilvēkiem var rasties bailes no zobārsta.

Negatīva ģimenes attieksme pret zobārstniecību vai kāda ģimenes locekļa bailes no zobārsta var būt cēlonis stomatofobijas attīstībai bērniem [Acharya, 2008; Rantavuori, et al., 2009]. Lara ar līdzautoriem uzskata, ka dažiem bērniem bailes un trauksmes sajūta rodas vēl pirms pirmās vizītes, jo bērns ietekmējas no pieaugušo viedokļa [Lara, et al., 2012].

Visbiežākais cēlonis, kurš izraisa bailes no zobārsta, ir sāpīga iepriekšējā ārstēšana [Acharya, 2008; Carrillo-Diaz, et al., 2012; Edmunds, Buchanan, 2012; Klingberg, et al., 2009; Lundgren, et al., 2007; Naidu, Lalwah, 2010; Rantavuori, et al., 2009]. Sāpju atmiņa visu laiku rekonstruējas. Bailīgiem pacientiem ir tendence pārvērtēt sāpju sajūtu [Edmunds, Buchanan, 2012], kura viņiem bija pirms kāda laika. Bailīgie pacienti arī paredz daudz lielākas sāpes no zobārstniecības procedūras nekā pacienti bez bailēm [Hmud, Walsh, 2007].

Edmundsa un Bjukenena 2012. gadā publicēja pētījumu par baiļu līmeni 375 respondentiem vecumā no 16 līdz 78 gadiem. 78,5% cilvēku atbildēja, ka bailes no zobārsta viņiem radās jau bērnībā, un biežākie cēloņi bija: sāpes (31,9%), slikts / neiejūtīgs zobārsts (27,5%) un negatīva iepriekšējā pieredze (21,2%). Daži respondenti savu sāpju izcelsmi izskaidroja ar to, ka netika veikta anestēzija, bet vairāk cilvēku atzīmēja, ka zobārsta manipulācijas bija rupjas un sagādāja sāpes. Otro faktoru (slikts / neiejūtīgs zobārsts) cilvēki izskaidroja ar to, ka ārstam nebija žēlsirdības pret pacientu. Par negatīvu iepriekšējo pieredzi šajā pētījumā tika uzskatīta tāda situācija, kad ārstēšanas laikā pacients tika traumēts [Edmunds, Buchanan, 2012]. Pētījumā, kuru 2008. gadā publicēja Ačēria, tika noskaidrots, ka 22% pieaugušo pacientu bija negatīva iepriekšējā pieredze zobārstniecības kabinetā, augstāks baiļu un trauksmes līmenis un neuzticēšanās [Acharya, 2008].

Cilvēkam ar bailēm bieži ir zobu sāpes, diskomforts zobu izskata dēļ, protēzes, viņam jāatsakās no kāda pārtikas produkta zobu problēmu dēļ. Bailes traucē normālai cilvēka funkcionēšanai un attiecībām [Armfield, 2010]. Kad pacientam ir slikta mutes dobuma veselība un viņš nevar izvairīties no ārstēšanas, pacients var justies pazemots un viņam būs kauna sajūta, kas var vēl vairāk ietekmēt bailu līmeni un tālāko zobārsta apmeklēšanu [Hmud, Walsh, 2007]. Tāpēc ļoti svarīga ir arī personāla attieksme ārstēšanas laikā [AlSarheed, 2011; Lahti, et al., 2007], lai pacients nesatrauktos un nepārdzīvotu. Draudzīgas attiecības starp personālu un pacientu palīdz tikt galā ar bailēm no dažādiem stimuliem [Klingberg, et al., 2009].

Cilvēka temperamentu var uzskatīt par vienu no personīgajiem faktoriem bailu etioloģijā. Negatīvai emocionalitātei un kautrīgumam ir pozitīva korelācija ar bailēm no zobārsta [Brogardh-Roth, et al., 2010; Nicolas, et al., 2010; Ray, et al., 2010]. Lundgrens uzskata, ka arī impulsivitāte korelē ar bailēm no zobārsta, un visbiežāk bailīgie cilvēki ir neirotiski ekstraverti [Lundgren, et al., 2007]. Augsts bailu līmenis var būt saistīts ar smagu depresiju (21%), distīmiju (60%) un vispārēju trauksmi (17%) [Pohjola, et al., 2011]. Ja kāds baidās no vairākiem stimuliem (no augstuma, lidošanas, ierobežotības sajūtas), tas palielina iespējamību rasties bailēm no zobārstniecības [Krekken, et al., 2010]. Augstākais bailu līmenis tika novērots starp sievietēm ar sociālo fobiju [Pohjola, et al., 2011].

Neadekvāta uzvedība ārstēšanas laikā var būt arī sistēmiskas slimības dēļ (neiropsihiatriskas slimības: autisms, Aspergera sindroms, Tureta (*Tourette*) sindroms, uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroms), nevis bailu dēļ [Klingberg, et al., 2009]. Tomēr šajā pētījumā vairāk uzmanības tika pievērsta ar zobārstniecības personālu un cilvēka pieredzi saistītiem faktoriem un netika izmeklēta temperamenta saistība ar bailēm no zobārsta, kā arī nepiedalījās cilvēki ar psihiskām problēmām.

Darba mērķis

Noskaidrot un izpētīt biežāk minētos iemeslus un saistītos faktorus bailēm no zobārsta pieaugušajiem Daugavpilī.

Materiāls un metodes

Pētījumā piedalījās 50 Daugavpils pilsētas iedzīvotāju (25 sievietes un 25 vīrieši) vecumā no 19 līdz 76 gadiem, kuri tika anketēti dažādās publiskajās vietās (tirdzniecības centros, parkos, kafejnīcās) pēc nejaušas izlases principa. Respondentiem bija dažāds izglītības līmenis: 6 respondentiem bija pamatizglītība, 27 – vidējā izglītība, 17 – augstākā izglītība. Anketēšana tika veikta krievu un latviešu valodā un sastāvēja no vairākām daļām. Latviešu valodā anketas aizpildīja 7 cilvēki, bet krievu valodā – 43 cilvēki.

Anketēšanas pirmā daļa ietvēra demogrāfiskos datus: vecumu, dzimumu un izglītību. Otrajā daļā respondenti novērtēja savu bailu līmeni pēc modificētās zobārstniecības trauksmes tabulas (*Modified Dental Anxiety Scale – MDAS*) [Humphris, et al., 1995]. Šajā tabulā ir 5 jautājumi, un katrā jautājumā jāizvērtē savu bailu līmenis pēc Likerta skalas (1 – nemaz nebaidos, 5 – ļoti stipri baidos). Pētījumā tika izmantota atbilžu summa; minimālais punktu skaits, kuru varēja iegūt, bija 5, maksimālais – 25. Trešajā daļā bija tabula ar 67 biežākajiem bailu cēloņiem jeb stresa avotiem [Oosterink, et al., 2008], kur respondenti katru stimulu novērtēja pēc Likerta skalas (1 – nemaz nebaidos, 4 – ļoti stipri baidos). Apstrādājot datus, tika analizēts vidējais punktu skaits katram stimulam, kā arī respondentu daļa (%), kas novērtējusi faktoru ar 4 – “ļoti stipri baidos”.

Ceturtajā daļā bija 6 jautājumi par zobārsta apmeklēšanas regularitāti, bērnības un iepriekšējo negatīvo pieredzi, stiprām ģimenes locekļu bailēm no zobārsta, ietekmēšanos no citu stāstiem par sāpēm vai diskomfortu zobārstniecības kabinetā. Šajā daļā katram jautājumam tika piedāvāti atbildes varianti un respondenti varēja izvēlēties atbilstošo. Jautājumos par apmeklējumu regularitāti un bērnības pieredzi tika piedāvāti attiecīgi 4 un 5 graduēti atbilžu varianti (no regulāriem līdz neregulāriem apmeklējumiem), tāpēc, apstrādājot datus, tika veikts korelāciju tests ar pieaugušo bailēm no zobārsta (*MDAS*). Savukārt jautājumos par iepriekšējo negatīvo pieredzi, ģimenes locekļu bailēm no zobārsta un ietekmēšanos no

citu stāstiem tika piedāvāti dihotomiski atbilžu varianti (jā vai nē) un, izmantojot t-testu, tika salīdzināts, vai atšķiras vidējie baiļu rādītāji abām grupām. Tika arī pārbaudīts, vai atšķiras vidējie baiļu rādītāji respondentiem pēc vecuma, dzimuma un izglītības līmeņa.

Respondentiem bija iespēja atteikties no piedalīšanās pētījumā vai kādā no pētījuma daļām. Anketa bija anonīma un brīvprātīga, un pētījuma veikšana bija saskaņota ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteju. Iegūtie dati tika saglabāti un apstrādāti, ievērojot konfidencialitāti, un izmantoti tikai apkopotā veidā šī pētnieciskā darba ietvaros. Pīrsona korelāciju testu un t-testu statistiskā analīze tika veikta, izmantojot *SPSS 20.0* versijas programmatūru.

Rezultāti

Anketēšanā piedalījās 50 Daugavpils iedzīvotāju: 25 sievietes (50%) un 25 vīrieši (50%). Respondentu vecums variēja no 19 līdz 76 gadiem (vidējais vecums bija 44,32 gadi; standartnovirze (SD) = 15,31). Vidējais vecums sievietēm bija 43,84 gadi (SD = 15,62) un vīriešiem – 44,80 gadi (SD = 15,30). Visi aptaujātie cilvēki bija iedalīti pēc vecuma 5 grupās: 1. grupā bija cilvēki no 20 līdz 29 gadiem (10 cilvēki), 2. grupā – no 30 līdz 39 gadiem (10 cilvēki), 3. grupā – no 40 līdz 49 gadiem (10 cilvēki), 4. grupā – no 50 līdz 59 gadiem (10 cilvēki), 5. grupā – sešdesmitgadīgi un vecāki cilvēki (10 cilvēki). Pēc izglītības līmeņa 12% (6) respondentu bija pamatzglītība, 54% (27) – vidējā izglītība un 34% (17) – augstākā izglītība.

Vidējais rezultāts pēc modificētās zobārstniecības trauksmes tabulas visiem respondentiem bija 10,78 (SD = 4,99). Pirmajā vecuma grupā rezultāts bija 11,20 (SD = 4,71); 2. grupā – 9,50 (SD = 3,69); 3. grupā – 10,70 (SD = 5,49); 4. grupā – 13,20 (SD = 6,56); 5. grupā – 9,30 (SD = 3,97). Bailēm no zobārsta un vecumam nebija statistiski nozīmīgas korelācijas ($r = -0,015$; $p = 0,92$).

Vidējais baiļu līmenis sievietēm pēc modificētās zobārstniecības trauksmes tabulas bija 11,04 (SD = 4,69), bet vīriešiem – 10,52 (SD = 5,37). Salīdzinot abas grupas, netika atrasta nozīmīga korelācija starp dzimumu un baiļu līmeni ($r = -0,05$; $p = 0,72$).

Pēc modificētās zobārstniecības trauksmes tabulas cilvēkiem ar augstāko izglītību vidējais punktu skaits bija 10,88 (SD = 3,19), ar vidējo izglītību – 11,30 (SD = 6,04), ar pamatzglītību – 8,17 (SD = 3,55). Cilvēkiem ar pamatzglītību minimālais punktu skaits bija 5, bet maksimālais – 14; respondentiem ar vidējo izglītību minimālais punktu skaits arī bija 5, bet maksimālais – 25; cilvēkiem ar augstāko izglītību minimālais baiļu līmenis bija 6, bet maksimālais 17. Bailēm no zobārsta netika atrasta korelācija ar izglītības līmeni ($r = 0,11$; $p = 0,45$).

Zemas trauksmes grupai vidējais baiļu līmenis bija 5,85 (SD = 0,69), bet augstas trauksmes grupai – 18,08 (SD = 4,23).

Visvairāk (40%) aptaujas dalībnieku par baiļu izraisīto faktoru atzīmēja uzspiestu / rupju ārstēšanu. Daudziem respondentiem stipras bailes izraisīja iespējama mīksto audu savainošana (26%), sāpes (30%), smaganu piegriešana (24%), zoba ekstrakcija (28%). Vismazāk bailes respondentiem izraisa spilgta gaisma zobārsta kabinetā, balta virsvalka ieraudzīšana, personāla aizsargmaskas un brilles, zobu pārbaude bez metāla zondes. Septiņus faktorus (“zobārsts apraksta procedūru”, “zobārsta manieres”, “mutes atvēršana”, “zobu pārbaude (bez metāla zondes)”, “zobu rentgena veikšana”, “redzēt balto virsvalku”, “spilgta gaisma zobārsta kabinetā”) neviens respondents nenovērtēja ar ciparu 4 (ļoti stipri bail) (sk. 1. tab.). Pieciem faktoriem (“zobārsta manieres”, “mutes atvēršana”, “zobu pārbaude (bez metāla zondes)”, “zobu rentgena veikšana”, “spilgta gaisma zobārsta kabinetā”) maksimālais vērtējums pēc Likerta skalas bija 2 (nedaudz bail), diviem faktoriem (“zobārsts apraksta procedūru”, “redzēt balto virsvalku”) maksimālais vērtējums bija 3 (diezgan stipri bail). Aptaujai pēc tulkošanas ir aprēķināta augsta ticamība (Kronbaha alfa = 0,983).

Sievietes kā stipras bailes izraisītošus atzīmēja 57 (85%) faktorus, bet vīrieši ar ciparu 4 (ļoti stipri bail) atzīmēja 47 (70%) faktorus. Sievietēm 13 (19%) faktori ir novērtēti kā vairāk baiļu izraisītošie nekā vīriešiem, savukārt vīriešiem tikai 3 (4%) faktori (“personāla aizsargmaskas un brilles”, “piezīme / aizrādījums no zobārsta”, “pierakstīšanās pie zobārsta”) ir atzīmēti ar lielāku ciparu skaitu nekā sievietēm.

No 50 cilvēkiem 29 atzīmēja vismaz vienu faktoru kā stipras bailes izraisītošu (ar ciparu 4). Augstas trauksmes grupas respondenti vairākus faktorus novērtēja ar lielāku punktu skaitu nekā respondenti no zemas trauksmes grupas.

1. tabula. Sešdesmit septiņu faktoru hierarhija pēc visu respondentu atbilžu vidējā punktu skaita un cilvēku skaits (%), kuri atzīmēja faktoru kā stipras bailes izraisīšu

Mean scores of the 67 stimuli and percentage of persons who rated the stimulus as extremely anxiety provoking

Faktoru hierarhija pēc Osterinka un līdzautoru pētījuma rezultātiem	Faktors	Vidējais punktu skaits	Cilvēku skaits %, kuri novērtēja faktoru ar "ļoti stipri bail"
1	2	3	4
9.	1. Uzspiesta / rupja ārstēšana	3,02	40
6.	2. Mīksto audu iegriešana vai ieplēšana	2,84	26
8.	3. Sāpes	2,74	30
2.	4. Smaganas piegriešana, piededzināšana	2,72	24
5.	5. Zoba ekstrakcija	2,68	28
12.	6. Ievainošana	2,66	22
15.	7. Zobārsts, kas steidzas	2,66	26
3.	8. Saknes kanāla ārstēšana	2,64	28
1.	9. Zoba vai mutes ķirurģiska operācija	2,62	22
21.	10. Metāla zondes ieķeršanās	2,56	20
4.	11. Nepietiekama anestēzija	2,56	28
10.	12. Sāpju sajūta	2,46	20
11.	13. Adu dūriena sajūta	2,20	14
32.	14. Bezpalīdzības sajūta	2,16	14
7.	15. Zoba urbšana	2,14	14
18.	16. Panikas lēkme	2,12	10
13.	17. Injekcijas sajušana	2,06	12
14.	18. Injekcijas ievadišana	2,02	10
31.	19. Skrāpēšana ar instrumentu pa zobiem	2,02	10
19.	20. Strādājošs urbulis	1,98	8
36.	21. Baiļu reakcija	1,88	6
24.	22. Neziņa, kas notiek mutē	1,82	4
17.	23. Sīki priekšmeti mutes dziļumā	1,78	6
29.	24. Kontroles trūkums	1,78	4
22.	25. Skaņa no urbmašīnas	1,76	6
23.	26. Fakts, ka Jūs nezināt...	1,74	6
48.	27. Tuvošanās zobārstniecības kabinetam	1,68	8
38.	28. Dīvaini priekšmeti Jūsu mutē	1,64	2
26.	29. Paskaidrojumu trūkums no zobārsta	1,64	4
16.	30. Adu ieraudzīšana	1,60	2
25.	31. Zoba plombēšana	1,58	4
53.	32. Iesēšanās zobārstniecības krēslā	1,58	6
20.	33. Adu izskats	1,56	2
37.	34. Redzēt asinis	1,56	4
33.	35. Urbmašīnas izskats	1,54	8
49.	36. Gulēt zobārsta krēslā (pozīcija)	1,54	6
35.	37. Zobakmens noņemšana	1,52	4
42.	38. Smaka no urbmašīnas	1,50	8

1. tabulas turpinājums

1	2	3	4
55.	39. Uzgaidāmā telpa	1,48	6
39.	40. Zobu pārbaude ar metāla zondi	1,48	2
34.	41. Ierobežojuma sajūta zobārstniecības krēslā	1,46	4
51.	42. Smaka zoba vai mutes ķirurģiskās operācijas laikā	1,46	8
44.	43. Zobu tīrīšana / pulēšana	1,46	4
46.	44. Ar zobārstniecību saistītā nepatīkamā garša	1,44	4
30.	45. Aukstuma aerosola aplicēšana uz zoba	1,44	4
28.	46. Kāda instrumenta izskats	1,42	2
27.	47. Breķešu uzlikšana uz zobiem	1,38	2
41.	48. Notirpuma sajušana	1,34	4
47.	49. Zobārsta rokas Jūsu mutē	1,34	4
50.	50. Turēt atvērtu muti	1,34	4
57.	51. Piezīme / aizrādījums no zobārsta	1,34	2
40.	52. Pietiekamas sarunas trūkums	1,32	6
65.	53. Zobārsts ienāk kabinetā	1,30	2
61.	54. Pierakstīšanās pie zobārsta	1,28	2
45.	55. Nospieduma ņemšana	1,28	4
63.	56. Zobārsts apraksta procedūru	1,26	0
58.	57. Zobārsta manieres	1,24	0
52.	58. Zobu pārbaudes veikšana	1,22	2
54.	59. Ūdens sajušana mutē	1,22	2
43.	60. Ieraudzīt aukstuma aerosolu	1,20	4
66.	61. Zobārsts kā persona	1,20	2
60.	62. Mutes atvēršana	1,16	0
59.	63. Zobu rentgena veikšana	1,14	0
62.	64. Zobu pārbaude (bez metāla zondes)	1,12	0
56.	65. Personāla aizsargmaskas un brilles	1,10	2
67.	66. Redzēt balto virsvalku	1,10	0
64.	67. Spilgta gaisma zobārsta kabinetā	1,06	0

Uz jautājumu “Cik regulāri Jūs apmeklējat zobārstniecības kabinetu?” 23 (46%) cilvēki atbildēja “Eju pie zobārsta, kad nedaudz sāp vai sāk traucēt kāds zobs” (vidējais baiļu līmenis $M = 10,0$; $SD = 4,05$); 15 (30%) cilvēki atbildēja “Eju pie zobārsta tikai tad, kad stipri sāp zobi vai izkrīt plomba” ($M = 12,73$; $SD = 5,61$), 11 (22%) cilvēki atbildēja, ka katru gadu pārbauda savus zobus ($M = 8,64$; $SD = 3,88$), un tikai 1 (2%) cilvēks vispār neiet pie zobārsta (baiļu līmenis = 23). Respondenti ar augstu rezultātu pēc modificētās zobārstniecības trauksmes tabulas (≥ 14) pēc atbilžu vairākuma apmeklēja zobārsta, kad stipri sāp zobs vai izkrīt plomba. Zobārsta apmeklēšanas regularitātei nebija nozīmīgas korelācijas ar vecumu ($p = 0,080$), dzimumu ($p = 0,277$), izglītību ($p = 0,711$), ģimenes locekļu bailēm no zobārsta ($p = 0,813$) un citu cilvēku stāstiem par sāpēm zobārstniecības kabinetā ($p = 0,060$). Savukārt apmeklēšanas regularitātei ir statistiski nozīmīga korelācija ar bailēm no zobārsta ($r = 0,41$; $p = 0,003$), bērnības pieredzi ($r = 0,35$; $p = 0,013$) un iepriekšējo negatīvo pieredzi ($r = -0,52$; $p = 0,000$).

Uz jautājumu “Vai bērnībā Jums bija bailes no zobārstniecības pakalpojumiem?” biežākā atbilde bija “Jā, es baidījos un pārdzīvoju, bet gāju pats pie zobārsta” (atbildēja 16 (32%) cilvēki); 14 cilvēki (28%) gāja pie zobārsta tikai tāpēc, ka pierunāja vecāki, un 13 cilvēki (26%) gāja pie zobārsta tikai tad, kad

sāpēja zobs vai piespieda vecāki. Un tikai 2 respondentus (4%) neviens bērniņā nevarēja pierunāt vai piespiest iet pie zobārsta. Bērniņas pieredzei nav statistiski nozīmīgas korelācijas ar bailēm no zobārsta ($p = 0,065$) un dzimumu ($p = 0,794$).

Iepriekšēja negatīvā pieredze (stipras sāpes, nepatīkama attieksme) un kāds ģimenes loceklis ar stiprām bailēm no zobārsta bija 76% respondentu (38 cilvēkiem). Cilvēkiem, kuri atbildēja pozitīvi par iepriekšējo negatīvo pieredzi, baiļu līmenis bija $M = 11,34$ ($SD = 5,25$), bet cilvēkiem ar atbildi "nē" – $M = 9$ ($SD = 3,74$). Respondentiem, kuriem ir ģimenes loceklis ar stiprām bailēm no zobārsta, baiļu līmenis bija $M = 11,45$ ($SD = 4,90$), bet otrai grupai baiļu līmenis bija $M = 8,67$ ($SD = 4,887$). Bailēm no zobārsta netika atrasta korelācija nedz ar iepriekšējo negatīvo pieredzi ($p = 0,159$), nedz arī ar ģimenes faktoriem ($p = 0,093$). Negatīvai iepriekšējai pieredzei nebija nozīmīgas korelācijas arī ar dzimumu ($p = 0,193$).

Savukārt 48% cilvēku (24 respondentiem) palielinās bailes no zobu ārstēšanas, dzirdot radnieka vai drauga stāstu par sāpēm vai diskomfortu zobārstniecības kabinetā. Veicot grupas statistiku, tika noteikts, ka vidējais baiļu līmenis respondentiem ar atbildi "jā" $M = 13,0$ ($SD = 4,48$), bet ar atbildi "nē" $M = 8,73$ ($SD = 4,618$). Salīdzinot abas grupas ar t-testu analīzi, tika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības ($t = 3,312$; $p = 0,002$). Izmeklējot saistību starp dzimumu un citu cilvēku stāstiem par zobārstniecību, nozīmīga korelācija netika atrasta ($p = 0,267$).

Diskusija

Veiktajā pētījumā tika atrasta statistiski nozīmīga saistība starp bailēm no zobārsta un citu cilvēku stāstiem par sāpēm zobārstniecības kabinetā, kā arī starp bailēm no zobārsta un apmeklēšanas regularitāti. Statistiski nozīmīga saistība netika konstatēta starp bailēm no zobārsta un vecumu, dzimumu, izglītības līmeni, bērniņas pieredzi, iepriekšējo negatīvo pieredzi, ģimenes faktoriem.

Novērtējot Daugavpils pilsētas iedzīvotājiem baiļu līmeni dažādās vecuma grupās, visstiprākās bailes no zobārsta bija vecuma grupā no 50 līdz 59 gadiem, bet viszemākais baiļu līmenis tika konstatēts visvecākajai respondentu grupai. Pētījumā konstatētais baiļu līmenis atšķiras no Lahti un līdzautoru pētījuma rezultātiem, kur bija secināts, ka visaugstākais baiļu līmenis ir cilvēkiem vecumā no 30 līdz 34 gadiem. Pētījuma rezultāti neatbilst arī Armfilda un līdzautoru apgalvojumam, ka bailes palielinās 46–64 gadu vecumā, bet pēc 65 gadu vecuma – samazinās. Veiktajā pētījumā netika atrasta statistiski nozīmīga korelācija starp bailēm no zobārsta un vecumu, kas atbilst Edmundsas un Bjukenenas rezultātiem. To varētu izskaidrot ar nelielo respondentu skaitu un respondentu specifisko pieredzi.

Pēc modificētās zobārstniecības trauksmes tabulas rezultātiem baiļu līmenis sievietēm nebija statistiski nozīmīgi augstāks nekā vīriešiem, kas neatbilst vairākiem iepriekš minētajiem pētījumiem (Nascimento ar līdzautoriem, Lundgrens ar līdzautoriem, Karilo-Diaza ar līdzautoriem, Ačeria, Lahti ar līdzautoriem un Pohjola ar līdzautoriem), un tas varētu būt saistīts ar nelielo respondentu skaitu.

Novērtējot baiļu līmeņa saistību ar cilvēka izglītību, netika atrasta nozīmīga korelācija, un tas ir pretrunā ar teorētiskajā daļā minētajiem pētījumu datiem (Lahti ar līdzautoriem, Nascimento ar līdzautoriem, Pohjola ar līdzautoriem un Ačeria). Veiktajā pētījumā nevienam respondentam ar augstāko izglītību rezultāts nepārsniedza ciparu 19, turpretim dažiem cilvēkiem ar vidējo izglītību šis skaitlis bija lielāks. Šī pētījuma rezultāti atšķiras no citiem, jo tika izmeklēts neliels respondentu skaits un grupas pēc izglītības līmeņa bija sadalītas nevienmērīgi.

Atšķirībā no teorētiskajā daļā minētā, šajā pētījumā ģimenes faktori, bērniņas un iepriekšējā negatīvā pieredze neietekmēja respondentu baiļu līmeni, kas atkarīgs no cilvēka subjektīvās attieksmes un pieredzes, kā arī no aptaujāto cilvēku skaita. Veiktajā pētījumā iepriekšēja negatīvā pieredze nav statistiski nozīmīgi saistīta ar dzimumu, kas atšķiras no Lundgrena ar līdzautoriem un Karilo-Diazas ar līdzautoriem pētījumu rezultātiem.

Pētījumā tika atrasta korelācija starp bailēm no zobārsta un apmeklēšanas regularitāti. Rezultāti atbilst Pohjolas un līdzautoru, kā arī Karilo-Diazas un līdzautoru teiktajam, ka stiprākas bailes tiek vairāk novērotas tiem, kuri neregulāri apmeklē zobārstu. Bet bailīgu respondentu vidū bija arī cilvēks,

kurš katru gadu pārbauda savus zobus. To var izskaidrot ar Pohjolas un līdzautoru konstatēto, ka cilvēki, kuri kopš bērnības ir pieradināti regulāri apmeklēt zobārstu, turpina to regulāri darīt pat tad, ja ir augsts baiļu līmenis. Zobārsta apmeklēšanas regularitāte korelē arī ar bērnības un iepriekšējo negatīvo pieredzi, ko apstiprina Rantavuori pētījums.

Atšķirībā no Osterinka un līdzautoru pētījuma rezultātiem, kur biežākie iemesli bailēm no zobārsta pēc hierarhijas bija zoba vai mutes ķirurģiskā operācija; smaganas piegriešana / piededzināšana; saknes kanāla ārstēšana; nepietiekama anestēzija; zoba ekstrakcija; šajā pētījumā visvairāk bailes izraisa uzspiesta / rupja ārstēšana, tad sekoja mīksto audu iegriešana; sāpes; smaganas piegriešana / piededzināšana; zoba ekstrakcija; savainošana; zobārsts, kas steidzas; saknes kanāla ārstēšana; zoba vai mutes ķirurģiskā operācija; metāla zondes ieķēršanās; nepietiekama anestēzija. Iegūtie rezultāti drīzāk korelē ar Armfilda teoriju par nepatīkamu, bīstamu, neprognozējamu un nekontrolējamu ārstēšanas procesu, kas izraisa un veicina bailes no zobārsta. Tāpat, ļoti ticams, ka respondenti uzspiestu / rupju ārstēšanu interpretēja kā sāpju iespējamību, tāpēc šis faktors atrodas hierarhijas tabulas sākumā. Tika konstatēts, ka cilvēki ļoti baidās no sāpēm ārstēšanas laikā, un tas bieži ir neregulāras zobārsta apmeklēšanas cēlonis. Visi pārējie stipras bailes izraisošie faktori, izņemot “zobārsts, kas steidzas”, ir saistīti ar invazīvu procedūru.

Cilvēkiem bail no zobārsta, kurš steidzas, jo liekas, ka ārsts var pieļaut kļūdu steigas dēļ un varētu savainot pacientu vai radīt nepatīkamu sajūtu un sāpes. No tā var secināt, ka cilvēki visvairāk baidās no iespējamām sāpēm un audu savainošanas. Vismazāk bailes izraisīja šādi faktori: ieraudzīt aukstuma aerosolu; zobārsts kā persona; mutes atvēršana; zobu rentgena veikšana; zobu pārbaude (bez metāla zondes); personāla aizsargmaskas un brilles; redzēt balto virsvalku; spilgta gaisma zobārsta kabinetā. Šie faktori nav saistīti ar invazīvu procedūru, tāpēc arī lielāko daļu no šiem faktoriem cilvēki neatzīmēja ar ciparu 4. Šie rezultāti atbilst Osterinka un līdzautoru pierādītajam, ka faktori, kuri ir saistīti ar zobārstniecības kabinetu (zobārstniecības krēsls), zobārstniecības komandu (zobārsts), zobārstniecības iekārtām (apgērbs, aizsardzības maskas), parasti neizraisa stipras bailes.

Šajā pētījumā tika noskaidrots, ka tieši vecākiem, nevis jaunākiem respondentiem vairāk faktoru izraisa lielākas bailes, kas ir pretrunā ar Osterinka un līdzautoru pētījuma rezultātiem. Jaunākiem respondentiem mazākas bailes varētu būt tehnoloģiskā progresa zobārstniecībā un uzlabotās aprūpes sistēmas nopelns. Šajā pētījumā un arī Osterinka ar līdzautoriem pētījumā sievietes salīdzinājumā ar vīriešiem lielāku faktoru daudzumu atzīmēja kā stipras bailes izraisošus. Šajā pētījumā tikai vairāk nekā puse no visiem cilvēkiem, bet Osterinka ar līdzautoriem pētījumā pilnīgi visi respondenti, vismaz vienu faktoru atzīmēja kā stipras bailes izraisošu, kas varētu būt saistīts ar respondentu individuālo pieredzi un attieksmi pret konkrētiem faktoriem.

Secinājumi

Visstiprākās bailes cilvēkiem izraisa uzspiesta / rupja ārstēšana un invazīvas procedūras, bet vismazākās bailes – spilgta gaisma zobārsta kabinetā. Cilvēki ar augstāku baiļu līmeni vairāk ietekmējas no citu stāstiem par sāpēm zobārsta kabinetā un neregulārāk apmeklē zobārstu.



Most Frequent Causes and Related Factors of Dental Fear for Adults in Daugavpils, Latvia

Abstract

Introduction. Dental fear is a significant problem all over the world despite the technological progress in dentistry. Every sixth adult in the world suffers from dental fear [Hmud & Walsh, 2007].

Aim. The aim of the research is to identify and to investigate the most frequent causes and related factors of dental fear in adult population in Daugavpils, Latvia.

Material and methods. The respondents of the study were 50 residents of Daugavpils aged 19 to 76. The participants estimated their dental fear degree according to the Modified Dental Anxiety Scale and the stimuli most frequently causing dental fear by the Likert scale, as well as responded to the questions about their age, gender, education, dental appointment regularity, childhood and other previous negative dental experiences, and other family members' dental fear. The Pearson correlation and t-test statistical analysis was applied using SPSS 20.0.

Results. The mean age of respondents was $M = 44.32$ ($SD = 15.31$). The most frequent (40%) cause of the participants' dental fear was rough/harsh treatment. The statistically significant correlation between dental fear and other people's stories about the painful procedures in dental office ($t = 3.31$; $p = 0.002$) was found, as well as between dental fear and dental appointment regularity ($r = 0.409$; $p = 0.003$). No statistically significant correlation was found between dental fear and age ($p = 0.92$), gender ($p = 0.717$), educational level ($p = 0.448$), childhood experience ($p = 0.065$), previous negative experience ($p = 0.159$), other family members' fear ($p = 0.093$).

Conclusions. The strongest fear is caused by rough/harsh treatment. People showing higher degree of dental fear are more influenced by other people's stories about the painful procedures in dental office and less regularly visit a dentist.

Keywords: dental fear, dental anxiety, dental phobia, dental fear aetiology.

Literatūra

1. Acharya S. Factors affecting dental anxiety and beliefs in an Indian population // *Journal of Oral Rehabilitation*, 2008; 35: 259-267.
2. AlSarheed M. Children's perception of their dentists // *European Journal of Dentistry*, 2011; 5 (2): 186-190.
3. Armfield J. M. The extent and nature of dental fear and phobia in Australia // *Australian Dental Journal*, 2010; 55: 368-377.
4. Armfield J. M., Stewart J. F., Spencer A. J. The vicious cycle of dental fear: exploring the interplay between oral health, service utilization and dental fear // *BMC Oral Health*, Jan 2007; 7: 1-7.
5. Brogardh-Roth S., Stjernqvist K., Matsson L., Klingberg G. Dental fear and anxiety and oral health behaviour in 12- to 14-year-olds born preterm // *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2010; 20: 391-399.
6. Carrillo-Diaz M., Crego A., Armfield J. M., Romero-Maroto M. Treatment experience, frequency of dental visits, and children's dental fear: a cognitive approach // *European Journal of Oral Sciences*, 2012; 120: 75-81.
7. Edmunds R., Buchanan H. Cognitive vulnerability and the aetiology and maintenance of dental anxiety // *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2012; 40: 17-25.
8. Esa R., Savithri V., Humphris G., Freeman R. The relationship between dental anxiety and dental decay experience in antenatal mothers // *European Journal of Oral Sciences*, 2010; 118: 59-65.
9. Hmud R., Walsh L. J. Dental anxiety: causes, complications and management approaches // *International Journal of Dent S Afric*, 2007; 9: 6-14.
10. Humphris G. M., Freeman R., Campbell J., et al. Further evidence for the reliability and validity of the Modified Dental Anxiety Scale // *International Dental Journal* 2000; 50: 367-370.
11. Klingberg G., Raadal M., Arnrup K. Dental fear and behavior management problems // *Pediatric dentistry: a clinical approach* / Koch G., Poulsen S. – 2nd ed. – 2009. –Pp. 32-43.
12. Krekken J. B., Cate J. M., Veerkamp J. S. J. Child dental fear and general emotional problems: a pilot study // *European Archives of Paediatric Dentistry*, 2010; 11 (6): 283-286.
13. Lahti S., Vehkalahti M. M., Nordblad A., Hausen H. Dental fear among population aged 30 years and older in Finland // *Acta Odontologica Scandinavica*, 2007; 65: 97-102.
14. Lara A., Crego A., Romero-Maroto M. Emotional contagion of dental fear to children: the fathers' mediating role in parental transfer of fear // *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2012; 22: 324-330.
15. Lundgren J., Elfström M. L., Berggren U. The relationship between temperament and fearfulness in adult dental phobic patients // *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2007; 17: 460-468.
16. Naidu R. S., Lalwah S. Dental anxiety in a sample of West Indian adults // *West Indian Medical Journal*, 2010; 59 (5): 567-572.

17. Nascimento D. L., Silva Araujo A. C., Gusmao E. S., Cimoës R. Anxiety and fear of dental treatment among users of public health services // *Oral Health Prevention in Dentistry*, 2011; 9: 329–337.
18. Nicolas E., Bessadet M., Collado V., et al. Factors affecting dental fear in French children aged 5–12 years // *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2010; 20: 366–373.
19. Oosterink F. M. D., de Jongh A., Aartman I. H. A. What are people afraid of during dental treatment? Anxiety-provoking capacity of 67 stimuli characteristic of the dental setting // *European Journal of Oral Sciences*, 2008; 116: 44–51.
20. Pohjola V., Lahti S., Vehkalahti M. M., et al. Association between dental fear and dental attendance among adults in Finland // *Acta Odontologica Scandinavica*, 2007; 65: 224–230.
21. Pohjola V., Mattila A. K., Joukamaa M., Lahti S. Anxiety and depressive disorders and dental fear among adults in Finland // *European Journal of Oral Sciences*, 2011; 119: 55–60.
22. Ray J., Wide Boman U., Bodin L., et al. Heritability of dental fear // *Journal of Dental Research*, 2010; 89 (3): 297–301.
23. Rantavuori K., Tolvanen M., Hausen H., et al. Factors associated with different measures of dental fear among children at different ages // *Journal of Dentistry for Children*, 2009; 76: 13–19.

Deguna estētikas novērtējums pacientiem ar vienaspusēju caurejošu lūpas, alveolārā izauguma un aukslēju šķeltni

Ieva Bāgante, Ilze Akota

*Rīgas Stradiņa universitāte, Mutes, sejas un žokļu
ķirurģijas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Vienpusēja lūpas, alveolārā izauguma un aukslēju šķeltne (angļu val. *Unilateral Cleft Lip and Palate – UCLP*) ir iedzimta patoloģija, kuras gadījumā vienmēr novēro izteiktu deguna deformāciju. Primāra deguna deformācijas korekcija, lai panāktu gan labu funkcionālu, gan estētisku rezultātu pacientiem ar *UCLP*, joprojām ir aktuāla tēma. Nav vienotas pieejas par šādu deguna deformāciju korekcijas laiku un metodiku, kā arī nav vispārējas metodes deguna estētikas objektīvai un kvantitatīvai novērtēšanai.

Darba mērķis. Novērtēt modificēto *Anastassov* un *Chipkov* (2003) metodi deguna estētikas izvērtēšanai bērniem ar *UCLP* trīs un piecu gadu vecumā no fotoattēliem.

Materiāls un metodes. Tika veikta retrospektīva datu analīze bērniem ar pilnu caurejošu *UCLP*, kuriem primāra lūpas un deguna korekcija veikta Latvijas Lūpu, aukslēju un sejas šķeltnu centrā laika posmā no 1995. līdz 2008. gadam un kuriem bija pieejami standartizēti fotoattēli pretskata un kolumelārā projekcijā. Kopumā tika atlasīti 34 bērni, no tiem pētījumā tika iekļauti 23 bērnu standartizēti fotoattēli trīs gadu vecumā un 20 bērnu fotoattēli piecu gadu vecumā. Tika veikta statistiskā datu analīze, nosakot kapa koeficientu.

Rezultāti. Intranovērtētāju un internovērtētāju variabilitātes vienprātība svārstījās no 30 līdz 100%, kapa koeficients – no 0,1 līdz 1.

Secinājumi. Deguna estētikas novērtējums ar modificēto *Anastassov* un *Chipkov* vērtēšanas skalu bija ar augstu gan intranovērtētāju, gan internovērtētāju variabilitāti. Šai vērtēšanas skalai divu dimensiju fotoattēlos ir ierobežots pielietojums.

Atslēgvārdi: deguna estētika, vienaspusēja lūpas un aukslēju šķeltne, novērtēšanas metodes.

Ievads

Lūpu un aukslēju šķeltnes ir biežākā iedzimtā patoloģija sejas un žokļu rajonā. Tā var izraisīt ievērojamus estētiskus traucējumus un būt par cēloni smagām funkcionālām novirzēm, kas jau pirmajās dzīvības dienās un gados var negatīvi ietekmēt bērna fizisko un garīgo attīstību [Barkāne, 1997]. Bērniem ar vienaspusēju lūpas, alveolārā izauguma un aukslēju šķeltni (angļu val. *Unilateral Cleft Lip and Palate – UCLP*) vienmēr novēro izteiktu deguna deformāciju [Kim, et al., 2004].

Rinoplastika ir viena no sarežģītākajām procedūrām plastiskajā ķirurģijā, īpaši sarežģīta tā ir pacientiem ar iedzimtām sejas šķeltnēm. Mūsdienās deguna korekciju veic vienlaicīgi ar primāru lūpas plastiku [Guyuron, 2008], tomēr lielai daļai pacientu ir nepieciešama arī sekundāra deguna korekcija

pusaudžu vecumā [Ahuja, 2002]. Ir aprakstītas daudzas primāras deguna plastikas metodes, bet neviena metode nav ideāla [Gubisch, 1995]. Deguna estētikas objektīvai un kvantitatīvai novērtēšanai līdz šim nav aprakstītas vispāratzītas metodes [Russell, et al., 2001].

Šajā darbā deguna estētikas novērtēšanai tika lietoti standartizēti divdimensiju fotoattēli [Al-Omari, et al., 2003] un tika pielāgota detalizēta Anastassov un Chipkov (2003) kliniskā vērtēšanas skala, kuras pielietojums novērtēšanai fotoattēlos līdz šim nav aprakstīts.

Darba mērķis

Novērtēt modificēto Anastassov un Chipkov metodi deguna estētikas izvērtēšanai bērniem ar UCLP trīs un piecu gadu vecumā divdimensiju fotoattēlos.

Materiāls un metodes

Tika veikta retrospektīva datu analīze bērniem ar pilnu caurejošu UCLP, kuriem primāra lūpas un deguna korekcija veikta Latvijas Lūpu, aukslēju un sejas šķeltņu centrā laikposmā no 1995. līdz 2008. gadam un kuriem bija pieejami standartizēti fotoattēli pretskata un kolumelārā projekcijā. Dati iegūti no Latvijas Lūpu, aukslēju un sejas šķeltņu centra. Kopumā tika atlasīti 34 bērni, no tiem pētījumā tika iekļauti 23 bērnu standartizēti fotoattēli trīs gadu vecumā un 20 bērnu standartizēti fotoattēli piecu gadu vecumā. Diagnoze tika apstiprināta ar fotoattēliem pirms primāras lūpas un deguna plastikas.

Fotogrāfijas tika noformētas pēc vienotas sistēmas – melnbaltas, izgriezti trīsstūri, kuros redzami tikai deguns un lūpas (sk. 1. att.), visi fotoattēli tika pagriezti, lai šķeltne atrastos kreisajā pusē, pēc tam – labajā.

1. attēls. Deguna estētikas novērtēšanas attēls, šķeltnei atrodoties kreisajā pusē

Photos for nose appearance assessment where cleft is on left side



Katrs attēlu pāris tika novērtēts vienu minūti pēc modificētas Anastassov un Chipkov [2003] izstrādātās vērtēšanas skolas, kura īpaši pielāgota deguna deformāciju novērtēšanai fotoattēlos pacientiem ar UCLP (sk. 1. tab.). Kopumā novērtēšanu veica divi novērtētāji četras reizes. Divas reizes novērtēšana tika veikta, kad šķeltne atradās kreisajā pusē un divas reizes – labajā pusē. Katra novērtēšana tika veikta ar vienas nedēļas intervālu.

Tika veikta datu statistiskā analīze, nosakot kappas koeficientu intranovērtētāja un internovērtētāja variabilitātei. Saskaņā ar Landis un Koch publicēto starptautisko kappas koeficienta vienprātības pakāpes klasifikāciju, ja kappas koeficients ir no 0,8 līdz 1,0, tad ticamība ir ļoti laba, ja no 0,6 līdz 0,8 – laba, ja 0,4–0,6 – vidēja, ja 0,2–0,4 – slikta, ja mazāka par 0,2, tad ļoti slikta [Landis, Koch, 1977].

1. tabula. Modificēta Anastassov un Chipkov deguna deformācijas vērtēšanas skala
Modified Anastassov and Chipkov postoperative nasal deformation aesthetic evaluation scale

Nr.	Pozīcija	Shematisks attēls	Punkti
1.	Simetrisks deguns		0
2.	Kolumela pārāk īsa		0,5
3.	Redzama septas subluksācija vai deviācija		1
4.	Plata nāsu pamatne		0,5
5.	Šaura nāsu pamatne		0,5
6.	Kolumelas pamatne pārāk plata		0,5
7.	Kolumelas pamatne pārāk šaura		0,5
8.	Nepietiekama spārna ieloce		0,5
9.	Pārāk izteikta spārna ieloce		0,5
10.	Nāsu augšējās malas deformācija		0,5
11.	Nepareiza spārna skrimšļa pozīcija		1
12.	Augsta spārna pozīcija		0,5
13.	Zema spārna pozīcija		0,5
14.	Saplacināts un hipoplastisks spārns		3
15.	Summa		

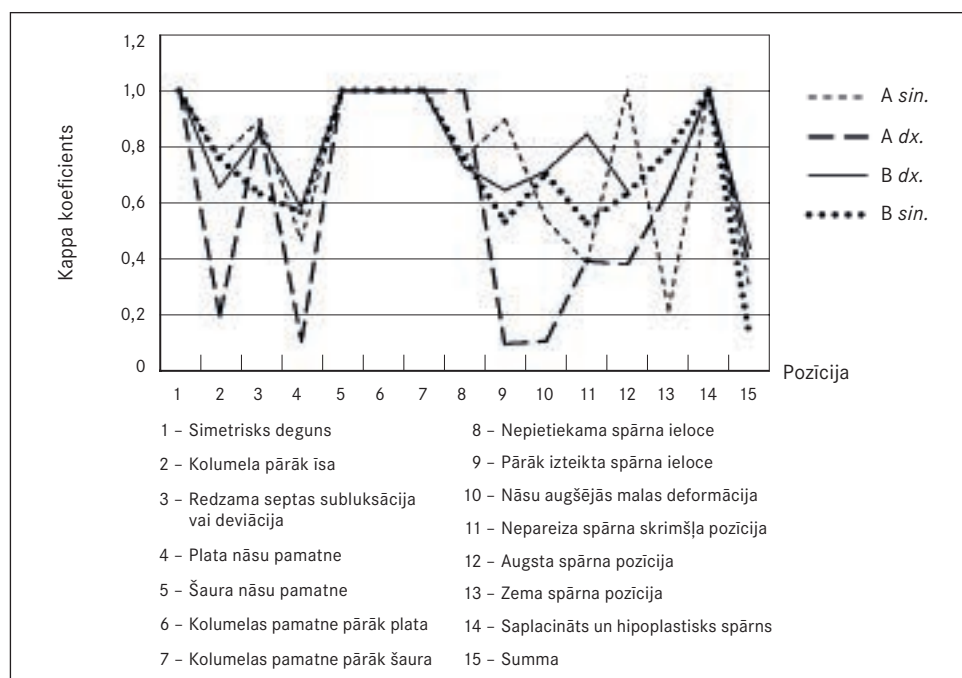
Rezultāti

Novērtējot attēlus, kur šķeltne atradās kreisajā pusē, intranovērtētāja kappas koeficients A novērtētajam bija no 0,2 līdz 1,0, bet B novērtētajam – no 0,1 līdz 1,0. Šķeltnei atrodoties labajā pusē, A novērtētajā kappas koeficients svārstījās no 0,1 līdz 1,0, bet B novērtētajam – no 0,4 līdz 1,0. A un B intranovērtētāja variabilitāte bija līdzīga. Vairākumā novērtējuma pozīciju kappas koeficients bija robežās no 0,5 līdz 1,0, kas norāda uz vidēju līdz ļoti labu ticamību (sk. 2. att.).

Internovērtētāju kappas koeficients bija no 0,1 līdz 1,0. Internovērtētāja kappas koeficients neuzlabojās arī pēc otrā mērījuma ne šķeltnei esot kreisajā, ne labajā pusē (sk. 2. tab.). Tika noteikta vērtētāju intravariabilitāte, salīdzinot šķeltnes pozīciju labajā un kreisajā pusē. Šajā gadījumā A novērtētajam kappas koeficients bija no 0,1 līdz 1,0 un B novērtētajam no 0,4 līdz 1,0. Dažos gadījumos kappas koeficientu nebija iespējams aprēķināt, jo pacientu skaits bija pārāk mazs.

2. attēls. A un B intranovērtētāju kappa koeficients, šķeltnei atrodoties kreisajā un labajā pusē (sin. – kreisā puse, dx. – labā puse)

A and B intra rater Cohen's Kappa coefficient, for assessment when cleft situated on left and right side (sin. – left side, dx. – right side)



2. tabula. Internovērtētāja variabilitāte (%) un kappa koeficients

Inter rater variability and Cohen's Kappa coefficient

Internovērtētāja variabilitāte	sin. 1		sin. 2		dx. 1		dx. 2	
	%	Kappa	%	Kappa	%	Kappa	%	Kappa
Simetrisks deguns	100,0	1,0	100,0	1,0	100,0	1,0	100,0	1,0
Kolumella pārāk īsa	74,4	0,2	79,1	NA	65,1	0,1	72,1	0,3
Redzama septas subluksācija vai deviācija	74,4	0,2	81,4	0,4	76,7	0,1	74,4	0,1
Plata nāsu pamatne	76,7	0,5	86,1	0,7	69,8	0,3	65,1	0,1
Šaura nāsu pamatne	100,0	1,0	100,0	1,0	100,0	1,0	100,0	1,0
Kolumellas pamatne pārāk plata	93,0	NA	100,0	1,0	100,0	1,0	100,0	1,0
Kolumellas pamatne pārāk šaura	100,0	1,0	100,0	1,0	100,0	1,0	100,0	1,0
Nepietiekama spārna ieloce	65,1	0,2	67,4	NA	67,4	NA	69,8	NA
Pārāk izteikta spārna ieloce	74,4	0,1	83,7	0,1	90,7	0,1	88,4	0,1
Nāsu augšējās malas deformācija	69,8	0,4	65,1	0,3	64,3	0,3	64,3	0,3
Nepareiza spārna skrimšļa pozīcija	79,1	0,4	74,4	0,3	79,1	0,5	81,4	0,5
Augsta spārna pozīcija	86,1	NA	93,0	NA	95,4	0,6	88,4	NA
Zema spārna pozīcija	90,7	0,6	97,7	0,7	95,4	0,6	95,3	NA
Saplacināts un hipoplastisks spārns	100,0	1,0	100,0	1,0	100,0	1,0	100,0	1,0
Summa	32,6	0,2	41,9	0,2	30,2	0,1	34,9	0,2

sin. 1 – kreisā puse pirmo reizi, sin. 2 – kreisā puse otro reizi, dx. 1 – labā puse pirmo reizi, dx. 2 – labā puse otro reizi; NA – kappa koeficients nav aprēķināms.

Diskusija

Diskusija par deguna estētikas novērtējumu šķeltņu gadījumā joprojām ir aktuāla, jo literatūrā ir aprakstītas daudzas un dažādas deguna estētikas novērtēšanas metodes. Vairākos pētījumos deguna estētikas novērtēšanai vienlaicīgi lietotas vairākas mērīšanas sistēmas un metodes, piemēram, *Pitak-Arnnop, et al.* (2011) savā pētījumā novērtēja gan pašu pacientu apmierinātību ar deguna estētiku, veicot anketēšanu, gan estētikas novērtēšanu no fotoattēliem, kuru veica personas no malas un ārsti. Savukārt *Tindlund, et al.* (2009) savā darbā izmantoja fotoattēlus, rentgenogrammas, laterālās cefalogrammas, ģipša veidulus, runas ierakstus un dzirdes novērtēšanu. Novērtēšanā veica kraniofaciālo aprakstošo cefalometrijas analīzi, novērtēja dentoalveolāro morfoloģiju, dentofaciālo estētiku, runas artikulāciju, nazalitāti un dzirdes stāvokli. *Russell, et al.* (2009) savā darbā izmantoja divu un trīs dimensiju mērījumus fotoattēlos, laterālās cefalogrammās, bet ģipša deguna veidulus vērtēja pēc vizuālo analoģu skalas.

Anastassov un Chipkov (2003) savā pētījumā izstrādāja īpašu detalizētu deguna un lūpas estētikas novērtēšanas shēmu, pēc kuras pacientiem veica klīniskus mērījumus. Autors veica mērījumus pirms operācijas un sešus mēnešus pēc tās. Novērtēšanu veica viens autors vienu reizi.

Al-Omari, et al. (2003) savā pētījumā salīdzināja trīs dažādas sejas estētikas novērtēšanas metodes – klīnisku, divdimensiju un trīsdimensiju fotoattēlu novērtēšanu. Šie autori secināja, ka divdimensiju un īpaši trīsdimensiju fotoattēlu novērtēšanas metode ir uzticamāka nekā klīniska novērtēšana.

Pēdējo gadu tendence deguna estētikas novērtēšanā ir sejas lāzerskenēšana ar trīsdimensionālu datorizētu anatomisko punktu un leņķu novērtēšanu, kas ir objektīvāka un pieļauj izmantot mazāku pētījuma grupu. *Russell, et al.* (2011) savā darbā veica trīsdimensionālu simetrijas analīzi, ieskenējot deguna ģipša veidulus ar elektromagnētisku skenēšanas ierīci. Šajā pētījumā tika iesaistīti 28 pacienti. Savukārt *Ayoub, et al.* (2011) mērījumus veica trīsdimensiju fotoattēlos, kuri tika fotografēti ar 3D *vision capture* tehniku. Šajā pētījumā tika salīdzināta 21 cilvēka *UCLP* grupa ar 96 veselu cilvēku kontroles grupu. Antropometriskos punktus un koordinātes izvēlējās un atlika viens cilvēks, šādi izslēdzot internovērtētāja variabilitāti. Daudzi autori [*Stauber, et al.*, 2008] norādīja, ka tālāka 3D analīze ar vairāk pacientiem ļaus veikt plašāku un sistemātiskāku analīzi, novērtējot ķirurģisko tehniku rezultātus.

Savukārt *Mori, et al.* (2005) izmantoja bezkontakta semikonduktora lāzera 3D mērījumu sistēmu. Savā darbā autori norādīja, ka šī metode ir daudz ticamāka, lai novērtētu šķeltnes degunu ķirurģiskos rezultātus. Arī *Devlin, et al.* (2007) norādīja, ka 3D stereofotogrammetrija ir neinvazīva, precīza un labi arhivējama metode, lai novērtētu sejas formu un ķirurģiskās pārmaiņas. Ar šo ierīci deguna simetrija var tikt kvantitatīvi un precīzi izmērīta. Tomēr jāatzīmē, ka šo metožu izmantošana ir tehnoloģiski dārgāka un atsevišķos reģionos tās nav pieejamas [*Russell, et al.*, 2011]. Jaunās trīsdimensiju fotoattēlu tehnoloģijas šobrīd vēl tiek aprobētas, un nav publicēti pārliecinoši rezultāti ar ļoti labu intranovērtētāja un internovērtētāja ticamības līmeni.

Pētījuma rezultātos ar pielāgoto *Anastassov un Chipkov* izstrādāto shēmu intranovērtētāja ticamība bija no ļoti sliktas līdz ļoti labai, tāpat arī internovērtētāja ticamība. Atsevišķās novērtējuma pozīcijās bija vienprātība un kapa bija 1,0. Domājams, ka šī pētījuma grupas apjoms un iespējamās standartizēto fotoattēlu nepilnības ir ietekmējušas statistisko ticamību. Šajā pētījumā pacientu grupu nav iespējams palielināt, jo tika iekļauti visi pacienti ar *UCLP*, kas ārstējušies Latvijas Lūpu, aukslēju un sejas šķeltnu centrā šajā laika posmā un kuriem bija pieejami standartizēti fotoattēli. Divdimensiju fotoattēlos detalizētas deformācijas nav tik skaidri saskatāmas, bet klīniska novērtēšana ir laiktietilpīga, apgrūtināša pacientam un atkārtota vērtēšana praktiski nav iespējama.

Turpmākajos pētījumos varētu izmantot citas objektīvākas metodes, piemēram, deguna simetrijas novērtēšanu trīsdimensiju fotoattēlos.

Secinājumi

Deguna estētikas novērtējums ar modificēto *Anastassov un Chipkov* vērtēšanas skalu bija ar augstu gan intranovērtētāju, gan internovērtētāju variabilitāti. Šīs vērtēšanas skalas lietošanai divdimensiju fotoattēlos ir ierobežots pielietojums.



Nose Appearance in Patients with Unilateral Complete Cleft Lip and Palate

Abstract

Introduction. The unilateral cleft lip and palate (UCLP) is a congenital pathology with remarkable nasal deformity. The correction of the nasal deformity in patients with UCLP is a topical issue. There is no single methodology for nasal correction timing and methods to achieve both good functional and aesthetic results. As well, there are no well-established methods for nose aesthetic evaluation in objective and quantitative form.

Aim. The aim of the study is to verify adapted Anastassov and Chipkov's [2003] scheme for nose appearance in patients (aged 3–5) with UCLP from photos.

Material and methods. The retrospective analysis was carried out of the collected data from patients with UCLP who had undergone primary nose and lip correction from 1995 to 2008 in Rīga Cleft Lip and Palate Centre and who had standardised photos in frontal and columellar view. Out of 34 patients, 23 patients' standardised photos of three years of age were included and 20 patients' photos of five years of age also were selected for the study. For statistical analysis, Cohen's kappa coefficient was calculated.

Results. Raters' intra and inter variability was from 30–100%. Cohen's kappa coefficient was 0.1–1.

Conclusions. The adapted Anastassov and Chipkov's [2003] scheme for nose appearance evaluation was with high intra and inter raters' variability. This scheme in two dimensional photos, however, should be limited and used with caution.

Keywords: nose aesthetic, unilateral cleft lip and palate, assessment methods.

Literatūra

1. Barkāne B. Lūpu un aukslēju šķeltnu izplatība un to radītie traucējumi // Zobārstniecības raksti, 1997; 15 (2): 16–18.
2. Ahuja R. B. Primary definitive nasal correction in patients presenting for late unilateral cleft lip repair // Plast Reconstr Surg, 2002; 110 (1): 17–24.
3. Al-Omari I., Millett D.T., Ayoub A., et al. An appraisal of three methods of rating facial deformity in patients with repaired complete unilateral cleft lip and palate // Cleft Palate Craniofac J, 2003; 40 (5): 530–537.
4. Anastassov Y., Chipkov C. Analysis of nasal and labial deformities in cleft lip, alveolus and palate patients by a new rating scale: preliminary report // J Craniomaxillofac Surg, 2003; 31 (5): 299–303.
5. Ayoub A., Garrahy A., Millett D., et al. Three-dimensional assessment of early surgical outcome in repaired unilateral cleft lip and palate: part 1. Nasal changes // Cleft Palate Craniofac J, 2011; 48 (5): 571–577.
6. Devlin M. F., Ray A., Raine P., et al. Facial symmetry in unilateral cleft lip and palate following alar base augmentation with bone graft: a three-dimensional assessment // Cleft Palate Craniofac J, 2007; 44 (4): 391–395.
7. Gubisch W. Functional and aesthetic nasal reconstruction in unilateral CLP-deformity // Facial Plast Surg, 1995; 11 (3): 159–168.
8. Guyuron B. MOC-PS(SM) CME article: late cleft lip nasal deformity // Plast Reconstr Surg, 2008; 121 (4): 1–11.
9. Kim S. K., Cha B. H., Lee K. C., Park J. M., Primary correction of unilateral cleft lip nasal deformity in Asian patients: anthropometric evaluation // Plast Reconstr Surg, 2004; 114 (6): 1373–1381.
10. Landis J. R., Koch G. G. The measurement of observer agreement for categorical data // Biometrics, 1977; 33: 159–174.
11. Mori A., Nakajima T., Kaneko T., et al. Analysis of 109 Japanese children's lip and nose shapes using 3-dimensional digitizer // Br J Plast Surg, 2005; 58 (3): 318–329.
12. Pitak-Arnnpop P., Hemprich A., Dhanuthai K., et al. Panel and patient perceptions of nasal aesthetics after secondary cleft rhinoplasty with versus without columellar grafting // J Craniomaxillofac Surg, 2011; 39 (5): 319–325.
13. Russell K. A., Milne A. D., Varma D., et al. Three-dimensional morphologic nasal surface characteristics that predict the extremes of esthetics in patients with repaired cleft lip and palate // Cleft Palate Craniofac J, 2011; 48 (1): 28–37.

14. Russell K. A., Orthod D., Tompson B., et al. Correlation between facial morphology and esthetics in patients with repaired complete unilateral cleft lip and palate // *Cleft Palate Craniofac J*, 2009; 46 (3): 319–325.
15. Russell K. A., Waldman S. D., Tompson B., Lee J. M. Nasal morphology and shape parameters as predictors of nasal esthetics in individuals with complete unilateral cleft lip and palate // *Cleft Palate Craniofac J*, 2001; 38 (5): 476–485.
16. Sinko K., Jagsch R., Prechtl V., et al. Evaluation of esthetic, functional, and quality-of-life outcome in adult cleft lip and palate patients // *Cleft Palate Craniofac J*, 2005; 42 (4): 355–361.
17. Stauber I., Vairaktaris E., Holst A., et al. Three-dimensional analysis of facial symmetry in cleft lip and palate patients using optical surface data // *J Ofac Orthop*, 2008; 69 (4): 268–282.
18. Tindlund R. S., Holmefjord A., Eriksson J. C., et al. Interdisciplinary evaluation of consecutive patients with unilateral cleft lip and palate at age 6, 15, and 25 years: a concurrent standardized procedure and documentation by plastic surgeon; speech and language pathologist; ear, nose, and throat specialist; and orthodontist // *J Craniofac Surg*, 2009; 20 (2): 1687–1698.

Parastās egles *Picea abies* (L.) Karst. un citu Latvijā sastopamo egļu sugu sistemātiskais raksturojums

Sanita Sikсна, Ilze Bārene, Irēna Daberte

Rīgas Stradiņa universitāte,
Zāļu formu tehnoloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Mūsdienās katrs augs tiek klasificēts pēc tā sistemātiskās piederības, kas dod informāciju gan par tā specifiskajām morfoloģiskajām pazīmēm, gan arī norāda uz auga izcelšanos un evolucionāro attīstību. Tādēļ, lai varētu iegūt pilnīgāku priekšstatu par augu, viens no darba mērķiem ir izpētīt tā sistemātisko piederību. Šobrīd pasaulē atzīta ir prof. Ādolfa Englera radītā filoģenētiskā augu klasifikācijas sistēma, kuras ietvaros var izsekot katra individuālā auga pazīmju grupēšanas principiem. Viena no praktiski izmantojamām Latvijas mežu bagātībām ir egles, no kurām iegūst vērtīgas dabas vielas lietošanai medicīnā, kosmētikā, lauksaimniecībā un citās nozarēs. Latvijas vaskulārās floras taksonu sarakstā ir minētas četras dažādas egļu sugas – *Picea abies* (L.) Karsten s. *P. excelsa* (Lam.) Lk. – Eiropas jeb parastā egle, *Picea engelmannii* Engelm. – Engelmaņa egle, *Picea glauca* (Moench) Voss s. *P. canadensis* (Mill.) Britt. – Kanādas egle un *Picea pungens* Engelm. – asā jeb sudraba egle. Pārstrādāts tiek parastās egles zalenis, tādēļ, lai varētu precizēt aktīvo vielu iegūšanas avotu un kā zaleņa izejmateriālu ievāktu monodrogu, jau ievākšanas vietā ir jāspēj atšķirt parastās egles pārstāvjus no citām Latvijā esošo egļu sugām. Tādēļ tika veikts šo četru egļu sugu morfoloģisko atšķiršanas pazīmju salīdzinājums, no kura var secināt, ka minēto sugu morfoloģiskās pazīmes ir tik dažādas, ka, izmantojot vairāku atšķiršanas kritēriju kopumu, ir iespējams identificēt aplūkojamo augu.

Atslēgvārdi: parastā egle, *Picea abies*, sistemātiskā piederība, morfoloģiskās pazīmes.

Ievads

Sistemātika ir bioloģijas nozare, kas pēta organismu daudzveidību [1], tos apraksta un klasificē dažādās grupās. Strādājot ar konkrētu augu un zinot tā piederību pie noteiktas sugas, ir jāzina arī šīs sugas izcelšanās, evolūcija un radniecīgās saites, lai pilnīgāk izprastu analizējamā objekta īpašības [3, 17]. Augu sistemātiskais iedalījums līdz sugu līmenim apraksta attiecīgā objekta makroskopiskās pazīmes, kas ļauj identificēt konkrētu individu. Viens no Latvijā izplatītākajiem skujkoku pārstāvjiem ir parastā egle *Picea abies* (L.) Karst., kuras zalenis tiek izmantots aktīvo vielu iegūšanai. Lai pārstrādājama izejmateriāls tiktu iegūts no monodrogas, nepieciešams klasificēt Latvijā izplatīto egļu sugu identifikācijai lietderīgi izmantojamās makroskopiskās atšķiršanas pazīmes.

Darba mērķis

1. Izpētīt parastās egles *Picea abies* (L.) Karst. sistemātisko piederību pēc filoģenētiskās augu klasifikācijas.
2. Noskaidrot Latvijas vaskulārās floras taksonu sarakstā minētās egļu sugas un salīdzināt to morfoloģiskās pazīmes.

Materiāls un metodes

Abu darba mērķu sasniegšanai tika izmantota literatūras analīze. Latvijas vaskulārās floras taksonu sarakstā minēto egļu sugu morfoloģisko pazīmju noteikšana un salīdzināšana iespēju robežās tika veikta LU Botāniskajā dārzā, izmantojot palielināmo stiklu ar 10× palielinājumu.

Rezultāti un diskusija

Šobrīd pielietotā augu klasifikācija balstās uz filoģenētisko sistēmu, kas ietver augu valsts grupu radniecības, izcelšanās secības un attīstības vēstures noteikšanu un ievērošanu. Filoģenētiskā sistēma attīstījās pēc Č. Darvina darba “Sugu izcelšanās dabiskās izlases ceļā jeb pielāgotāko formu izdzīvošana cīņā par eksistenci” publicēšanas, kur tika pārliecinoši pierādīts, ka visa dzīvā pasaule nepārtraukti evolucionē, un sugu eksistenci vienmēr pavada pazīmju diverģence kā mainības, izlases un iedzimtības sekas. Pastāv vairākas filoģenētiskas augu klasifikācijas sistēmas, tomēr vispilnīgāko radīja profesors Ādolfs Englers (1844–1930) [13] kopā ar Karlu Prantlu 19. gadsimta beigās, jo šī klasifikācija pirmo reizi botānikas vēsturē apskata gan zemākos, gan augstākos augus un ir izstrādāta sīkāk – līdz pat ģintīm un sugām. Englera sistēmā augu dzimtas ir sakārtotas pēc to izcelšanās secības, morfoloģiskās līdzības un pazīmju evolucionārās attīstības saskaņā ar Darvina principiem. Pēc šīs sistēmas sakārtotas augu ekspozīcijas un kolekcijas botāniskajos dārzos, kā arī lielākie pasaules herbāriji (it sevišķi Eiropā) [6, 27]. Arī kailsēkļu klasifikācija laika gaitā ir mainījusies [10, 19–22], tomēr šeit tiek aplūkota to piederība, ņemot vērā Englera sistēmu.

Taksonomiskās vienības ir sakārtotas hierarhiskā secībā, veidojot ķēdi no vispārīgā uz konkrēto, kādā arī tiks apskatītas atsevišķas grupas. Organiskā pasaule *regnum organicum* ietver gan primitīvo prokariotu *Procaryota*, gan labāk attīstīto eikariotu *Eucaryota* virsvalsti, kuras sastāvdaļas, progresējot attīstībai, ir baktēriju *Mychota*, dzīvnieku *Animalia*, sēņu *Mycetalia* un augu *Vegatabilia s. Plantae* valsts. Augu valsts augstāko augu apakšvalsts *Embryobionta s. Cormobionta s. Cormophyta* satur gan primitīvākos sporaugus, gan evolūcijas ceļā labākas pielāgošanās spējas ieguvušos sēklaugus *Spermatophyta*. Progresējot augu evolūcijai, ir redzamas vairošanās cikla atšķirības no zemāk attīstītajiem pārstāvjiem, jo gametofīts un sporofīts nav fizioloģiski savrupi, bet abu dzimumu gametofīti visu laiku atrodas uz sporofīta, līdz ar to paaudžu maiņu ārēji nevar novērot. Sporofītam jau ir sakne un vasa, ko veido stumbrs ar lapām, bet reprodukcijas orgāni sakopoti ziedos. Šie augi vairojas ar sēklām, kas attīstās no pārveidota sēklaizmetņa jeb megasporangija. Sēklaugu nodalījumam izšķir trīs apakšnodalījumus – mikrofilie jeb sīklapainie kailsēkļi *Pinophyta*, megafilie kailsēkļi *Cycadophytina s. Cycadicae* un magnolijaugi jeb segsēkļi *Magnoliophytina s. Angiospermae*.

Pie mikrofilo kailsēkļu apakšnodalījuma *Pinophyta s. Coniferophytina s. Gymnospermophytina s. Gymnospermae* pieder augsti attīstīti kokaugi ar monopodiāli zarotu vasu, kuras lapām ir dihotoma uzbūve, tomēr redukcijas ceļā tās bieži ir pārveidotas mūžzaļās lentveida, adatveida vai zvīņveida lapās. Šiem augiem raksturīgi viendzimuma ziedi, kam putekšņlapu un augļlapu parasti ir daudz, kas ir viena no primitīvisma pazīmēm, un tās sakārtotas uz garas ziedu ass. Ziedi ir bez apziedņa vai arī ir tikai tā pirmsākums. Augam nav sēklotnes, jo sēklaizmetņi atrodas brīvi uz sievišķā strobila ass, un to apputeksnēšanu gandrīz vienmēr paveic vējš. Auglencas trūkuma dēļ neveidojas augļi, bet tikai sēklas, kas parasti satur vienu nobriedušu dīgli ar divām līdz piecpadsmi dīgļlapām, ko aptver endosperma [15, 22]. Mūsdienās pie mikrofilajiem kailsēkļiem pieskaita dažādu kontinentu pārstāvjus,

lai gan šajā apakšnodalījumā ir arī daudz fosilu locekļu. Pēc Englera klasifikācijas kailsēkļu apakšnodalījumu iedala septiņās klasēs (trīs no tām ir izmirušas) – sēklpaparžu *Pteridospermae*, cikadeju *Cycadinae*, benetītu *Bennettitinae*, ginku *Ginkgoinae*, kordaītu *Cordaitinae*, skujkoku jeb priežu *Coniferae* un gnētu *Gnetinae*.

Priežu jeb skujkoku klasē *Pinopsida s. Coniferopsida s. Pinatae s. Coniferae* tiek klasificēti koki vai krūmi, kam ir mūžzaļas vai vasarzaļas, zvīņveidīgas vai adatveidīgas lapas (skujas). Īpaša uzmanība tiek pievērsta strobilu uzbūvei, kas sastāv no saīsinātas ass, pie kuras sāniski vai galotnē ciešā sakārtojumā piestiprinātas sporofilu grupas ar sporangijiem. Izšķir vīrišķos mikrostrombilus, kur pie vertikālas ass piestiprināti mikrosporofili ar mikrosporangijiem jeb putekšņīcām, un sievišķos megastrombilus, kas ir reducēti. Sievišķais megastrombils sastāv no ass, uz kuras sakārtotas segzvēņas, to žāklēs izvietotas sēklzvēņas, un pie tām stiprinās sēklaizmetņi. Retos gadījumos sēklaizmetņi ir sēdoši. [3, 167] Uz strobila ass vienkopus atrodas daudzi sporofili, un sievišķie strobili bieži ir sakārtoti spurdzes veida vai čiekurveida sastatos. Pamatojoties galvenokārt uz mikrostrombilo un megastrombilo uzbūvi, klasi iedala trīs apakšklasēs – kordaītu *Cordaitidae* (izmirusi), skujkoku *Pinidae* un īvju *Taxidae*.

Skuju koku apakšklasē *Pinidae s. Coniferae* ietilpst koki un krūmi ar monopodiāli zarotu stumbru. Strobili ir viendzimuma, augi ir vienmājas vai divmāju. Uz strobila ass spirāliski novietoti mikrosporofili jeb putekšņlapas, kuru apakšpusē piestiprināti divi mikrosporangiji jeb putekšņmaciņi, un tajos veidojas mikrosporas jeb putekšņi. Puteksnim ir ārējā kārtā jeb eksīnā un iekšējā – intīnā. Uz eksīnas izveidojas savdabīgs raksts, pēc kura var atšķirt skuju koku sugas. Daudzām sugām no putekšņa ārējās segas izveidojas divi, retāk no viena līdz sešiem lidpūslīšiem. Lidpūslītis ir pildīts ar gaisu, tādēļ puteksnis viegli ar augšupejošām gaisa strāvām nonāk vainaga augšējā daļā, kur parasti atrodas megastrombilo sastati jeb čiekuri. Čiekurs sastāv no ass, pie kuras spirāliski vai pretēji sakārtotas segzvēņas. Segzvēņu žāklēs atrodas sēklzvēņas, kuru virspusē pie pamata ir pa diviem vai vairākiem sēklaizmetņiem. No tiem pēc apputes un apaugļošanās attīstās embrijs, kas kļūst par sēklas dīgļi, bet sēklaizmetnis – par sēklu. Pēc sēklu izbiršanas to nospiedumi redzami uz sēklzvēņas. Segzvēņu un sēklzvēņu forma, lielums, krāsa un citas pazīmes tiek izmantotas skuju koku sugu identifikēšanai. Pēc Englera klasifikācijas te pieder piecas rindas – cikadeju *Cycadales*, ginku *Ginkgoales*, priežu *Pinales*, īvju *Taxales* un gnētu *Gnetales* [15, 23].

Priežu rinda jeb čiekuraugu rinda *Pinales s. Coniferales* ir vienīgā rinda skuju koku apakšklasē, kuras pārstāvji ir sastopami arī mūsdienās. Megasporofilam pārveidojoties par sēklzvēņu, uz kuras atrodas sēklaizmetņi, tas vairāk vai mazāk saaudzis ar savu segzvēņu, veidojot īpatnēju čiekuru. Uz mikrostrombila atrodas no viena līdz bezgalīgi daudz mikrosporofili ar mikrosporangijiem, kur attīstās mikrosporas – putekšņi. Visi rindas augi ir koki vai krūmi, lielākoties mūžzaļi (daži vasarzaļi) ar skujām līdzīgām lapām, vienmājnieki vai divmājnieki. Visās auga daļās tiek producēti sekundārie ekskretorie protoplasta darbības produkti – sveķi, kuri tiek uzkrāti sveķu kanālos jeb sveķu ailēs. Saskaņā ar Englera klasifikāciju šeit pieder sešas dzimtas – priežu *Pinaceae*, īvju *Taxodiaceae*, ciprešu *Cupressaceae*, araukāriju *Araucariaceae*, podokarpu *Podocarpaceae* un galvīvju jeb galvīņīvju *Cephalotaxaceae*.

Priežu dzimta *Pinaceae Lindl.* pēc Englera sistēmas tiek iedalīta trijās apakšdzimtās – baltegļu *Abietoideae*, lapegļu *Laricoideae* un priežu *Pinoideae* [14, 110].

Baltegļu apakšdzimtā ietilpst sugas, kurām ir tikai garvasas un čiekuri nogatavojas pirmajā gadā. Šo apakšdzimtu iedala vairākās ģintīs – baltegļu jeb dižegļu *Abies*, duglāziju *Pseudotsuga*, hemlokegļu *Tsuga* un egļu *Picea* [22, 186].

Pie egļu ģints *Picea Agosti Dietrich* pieder mūžzaļi, lieli vai vidēji lieli vienmājas koki ar konisku apveidu. Sakņu sistēma augiem ir sekla (īpaši mitrās vietās augoši), mietsakne saglabājas tikai pirmos gadus, pēc tam attīstās ļoti plašs sānsakņu tīkls, kas spēj veidot piesaknes. Raksturīga izteikta mikoriza. Stumbram lielākoties ir taisna, slaida forma un smaila galotne. Vainags var būt šaurs, vidējs vai plats, piramidālas formas [9, 52–56], zari samērā īsi, sakārtoti vairāk vai mazāk kārtņos mieturos, tie ir gan tievi un smalki, gan resni un gari. Miza bieza, sarkanbrūnā vai pelēkā krāsā, plaisā un zvīņojas nelielām

plēksnēm, veciem kokiem sastopamas dziļas rievās. Jaunie dzinumi tievi, ar gareniskām rievām. Skujas ir adatveida, sakārtotas pamīšus, vairums četršķautņainas, dažādu toņu zaļā krāsā, spīdīgas. Skujas kātam zara virzienā redzams izstiepts spilventiņš un locekļitis, no kura skuja nobirst, atstādama asi nelīdzena, āķveida pēdas mizas krāsā, kas dažādām egļu skujām veido atšķirīgas formas. Latvijas apstākļos skujas uz koka paliek 4–15 gadus ilgi. Egļu strobili ir viendzimuma – vīrišķie strobili atrodas iepriekšējā gada vidējā un pat apakšējā stāva dzinumam galam tuvāko skuju žāklēs, veidojot ieapaļi garenas, dzeltenas, no sākuma sarkanīgas spurdzes ar daudzām spirāliskām putekšņlapām. Putekšņiem ir divi gaisa pūslīši, tos pārvieto vējš. Sievišķie strobili cilindrisku, sākumā sarkanu, augšup vērstu spurdžu veidā izvietojas pa vienam koka augšējā stāva iepriekšējā gada dzinumam galā, vēlāk tie kļūst zaļi, nogatavojoties – brūni un ieņem nokarenu stāvokli [2, 103]. Megastrobili var būt stāvus vai atliekti. Pēc anemofilijas procesa strobila segzvīņa saaug ar sēklzvīņu, kas ir īsāka par to un slēpj divas nelielas sēklas ar garu, viegli atdalāmu līdspārnu. Jau tā paša gada rudenī ienākas nokareni, olveida līdz cilindriskas formas čiekuri, kas paliek pie koka vai arī nokrīt nesairuši veseli. Egļu sēklas nogatavojas līdz ar čiekuriem, bet izsējas saulainā laikā nākamā gada martā, kad atveras segzvīņas un tās var izplatīties ar anemohorijas palīdzību. Egles ir makrofanerofīti, t. i., koki, kas pārziemo ar augstu virs zemes esošiem pumpuriem uz stumbra un zariem.

Egļu ģinti ir apmēram 50 sugu (dažādiem autoriem 30–80) [20, 151], kas izplatītas ziemeļu puslodes mēreno un aukstāko reģionu līdzenumos un kalnos. Savvaļā plaši sastopamas Eiropas ziemeļu un centrālajā daļā, tomēr sugām bagātākie apgabali ir Vidusķīna, Ziemeļamerika un Austrumāzijas salas. Tipiski parastās egles veidoti meži ir sastopami Skandināvijā, Baltijas valstīs, Baltkrievijā un Krievijas rietumu reģionos, ietverot arī Kaļiņingradas un Smoļenskas apgabalus [12, 54; 17, 2784]. Egles bieži veido biezas tīraudzes, tomēr sastopamas arī jauktos mežos kopā ar meža priedi, āra bērzu, parasto apsi, blīgznu un citiem kokiem kā ēncietīgs augs [21, 1163]. Latvijā egles aizņem galvenokārt mēreni auglīgas un auglīgas mālsmits vai smilšmāla augtenes ar trūdvielu piemaisījumu, dodot priekšroku mitrām augsnēm ar augstu sezonālo ūdens daudzumu un labiem dabiskās noteces apstākļiem [5, 5; 19, 647]. Parastā egle ir augsti jutīga pret sausumu [11, 62], un ūdens pieejamība ir nozīmīgs faktors izplatībai un tās robežām.

2005. gadā izdotajā Latvijas vaskulārās floras taksonu sarakstā ir minēti četri egļu ģints pārstāvji [4]:

- 1) *Picea abies* (L.) Karsten s. *P. excelsa* (Lam.) Lk. – Eiropas jeb parastā egle;
- 2) *Picea engelmannii* Engelm. – Engelmaņa egle;
- 3) *Picea glauca* (Moench) Voss s. *P. canadensis* (Mill.) Britt. – Kanādas egle;
- 4) *Picea pungens* Engelm. – asā jeb sudraba egle.

Trīs pēdējās minētās egļu sugas atzīmētas kā citzemju koku sugas, kuras audzē meža kultūrās, bet parastā egle ir dabiskas izcelsmes un Latvijas teritorijā sastopama jau kopš holocēna jeb pēcdedus laikmeta, kas sākās pirms apmēram 12000 gadu un turpinās arī mūsdienās [16, 1523–1528]. Parasto egli visā Latvijas teritorijā sastop bieži, bet Engelmaņa, Kanādas un aso egli – samērā reti vai reti, lai gan literatūrā ir minēts, ka asās egles izplatība ir bieža [7, 95]. Jāpiemin, ka parastā egle ir polimorfa suga ar daudzām varietātēm un formām, tādēļ tās sistematikā bieži tiek izdalīti trīs varianti – *Picea abies* var. *acuminata* Beck, *Picea abies* var. *abies* un *Picea abies* var. *obovata*, kuri tiek uzskatīti par atšķirīgām klimatiskām rasēm dažādo izplatības reģionu dēļ, tomēr šeit tā tiek apskatīta kā viena kopīga vienība. Tāpat arī vērojama parastās egles populāciju genoma variēšana starp ģeogrāfiski izolētām populācijām [18, 67–74].

Ir izstrādātas vairākas parastās egles zaleņa pārstrādes metodes dažādu bioloģiski aktīvu vielu iegūšanai, lai tās praktiski izmantotu medicīnā, kosmētikā, lauksaimniecībā un rūpniecībā. Ievācot izejmateriālu pārstrādei, ir vērtīgi atšķirt parastās egles pārstāvjus no citām Latvijā esošo egļu sugām, lai varētu precizēt aktīvo vielu ieguves avotu. Lai izvairītos no pārstrādei liekā materiāla ievākšanas, tika veikts šo četru egļu sugu morfoloģisko atšķiršanas pazīmju salīdzinājums, kas apkopots pārskatāmas tabulas veidā (sk. 1. tab.) [8, 65–70; 9, 52–56; 7, 95–96].

1. tabula. Latvijā sastopamo egļu sugu morfoloģiskās atšķiršanas pazīmes
Morphological differentiation criteria of spruce species in Latvia

Atšķiršanas kritērijs	<i>Picea abies</i> (L.) Karst.	<i>Picea engelmannii</i> Engelm.	<i>Picea glauca</i> (Moench) Voss	<i>Picea pungens</i> Engelm.
Koka augstums	35–60 m	20–50 m	20–35 m	18–36 m
Zaru novietojums	Horizontāli, galos paceļas uz augšu vai nolikuši	Horizontāli, mazliet noliekušies	Horizontāli	Horizontāli atstāvoši, zari īsi
Jauno dzinumu apmatojums	Ar mazu daudzumu matiņu vai kaili	Ar rūsganas krāsas matiņiem	Kaili	Kaili
Jauno dzinumu krāsa	Brūngani dzeltena	Zaļgani dzeltena vai dzeltenī brūna	Gaiši dzeltena, pelēki dzeltena vai gandrīz balta	Gaiši brūna vai oranži brūna, redzami ļoti izcilni spilventiņi
Pumpuru sveķojums	Nav	Ir	Nav	Nav
Skuju krāsa	Tumši zaļas	Tumši zilpelēki zaļas (var. <i>glauca hort.</i>) vai sudrabaini pelēkas (var. <i>argentea hort.</i>)	Zilgani vai pelēki zaļas	Zilgani zaļas (var. <i>glauca hort.</i>), sudrabaini baltas (var. <i>argentea hort.</i>) vai zilgani baltas (var. <i>coerulea hort.</i>)
Skuju garums	1,0–2,5 cm	1,5–2,5 cm	0,6–1,8 cm	1,8–3,0 cm
Skuju galotnes forma	Strupa vai smaila, vidēji asa	Ļoti smaila un asa, uz auglīgajiem zariem skujas strupākas	Strupa vai īsi smaila	Smaila, ļoti asa
Skuju saliekums	Taisnas	Noliektas	Izteikti noliektas	Izteikti noliektas
Skuju novietojums	Vienmērīgs, bez īpašām pazīmēm	Vienmērīgs, bez īpašām pazīmēm	Zaru augšpusē skujas galvenokārt piekļaujas pie zara un vērstas uz priekšu	Zaru augšpusē skujas atstāvošas, nepiekļaujas zaram un nav vērstas uz priekšu
Skuju izpletuma virziens	Uz sāniem	Uz galotni	Paplatināts	Taisns
Ziedēšanas laiks	Maijs, jūnijs	Jūnijs	Jūnijs	Jūnijs
Čiekuru garums	10–15 cm	4–7 cm	3,5–6 cm	5–10 cm
Čiekuru krāsa	Jauniem zaļa, vēlāk sarkana	Jauniem sarkana	Brūna	Brūna
Sēklzīņu forma	Olveidīgas vai rombiskas, iedobtas	Otrādi olveidīgi rombiskas, izstieptas, ar plānu un mīkstu struktūru	Otrādi olveidīgas, ieapaļas vai apaļas, lokanas	Rombiskas vai iegarenas, ar garenvagu
Sēklzīņu galotne	Smaila vai strupi nošķelta, ar ierobu	Noapaļota	Noapaļota	Robaina
Sēklzīņu mala	Nevienādi zobaina	Nevienādi zobaina	Gluda	Zobaina
Izplatības veids Latvijā	Dabiska augteņu suga	Tiek kultivēta	Tiek kultivēta	Tiek kultivēta
Izplatība savvaļā	Centrāleiropa, Austrumeiropa un Ziemeļeiropa	Ziemeļamerikas Klinšu kalni	Ziemeļamerikas skujkoku un jaukto mežu zona	Ziemeļamerikas Klinšu kalni

Secinājumi

1. Parastā egļu ir egļu ģints pārstāvis priežu dzimtā, kas pieder priežu rindai priežu apakšklases un priežu jeb skujkoku klases ietvaros.
2. Skujkoku klase ietilpst mikrofilo kailsēkļu apakšnodalījumā pie augu valsts sēklatu nodalījuma.
3. Latvijas vaskulārās floras taksonu sarakstā ir minētas četras egļu sugas – *Picea abies* (L.) Karsten – Eiropas jeb parastā egļu, *Picea engelmannii* Engelm. – Engelmaņa egļu, *Picea glauca* (Moench) Voss – Kanādas egļu un *Picea pungens* Engelm. – asā jeb sudraba egļu.
4. Latvijā savvaļā kā dabisko augu pārstāvis sastopama tikai viena egļu suga – parastā egļu *Picea abies* (L.) Karsten.
5. Četrus minēto egļu sugu morfoloģiskās pazīmes ir tik dažādas, lai, izmantojot vairāku atšķiršanas kritēriju kopumu, būtu iespējams identificēt aplūkojamo augu, tomēr tās ne vienmēr ir savstarpēji dažādas viena noteikta atšķiršanas kritērija ietvaros.



Systematic Characterization of Norway Spruce *Picea Abies* (L.) Karst. and Other Spruce Species in Latvia

Abstract

Nowadays every plant is classified by its systematic affiliation – it gives information not only about its specific morphological marks, but also indicates plant origin and evolutionary development. Therefore, in order to get a complete idea about the plant, one of the aims is to investigate its systematic affiliation. Professor Adolf Engler has created phylogenetic plant classification system, which has been approved worldwide now; grouping principles for each individual plant characteristics can be recognized there. Spruce is one of the practically used Latvian forest wealth, it is a valuable natural substance for use in medicine, cosmetology, agriculture and other fields. Latvian vascular flora list of taxa contains four various spruce species – *Picea abies* (L.) Karsten s. *P. excelsa* (Lam.) Lk. – Norway spruce, *Picea engelmannii* Engelm. – Engelmann spruce, *Picea glauca* (Moench) Voss s. *P. canadensis* (Mill.) Britt. – Canadian spruce and *Picea pungens* Engelm. – blue spruce. Norway spruce's greenery is practically utilized. For precise biologically active substance source obtaining and getting monodroga as greenery raw material, Norway spruce must be differentiated from other spruce species in Latvia. Therefore, the morphological identification sign comparison of these four mentioned spruce species was made, from where it was concluded that the mentioned species macroscopic marks are so different that the plant identification by several differentiation criteria overall can be made.

Keywords: Norway spruce, *Picea abies*, systematic affiliation, morphologic signs.

Literatūra

1. Bioloģijas terminu vārdnīca. LU Bioloģijas fakultātes veidots resurss // <http://latvijas.daba.lv/vardnica/> (sk. 29.05.2013.).
2. Eņiņa V. Ārstniecības augi un to izmantošana. – Rīga: Zvaigzne ABC, 2004. – 101.–104. lpp.
3. Galenīks P. Augu sistematika. – Rīga: Latvijas Valsts izdevniecība, 1948. – 151.–152., 161.–165., 167.–170. lpp.
4. Gavrilova Ģ., Šulcs V. Latvijas vaskulāro augu flora. Taksonu saraksts, 2005. gads // biodiv.lvgma.gov.lv/cooperation/fol346446/augu_floras (sk. 29.05.2013.).
5. Laiviņš M. Parastās egles (*Picea abies*) audžu ģeogrāfija Latvijā // LLU raksti, 2005; 14 (309): 3.–7. lpp.
6. Langenfelds V., Ozoliņa E., Ābele G. Augstāko augu sistematika. – Rīga: Zvaigzne, 1973. – 15.–17., 27.–28., 123.–129., 133.–145. lpp.
7. Mauriņš A., Zvirgzds A. Dendroloģija. – Rīga, LU Akadēmiskais apgāds, 2006. – 94.–101. lpp.

8. Pētersone A., Birkmane K. Latvijas PSR augu noteicējs. – Rīga: Latvijas Valsts izdevniecība, 1958. – 65.–70. lpp.
9. Pētersone A., Birkmane K. Latvijas PSR augu noteicējs. – 2. pārstrādātais izd. – Rīga: Zvaigzne, 1980. – 52.–56. lpp.
10. Bhatnagar S. P., Moitra A. Gymnosperms. – New Delhi: New Age International, 1996. – Pp. 19–22.
11. Cienciala E., Lindroth A., Čermák J., et al. The effects of water availability on transpiration, water potential and growth of *Picea abies* during a growing season // Journal of Hydrology, 1994; 155: 57–71.
12. Ecosystems of the world 6. Coniferous forests. – Amsterdam: Elsevier B. V., 2005. – Pp. 52–58.
13. Encyclopaedia Britannica // <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/187886/Adolf-Engler> (sk. 29.05.2013.).
14. Engler A., Gilg E. Syllabus der Pflanzenfamilien. – Berlin: Gebrüder Borntraeger, 1919. – S. 108–111.
15. Evans C. W. Trease and Evans Pharmacognosy. – 16th ed. – Edinburgh: Elsevier Saunders, 2009. – Pp. 22–23.
16. Giesecke T., Bennett K. D. The Holocene spread of *Picea abies* (L.) Karst. in Fennoscandia and adjacent areas // Journal of Biogeography, 2004; 31: 1523–1548.
17. Latałowa M., van der Knaap W. O. Late Quaternary expansion of Norway spruce *Picea abies* (L.) Karst. in Europe according to pollen data // Quaternary Science Reviews, 2006; 25: 2780–2805.
18. Lundkvist K., Rudin D. Genetic variation in eleven populations of *Picea abies* as determined by isozyme analysis // Hereditas, 1977; 85: 67–74.
19. Schmidt-Vogt H. Die Fichte. – Bd. 1. – Hamburg u. Berlin: Verlag Paul Parey, 1977. – S. 647.
20. Simpson M. G. Plant Systematics. – USA: Academic Press, 2010. – Pp. 151.
21. Sutinen R., Teirilä A., Päättjä M., Sutinen M. L. Distribution and diversity of trees species with respect to soil electrical characteristics in Finnish Lapland // Journal of Forest Research, 2002; 32: 1158–1170.
22. Warming E., Möbius M. Handbuch der systematischen Botanik. – Berlin: Gebrüder Borntraeger, 1902. – S. 175, 180–186.

Elektroniskās receptes ieviešanas un darbības sākuma pieredzes izpēte Igaunijā

Asnate Tūlika, Elita Ardava, Oskars Onževs¹

Rīgas Stradiņa universitāte, Zāļu formu tehnoloģijas katedra, Latvija

¹ Biznesa augstskola "Turība", Komercdarbības katedra, Latvija

Kopsavilkums

Pētījuma mērķis bija noskaidrot elektroniskās receptes ieviešanas un darbības sākuma procesa ieguvumus un problēmas Igaunijas atvērta tipa aptieku farmaceitu darbā, lai izdarītu secinājumus par iespējamām problēmām un ieguvumiem Latvijā, ņemot vērā, ka Igaunijā e-recepte tika ieviesta 2010. gadā, bet Latvijā tās ieviešana tiek plānota. Pētījuma ietvaros tika veikta anketēšana, aptaujājot Igaunijas atvērta tipa aptieku farmaceitus. Pētījuma rezultātā tika iegūtas atbildes no 76 respondentiem. Tika pētīti pieci dažādi faktori: speciālistu datorprasme un apmācība, tehniskais nodrošinājums, tehniskās problēmas e-receptes darbībā, klientu informēšana par e-receptes darbību un e-receptes ieviešanas nozīmīgums. Apkopojot iegūtos rezultātus, tika secināts, ka Igaunijas aptieku tehniskais nodrošinājums pirms e-receptes ieviešanas tika vērtēts kā labs vai ļoti labs. Jāizvērtē, vai tehniskais nodrošinājums Latvijas aptiekās ir tādā līmenī, lai e-receptes ieviešana noritētu sekmīgi. Tehniskās problēmas saistībā ar e-receptēm Igaunijas aptiekās rodas visā to darbības laikā. Tādējādi tehnisko problēmu risināšanai nepieciešami resursi ilgtermiņā. Igaunijas farmaceiti klientu sākotnējo izglītošanu par e-receptes darbību vērtēja kā apgrūtināšu. Latvijā izskaidrojošo darbu par e-receptēm projekta ietvaros jau iepriekš varētu veikt valstiskā līmenī. Ar e-receptes programmas palīdzību var konstatēt zāļu mijiedarbību, kā arī nepieļaut kļūdas, izsniedzot zāles pret recepti. Nav pierādīts, ka e-recepte veicina kvalitatīvākas farmaceitiskās aprūpes sniegšanu. Kopumā aptieku darbinieki e-receptes ieviešanas noderīgumu savā ikdienas darbā vērtē kā labu un ļoti labu. E-recepte ir pozitīvs jauninājums farmācijas speciālistu darbā.

Atslēgvārdi: elektroniskā recepte, e-recepte, digitālā recepte, Igaunija.

Ievads

Elektroniskā recepte (e-recepte) ir viena no galvenajām Eiropas Savienības e-veselības plāna attīstības sastāvdaļām, kuras ieviešanu lielākā daļa Eiropas Savienības valstu, tajā skaitā Latvija, uzskata par prioritāti. Igaunija ir viena no četrām Eiropas Savienības valstīm, kur e-recepte ir ieviesta valstiskā līmenī. Savukārt Latvijā ekonomiskās krīzes dēļ e-receptes ieviešana tiek vairākkārt atlikta. [21] Tiek uzskatīts, ka e-receptes ieviešana uzlabo veselības aprūpes pakalpojumu sniegšanu [21], taču pasaulē trūkst pētījumu par konkrētiem ieguvumiem vai zaudējumiem, kas ir saistīti ar e-receptes ieviešanu. [2, 3] Lai varētu apzināt ieguvumus un izvērtēt problēmas, ko aptieku speciālistiem varētu radīt e-receptes ieviešana Latvijā, 2013. gada janvārī tika veikts pētījums Igaunijas aptieku farmācijas speciālistu vidū.

Darba mērķis

Noskaidrot elektroniskās receptes ieviešanas un darbības sākuma procesa ieguvumus un problēmas Igaunijas atvērta tipa aptieku farmaceitu un farmaceita asistentu darbā.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika izmantotas kvalitatīvās (monogrāfiskā jeb aprakstošā) un kvantitatīvās (anketēšana) socioloģisko pētījumu metodes, kā arī datu statistisko pētījumu metodes (salīdzināšana, relatīvo un vidējo rādītāju analīze). Aprēķini un datu apstrāde tika veikta, izmantojot *Microsoft Excel* programmu.

Tika veikta Igaunijas atvērta tipa aptieku farmaceitu un farmaceita asistentu anketēšana, aptaujājot šos speciālistus aptiekās un elektroniski, izmantojot interneta vietnes. Pētījuma rezultātā atbildes tika iegūtas no 76 respondentiem. Tika pētīti pieci dažādi faktori. Katra faktora izpētei tika uzdoti vairāki jautājumi, novērtēšanā izmantojot 5 ballu Likerta skalu. Jautājumi skalā tika graduēti no 1 līdz 5, un tiem, izejot no jautājuma formulējuma, bija dažādas atbilžu interpretācijas (sk. 1. tab.).

1. tabula. Jautājumu gradācija pēc Likerta skalas

Evaluation levels of the Likerts scale

Vērtējums skaitliski	1	2	3	4	5
Interpretācija 1	Ļoti slikti	Slikti	Vidēji	Labi	Ļoti labi
Interpretācija 2	Ļoti mazs vai nekāds	Mazs	Vidējs	Liels	Ļoti liels
Interpretācija 3	Ļoti reti vai nekad	Reti	Vidēji bieži	Bieži	Ļoti bieži
Interpretācija 4	Ļoti mazs	Mazs	Vidējs	Liels	Ļoti liels
Interpretācija 5	Ļoti maza vai nekāda	Maza	Vidēja	Liela	Ļoti liela
Interpretācija 6	Ļoti maz vai nemaz	Maz	Vidēji	Daudz	Ļoti daudz

Novērtējot 76 respondentu sniegto atbilžu nozīmības līmeni, iegūst, ka pie tāda atbilžu skaita novērtējums, izmantojot Stjudenta sadalījumu, jau pietuvojās novērtējumam, izmantojot normālo sadalījumu. Atkarībā no jautājuma standartnovirze mainās robežas no 0,6 līdz 1,36. Pieņemot, ka šajā pētījumā pietiekama ir vidējās vērtības robežklūda $\pm 0,2$, iegūstam sadalījuma kvantiles, kas norāda, ka nozīmības līmenis ir robežās no 5% (ja $\sigma = 0,6$) līdz 20% (ja $\sigma = 1,36$).

Literatūras analīze

E-receptes pakalpojums šobrīd Eiropas Savienības valstīs. Tikai dažas Eiropas Savienības valstis ir ieviesušas tādu e-receptes pakalpojumu, kas darbojas valstiskā līmenī, kaut arī lielākajai daļai dalībvalstu (16 – 2006. gadā, 22 – 2010. gadā) šī pakalpojuma ieviešana bija paredzēta e-veselības stratēģijas plāna ietvaros [4].

Valstiskā līmenī e-recepti pilnībā lieto tikai Dānijā, Igaunijā, Īslandē un Zviedrijā. Nīderlandē e-recepte ir ieviesta dažos reģionos dažāda līmeņa lietojumā atkarībā no reģionu populācijas īpatnībām un slimnīcu izvietojuma. [15, 20] Izmēģinājuma e-receptes, ko plānots ieviest reģionālā vai valstiskā līmenī, tiek lietotas Čehijā, Somijā, Itālijā un Polijā. Valstiskā līmenī Dānija ir vienīgā valsts, kurā pacientiem ir pieeja savam medicīniskajam profilam un kur pacientiem pašiem ir iespēja atkārtoti pasūtīt noteiktas ilgstošas lietošanas zāles internetā. [12, 21] Igaunijā situācija ir līdzīga – katram pacientam ir pieeja savam profilam internetā, kur ir iespēja aplūkot visas viņam personīgi izrakstītās receptes, arī jau izmantotās receptes un informāciju par tām.

E-recepte nav vienīgais informācijas tehnoloģiju pakalpojums, kas tiek ieviests veselības aprūpē, tā ir tikai daļa no Eiropas Savienības e-veselības (*eHealth*) vīzijas, kurā ietverta visas veselības aprūpes sistēmas modernizēšana, datorizēšana un centralizēšana, izmantojot informācijas tehnoloģijas. Šobrīd Eiropas Savienība, tās dalībvalstis un iedzīvotāji ir aktīvi iesaistīti Eiropas e-veselības vīzijas realizācijā. Pirmais plāns par e-veselības izveidi – *eHealth Action Plan* – bija Eiropadomes ierosināts 2004. gadā, un tas bija pirmais oficiālais visu dalībvalstu lēmums ciešākai sadarbībai e-veselības jomā. Kopš tā laika 23 ES dalībvalstis, kā arī citas Eiropas valstis, ir apvienojušās epSOS (*Smart Open Services for European Patients*) programmā, kas ir lielākais starptautiskais ES e-veselības projekts, kas koncentrējas uz veselības aprūpes nodrošināšanu ES pilsoņiem, esot ārpus savas valsts, nodrošinot veselības aprūpes profesionāļus citās ES valstīs ar nepieciešamo pacienta informāciju. Viens no galvenajiem programmas mērķiem ir nodrošināt e-receptes darbību ne tikai mājas valstī, bet arī citās ES valstīs, t.i., internacionāli lietojamu e-recepti. Igaunija ir iesaistīta epSOS projektā, bet Latvija un Lietuva šobrīd nav iesaistītas, kas liecina par atšķirībām attieksmē pret e-veselības pakalpojumu, tajā skaitā e-receptes nozīmīgumu. [12, 9, 7]

EpSOS e-receptes definīcija. EpSOS projekts definē e-recepti kā pakalpojumu, kas sastāv no elektroniskas izrakstīšanas un elektroniskas izsniegšanas [12, 7]:

- Elektroniska izrakstīšana tiek definēta kā veselības aprūpes profesionāļa, kam ir likumīgas tiesības izrakstīt zāles, zāļu izrakstīšana ar programmatūras palīdzību zāļu saņemšanai aptiekā.
- Elektroniska izsniegšana tiek definēta kā elektroniska receptes saņemšana un zāļu izsniegšana pacientam, kurš norādīts attiecīgajā e-receptē. Tiklīdz zāles ir izsniegtas, izsniedzējam jāsniedz informācija par konkrētajām izsniegtajām zālēm ar programmatūras palīdzību.

E-recepte Igaunijā. E-receptes (*Digiretsept* – igauņu val.) jeb digitālās receptes projekts tika aizsākts 2005. gadā. Projekts ietilpa valsts e-veselības plānā, un tam bija četras daļas:

- Digitālā medicīniskā vēsture;
- Digitālais pieraksts;
- Digitālais attēls;
- Digitālā recepte (e-recepte).

2005. gadā Sociālo lietu ministrija izveidoja e-veselības fondu, kura galvenais uzdevums bija radīt nacionālu veselības aprūpes IT sistēmu. Galvenie sadarbības partneri, e-receptes projekta izstrādātāji bija:

- Valsts radītais e-veselības fonds;
- Igaunijas veselības apdrošināšanas fonds;
- Kompānija *Hewlett-Packard OY Estonian branch*;
- Kompānija *Microlink Estonia*;
- Kompānija *Medisoft*.

Microlink radīja informācijas sistēmas platformu, *Medisoft* – digitālo pierakstu, bet *Hewlett Packard* – digitālo medicīnisko vēsturi. [6]

E-receptes izmēģinājuma fāze tika sākta 2009. gada oktobrī, un tā ilga līdz e-receptes oficiālajai ieviešanai 2010. gada 1. janvārī. Izmēģinājuma fāzē piedalījās astoņas ārstu prakses un trīs aptiekas. [10]

Iemesls, kāpēc e-receptes ieviešana Igaunijā bija loģisks un reāli veicams solis, bija Igaunijas attīstība IT jomā. Lai ieviestu e-recepti, nebija jārada jauna infrastruktūra, bet tika izmantota jau esošā IT infrastruktūra – bija iespējams lietot datus no jau eksistējošām centralizētām datu bāzēm un elektroniskiem reģistriem, datu apmaiņa starp dažādām pusēm bija iespējama caur X-ceļu (*X-tee* – igauņu val.), ikdienā gan pacienti, gan ārsti, gan farmaceiti jau lietoja elektroniskās ID kartes, kā arī ārstu praksēs un aptiekās bija augsts datorizācijas līmenis. [14]

Digitālās receptes darbība. Digitālās receptes projekts Igaunijā tika aktivizēts visas valsts mērogā 2010. gada 1. janvārī. Pirmā mēneša laikā tika izrakstīts vairāk nekā 300 000 elektronisko recepšu, 70% no visām aptiekām izsniedza zāles pret digitālo recepti pirmā mēneša laikā. [6]

Ārsts izraksta digitālo recepti konkrētam pacientam, ievadot pacienta informāciju un nepieciešamās zāles sistēmā (zāļu starptautisko vai ķīmisko nosaukumu, obligāti pēc Igaunijas likumdošanas kopš 2012. gada, tikai īpašos gadījumos konkrēta ražotāja medikamenta nosaukumu, ja ir kāds speciāls pamatojums), informācija tiek nosūtīta uz centrālo datu bāzi (atrodas Valsts veselības apdrošināšanas fondā). Ārstam ir iespējams apskatīt katram pacientam visas (arī citu ārstu) izrakstītās receptes, tādējādi pilnībā izslēdzot dažādus pārdozēšanas un mijiedarbību riskus. Taču tas prasa vairāk laika (t. i., – pilnīgi visas pacientam izrakstītās receptes nav redzamas uzreiz), līdz ar to ne visi ārsti šo iespēju vienmēr izmanto. Parastajās papīra receptēs ārstam ir pašam jānorāda kompensācijas procenti (kompensējamiem medikamentiem), taču digitālās receptes sistēmā tas notiek automātiski – pēc ārsta ievadītās diagnozes. Tātad ārstam jāievada tikai pacienta informācija (vārds, uzvārds, personas kods, kas saglabājas sistēmā, sākot no pirmās pacienta identificēšanas reizes); diagnozes kods; zāļu nosaukums, deva, daudzums un lietošanas norādījumi.

Aptiekā farmaceits identificē sevi digitālās receptes sistēmā ar personīgo ID karti, farmaceits ir autorizējies digitālās receptes sistēmā visu darba laiku. Lai saņemtu izrakstītās zāles, pacientam ir jāuzrāda savs personas kods, uzrādot kādu personu apliecināšu dokumentu ar fotogrāfiju – ID karti, pasi vai autovadītāja apliecību. Visbiežāk tā ir ID karte. Ir iespējams saņemt zāles arī kādam citam – tādā gadījumā ir jāzina tā cilvēka personas kods, kam zāles ir izrakstītas. [1]

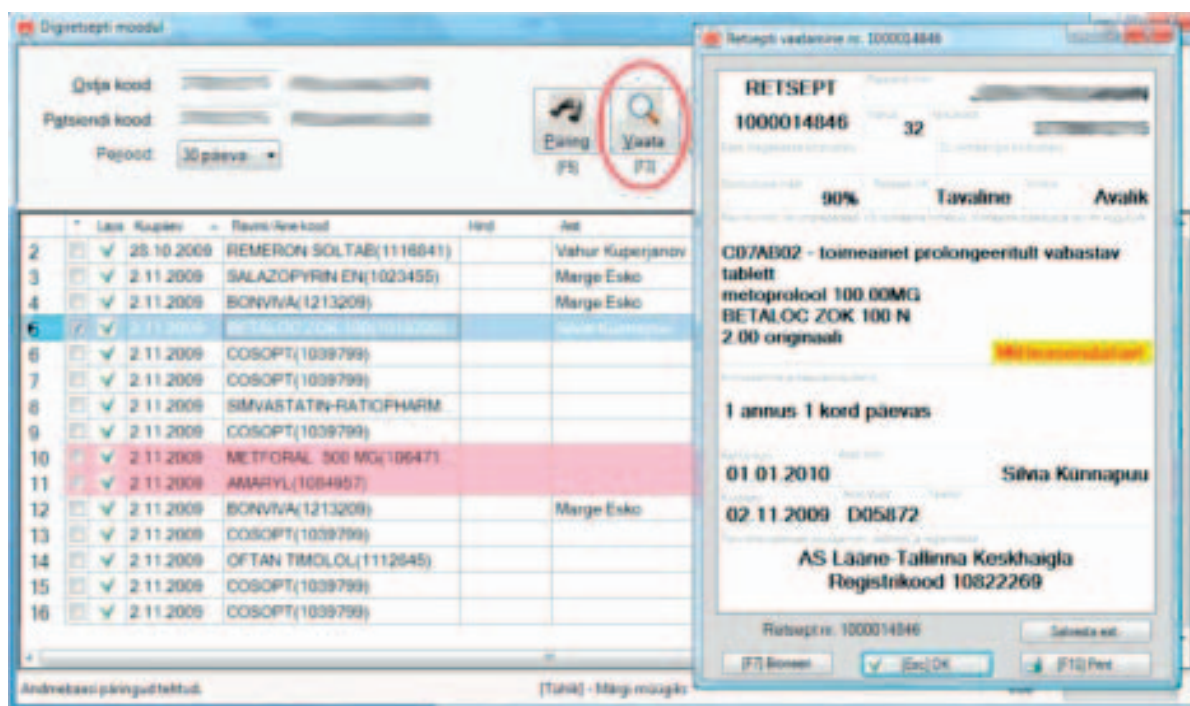
Ja, izrakstot recepti, ārsts nav norādījis citādāk, tad visas izrakstītās receptes ir publiskas – t. i., zāles var saņemt jebkurš, nosaucot pacienta personas kodu. Pacients var arī norādīt ierobežotu personu loku, kas var saņemt viņam izrakstītās zāles, – tādā gadījumā tā ir autorizēta recepte. Šos ierobežojumus ir iespējams iestatīt Pacientu portālā, kas pieejams interneta vietnē www.eesti.ee. Privātas receptes gadījumā tikai pacients pats var saņemt viņam izrakstītās zāles.

Reģistrējot sistēmā pacientu, notiek visu pacientam izrakstīto, derīgo recepšu meklēšana.

Receptes, kuras jau ir izlietotas, vai arī kurām beidzies derīguma termiņš, aptiekas sistēmā neuzrādās un farmaceitam nav redzamas. Farmaceits redz visus pacientam izrakstītos medikamentus. Katru no tiem atsevišķi ir iespējams aplūkot parastās receptes formātā (sk. 1. att.).

1. attēls. Recepšu aplūkošana digitālās receptes sistēmā [5]

Prescription viewing in the digital prescription system



Lai pārdotu medikamentu, farmaceitam ir jāatver katra recepte. Tad ir redzama katras receptes informācija jaunā, atsevišķā logā – receptes numurs, kompensācijas apmērs, daudzums, vai zāles ir aizvietošanas, zāļu ATC kods, vispārīgais nosaukums un koncentrācija, konkrētā medikamenta nosaukums (ja ir izrakstīts konkrēts medikaments, nevis vispārīgais nosaukums), kā arī lietošanas norādījumi. Uzreiz zem receptes informācijas tiek uzrādītas arī visas šim aprakstam atbilstošās preces, kas ir aptiekā (pēc ATC koda un koncentrācijas) (sk. 2. att.).

2. attēls. Konkrētas receptes atvēršana digitālās receptes sistēmā [5]

Opening a prescription in the digital prescription system

Products

Retsept
 Number: 1000014846
 Soodus: 90%
 Kogus: 2.00
Mitlenendatuv!

DB query: Data received from database.

Ravim / Toimeaine
 C07AB02 - metoprolol
 metoprolol 100.00MG
 BETALOC ZOK 100 N (1019720)
 toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Annustamine
 1 annus 1 kord paevas

Nimi	Tugevus	Ūhik
metoprolol	100.00	MG

Sobivad kaubed

#	Nimi	Ravimi kood	ATC kood	Hind	Jäänud	Parim enne
1	BETALOC ZOK RETARDTBL 100MG N30	1019720	C07AB02	152.70	15.00	2012-02-29
2	BETALOC ZOK RETARDTBL 100MG N30	1019720	C07AB02	152.70	1.00	2011-12-31

Arve

#	Nimi	Ravimi kood	ATC kood	Hind	Kogus	Summa

Summa: 0.00 Soodus: 0.00 Kokku: 0.00

Buttons: Cancel [Esc], Ka laozagita [F1], ATC-põhised [F2], Retsepti info [F3], Raviminfo [Ctrl+F3], Kontrolli % [F5], [F7] Broneen [F7], OK [F8]

Tad farmaceits reģistrē konkrētu preci ar tās svītrkodu. Sistēma neļauj pārdot zāles, kas neatbilst konkrētās receptes informācijai – piemēram, ar citu ATC kodu, vispārīgo nosaukumu vai lielāku koncentrāciju. Mazākas koncentrācijas zāles ir iespējams pārdot. Kad pacienta izvēlētais zāles ir pārdotas, tiek veikts maksājums.

Apskatot pacientam izrakstītās receptes, tiek uzrādīta arī zāļu mijiedarbība. Farmaceits var šo mijiedarbību apskatīt un informēt par to pacientu.

Ja pacientam ir izrakstīta parastā recepte, tad zāles tiek reģistrētas sistēmā, lai veiktu pārdošanas operāciju un uzreiz sistēmā tiek pieprasīta receptes digitalizēšana (ja tās ir recepšu zāles). Bez receptes digitalizēšanas nav iespējams zāles pārdot, kas pilnībā izslēdz iespēju pārdot recepšu zāles bez receptes. Ieviešot digitālās receptes, izmaiņas darbā ar papīra receptēm notika pakāpeniski. Kopš 2012. gada visas papīra receptes, veicot pārdošanas operāciju, ir uzreiz jādigitalizē. Sistēmā tiek ievadīta visa receptes informācija, tai tiek piešķirts digitālās receptes numurs (jo digitālo recepšu un papīra recepšu numuri atšķiras), un informācija par pārdotajām zālēm tiek uzdrukāta uz papīra receptes – laukā, ko aizpilda aptieka. [1]

Ja ir kādi traucējumi savienojumā, ārsts vienmēr vēl var izrakstīt parastu papīra recepti. Farmaceits var zvanīt uz digitālās receptes apkalpojošo centru un saņemt informāciju par izrakstītajām zālēm.

Mājas vizītes gadījumā ārsts vēl joprojām izraksta tikai parasto recepti.

Lai pacients neaizmirstu par viņam izrakstītajām zālēm (kas var notikt, jo nav papīra receptes), autoritātes iesaka cilvēkiem regulāri izmantot Pacientu portālu, kurā ir apskatāma visa informācija – par izrakstītajām zālēm, recepšu derīguma termiņu, to, vai zāles ir izņemtas, ja ir, tad konkrēts pirkuma laiks un vieta, kā arī saites uz zāļu lietošanas instrukcijām. [10]

2010. gadā tika izrakstīta 5 576 161 digitālā recepte, 2011. gadā – 8 842 568 receptes. Vidēji 20% no visām izrakstītajām receptēm paliek neizmantotas.

Šobrīd 96% recepšu Igaunijā tiek izrakstītas elektroniski. [11]

Problēmas digitālās receptes ieviešanā un darbībā. Pirmā problēma, ieviešot digitālo recepti, bija finansējuma trūkums. Projekta kopējais finansējums bija 400 000 eiro, kas, pēc Igaunijas Veselības apdrošināšanas fonda vadītāja Hannes Danilova teiktā, bija nepietiekams daudzums.

Uzsākot projektu, bija vairākas problēmas, ar kurām rēķinājās digitālās receptes ieviešanā iesaistītās personas:

- Ja sistēma kāda iemesla dēļ pilnībā nedarbojas, tad nav iespējams pārdot nevienas recepšu zāles. Sistēmas darbība ir atkarīga no interneta savienojuma – ja nav savienojuma, sistēma nedarbojas. Pastāv operatora pakalpojums pa telefonu, taču lielu traucējumu gadījumā operators nevar apkalpot visus.
- Lielas aktivitātes brīžos datu plūsma var būt tik liela, ka sistēma var tikt pārslogota.
- Psiholoģiski vecāki cilvēki var nevēlēties pārmaiņas, kas nozīmē vairāk darba sistēmas sākuma fāzē – izskaidrojošais darbs.
- Samazināsies ārstu apmeklējumi, kas nozīmē vairāk darba farmaceitiem.
- Cilvēki var aizmirst par viņiem izrakstītajām zālēm, jo nebūs atgādinājuma papīra formā. [6]

Sākot digitālās receptes darbību 2010. gada 1. janvārī, projekts piedzīvoja daudz tehnisku problēmu – sākumā sistēma tehniski nedarbojās, strādāja ar aizkavējumiem un nebija stabila, pārstāja darboties serveri, un cilvēki nevarēja laikus saņemt zāles.

Pēc atbildīgo iestāžu teiktā, iepriekš plānotais recepšu daudzums bija pareizs, bet visas informācijas satiksmes plūsma bija daudz lielāka, nekā gaidīts.

Visā projekta attīstības gaitā nebija panākta vienošanās par sistēmas apsaimniekošanu, vēl šobrīd par to nav noslēgts līgums. Sākumā nebija arī sabiedrisko attiecību daļas, kas informētu plašsaziņas līdzekļus par projektu, šobrīd to veic Sociālo lietu ministrija.

Digitālās receptes projekts sākumā nebija viens no veiksmīgākajiem Igaunijas e-projektiem, – 2010. gada aprīlī, trīs mēnešus pēc projekta sākuma, Igaunijas Ministru prezidents Andruss Ansips nosauca šo projektu par vilšanos, un sākās debātes par fondu pareizu izmantošanu. Vienlaikus netika apstrīdēta projekta kā tāda nepieciešamība, jo gan valdība, gan sabiedriskās struktūras atbalstīja digitālās receptes nepieciešamību, bet problēmas sagādāja tieši tehniskais izpildījums.

Tajā pašā laikā Ministru prezidents izteicās, ka “ kaut arī izpildījums sākumā nebija labs, ja mēs sāksim nosodīt cilvēkus laikā, kad tiek ieviestas jaunas sistēmas, par to, ka tās nedarbojas, kā vajadzīgs, tad mēs iznīcināsim vēlmi attīstīties. (..) Ja būtu iespējams izveidot IT sistēmu, kas darbotos pareizi no pirmās dienas, tad visa pasaule pasūtītu IT risinājumus tikai no Igaunijas.”

2010. gada aprīlī Igaunijas IT un Telekomunikāciju savienība izsniedza gadskārtējo apbalvojumu. Digitālā recepte bija starp laureātiem, tomēr apbalvojumu neieguva.

Digitālās receptes darbības sākumā farmaceiti uzsvēra vairākus trūkumus:

- 1) projekts tika attīstīts pārāk lielā steigā – tas bija gatavs testēšanai tikai divus mēnešus pirms oficiālā sākuma;
- 2) nepietiekama mācību iespēja – aptiekas saņēma tikai lietošanas pamācību drukātā veidā uz piecām lappusēm;
- 3) savienojuma problēmas;

- 4) nebija pieejams tālruņa operatora pakalpojums;
- 5) problēmas ar datu bāzes darbību. [6]

Neskatoties uz problēmām sākuma periodā, 2011. gada februārī tika izvēlēti Igaunijas labākie e-pakalpojumi. Veselības nozarē apbalvojumu saņēma digitālā recepte. Apbalvojums par labāko e-pakalpojumu tiek rīkots saistībā ar Eiropas Savienības programmu *Acknowledgment of Information Society*, to finansē Eiropas Reģionālās attīstības fonds.

Gadu pēc digitālās receptes darbības ieviešanas atsauksmes bija labas, Igaunijas ekonomikas un komunikāciju ministrs *Margus Püüa* izteicās, ka “neskatoties uz problēmām sākumā, šis e-pakalpojums ir padarījis pacientu un ārstu dzīvi vieglāku un fundamentāli izmainījis Igaunijas veselības aprūpes sistēmu”.

Veiksmīgi bija tas, ka sistēma tika ieviesta janvārī, kas ir viens no zemākās aprites mēnešiem recepšu zāļu ziņā pēc decembra.

Sākumā sistēmas darbībā bija problēmas gandrīz katru dienu. Īpaši daudz problēmu bija dienā, kad tiek izmaksātas pensijas un kad zāļu pārdošanas apjoms vidēji ir par 60% lielāks nekā citās dienās. Izskanēja pat publisks lūgums nepirkt visas zāles tieši “pensijas dienā”. [6]

Fakts, ka katra mēneša pirmajās dienās, kad ir algas un pensijas izmaksu dienas, ir vislielākais recepšu centra noslogojums, ir saglabājies. Kā arī, ņemot vērā sniegtos datus, visvairāk recepšu tiek izrakstītas pirmsdienās, bet iegādātas zāles pret recepti – piektdienās. [11]

Ieguvumi saistībā ar digitālās receptes ieviešanu un darbību. Ir vairāki iemesli, kāpēc Igaunija izvēlējās ieviest digitālās receptes:

- Ar e-receptes sistēmas palīdzību var pārskatīt un kontrolēt visas izsniegtās receptes centralizēti valsts mērogā.
- Igaunijas Veselības apdrošināšanas fonds saņem tūlītēju informāciju par izsniegtajiem kompensācijas medikamentiem.
- Ārsti saņem informāciju par to, vai pacients ir iegādājies izrakstītās zāles.
- Pacientiem nav jāuztraucas par izrakstītās receptes esamību vai tās pazaudēšanu. [10]
- Dati par izrakstītajām receptēm tiks nosūtīti ātri, bez kļūdām un informācijas zudumiem.
- Dokuments (recepte) vienmēr būs izlasāms, tiks novērsta kļūdas, kas rodas cilvēciskā faktora dēļ – rokraksta un tā saprašanas problēmu dēļ.
- Ārstiem ir pieeja visām izrakstītajām receptēm – iespēja novērst zāļu mijiedarbību, precīzāk noteikt diagnozes.
- Farmaceitu darbs kļūst vienkāršāks – lielākā daļa datu jau automātiski ievadīti sistēmā, mazāk manuālā darba pie recepšu apstrādes.
- Hroniskiem slimniekiem atkārtoti izrakstāmo zāļu receptes var tikt atjaunotas bez ārsta apmeklējuma – piezvanot pa tālruni. [6]

Arī literatūrā ir minēti vairāki ieguvumi saistībā ar digitālās receptes ieviešanu:

- Pacientam – ietaupīts laiks, ērti izmantojams pakalpojums, iespēja pašam apskatīt informāciju par savām receptēm.
- Ārstam – ietaupīts laiks, pieeja visaptverošai informācijai par katram pacientam izrakstīto zāļu vēsturi – uzlabota medicīniskā un farmaceitiskā aprūpe.
- Farmaceitam – ietaupīts laiks, jo mazāk datu jāievada sistēmā manuāli, iespēja labāk un ātrāk, bez kļūdām apkalpot klientus un veikt farmaceitisko aprūpi.
- Valstij – pārredzama recepšu un recepšu zāļu aprīte valstī, iespēja pārskatīt un analizēt informāciju par izrakstītajām un iegādātajām recepšu zālēm, apkopot statistiku. [20, 9]

Ņemot vērā Igaunijas informāciju sistēmu pārvaldes direktora *Margus Püüa* teikto, 92% digitālās receptes izmantotāju ir apmierināti ar pakalpojumu sagaidīto 75% vietā (aptaujāti 1524 respondenti), kā arī – ir samazinājušās pacientu finansiālas dabas sūdzības Veselības aprūpes pakalpojumu nodrošinātajiem divas reizes (8516 sūdzības 2007. gadā pirms e-receptes ieviešanas, 4727 sūdzības 2010. gadā pēc e-receptes ieviešanas), taču nav informācijas par precīzākām pacientu, ārstu, farmaceitu aptaujām, viņu viedokļa pēc e-receptes ieviešanas. [14, 8]

Igaunijas stastika un normatīvie akti par zāļu izsniegšanu pret receptēm aptiekā. Izmantoti 2012. gada 1. septembra dati. Tobrid Igaunijā bija reģistrēts 1 359 950 iedzīvotāju. 2012. gada 1. janvārī Igaunijā darbojās 498 aptiekas:

- 301 vispārējā tipa aptieka un 168 vispārējā tipa aptieku filiāles;
- 23 slimnīcas slēgtā tipa aptiekas un viena slimnīcas aptiekas slēgtā tipa filiāle;
- piecas veterinārās aptiekas. [17]

Latvijā 2012. gadā bija 818 licencētas aptiekas. Salīdzinot: Latvijā uz vienu aptieku ir 2531 iedzīvotājs, bet Igaunijā – 2731 iedzīvotājs. [13, 16]

Normatīvie akti, kas saistīti ar zāļu izsniegšanu pret receptēm aptiekā:

1) Igaunijas parlamenta 2004. gada 16. decembrī izdots Likums par zālēm (*Ravimiseadus*), kura pēdējā redakcija stājusies spēkā 2013. gada 6. janvārī:

- 4. nodaļas “Aptiekas pakalpojums” (*Apteegiteenus*) 33. panta “Zāļu izrakstīšana un izsniegšana no aptiekas” (*Ravimite väljakirjutamine ja apteegist väljastamine*) 5. rindkopa: “Izsniegšana no aptiekas, zāļu saņemšana ir jāinformē par zāļu pareizu un drošu lietošanu un uzglabāšanu.”;

- 4. nodaļas 81. panta “Recepšu centrs” (*Retseptikeskus*) 1., 2., 3., 5., 7. un 11. punkts:

“(1) Recepšu centrs ir recepšu un medicīnisko preču karšu izrakstīšanai un apstrādei, kā arī veselības apdrošināšanas likumā noteiktajos noteikumos apdrošinātām personām zāļu un medicīnas preču kompensācijas nodrošināšanai izveidota datu bāze, kuras mērķis ir nodrošināt recepšu zāļu lietojošām personām veselības aizsardzību un uzraudzību pār zāļu precīzu un pamatotu izsniegšanu, kā arī nodrošināt valstij iespēju veikt zāļu statistiku.

(2) Recepšu centru izveido un tā nosacījumus nosaka Ministru kabineta noteikumi “Recepšu centra izveidošana un recepšu centra uzturēšanas nosacījumi” (*Retseptikeskuse asutamise ja retseptikeskuse pidamise põhimäärad*) ar grozījumiem, kuri ir spēkā kopš 2010. gada 15. augusta.

(3) Par recepšu centru atbildīgā institūcija ir Sociālo lietu ministrija. Recepšu centru uzturošā institūcija ir Igaunijas slimokase (*Haigekassa*).

(5) Aptiekas pakalpojumu nodrošinātāja pienākums ir recepti, arī Eiropas Savienībā izsniegtu recepti, apstrādāt caur recepšu centru, saglabājot ar zāļu pārdošanu saistīto informāciju, tajā skaitā recepšu zāļu iegādājošās personas datus.

(7) Personai, kurai ir tiesības izrakstīt recepti, ir pienākums izrakstīt recepti elektroniskā veidā, un recepte tiek saglabāta recepšu centrā, aizpildot recepšu centrā visus paredzētos datu laukus. Recepti var izrakstīt papīra veidā, ja objektīvu iemeslu dēļ nav iespējas izmantot recepšu centru.

(11) Aptiekas pakalpojumu nodrošinātāja pienākums ir nekavējoties pēc receptes saņemšanas ievadīt papīra veidā izrakstītās receptes datus recepšu centrā. Ja recepšu centra izmantošana nav iespējama, dati jāievada pēc iespējas drīzā laikā.” [19]

2) Precīzi noteikumi par recepšu izrakstīšanu (norādāmie dati, izrakstot recepti, personas, kurām ir tiesības izrakstīt receptes, noteikumi par atsevišķām vielām, to izrakstīšanas daudzumu u. tml.) norādīti Igaunijas Sociālo lietu ministrijas izdotajos noteikumos “Zāļu izrakstīšanas un izsniegšanas no aptiekas noteikumi un kārtība, kā arī receptes formāts” (*Ravimite väljakirjutamise ja apteekidest väljastamise tingimused ja kord ning retsepti vorm*), kuru pēdējā redakcija stājusies spēkā 2013. gada 10. februārī:

- 2. panta “Zāļu izrakstīšana” 21. punkts:

“(21) Recepti izraksta elektroniskā veidā (turpmāk – digitālā recepte) vai papīra veidā (turpmāk – papīra recepte).”;
- 5. panta “Recepšu noformēšana” 1. punkts:

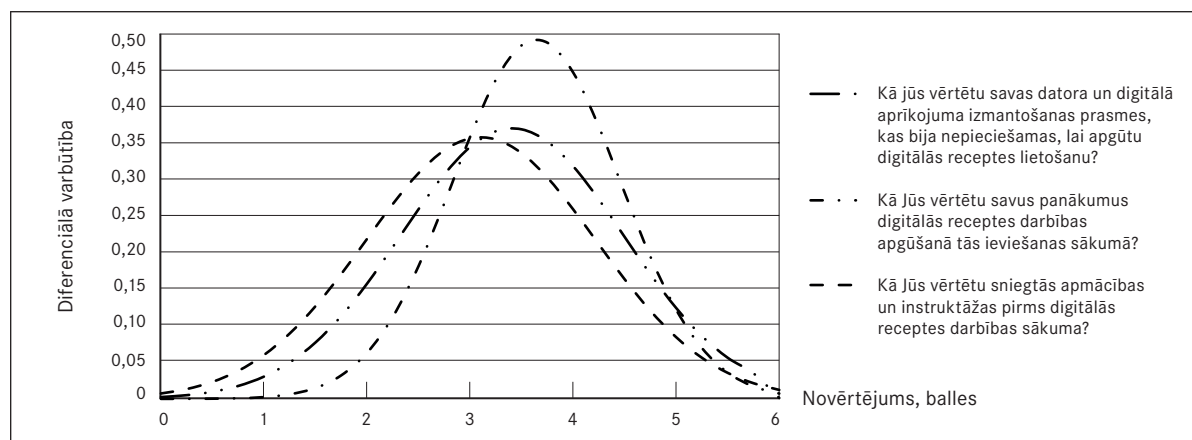
“(1) Zāļu izrakstītāja pienākums ir recepti izrakstīt elektroniski, izņemot gadījumu, ja objektīvu iemeslu dēļ nav iespējams izmantot recepšu centru.” [18]

Pētījuma rezultāti un diskusija

Kategorija “Speciālistu datorprasme un apmācība”. Šajā kategorijā tiek analizēts aptieku darbinieku viedoklis par piedāvātajām apmācībām un instrukcijām, ieviešot digitālo recepti, kā arī savām prasmēm un panākumiem jaunās tehnoloģijas apgūšanā (sk. 3. att.).

3. attēls. Normālā sadalījuma grafiks kategorijai “Speciālistu datorprasme un apmācība”

Normal distribution graph for “Computer literacy and training”



Savas datorprasmes farmaceitiskie darbinieki ir novērtējuši vidēji ar 3,66 ballēm jeb kā vidējas vai labas, taču atbildēm uz šo jautājumu ir novērojama liela standartnovirze, no kā var secināt, ka šis faktors ir individuāls – ir gan farmaceiti ar ļoti labām datorprasmēm, gan tādi, kas uzskata, ka viņu prasmes ir vērtējamas kā ļoti sliktas.

Atbildīgo institūciju sniegtās instrukcijas un apmācības ir novērtētas ar vidēji 3,1 balli, tātad ne kā labas vai ļoti labas, tātad aptieku darbinieki neuzskata tās par pietiekamām. Tas ir saprotams, ņemot vērā, ka lielākā daļa aptieku saņēma instrukciju tikai rakstiskā formā neilgu laiku pirms digitālās receptes ieviešanas. Var secināt, ka aptieku darbinieki būtu vēlējušies ilgstošākas un izsmēlošākas instrukcijas.

Neskatoties uz to, savus panākumus digitālās receptes apgūšanā aptieku darbinieki novērtējuši ar 3,64 ballēm, turklāt šajā jautājumā vērojama maza standartnovirze, kas liecina par to, ka pat tie respondenti, kas iepriekšējos jautājumos savas prasmes un sniegtās instrukcijas bija novērtējuši ar zemāku ballu skaitu, savus panākumus tehnoloģijas apgūšanā tomēr vērtē pozitīvi.

Apkopojot šo jautājumu analīzi, var secināt, ka, lai arī ne visiem aptieku darbiniekiem pirms digitālās receptes ieviešanas bija labas datorprasmes, kā arī bija nepietiekamas instrukcijas, tomēr gandrīz visi speciālisti ir veiksmīgi apguvuši jauno tehnoloģiju.

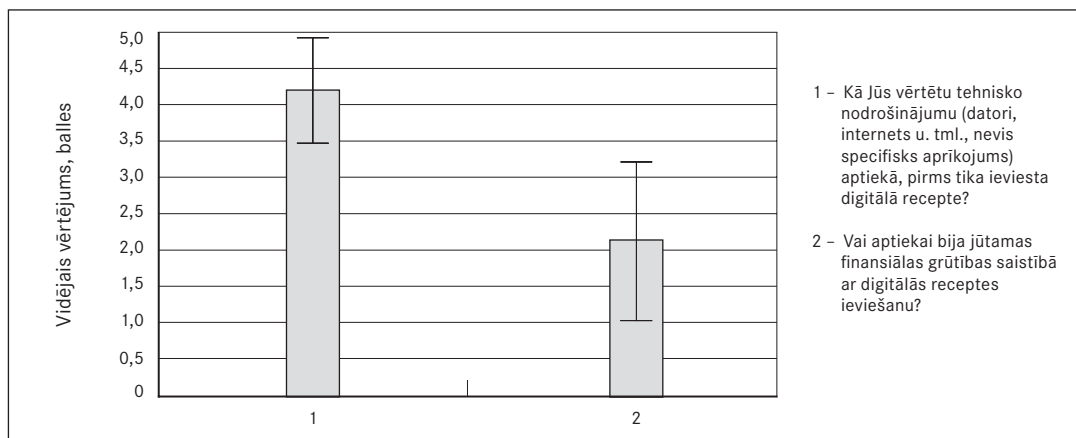
Kategorija “Tehniskais nodrošinājums aptiekā”. Šajā kategorijā tiek analizēts, kāds bija aptieku nodrošinājums ar datoraprīkojumu (datori, internets, nevis specifisks digitālās receptes aprīkojums, piemēram, digitālo karšu lasītāji) pirms digitālās receptes ieviešanas, kā arī – vai bija jūtamas finansiālas grūtības, ieviešot jauno aprīkojumu (sk. 4. att.).

Aptiekas tehniskais nodrošinājums ir novērtēts vidēji ar 4,2 ballēm, tātad gandrīz visi aptaujātie aptieku darbinieki ir uzskatījuši, ka aptieku aprīkojums ir labs vai ļoti labs. Šis ir būtisks faktors, kas jāņem vērā, plānojot ieviest e-recepti Latvijā. Jāanalizē, vai Latvija šobrīd ir tikpat augstā līmenī, lai veiksmīgi ieviestu jaunu digitālo tehnoloģiju. Ja tas tā nav, tad jāērēķinās ar lielākām izmaksām un papildu līdzekļiem apmācībai.

Aptieku finansiālās grūtības Igaunijā, ieviešot digitālo recepti, ir novērtētas ar 2,14 ballēm, tātad kā nelielas. Taču atbildēm uz šo jautājumu novērojama liela standartnovirze, plaša atbilžu amplitūta. Respondenti, kas bija aptieku ierindas darbinieki, piebilda, ka viņiem trūkst informācijas par šo jautājumu. Lai gūtu skaidrāku priekšstatu par šo faktoru, būtu jāanketē tieši aptieku un aptieku ķēžu īpašnieki.

4. attēls. Vidējo vērtību un standartnovirzi atspoguļojošs grafiks kategorijai “Tehniskais nodrošinājums aptiekā”

Mean and standard deviation chart for category “Technical equipment of pharmacy”



Kategorija “Tehniskās problēmas digitālās receptes darbībā”. Šajā kategorijā tiek analizēts, cik bieži radās tehniskās problēmas saistībā ar digitālās receptes darbību tās ieviešanas sākumā un šobrīd, kā arī – kāda ir atbildīgo institūciju sniegtā palīdzība problēmsituācijās (sk. 5. att.).

Ar salīdzinoši lielu vienprātību respondenti ir atbildējuši, ka digitālās receptes ieviešanas sākuma periodā tehniskās problēmas tās darbībā parādījās vidēji bieži un bieži (vidēji 3,86 balles), tātad jebkurā gadījumā, ieviešot šādu jaunu tehnoloģiju, atbildīgajām institūcijām ar to ir jārēķinās.

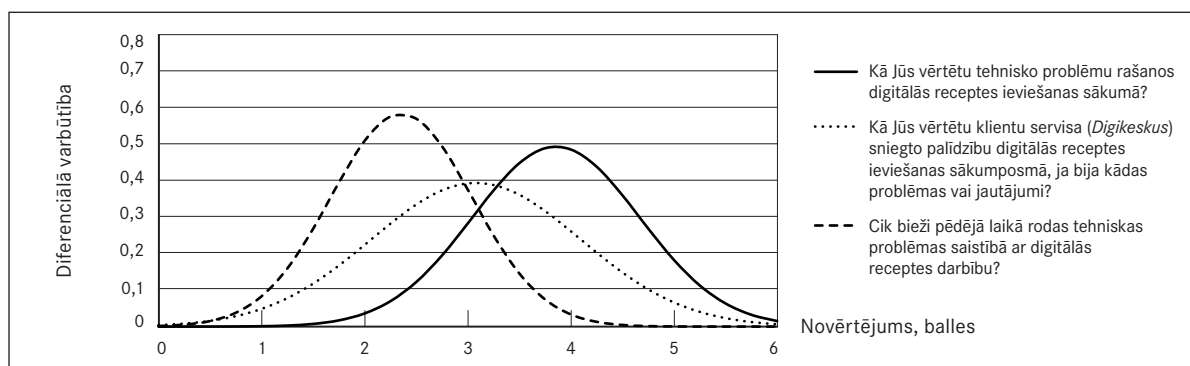
Digitālo recepšu palīdzības centra operatoru sniegtā palīdzība ir novērtēta vidēji ar 3,08 ballēm, tātad kā vidēja. Šajā jautājumā ir liela atbilžu dažādība, tādējādi var secināt, ka aptieku darbinieku pieredze ar sniegto palīdzību problēmsituācijā ir ļoti atšķirīga un Digitālais centrs nav strādājis vienmērīgi. Tātad, ieviešot e-recepti, ir jārēķinās ar to, ka jāiegulda pietiekami daudz resursu, lai nodrošinātu efektīvu operatoru darbu.

Savukārt tehnisko problēmu rašanās biežumu pēdējā laikā aptieku darbinieki salīdzinoši vienprātīgi novērtējuši ar vidēji 2,36 ballēm, kas liecina, ka Igaunijas digitālās receptes uzturētāji ir veiksmīgi panākuši to, ka tehniskās problēmas ar laiku samazinās. Tajā pašā laikā, ieviešot e-recepti Latvijā, jāizdara secinājumi, ka tehniskās problēmas, lai arī reti, parādīsies visā sistēmas darbības laikā, tāpēc jāparedz resursi šo problēmu pastāvīgai risināšanai.

Kopumā var secināt, ka, ieviešot e-recepti, jebkurā gadījumā sākumā ir sagaidāmas tehniskas problēmas. Tās jāmēģina risināt ar efektīvu operatoru darbu, un jāparedz resursi šim darbam visu e-receptes darbības laiku.

5. attēls. Normālā sadalījuma grafiks kategorijai “Tehniskās problēmas digitālās receptes darbībā”

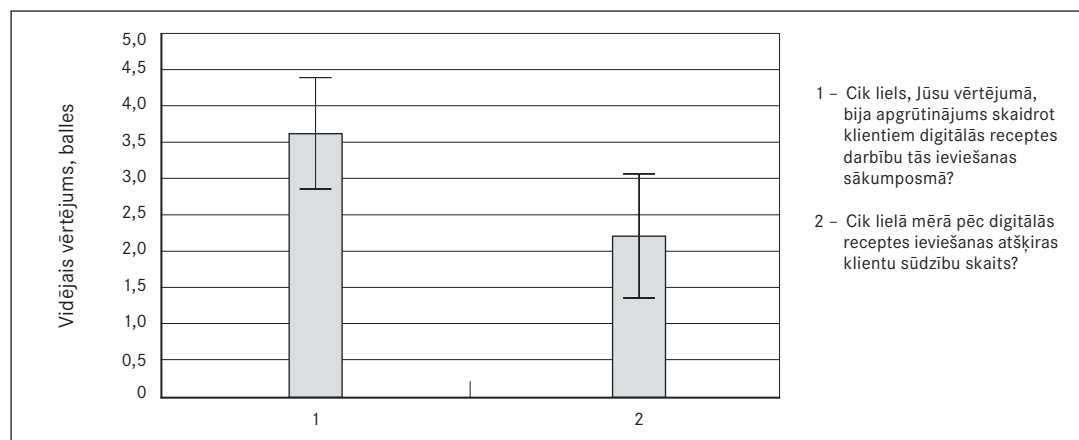
Normal distribution graph for category “Technical problems of the digital prescription operation”



Kategorija “Klientu informēšana par digitālās receptes darbību”. Šajā kategorijā tiek analizēts, cik lielas grūtības digitālās receptes ieviešanas sākumā bija darbā ar klientiem, skaidrojot viņiem, kā tā darbojas. Papildus tiek analizēts, vai ir mainījies klientu sūdzību skaits kopš digitālās receptes ieviešanas (sk. 6. att.).

6. attēls. Vidējās vērtības un standartnovirzes grafiks kategorijai “Klientu informēšana par digitālās receptes darbību”

Mean and standard deviation chart for category “Informing customers of the digital prescription operations”



Apgrūtinājums skaidrot klientiem, kā darbojas digitālā recepte tās ieviešanas sākumposmā, ir novērtēts salīdzinoši vienprātīgi ar vidēji 3,62 ballēm jeb kā liels vai vidēji liels. Tātad var secināt, ka, ieviešot e-recepti, aptieku darbiniekiem sākuma periodā ir jārēķinās ar papildu darbu un papildu laika patēriņu šādai konsultācijai. Savukārt respondenti uzskata, ka klientu sūdzību skaita atšķirība ir maza – vidēji 2,21 balle.

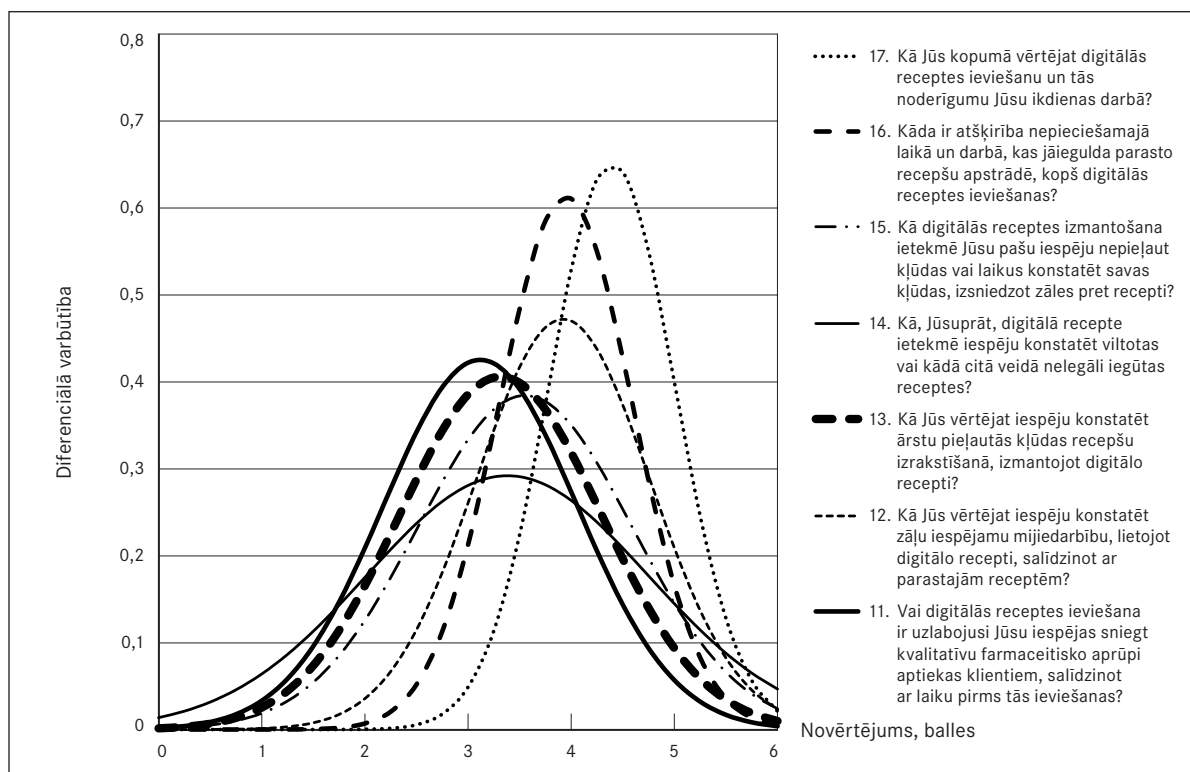
Kopumā var secināt, ka aptieku darbiniekiem e-receptes darbības sākumposmā ir jārēķinās ar papildu darbu un laiku, strādājot ar klientiem. Ja šis darbs tiek veikts, tad klientu sūdzību skaits nepieaug.

Kategorija “Digitālās receptes ieviešanas nozīmīgums”. Šajā kategorijā tiek analizēts, kādi ir konkrētie aptieku darbinieku ieguvumi saistībā ar digitālās receptes ieviešanu. Kā digitālās receptes ieviešana ir ietekmējusi iespēju konstatēt zāļu mijiedarbību, viltotas receptes, kā tā ietekmē iespēju pamanīt ārstu un aptiekāru pašu pieļautās kļūdas darbā ar receptēm, vai darbs ar digitālo recepti sniedz iespēju kvalitatīvāk veikt aptieku klientu farmaceitisko aprūpi nekā darbs ar parastajām papīra receptēm, kā arī – vai ir vairāk laika jāiegulda papīra receptu apstrādē.

Ar vienprātīgu augstu vērtējumu – vidēji 3,92 ballēm – aptieku darbinieki ir novērtējuši iespēju konstatēt zāļu mijiedarbību, lietojot digitālo recepti. Šāds vērtējums ir pozitīvs rezultāts, jo zāļu mijiedarbību un polifarmācijas risku novēršana tiek uzskatīta par farmaceitu profesionālā darba vienu no galvenajām prioritātēm. Digitālā recepte tātad dod iespēju konstatēt šādus riskus. Tomēr šādu rezultātu vēl nevar uzskatīt par digitālās receptes viennozīmīgu ieguvumu, jo – lai arī aptiekāriem ir iespēja konstatēt iespējamās mijiedarbības, praksē ne vienmēr tas tiek izmantots, t.i., aptiekārs ne vienmēr informē klientu par zāļu mijiedarbību. Tātad digitālā recepte nodrošina mijiedarbības konstatēšanu, taču nenodrošina aptiekāra aktīvu darbību šīs mijiedarbības novēršanā.

Ar vidēji 3,55 ballēm respondenti ir novērtējuši to, ka digitālās receptes izmantošana viņiem palīdz nepieļaut kļūdas darbā ar receptēm vai arī laikus konstatēt savas pieļautās kļūdas, izsniedzot receptu zāles. Šis ir viens no faktoriem, kura analīzes rezultāts būtu vērtējams kā pozitīvs, jo digitālās receptes izmantošana palīdz aptiekāriem nepieļaut cilvēciskas kļūdas, piemēram, ārstu rokrakstu interpretēšanā, kas nodrošina viennozīmīgi labāku klientu farmaceitisko aprūpi. Zāles tiek izsniegtas pareizi.

7. attēls. Normālā sadalījuma grafiks kategorijai “Digitālās receptes ieviešanas nozīmīgums”
Normal distribution graph for category “The importance of the introduction of digital prescription”



Nedaudz zemāks vērtējums – vidēji 3,32 balles – ir saistīts ar iespēju konstatēt ārstu pieļautās kļūdas recepšu izrakstīšanā. Arī šis ir pozitīvs ieguvums veselības aprūpē, jo ir iespēja izvairīties no kļūdām recepšu zāļu izsniegšanā.

Ar vidēji 3,38 ballēm aptieku darbinieki vērtē iespēju konstatēt viltotas vai kā citādi nelegāli iegūtas receptes. Uz šo jautājumu gan ir ļoti dažādas atbildes. Tas liecina, ka šī jautājuma interpretācija respondentu vidū ir atšķirīga – daļa respondentu uzskata, ka viņiem vispār nav iespējams konstatēt, vai konkrētā digitāli izrakstītā recepte būtu viltojums, jo visas digitālās receptes, kas nonāk pie aptiekāra, ir noformētas identiski. Taču otra daļa respondentu uzskata, ka digitālās receptes ieviešana var novērst recepšu viltošanu, jo, lai izmantotu digitālo recepti, katram klientam ir jāuzrāda savs personu apliecinošs dokuments.

Digitālās receptes ietekmi uz farmaceitiskās aprūpes kvalitāti respondenti ir novērtējuši ar vidēji 3,11 ballēm, tātad kā vidēju. Atbildēm uz šo jautājumu ir salīdzinoši liela standartnovirze, tātad speciālistiem ir ļoti atšķirīgi viedokļi – daļa uzskata, ka digitālā recepte ir uzlabojusi iespēju sniegt labu farmaceitisko aprūpi, pamatojot to ar iepriekš konstatētajiem ieguvumiem – iespēju nepieļaut kļūdas, konstatēt zāļu mijiedarbību, taču daļa speciālistu pretēji uzskata, ka digitālā recepte maz vai nemaz nav ietekmējusi farmaceitiskās aprūpes kvalitāti. Svarīgi pieminēt, ka Igaunija ir viena no tām valstīm, kur farmaceitiskā aprūpe un tās kvalitāte ir jauni jēdzieni, kas tikai šobrīd sāk kļūt aktuāli farmaceitu vidū. Igaunijas normatīvajos aktos nav definēta farmaceitiskā aprūpe kā jēdziens, līdz ar to šī termina interpretācija speciālistu vidū var būt plaša. Kopumā var secināt, ka e-receptes ieviešana automātiski neuzlabo farmaceitiskās aprūpes kvalitāti aptiekā, tas ir atkarīgs no katra speciālista individuālā darba.

Respondenti vienprātīgi ir atzinuši, ka kopš digitālās receptes ieviešanas daudz vairāk laika un darba nepieciešams parasto papīra recepšu apstrādei, respondenti to ir novērtējuši ar vidēji 3,95 ballēm kā lielu atšķirību nepieciešamajā laikā papīra recepšu apstrādē. Tātad, ieviešot e-recepti, jārēķinās, ka

darbs ar parastajām receptēm kļuvis problemātiskāks. Tam nevajadzētu sagādāt lielas problēmas ikdienas darbā, jo tikai 4% recepšu šobrīd ir papīra formā (kopš digitālās receptes ieviešanas divu gadu laikā sasniegts līmenis). Taču ar minēto faktoru ir jāreķinās krīzes situācijās, kad kādu iemeslu dēļ digitālo recepšu centrs nedarbojas.

Uz jautājumu, kā kopumā aptieku darbinieki vērtē digitālās receptes ieviešanas noderīgumu viņu ikdienas darbā, respondenti ir vienprātīgi atbildējuši, ka vērtē to kā labu vai ļoti labu, un vidējais vērtējums ir 4,39 balles, kā arī maza standartnovirze. Tātad, neskatoties uz problēmām un nepilnībām receptes ieviešanas sākumā, aptieku darbinieki ieguvumus vērtē kā svarīgākus, un kopumā ir ļoti apmierināti ar digitālās receptes ieviešanu un izmantošanas iespēju viņu ikdienas darbā.

Apkopojot šīs kategorijas faktoru analīzi, var secināt, ka ne visi ieguvumi, kādi tiek teorētiski saistīti ar e-receptes ieviešanu, piepildās praksē – digitālās receptes pozitīvā ietekme uz farmaceitiskās aprūpes kvalitāti nav pierādīta, tajā pašā laikā aptieku darbiniekiem ir salīdzinoši vienprātīgs veidoklis par tādiem pozitīviem ieguvumiem kā kļūdu novēršana darbā ar receptēm un zāļu mijiedarbības konstatēšana. Kopumā aptieku darbinieki digitālās receptes pozitīvo ietekmi savā darbā novērtē ļoti augstu.

Secinājumi

1. Igaunijas aptieku darbiniekiem nebija problēmu iemācīties izmantot darbā digitālo recepti, kaut arī daļai darbinieku pirms tam bija sliktas datorprasmes un sniegtās instruktāžas tika vērtētas kā nepietiekamas. Tātad aptieku darbinieku prasmju trūkums darbā ar datoru nav traucējošs faktors e-receptes ieviešanā.
2. Igaunijas aptieku tehniskais nodrošinājums pirms digitālās receptes ieviešanas 2010. gadā tika vērtēts kā labs vai ļoti labs. Ieviešot e-recepti Latvijā, ir jāapsver, vai situācija ir tādā pašā līmenī un kā tas ietekmētu e-receptes ieviešanu valstiskā mērogā.
3. Ieviešot e-recepti, sākumā var būt tehniskas problēmas, taču tās jāmēģina risināt ar efektīvu operatoru darbu. Jārēķinās, ka tehnisko problēmu risināšanai būs nepieciešami resursi visu e-receptes darbības laiku.
4. Aptieku darbiniekiem e-receptes darbības sākumposmā ir jāreķinās ar papildu darbu, strādājot ar klientiem, jo tam nepieciešams vairāk laika.
5. Lai gan tiek uzskatīts, ka digitālā recepte veicina kvalitatīvākas farmaceitiskās aprūpes sniegšanu aptiekās, tas nav pierādīts. Pēc šī pētījuma var izdarīt secinājumu, ka digitālā recepte tieši farmaceitiskās aprūpes kvalitāti neietekmē – tās sniegšana ir atkarīga no katra atsevišķā speciālista un laika daudzuma, ko viņš var veltīt klientam, neskatoties uz to, vai tiek izmantota digitālā vai parastā recepte.
6. Tomēr ir konstatēti arī vairāki ar digitālās receptes ieviešanu saistīti ieguvumi farmācijas speciālistu darbā – iespēja konstatēt zāļu mijiedarbību; iespēja nepieļaut kļūdas darbā ar receptēm; iespēja konstatēt ārstu kļūdas.
7. Kopumā aptieku darbinieki digitālās receptes noderīgumu savā ikdienas darbā vērtē kā labu un ļoti labu, tātad e-recepte ir pozitīvs jauninājums farmācijas speciālistu darbā.



Digital Prescription in Estonia in Its Introduction and Starting Period

Abstract

The goal of the research is to explore the benefits and problems caused by digital prescription in its introduction and starting period that affected the work of pharmacists in Estonia thus making conclusions of possible benefits and problems in Latvia when introducing digital prescription. The launch

of digital prescription in Estonia was in 2010, but in Latvia, it is in the planning stage. The research included a survey among pharmacists in Estonia. Results were obtained from 76 respondents. Five different factors were researched: a) computer skills of specialists and instructions given; b) technical support; c) technical problems with digital prescription; d) informing clients about digital prescription; e) importance of introducing digital prescription. After analysis of the data, it was concluded that technical support of Estonia's pharmacies was good or very good, so it has to be considered whether the situation in Latvia's pharmacies is at the level to introduce digital prescription successfully. Technical problems with digital prescription appeared not only at the initial stage, but also systematically while using digital prescription. Estonia's pharmacists considered informing clients about digital prescription during its introductory period as burdensome, so Latvia's pharmacists have to take into consideration extra work with clients, otherwise this informing of the product has to be done at governmental level. It was found that digital prescription helps to notice drug interactions and helps to prevent mistakes while dispensing prescription drugs. Nevertheless, it was not proven that digital prescription would promote a higher quality pharmaceutical care. Overall, pharmaceutical specialists consider usefulness of the digital prescription as good and very good, so digital prescription is a positive innovation for the work of pharmacists.

Keywords: E-prescription, digital prescription, Estonia.

Literatūra

1. Apteegi Noom // <http://noom.cito.ee/wiki/ApteegiNoom> (sk. 04.02.2013.).
2. Black A. D., Car J., Pagliari C., Anandan C., et al. The impact of eHealth on the quality and safety of health care: A systematic overview // *PLoS Med*, 2011, Jan 18; 8 (1): e1000387 // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21267058> (sk. 28.11.2012.).
3. Clyne B., Bradley M. C., Hughes C., Fahey T., et al. Electronic prescribing and other forms of technology to reduce inappropriate medication use and polypharmacy in older people: a review of current evidence // *Clin Geriatr Med*, 2012; 28 (2): 301–322. // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22500545> (sk. 27.11.2012.).
4. Persephone D., Giest S. and Dumortier J. eHealth Strategies // Country Brief: Iceland, October 2010 // http://ehealth-strategies.eu/database/documents/Iceland_CountryBrief_eHStrategies.pdf (sk. 28.11.2012.).
5. DigiRetsepti Kasutamise Juhend. Töö digiretseptidega programmides "Noom" ja "RAX" // http://noom.cito.ee/Digi-Retsepti_Kasutamise_Juhend.pdf (sk. 04.02.2013.).
6. Juula E. Digital prescription system in Estonia, 2011 // http://konferences.db.lv/wp-content/uploads/2011/06/EJuula_EuroAptek_PP.pdf (sk. 27.11.2012.).
7. epSOS – Smart Open Services for European Patients // www.epsos.eu (sk. 14.10.2012.).
8. Erki Laidmäe. E-prescribing in Estonia // Estonian Health Insurance Fund, Digiretsept, Eesti Haigekassa, 2012.
9. European Commission, eHealth Task Force Report – Redesigning health in Europe for 2020. – Luxembourg : Publications Office of the European Union, 2012. – P. 18.
10. Kaidi Sarv. Estonian Pharmacists Association. Digital prescription project in Estonia, 2010 // <http://www.euro-pharmforum.org/> (sk. 14.10.2012.).
11. Kaie Mõtte. Digiretsept on läbi lõõnud // *Terviseuudised*, 2013; 1 (35): Lk. 13.
12. Karl A. Stroetmann, Jörg Artmann, Veli N. Stroetmann with Denis Protti, Jos Dumortier, Sarah Giest, Uta Walossek and Diane Whitehouse. European countries on their journey towards national eHealth infrastructures. Final European progress report, January, 2011. // http://www.ehealth-strategies.eu/report/eHealth_Strategies_Final_Report_Web.pdf (sk. 28.11.2012.).
13. Latvijas statistika, iedzīvotāju skaits // <http://www.csb.gov.lv/category/tagi/iedzivotaju-skaitis> (sk. 12.03.2013.).
14. Margus Püüa. Estonia – Digital Prescription, Director Department of State Information Systems, Ministry of Economic Affairs and Communication, March, 2012 // <http://www.cegd.eu/> (sk. 04.02.2013.).
15. Michael Tan. e-Prescribing in the Netherlands // *Hospital*, 2009; 5: 36–37. // <http://www.eahm.eu.org/page/show/slug/e-prescribing-in-the-netherlands> (sk. 09.01.2013.).
16. Latvijā šogad strādās 818 licencētas aptiekas // *Neatkarīgā Rīta Avīze*, 09.01.2012. // <http://nra.lv/latvija/veseliba/63554-latvija-sogad-stradas-818-licencetas-aptiekas.htm> (sk. 12.03.2013.).

17. Ravimiamet, Apteegistatistika (Igaunijas Valsts zāļu aģentūra, aptieku statistika) // <http://www.sam.ee/apteegi-statistika> (sk. 12.03.2013.).
18. Riigi Teataja, Ravimiseadus (Likums par zālēm, Igaunijas parlamenta izdots 16.12.2004., pēdējā redakcija stājusies spēkā 06.01.2013.) // <https://www.riigiteataja.ee/akt/105122012005> (sk. 12.03.2013.).
19. Riigi Teataja, Ravimite väljakirjutamise ja apteekidest väljastamise tingimused ja kord ning retsepti vorm (Zāļu izrakstīšanas un izsniegšanas no aptiekas noteikumi un kārtība, kā arī receptes formāts, Igaunijas Sociālo lietu ministrijas izdoti noteikumi, pēdējā redakcija stājusies spēkā 10.02.2013.) // <https://www.riigiteataja.ee/akt/107022013003> (sk. 12.03.2013.).
20. Villalba van Dijk L., De Vries H., Bell D. S. Electronic prescribing in the United Kingdom and in the Netherlands // <http://healthit.ahrq.gov/sites/default/files/docs/citation/europe-e-prescribing-report.pdf> (sk. 09.01.2013.).
21. ZVA Tehniskā specifikācija // Elektroniskās receptes informācijas sistēmas izstrāde un uzturēšana. 2. sējums. Informācijas sistēmas attīstības koncepcija. – Rīga, 2008. // <http://www.vm.gov.lv> (sk. 12.03.2013.).

Blūmentāli – ievērojami Latvijas farmaceiti XX gadsimta pirmajā pusē

*Sabīne Lauze, Venta Šidlovska,
Baiba Mauriņa, Dzintra Bernāte*

Rīgas Stradiņa universitāte, Zāļu formu tehnoloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Par ievērojamiem rakstniekiem, skolotājiem, zinātniekiem, kas cēlušies no dažādiem Latvijas novadiem, informācijas ir pietiekoši daudz, taču par farmaceitiem – ļoti maz, turklāt pavisam skopa informācija ir par farmaceitiem vienas dzimtas pārstāvjiem. Smiltenes apkārtnē saknes meklējamas lielajai Blūmentālu dzimtai, pie kuras pieder arī divi ļoti ievērojami farmaceiti – Dāvis (1871–1937) un Viktors (1875–1932) Blūmentāli, kā arī Dāvja vecākā brāļa Jāņa dēls Osvalds Aleksandrs Blūmentāls. Smiltenes un tās apkārtnes baznīcas grāmatās meklējot Dāvja un Viktora savstarpējo radniecību, izdevās noskaidrot, ka brāļi viņi nav, tomēr, iespējams, ir pirmās pakāpes brālēni.

Dāvis Blūmentāls – izcils profesionālis farmācijas jomā XX gadsimta sākumā – bija militārās farmācijas speciālists un risināja medicīniskās apgādes problēmas, kā arī iesaistījās Sarkanā Krusta organizācijas darbībā ne tikai Krievijas impērijas ietvaros, bet arī Eiropas līmenī. XX gadsimta 20. gados atgriezies Latvijā, Dāvis Blūmentāls visus savus spēkus un zināšanas ziedoja Latvijas un farmācijas labā. Viņš organizēja un vadīja militāro apgādi, darbojās Sarkanā Krusta organizācijā – no 1920. līdz 1921. gadam bija Latvijas Sarkanā Krusta direktors un laikā no 1920. līdz 1922. gadam uzņēmās Sarkanā Krusta žurnāla “Latvijas Sarkanā Krusta Apskats” rediģēšanu. D. Blūmentāls gādāja par profesionālā farmaceitu žurnāla izdošanu un pats tajā publicēja neskaitāmus rakstus par visdažādākajām tēmām, galveno uzmanību veltot Latvijas farmācijas vēstures pētījumiem.

Viktors Blūmentāls farmāciju par savu profesiju, iespējams, izvēlējās sava radnieka ietekmē, taču viņu piesaistīja tieši darbs aptiekā. Strādādams par mācekli, tad par aptiekāra palīgu dažādās aptiekās, viņš bija uzkrājis lielu pieredzi aptiekas darbā. Pēc provizora diploma iegūšanas viņš vēlējās kļūt par aptiekas īpašnieku un 1904. gadā nopirka aptieku Krievijas dienvidos. Karš un revolūcija līdz pamatiem izmainīja Viktora Blūmentāla dzīvi. Daudz pārcietis, 1921. gadā viņš atgriezās Latvijā. Šeit par viņa profesionālās dzīves papildījumu kļuva darbs divās Sarkanā Krusta aptiekās – Smiltē un Daugavpilī.

Atslēgvārdi: farmācija, farmācijas vēsture, aptieka, *Lettgallia*, Sarkanais Krusts, Latvijas Farmaceitu Žurnāls, Dāvis Blūmentāls, Viktors Blūmentāls.

Ievads

Latvijas teritorijā laikā no pirmās aptiekas atvēršanas Rīgā 1357. gadā līdz XX gadsimta vidum darbojušās vairākas ievērojamu aptiekāru dzimtas, taču vairums no tām – vācu izcelsmes. Latviešiem augstākā izglītība gan farmācijā, gan arī citās jomās kļuva pieejama tikai, sākot no XIX gadsimta otrās puses, tāpēc tādu farmaceitu, kas būtu vienas lielas latviešu dzimtas pārstāvji, ir pavisam maz.

Valkas novada Smiltenes apkārtnes Blūmentāli ir vieni no retajiem vienas dzimtas pārstāvjiem – farmaceitiem, kuru devums farmācijas attīstībai līdz šim nav pilnībā novērtēts. Viens no sabiedrībā redzamākajiem farmaceitiem Latvijā XX gadsimta pirmajā pusē bija Dāvis Blūmentāls (1871–1937) – Latvijas Sarkanā Krusta direktors no 1920. līdz 1921. gadam, “Latvijas Farmaceitu žurnāla” izveides iniciators, militārās farmācijas pārstāvis. Gandrīz vienlaicīgi farmācijai sevi veltījis arī Viktors Kārlis Blūmentāls (1875–1932).

Darba mērķis

Darba mērķis ir apkopot un izvērtēt publicētos un nepublicētos avotos pieejamo informāciju par aptiekāriem no Smiltenes, iespējams, brālēniem Dāvi un Viktoru Blūmentāliem, par viņu dzīvi un darbu un ieguldījumu farmācijas attīstībā Latvijā.

Materiāls un metodes

Pētījums ir retrospektīvs, tajā izmantota vēsturiski aprakstošā metode. Pētījumā analizēta visa pieejamā informācija no Smiltenes baznīcas grāmatām un Latvijas Valsts vēstures arhīva fondiem. Pētījumā izmantotas arī publikācijas “Latvijas Farmaceitu žurnālā” no 1923. līdz 1944. gadam, kurās plaši atspoguļota farmaceitu profesionālā dzīve XX gadsimta pirmajā pusē. Datu un informācijas vākšanai par notikumiem tika izmantoti arī literatūras avoti, kas izdoti XIX gadsimtā, XX gadsimtā un XXI gadsimta sākumā, kā arī interneta vietnēs atrodamā informācija.

Rezultāti

Dāvja Blūmentāla dzimtas koka zars

Blūmentālu dzimta sakņojas pašos Latvijas ziemeļos, Igaunijas pierobežā, Smiltenes novadā. Pie viena no šī lielā dzimtas koka zariem pieder arī Dāvja Blūmentāla ģimene, kura ievērojami sazarojās jau XIX gadsimta laikā. Dāvja Blūmentāla tēvs Jēkabs Blūmentāls (1837–1890) cēlies no Vijciema pagasta lauku mājām “Rudziši.” 1858. gada janvārī Jēkabs Blūmentāls apprecējās ar Līzu Zaļkalni no zemnieku mājām “Jaunēļi”, kas atrodas Smiltenes novada Smiltenes pagastā. Līdz ar precībām Jēkabs pārcēlās dzīvot pie Līzas uz “Jaunēļiem” un kļuva par iegātni savas dzīvesbiedres mājās. Ģimene pamazām pieauga, un kopumā Līza, sākot jau ar 1860. un beidzot ar 1881. gadu, laida pasaulē 11 bērnus – piecas meitas un sešus dēlus. Viņu pirmā atvase Anna Blūmentāls nāca pasaulē 1860. gada maijā. Pēc diviem gadiem 1862. gada 22. februārī piedzima pirmais dēls Jānis Blūmentāls. Tad 1863. gada novembrī piedzima vēl viena meita Marrina Blūmentāls, taču jau 1865. gadā meitenīte nomira no plaušu karsoņa. Tajā pašā 1865. gadā novembrī piedzima otrs Blūmentālu dēls – Jēkabs Blūmentāls. Pēc tam sekoja atkal meita – Minna Blūmentāls, kas piedzima 1868. gada maijā. Tad 1869. gada jūnijā dzima dēls Kārlis Blūmentāls, bet jau pēc nepilna gada 1870. gada aprīlī viņš nomira. Kā septītais bērns pēc kārtas 1871. gada 25. jūnijā divos no rīta piedzima vēlāk izcilais farmaceits Dāvis Blūmentāls. Viņam sekoja vēl divas māsas un brāļi: 1874. gada maijā piedzima Karlīna Blūmentāls, 1877. gada martā pasaulē nāca Karls Eduards Blūmentāls, kā pirmspēdējā atvase 1879. gadā jūnijā piedzima Amālija Kristīne Blūmentāls, un kā pēdējais 1881. gada septembrī pasaulē ieradās Ričards Aleksandrs Blūmentāls, kura kristībās piedalījās arī Viktora Blūmentāla tēvs Toms Blūmentāls. Ričards Aleksandrs Blūmentāls nodzīvoja tikai nepilnus četrus mēnešus. Ģimenes galva Jēkabs Blūmentāls mira no insulta 1890. gada 9. oktobra rītā 53 gadu vecumā. [1, 2, 3]

Dāvja Blūmentāla vecākais brālis Jānis pēc tēva nāves palika par saimnieku “Jaunēļos”. Jānis apprecēja meiteni vārdā Jūlija, kura deva dzīvību četriem viņu kopīgajiem bērniem – trim dēliem un meitai. Turpat “Jaunēļos” 1898. gada 20. jūnijā kā pirmdzimtais pasaulē nāca viņu pirmais dēls Osvalds Aleksandrs Blūmentāls. Kristībās piedalījās arī Dāvis. 1916. gadā Osvalds beidza 6. klasi Liepājas Nikolaja ģimnāzijā. Karadienestā Osvaldu neiesauca, jo Latvijas kara slimnīcas galvenā ārstu komisija atzina viņu par nederīgu kara dienestam veselības stāvokļa dēļ. 1919. gada 8. oktobrī Osvalds lūdza

Latvijas Universitātei uzņemt viņu par hospitantu Ķīmijas fakultātes Farmācijas nodaļā. 1919. gada 21. novembrī tas arī īstenojās, kas nozīmēja, ka viņa vidējās izglītības diplomā trūka kāda no nepieciešamajām atzīmēm kādā no obligātajiem priekšmetiem. 1920. gada 12. maijā Osvalds ieguva aptiekāra palīga apliecību, jo bija sekmīgi izturējis aptiekāra palīga eksāmenus Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātē. Vēlāk, 1920. gadā Osvalds sekmīgi nokārtoja eksāmenu matemātikā vidusskolas kursa apmērā un 1921. gada 17. janvārī viņu uzņēma pilntiesīgu studentu skaitā. Osvalda Blūmentāla dzīve aprāvās 1925. gadā vien 27 gadu vecumā. Viņš tika apbedīts Smiltenes pilsētas kapsētā.

Otrais Jāņa Blūmentāla dēls Kārlis Raimunds Blūmentāls piedzima 1900. gada martā. Trešais dēls Rolands Blūmentāls tika laists pasaulē 1901. gada 15. novembrī. Rolands izglītību ieguva Smiltenes tautskolā, tad Smiltenes vidusskolā un studiju laiku pavadīja Latvijas Universitātē, kur 1932. gadā ieguva inženiera – mežkopja diplomu. No 1919. gada 3. jūnija Rolands Blūmentāls piedalījies brīvības cīņās, kopš 1922. gada viņš strādāja mežu resorā un vēlāk bija Zemkopības ministrijas Cēsu virsmežzinis. Rolands Blūmentāls bija precējies ar Moniju, meitas uzvārdā Boka. 1904. gada jūnijā Jāņa Blūmentāla ģimenē piedzima jaunākais bērns – meita Millija Dagmāra Blūmentāls. [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9]

Dāvja Blūmentāla otrs vecākais brālis Jēkabs Blūmentāls pārgāja dzīvot uz Valmieru. Tur viņš bija tirgotājs, viesnīcnieks un pilsētas domnieks. Valmierā Jēkabs Blūmentāls apprecējās ar Rozāliju, un viņu ģimenē piedzima trīs bērni – divi dēli un meita. Pirmais 1896. gada 28. februārī pasaulē nāca Jānis Roberts Blūmentāls. 1897. gada 5. decembrī piedzima meita Anna Marija Blūmentāls, 1899. gada 8. septembrī – dēls Dāvids Jūliuss Blūmentāls (minēts arī kā Dāvis Jūlijs Blūmentāls). Viņa kristībās no tēva puses piedalījās arī Dāvis Blūmentāls ar savu vecāko māsu Annu [25]. Dāvis Jūlijs beidza ģimnāziju Pēterpilī un tur sāka studēt arhitektūru. Atgriezies Latvijā, viņš iestājās Mākslas akadēmijā, taču studijas nācās pārtraukt slimības dēļ. Vēlāk – no 1932. līdz 1939. gadam – Dāvis Jūlijs studēja tautsaimniecību Latvijas Universitātē. Studijas viņš beidza un ieguva ekonomikas zinātņu maģistra grādu, aizstāvot pētījumu “Atbildības jautājumi likumos par akciju sabiedrībām Latvijā”. No 1922. līdz 1940. gadam Dāvis Jūlijs Blūmentāls bija ierēdnis, vēlāk vecākais sevišķo uzdevumu inspektors Latvijas Bankā, no 1941. līdz 1946. gadam – revīzijas daļas vadītājs Vācu revīzijas sabiedrībā Rīgā un revidents sabiedrības nodaļā *Teplic-Schanow* Čehijā. Tad viņš devās bēgļu gaitās un no 1946. līdz 1949. gadam strādāja par noliktavas pārzini IRO, Minhenes apgabalā, Vācijā. Tālāk viņa ceļš veda uz Austrāliju, kur Dāvis Jūlijs Blūmentāls apmetās uz dzīvi Adelaidē. No 1950. līdz 1965. gadam Blūmentāls bija ierēdnis Islingtonas dzelzceļa darbnīcu norēķinu daļā Adelaidē. Savā pēdējā darbavietā kartonāžas fabrikā *Fibreboard Container* no 1965. līdz 1980. gadam viņš strādāja par produkcijas novērtētāju. Blūmentāls bija divas reizes precējies. No pirmās laulības viņam bija dēls Dāvis. Dāvids Jūliuss Blūmentāls mira 1985. gada 19. maijā Adelaidē, Austrālijā. [1, 10]

Vēlākais farmaceits **Dāvis Blūmentāls** piedzima 1871. gada 25. jūnijā jau minētajos Smiltenes pagasta “Jaunēļos” lauksaimnieka un Smiltenes veikalnieka ģimenē. Vispirms viņš apmeklēja vietējo draudzes skolu, tad mācījās Valkas apriņķa skolā un vēlāk absolvēja Rīgas guberņas ģimnāziju. Šeit viņš pirmo reizi parādīja savas spējas organizēt līdzcilvēkus, un savu skolasbiedru vidū viņš bija līderis. Vēlēdamies kļūt par farmaceitu, D. Blūmentāls laikā no 1892. līdz 1895. gadam kā aptiekas māceklis ceļoja pa Krieviju, strādādams dažādās aptiekās. Vispirms viņš devās uz Kaukāzu un strādāja aptiekā Tbilisi, no turienes 1892. gadā viņš devās uz Buhāru un beidzot nonāca Ukrainā, kur ne tikai strādāja aptiekās, bet arī iepazinās ar ārstniecības augu kultivēšanu un ēterisko eļļu iegūšanu. Par saviem novērojumiem un gūto pieredzi Blūmentāls uzrakstīja savu pirmo publikāciju. Ukrainā Blūmentāls iepazinās ar zemstu darbību, un vēlāk tas viņam ļoti palīdzēja administratīvajā darbā, kurā viņš aktīvi iesaistījās. 1895. gadā Blūmentāls nokārtoja aptiekāra palīga eksāmenus Maskavas Universitātē. Kā jau tas latviešiem tajā laikā bija pieņemts, Blūmentāls devās studēt farmāciju uz Tērbatas Universitāti, taču palika tur tikai no 1898. līdz 1900. gadam, bet pēc tam pārgāja uz Maskavas Universitāti. XIX gadsimta pašās beigās diezgan daudzi farmācijas studenti pameta Tērbatas Universitāti, jo rusifikācijas vilnis bija sasniedzis maksimumu, labākie vācu izcelsmes pasniedzēji bija pametuši Tērbatu, atmosfēra universitātē bija nokaitēta, līdz ar to studenti meklēja iespējas turpināt studijas citās Krievijas augstskolās. Blūmentāls studijas pabeidza 1900. gadā Maskavas Universitātē un ieguva provizora grādu. Vēl studiju laikā Tērbatas Universitātē Blūmentāls kopā ar latviešu studentiem no Farmācijas institūta 1899. gada

8. februārī nodibināja jaunu latviešu studentu korporāciju *Lettgallia*, kurā Blūmentāls turpināja darboties līdz mūža galam. Pēc augstskolas diploma saņemšanas Blūmentāls devās uz Pēterburgu, kur 1902. gadā beidza bakterioloģijas un uzturvielu izmeklēšanas kursus. Pēc tam viņš strādāja dažādās aptiekās Pēterburgā. Savukārt 1904. gadā, kad sākās krievu-japāņu karš, Blūmentāls tika iesaukts armijā. Viņš kļuva par ķeizarienes Aleksandras galvenās aptiekas un Sarkanā Krusta centrālās noliktavas Farmācijas daļas priekšnieku Harbinā. Te viņš strādāja no 1904. līdz 1906. gadam, darbojoties militārās farmācijas jomā. Apmeklējot fronti 1904. gadā, Blūmentāls tika ievainots un kontuzēts, tomēr savu posteni nepameta. Pēterburgā viņš atgriezās 1907. gadā, un līdz 1911. gadam Blūmentāls bija Krievijas Sarkanā Krusta Sanitārās medicīnas daļas priekšnieks Pēterburgā. Te viņš pulcināja ap sevi latviešus – gan studentus, gan māksliniekus, gan nākamos zinātniekus, un atbalstīja tos dažādos veidos, arī piedāvājot viņiem darbu savā iestādē, vai iekārtojot tos darbā pie kāda no saviem paziņām. Blūmentālam izdevās ievērojami reorganizēt un uzlabot savas iestādes darbu, ar to izpelnoties augstākās priekšniecības labvēlību un uzticību. Bez saviem tiešajiem pienākumiem Blūmentāls aktīvi iesaistījās dažādos sabiedriskajos pasākumos, kā arī apmeklēja dažādas Eiropas valstis. 1910. gadā viņu ievēlēja par Pēterburgas Farmaceitu biedrības sekretāru. 1910. un 1911. gadā Blūmentāls devās zinātniskos komandējumos uz Vāciju, Austriju, Itāliju, Beļģiju un Šveici. 1912. gadā Blūmentāls saņēma paaugstinājumu, kļuva par galma padomnieku un tika ievēlēts Starptautiskās farmaceitu savienības Farmakopejas komisijā. No 1912. līdz 1913. gadam viņš vadīja sanitāro apgādi Balkānu kara laikā, jo bija piekomandēts Serbijas armijai. No Balkāniem Blūmentāls devās komandējumā uz Angliju, Holandi, Beļģiju, Franciju un Vāciju. 1913. gadā Blūmentāls kā delegāts piedalījās XI starptautiskajā farmaceitu kongresā un referēja Hāgā par pārsienamajiem līdzekļiem, bet Ģentē – par farmaceutisko izglītību. [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]

Neražas gados, kad Krievijā plosījās bads un epidēmijas, Blūmentāls formēja un vadīja sanitāro kolonnu apgādi Sibīrijā, Volgas un Urālu apgabalos. 1914. gadā, sākoties Pirmajam pasaules karam, Blūmentālu ievēlēja Armijas sanitārās apgādes speciālajā komitejā un iecēla par konsultantu pārsienamo materiālu laboratorijā Ziemas pilī Pēterburgā. Tajā pašā gadā viņš kā speciālo uzdevumu virsnieks devās komandējumā uz Zviedriju, Norvēģiju un Dāniju. 1915. gadā Blūmentāls inspicēja frontes sanitāro brigādi, vadīja flotes hospitāļu sanitāro apgādi un ierīkoja lazareti Ziemas pilī ar 1000 gultas vietām, zinātniskajiem kabinetiem un laboratorijām. 1915. gadā viņš atkal saņēma paaugstinājumu un kļuva par kolēģijas padomnieku. No 1916. līdz 1917. gadam Blūmentāls rediģēja Krievijas farmaceitu žurnālu un no 1914. līdz 1918. gadam bija Pēterburgas Farmaceitu biedrības Vēstures komitejas priekšsēdētājs. 1917. gadā Blūmentāls kļuva par Krievijas Sarkanā Krusta centrālo noliktavu priekšnieku, piedalījās konferencē Kazaņā par zāļu trūkuma novēršanu un tika ievēlēts Izglītības ministrijas augstākās izglītības komisijā. Šajā laikā viņš daudz palīdzēja gan latviešu strēlniekiem, kas bija ierauti revolūcijas mutulī, gan latviešu bēgļiem, kas kara un baiļu dzīti bija pametuši mājas un atradās nemieru un trūkuma pārņemtajā Pēterburgā. Atbildīgo amatu dēļ Blūmentāls bieži kontaktējās ar Krievijas impērijas vadošajiem darbiniekiem, tai skaitā arī ar cara Nikolaja II (1868–1918) ģimeni, jo Ziemas pils hospitāli par slimnieku kopējām strādāja ķeizariene Aleksandra Fjodorovna (1872–1918) un viņas meitas. 1918. gadā Blūmentāls kļuva par Krievijas Sarkanā Krusta saimniecības komitejas priekšnieku, vēlāk – par holēras apkarošanas ārkārtējās komitejas priekšsēdētāju. Padomju Krievijas Tautas izglītības komisariāts iecēla Blūmentālu par pārtikas laboratorijas priekšnieku. 1919. gadā viņu uzaicināja par docētāju farmācijas vēsturē Pēterburgas ķīmiski farmaceutiskajā institūtā un uzticēja viņam farmācijas vēstures muzeja vadību. Blūmentāla aktīvā darbība kara farmācijas jomā tika augsti novērtēta gan Krievijā, gan Eiropā. Blūmentālam tika piešķirti Polijas, Bulgārijas, Melnkalnes un Serbijas valsts apbalvojumi. Krievija viņam piešķīra IV šķiras Krievijas Svētā Vladimira ordeni, II šķiras Svētā Staņislava ordeni, II un III šķiras Svētās Annas ordeni, Sarkanā Krusta Goda zīmi un ķeizarienes zelta gredzenu ar valsts ģerboni un briljantu.

XX gadsimta pirmajos gadu desmitos Krievijas impērija pārdzīvoja ļoti smagu laikposmu. Šajā laikā Dāvis Blūmentāls darbojās vishumānākajā sabiedriskajā organizācijā – Sarkanajā Krustā – un ar savu aktīvo darbību spēja palīdzēt daudziem nelaimē nonākušajiem. Līdz ar 1919. gadu beidzās nozīmīgs posms Blūmentāla dzīvē un sākās jauns aktīva darba periods nu jau dzimtenē. [11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20]

1920. gadā Blūmentāls atgriezās Latvijā un tūlīt ķērās pie darba savā ierastajā vidē, aptverot visas tās darbības nozares, kuras viņš lieliski pārzināja. Vispirms viņš tika iecelts par Latvijas Sarkanā Krusta direktoru un darbojās šajā amatā līdz 1921. gadam. Viņš nekavējoties reorganizēja šīs iestādes darbu un parūpējās par tai nepieciešamā periodiskā izdevuma radīšanu. Laikā no 1920. līdz 1922. gadam Blūmentāls uzņēmās Sarkanā Krusta žurnāla "Latvijas Sarkanā Krusta Apskats" rediģēšanu. Kad Latvijas Augstskolā tika veidota Farmācijas nodaļa, Blūmentāls iesaistījās arī šajā nopietnajā darbā. 1921./1922. mācību gadā viņš topošajiem farmaceitiem lasīja farmācijas vēstures lekcijas. Būdams seniors, Blūmentāls turpināja aktīvi piedalīties studentu korporācijas *Lettgallia* darbībā, tādējādi nezaudēdams sakarus ar jauno farmaceitu paaudzi. No 1922. līdz 1931. gadam viņš bija Kara sanitārās apgādes komitejas priekšnieks. 1922. gadā, kad Blūmentāls uzņēmās šos pienākumus, viņam bija farmācijas pulkveža-leitnanta dienesta pakāpe, bet jau 1924. gadā viņam tika piešķirta pulkveža dienesta pakāpe par nopelniem darbā, jo viņa vadītā sanitārā noliktava īsā laikā bija pārtapusi par daudzpusīgu Sanitārās apgādes iestādi ar ķīmisko un farmaceutisko laboratoriju, darbnīcām un noliktavu. Turklāt viņam bija lieli nopelni pretgāzu aizsardzības propagandēšanā. [11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 21, 22]

1925. gadā Blūmentāls ierosināja un vadīja Baltijas valstu farmaceitu kongresu Rīgā, viņš arī darbojās daudzās sabiedriskajās jomās. 1925. gadā Blūmentāls kļuva par kara farmācijas inspektoru, bet jau 1931. gada 28. maijā veselības stāvokļa dēļ viņš no kara dienesta atvaļinājās. 13. augustā tika rīkots atvadīšanās vakars, kurā piedalījās Sanitārās pārvaldes priekšnieks ģenerālis Pēteris Sņikeris (1875–1944) un daudzi Blūmentāla kolēģi, kuri izteica lielu nožēlu, ka lielisks speciālists, patīkams darba kolēģis un ļoti enerģisks cilvēks pamet aktīvās darba gaitas, un izteica cerību, ka Blūmentāls savu iespēju robežās turpinās darboties farmācijas un sabiedrības labā. 1933. gadā Dāvis Blūmentāls saņēma apbalvojumu – III šķiras Trīs zvaigžņu ordeni. [12, 13, 16, 17, 21, 22, 23]

1937. gada 1. aprīlī Blūmentāls atskatījās uz 45 farmaceutiskajā un sabiedriskajā darbā pavadītajiem gadiem. "Latvijas Farmaceitu žurnāla" darbinieki viņu sveica visu farmaceitu vārdā un izteica nožēlu, ka slimība bieži neļauj viņam piedalīties sabiedriskajā darbā un aktīvi strādāt pie Latvijas farmācijas pilnveidošanas, ka visu viņa darbību vienmēr ir caurstrāvojuši piedzīvojuša farmaceita ideāli un jauneklā spars. Dāvis Blūmentāls nomira 1937. gada 22. augustā Bulduros, Krišjāņa Barona ielā 25, 23. augustā viņa mirstīgās atliekas tika pārvestas no Bulduriem uz Rīgu un novietotas studentu korporācijas *Lettgallia* konventa ēkā Dzirnau ielā 36, bet 24. augustā viņu izvadīja uz Arhibīskapa katedrāli. Savukārt 25. augustā sākās Blūmentāla pēdējais ceļš. Meža kapos viņu sagaidīja Atmodas draudzes koris. Blūmentāls bija Atmodas draudzes valdes priekšsēdētāja biedrs. Meža kapos atvadu brīdi no Dāvja Blūmentāla vadīja prāvests, Atmodas draudzes mācītājs Jānis Teriņš (1893–1980), Jāņa Čakstes meitas Janīnas (1896–1978) vīrs. No sava filistra atvadījās korporācija *Lettgallia*, kolēģi no Latvijas Farmaceitu biedrības, "Latvijas Farmaceitu žurnāla" un daudzi citi. Pār ziediem klāto kapu kopiņu sērās noliecās *Lettgallia* karogs un skanēja tradicionāla *Lettgallia* sēru dziesma "Ja kādu brāli vest uz kapiem klusi". Apbedījuma vietā tajā pašā gadā uzstādīja mākslinieka Mārtiņa Šmalca (1904–1984) darinātu granīta pieminekli. Interesanti atzīmēt, ka tēlnieks Mārtiņš Šmalcs bija Kārļa Zāles skolnieks, kurš bija piedalījies Brāļu kapu skulptūru kalšanā akmenī un Brīvības pieminekļa celtniecībā. [16, 24, 25, 26, 27]

Visa sava darba mūža garumā Blūmentāls rūpīgi un neatlaidīgi pētīja farmācijas vēsturi. Sākumā tas notika Pēterburgā, bet pēc tam Latvijā. No 1914. līdz 1918. gadam viņš bija Pēterburgas Farmaceitu biedrības vēstures komitejas priekšsēdētājs. Tās uzdevumā Blūmentāls vāca dažādus materiālus par Krievijas aptieku vēsturi. Savāktu informāciju viņš apkopoja un uzrakstīja apmēram 400 lappušu garu materiālu, no kura lielākā daļa palika neiespiesta, tomēr 1916. gada Krievijas žurnālā «Фармацевтический журнал» Blūmentāls publicēja sēriju rakstu ar nosaukumu «Материалы к истории фармации в России». Dāvis Blūmentāls arī kolekcionēja farmācijas vēsturei nozīmīgus priekšmetus, un viņam izdevās savākt daudz ļoti vērtīgu eksponātu un grāmatu. 1920. gadā, pārceļoties uz Latviju, viņš varēja atvest tikai nelielu daļu savas kolekcijas, kas ietvēra galvenokārt retus farmācijas izdevumus, dokumentus un rokrakstus. Latvijā Blūmentāls turpināja kolekcionēt un vākt materiālus par

farmācijas vēsturi Latvijā. Savā testamentā visas savas vēstures grāmatas un plašu farmācijas vēstures manuskriptu klāstu Farmācijas vēstures muzeja paplašināšanai viņš novēlēja Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātes Farmācijas nodaļai. 1938. gadā profesors Jānis Maizīte, apvienojot savu kolekciju ar Blūmentāla mantojumu, atklāja nelielu muzeju, kas drīz kara apstākļu dēļ beidza pastāvēt. 1957. gadā Rīgā tika atvērts Paula Stradiņa (1896–1958) Medicīnas vēstures muzejs, kas apvienoja visus tos medicīnas un farmācijas vēstures materiālus, kas bija pārdzīvojuši Otro pasaules karu. Tā izveidojās viens no lielākajiem šāda veida muzejiem pasaulē. Pēc 30 gadiem – 1987. gadā – durvis vēra Farmācijas muzejs kā Medicīnas vēstures muzeja filiāle, izvietojot savā paspārnē vairāk nekā 50 000 farmācijai veltītu eksponātu. [13, 15, 20, 28, 29, 30]

1923. gadā pēc Blūmentāla ierosinājuma sāka iznākt “Latvijas Farmaceitu žurnāls”. Blūmentāls bija pirmo divu žurnāla numuru redaktors. Laikā no 1923. līdz 1937. gadam viņš “Latvijas Farmaceitu žurnālā” publicēja 79 rakstus, no kuriem Latvijas farmācijas vēsturei bija veltīti 39 raksti. Seši raksti bija veltīti vispārējai farmācijas vēsturei un 16 raksti – indīgajām kaujas vielām. Pārējos rakstos bija skartas dažādas farmācijas problēmas un notikumi. Jau pirmajā žurnāla numurā viņš ievietoja ievadrakstu, kurā pamatoja žurnāla koncepciju, uzskaitīja tās nozares, kuras tiks atspoguļotas žurnālā, izskaidroja farmaceutiska rakstura žurnāla nepieciešamību. Te bija skaidri saskatāma viņa lielā pieredze žurnālistikā, kas bija iegūta vēl Krievijā. Pēc šī ievadraksta sekoja pirmais Blūmentāla raksts, kas veltīts farmācijas vēsturei, kurā viņš rūpīgi skaidroja lasītājiem, kāda nozīme ir profesijas vēstures apzināšanai un kā tas saistīts ar tautas pagātņi, tagadni un nākotni. Jau turpmākajos rakstos viņš iepazīstināja lasītājus ar Latvijas farmācijas vēstures iedalījumu laikmetos, jo tas deva iespēju farmācijas vēsturi vieglāk pētīt un apgūt. Katru farmācijas vēstures laikmetu Blūmentāls detalizēti raksturoja un sniedza ārkārtīgi vērtīgu informāciju par farmācijas attīstību Latvijā. Farmācijas vēstures pētījumos Blūmentāls pievērsās dažādu slimību apvārdošanas pētījumiem un savāca daudz apvārdojumu, kas kopš senseniem laikiem latviešu vidū bija ļoti iecienīti visdažādāko slimību ārstēšanai. Tas bija unikāls pētījums, kāds līdz tam nebija realizēts, un tā nozīme latviešu tautas senatnes pētišanā vēl līdz šim nav guvusi atbilstošu novērtējumu. Blūmentāls pamatoja apvārdošanas metodes nozīmi gan ārstēšanā, gan arī tās saistību ar tautas mitoloģiju un gara bagātību. [11, 16, 17, 19, 31]

Blūmentāls ļoti rūpējās par Latvijas farmaceitu iespējām savstarpēji kontaktēties un sadarboties, tāpēc viņš bija gan kongresu un dažādu sanāksmju iniciators, gan arī organizators. Jau 1923. gada septembrī notika II Latvijas Farmaceitu kongress. To atklāja organizācijas komitejas priekšsēdētājs provizors Dāvis Blūmentāls. Viņš bija arī viens no aktīvākajiem kongresa dalībniekiem, jo kāpa tribīnē vairākas reizes. Viņš referēja par smacējošām gāzēm, iracionālo receptūru un radioaktīvajiem ārstniecības līdzekļiem, pēc tam – par patentētiem un identiskiem līdzekļiem, par minerālūdens avotiem un par noteikumiem, kādam jābūt labam aptieku stiklam, kā arī par profesionālo ētiku, farmaceitu izglītību un viņu palīgspēkiem, par to, ka vēlams farmaceitiem izveidot goda tiesu. Rezolūciju pieņemšanā Blūmentālam bija galvenā loma. Viņš aktīvi piedalījās rezolūciju izstrādāšanā zinātniskajā, rūpnieciskajā un profesionālajā sekcijā. 1925. gada jūnijā notika Pirmais Baltijas valstu, Somijas, Igaunijas, Latvijas un Lietuvas farmaceitu delegātu kongress. Blūmentāls aktīvi darbojās organizācijas komitejā, un kongresa laikā viņš vairākas reizes uzstājās un referēja par farmaceitu tiesībām un profesionālo patstāvību, par muitas tarifiem, par patentlīdzekļiem un reklāmu. 1927. gada jūnijā Varšavā notika Starptautiskais kara medicīnas un farmācijas kongress, kurā piedalījās 2500 dalībnieku no 32 valstīm. No Latvijas bija aicināti piedalīties kara sanitārā dienesta priekšnieks ģenerālis *Dr. med.* Pēteris Sniķeris, medicīnas daļas priekšnieks *Dr. A. Brambants* un arī Dāvis Blūmentāls, kuru ievēlēja IV sekcijas prezidijā. Blūmentāls referēja par arsēna benzolu ķīmiskās labvērtības noteikšanu un izmeklēšanas metodēm, sniedza ziņojumu par prasībām termometriem un slimnieku kopšanas piederumiem no gumijas. 1929. gada 22. februārī Latvijas aptiekāru biedrība, Latvijas farmaceitu biedrība, Rīgas farmaceitu biedrība un Farmācijas veicināšanas biedrība sasauca Latvijas farmaceitu delegātu konferenci. Konferences darba kārtībā bija jautājumi par farmaceitu tiesību aizsardzību, likumprojekts par aptieku atvēršanu un darbību, par slimokasu reorganizāciju un par farmaceitu pensijām. Blūmentāls uzstājās debatēs piecas reizes, izsakot viedokli par visiem dienas kārtības jautājumiem.

Tādējādi var secināt, ka Blūmentālu interesēja viss, kas bija saistīts ar Latvijas farmāciju, un viņš bija gatavs organizēt, piedalīties, rīkoties, darboties un uzstāties jebkurā ar farmāciju saistītā pasākumā, tāpēc viņu ievēlēja arī farmakopejas un citās komisijās. 1928. gada rudenī Latvijas aptiekāru biedrība Blūmentālu izvirzīja par kandidātu nākamajām Saeimas vēlēšanām. [32, 33, 34, 35, 36]

Kopš atgriešanās Latvijā Blūmentāls darbojās ne tikai farmācijā, bet realizēja arī vairākus citus projektus. Viņš piedalījās Izpostīto apgabalu priekšstāvju kongresā, darbojās vairākās bērnu palīdzības organizācijās, piedalījās bērnu dienu organizēšanā, atbalstīja Jaunatnes Sarkanā Krusta organizācijas un gaidu organizācijas darbību, darbojās baznīcas valdē un vispārējā presē. Liels viņa nopelns ir tajā, ka Doma baznīca ieguva nosaukumu Māras baznīca, tā tika nodota latviešu draudzei un kļuva par arhibīskapa katedrāli.

Blūmentāls ļoti interesējās par indīgo kaujas vielu izmantošanu kara apstākļos un par iespējām no tām aizsargāties, jo Pirmā pasaules kara laikā vācieši izmantoja indīgās gāzes frontē, un daudzi latviešu strēlnieki tādēļ aizgāja bojā. Šī ir otra populārākā viņa rakstu tēma "Latvijas Farmaceitu žurnālā". Blūmentāls bija arī laikraksta "Latvijas Kareivis" līdzstrādnieks, un arī šajā periodiskajā izdevumā viņš publicēja materiālus par indīgajām kaujas vielām. Ar Dāvi Blūmentālu notika arī kāds negadījums. "Latvijas Farmaceitu žurnāla" 1928. gada septembra numurā tika ievietota ziņa, ka uz Blūmentālu Bulduros ir vairākas reizes šauts, taču nav trāpīts. Pats Blūmentāls gan neuzskatīja, ka tas būtu bijis atentāts pret viņu, bet uzskatīja to par huligānu izdarībām. [16, 17, 19, 37, 38, 39]

Iepazīstoties ar Dāvja Blūmentāla darbošanos dažādās jomās, liekas, ka viņa dienas bija tik aizpildītas, ka vairāk neko pasākt vienkārši nebija iespējams, taču izrādījās, ka viņš vēl spēja atvērt aptieku un tajā arī strādāt. Tā 1924. gadā Blūmentāls saņēma licenci normālapmaksas atvēršanai Rīgā. 1926. gadā darbu sāka Brīvības aptieka, kas atradās ēkā Brīvības bulvārī 6/11. Laikā no 1926. līdz 1927. gadam Blūmentāls pats arī aptieku pārvaldīja, taču pēc tam aptiekas vadību uzņēmās provizors Voldemārs Cerbulis, kurš farmāciju no 1916. līdz 1918. gadam studēja Tērbatas Universitātē un ieguva provizora diplomu. 1927. gadā Cerbulis kopā ar aptiekāra palīgu Eduardu Ostrovski (1889-?), kurš aptiekāra palīga diplomu saņēma 1907. gadā Tērbatā, aptieku no Blūmentāla nopirka. Turpmāk – no 1930. līdz 1940. gadam un tad vēl 1944. gadā – Cerbulis bija vienīgais aptiekas īpašnieks. Brīvības aptieka darbojās visus padomju gadus, no 1944. līdz 1952. gadam aptiekas nosaukums bija "Specaptieka", jo tās uzdevums bija apkalpot Otrā pasaules kara veterānus un Komunistiskās partijas funkcionārus. 1993. gadā aptieku slēdza, jo tās eksistences ideja bija zudusi. [40, 41, 42, 43, 44]

Viktora Kārļa Blūmentāla dzimtas koka zars

Otra Blūmentālu dzimtas farmaceita Viktora Blūmentāla tēvs Toms Blūmentāls (?-?) bija zemkopis. 1869. gada 15. augustā viņš apprecēja Mariju, meitas uzvārdā Martinsoni, no Lugažu Sņiķeriem. Dzīvoja viņi Lugažos, Sņiķeru mājās, netālu no Valkas, Valkas novadā, Valkas pagastā. Viņu ģimenē piedzima seši bērni – četras meitas un divi dēli. Pirmā pasaulē nāca meita Žennija Marija Blūmentāle, un tas notika 1871. gada janvārī. Otrā meita Paulīne Emīlija Blūmentāle piedzima 1873. gada augustā. Trešais piedzima zēns – Kārlis Viktors Blūmentāls, un tas notika 1875. gada 18. septembra agrā rītā. Tad 1879. gada janvārī pasaulē nāca Alma Valīde Blūmentāle (*Alma Valid Blumenthal*). 1880. gada jūnijā kā pirmspēdējais bērns piedzima Anna Elizabete Blūmentāle. Pēdējais 1886. gada 17. februārī pasaulē nāca Kārlis Konrāds Blūmentāls. Kārlis Blūmentāls studēja tieslietas Pēterburgas Universitātē, vēlāk strādāja par bankas ierēdni Krievijā un tad atgriezās Latvijā. No 1922. gada viņš strādāja Latvijas tiesās, bet vēlāk kļuva par Daugavpils apgabaltiesas vicepriekšsēdētāju. Kārlis Konrāds Blūmentāls bija precējies ar Antoņinu, dzimušu Turgeņevu. [45, 7]

Viktors Kārlis Blūmentāls piedzima 1875. gada 18. septembrī Lugažu Sņiķeros pie Valkas. Pēc Rīgas pilsētas ģimnāzijas beigšanas Blūmentāls nolēma pievērsties farmācijai, tāpēc viņš kļuva par mācekli vienā no vecākajām aptiekām Rēvelē (*Tallin*) pie aptiekāra Riharda Fika (*Richard Karl Otto Fick*; 1858-?). Provizora palīga pārbaudījumus Blūmentāls nokārtoja Tērbatas Universitātē un pēc tam strādāja dažādās Pēterburgas aptiekās. Neskatoties uz to, ka bija jauns, Blūmentāls pēc rakstura bija ļoti nopietns, viņam bija labas profesionālās zināšanas, un aptieku īpašnieki to augsti vērtēja. 1898. gadā

Viktors Blūmentāls uzsāka farmācijas studijas Tērbatas Universitātē un tur piedalījās farmācijas studentu korporācijas *Lettgallia* dibināšanā. Korporācijas dibinātāju sarakstā viņš ir minēts piektais, kamēr Dāvis Blūmentāls ir otrais pēc kārtas. Viņi abi ļoti aktīvi iesaistījās korporācijas darbā. Viktors un Dāvis, iespējams, bija brālēni, taču to pierādīt neizdevās, jo daļa baznīcas grāmatu trūkst, tāpēc nevar ne apgalvot, ne noliegt to, ka Dāvja Blūmentāla tēvs Jēkabs (1837–1890) un Viktora Blūmentāla tēvs Toms (?–?) bija brāļi. Nav ziņu, ka Dāvis un Viktors būtu īpaši draudzējušies vai sadarbojušies, tomēr 1900. gadā Viktors Blūmentāls, līdzīgi kā Dāvis Blūmentāls, pameta Tērbatas Universitāti, pārgāja uz Maskavas Universitāti un provizora diplomu saņēma Maskavā. Ieguvis augstāko izglītību, Viktors Blūmentāls devās strādāt uz Pēterburgu un vairākus gadus turpināja tur savu profesionālo darbību. 1904. gadā viņš iegādājās sev privātaptieku Aleksandrovkā, Krievijas dienvidos. Pēc kāda laika no turienes Blūmentāls savu aptieku pārcēla uz Maskavas pievarti – Puškino. Abās vietās, kur atradās viņa aptieka, Blūmentāls strādāja ar lielu atdevi un visur ieguva nedalītu sabiedrības uzticību. Sākoties Pirmajam pasaules karam, aptieku Viktoram Blūmentālam nācās likvidēt, tāpēc ap 1915. gadu Viktors Blūmentāls atkal strādāja Pēterburgā, šoreiz Pilsētu un Zemstu savienības aptieku centrālē. Tur viņš sastapās un kopīgi darbojās ar provizoru Vladislavu Rubuli (1887–1937), Rēzeknes zemnieka dēlu, kurš pēc tam jau Latvijas pirmās brīvvalsts laikā, sākot no 1925. gada, bija Tautas labklājības ministrs un ar nelieliem pārtraukumiem vadīja šo ministriju līdz savai nāvei 1937. gadā.

Daudz pārcietis revolūcijas laikā, Viktors Kārlis Blūmentāls 1921. gadā atgriezās Latvijā. 1922. gadā viņam piedāvāja vadīt tikko atvērto Smiltenes Sarkanā Krusta aptieku, un viņš piedāvājumu pieņēma. Ir pamats domāt, ka Viktora atgriešanos Latvijā un darba piedāvājumu Smiltēnē veicināja Dāvis Blūmentāls, jo literatūrā atrodamas ziņas, ka Dāvis Blūmentāls pielika lielas pūles, lai pirmā Sarkanā Krusta aptieka Latvijā tiktu atvērta tieši Smiltēnē. Aptiekas darbu Smiltēnē Viktors Blūmentāls nostādīja visaugstākajā līmenī. Latvijas Valsts vēstures arhīva materiālos ir atrodami revīziju un pārbaužu protokoli, kas apliecina, ka aptiekā viss bija vislabākajā kārtībā, sākot no ofīcinas līdz pagrabam, no medikamentu uzglabāšanas un uzskaites līdz visdažādākajām ierīcēm un traukiem. Pēc pieciem gadiem personisku iemeslu dēļ Blūmentāls pameta Smiltēni un 1927. gadā uzņēmās vadīt Sarkanā Krusta aptieku Daugavpilī. Tur viņš nostrādāja līdz savai pāragrai nāvei 1932. gada septembrī. Tāpat kā iepriekš, arī Daugavpilī Blūmentāls visu savu laiku un spēkus veltīja darbam. Pārāk intensīvs darbs bez atpūtas sabojāja Blūmentāla veselību, un viņš mira 57 gadu vecumā. Viktors Blūmentāls tika apbedīts Meža kapos Rīgā. [41, 46, 47, 48]

Strādājot dzimtenē, Viktora Blūmentāla aprūpē nonāca divas aptiekas, kas piederēja Latvijas Sarkanajam Krustam. Pirmā no Blūmentāla mūžā nozīmīgākajām aptiekām bija vecākā Sarkanā Krusta aptieka Latvijā, kas tika atvērta 1922. gada martā Smiltēnē, Pils ielā 4. Aptieka nebija liela. Tajā 1923. gada aprīlī bez provizora Blūmentāla strādāja vēl aptiekāra palīgs Gustavs Skuja (1889–?), kurš aptiekāra palīga diplomu saņēma 1918. gadā Maskavā, un aptiekāra palīgs Jānis Petss (1890–?), kura diploms datēts arī ar 1918. gadu, taču tas saņemts Tomskā. 1924. gadā aptiekas darbinieku skaits palika nemainīgs, tikai Gustava Skujas vietā aptiekā strādāja Kristīne Vīksne (1896–?), kura aptiekāra palīga diplomu saņēma 1922. gadā Rīgā. Aptieka darbojās veiksmīgi, un noskaidrot iemeslus, kāpēc V. Blūmentāls pameta Smiltēni, neizdevās. 1927. gadā, kad Viktors Blūmentāls pārgāja strādāt uz Daugavpili, Smiltēnē uz neilgu laiku aptiekas vadība tika uzticēta Jānim Petsam. Viņš aptieku vadīja no 1927. gada 26. jūnija līdz 30. septembrim, un tad par aptiekas vadītāju kļuva provizors Oskars Tālbergs (1865–1943). [47, 48, 49, 50, 51, 52]

Aptiekas vadību 1930. gadā uzņēmās Rūdolfs Grīvāns (1893–?). Viņš bija karojis strēlnieku pulkos un septiņus gadus Latvijas Sarkanā Krusta dienestā bija Ārstniecības līdzekļu noliktavas pārzinis. 1929. gadā Grīvāns beidza Latvijas Universitātes Farmācijas nodaļu ar farmācijas kandidāta diplomu, bet vēlāk aizstāvēja arī farmācijas maģistra grādu. Smiltenes Sarkanā Krusta aptieka viņa vadībā darbojās ļoti sekmīgi. Tā ar labiem panākumiem konkurēja ar Smiltenes Veco aptieku un guva krietnus ienākumus, kas ļāva segt slimnīcas līdzekļu iztrūkumu un paplašināt aptiekas darbību. No 1939. gada novembra līdz 1940. gada 16. maijam aptiekas priekšgalā atkal stājās tās ilggadējs darbinieks, aptiekāra palīgs Jānis Petss. Pēc viņa līdz 1942. gada 13. janvārim aptieku vadīja farmācijas maģistre Zelma Lapainis, dzimusi Ungurs (1900–?), kura diplomu specialitātē ieguva 1925. gadā

Latvijas Universitātē. 1942. gadā – pusgadu atkal aptieku vadīja Jānis Petss, pēc tam no 1942. gada vidus līdz 1943. gada vidum – farmācijas maģistre Elmīra Zaķe, dzimusi Malnava (1908–?), kura augstākās farmaceutiskās izglītības diplomu saņēma 1935. gadā Latvijas Universitātē, un no 1943. gada jūnija līdz 1944. gada jūlijam Sarkanā Krusta aptieku Smiltēnē vadīja farmācijas maģistrs Elmārs Brēmanis (1914–?), kurš augstskolas diplomu bija saņēmis tikai 1942. gadā Latvijas Universitātē. Par aptieku tās pastāvēšanas pēdējā pusgadā atkal rūpējās aptiekāra palīgs Jānis Petss. Kara laikā aptiekas piederība mainījās atkarībā no pastāvošās iekārtas. Vispirms 1941. gadā aptieka nonāca LPSR Sarkanā Krusta īpašumā, bet drīz savas īpašuma tiesības pieteica Galvenā aptieku pārvalde (GAP), un aptieka kļuva par GAP 154. aptieku, taču 1941. gads vēl nepaspēja beigties, kad aptieku pārņēma Farmācijas Pārvalde un tā atkal kļuva par Smiltēnes Sarkanā Krusta aptieku. 1944. gada jūlijā aptieka tika slēgta, un rudenī aptiekas ēka nodega. [49, 50, 53, 54]

Pēc aiziešanas no Smiltēnes Viktors Blūmentāls turpināja darbu gaitas Daugavpilī – lielākajā Sarkanā Krusta aptiekā Latvijā. Tā darbojās no 1926. līdz 1940. gadam kā atvērta tipa aptieka ēkā Rīgas ielā 15, Daugavpilī. Tās pirmais vadītājs bija provizors Bruno Fogels (1885–?), kurš provizora grādu ieguva 1912. gadā Tērbatas Universitātē un gan pirms, gan pēc Daugavpils paspēja strādāt daudzās aptiekās Kurzemē un Zemgalē. Viktors Blūmentāls nostrādāja šajā aptiekā piecus gadus. Blūmentāls nomira pēkšņi, tāpēc sākumā aptiekas vadību uzticēja Kristīnei Viksnei, kura tajā laikā jau no Smiltēnes bija pārcēlusies uz Daugavpili. 1933. gadā par Daugavpils Sarkanā Krusta aptiekas vadītāju kļuva provizors Kristaps Indriķis Ostenbergs (1884–?). Viņš provizora diplomu ieguva 1915. gadā Tērbatas Universitātē un līdz tam vadīja Jauno aptieku Daugavpilī. Ostenbergs pārvaldīja Sarkanā Krusta aptieku Daugavpilī līdz 1944. gadam. Aptiekas darba apjoms bija ievērojams. Lai aptieka varētu kvalitatīvi veikt visus savus pienākumus, 1936. gadā tai paplašināja telpas, iegādājoties blakus esošo ēku Rīgas ielā 17. 1939. gada laikā bez provizora I. Ostenberga aptiekā sāka darbu arī farmācijas maģistre Zelma Lapaine, dzimusi Ungurs. 1940.–1941. gadā aptieka pārgāja LPSR Latvijas Sarkanā Krusta īpašumā, bet jau 1941. gadā kļuva par GAP 369. aptieku. Laikā no 1941. līdz 1944. gadam aptieka atradās Farmācijas Pārvaldes valdījumā un tika slēgta 1944. gada jūlijā. [53, 55, 56]

Diskusija

Dāvis Blūmentāls Latvijas farmācijā bija ievērojama persona, tāpēc vēl kāda farmaceita ar šādu uzvārdu esamība radīja vēlmi tuvāk izpētīt abu farmaceitu radurakstus. Literatūrā atrastās ziņas par “brāļiem” Blūmentāliem izrādījās kļūdainas, tomēr par viņu radniecību šaubas neradās. Dāvja un Viktora dzīves ceļi gāja paralēli, tomēr katrs no viņiem savu taciņu iestaigāja atbilstoši savam raksturam un vēlmēm, tomēr ļoti iespējams, ka Dāvja fenomens ietekmēja Viktora gaitas un tieši Dāvja ietekmē viņš izvēlējās farmāciju un jau Latvijā darbojās tieši Sarkanā Krusta aptiekās.

Dāvis Blūmentāls bija farmācijas patriots un viņa gandrīz pirms 80 gadiem rakstītie vārdi ir aktuāli arī mūsdienās:

“Mēs neprotam cienīt savu vēsturi, mēs neprotam aizstāvēt savas tiesības. Pienācis laiks, ka mēs iestājamies ar visu dedzību un nelokāmu neatlaidīgu gribu par mūsu izlaupītās profesijas tiesībām un izvazātās aptiekas bagātībām.

Sperami soļi, lai tiktu restaurētas aptiekai vecu vecās tiesības, kuras izvazājuši visādi drogistu un skaistuma dievietes, un lai augšām celtos permanentu, ar nopelniem bagātu farmaceitu vārdi vēsturē, kur viņi pārvērsti par ķīmiķiem, ārstiem, botāniķiem un no bijušajiem farmaceitiem nezin vēl ko. Atmetīsim savu vienaldzību, sargāsim savu slaveno vēsturi un paglābsim to no iznīcības.” [57, 144]

Secinājumi

Farmācija bija Dāvja Blūmentāla sirdslieta, visus spēkus viņš veltīja Latvijas farmācijas veidošanai, Latvijas nacionālās apziņas un kultūras kopšanai, Baltijas farmaceitu sadarbības pamatu radīšanai un farmācijas vēstures pētīšanai. Viktora Blūmentāla dzīves piepildījums bija darbs aptiekā un

tam viņš veltīja visu savu mūžu. Latvijā viņš izveidoja un vadīja pirmo Sarkanā Krusta aptieku Latvijā, kas atradās Smiltēnē, un pēc tam uzņēmās Daugavpils Sarkanā Krusta aptiekas vadību, kas bija lielākā Sarkanā Krusta aptieka Latvijā.

Dāvja Blūmentāla nopelni dažādos avotos minēti ne reizi vien, taču Viktora Blūmentāla vārds līdz šim bijis nepelnīti aizmirsts. Kaut arī ļoti atšķirīgi pēc rakstura un temperamenta, abi Blūmentāli vienlaicīgi studēja farmāciju un veltīja šai profesijai visu dzīvi.



Blumenthals – Remarkable Pharmacists of Latvia in the First Half of Twentieth Century

Abstract

There was a lot of information about significant writers, teachers, scientists from different regions of Latvia, but we have really small amount of information about pharmacists, especially pharmacists who are from one family. In Smiltene's neighbourhood we found the roots of this large family of Blumenthal's, which includes two significant

Latvian pharmacists – Davis Blumenthal (1871–1937) and Victor Blumenthal (1875–1932), as well as Davis's elder brother's John's son Alexander Oswald Blumenthal (1898–1925), who studied pharmacy. In the research of the affiliation between Davis and Victor – according to old church books, we found out that they're not brothers, but they are likely to be first-degree cousins.

Davis Blumenthal was an outstanding professional in the field of pharmacy at the beginning of the twentieth century. He worked as a great expert in military pharmacy, solving medical supply problems and he was also involved in Red Cross activities, not only within the Russian Empire, but also in Europe. Davis Blumenthal returned to Latvia in year 1920. In Latvia, he donated all his strengths and knowledge to improve the situation of pharmacy. Operating in the Red Cross organization, he led military supply chain and took care of the professional pharmacist magazines, articles in a wide variety of topics – mainly focused on history of pharmacy in Latvia.

Victor Blumenthal chose pharmacy as his profession, probably because of his relative Davis. His passion was pharmacy. While working as an apprentice and as a pharmacist's assistant in various pharmacies, he was accumulating great experience in pharmacy work. After he got degree he wanted to be an owner of his own pharmacy, that is why in 1904 he bought pharmacy in southern Russia. Unfortunately, war and revolution completely changed Victor's Blumenthal's life. Suffering due to the consequences, he returned to Latvia in 1921. In Latvia, to fulfil professional life he continued to work in Red Cross pharmacies in Smiltene and Daugavpils.

Keywords: pharmacy, history, drugstore, Lettgallia, Red Cross, Latvian pharmacist magazine.

Literatūra

1. Baznīcas grāmatas / Dāvja Blūmentāla dzimtas koks // <http://www.lvva-raduraksti.lv/> (Baznīcu grāmatas, Ev. lut., Draudzes, Smiltēnes (Smiltēn) 1858.–1901. latviešu, vācu, Dzimušie, Laulātie, Mirušie) (sk. 24.07.2011.).
2. Vijciema pagasts // <http://valka.lv/vijciema-pagasts/> (sk. 06.10.2012.).
3. Vijciems // <http://lv.wikipedia.org/wiki/Vijciems> (sk. 06.10.2012.).
4. Blūmentāls Osvalds // Lettgallijas ģenerālsapulce. Biogrāfiju kopojums 1899-I līdz 1990-I. – Studentu korporācija Lettgallija, 16.VIII.1996. – 28. lpp.
5. Blūmentāls Osvalds. – LU Farmaceitu apliecības un diplomu noraksti. – I sējums. – Sākta 1919. gada 26. aprīlī. Beigta 1938. gada 16. novembrī // LVVA 7427. fonds, 5. apraksts, 63. lieta.
6. Blūmentāls Osvalds. – Latvijas Universitātes studentu personīgās lietas // 7427. fonds, 1. apraksts, 3294/3273. lieta.
7. Es viņu pazīstu: latviešu biogrāfiska vārdnīca / red. Ž. Unāms. – 2. izd. – Rīga: MULTINEO, 2006. – 84., 561. lpp.
8. Latvijas Universitātes Mežkopības nodaļas absolventi // http://www.mf.llu.lv/uploads/File/Absolventu-Saraksts3%20_1_.pdf (sk. 13.11.2012.).

9. Valkas novada centrālā bibliotēka // <http://vpb.valka.lv/?p=1007> (sk. 13.11.2012.).
10. Dāvis Jūlijs Blūmentāls / Lettgallijas ģenerālsapulce. Biogrāfiju kopojums 1899-I līdz 1990-I. – Studentu korporācija Lettgallija, 16.VIII.1996. – 96. lpp.
11. Dāvis Blūmentāls / Lettgallijas ģenerālsapulce. Biogrāfiju kopojums 1899-I līdz 1990-I. – Studentu korporācija Lettgallija, 16.VIII.1996. – 7. lpp.
12. Dāvis Blūmentāls / Latvijas armijas augstākie virsnieki, 1918–1940; Biogrāfiska vārdnīca. – Rīga: Latvijas Valsts vēstures arhīvs, 1998. – 112. lpp.
13. Dāvis Blūmentāls / Latviešu konversācijas vārdnīca. – 2. sējums. – Rīga: A. Gulbja apgādībā, 1928–1929. – 2607.–2608. lpp.
14. Петухов Е. В. Императорский Юрьевский, бывший Дерптский, университет (1865–1902). – С.-Петербург, 1906. – С. 211.
15. Dāvis Blūmentāls / Latvijas enciklopēdija. – 1. sējums. – Rīga: Valerija Belokona izdevniecība, 2002. – 716. lpp.
16. In memoriam. Atv. farm. pulkvedis prov. D. Blūmentāls † // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1937; 9: 378.–380. lpp.
17. Pulkveža provizora D. Blūmentāla 35 g. jubileja // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1928; 4: 127.–128. lpp.
18. Blūmentāls Dāvis / Latvijas darbinieku galerija, 1918–1928. – Rīga: Grāmatu Draugs, 1929. – 111. lpp.
19. Pulkveža provizora D. Blūmentāla 60. šūpla svētki // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1931; 6: 189.–199. lpp.
20. Семенченко В. Ф. Хроника фармации. – Москва: Альфа-М, 2007. – С. 638.
21. Paaugstināšana dienesta pakāpēs // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1924; 5: 159.–160. lpp.
22. Latvijas Augstskola // LVVA 7427. fonds, 13. apraksts, 230. lieta, 15. lpp.
23. Farm. pulkveža D. Blūmentāla atvadīšanās vakars // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1931; 8: 260.–261. lpp.
24. Atv. farm. pulkvedis prov. D. Blūmentāls // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1937; 3: 132.–133. lpp.
25. Miris atvaļin. pulkv. D. Blūmentāls // Jaunākās Ziņas, 1937 (23.08.1937.); 188 // http://www.periodika.lv/periodika2-viewer/view/index-dev.html#panel:pp|issue:/p_001_jazi1937n188|article:DIVL1702|query:D%C4%81vis%20Bl%C5%ABment%C4%81s%20Bl%C5%ABment%C4%81s|issueType:P (sk. 27.03.2013.).
26. Cēbere G., Ritvari Dz. un J. Meža kapu memoriālā skulptūra. – Rīga: Zinātne, 1987. – 194. lpp.
27. Māksla un arhitektūra biogrāfijās. – 3. daļa. – Rīga: Preses nams, 2000. – 157. lpp.
28. Nelaika farm. pulkv. D. Blūmentāla novēlējums universitātei // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1938; 3: 118. lpp.
29. Stradiņš J., Salaks J. Aptiekas un farmaceiti Latvijas vēsturē: No Grindeļa līdz mūsdienām. – Rīga: Nordik, 1996. – 76.–91. lpp.
30. Vīksna A. Vecās aptiekas. – Rīga: Zinātne, 1933. – 142.–144. lpp.
31. Materiāli farmācijas vēsturei // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1928; 8: 250.–256. lpp.
32. II Latvijas Farmaceitu kongress // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1923; 3: 90.–97. lpp.
33. Pirmais Baltijas valstu, Somijas, Igaunijas, Latvijas un Lietuvas farmaceitu delegātu kongress // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1925; 8/9: 253.–262. lpp.
34. IV Starptautiskais kara medicīnas un farmācijas kongress // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1927; 6: 201.–205. lpp.
35. Saeimas vēlēšanām tuvojoties // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1928; 8: 282.–283. lpp.
36. Latvijas farmaceitu 1929. gada 22. februāra delegātu konference // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1929; 3: 93.–123. lpp.
37. Kara farmaceita jubileja // Latvijas Kareivis, 1925 (13.12.1925.); 281: 2. lpp. // <http://www.periodika.lv> (sk. 21.11.2012.).
38. Rīgas Doms // <http://www.letonika.lv/groups/default.aspx?title=R%C4%ABgas%20Doms/32640> (sk. 30.11.2012.).
39. Uzbrukums pulkv. prov. D. Blūmentālam // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1928; 9: 331. lpp.
40. Belēvičs G. Aptiekas gadagrāmata 2000. – Rīga: Aptiekāra padoms, 2000. – 12.–104. lpp.
41. Šaurums G. Tērbatas Universitāte. – Rīga: autora apgādībā, 1932. – 214 lpp.
42. Latvijas medicīnas personāla saraksts 1939. gadam. – Rīga: Tautas Labklājības ministrijas veselības departamenta oficiāls izdevums, 1939. – 325. lpp.
43. Latvijas medicīnas personāla saraksts 1943. gadam. – Rīga: Veselības departamenta oficiāls izdevums, 1943. – 145. lpp.
44. Pārskats par Farmācijas pārvaldes un viņai pakļauto uzņēmumu darbību laikā no 1941. gada 1. jūlija līdz 1942. gada 31. decembrim. Farmācijas pārvaldes priekšnieks A. Dzirne // Farmaceitu Žurnāls, janvāris / februāris, 1944; 1/2: 31.–32. lpp.
45. Baznīcas grāmatas / Viktora Blūmentāla dzimtas koks // <http://www.lvva-raduraksti.lv/> (Baznīcu grāmatas, Ev. lut., Draudzes, Lugaži (Luhde) 1869.–1886. latviešu, vācu, Dzimušie, Laulātie, Mirušie) (sk. 01.08.2011.).
46. Pēcnāves veltījums provizoram Viktoram Blūmentālam // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1932; 9: 365.–366. lpp.
47. Viktors Blūmentāls / Lettgallijas ģenerālsapulce. Biogrāfiju kopojums 1899-I līdz 1990-I. – Studentu korporācija Lettgallija, 16.VIII.1996. – 8. lpp.

48. Sarkanā Krusta aptieka, Smiltēnē, Valkas apriņķī // 4958. fonds, 1. apraksts, 688. lieta.
49. Belēvičs G., Sluka D., Eihenbaums V., Vīksna A. Latvijas aptiekas 1357–2002. Valkas rajons. – Rīga: Latvijas Aptiekāru asociācija, 2006. – 11 lpp.
50. Vidzemes apriņķa aptieku un aptieku pārvaldnieku saraksts 1920–1945 // LVVA 4958. fonds, 1. apraksts, 254. lieta.
51. Talsu Lielā aptieka // LVVA 4958. fonds, 1. apraksts, 538. lieta.
52. Provizors Oskars Tālbergs // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1933; 9: 424.–425. lpp.
53. Znotiņš J., Mauriņa B., Šidlovska V. Latvijas Sarkanais Krusts // Materia Medica, 2008; 12: 23.–26. lpp.
54. Farmācijas muzeja zinātniskais katalogs // Aptiekas Latvijā 1919–1944 / Sast. V. Eihenbaums. – IV daļa. – 1987. gads.
55. Belēvičs G., Sluka D., Eihenbaums V., Vīksna A. Latvijas aptiekas 1357–2002. Daugavpils rajons. – Rīga: Latvijas aptiekāru asociācija, 2006. – 24 lpp.
56. Daugavpils Sarkanā Krusta aptieka // LVVA 4958. fonds, 1. apraksts, 2783. lieta.
57. Pilsgalma aptiekāra Arenda Klassena von Stellingsverffta loma pie cara Jāņa Briesmīgā // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1934; 4: 139.–144. lpp.

Autoru alfabētiskais rādītājs

A, Ā

Akota, Ilze 421
 Anaņjeva, Tatjana 160
 Ancāne, Gunta 38, 308
 Andersone, Daina 52
 Ardava, Elita 435
 Arnis, Voldemārs 364
 Astiča, Ineta 52
 Auslands, Kaspars 179
 Aveniņa, Vita 232
 Ābelīte, Sarmīte 52

B

Bāgante, Ieva 421
 Bahs, Guntis 138
 Baltiņa, Dace 212
 Bārene, Ilze 428
 Behmane, Daiga 138
 Bernāte, Dzintra 450
 Bērtule, Dace 224
 Bērza, Natālija 12
 Bērziņa, Dace 375
 Bočins, Romans 75
 Boka, Viesturs 198
 Brinkmane, Anda 397
 Buliņa, Inita 52

C, Č

Care, Rūta 397, 403
 Cauce, Vinita 291
 Caune, Una 282
 Cebura, Elizabete 391
 Cikovska, Baiba 82
 Circenis, Kristaps 232, 318
 Cunksis, Egīls 242
 Čapenko, Svetlana 204, 242
 Čehlova, Jeļena 411

D

Daberte, Irēna 428
 Daneberga, Zanda 375
 Daniļenko, Jeļena 97
 Dāvidsone, Zane 7

Dobele, Elīna 337
 Dzalbs, Romāns 198
 Dzelzīte, Sarmīte 7

E, Ē

Eglīte, Jeļena 325, 337
 Elksne, Karlīna 172
 Ērglis, Andrejs 128

G

Gardovskis, Jānis 375
 Geriņa-Bērziņa, Aija 248
 Grāvelsiņa, Sabīne 242
 Grūtupa, Marika 391
 Gudreniece, Anželika 104

H

Hartmane, Sandra 352
 Hegmane, Alinta 212

I

Ignace, Gita 291
 Ivanovs, Andrejs 31

J

Jakušonoka, Ruta 160
 Jasinskis, Vladislavs 337
 Jēkabsons, Anna 380
 Jumtiņš, Andris 160
 Jurka, Antra 172

K, Ķ

Kajuna, Irina 82
 Kalējs, Oskars 116, 128, 138
 Kalere, Ieva 380
 Kalniņa, Jūlija 397
 Kalvelis, Andrejs 89, 97
 Kamzola, Ginta 116
 Kasjko, Diana 337
 Keris, Valdis 179
 Kidikas, Helmuts 104
 Kolītis, Ralfs 190
 Kovaļčuka, Lilija 337
 Kovaļova, Žanna 391

Krams, Alvils 75
 Kreile, Madara 391
 Krišjāne, Zane 7
 Kroniņa, Līga 403, 411
 Krumholcs, Oskars 22
 Krūmiņa, Angelika 204, 282
 Krustiņš, Jānis 198
 Kuļša, Māra 364
 Kupča, Biruta 66
 Kupčs, Kārlis 104
 Kurcalte, Irēna 97
 Ķīsis, Jānis 274

L

Laivacuma, Sniedze 31
 Lauze, Sabīne 450
 Lavrentjevs, Vladimirs 52
 Lazareva, Arina 325
 Lejnieks, Aivars 52, 75, 89, 116, 128, 138, 291
 Lepiksone, Jana 266
 Liepiņa, Lana 364
 Lietuvietis, Vilnis 212, 291
 Litūpenko, Olga 138
 Logins, Raivis 66
 Luriņa, Baiba 138

M

Mača, Aija 128
 Mamaja, Biruta 198
 Mārtinsone, Kristīne 345, 352
 Mauriņa, Baiba 450
 Medne, Gunita 391
 Meija, Laila 291
 Miglāne, Evija 104
 Mihailova, Inese 60
 Mikijanskis, Raimonds 179
 Miklaševičs, Edvīns 375
 Millers, Andrejs 104, 179
 Minibajeva, Olga 104, 179
 Mintāle, Iveta 128, 138
 Mozgis, Dzintars 266
 Murovska, Modra 198, 204, 242

N, Ņ

Nora-Krūkle, Zaiga 204, 242
 Ņikitina-Zaķe, Liene 52

O

Onževs, Oskars 435
 Ozoliņa, Agnese 12
 Ozoliņš, Dzintars 282

P

Pauniņa, Zane 172
 Pavāre, Zane 160
 Petronis, Sandris 330
 Piekuse, Linda 391
 Pilmane, Māra 274, 330
 Pūce, Andris 43
 Pulmanis, Toms 300
 Purkalne, Gunta 248
 Putniņš, Renārs 179

R

Rancāne, Gita 138
 Rasa, Santa 204
 Raščevska, Malgožata 403
 Ratobiļskis, Valērijs 12
 Renemane, Ļubova 66
 Rezeberga, Dace 172
 Roce, Agnija 204, 242
 Roga, Silvija 242

S, Š

Sakne, Sandis 138
 Semjonova, Olga 116
 Sikora, Evita 52
 Siksna, Inese 291
 Siksna, Sanita 428
 Siliņa, Elza 128
 Skaģers, Andrejs 330
 Skrule, Jolanta 266
 Skuja, Ilze 89
 Smolovs, Aleksejs 160
 Sočņevs, Artūrs 337
 Sprinģe, Lauma 300
 Staņēviča, Valda 7, 82, 325
 Strazdiņa, Dace 7
 Strēle, Ieva 380
 Strēlnieks, Aldis 138
 Stukēna, Inga 75, 89
 Stukēns, Jānis 179
 Stūre, Gunta 337
 Sudraba, Velga 345, 352
 Sultanova, Alīna 242
 Svikle, Sabīne 43
 Šantere, Ruta 7, 82
 Šidlovska, Venta 450
 Šime, Iveta 138
 Šitova, Anastasija 256
 Šlēziņš, Jānis 179
 Šmate, Inga 266
 Šmite, Daina 38

T

Taube, Māris 300
Tetere, Elīna 380
Tračevska, Tatjana 282
Trapencieris, Mārcis 300
Tretjakovs, Pēteris 172
Tūlika, Asnate 435

U, Ū

Umbraško, Silvija 248
Urtāne, Ilga 7
Utināns, Artūrs 308
Ūdre, Agnese 128

V

Vainšteine, Lana 60
Vaivode, Ieva 212
Valante, Ramona 104
Valeinis, Egils 179
Vanaģele, Dana 89
Vanags, Indulis 12
Vasiļjeva, Ginta 282
Vētra, Anita 224
Vētra, Jānis 308
Vikmane, Maija 116, 138

Vikmanis, Uldis 248
Vīksna, Ludmila 31, 337
Vīksne, Zvaigznīte 190
Vilks, Arnis 198
Villeruša, Anita 380
Vīnberga, Indra 364
Visocka, Jevgenija 318
Vītiņa, Sandra 380
Volkolakovs, Jānis 190

Z, Ž

Zabunova, Milāna 116
Zaikovska, Olga 274
Zakke, Ilja 128
Zaļizko, Poļina 12
Zariņš, Zigurds 256
Zepa, Jūlija 52
Zepa, Laila 52
Zeps, Māris 128
Ziediņa, Ieva 43
Zīle, Iriša 380
Zvīgule, Gunda 375
Žentiņa, Dace 75
Žileviča, Aija 282