



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Zinātniskie raksti 2014

2014. gada
medicīnas nozares
pētnieciskā darba publikācijas

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

Rīga
RSU
2015

UDK 61(063)
Z66

Zinātniskie raksti: 2014. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas: Internā medicīna. Ķirurģija. Medicīnas bāzes zinātnes. Stomatoloģija. Farmācija / Rīgas Stradiņa universitāte. – Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2015. – 402 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, I. Orleja, J. Zeimanis

Tehniskā redaktore: I. Reitere

Datorgrafiķe: I. Stikāne

IPD Nr. 14-209

© Rīgas Stradiņa universitāte, 2015
Dzirciema ielā 16, Rīgā, LV-1007

ISBN 978-9984-793-68-9
ISSN 1407-9453

Saturs

Internā medicīna

Sistoliskā asinsspiediena rādītāji pacientiem ar aterosklerotisku sirds un asinsvadu sistēmas slimību <i>A. Kalvelis, M. Petrāns, K. Toločko</i>	7
Akūts peritonīts stabiliem automatizētās peritoneālās dialīzes pacientiem salīdzinājumā ar nepārtrauktas ambulatorās peritoneālās dialīzes pacientiem <i>I. Puide, G. Riža, I. Mihailova, A. Pētersons</i>	14
Saistība starp šķiedrvielu daudzumu uzturā un ķermeņa masas indeksu sievietēm ar zemu fizisko aktivitāti <i>V. Sargautiene, Z. Zariņš</i>	23
<i>Camellia sinensis</i> L. antioksidatīvās un antiradikālās īpašības <i>A. Bronka, A. Silova, A. Šķesters, Z. Zariņš</i>	28
Peritoneālās dialīzes uzsākšanas izvērtēšana nefroloģijas centrā <i>J. Sakoviča, M. Motivāne, A. Pētersons</i>	36
Aortas vārstuļa stenoze saistība ar bioķīmiskiem marķieriem <i>J. Lūriņš, V. Mackēvičs, P. Tretjakovs, I. Zeidlers</i>	47
Bērnu ar glikozes tolerances traucējumiem un 2. tipa cukura diabētu raksturojums Latvijā laika posmā no 2002. līdz 2013. gadam <i>A. Mikilpa-Mikgelba, J. Gailīte, I. Kirillova, U. Lauga-Tuņina, I. Dzīvīte-Krišāne, D. Gardovska</i>	57
Alveolārās ehinokokoze gadījumu analīze pacientiem Latvijā <i>S. Laivacuma, L. Vīksna</i>	64
Sepse klīniskās īpatnības un iznākumi Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā hospitalizētiem bērniem <i>J. Pavāre, B. Matsate-Matsone, I. Grope, N. U. Urbāne, D. Gardovska</i>	71
Endoskopiskas retrogrādas holangiopankreatogrāfijas izraisītas agrīnās komplīkācijas, riska faktori un pankreatīta profilakses iespējas <i>O. Basina, A. Puķītis, A. Derovs</i>	82
Rotavīrusa infekcijas epidemioloģiskā situācija hospitalizētiem bērniem un ar rotavīrusa infekciju saistītā bērna un ģimenes dzīves kvalitāte <i>M. Ļežņina, M. Cikovska, G. Laizāne, E. Miklaševičs, A. Karnīte, I. Stars, L. Ozoliņa, D. Gardovska, I. Grope</i>	91
Slikta prognoze riska faktori hospitalizētiem pacientiem ar sadzīvē iegūtu pneimoniju <i>G. Vasiljeva, I. Stukēna, A. Krūmiņa</i>	98

Sirds magnētiskās rezonanses prognostiskā nozīme pēc ST elevācijas miokarda infarkta <i>L. Zvaigzne, S. Sergejenco, M. Zabunova, K. Trušinskis, I. Mintāle, I. Zakke, O. Kalējs, A. Lejnieks, A. Ērglis</i>	106
Kardiovaskulāro notikumu risks pacientiem ar ātriju fibrilāciju pēc elektriskās kardioversijas <i>O. Lituņenko, I. Pupkeviča, I. Vīnkalna, A. Strēlnieks, I. Šime, V. Stirna, M. Kovaļova, G. Rancāne, E. Miglāne, B. Tilgale, K. Trušinskis, O. Kalējs, A. Lejnieks</i>	122
Ātriju fibrilācija un faktori, kas ietekmē atkārtotus paroksismu recidīvus pēc elektriskās kardioversijas <i>A. Strēlnieks, I. Vīnkalna, O. Lituņenko, I. Pupkeviča, I. Šime, M. Vikmane, M. Kovaļova, G. Rancāne, G. Dormidontova, S. Sakne, J. Pudulis, I. Mintāle, O. Kalējs, A. Lejnieks</i>	137
Sirds resinhronizācijas iekārtu implantācijas efektivitātes kritēriju izvērtējums pacientiem ar mērenu un smagu sirds mazspēju Latvijas populācijā <i>M. Vikmane, O. Kalējs, G. Kamzola, M. Zabunova, J. Pudulis, D. Vanaģele, A. Lejnieks</i>	157
Patoloģiskas elektrokardiogrāfiskās atrades biežums un elektrokardiogrāfiskā atbilstība līdz šim pieņemtajām normām pirmās klases skolēnu populācijā Latvijā <i>K. Jubele, A. Knipše, O. Šešunačeva, A. Buļs, O. Kalējs, A. Lejnieks</i>	172
Ķirurģija	
Pacientu subjektīvā un objektīvā stāvokļa izvērtējums pirms un pēc koronāro artēriju šuntēšanas vai aortas vārstuļa protezēšanas operācijām <i>P. Stradiņš, K. Meidrops, M. Kalējs, R. Kolītis, J. Pavārs, J. Volkolakovs, M. Jagmanis, G. Vēvere, A. Zandersone, R. Lācis</i>	182
Glaukomas operācijas vēlino rezultātu analīze – filtrācijas spilventiņu mērījumi, lietojot optisko koherences tomogrāfiju acs priekšējām daļām <i>O. Gertners, J. Skitecka, G. Laganovska</i>	189
Medicīnas bāzes zinātnes	
Pusaudžu pašnāvnieciskā uzvedība Latvijā: pašnāvības plānu sakarība ar ģimeni, vienaudžiem un skolu saistītiem faktoriem <i>T. Pulmanis, M. Trapencieris, L. Sprinģe, M. Taube</i>	197
Pirmsskolas vecuma bērna ar cerebrālo trieku kustību traucējumu līmeņa saistība ar ģimenes specifiskajām vajadzībām <i>D. Bērtule, A. Vētra</i>	206
Recidīvu biežums pacientēm ar endometrija vēzi I stadijā pēc ķirurģiskas un kombinētas terapijas <i>I. Atmine, R. Mačuks, S. Doniņa</i>	215
Dzīves kvalitātes un sāpju novērtējums pacientēm ar ārējo krūts protēzi, kuras izmanto speciālu krūts protēzes stiprinājumu <i>K. Āķe, K. Circenis, G. Rusovs</i>	221
HLA II klases alēles juvenila idiopātiska artrīta slimniekiem ar temporomandibulāro locītavu artrītu <i>Z. Dāvidsone, J. Eglīte, S. Dzelzīte, A. Lazareva, R. Šantere, D. Bērziņa, V. Staņēviča</i>	229

<i>KRAS</i> gēna varianta rs61764370 ietekme uz saslimšanu ar krūts vēzi un pacienšu dzīvildzi <i>M. Ustinova, D. Bērziņa, M. Nakazawa-Miklaševiča, J. Maksimenko, Z. Daneberga, E. Miklaševičs</i>	235
Morfoloģisko un imūnhistoķīmisko kritēriju korelācija ar klīniski laboratoriskajiem rādītājiem sekretējošas multiplas mielomas gadījumos <i>J. Nazarovs, S. Lejniece, R. Kleina</i>	242
Plaukstu muskuļu spēku ietekmējošie faktori Latvijas senioriem <i>A. Balode, A. Villeruša, R. Erts, J. Vētra</i>	255
Osteoporotisku kaulaudu kvantitatīva imūnhistoķīmiska analīze eksperimenta dzīvniekiem jaunas bifāziskā kalcija fosfātu biokeramikas implantācijas zonā <i>S. Petronis, M. Pilmane, A. Skaģers, V. Zālīte</i>	262
Autologu mezenhimālo šūnu agrīna ietekme uz bifāziska kalcija fosfātu biokeramikas materiāla integrāciju žokļos trušiem ar eksperimentālu osteoporozi <i>A. Grišuļonoks, A. Skaģers, [L. Feldmane], I. Čakstiņa, A. Jakovļevs, J. Ločs</i>	269
Latvijas jauniešu psihoemocionālo traucējumu saistība ar bērnībā pieredzētu vardarbību ģimenē <i>L. Sprinģe, K. Vulāne, T. Pulmanis, A. Villeruša</i>	276
Jodsāls īpatsvara novērtējums Latvijas grūtnieču un skolēnu uzturā kā indikators nodrošinājumam ar jodu populācijā <i>L. Neimane, M. Grundmane, I. Strēle, M. Apinis, V. Veisa, A. Lejnieks, I. Konrāde</i>	286
Dzemdību kakla vēža saslimstības rādītāju izmaiņas Latvijā no 1983. līdz 2013. gadam <i>U. Kojalo, Ģ. Briģis</i>	297
Stomatoloģija	
Temporomandibulārās locītavas osteoartrīts pieaugušajiem <i>E. Ņikitina, A. Slaidiņa, U. Soboļeva, D. Spūle</i>	306
Temporomandibulārās locītavas trokšņu kritisks novērtējums atgriezeniska diska pārvietojuma diagnozes gadījumā: literatūras apskats <i>D. Spūle, U. Soboļeva, E. Ņikitina</i>	319
Augšžokļa mugurējās daļas pastiprināšanas riska faktoru diagnoze un klīniskā kontrole <i>I. Dobeļe, P. Apse</i>	327
Ozona lietošana okluzālā kariesa ārstēšanā: 18 mēnešu rezultāti <i>J. Kalniņa, R. Care</i>	334
Deguna elpošanas funkcijas salīdzinājums starp pacientiem ar vienpusēju caurejošu lūpas, alveolārā izauguma un aukslēju šķeltni un kontroles grupu <i>I. Bāgante, I. Akota</i>	340
Bailes no zobārsta un to saistība ar pirmās vizītes iemesliem un bērna sagatavošanas veidu zobārsta apmeklējumam <i>L. Kroniņa, R. Care, M. Raščevska</i>	345

Farmācija

Pacientu līdzestības trūkuma cēloņi antihipertensīvās terapijas laikā farmaceita skatījumā <i>I. Urtāne, K. Spalva, K. Puķe, A. Šolmane,</i> <i>S. Bērziņa, D. Bandere</i>	352
Eduards Zariņš – augstākās farmaceitiskās izglītības pamatlicējs Latvijā XX gadsimta pirmajā pusē <i>V. Šidlovska, I. Kuļiņenko, B. Mauriņa,</i> <i>S. Lauze, Dz. Bernāte</i>	358
Milda Dūmiņa – ilggadēja Rīgas Medicīnas institūta Farmācijas ķīmijas katedras vadītāja (1950–1970) un jaunās paaudzes farmaceitu audzinātāja <i>S. Lauze, V. Šidlovska, B. Mauriņa</i>	374
Zāļu terapijas uzraudzības pakalpojuma nepieciešamības izpēte Latvijas aptiekās <i>I. Sīle, E. Ardava, O. Onževs</i>	382
Autoru alfabētiskais rādītājs	400

Sistoliskā asinsspiediena rādītāji pacientiem ar aterosklerotisku sirds un asinsvadu sistēmas slimību

Andrejs Kalvelis¹, Mārtiņš Petrāns², Kristina Toločko²

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Iekšējās slimību katedra,

² Medicīnas fakultāte

Kopsavilkums

Sistoliskais asinsspiediens (SAS) un pulsa spiediens (PS) paaugstinās, zūdot lielo artēriju elastībai, bet samazināts potītes brahiālais indekss (PBI) ir perifēro artēriju aterosklerozes marķieris. SAS pārmaiņas dažādos asinsvadu baseinos tiek atzītas par nozīmīgu kardiovaskulāro (KV) notikumu riska rādītāju.

Darba mērķis. Novērtēt dažādu SAS rādītāju, ieskaitot PBI, sistoliskā spiediena diferenci starp rokām (SSD) un PS pacientiem ar aterosklerotisku KV slimību atkarībā no vecuma un dzimuma, saistību ar citiem asinsspiediena rādītājiem.

Materiāls un metodes. Asinsspiediena rādītāji noteikti 63 pacientiem ar koronāru vai cerebrovaskulāru notikumu anamnēzē. Tika novērtēti SAS, diastoliskais asinsspiediens (DAS), PS, SAS kājās un PBI atkarībā no vecuma, dzimuma un šo rādītāju korelācijas.

Rezultāti. Sievietēm bija statistiski ticami augstāks SAS nekā vīriešiem – $152 \pm 23,8$ pret $136 \pm 19,4$ mm Hg; $p = 0,004$, PS – $69 \pm 15,5$ pret $55 \pm 17,8$ mm Hg; $p = 0,002$ un zemāks PBI – $0,96$ [0,31] pret $1,04$ [0,15]; $p = 0,006$. Pacientiem virs 70 gadu vecuma PBI bija ticami mazāks nekā jaunākajiem ($p = 0,003$). Palielinātas SSD (≥ 10 mm Hg) grupā, salīdzinot ar nenozīmīgas diferences grupu, bija ticami augstāks SAS un PS, kā arī mazāks PBI. Paaugstināta PS (≥ 60 mm Hg) grupā, salīdzinot ar normāla PS grupu, bija statistiski augstāks SAS, zemāks PBI. Auskultējot vai ar Doplera metodi iegūtās SAS vērtības rokās statistiski ticami neatšķīrās ($p = 0,300$). PBI negatīvi korelēja ar PS ($r_s = -0,285$; $p = 0,023$) un vecumu ($r_s = -0,260$; $p = 0,039$). PS pozitīvi korelēja ar vecumu ($r_s = 0,267$; $p = 0,035$), SAS ($r_s = 0,887$; $p = 0,001$).

Secinājumi. Pulsa spiediens pozitīvi korelē ar vecumu un sistolisko asinsspiedienu, bet negatīvi ar potītes brahiālo indeksu un vecumu. Sievietēm un pacientiem ar palielinātu sistoliskā spiediena diferenci starp rokām bija augstāks sistoliskais spiediens un pulsa spiediens un mazāks potītes brahiālais indekss. Pulsa spiediens un sistoliskā spiediena difference ir vērtīgi asinsvadu pārmaiņu rādītāji un var norādīt uz nepieciešamību noteikt potītes brahiālo indeksu.

Atslēgvārdi: sistoliskais asinsspiediens, pulsa spiediens, potītes brahiālais indekss.

Ievads

Arteriālās hipertensijas (AH) prevalence iedzīvotāju populācijā ir vidēji 30–45%, un tās izplatība strauji pieaug līdz ar novecošanos [11, 2165]. AH noteikšanas un terapijas nepieciešamību vadlīnijās pamato arī paaugstināta asinsspiediena saistība ar insultu, miokarda infarktu, pēkšņu nāvi, sirds

mazspēju, perifēro artēriju slimību un hroniskas nieru slimības terminālo stadiju, kā arī ar jau esošu slimību komplikācijām [11, 2164]. Lielākajai daļai šo pacientu ir arī citi kardiovaskulārie (KV) riska faktori, kuri mijiedarbojoties palielina kopējo risku. Tādēļ pašlaik vadlīnijās tiek ieteikta globālā riska novērtēšana, kuru veido arī vairāki noderīgi ar asinsspiedienu saistīti faktori. Potītes brahiālais indekss (PBI) un sistoliskā asinsspiediena (SAS) difference starp rokām (SSD) var liecināt par aterosklerozi, bet pulsa spiediens (PS) tiek minēts kā artēriju stīvuma surogātmarķieris [11, 2176].

Vecākiem cilvēkiem visbiežāk sastopamā AH forma ir izolēta sistoliskā hipertensija. Tā tiek saistīta ar lielo artēriju elastības mazināšanos un reflektorā viļņa fenomenu. Šiem pacientiem ir paaugstināts SAS un PS. Asinsspiediena pārmaiņu patofizioloģija ir komplicēta, un joprojām ir daudz neskaidru aspektu [1, 16]. Paaugstināts asinsspiediens veicina aterosklerozes attīstību, savukārt ateroskleroze – AH progresēšanu. Ir atrasta saistība starp atsevišķiem artēriju stīvuma un aterosklerozes marķieriem, piemēram, PBI [9, 458], taču to savstarpējā saistība joprojām tiek pētīta.

PBI noteikšana tiek ieteikta kā pirmās izvēles metode [12, 2874] savlaicīgai kāju artēriju aterosklerotiskas stenozes atklāšanai. Aktualitāte ir saistāma ar iedzīvotāju novecošanos un aterosklerozes riska faktoru pieaugumu, kā arī bieži sastopamām asimptomātiskām tās formām. Zviedrijā pacientiem 60–90 gadu vecumā kāju artēriju slimības prevalence sasniedz 18%, un trešdaļai pacientu nav simptomu. Ik gadu amputāciju biežums Eiropā ir 120–500 operācijas uz vienu miljonu iedzīvotāju [12, 2856]. Taču pētījumi liecina, ka galvenie nāves cēloņi pacientiem ar mijklibošanu ir koronārā sirds slimība (55–65%), smadzeņu asinsrites traucējumi (10–12%), citas lokalizācijas asinsvadu bojājums (8–10%), nevaskulāra patoloģija (25–30%), tajā skaitā gangrēna [2, 60]. Tādēļ PBI tiek pievērsta uzmanība kā aterosklerozes indikatoram citās asinsvadu gultnēs un kā prognostiskam marķierim KV notikumiem arī asimptomātiskiem pacientiem. Retāk pieejami ziņojumi par PBI saistību ar citiem asinsspiediena rādītājiem, īpaši augsta riska pacientiem.

SSD nepieciešams novērtēt ne tikai AH pareizai diagnostikai un ārstēšanas novērtēšanai, bet arī roku artēriju aterosklerotiskās slimības atklāšanai. Ir ziņots par ≥ 10 mm Hg SAS difference saistību ar KV riska faktoriem [4, 269; 13, 209], paaugstinātu risku KV notikumiem [13, 209].

PS, SSD un PBI ir vienkārši, bet informatīvi ikdienā nosakāmi rādītāji, kas vērtīgi papildina SAS un DAS novērtēšanu. Tie asociējas ar KV riska faktoriem, palīdz noteikt prognozi. PBI noteikšana nav tik plaši pieejama, jo ir nepieciešama dopleriekārta pulsa noteikšanai, tomēr tā ir vērtīga metode aterosklerotiskā bojājuma noteikšanai. Tādēļ dažādos pētījumos tiek piedāvāts šos rādītājus izmantot plašāk. Tos ietekmē gan ateroskleroze, gan artēriju elastības pārmaiņas, kuru saistība vēl nav pilnīgi skaidra. Literatūrā ir pretrunīgi dati par dažādu asinsspiediena parametru savstarpējām sakarībām [8, 3] un nozīmi dažādās pacientu klīniskajās grupās, īpaši pacientiem ar KV notikumiem anamnēzē.

Darba mērķis

Novērtēt dažādus SAS rādītājus, ieskaitot PBI, SSD un PS, atkarībā no vecuma un dzimuma, kā arī to saistību ar citiem asinsspiediena rādītājiem pacientiem ar aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību.

Materiāls un metodes

SAS rādītāji tika noteikti Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā “Gaiļezers” 63 abu dzimumu pacientiem vecumā no 60 līdz 88 gadiem (vidējais vecums $72,5 \pm 9,4$ gadi) ar koronāru (16 pacienti) vai cerebrovaskulāru (34 pacienti), vai abiem (13 pacienti) notikumiem anamnēzē. SAS (mm Hg) un DAS (mm Hg) tika noteikti ar auskultācijas metodi abās rokās atbilstoši Eiropas Hipertensijas biedrības un Eiropas Kardiologu biedrības izstrādātajām AH vadlīnijām [11, 2168]. Tika aprēķinātas vidējās SAS un DAS vērtības katrā rokā. Datu analīzei pacientu grupās tika izmantots asinsspiediens no rokas ar augstāko SAS. Auskultācijas salīdzināšanai ar Doplera metodi (DM) izmantoti roku vidējie asinsspiedieni. PS (mm Hg) aprēķinājām, no SAS atņemot DAS.

PBI noteikšana tika veikta saskaņā ar Amerikas Sirds asociācijas rekomendācijām [3, 2899]. Ar nepārtrauktas plūsmas dopleri *Elite 100R (Nicolet Vascular)* un astoņu megahercu asinsvadu zondi atkārtoti tika noteikts SAS roku augšdelma artērijās un kājās potītes līmenī. PBI aprēķinājām, dalot augstāko asinsspiedienu kājās ar zemāko asinsspiedienu rokās, un tālāk analizējot zemāko PBI.

Tika novērtēts SAS augšdelma artērijās un SSD, PS, PBI atkarībā no dzimuma un vecuma. Pēc vecuma pacientus iedalījām jaunākajos (< 70 gadiem) un vecākajos (≥ 70 gadiem). Pēc spiediena diferences starp rokām iedalījām grupās ar nenozīmīgu (< 10 mm Hg) un palielinātu diferenci (≥ 10 mm Hg). Par paaugstinātu PS tika uzskatīts Eiropas Hipertensijas vadlīnijās ieteiktais PS ≥ 60 mm Hg, kas nosaka vismaz augstu KV slimību kopējo risku [11, 2167]. Tika salīdzināts ar auskultāciju un DM iegūtais vidējais SAS rokās.

Datu apstrādei tika izmantots *SPSS 20.0*. Tika aprēķinātas vidējās vērtības visā izlasē, kā arī izlases un pacientu grupu datu atbilstība normālsadalījumam, izmantojot Šapiro-Vilka (*Shapiro-Wilk*) testu. Vidējās kvantitatīvo mainīgo vērtības grupās parādītas kā vidējā vērtība ± standartnovirze normālsadalījuma gadījumā un mediāna ar starpkvartiļu izkliedi ([...]), ja sadalījums neatbilda normālam. Divu neatkarīgu grupu salīdzināšana un atšķirības būtiskuma līmeņa (p) aprēķināšana tika veikta, izmantojot parametrisko neatkarīgo izlašu t testu normāli sadalītiem datiem un izlases neatbilstības normālsadalījumam gadījumā neparametrisko Manna-Vitnija U testu. Rādītāju korelācijas tika aprēķinātas pēc Spīrmena rangu korelācijas koeficienta (r_s). Par statistiski nozīmīgu visiem testiem tika uzskatīta p vērtība 0,05.

Rezultāti

Vidējās parametru vērtības visā izlasē parādītas 1. tabulā. PBI < 0,9 bija 14 pacientiem (22,2%), no kuriem tikai 7 bija klasiski kāju artēriju slimības simptomi, bet 7 bija asimptomātiski.

1. tabula. Vidējā rādītāju vērtība ar standartnovirzi visā pacientu izlasē

Mean values and standard deviations

Rādītājs	Vidējā vērtība	Standartnovirze
Vecums, gadi	72,5	9,4
SAS, mm Hg	141,7	21,7
DAS, mm Hg	81,1	10,7
PS, mm Hg	62,5	17,9
SAS DM rokās, mm Hg	143,3	22,3
SAS DM kājās, mm Hg	138,7	27,5
Potītes brahiālais indekss	0,96	0,2
SAS difference starp rokām, mm Hg	5,4	10,2

DAS – diastoliskais asinsspiediens, DM – Doplera metode, PS – pulsa spiediens, SAS – sistoliskais asinsspiediens.

PS, SAS, DAS, SAS kājās un PBI salīdzinājums dažādās pacientu grupās parādīts 2. tabulā.

Sievietēm bija statistiski ticami augstāks SAS nekā vīriešiem, vidējā atšķirība 16,3 mm Hg [95% TI: no 5,32 līdz 27,3], ($p = 0,004$), augstāks PS, vidējā atšķirība 13,8 mm Hg [95% TI: no 5,4 līdz 22,2], ($p = 0,002$) un zemāks PBI pēc Manna-Vitnija U testa. DAS, SAS kājās statistiski ticami dzimumu starpā neatšķirās.

Veicot neparametrisko Manna-Vitnija U testu, tika noteikts, ka vecākajiem pacientiem PBI bija ticami mazāks nekā jaunākajiem, bet PS pāru t testā uzrādīja tendenci uz lielāku, vidējā atšķirību – 7,92 mm Hg [95% TI: no -1,4 līdz 17,26], ($p = 0,095$). SAS rokās un kājās statistiski ticami neatšķirās vecuma grupās.

Palielinātas SSD starp rokām grupā, salīdzinot ar nenozīmīgas differences grupu, Manna-Vitnija U testā bija ticami augstāks SAS, un t testā PS, vidējā atšķirība – 17,4 mm Hg; [95% TI: no –30,4 līdz –4,5], (p = 0,009), kā arī mazāks PBI. DAS, SAS kājās statistiski ticami neatšķīrās SSD grupās.

Paaugstināta PS grupā, salīdzinot ar normāla PS grupu, pēc Manna-Vitnija U testa bija statistiski augstāks SAS, zemāks PBI. DAS statistiski ticami neatšķīrās šajās grupās.

Izmantojot atkarīgo izlašu t testu, secināts, ka vidējās SAS vērtības rokās, nosakot ar auskultāciju (141,7 ± 21,7 mm Hg) vai DM (143,3 ± 22,3 mm Hg), statistiski ticami neatšķīrās [95% TI: no –4,53 līdz 1,53], (t(62) = –1,04; p = 0,300).

Spīrmena korelāciju koeficienta analīze visā pacientu izlasē atainota 3. tabulā.

Zemākais kāju PBI negatīvi, vāji korelēja ar vecumu un vidēji – ar PS, bet ar SAS uzrādīja negatīvas korelācijas tendenci. PBI statistiski ticami nekorelēja ar DAS.

PS statistiski ticami pozitīvi un vāji korelēja ar vecumu, cieši – ar SAS, negatīvi un vāji – ar PBI. PS statistiski ticami nekorelēja ar DAS.

SAS statistiski ticami pozitīvi korelēja ar PS, pozitīvi un vidēji – ar DAS, bija negatīvas, vājas korelācijas tendence ar PBI. SAS statistiski ticami nekorelēja ar vecumu.

SSD netika atrastas ticamas korelācijas ar citiem rādītājiem.

2. tabula. Asinsspiediena rādītāju vidējās vērtības ± standartnovirze vai mediānas [starpkvartīļu izkliedes] salīdzinājums starp dzimumiem, vecuma grupām pacientiem ar palielinātu un samazinātu sistoliskā spiediena diferenci starp rokām un pulsa spiedienu

Comparison of mean values ± standard deviation or medians [interquartile range] of blood pressure parameters between genders, age groups, increased and normal systolic blood pressure difference (SSD) between arms and pulse pressure (PS)

Rādītājs		SAS, mm Hg	DAS, mm Hg	PS, mm Hg	SAS kājās, mm Hg	PBI
Dzimums	Virieši (n = 31)	136 ± 19,4	81 ± 10,4	55 ± 17,8	136 ± 27,3	1,04 [0,15]
	Sievietes (n = 32)	152 ± 23,8	82 ± 11,1	69 ± 15,5	130 ± 31,3	0,96 [0,31]
	p	0,004	0,682	0,002	0,471	0,006*
Vecums	< 70 gadi (n = 22)	140 ± 22,4	83 ± 2,0	57 ± 20,2	137 ± 32,5	1,06 [0,13]
	> 70 gadi (n = 41)	147 ± 23,3	80 ± 11,3	65 ± 16,2	130 ± 27,5	0,96 [0,23]
	p	0,219	0,438	0,095	0,395	0,003*
SSD	< 10 mm Hg (n = 55)	139 ± 28,0	81 ± 81,3	60 ± 16,4	136 ± 26,5	1,01 [0,18]
	≥ 10 mm Hg (n = 8)	166 ± 40,5	80 ± 16,2	78 ± 21,9	112 ± 39,8	0,87 [0,60]
	p	0,022	0,884	0,009	0,142	0,015*
PS	< 60 mm Hg (n = 29)	128 [19,0]	81 ± 8,9	47 ± 8,6	137 [35,1]	1,03 [0,17]
	≥ 60 mm Hg (n = 34)	154 [30,3]	81 ± 12,1	76 ± 12,6	147 [36,9]	0,98 [0,35]
	p	0,001*	0,963	—	0,228*	0,017*

* Manna-Vitnija U tests.

DAS – diastoliskais asinsspiediens, p – atšķirības būtiskuma līmenis, aprēķināts pēc neatkarīgo izlašu t testa, PBI – potītes brahiālais indekss, PS – pulsa spiediens, SAS – sistoliskais asinsspiediens, SSD – sistoliskā spiediena difference.

3. tabula. Sistoliskā asinsspiediena, pulsa spiediena, potītes brahiālā indeksa un sistoliskā spiediena differences starp rokām korelācija ar vecumu un asinsspiediena rādītājiem visā izlasē

Systolic blood pressure (SAS), pulse pressure (PS), ankle brachial index (PBI) and systolic blood pressure difference between arms (SSD) correlations with age and blood pressure parameters

Rādītājs	SAS		PS		PBI		SSD	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Vecums	0,156	0,222	0,267	0,035	-0,260	0,039	-0,102	0,426
SAS	—	—	0,887	0,001	-0,215	0,091	0,153	0,232
DAS	0,432	0,001	0,032	0,806	0,066	0,609	-0,036	0,777
PS	0,887	0,001	—	—	-0,285	0,023	0,164	0,198
PBI	-0,210	0,098	-0,277	0,028	—	—	-0,059	0,645

DAS – diastoliskais asinsspiediens, p – būtiskuma līmenis, PBI – potītes brahiālais indekss, PS – pulsa spiediens, r_s – Spirmena korelācijas koeficients, SAS – sistoliskais asinsspiediens, SSD – sistoliskā spiediena difference.

Diskusija

Analizējot rezultātus pacientu grupās, sievietēm tika konstatēts statistiski ticami augstāks SAS, PS un zemāks PBI nekā vīriešiem. Literatūrā pieejami līdzīgi dati – tiek ziņots, ka pēc 50 gadu vecuma sievietēm PS ir augstāks nekā vīriešiem [10, 2259]. Ir zināms, ka sievietēm pēc menopauzes vairāk pieaug artēriju stīvums nekā vīriešiem [10, 2259], kas varētu skaidrot iegūtās PS un SAS atšķirības dzimuma grupās. Pētījumā Ķīnā tiek minēts, ka pacientu grupā bez KV riska faktoriem PBI sievietēm ir nedaudz zemāks nekā vīriešiem [3, 2891], kā arī populācijā kopā sievietēm parasti ir zemāks PBI, taču pacientiem ar KV notikumu anamnēzē parasti zems PBI tika konstatēts vīriešiem [9, 456].

Šajā pētījumā pacientiem ar palielinātu SSD tika konstatēts augstāks SAS, PS un zemāks PBI. Dati par SSD saistību ar artēriju stīvuma rādītājiem ir pretrunīgi, tomēr ir ziņots par līdzīgām sakarībām. Kādā pētījumā cilvēkiem ar $SSD \geq 10$ mm Hg ir ziņots par saistību ar artēriju stīvumu, kas noteikts ar pulsa viļņa izplatīšanās ātruma analīzi, kā arī samazinātu PBI, taču atšķirībā no mūsu pētījuma netika konstatētas PS un SAS atšķirības [7, 883]. Savukārt MESA pētījumā 45–84 gadu vecuma grupā bez KV notikumiem anamnēzē, par SSD robežvērtību izmantojot 15 mm Hg, tika atklāta tās saistība ar PS un samazinātu PBI [4, 266]. Nesen publicētā pētījumā ar 3390 pacientiem virs 40 gadu vecuma bez KV notikumiem anamnēzē tika atrasta $SSD \geq 10$ mm Hg asociācija ar palielinātu KV notikumu risku, kā arī šajā grupā (9,4%) bija lielāks pacientu vecums, SAS un kopējā holesterola līmenis [13, 209]. Samazināts PBI palielinātas SSD grupas pacientiem ar KV notikumu liecina par vienlaicīgu aterosklerozes attīstību vairākos asinsvadu baseinos. Taču spiediena differencei starp rokām tiek minēti arī citi iemesli – hemiparēze, secīga, nevis vienlaicīga spiediena mērīšana [6, 774], tiek izvirzītas hipotēzes par endotēlija disfunkciju un artēriju stīvuma palielināšanās ietekmi [7, 885]. Savukārt perifērais PS ticamāk liecina par artēriju stīvumu vecākiem cilvēkiem, kas varētu pamatot atšķirības pētījumos, ietverot dažādas vecuma grupas.

Pacientu grupu salīdzinājumā konstatējām, ka vecākiem pacientiem bija zemāks PBI, tendence uz augstāku PS. Korelāciju analīzē visā izlasē PBI negatīvi un PS pozitīvi korelēja ar vecumu. PBI negatīvi korelēja ar PS un uzrādīja tendenci korelācijai ar SAS visā izlasē. Pacientiem ar paaugstinātu PS bija augstāks SAS un zemāks PBI. Vairākos pētījumos ir atklāta PBI saistība ar artēriju stīvumu, kura surogātmarķieri vecākiem cilvēkiem ir PS un izolēti paaugstināts SAS. Līdzīgā pētījumā Ķīnā populācijā virs 60 gadiem ir atrasta PBI negatīva korelācija ar PS [9, 454]. Lai arī tiek minēts, ka pie aterosklerozes vēlini var paaugstināties artēriju stīvums, tomēr pārmaiņas asinsvados atšķiras [1, 32]. Abas patoloģijas kļūst biežākas novecojot, kā arī paaugstināts asinsspiediens veicina aterosklerozes un artēriju stīvuma attīstību. Vecums šajā pētījumā varētu darboties kā jaucējfaktors. Sakarību hemodinamiski var skaidrot arī ar spiediena gradienta nelineāru palielināšanos stenotiskajā segmentā, paaugstinoties sistēmiskajam SAS [5, 1339] vecākiem cilvēkiem izolētas sistoliskās hipertensijas gadījumā.

PS un SSD noteikšana ir salīdzinoši vienkāršas un ātras izmeklēšanas metodes. Konstatētu izmaiņu gadījumā var izmantot metodiski nedaudz sarežģītāko un laikietilpīgāko PBI.

secinājumi

1. Sievietēm un pacientiem ar sistoliskā spiediena diferenci starp rokām bija augstāks sistoliskais spiediens, pulsa spiediens un mazāks potītes brahiālais indekss.
2. Nav ticamu atšķirību, mērot sistolisko spiedienu rokās ar auskultācijas vai Doplera metodi.
3. Potītes brahiālais indekss negatīvi korelē ar pulsa spiedienu un vecumu, bet nekorelē ar diastolisko asinsspiedienu.
4. Pulsa spiediens pozitīvi korelē ar vecumu un sistolisko spiedienu, bet nekorelē ar diastolisko asinsspiedienu.
5. Pulsa spiediena un sistoliskā spiediena differences starp rokām noteikšana ir plaši pieejama. Šie rādītāji ir vērtīgi asinsvadu pārmaiņu rādītāji un var norādīt uz nepieciešamību, izmantot metodiski nedaudz sarežģītāko potītes brahiālo indeksa noteikšanu ar Doplera metodi.



Systolic Blood Pressure Parameters in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease

Abstract

Systolic blood pressure (SBP) and pulse pressure (PP) increases along with stiffening of the large arteries, but low ankle brachial index (ABI) is a marker of atherosclerosis. Changes of SBP parameters, including low ABI, as well as increased PP are significant risk indicators of cardiovascular (CV) events.

The aim of the study was to evaluate the different SBP parameters, including ABI, SBP difference between arms (SBPD) and PP, in patients with atherosclerotic CV disease depending on the age and gender, to evaluate correlations between blood pressure parameters.

63 patients with history of coronary or cerebrovascular event were included in the research. Analysis of SBP in arms, legs, diastolic blood pressure (DBP), PP, ABI depending on the gender and age were performed, correlations of these parameters studied.

Women had a statistically higher SBP than men (152 ± 23.8 and 136 ± 19.4 mmHg, respectively; $p = 0.004$), PP (69 ± 15.5 and 55 ± 17.8 mmHg; $p = 0.002$) and lower ABI ($p = 0.006$) ($0.96 [0.31]$ and $1.04 [0.15]$; $p = 0.006$). The ABI in patients aged ≥ 70 years was significantly lower than in younger ones ($p = 0.003$). The group with SBPD ≥ 10 mmHg compared to the group of insignificant SBPD had a higher SBP and PP, as well as a lower ABI. Patients with increased PP (≥ 60 mmHg) compared with normal PP group, had a higher SBP, lower ABI. SBP measured with auscultation or Doppler method did not present different results ($p = 0.300$). ABI negatively correlated with PP ($r_s = -0.285$; $p = 0.023$) and age ($r_s = -0.26$; $p = 0.039$). PP positively correlated with age ($r_s = 0.267$; $p = 0.035$), SBS ($r_s = 0.887$; $p = 0.001$).

PP positively correlated with age and SBP, but negatively with ABI, age. Women and patients with SBPD ≥ 10 mm/Hg had a higher SBP, PP and a lower ABI. PP and SBPD are valuable indicators of change in blood vessels and may indicate on the necessity to determine ABI.

Keywords: systolic blood pressure, pulse pressure, ankle brachial index.

Literatūra

1. Kalvelis A., Lejnieks A., Stukēna I. Arteriālā hipertensija un lielo artēriju elastība. – Rīga: 2013. – 15.–32. lpp.
2. Lācis A. Perifērisko artēriju okluzīvo slimību diagnostika un ārstēšana. Rīga: Nacionālais apgāds, 2004. – 60. lpp.
3. Aboyans V., Criqui M. H., Abraham P., et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association // Circulation, 2012; 126: 2890–2909.
4. Aboyans V., Kamineni A., Allison M. A., et al. The epidemiology of subclavian stenosis and its association with markers of subclinical atherosclerosis: The Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // Atherosclerosis, 2010; 211 (1): 266–270.

5. Bonow O. R., Mann D. L., Zipes D. P., Libby P. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. – 9th ed. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. – Pp. 1338–1359.
6. Bursztyn M. Inter-arm blood pressure difference // The Journal of Clinical Hypertension. 2013; 15 (11): 774–775.
7. Canepa M., Milanesch Y., Ameri P., et al. Relationship between inter-arm difference in systolic blood pressure and arterial stiffness in community-dwelling older adults // Journal of Clinical Hypertension, 2013; 15 (12): 880–887.
8. Cecelja M., Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. Review // JRSM Cardiovascular Disease, 2012; 1 (4): 1–11.
9. Han Y., Yu J., Hu D., et al. Prevalence of low ankle brachial index and its association with pulse pressure in an elderly Chinese population: a cross-sectional study // Journal of Epidemiology / Japan Epidemiological Association, 2012; 22 (5): 454–461.
10. Lee H. Y., Oh B. H. Aging and arterial stiffness // Circulation Journal, 2010; 74 (11): 2257–2262.
11. Mancia G., Fagard R., Wood D., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal, 2013; 34 (28): 2159–2219.
12. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M. L., et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases // European Heart Journal, 2011; 32: 2851–2906.
13. Weinberg L., Gona P., O'Donnell C. J., et al. The systolic blood pressure difference between arms and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study // The American Journal of Medicine, 2014; 127: 209–215.

Akūts peritonīts stabiliem automatizētās peritoneālās dialīzes pacientiem salīdzinājumā ar nepārtrauktas ambulatorās peritoneālās dialīzes pacientiem

Ilze Puide, Gundega Riža¹, Inese Mihailova², Aivars Pētersons³

Rīgas Stradiņa universitātes doktorantūra, Latvija

¹ *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Nefroloģijas centrs, Latvija*

² *Rīgas Stradiņa universitāte, Bioloģijas un mikrobioloģijas katedra, Latvija*

³ *Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējās slimību katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Peritoneālā dialīze ir viena no nieru aizstājterapijas metodēm, ko lieto pacientiem ar hroniskas nieru slimības V stadiju. Peritonīts ir nopietnākā peritoneālās dialīzes (PD) komplikācija. Literatūrā ir pretrunīgi dati par infekciju biežumu nepārtrauktas ambulatorās peritoneālās dialīzes (NAPD) pacientiem, salīdzinot ar automatizētās peritoneālās dialīzes (APD) pacientiem.

Darba mērķis. Salīdzināt peritonīta biežumu un peritonīta izraisītājus Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Nefroloģijas centra uzraudzītiem stabiliem APD un NAPD pacientiem.

Materiāls un metodes. Retrospektīvi tika analizētas visu Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Nefroloģijas centra uzraudzīto peritoneālās dialīzes pacientu ambulatorās kartes no 2007. gada janvāra līdz 2010. gada decembrim. Tika atlasīti APD un NAPD pacienti, kas peritoneālo dialīzi veic vismaz 3 mēnešus un kam nav veiktas ķirurģiskas manipulācijas vēdera dobumā.

Rezultāti. Atlasītajiem 123 peritoneālās dialīzes pacientiem tika novērotas 110 peritonīta epizodes. 50,4% pacientu bija vīrieši. Astoņdesmit pieci pacienti veica NAPD, un 38 pacienti – APD. NAPD pacientu vidējais vecums bija $60,8 \pm 13,8$ gadi, APD pacientu vidējais vecums – $56,8 \pm 17,5$ gadi. Simt divdesmit trim stabiliem peritoneālās dialīzes pacientiem peritonīta biežums bija 0,44 epizodes pacienta ārstēšanas gadā. Stabiliem APD pacientiem peritonīts bija retāk – 0,28 epizodes pacienta ārstēšanas gadā, stabiliem NAPD pacientiem – 0,49 epizodes pacienta ārstēšanas gadā. Gan NAPD, gan APD pacientiem peritonīta izraisītāji parasti bija grampozitīvi mikroorganismi. Biežākais peritonīta izraisītājs gan NAPD, gan APD pacientiem bija koagulāzes negatīvi stafilokoki. Nevienā dializāta uzsējumā netika konstatētas sēnītes.

Secinājumi. Mūsu peritoneālās dialīzes centra stabiliem peritoneālās dialīzes pacientiem peritonīta incidence bija 0,44 epizodes pacienta ārstēšanas gadā, kas ir līdzīgi kā citos peritoneālās dialīzes centros. Stabiliem APD pacientiem peritonīts bija retāk nekā stabiliem NAPD pacientiem. Mikroorganismi, kas izraisīja peritonītu, NAPD un APD pacientiem bija līdzīgi.

Atslēgvārdi: peritonīts, peritoneālā dialīze, peritonīta biežums, peritonīta izraisītāji, hroniska nieru slimība.

Ievads

Peritoneālā dialīze ir viena no nieru aizstājterapijas metodēm, ko lieto pacientiem ar hroniskas nieru slimības V stadiju. Pacientiem, kas uzsāk dialīzi, tā ir izvēles dialīzes metode. Biežāk peritoneālā dialīze tiek veikta nepārtrauktas ambulatorās peritoneālās dialīzes (NAPD) režīmā – pacients mājās veic 4–5 dializāta apmaiņas diennaktī, kas ietver 4–5 peritoneālās dialīzes sistēmas pievienošanas un atvienošanas manipulācijas. Otrs peritoneālās dialīzes veids ir automatizētā peritoneālā dialīze (APD), kad dializāta apmaiņu veic speciāla programmējama ierīce – APD aparāts. Šajā gadījumā parasti nepieciešama APD sistēmas pievienošana vakarā un atvienošana no rīta (divas manipulācijas diennaktī). Katra manipulācija ar peritoneālās dialīzes katetru rada infekcijas risku.

Infekcijas ir nopietnākās komplikācijas, kas saistītas ar peritoneālo dialīzi. Atkarībā no izplatības izšķir trīs infekciju veidus: peritoneālās dialīzes katetra izejas atveres infekcija, peritoneālās dialīzes katetra tunelinfekcija, peritonīts. Peritonīts ir nopietnākā PD komplikācija, ir nepieciešama pacientu hospitalizācija un ilgstoša antibakteriāla ārstēšana [16, 574; 12, 394]. Peritonīts ir biežākais iemesls, kādēļ pacientiem ar hronisku nieru slimību nākas pārtraukt peritoneālo dialīzi un pāriet uz hemodialīzi [27, 360; 5, 103; 6, 680]. Dializāts visbiežāk tiek inficēts eksogēnas kontaminācijas ceļā – caur PD katetra lūmenu PD apmaiņas kļūdas gadījumā vai gar PD katetru, ja ir PD katetra izejas atveres infekcija vai tunelinfekcija [12, 293; 14, 558]. Mikroorganismi dializātā var nonākt arī no infekcijas perēkļa organismā (akūts apendicīts, holecistīts, divertikulīts, urīnceļu infekcija u. c.) [12, 396; 14, 560; 25, 336].

Visbiežāk peritonītu izraisa grampozitīvi (50–70%) un gramnegatīvi (15–25%) mikroorganismi, 4–8% gadījumu mikroflora ir jaukta, 2–7% – sēnītes, 11–20% gadījumu mikrofloru neizdodas izolēt [16, 277; 24, 627; 4, 567]. Biežākie peritonīta izraisītāji ir koagulāzes negatīvi stafilokoki: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* [16, 575; 24, 625; 4, 567]. APD pacienti diennaktī veic mazāk manipulāciju ar peritoneālās dialīzes katetru (pievienošana un atvienošana), viņiem ir mazāka dializāta kontaminācijas iespēja nekā NAPD pacientiem, tādēļ arī infekciju riskam būtu jābūt mazākam.

Literatūrā ir pretrunīgi dati par infekciju biežumu NAPD pacientiem, salīdzinot ar APD pacientiem. Ir ziņojumi, ka APD pacientiem retāk nekā NAPD pacientiem novēro peritonītu [7, 381; 29, 216; 21, 253; 10, 465; 17, 193; 22, 76; 6, 679; 8, 156], taču ir dati, ka peritonīta biežums NAPD un APD pacientiem ir līdzīgs [2, 246; 13, 2584; 23, 817; 3, 1072]. Daži pētnieki APD pacientiem, salīdzinot ar NAPD pacientiem, konstatējuši labāku peritoneālās dialīzes tehnikas izdzīvotību [22, 76; 6, 679], mazāk citu komplikāciju – retāk novēro sūces, trūces, arteriālu hipertensiju [10, 465].

Rabindranath, et al. veica metaanalīzi, kuras gaitā no 311 ziņojumiem atlasīja 3 kontrolētus, randomizētus pētījumus, kas salīdzina APD un NAPD pacientus [20, 20]. Šī metaanalīze liecina, ka APD un NAPD pacientiem būtiski neatšķiras peritonīta biežums, peritoneālās dialīzes katetra izejas atveres un tunelinfekcijas biežums, sūces, trūces biežums, peritoneālās dialīzes kvalitātes rādītāji, ko noteica, izmantojot standarta testus (Kt/V, kreatinīna klīrenss). Tikai vienā pētījumā [8, 156] peritonīta biežums APD pacientiem bija mazāks nekā NAPD pacientiem. Daži pētnieki ziņo arī par peritonīta izraisītāju atšķirībām APD un NAPD pacientiem – mazāk gramnegatīvu mikroorganismu izraisītu peritonītu APD pacientiem [17, 193]. Gramnegatīvu mikroorganismu izraisītie peritonīti bieži norit smagāk nekā grampozitīvu mikroorganismu izraisītie peritonīti, biežāk nākas evakuēt PD katetru, ir augstāka mirstība [16, 277; 24, 625; 15, 406].

Daudzos pētījumos APD un NAPD pacientiem peritonīta biežums ir līdzīgs, iespējams, tādēļ ka APD bieži tiek lietota tūlīt pēc peritoneālās dialīzes katetra implantācijas vai pēc citām ķirurģiskām manipulācijām (peritoneālās dialīzes katetra korekcijas vai pārlikšanas vai citas manipulācijas vēdera dobumā). Šiem pacientiem, salīdzinot ar stabiliem peritoneālās dialīzes pacientiem, ir lielāks dažādu komplikāciju – sūces, trūces, peritoneālās dialīzes katetra izejas atveres infekcijas – risks. Šīs komplikācijas var veicināt peritonīta attīstību. Mēs savā pētījumā iekļāvām tikai stabilus peritoneālās dialīzes pacientus, kas peritoneālo dialīzi veikuši vismaz 3 mēnešus un kuriem pētījuma periodā nav veiktas ķirurģiskas manipulācijas vēdera dobumā.

Darba mērķis

Salīdzināt peritonīta biežumu un peritonīta izraisītājus Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Nefroloģijas centra uzraudzītiem, stabiliem APD un NAPD pacientiem laika periodā no 2007. līdz 2010. gadam.

Materiāls un metodes

Retrospektīvi tika analizētas visu Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Nefroloģijas centra uzraudzīto peritoneālās dialīzes pacientu ambulatorās kartes no 2007. gada janvāra līdz 2010. gada decembrim. Tika atlasīti stabili APD un NAPD pacienti, kas peritoneālo dialīzi veica vismaz 3 mēnešus. Pacienti, kam pētījuma periodā tika veiktas ķirurģiskas manipulācijas vēdera dobumā, tika izslēgti no analīzes. Pirmais mēnesis pēc peritoneālās dialīzes uzsākšanas tika izslēgts no analīzes. APD un NAPD pacientiem tika salīdzināts peritonīta biežums (% trīs gadu laikā; grampozitīvu, gramnegatīvu mikroorganismu, sēnīšu izraisīto peritonītu, negatīvu dializāta uzsējumu daudzums).

Peritonīta diagnoze tika noteikta, ja bija divi no šādiem simptomiem: 1) sāpes vēderā, 2) leikocītu skaits dializātā $> 100 \mu\text{l}$, 3) mikroorganismi dializāta uzsējumā. Viena mikroorganisma izraisītās peritonīta epizodes viena mēneša laikā pēc iepriekšējās epizodes (peritonīta recidīvi) tika izslēgti no analīzes.

Statistiskā analīze tika veikta, izmantojot SPSS programmas 16. versiju. Grupu parametrisko datu salīdzināšanai tika izmantots t-kritērijs (*t-test*), neparametrisko datu salīdzināšanai tika lietots Manna-Vitnija U tests (*Mann-Whitney U test*).

Rezultāti

Tika atlasīti 123 stabili peritoneālās dialīzes pacienti, kuriem peritoneālā dialīze tika veikta 3000 pacientu ārstēšanas mēnešus. Pacientu raksturojums sniegts 1. tabulā. No 123 peritoneālās dialīzes pacientiem 50,4% bija vīrieši un 49,6% – sievietes. Astoņdesmit pieci (69,0%) pacienti veica NAPD, un 38 (31,0%) pacienti – APD. Pieciem no 38 APD pacientiem tika veikta asistēta APD, ko veica pacientu ģimenes locekļi. Septiņdesmit seši NAPD pacienti veica 4 dializāta apmaiņas diennakti, 9 NAPD pacienti – 5 dializāta apmaiņas diennakti.

Tika novērota tendence, ka NAPD pacienti bija vecāki nekā APD pacienti: NAPD pacientu vidējais vecums bija $60,8 \pm 13,8$ gadi (vidējais aritmētiskais $\pm$ standartnovirze), APD pacientu vidējais vecums – $56,8 \pm 17,5$ gadi ($p = 0,18$). NAPD pacientiem peritoneālā dialīze tika veikta ilgāk – $26,8 \pm 13,3$ mēnešus, APD pacientiem – $18,9 \pm 12,3$ mēnešus ($p = 0,002$). NAPD grupā bija vairāk pacientu ar hipertensīvu nefropātiju – 24,7%, pretstatā 7,9% APD grupā ($p = 0,03$). Pacientu skaits ar diabētisku nefropātiju un citām hroniskām nieru slimībām abās grupās bija līdzīgs.

Simt divdesmit trim stabiliem peritoneālās dialīzes pacientiem tika reģistrēti 110 peritonīta gadījumi, no tiem 93 bija NAPD un 17 – APD pacientiem. Visi 17 peritonīta gadījumi bija pastāvīgu APD pacientu grupai (33 pacienti). Pieciem asistētās APD pacientiem pētījuma periodā peritonītu nenovēroja. No 93 peritonīta gadījumiem, ko novēroja NAPD pacientiem, 80 bija pacientu grupai (76 pacienti), kas veica 4 dializāta apmaiņas diennakti, un 13 – pacientu grupai (9 pacienti), kas veica 5 dializāta apmaiņas diennakti. No 85 NAPD pacientiem 49 pacientiem (57,6%) bija vismaz viena peritonīta epizode, no 38 APD pacientiem 15 (39,5%) bija vismaz viena peritonīta epizode.

Simt divdesmit trim stabiliem peritoneālās dialīzes pacientiem peritonīta biežums bija 0,44 epizodes pacienta ārstēšanas gadā jeb viena epizode 27,3 pacienta ārstēšanas mēnešos. Stabiliem APD pacientiem peritonīts bija retāk – 0,28 epizodes pacienta ārstēšanas gadā – nekā stabiliem NAPD pacientiem – 0,49 epizodes pacienta ārstēšanas gadā ($p = 0,024$). NAPD pacientiem, kas veica 4 dializāta apmaiņas diennakti, peritonīta biežums bija 0,47 epizodes pacienta ārstēšanas gadā. NAPD pacientiem, kas veica 5 dializāta apmaiņas diennakti, peritonīta biežums bija 0,60 epizodes pacienta ārstēšanas gadā.

Kad no analīzes tika izslēgti pieci asistētās APD pacienti, 33 patstāvīgiem APD pacientiem peritonīts bija 0,31 epizode pacienta ārstēšanas gadā, NAPD pacientiem – 0,49 epizodes pacienta ārstēšanas gadā ($p = 0,08$). Šī tendence saglabājās, kad no analīzes tika izslēgti arī 9 NAPD pacienti, kas veica

5 dializāta apmaiņas diennaktī – peritonīta biežums 33 patstāvīgiem APD pacientiem bija 0,31 epizode pacienta ārstēšanas gadā, 76 NAPD pacientiem, kas veica 4 dializāta apmaiņas diennaktī, – 0,47 epizodes pacienta ārstēšanas gadā ($p = 0,1$).

Analīzei bija pieejami 103 dializāta uzsējumi, no kuriem 88 bija veikti NAPD pacientiem un 15 – APD pacientiem. Biežākais peritonīta izraisītājs gan NAPD, gan APD pacientiem bija koagulāzes negatīvi stafilokoki – 26,1% NAPD pacientu un 26,7% APD pacientu (sk. 2. tab.). Pārējie peritonīta izraisītāji NAPD pacientiem bija: 19,3% – *Staphylococcus aureus*, 5,7% – *Streptococcus*, 8,0% – *Enterococcus*, 8,0% – *Escherichia coli*, 2,3% – *Enterobacter*, 2,3% – *Klebsiella*, 1,1% – *Morganella*, 1,1% – *Aeromonas*, 26,1% mikroflora neauga; APD pacientiem: 20,0% – *Staphylococcus aureus*, 13,3% – *Escherichia coli*, 13,3% – *Acinetobacter*, 26,7% mikroflora neauga (sk. 2. tab.).

1. tabula. Nepārtrauktas ambulatorās peritoneālās dialīzes (NAPD) un automatizētās peritoneālās dialīzes (APD) pacientu raksturojums

Characteristics of continuous ambulatory peritoneal dialysis and automated peritoneal dialysis patients

Raksturlielums	NAPD (n = 85)	APD (n = 38)	Manna-Vitnija U tests	t-tests
Vecums, gadi (vidējais aritmētiskais $\pm$ standartnovirze)	60,8 $\pm$ 13,8	56,8 $\pm$ 17,5	–	$p = 0,18$
Vīriešu skaits, %	50,4	50,0	NS	–
Sieviešu skaits, %	49,6	50,0	NS	–
Peritoneālās dialīzes ilgums, mēneši (vidējais aritmētiskais $\pm$ standartnovirze)	26,8 $\pm$ 13,3	18,9 $\pm$ 12,3	–	$p = 0,002$
Hroniskas nieru slimības cēlonis:				
Pielonefrīts / hronisks intersticiāls nefrīts, %	13,0	13,2	NS	–
Hronisks glomerulonefrīts, %	16,5	21,1	NS	–
Diabētiska nefropātija, %	16,5	28,9	NS	–
Hipertensīva nefropātija, %	24,7	7,9	$p = 0,03$	–
Nieru policistoze, %	7,0	5,3	NS	–
Neprecizēta nefroskleroze, %	8,2	5,3	NS	–
Cits, %	14,1	18,4	NS	–

NS – not significant.

2. tabula. Peritonīta izraisītāji nepārtrauktas ambulatorās peritoneālās dialīzes (NAPD) un automatizētās peritoneālās dialīzes (APD) grupā

Microorganisms causing peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis and stable automated peritoneal dialysis patients

Peritonīta izraisītājs	NAPD (88 dializāta uzsējumi)	APD (15 dializāta uzsējumi)	Manna-Vitnija kritērijs
Koagulāzes negatīvi stafilokoki, %	26,1	26,7	NS
<i>Staphylococcus aureus</i> , %	19,3	20,0	NS
<i>Streptococcus</i> , %	5,7	0	NS
<i>Enterococcus</i> , %	8,0	0	NS
<i>Escherichia coli</i> , %	8,0	13,3	NS
<i>Enterobacter</i> , %	2,3	0	NS
<i>Klebsiella</i> , %	2,3	0	NS
<i>Morganella</i> , %	1,1	0	NS
<i>Aeromonas</i> , %	1,1	0	NS
<i>Acinetobacter</i> , %	0	13,3	NS
Mikroflora neauga, %	26,1	26,7	NS

NS – not significant.

No 88 dializāta uzsējumiem, kas bija veikti NAPD pacientiem ar peritonītu, 59,1% tika konstatēti grampozitīvi mikroorganismi, 14,8% – gramnegatīvi mikroorganismi, 26,1% mikroflora neauga (sk. 3. tab.). No 15 dializāta uzsējumiem, kas tika veikti APD pacientiem ar peritonītu, 46,7% tika konstatēti grampozitīvi mikroorganismi, 26,7% – gramnegatīvi mikroorganismi, 26,7% mikroflora neauga. Ne NAPD, ne APD pacientiem dializāta uzsējumos netika konstatētas sēnītes.

3. tabula. Peritonīta izraisītāju (grampozitīvu, gramnegatīvu mikroorganismu, peritonītu ar negatīvu dializāta uzsējumu) daudzums no kopējā dializāta uzsējumu skaita, %

Percentage of gram-positive, gram-negative, culture negative peritonitis of the dialysate cultures available

Raksturlielums	NAPD (88 dializāta uzsējumi)	APD (15 dializāta uzsējumi)	Manna-Vitnija kritērijs
Grampozitīvi mikroorganismi, %	59,1	46,7	NS
Gramnegatīvi mikroorganismi, %	14,8	26,7	NS
Mikroflora neauga, %	26,1	26,7	NS

NAPD – nepārtraukta ambulatorā peritoneālā dialīze, APD – automatizētā peritoneālā dialīze, NS – not significant.

Diskusija

Mūsu pētījumā tika retrospektīvi analizēti 123 stabili (peritoneālā dialīze vismaz 3 mēnešus, nav bijis ķirurģisku manipulāciju vēdera dobumā) automatizētās peritoneālās dialīzes un nepārtrauktas ambulatorās peritoneālās dialīzes pacienti. Simt divdesmit trim stabiliem peritoneālās dialīzes pacientiem peritonīta biežums bija 0,44 epizodes pacienta ārstēšanas gadā jeb viena epizode 27,3 pacienta ārstēšanas mēnešos, līdzīgi kā minēts daudzos peritoneālās dialīzes centru publicētos ziņojumos [4, 568; 2, 246; 13, 2584; 11, 4; 28, 723]. Tas ir retāk nekā visiem mūsu centra peritoneālās dialīzes pacientiem, kam no 2007. gada līdz 2009. gadam peritonīta biežums bija 0,55 epizodes pacienta ārstēšanas gadā [1, 105].

Retāki peritonīta gadījumi mūsu pētījuma pacientiem, jādomā, saistīti ar pacientu atlasī – pētījumā tika iekļauti tikai stabili peritoneālās dialīzes pacienti. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kam pētījuma periodā tika veiktas ķirurģiskas manipulācijas vēdera dobumā, kas varētu palielināt peritonīta risku. Stabiliem APD pacientiem peritonīts bija retāk nekā stabiliem NAPD pacientiem – APD pacientiem 0,28 epizodes pacienta ārstēšanas gadā, NAPD pacientiem – 0,49 epizodes pacienta ārstēšanas gadā ($p < 0,05$).

Mūsu pētījuma dati atbilst citu pētnieku ziņojumiem par mazāku peritonīta biežumu APD pacientiem, salīdzinot ar NAPD pacientiem [29, 216; 10, 465; 22, 76; 6, 679, 8, 156]. *Rodriguez-Carmona, et al.*, pētot viena centra 10 gadu pieredzi, konstatēja retākus peritonīta gadījumus APD nekā NAPD pacientiem, bet peritoneālās dialīzes katetra izejas atveres infekciju biežums šajās grupās bija vienāds [21, 253]. Dialīzes ilgums līdz pirmajai peritoneālās dialīzes katetra izejas atveres infekcijai arī bija vienāds. Novēroja tendenci, ka NAPD pacienti ar peritonītu tiek stacionēti agrāk, bet APD pacienti ar peritonītu tiek stacionēti biežāk. Peritonīta, peritoneālās dialīzes katetra infekcijas ārstēšanas rezultāti un komplikācijas APD un NAPD pacientiem bija vienādi.

Locatelli, et al. atrada APD pacientiem retākas peritonīta epizodes nekā NAPD pacientiem – APD pacientiem viena epizode 18,9 pacienta ārstēšanas mēnešos, NAPD pacientiem – viena epizode 8,3 pacientu ārstēšanas mēnešos [17, 193]. *Sanchez, et al.* atrada mazāk peritonītu, mazāku mirstību, labāku peritoneālās dialīzes tehnikas izdzīvotību APD pacientiem, salīdzinot ar NAPD pacientiem [22, 76]. *D'Adamo, et al.* konstatēja tendenci, kas nebija statistiski ticama, – APD pacientiem retāk nekā NAPD pacientiem novēro peritonītu [7, 381].

Bērniem APD ir izvēles peritoneālās dialīzes veids, jo tā ļauj brīvāk plānot laiku, iekļauties sociālajā grupā – apmeklēt bērnudārzu vai skolu. Bērniem peritonītu novēro biežāk nekā pieaugušajiem. *Zurowska, et al.* pētījumā par peritoneālo dialīzi bērniem atrada statistiski ticami mazāk peritonītu tiem

bērniem, kam veic APD, salīdzinot ar tiem, kam veic NAPD [29, 216]. *Velasco, et al.* ziņojumā par viena pediatrijas centra trīs gadu pieredzi peritonītu biežums APD pacientiem bija mazāks (viena epizode 47 pacientu ārstēšanas mēnešos) nekā NAPD pacientiem (viena epizode 35 pacientu ārstēšanas mēnešos). Šajā centrā retāk nekā citur novēroja peritonītu [10, 465]. Šajā pētījumā APD pacientiem bija mazāk citu ar dialīzi saistītu komplikāciju (trūce, tūska, hipertensija).

Īpaša pacientu grupa ir asistētas peritoneālās dialīzes pacienti. Parasti tie ir vecāki pacienti, bieži ar fiziskiem vai mentāliem traucējumiem, kas neļauj peritoneālo dialīzi veikt patstāvīgi. Asistēto peritoneālo dialīzi veic pacientu piederīgie vai medicīnas personāls. *Verger, et al.* apkopoja Francijas peritoneālās dialīzes reģistra datus par asistēto APD: asistētās APD pacientiem salīdzinoši reti novēro peritonītu, īpaši, ja asistēto APD veic ģimenes locekļi (viena epizode 45 pacientu ārstēšanas mēnešos), nevis aprūpes māsa (viena epizode 36 pacientu ārstēšanas mēnešos) [26, 1218]. Asistētas APD pacientiem, kam ģimenes locekļi veic APD, bija statistiski ticami ilgāks dialīzes ilgums līdz pirmajai peritonīta epizodei, salīdzinot ar asistētas APD pacientiem, kam APD veica medicīnas personāls.

Daļa pētnieku neatrod peritonīta biežuma atšķirības APD un NAPD pacientiem. *Su, et al.* retrospektīvā viena centra datu analizē neatrada atšķirību starp peritonīta biežumu APD un NAPD pacientiem [23, 817]. *Cnossen, et al.*, analizējot Amerikas Nieru slimnieku reģistra datus, atrada, ka ar peritoneālo dialīzi saistītu infekciju biežums APD un NAPD pacientu grupās neatšķiras [6, 679]. Peritonīta biežums bija 0,3 epizodes pacienta ārstēšanas gadā gan NAPD, gan APD pacientiem. Peritoneālās dialīzes katetra izejas atveres un tuneļinfekcijas biežums bija 0,1 epizode pacienta ārstēšanas gadā NAPD pacientiem un 0,3 epizodes pacienta ārstēšanas gadā APD pacientiem ($p = \text{NS}$ – angl. *not significant*). APD pacientiem, salīdzinot ar NAPD pacientiem, tika konstatēta labāka PD tehnikas izdzīvotība, ko nevarēja izskaidrot ar peritoneālo dialīzi saistītām infekcijām. *Balasubramanian, et al.* retrospektīvā viena centra datu analizē, salīdzinot APD un NAPD pacientus, neatrada atšķirību starp PD tehnikas izdzīvotību [3, 1072].

Kavanagh, et al. ziņojumā par Skotijas peritonīta reģistra datiem redzams, ka APD un NAPD pacientiem peritonīta biežums neatšķirās – tas bija viena epizode 20,3 pacientu ārstēšanas mēnešos APD pacientiem un viena epizode 18,6 pacientu ārstēšanas mēnešos NAPD pacientiem [13, 2584]. Konservatīvi izārstēto peritonītu skaits APD un NAPD pacientiem neatšķirās – APD 77,2% un NAPD 73,7%. *Akman, et al.* pētījumā par peritonīta biežumu bērniem Turcijā konstatēja, ka neatšķiras peritonīta biežums APD un NAPD pacientiem – viena epizode 15,4 pacientu ārstēšanas mēnešos APD pacientiem, pretstatā vienai epizodei 15,6 pacientu ārstēšanas mēnešos NAPD pacientiem [2, 246].

Vairums minēto ziņojumu aptver viena centra peritoneālās dialīzes pacientu grupu noteiktā laika periodā. Lielākā daļa no tiem nav kontrolēti, randomizēti pētījumi, bet retrospektīva analīze. *Rabindranath, et al.* veica metaanalīzi, kuras gaitā no 311 ziņojumiem atlasīja 3 kontrolētus, randomizētus pētījumus, kas salīdzina APD un NAPD [20, 20]. Šī metaanalīze liecina, ka APD un NAPD pacientiem būtiski neatšķiras peritonīta biežums, peritoneālās dialīzes katetra izejas atveres un tuneļinfekcijas biežums, sāpes, trūces biežums, peritoneālās dialīzes kvalitātes rādītāji, ko nosaka, izmantojot standarta testus (Kt/V, kreatinīna klīrens). Tikai vienā pētījumā peritonīta biežums APD pacientiem bija mazāks [8, 156].

Mūsu pētījumā novēroja tendenci, ka APD pacienti bija jaunāki. Automatizētās peritoneālās dialīzes pacienti bieži ir jaunāki nekā nepārtrauktas ambulatorās dialīzes pacienti arī citu centru ziņojumos. Vairākos pētījumos pacientu vecums ir minēts kā peritonīta riska faktors. Peritoneālā dialīze tiek veikta, izmantojot šķidrumus, kas negatīvi ietekmē vēderplēves aizsargspējas. Ir hipotēzes, ka ilgstoša peritoneālā dialīze palielina peritonīta risku, jo mazinās vēderplēves lokālā imunitāte. Mūsu pētījumā NAPD pacientiem peritoneālā dialīze tika veikta ilgāk nekā APD pacientiem. Tas varētu būt viens no iemesliem, kādēļ NAPD pacientiem biežāk novēroja peritonītu.

Mūsu pētījumā peritonīta izraisītāji APD un NAPD pacientiem bija līdzīgi. *Rodriguez-Carmona, et al.* ziņojumā par viena centra pieredzi peritonīta un peritoneālās dialīzes katetra izejas atveres infekcijas izraisītāji APD un NAPD pacientiem arī bija līdzīgi [21, 253]. Līdzīgi kā citu centru ziņojumos mūsu pētījumā biežākais peritonīta izraisītājs bija koagulāzes negatīvi stafilokoki. *Locatelli, et al.* konstatēja, ka APD pacientu grupai biežāk nekā NAPD pacientu grupai peritonītu izraisīja *Staphylococcus epidermidis*

(83% pretstatā 16,6%) [17, 193]. Līdzīgi arī *Kavanagh, et al.* pētījumā Skotijā biežākais peritonīta izraisītājs bija *Staphylococcus epidermidis* [13, 2584]. *Akman, et al.* ziņojumā par Turcijas viena centra peritoneālās dialīzes pacientiem biežākais peritonīta izraisītājs bija koagulāzes negatīvi stafilokoki. *Kavanagh, et al.* pētījumā statistiski ticami retāk peritonītu novēroja centros, kur lietoja intranazālu *Staphylococcus aureus* peritonīta profilaksi ar mupirocīnu, nekā centros, kur to nelietoja, – viena epizode 21,9 pacientu ārstēšanas mēnešos, pretstatā vienai epizodei 18,3 pacientu ārstēšanas mēnešos.

Mūsu pētījumā grampozitīvu mikroorganismu izraisītu peritonītu gan APD, gan NAPD pacientiem novēroja biežāk nekā gramnegatīvu mikroorganismu izraisītu peritonītu. Būtiskas, statistiski ticamas peritonīta izraisītāju atšķirības starp APD un NAPD pacientu grupām netika atrastas. Gramnegatīvu mikroorganismu izraisītie peritonīti bieži norit smagāk nekā grampozitīvu mikroorganismu izraisītie peritonīti, biežāk nākas evakuēt PD katetru, ir augstāka mirstība [16, 573].

Literatūrā dati par peritonīta izraisītājiem APD un NAPD pacientiem ir pretrunīgi. *Akman, et al.* APD pacientiem biežāk novēroja gramnegatīvu peritonītu nekā NAPD pacientiem ($p = 0,03$) [13, 2584], pretstatā *Locatelli, et al.* APD pacientiem nekonstatēja nevienu gramnegatīvu peritonīta izraisītāju [17, 193], bet diviem APD pacientiem bija sēnīšu izraisīts peritonīts. Mūsu pētījumā ne APD pacientiem, ne NAPD pacientiem nekonstatēja sēnīšu peritonītu. Iespējams, tas izskaidrojams ar to, ka mūsu centrā pacientiem, kas ilgstoši saņem antibiotikas, profilaktiski lieto pretsēnīšu medikamentus. Mūsu pacientiem bija salīdzinoši daudz peritonītu ar negatīvu dializāta uzsējumu, kas liecina par dializāta paraugu ņemšanas un mikrobioloģiskās izmeklēšanas trūkumiem un, iespējams, norāda uz peritonīta hiperdiagnostiku.

Secinājumi

Mūsu peritoneālās dialīzes centra stabiliem peritoneālās dialīzes pacientiem peritonīta biežums bija 0,44 epizodes pacienta ārstēšanas gadā, kas ir līdzīgi kā citos peritoneālās dialīzes centros. Mūsu pētījumā novēroja tendenci, ka NAPD pacienti bija vecāki nekā APD pacienti. NAPD pacientiem peritoneālā dialīze tika veikta ilgāku laiku nekā APD pacientiem. Stabiliem APD pacientiem peritonīts bija retāk nekā stabiliem NAPD pacientiem.

Gan NAPD, gan APD pacientiem peritonīta izraisītāji bija līdzīgi, kā publicēts citu peritoneālās dialīzes centru ziņojumos – biežākie dializāta uzsējumā atrastie grampozitīvie mikroorganismi bija koagulāzes negatīvi stafilokoki un *Staphylococcus aureus*, biežākais gramnegatīvais mikroorganisms – *Escherichia coli*. Grampozitīvi mikroorganismi dializāta uzsējumos tika konstatēti biežāk nekā gramnegatīvi mikroorganismi. Šajā pētījumā dializāta uzsējumos netika konstatētas sēnītes. Samērā bieži gan NAPD, gan APD pacientiem peritonīta gadījumā dializāta uzsējumā mikroflora neauga.



Peritonitis in Stable Automated Peritoneal Dialysis Patients Compared to Continuous Peritoneal Dialysis Patients

Abstract

Peritonitis remains one of the main complications of peritoneal dialysis (PD). APD patients are expected to have lower peritonitis incidence than CAPD patients due to fewer manipulations to the peritoneal dialysis catheter. The comparative incidence of infectious complications in patients treated with CAPD and APD is controversial.

The aim of the research was to compare the incidence of peritonitis and microorganisms causing peritonitis in the stable CAPD and APD patients.

This retrospective study was conducted in Pauls Stradiņš Clinical University Hospital, Nephrology Centre. All peritoneal dialysis patients who had been on PD for at least 3 months during the study period (January 2007 to December 2010) were included in the study. Patients who had the abdominal surgery during the study period were excluded from it.

110 peritonitis episodes were registered in 123 stable peritoneal dialysis patients. 50.4% of the patients were men. 85 patients were on CAPD and 38 patients were on APD. The mean age of the CAPD patients was 60.8 ± 13.8 years versus 56.8 ± 17.5 years in the APD patients. The incidence of peritonitis in the 123 stable PD patients was 0.44 ep/pat/year. The incidence of peritonitis was lower in the APD patients – 0.28 ep/pat/year versus CAPD patients – 0.49 ep/pat/year. In CAPD and APD patients, most of peritonitis episodes were due to gram-positive organisms. The most common microorganism causing peritonitis was coagulase negative staphylococci.

Peritonitis incidence in the stable peritoneal dialysis patients in the Nephrology Centre is comparable with peritonitis rates in other peritoneal dialysis centres reported previously. In this study, CAPD patients tended to be older than APD patients. The incidence of peritonitis was lower in the stable APD patients compared to CAPD patients. Microorganisms causing peritonitis were similar in APD and CAPD patients.

Keywords: peritonitis, peritoneal dialysis, the incidence of peritonitis, peritonitis causative organisms, chronic kidney disease.

Literatūra

1. Puide I., Mihailova I., Kuzema V. u. c. Akūts peritonīts peritoneālās dialīzes pacientiem: peritonīta biežums un izraisītāji // RSU Zinātniskie raksti. – Rīga: 2011. – 105.–110. lpp.
2. Akman S., Bakkaloglu S. A., Ekim M., et al. Peritonitis rates and common microorganisms in continuous ambulatory peritoneal dialysis and automated peritoneal dialysis // *Pediatr Int*, 2009 Apr; 51 (2): 246–249.
3. Balasubramanian G., McKitty K., Fan S. L. Comparing automated peritoneal dialysis with continuous ambulatory peritoneal dialysis: survival and quality of life differences // *Nephrol Dial Transplant*, 2011 May; 26 (5): 1702–1708.
4. Brown F., Lui W. J., Kotsanas D., et al. A quarter of a century of adult peritoneal dialysis-related peritonitis at an Australian medical center // *Peritoneal Dialysis International*, 2007; 27: 565–574.
5. Choi P., Nemati E., Banerjee A., et al. Peritoneal dialysis catheter removal for acute peritonitis: a retrospective analysis of factors associated with catheter removal and prolonged postoperative hospitalization // *American Journal of Kidney Diseases*, 2004; 43: 103–111.
6. Cnossen T. T., Usvyat L., Kotanko P., et al. Comparison of outcomes on continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis: results from a USA database // *Perit Dial Int*, 2011 Nov-Dec; 31 (6): 679–684.
7. D'amo G., Di Napoli A., Amoroso F., et al. Collaborative study on peritoneal dialysis (PD) as first dialysis treatment in an Italian region: 1994–2000 // *G Ital Nefrol*, 2003 Jul-Aug; 20 (4): 381–387.
8. De Fijter C. W., Verbrugh H. A., Oe P. L., et al. Antibacterial peritoneal defence in automated peritoneal dialysis: advantages of tidal over continuous cyclic peritoneal dialysis // *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1994; 9 (2): 156–162.
9. Digenis G. E., Abraham G., Savin E., et al. Peritonitis related deaths in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients // *Peritoneal Dialysis International*, 1990; 10: 45–47.
10. Fabian Velasco R., Lagunas Muñoz J., Sanchez Saavedra V., et al. Automated peritoneal dialysis as the modality of choice: a single-center, 3-year experience with 458 children in Mexico // *Pediatr Nephrol*, 2008 Mar; 23 (3): 465–471.
11. Ghali J. R., Bannister K. M., Brown F. G., et al. Microbiology and outcomes of peritonitis in Australian peritoneal dialysis patients // *Peritoneal Dialysis International*, 2010: 1–12.
12. Kam-Tao P., Szeto C. C., Piraino B., Bernardini J., et al. ISPD guidelines/recommendations. Peritoneal dialysis-related infections: 2010 update // *Peritoneal Dialysis International*, 2010; 30: 393–423.
13. Kavanagh D., Prescott G. J., Mactier R. A. Peritoneal dialysis-associated peritonitis in Scotland (1999–2002) // *Nephrol Dial Transplant*, 2004 Oct; 19 (10): 2584–2591.
14. Keane W. F., Alexander S. R., Bailie G. R., et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations 1996 update // *Peritoneal Dialysis International*, 1996; 16: 557.
15. Keane W. F., Bailie G. R., Boeschoten E., et al. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update // *Peritoneal Dialysis International*, 2000; 20: 396–411.
16. Krishnan M., Thodis E., Ikonomopoulos D., et al. Predictors of outcome following bacterial peritonitis in peritoneal dialysis // *Peritoneal Dialysis International*, 2002; 22: 573–581.

17. Locatelli A. J., Marcos G. M., Gómez M. G., et al. Comparing peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients versus automated peritoneal dialysis patients // *Adv Perit Dial*, 1999; 15: 193–196.
18. Piraino B., Bernardini J., Sorkin M. Catheter infections as a factor in the transfer of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients to hemodialysis // *American Journal of Kidney Diseases*, 1989; 13: 365–369.
19. Piraino B., Bernardini J., Sorkin M. The influence of peritoneal catheter exit-site infections on peritonitis, tunnel infections, and catheter loss in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis // *American Journal of Kidney Diseases*, 1986; 8: 436–440.
20. Rabindranath K. S., Adams J., Ali T. Z., et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis for end-stage renal disease // *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 Apr 18; (2): CD006515.
21. Rodríguez-Carmona A., Pérez Fontán M., García Falcón T., et al. A comparative analysis on the incidence of peritonitis and exit-site infection in CAPD and automated peritoneal dialysis // *Perit Dial Int*, 1999 May-Jun; 19 (3): 253–258.
22. Sanchez A. R., Madonia C., Rascon-Pacheco R. A. Improved patient/technique survival and peritonitis rates in patients treated with automated peritoneal dialysis when compared to continuous ambulatory peritoneal dialysis in a Mexican PD center // *Kidney Int Suppl*, 2008 Apr; (108): S76–80.
23. Su Y. J., Lee C. T., Chuang F. R., et al. Comparison of clinical characteristics between automated peritoneal dialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis: a 2-year single-center observational study // *Ren Fail*, 2010; 32 (7): 817–824.
24. Troidle L., Gorban-Brennan N., Kliger A., Finkelstein F. Differing outcomes of gram-positive and gram-negative peritonitis // *American Journal of Kidney Diseases*, 1998; 32 (4): 623–628.
25. Tzamaloukas A. H., Obermiller L. E., Gibel L. J., et al. Peritonitis associated with intra-abdominal pathology in continuous peritoneal dialysis patients // *Peritoneal Dialysis International*, 1993; 13 (suppl 2): S335–S337.
26. Verger C., Duman M., Durand P. Y., et al. Influence of autonomy and type of home assistance on the prevention of peritonitis in assisted automated peritoneal dialysis patients. An analysis of data from the French Language Peritoneal Dialysis Registry // *Nephro Dial Transplant*, 2007 Apr; 22 (4): 1218–1223.
27. Woodrow G., Turney J. H., Brownjohn A. M. Technique failure in peritoneal dialysis and its impact on patient survival // *Peritoneal Dialysis International*, 1997; 17: 360–364.
28. Zelenitsky S., Barns L., Findlay I. Analysis of microbiological trends in peritoneal dialysis-related peritonitis from 1991 to 1998 // *American Journal of Kidney Diseases*, 2000; 36 (5): 723–728.
29. Zurowska A., Bałasz I., Zagodzón I., et al. Peritonitis in children treated with automated peritoneal dialysis // *Pol Merkur Lekarski*, 2001 Apr; 10 (58): 216–218.

Saistība starp šķiedrvielu daudzumu uzturā un ķermeņa masas indeksu sievietēm ar zemu fizisko aktivitāti

Vanda Sargautiene, Zigurds Zariņš¹

SIA "JP Biotechnology", Latvija

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Sporta un uztura katedra, Latvija

Kopsavilkums

Darba mērķis. Novērtēt, vai nepietiekams diētisko šķiedrvielu daudzums uzturā sievietēm ar zemu fizisko aktivitāti ir saistīts ar palielinātu ķermeņa masas indeksu (KMI).

Materiāls un metodes. Pētījumā piedalījās 51 sieviete, kuras atbilda zemas fiziskās aktivitātes iekļaušanas kritērijam. Fiziskās aktivitātes intensitātes novērtējumam tika lietota aptauja (angļu val. IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*) par laiku, kas veltīts fiziskajām aktivitātēm pēdējās 7 dienās.

Pētījuma dalībnieces aizpildīja 3 dienu uztura dienasgrāmatas. Izmantojot *NutriSurvey 2007* programmu, tika novērtēts ar uzturu uzņemto šķīstošo, nešķīstošo un kopējo šķiedrvielu, kaloriju un pamatu uzturvielu daudzums.

Datu apstrāde tika veikta, izmantojot *MS Excel 2013* un *SPSS 22.0* versiju.

Rezultāti. Atkarībā no KMI pētījuma dalībnieki iedalīti 2 grupās: ar KMI > 25 (n = 27, vidējais vecums 36 gadi) un ar KMI < 25 (n = 24, vidējais vecums 32 gadi). Izmantojot matemātiskās statistikas metodes, tika pierādīta liekā svara un aptaukošanās riska saistība ar nepietiekamu šķiedrvielu daudzumu uzturā.

Secinājumi. Samazināts šķiedrvielu daudzums uzturā sievietēm ar zemu fizisko aktivitāti, iespējams, ir saistīts ar palielinātu KMI.

Atslēgvārdi: ķermeņa masas indekss, diētiskās šķiedrvielas, šķīstošās šķiedrvielas, nešķīstošās šķiedrvielas, sievietes ar zemu fizisko aktivitāti.

Ievads

Liekais svars un aptaukošanās tiek definēta kā palielināts tauku masas daudzums organismā, ko novērtē, aprēķinot ķermeņa masas indeksu (KMI). To izskaitļo, dalot svaru kilogramos ar auguma garumu metros, kāpinot kvadrātā. Personas, kurām KMI ir lielāks vai vienāds ar 25 vai 30 kg/m², tiek uzskatītas attiecīgi par personām ar lieko svaru vai aptaukošanos.

Zems šķiedrvielu daudzums uzturā un fiziskā mazkustība ir neatkarīgi riska faktori svara pieaugumam un adipozitātei [Astrup, 1999; Tucker, et al., 2009].

Normāla ķermeņa masa konstatēta tikai 49,6% Latvijas sieviešu [Pudule u. c., 2011]. Liekais svars un aptaukošanās ir saistīta ar sirds un asinsvadu slimībām. Latvijā, Lietuvā un Rumānijā ir augstākā mirstība no sirds un asinsvadu slimībām Eiropā [Elmadfa, 2009]. Tāpēc mērķtiecīga ir aptaukošanās profilakse.

Ir pierādījumi, ka palielināta šķiedrvielu daudzuma uzņemšana uzturā mazina vai novērš svara pieaugumu un veicina svara samazināšanos [Howarth, et al., 2001; Tucker, et al., 2009]. Diētisko šķiedrvielu spēju samazināt ķermeņa svaru vai mazināt svara pieaugumu var sekmēt šķiedrvielu viskozitāte un fermentējamība.

Fermentējamās jeb šķīstošās šķiedrvielas, piemēram β -glikāni no auzām, ietekmē apetīti, palielinot kuņģa un zarnu trakta satura viskozitāti. Šim efektam nepieciešama šķiedrvielu šķīšana kuņģa un zarnu traktā [Wood, et al., 2007]. Tādējādi samazinās pārtikas kontakts ar gremošanas fermentus izdalošajām šūnu micellām un kontakts ar kuņģa un zarnu trakta sienām [Burton-Freeman, 2000]. Uzturvielas iekļūst tālāk zarnās, inhibējot kuņģa bada hormonu grelinu un stimulējot divpadsmitpirkstu zarnas sāta hormonu holecistokinīnu (CCK) kopā ar glikagonam līdzīgo peptīdu-1 (GLP-1) un peptīdu-YY3-36 (PYY3-36), kuri visi samazina apetīti [Burton-Freeman, 2000]. Peptīds-YY (PYY) pieder aizkuņģa dziedzerā polipeptīdu saimei, kas ietver pankrēātisko polipeptīdu un neuropeptīdu-Y (NPY). PYY galvenokārt izdala endokrīnās šūnas tievās zarnas distālajā daļā un resnajā zarnā [Pfluger, et al., 2007]. Dipeptidilpeptidāze-4 hidrolizē PYY un pārvērš prekursoru PYY1-36 par PYY3-36. PYY3-36 iedarbojas uz NPY šūnām caur NPY Y2 receptoriem smadzeņu lokveida hipotalāma kodola mediālajā daļā [Gibson, et al., 2004]. Cilvēkiem PYY3-36 infūzijas, kas salīdzināmas ar līmeni pēc maltītes, ievērojami samazināja enerģijas uzņemšanu turpmākajā ēdienreizē, salīdzinot ar kontroles grupu [Batterham, et al., 2002].

Darba mērķis

Novērtēt, vai nepietiekams diētisko šķiedrvielu daudzums uzturā sievietēm ar zemu fizisko aktivitāti ir saistīts ar palielinātu ķermeņa masas indeksu.

Materiāls un metodes

No 58 sievietēm, kas pieteicās pētījumam, tika atlasīta 51, kura atbilda zemas fiziskās aktivitātes atlases kritērijiem. Atkarībā no dalībnieču ķermeņa masas indeksa (ĶMI) tika izveidotas 2 grupas: ar virssvaru un aptaukošanos – $\text{ĶMI} > 25$ ($n = 27$, vidējais vecums 36 gadi), un ar normālu ķermeņa svaru – $\text{ĶMI} < 25$ ($n = 24$, vidējais vecums 32 gadi). Lielākā daļa pētījuma dalībnieču dzīvoja Rīgā un tās apkārtnē.

Pētījumā tika iekļautas sievietes, kuras piekrita piedalīties pētījumā un atbilda zemas fiziskās aktivitātes kritērijiem. Fiziskās aktivitātes intensitātes novērtējumam tika lietota aptauja (angļu val. IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*, 2005) par laiku, kas veltīts fiziskajām aktivitātēm pēdējās 7 dienas.

Visas pētījumā iesaistītās dalībnieces aizpildīja 3 dienu uztura dienasgrāmatas, kuras tika nosūtītas elektroniski vai nodotas sievietēm personiski. Dienasgrāmatu novērtējumam tika lietota *NutriSurvey 2007* programma [Nutrition Surveys and Calculations, 2007], ar kuru tika aprēķināta uzņemtā enerģija (kcal.), olbaltumi, tauki, ogļhidrāti, kopējās, šķīstošās un nešķīstošās šķiedrvielas.

Pētījumā netika ņemta vērā sezonālā ietekme uz uztura uzņemšanu. Pētījumā netika iekļautas dalībnieces ar hroniskām vai akūtām slimībām, grūtnieces vai sievietes zīdīšanas periodā un sievietes, kuras pēc fiziskās intensitātes novērtējuma neatbilda zemas fiziskās aktivitātes līmenim.

Iegūtie dati tika apkopoti un analizēti, izmantojot matemātiskās statistikas metodes. Lai analizētu dalībnieču vispārējo raksturojumu, tika izmantota aprakstošā statistika (vidējie lielumi, standarta novirze). Savstarpējo sakarību novērtēšanai tika izmantota korelāciju analīze, aprēķinot Pīrsona 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 $p < 0,05$.

Pētījums tika veikts, ievērojot ētikas pamatprincipus, un tam ir pozitīvs Latvijas Universitātes Ētikas komitejas atzinums.

Rezultāti

Pētījuma dalībnieču vidējais $\text{KMI} = 26 \text{ kg/m}^2$ – atbilst Latvijas iedzīvotāju visaptverošā pārtikas patēriņa pētījuma, 2007–2009 datiem [Joffe u. c., 2009].

Galvenie uztura novērtēšanas rādītāji dalībniecēm ar atšķirīgu KMI parādīti 1. tabulā.

Pirmās tabulas dati rāda, ka abas grupas uzņem nepietiekamu kopējo šķiedrvielu daudzumu, salīdzinot ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteikumiem. Saskaņā ar PVO un Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestādes (angļu val. *European Food Safety Authority – EFSA*) ieteikumiem sievietēm jāuzņem 25 g/d kopējo šķiedrvielu [EFSA, 2010], bet nav atsevišķu ieteikumu par šķīstošo un nešķīstošo šķiedrvielu vēlamo daudzumu. Uztura pamatnostādnēs amerikāņiem ieteikts uzņemt 14 g/1000 kcal kopējo šķiedrvielu vai 20–35 g/d, no kurām 5–10 g ir šķīstošās šķiedrvielas [Dietary Guidelines for Americans, 2010].

Pirmās tabulas dati rāda, ka dalībniecēm ar palielinātu KMI ir augstāks tauku ($p < 0,001$) un kopējo kaloriju daudzums ($p < 0,001$) uzturā, bet mazāks ogļhidrātu ($p < 0,001$) daudzums, salīdzinot ar dalībniecēm ar normālu KMI .

Šķīstošo, nešķīstošo un kopējo šķiedrvielu daudzums uzturā (g/d) ir statistiski ticami zemāks virssvara un aptaukošanās dalībnieču grupā, salīdzinot ar normāla svara dalībnieču grupu (sk. 1. tab.). Ar uzturu uzņemtas kopējās, šķīstošās un nešķīstošās šķiedrvielas tika aprēķinātas arī gramos uz 1000 kcal (g/1000 kcal), rezultātu atšķirības starp abām grupām ir statistiski ticamas ($p < 0,001$), līdzīgi kā rēķinot tikai uzņemto daudzumu gramos dienā.

Tomēr uzņemtā olbaltumu daudzuma starpība, salīdzinot abas grupas, statistiski neatšķirās ($p > 0,050$).

Savstarpējo sakarību novērtēšanai starp kopējo šķiedrvielu daudzumu uzturā, g/1000 kcal, un KMI kg/m^2 tika izmantota korelācijas analīze. Aprēķinot Pīrsona korelācijas koeficientus, ir atrasta korelācija starp kopējo šķiedrvielu daudzumu uzturā un KMI , izteikta ar negatīvu korelācijas koeficientu $r = -0,471$, $p < 0,001$.

1. tabula. Vidējie analizējamie rādītāji un to standartnovirzes sievietēm ar atšķirīgu ķermeņa masas indeksu (KMI) un zemu fizisko aktivitāti

Mean and standard deviations of analysed variables for women with different BMI and low physical activity

Rādītāji	$\text{KMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ (n = 24)		$\text{KMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ (n = 27)		p vērtība
	Vidējā vērtība	SN	Vidējā vērtība	SN	
Enerģija, kcal	1607,0	287,0	2250,0	174,0	< 0,001
Olbaltumi, E%	19,0	4,8	18,0	3,4	> 0,050
Tauki, E%	36,0	7,0	45,0	4,8	< 0,001
Ogļhidrāti, E%	45,0	9,1	37,0	6,3	< 0,001
Šķīstošās šķiedrvielas, g/d	6,7	2,3	5,0	1,0	< 0,010
Šķīstošās šķiedrvielas, g/1000 kcal	4,2	1,2	2,2	0,5	< 0,001
Nešķīstošās šķiedrvielas, g/d	13,2	3,6	11,0	2,5	< 0,050
Nešķīstošās šķiedrvielas, g/1000 kcal	8,3	1,9	4,9	1,1	< 0,001
Kopējās šķiedrvielas, g/d	19,9	5,7	16	3,4	< 0,001
Kopējās šķiedrvielas, g/1000 kcal	12,5	2,9	7,1	1,5	< 0,001

* E norāda, cik procentu no kopējās dienas produktu enerģijas dod kāda uzturviela.

SN – standartnovirze, g/d – grami/dienā.

Diskusija

Pētījumā dalībnieču skaits bija neliels ($n = 51$). Tādēļ iegūtie rezultāti, iespējams, var atšķirties atkarībā no reģioniem, valstīm, sociālekonomiskiem rādītājiem.

Pētījumā netika ņemta vērā sezonālā ietekme uz uztura uzņemšanu, rezultāti var ietekmēt arī gadalaiks.

Dalībnieču grupā ar palielinātu KM novēro palielinātu kopējo kaloriju un tauku patēriņu, salīdzinot ar normāla svara dalībnieču grupu. Dažu valstu pieredze liecina, ka, uzlabojot veselīga uztura lietošanas iemaņas, samazinās saslimstība ar sirds un asinsvadu slimībām. Piemērs ir Somija, kur, ievērojami samazinot trekna piena un sviesta patēriņu un palielinot dārzeņu un augļu patēriņu, darbspējīgā vecuma iedzīvotāju mirstība no sirds un asinsvadu slimībām samazinājās par 80% [Puska, 2009].

Izvērtējot pētījuma rezultātus, var secināt, ka abām grupām ir nepietiekams kopējo šķiedrvielu daudzums uzturā. Bet ir statistiski ticama atšķirība starp abām grupām: sievietes ar normālu $\text{KMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ uzņem vairāk kopējo, šķīstošo un nešķīstošo šķiedrvielu, salīdzinot ar dalībniecēm, kuru $\text{KMI} > 25 \text{ kg/m}^2$.

Būtu nepieciešams veikt pētījumus ar lielāku Latvijas iedzīvotāju skaitu, kuros būtu apskatītas sakarības starp KMI un ar uzturu uzņemtām šķīstošām, nešķīstošām un kopējām šķiedrvielām. Vajadzētu izpētīt, vai Latvijas iedzīvotāju populācijā pastāv uzņemto šķiedrvielu atšķirības starp dažādām vecuma grupām, dzimumiem, atšķirīgiem KMI un fiziskās aktivitātes līmeņiem un vai pastāv statistiski ticamas rezultātu atšķirības, rēķinot uzņemtās šķiedrvielas tikai gramos dienā (g/d) un gramos uz 1000 kcal (g/1000 kcal).

Mūsu veiktajā nelielajā pētījumā atšķirības starp abām grupām bija statistiski ticamas, gan rēķinot uzņemtās šķiedrvielas gramos dienā, gan arī gramos uz 1000 kcal.

Secinājumi

1. Sievietēm gan ar palielinātu ķermeņa masas indeksu, gan ar normālu ķermeņa masas indeksu novērojams nepietiekams kopējo šķiedrvielu daudzums uzturā, salīdzinot ar Pasaules Veselības organizācijas rekomendācijām.
2. Dalībnieču grupā ar palielinātu ķermeņa masas indeksu ir palielināts kopējo kaloriju un tauku patēriņš, salīdzinot ar normāla svara dalībnieču grupu.
3. Šķiedrvielu daudzums uzturā ir statistiski ticami zemāks virssvara un aptaukošanās dalībnieču grupā, salīdzinot ar normāla svara grupu.



Dietary Fibre Intake in Women with Low Physical Activity and Its Relationship with Body Mass Index

Abstract

The aim of the study was to assess whether an insufficient dietary fibre intake for women with low physical activity levels is related to increased BMI.

51 women, who met the low physical activity criteria, participated in this study. A survey on time spent on physical activities during the last 7 days was used in order to assess the intensity of physical activity. (IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*).

A 3-day food diary was used in the research. Program *NutriSurvey 2007* was used to measure soluble, insoluble and total fibre, as well as calories and amount of macronutrients ingested with food.

The data was processed using MS Excel 2013 and SPSS version 22.0.

Based on BMI, the participants of the research were divided into 2 groups: one with BMI > 25 (n = 27, mean age – 36 years) and other with BMI < 25 (n = 24, mean age – 32 years). Using mathematical and statistical methods, it was established that risk of being overweight and obese is related to insufficient consumption of fibre.

Insufficient fibre in diet of women with low physical activity levels is related to an increased BMI.

Keywords: BMI, soluble fibre, insoluble fibre, women with low physical activity.

Literatūra

1. Astrupa A. Macronutrient balances and obesity: the role of diet and physical activity // *Public Health Nutrition*, 1999, 2 (3): 341–347.
2. Batterham R. L., Cowley M. A., Small C. J., et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake // *Nature*, 2002; 418: 50–654.
3. Burton-Freeman B. Dietary fibre and energy regulation – symposium: Dietary composition and obesity: Do we need to look beyond dietary fat // *American Society for Nutritional Science*, 2000; 130: 272–275.
4. Dietary Guidelines for Americans, 2010 Policy Document // <http://www.cnpp.usda.gov> (sk. 03.05.2014.).
5. Elmadfa I. European nutrition and health report 2009 // *Forum of Nutrition* 2009; 62: 171.
6. European Food Safety Authority: Outcome of the public consultation on the draft opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) on Dietary Reference Values for Carbohydrates and Dietary Fibre // *EFSA Journal*, 2010; 8: 1508–1569.
7. Freeland K. R., Wilson C., Wolever T. M. Adaptation of colonic fermentation and glucagon-like peptide-1 secretion with increased wheat fibre intake for 1 year in hyperinsulinaemic human subjects // *The British Journal of Nutrition*, 2010; 103: 82–90.
8. Gibson G. R., Probert H. M., Van Loo J., et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotics // *Nutrition Research Reviews*, 2004; 17: 259–275.
9. Howarth N. C., Saltzman E., Roberts S. B. Dietary fiber and weight regulation // *Nutrition Research Reviews*, 2001; 59 (5): 129–139.
10. International Physical Activity Questionnaire, 2005 // <http://www.ipaq.ki.se/scoring.html> (sk. 01.09.2014.).
11. Joffe R., Bartkevics V., Valcina O., Cakare D. Latvijas iedzīvotāju visaptverošais pārtikas patēriņa pētījums (2007–2009). – Nacionālais diagnostikas centrs, 2009. – 28 lpp.
12. Nutrition Surveys and Calculations, 2007 // <http://www.nutrisurvey.de/index.html> (sk. 01.09.2014.).
13. Pfluger P. T., Kampe J., Castaneda T. R. Effect of human body weight changes on circulating levels of peptide YY and peptide YY3-36 // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007; 92: 583–588.
14. Pudule I., Villeruša A., Grinberga D. u. c. Latvijas iedzīvotāju veselību ietekmējošo paradumu pētījums, 2010. – Veselības ekonomikas centrs, 2011. – 20. lpp.
15. Puska P. Fat and heart disease: yes we can make a change – the case of North Karelia (Finland) // *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2009; 54: 33–38.
16. Tucker L. A., Thomas K. S. Increasing total fiber intake reduces risk of weight and fat gains in women // *The Journal of Nutrition*, 2009; 139: 576–581.
17. Wood P. J. Cereal beta-glucans in diet and health // *Journal of Cereal Science*, 2007; 46: 230–238.

***Camellia sinensis* L. antioksidatīvās un antiradikālās īpašības**

*Antra Broņka*¹, *Alise Silova*²,
*Andrejs Šķesters*², *Zigurds Zariņš*³

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ *Rehabilitācijas fakultāte,*

² *Bioķīmijas laboratorija,*

³ *Sporta un uztura katedra*

Kopsavilkums

Organismā brīvie radikāļi rodas nepārtraukti gan fizioloģiski bioķīmisko reakciju laikā, gan apkārtējās vides kaitīgo faktoru ietekmē. Pastiprināti tie veidojas smagas fiziskas slodzes apstākļos, stresa situācijās, iekaisuma procesos, drudža laikā. Radikāļi bojā organisma biomolekulas un veicina oksidatīvā stresa attīstību.

Camellia sinensis (*C. sinensis*) ir tējas krūms, kura lapas izmanto dažādu tēju ražošanā. Atkarībā no tējas lapu apstrādes, tiek iegūta zaļā, dzeltenā, baltā, uluns (*Oolong*) vai melnā tēja. Zaļā tēja ir nefermentēta, melnā – pilnīgi fermentēta, bet dzeltenā, baltā un uluns fermentācijas procesā ir starp zaļo un melno tēju.

Darba mērķis bija noskaidrot dažādu *C. sinensis* tēju kopējo antioksidantu daudzumu un antiradikālo aktivitāti un izvērtēt katras tējas šķirnes spēju saistīt kādu no radikāļiem ($\text{OH}^\bullet$, $\text{O}_2^\bullet$, $\text{NO}^\bullet$).

Rezultāti. No pētījumā testētajām septiņām *C. sinensis* tējām – zaļā, dzeltenā, baltā, uluns, uluns piena, melnā un Ķīnas zaļās tējas maisījums ar piparmētru un citronzāli – zaļajai tējai ir visaugstākie rādītāji 3 pozīcijās – spēja saistīt $\text{OH}^\bullet$, neitralizēt $\text{O}_2^\bullet$, vislielāko kopējo antioksidantu daudzumu, savukārt melnā tēja vislabāk saista NO radikāli.

Atslēgvārdi: brīvie radikāļi, antioksidanti, *Camellia sinensis*.

Ievads

Cilvēka organismā fizioloģiski bioķīmisko reakciju laikā – ksantīndehidrogenāzes, triptofān-dehidrogenāzes, aldehīddehidrogenāzes darbībā, imūnsistēmas atbildē (fagocitāzē), Hb oksidēšanā u. c. – nepārtraukti rodas brīvie radikāļi. Pastiprināti tie veidojas smagas fiziskas slodzes apstākļos, stresa situācijās, lietojot uzturā ar polinepiesātinātajām taukskābēm pārbagātu pārtiku, drudža laikā, iekaisuma procesos u. c. Arī kaitīgi apkārtējās vides faktori, piemēram, ultravioletais starojums, slāpekļa oksīdi, smagie metāli, smēķēšana, auto izplūdes gāzes, dioksāni un furāni, pesticīdi, medikamenti u. c. vielas, bieži vien rada nekontrolētu brīvo radikāļu pieaugumu organismā [2, 3].

Radikāļi ir ļoti reaģētspējīgas molekulas ar nepāra elektronu skaitu, kuras pastāv ļoti īsu laiku, pirms savienojas ar citu organismā esošu biomolekulu, tādējādi pārvēršoties stabilākā starpproduktā vai gala produktā. Pastāv arī otrs procesa attīstības ceļš, kurā veidojas jauns, aktīvs molekulārs dabas (H_2O_2) produkts vai jauns radikālis, kura aktivitāte var ievērojami pārspēt savu priekšgājēju.

Šādā procesā var tikt aizsāktas t. s. ķēdes reakcijas, kuru gaitā tiek bojātas nukleīnskābes, olbaltumvielas, lipīdi, šūnu membrānas un asins plazmas lipoproteīdi. Tas ir pamats daudzu patoloģisku stāvokļu attīstībai, piemēram, veidojas priekšnosacījumi onkoloģisko slimību, aterosklerozes, koronāro sirds slimību attīstībai, paātrinātas novecošanās procesam u. c. [2, 3].

Dzīvajos organismos brīvo radikāļu līmenis tiek kontrolēts ar antioksidantu sistēmu. Šī sistēma tiek klasificēta kā enzimātiska (superoksīddismutāze (SOD), katalāze, glutathionperoksīdāze, glutathion-reduktāze) un kā neenzimātiska (vitamīni, karotinoīdi, flavonoīdi, cinks, selēns u. c.). Eksogēnajiem antioksidantiem ir izšķiroša loma, kad patoloģiju, vides, stresa, fizisko aktivitāšu u. c. gadījumos oksidantu un antioksidantu līdzsvars tiek novirzīts par labu radikāļiem un oksidatīvais bojājums pieaug [2].

Augus patlaban ir identificēti vairāki simti polifenolu, kas ir klasificēti atkarībā no fenola gredzena. Struktūras pamatā ir viena vai vairākas oksigrupas, kas saistītas ar aromātisko gredzenu. Augu fenoli ir ļoti spēcīgi antioksidanti [13].

Camellia sinensis L. (*C. sinensis*) ir tējas krūms (saukts arī par tējas augu, tējas koku), kura lapas un pumpuri tiek izmantoti tējas ražošanā.

Atkarībā no ievāktā *C. sinensis* tējas lapu apstrādes, tiek iegūts atšķirīgs tējas tips [14].

1. Zaļā tēja – gandrīz nefermentēta. Tējas lapas tiek apstrādātas ar tvaiku tikai dažas sekundes, lai inaktivētu lapās esošos enzīmus un novērstu to tālāku fermentāciju. Pēc tam lapas tiek saritinātas un izžāvētas.
2. Dzeltenā tēja – gandrīz nefermentēta. Tējas lapas apstrādā ar tvaiku dažas sekundes, tad tās tvaicē un tikai pēc tam saritina un izžāvē.
3. Baltā tēja – daļēji fermentēta. Tējas lapiņas tiek žāvētas saulē vai telpās, tad kaltētas, saritinātas un izžāvētas.
4. Uluns tēja – gandrīz pilnīgi fermentēta. Lapiņas tiek žāvētas saulē vai telpās, tad lapas pārliet speciālā grozā, kurā turpinās fermentācijas procesi, tālākā šķirnes veidošanas procesā lapas tiek kaltētas, saritinātas, izžāvētas un mazliet apdedzinātas.
5. Melnā tēja – pilnīgi fermentēta. Tējas lapas tiek žāvētas saulē vai telpās, tad lapiņas tiek sasmalcinātas, lai veicinātu pilnīgu fermentāciju, saritinātas un izžāvētas.

Būtibā zaļā un dzeltenā tēja ir gandrīz nefermentēta, baltā tēja – daļēji fermentēta, uluns tēja – gandrīz pilnīgi fermentēta, bet melnā – pilnīgi fermentēta.

Fermentācijas procesā tējas lapu citoplazmā esošie katehīni (bezkrāsaini) oksidējas un iegūst krāsu. Veidojas kondensētie jeb “sablīvētie” flavonoīdi – teaflavīns, tearubigēns, bisflavonols u. c., kuru vairs nav zaļajā tējā. Piemēram, ja zaļajā tējā kopējais polifenolu daudzums ir 30–50%, tad melnajā tējā tas ir tikai vidēji 15%. Arī miecvielu jeb tanīnu daudzums fermentētajās tējās palielinās, jo tanīni nešķeļas, bet gan sablīvējas (rodas flabofēns, kas iekrāso tēju). Tanīni rada tējas savelkošo garšu. Melnajā tējā ir arī vairāk kofeīna, ja sākotnēji kofeīns bija saistītā veidā, tad fermentācijas procesā tas atbrīvojas. Melnā tēja ir vairāk tonizējoša nekā zaļā [5, 7].

Tieši katehīni ir tā flavonoīdu apakšgrupa, kas it īpaši izceļas ar antioksidatīvajām īpašībām. Polifenoli ar lielu molekulmasu, piemēram, teaflavīns (melnajā tējā), ir mazāk biopieejami nekā epikatehīna galloekatehīns (ECGC), epikatehīns vai epikatehīna gallāts. Jau pēc vienas tējas tases izdzeršanas asinīs ir iespējams noteikt polifenolus gan ķīmiski neizmainītus, gan metabolisma procesos izmainītus. Polifenolu absorbcija pārsvarā notiek tievajā zarnā. Neskartie metabolīti var sasniegt resno zarnu, kur tie tiek pakļauti mikroorganismu iedarbībai, rezultātā polifenoli tiek šķelti. Tējas polifenoli tiek ļoti ātri metilēti ar S-adenozil-L-metionīnu, ko katalizē enzīms katehol-O-metil-transferāze [5].

Darba mērķis

Noteikt *C. sinensis* dažādu veidu tēju kopējo antioksidatīvo un antiradikālo aktivitāti un izvērtēt katras tējas šķirnes spēju saistīt kādu no radikāļiem ($\text{OH}^\bullet$, $\text{NO}^\bullet$ un $\text{O}_2^\bullet$).

Materiāls un metodes

Pētījumā analizēti septiņi *C. sinensis* tējas paraugi – zaļā, dzeltenā, baltā, uluns, uluns piena (*Garden of Stone*), melnā un Ķīnas zaļās tējas maisījums ar piparmētru un citronzāli. Salīdzināšanai tika izmantota pašmāju aveņu tēja un piparmētru lapu tēja. Tējnīcā ILLUSEUM Miera ielā 19, Rīgā [1] tika iegādāti seši *C. sinensis* tējas paraugi. Ķīnas zaļās tējas maisījums ar piparmētru un citronzāli, kā arī aveņu tēja tika nopirkta vairumtirdzniecības uzņēmumā “Rimi” Matīsa ielā 25, Rīgā. Savukārt piparmētru lapu tēja tika vākta 2013. gada vasaras sākumā Līvānu novada Turku pagastā, “Silakalns” saimniecībā un līdz 2013. gada decembrim žāvēta mājas apstākļos.

No katra tējas parauga nosvērām 10 mg, aplējām ar 50 ml uzvārīta un atdzesēta līdz 80 °C ūdens un ļāvām tai ievilkties 5 minūtes. Vārītais ūdens tika atdzesēts līdz 80 °C, jo tiek uzskatīts, ka visoptimālākā tējas apliešanas temperatūra ir nevis 100 °C, bet gan vidēji 80 °C. Protams, katras tējas veidam temperatūra atšķiras un ir specifiska, bet par pamatu tika ņemta vidējā [4]. Literatūrā tiek ieteikts ļaut tējai ievilkties vidēji tikai 3 minūtes, bet lēmums ļaut tai ievilkties ilgāk tika pieņemts, lai iegūtu labāku izvilcumu.

Tēju izvilcumos hidroksilradikāļa (OH[•]) un slāpekļa oksīda radikāļa (NO[•]) daudzumu noteicām manuāli, izmantojot spektrofotometru *Cary 50* [6, 9]. Kopējo antioksidantu daudzumu un superoksīdanjonradikāli (O₂^{•-}) noteicām automātiski ar klīniskās ķīmijas analizatoru *RX Daytona*, izmantojot *Randox Laboratories, Ltd.* (AK) reaģentu komplektus – *Total antioxidant status*, Kat. Nr. NX2332 un *RANSOD* Kat. Nr. SD125 [11, 16].

Iegūto datu apstrādei tika izmantota datorprogramma *Microsoft Office Excel* 2010.

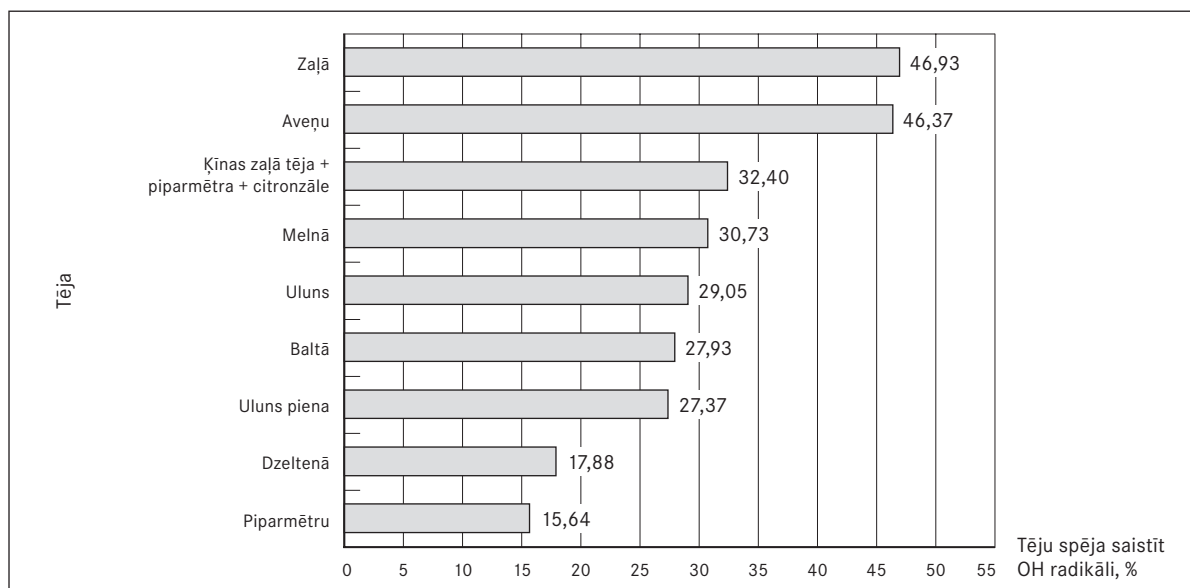
Rezultāti

No *C. sinensis* tējām vislielāko spēju saistīt OH[•] uzrādīja zaļā tēja (46,93%) (sk. 1. att.). Tai seko Ķīnas zaļās tējas maisījums ar piparmētru un citronzāli (32,40%), melnā (30,73%), uluns (29,05%), baltā (27,93%) un uluns piena (27,37%) tēja. Izņemot zaļo tēju, pārējās tējas rezultātu ziņā ir tuvu viena otrai (starpība 5% robežās). Stabili pēdējo vietu ieņēma dzeltenā tēja (17,88%).

No visām testētajām tējām aveņu tējas spēja saistīt OH[•] ir 46,37%, kas ierindoja to uzreiz aiz zaļās tējas, atpaliekot no tās tikai par 0,57%. Savukārt piparmētru tējai bija vēl mazāka spēja saistīt OH[•] (15,64%) nekā dzeltenajai, tāpēc piparmētru tēja ierindojās pēdējā vietā starp visām paraugu tējām.

1. attēls. Dažādu tēju spēja saistīt OH radikāli, %

Various tea ability to scavenge OH radical, %



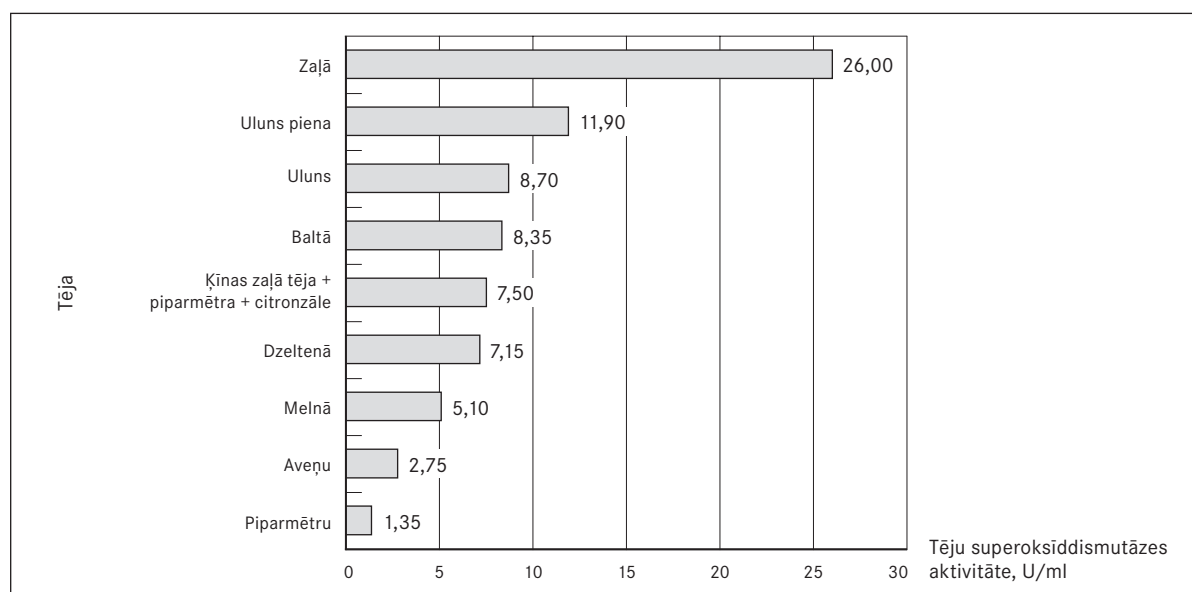
Kā redzams 2. attēlā, superoksīddismutāzes (SOD) aktivitātes ziņā (spējā neutralizēt $O_2^{\cdot-}$) izteikta līdere ir zaļā tēja (26,00 U/ml), kas 2,2 reizes apsteidz uluns piena tēju (11,90 U/ml). Tad seko uluns (8,70 U/ml), baltā (8,35 U/ml), Ķīnas zaļās tējas maisījums ar piparmētru un citronzāli (7,50 U/ml) un dzeltenā tēja (7,15 U/ml), kuru rādītāji ir ļoti tuvu viens otram (2 U/ml robežās). Melnajai tējai ir viszemākie rādītāji (5,10 U/ml) no visām *C. sinensis* tējām.

Pašmāju aveņu tēja (2,75 U/ml) un piparmētru tēja (0,35 U/ml) ierindojās pēdējās vietās.

NO radikāli vislabāk no *C. sinensis* tējām spēja saistīt melnā tēja (2,23 mkM/l) (sk. 3. att.). Uluns (1,71 mkM/l) un baltā tēja (1,63 mkM/l) atrodas ļoti tuvu viena otrai (0,1 mkM/l robežās). Uluns piena un Ķīnas zaļās tējas maisījums ar piparmētru un citronzāli NO radikāli spēj saistīt vienlīdz labi (0,71 mkM/l). Zaļā (0,67 mkM/l) un dzeltenā tēja (0,39 mkM/l) NO radikāli no visām tējām saista visvājāk.

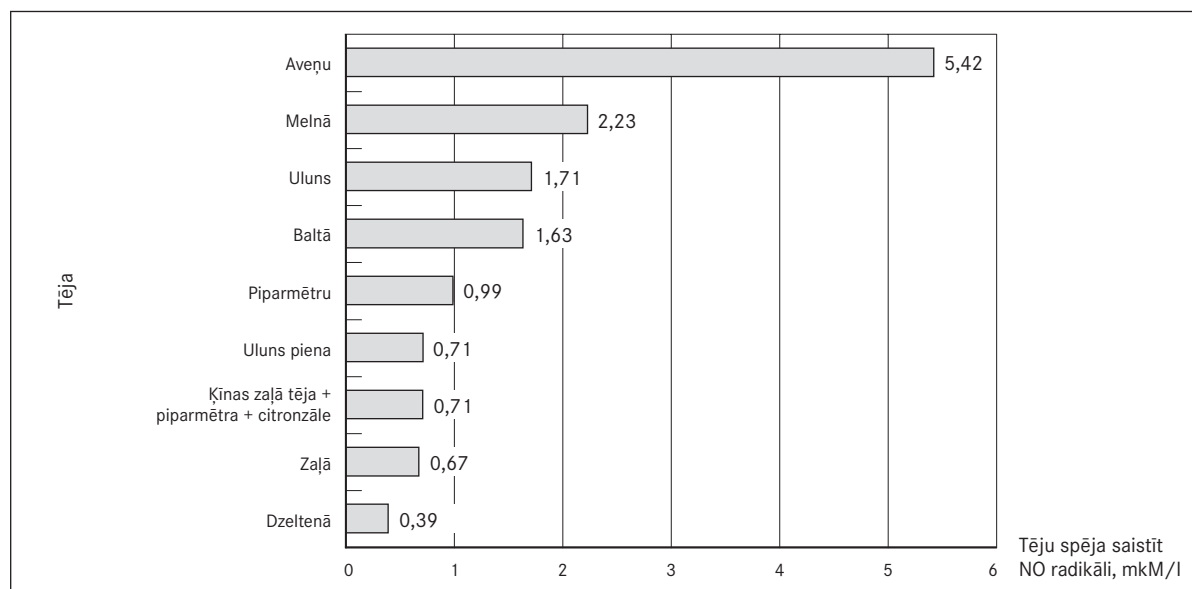
2. attēls. Dažādu tēju superoksīddismutāzes aktivitāte jeb spēja neutralizēt $O_2^{\cdot-}$ (U/ml)

Various tea SOD activity or ability to dismutate $O_2^{\cdot-}$ (U/ml)



3. attēls. Dažādu tēju spēja saistīt NO radikāli (mkM/l)

Various tea ability to scavenge NO radical (mkM/l)



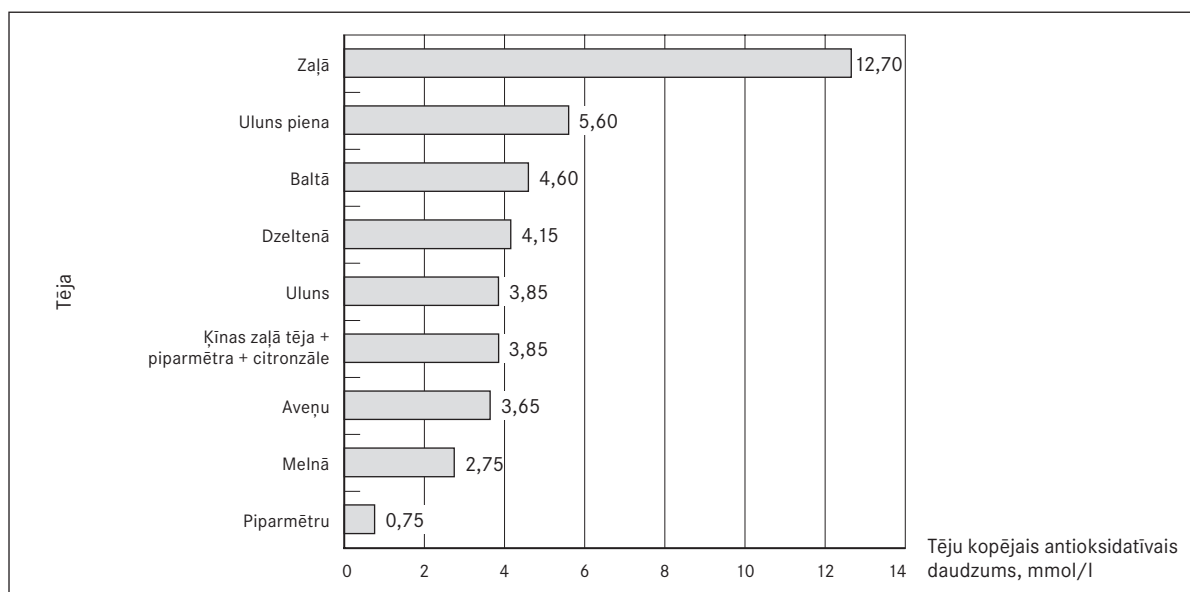
Jā apskata visas testētās tējas, tad neapšaubāmi vislabāk no visām tējām NO radikāli saistīja aveņu tēja (5,42 mkM/l) – 2,4 reizes labāk nekā melnā tēja. Savukārt piparmētru tēja (0,99 mkM/l) ierindojās pa vidu.

Kopējais antioksidantu daudzums, t. i., spēja darboties kā antioksidantam un aizkavēt citu molekulu oksidēšanu, bija zaļajai tējai (12,70 mmol/l) (sk. 4. att.). Zaļā tēja 2,3 reizes apsteidza uluns piena tēju (6,60 mmol/l), kas ierindojās nākamajā pozīcijā. Baltā (4,60 mmol/l), dzeltenā (4,15 mmol/l), uluns (3,85 mmol/l) un Ķīnas zaļās tējas maisījums ar piparmētru un citronzāli (3,85 mmol/l) ir ļoti tuvu viena otrai (1 mmol/l robežās). No visām *C. sinensis* tējām melnā tēja saturēja vismazāk kopējo antioksidantu (2,75 mmol/l).

Savukārt no 9 testētajām tējām aveņu tēja (3,65 mmol/l) ierindojās 7. vietā. Tā saturēja gandrīz tikpat kopējo antioksidantu daudzumu kā baltā, dzeltenā, uluns tēja un Ķīnas zaļās tējas maisījums ar piparmētru un citronzāli. Vismazāk kopējos antioksidantus saturēja piparmētru tēja (0,75 mmol/l). Būtu nepieciešams izdzert 17 tasišu piparmētru tējas vienas zaļās tējas tasītes vietā, lai saņemtu vienādu antioksidatīvu iedarbību.

4. attēls. Dažādu tēju kopējais antioksidantu daudzums, mmol/l

Various tea total antioxidant status, mmol/l



Diskusija

$\text{OH}^\bullet$ ir viens no visaktīvākajiem brīvajiem radikāļiem organismā, jo reaģē ar visām organisma biomolekulām (atšķirībā no $\text{O}_2^\bullet$ vai $\text{NO}^\bullet$, kuri reaģē tikai ar dažām molekulām). Tas veidojas Fentona reakcijā (H_2O_2 reaģējot ar Fe^{2+}). Brīvais Fe^{2+} galvenokārt rodas, sabrūkot hemoglobīnam (Hb). Dzelzs terapija, ko izmanto, piemēram, anēmijas ārstēšanai, sportistu uzturā u. c., asinīs veido brīvus dzelzs jonus, kas veicina $\text{OH}^\bullet$ veidošanos [2, 10].

Visizteiktākā $\text{OH}^\bullet$ graujošā darbība ir olbaltumos, kur tas grauj disulfīdu saites (īpaši fibrinogēnu) un rada neparastas tā konfigurācijas, kuras uzkrājas dažādos audos. Šis fibrīnam līdzīgās atrades ir izturīgas pret proteolītisko degradāciju un tiek novērotas daudzām degeneratīvām slimībām (aterosklerozei, audzējiem, diabētam u. c.) [10].

Tēja ar augstu spēju saistīt / neitralizēt $\text{OH}^\bullet$ būtu ieteicama anēmijas slimniekiem, sportistiem, grūtniecēm, kā arī cilvēkiem ar augstu aterosklerozes, diabēta, koronāro sirds slimību u. c. degeneratīvo slimību risku. No visām testētajām *C. sinensis* tējām visaugstākā $\text{OH}^\bullet$ saistītspēja ir zaļajai tējai.

Vissliktākais rezultāts ir dzeltenajai tējai, kas no zaļās tējas atpaliek 2,6 reizes. Tas ir ļoti interesanti, jo *C. sinensis* tēju ražošanas procesā dzeltenā tēja no zaļās tējas atšķiras tikai un vienīgi ar atkārtotu tvaicēšanu pēc apstrādes ar tvaiku. Respektīvi, gan zaļā, gan dzeltenā tēja ir gandrīz nefermentēta (abās ir daudz polifenolu un maz alkaloidu), un šīm abām tējām būtu bijis jāuzrāda vienlīdz labi rezultāti. Savukārt melnā tēja, kas ir pilnīgi fermentēta (veidojas “sablīvētie” polifenoli, kā arī atbrīvojas iepriekš saistītais kofeīns), ierindojas nākamajā vietā aiz zaļās tējas. Atgādināšu, ka polifenolu daudzums zaļajā tējā ir gandrīz 50%, bet melnajā tējā vidēji tikai 15%. No tā var secināt, ka tēju spējai saistīt OH[•] nav vērojama saistība ar polifenolu un alkaloidu daudzumu tajā.

SOD ir paša organisma enzīms, kas dismutē O₂[•] līdz H₂O₂ (kopumā organismā ir 3 veidu SOD – citoplazmas, mitohondriju un ekstracelulāro). Varētu rasties jautājums: kā tad tējā to ir iespējams noteikt? Metodes pamatā tiek izveidota sistēma, kura ģenerē O₂[•] un vēlāk pievieno klāt tējas paraugus. Tējas antioksidanti spēj saistīt un neitralizēt radušās O₂[•] molekulas. Būtībā tā ir spēja neitralizēt brīvo radikāli O₂[•].

O₂[•] tiek uzskatīts par visu aktīvo skābekļa formu pirmavotu. Tas organismā veidojas ievērojamā daudzumā. [2] O₂[•] ir ļoti kaitīgs šūnu funkcijām, un to uzskata par novecošanās ierosinātāju. Bieži palielinātu O₂[•] saista arī ar Alzheimeru slimību, jo tas rada neironu oksidatīvo stresu [15].

Tātad, lai novērstu paātrinātu novecošanu, smadzeņu deģeneratīvās slimības, piemēram, Alzheimeru slimību vai Parkinsonu slimību, ir ieteicams dzert zaļo tēju, kura 2,2 reizes pārspēj nākamo *C. sinensis* tēju – uluns piena. Uluns, baltā tēja un Ķīnas zaļās tējas maisījums ar piparmētru un citronzāli, kā arī dzeltenā tēja atrodas ļoti tuvu viena otrai. Melnajai tējai ir viszemākie rādītāji no visām *C. sinensis* tējām. Lai gan uluns tējas ražošana ir ļoti līdzīga melnās tējas ražošanai (uluns ir gandrīz pilnīgi fermentēta tēja, bet melnā – pilnīgi fermentēta), O₂[•] neitralizēšanas ziņā uluns tēja ierindojas uzreiz aiz zaļās tējas, bet melnā tēja – pēdējā vietā. Ja O₂[•] neitralizēšanas spējā zaļā tēja (gandrīz nefermentēta) ierindojas pirmajā vietā un melnā tēja (pilnīgi fermentēta) ierindojas pēdējā vietā, tad pārējās *C. sinensis* tējas – uluns, uluns piena, baltā, dzeltenā – nebūt neierindojas šo tēju polifenolu fermentēšanas apjoma secībā.

Visas aktīvās slāpekļa formas rodas, O₂[•] reaģējot ar NO[•]. Parasti abi šie radikāļi nereaģē savā starpā, jo O₂[•] neitralizē SOD, bet NO[•] ātri difundē asinīs, kur to oksidētais hemoglobīns pārvērš nitrātā. Tomēr, kad abi šie radikāļi tiek sintezēti vienlaikus (aktivēti makrofāgi veido gan O₂[•], gan NO[•]) vai palielinās to veidošanās, tie spontāni reaģē, veidojot ONOO⁻ (peroksinitrītu). Būtībā katru reizi, kad tie saduras, tie veido ONOO⁻ [12].

NO radikāļi rodas gan endogēni – endoteliālajā NO[•] sintēzē (eNOS), neironu NO[•] sintēzē (nNOS) un inducējamā NO[•] sintēzē (iNOS) –, gan eksogēni, uzņemot neorganiskos nitrātus-nitrītus ar zaļajiem lapu dārzeņiem. Ļoti daudz to ir bietēs, spinātos un siltumnīcās audzētos agrajos dārzeņos un augļos. Nitrīti jau gadsimtiem ilgi tiek lietoti kā konservanti, pateicoties to antibiotulisma iedarbībai (piemēram, gaļas izstrādājumos), un kā krāsviela, jo piešķir gaļai sarkanīgo krāsu. Eksogēni uzņemtos nitrātus mutes dobuma normālās mikrofloras fakultatīvi anaerobās baktērijas (piemēram, *Vionella* spp u. c.) reducē par nitrītiem. Kad nitrītiem bagātās siekalas saskaras ar kuņģa skābo vidi, tiek veidota slāpekļpaskābe (HNO₂), kura sadalās par NO un citiem slāpekli saturošiem oksīdiem [8].

NO ietekmē sirds un asinsvadu sistēmu – nodrošina vazodilatāciju un trombocītu agregācijas inhibēšanu. Patoloģiskos apstākļos, kas saistīti ar oksidatīvo stresu un iekaisumu, piemēram, sirds išēmiskās slimības, miokardīta, kardiomiopātijas, hipertensijas u. c. gadījumos, NO[•] strauji reaģē ar O₂[•] un veido ONOO⁻, kas izraisa miokarda un asinsvadu disfunkciju [12].

Tātad, ja ir pazemināts asinsspiediens, būtu jādzer melnā tēja, jo tā vislabāk no visām *C. sinensis* tējām saista NO[•], tā veicinot vazokonstrikciju un asinsspiediena paaugstināšanos. Interesanti, ka NO radikāļa saistītspējā tējas ierindojas to fermentēšanas secībā – sākot no pilnīgi fermentētās melnās tējas, kurai seko uluns tēja (gandrīz pilnīgi fermentēta), baltā (daļēji fermentētā), zaļā un dzeltenā tēja (gandrīz nefermentēta). Šī tēju aktivitāte varētu būt saistīta ar tējā esošo polifenolu oksidēšanas pakāpi (jo vairāk oksidēti polifenoli, jo lielāka to spēja saistīt NO[•]) vai arī tējā esošo alkaloidu daudzumu (jo vairāk alkaloidu, jo labāka spēja saistīt NO[•]).

Kopējā antioksidantu daudzuma ziņā zaļajai tējai ir visaugstākie rezultāti, 2,3 reizes apsteidzot uluns piena tēju, tad seko baltā, dzeltenā, uluns tēja, Ķīnas zaļās tējas maisījums ar piparmētru un citronzāli un tikai tad melnā tēja. Šī aktivitāte parāda polifenolu daudzumu tajās, kā arī spēju darboties kā antioksidantam. Interesanti, ka dzeltenā tēja satur daudz kopējo antioksidantu, bet $\text{OH}^\bullet$ saistītspējā, $\text{O}_2^\bullet$ neitralizēšanā un $\text{NO}^\bullet$ saistītspējā tā palika viena no pēdējām.

Secinājumi

1. No septiņiem pētījumā apskatītajiem *C. sinensis* tēju veidiem zaļajai tējai ir visaugstākie rādītāji 3 pozīcijās – spējā saistīt $\text{OH}^\bullet$, neitralizēt $\text{O}_2^\bullet$ un vislielāko kopējo antioksidantu daudzumu. Tāpēc tā ir īpaši ieteicama sportistiem, grūtniecēm, deģeneratīvu slimību gadījumos, kā arī paātrinātas novecošanas profilaksē.
2. Melnajai tējai ir visaugstākie rādītāji NO radikāļa saistītspējā. Tāpēc tā ir ieteicama cilvēkiem ar pazeminātu asinsspiedienu.
3. Dzeltenā tēja ražošanas procesā ir vistuvākā zaļajai tējai – abas ir gandrīz nefermentētas –, bet visās pozīcijās tā ievērojami atpaliek no zaļās tējas. Gan $\text{OH}^\bullet$, gan $\text{NO}^\bullet$ saistītspējā dzeltenā tēja ierindojas pēdējā vietā, bet $\text{O}_2^\bullet$ neitralizēšanā – iepriekšpēdējā.
4. Salīdzināšanai ar *C. sinensis* tējām tika izmantota pašmāju aveņu tēja un piparmētru lapu tēja. Aveņu tēja $\text{OH}^\bullet$ spēj saistīt gandrīz tikpat labi kā zaļā tēja, bet $\text{NO}^\bullet$ vislabāk – 2,4 reizes apsteidzot melno tēju. Piparmētru lapu tējai stabili bija viszemākie rādītāji.



Camellia sinensis L. Antioxidant and Antiradical Activity

Abstract

In the body, free radicals occur continuously both during physiological biochemical reactions and due to harmful environmental factors such as ultraviolet radiation, smoking, etc. Increased free radicals form severe physical stress conditions in times of stress, inflammatory processes, fever, thus dramatically damaging body's biomolecules and contribute to the development of oxidative stress.

Camellia sinensis (*C. sinensis*) is a tea bush whose leaves are used in manufacture of a variety of teas. Depending on the processing of tea leaves, you get green, yellow, white, oolong or black tea. Green tea is not fermented, black – fully fermented, but the yellow, white and oolong fermentation is between green and black tea.

The aim of the study was to identify the total amount of antioxidant and antiradical activity of different *C. sinensis* teas and to evaluate the ability of each type of tea to attract some of the radicals ($\text{OH}^\bullet$, $\text{O}_2^\bullet$, $\text{NO}^\bullet$).

From the tested seven *C. sinensis* teas – green, yellow, white, oolong, oolong milk, and a mixture of Chinese tea with mint leaves and lemon grass – the green tea shows the highest scores in three positions: the ability to bind $\text{OH}^\bullet$, neutralise the highest total antioxidant content of $\text{O}_2^\bullet$. In contrast, black tea has the best binding of $\text{NO}^\bullet$.

Keywords: free radical, antioxidant, *Camellia sinensis*.

Literatūra

1. Tējnica ILLUSEUM // http://www.superfood.lv/Chinese_tea/#.VBCQgMJ_tZg (sk. 16.06.2014.).
2. Tirzītis G., Šķesters A. Skābekļa atvasinājumu un brīvo radikāļu bioķīmiskie aspekti bioloģijā. – Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2007.
3. Zariņš Z., Neimane L. Uztura mācība. – 5. izd. – Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2009. – 76.–83. lpp.

4. About teas // <http://tea.zonelife.eu/about-tea.html> (sk. 16.06.2014.).
5. Chow S., Hakim I. Pharmacokinetic and chemoprevention studies on tea in humans // *Pharmacologic Research*, 2011; 64 (2): 105–112.
6. Green L. C, Wagner D. A, Glagowski J. Analysis of nitrate and nitrite and (¹⁵N) nitrite in biological fluids // *Analytical Biochemistry*, 1982; 126: 131–138.
7. Kanwar J., Taskeen M., Dou Q. P. Recent advances on tea polyphenols // *Journal of Frontiers in Bioscience*, 2012; 4: 111–131.
8. Kocher A., Loscalzo J. Nitrite and nitrate in human health and disease. – USA: Springer, 2011. – Pp. 9–69.
9. Kunchandy E., Rao M. N. A. Oxygen radical scavenging activity of Curcumin // *International Journal of Pharmaceutics*, 1990; 58: 237–240.
10. Lipinski B. Hydroxyl radical and its scavengers in health and disease // *Journal of Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2011; 2011 (Article ID 809696): 9P.
11. Miller N. J., Rice-Evans C., Davies M. J., et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates // *Clinical Science*, 1993; 84: 407–412.
12. Pacher P., Beckman J., Liadet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiological Reviews*, 2007; 87 (1): 315–424.
13. Rosa L., Parilla E., Gonzalez G. Fruit and vegetable phytochemicals. Chemistry, nutritional value and stability. – USA: Blackwell Publishing, 2010. – Pp. 89–177.
14. StarChef “The Rainbow of Tea” // <http://www.starchefs.com/features/tea/html/types.shtml> (sk. 16.06.2014.).
15. Zhaofei W., Yan Z., Baolu Z. Superoxide anion, uncoupling proteins and Alzheimer’s Disease // *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2010; 46 (3): 187–194.
16. Woolliams J. A., Wiener G., Anderson P. H., McMurray C. H. Variation in the activities of glutathione-peroxidase and superoxide-dismutase and in the concentration of copper in the blood in various breed crosses of sheep // *Research in Veterinary Science*, 1983; 34: 253–256

Peritoneālās dialīzes uzsākšanas izvērtēšana nefroloģijas centrā

Jeļena Sakoviča¹, Maija Motivāne^{1,2}, Aivars Pētersons^{1,3}

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

² Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

³ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Nefroloģijas centrs, Latvija

Kopsavilkums

Darba mērķis ir izvērtēt hroniskas nieru slimības (HNS) 5. stadijas pacientu peritoneālās dialīzes uzsākšanas veidu (akūts vai plānveida), komplikāciju biežumu un hospitalizācijas ilgumu, kā arī akūti sāktas dialīzes iemeslus.

Materiāls un metodes. Lai realizētu noteikto mērķi, pētījumā bija iekļauti 43 pacienti, kuri uzsāka peritoneālo dialīzi kā pirmo nieru aizstājterapijas metodi 2012. un 2013. gadā. Pacientus iedalīja divās grupās atkarībā no peritoneālās dialīzes sākšanas veida, proti, akūti vai plānveidā uzsākta dialīze. Darba gaitā tika salīdzināts abu pacientu grupu komplikāciju biežums, hospitalizācijas ilgums, kā arī noteikti akūti uzsāktas PD iemesli.

Dati statistiski analizēti, izmantojot datorprogrammas *Microsoft Office Excel* un *IBM SPSS*.

Rezultāti. 62,8% pacientu uzsāk dialīzi akūtā veidā, biežākie iemesli novēloti sāktai dialīzei ir strauji progresējoša nieru mazspēja un urēmiska intoksikācija. No visiem akūti sāktas peritoneālās dialīzes pacientiem pastāvīgā nefrologa uzraudzībā bija 48,1%. Pētījumā konstatēts, ka akūti sāktas peritoneālās dialīzes grupā ir vērojama tendence biežākai agrīno PD komplikāciju attīstībai – 48,1% pret 43,8%. Savukārt hospitalizācijas ilgums plānveidā sāktas PD grupā ir īsāks nekā akūti uzsāktas PD pacientu grupā – 26,06 dienas pret 41,33 dienām.

Secinājumi. Lielākā daļa hroniskas nieru mazspējas slimnieku dialīzi uzsāk novēloti, pat pacientiem, kuri atrodas nefrologa uzraudzībā, konstatēts novēlots nieru aizstājterapijas sākums. Tāpat var secināt, ka pacientiem ar akūtu peritoneālās dialīzes sākumu agrīno komplikāciju attīstības risks nav lielāks, turpretim uzturēšanās slimnīcā ir ilgāka, tāpēc, laicīgi plānojot peritoneālās dialīzes sākumu, iespējams samazināt hospitalizācijas ilgumu, kā arī ārstēšanas izmaksas.

Atslēgvārdi: peritoneālā dialīze, hroniska nieru slimība, nieru aizstājterapija, akūti sāktā peritoneāla dialīze, plānoti sāktā peritoneāla dialīze.

Ievads

Hroniska nieru slimība (HNS) ir nopietna sabiedrības veselības problēma visā pasaulē. Pēc iedzīvotāju izmeklējumu datiem ir aprēķināts, ka apmēram 6% no pieaugušo populācijas Amerikas Savienotajās Valstīs ir hroniskas nieru slimības pirmā un otrā stadija un 4,5% iedzīvotāju – trešā un ceturrtā stadija [3].

Pēc pēdējiem ASV Nieru slimnieku reģistra (*United States Renal Data System – USRDS*) datiem 2011. gadā ASV prevalence dialīzes populācijā sastādīja 430 273 pacienti un 185 626 pacienti ar funkcionējošu nieru transplantātu. Kopējais prevalences pieaugums nieru aizstājterapijas pacientu

populācijā gada laikā ir 3,4%, kas ir vismazākais pieaugums pēdējo 30 gadu laikā. Nieru aizstājterapijas pacientu skaits 2011. gadā samazinājās par 1,5%, salīdzinot ar 2010. gadu – 115 643 pret 117 377 jaunu pacientu terminālas nieru mazspējas stadijā [28].

ASV Nieru slimnieku reģistra dati liecina par augstu dialīzes slimnieku mirstību – tikai 52% hemodialīzes un 61% peritoneālās dialīzes pacientu ir dzīvi trīs gadu laikā pēc nieru aizstājterapijas (NAT) sākuma 2006. gadā. Mirstība dialīzes pacientu grupā virs 65 gadu vecuma ir 314 gadījumi uz 1000 slimnieku gadiem, kas ir 6,5–7,9 reizes lielāka nekā vispārējā populācijā. Visbiežākie nāves cēloņi ir sirds un asinsvadu slimības un infekcijas [28].

HNS saistīta ar nozīmīgu saslimstību, mirstību un finansiālo slogu, kā arī dārgu ārstēšanu, sākot nieru aizstājterapiju. Ārstēšanas izmaksas hroniskas nieru mazspējas slimniekiem ASV 2011. gadā palielinājās līdz 3,68 miljardiem dolāru – par 6,8% vairāk nekā 2010. gadā. Viena hemodialīzes pacienta ārstēšanas izmaksas 2011. gadā bija 87 945 dolāru – par 0,28% mazāk nekā 2010. gadā. Peritoneālās dialīzes pacientiem tendence ir pretēja – izmaksas palielinājās par 6,6%, t. i., 71 630 dolāru gadā uz vienu pacientu [28].

2010. gadā jauno NAT pacientu skaits Latvijā bija 107,7 slimnieku uz vienu miljonu iedzīvotāju, turpretim 2011. gadā – 86,5. 2011. gadā ar dažādām nieru aizstājterapijas metodēm Latvijā tika ārstēti 904 pacienti jeb 517,8 uz vienu miljonu Latvijas iedzīvotāju. No tiem ar peritoneālo dialīzi tika ārstēti 81 (9,0%), ar hemodialīzi – 341 (37,7%) cilvēks, bet funkcionējošs nieru transplantāts bija 482 (53,3%) pacientiem. Biežākie hroniskas nieru mazspējas cēloņi Latvijā ir glomerulonefrīts (35,8%), pielonefrīts (14,0%) un diabētiska nefropātija (10,5%) [9, 10].

Indivīdiem ar progresējošu hronisku nieru slimību nepieciešama sagatavošanās nieru aizstājterapijai. Aprūpes plānu izstrādāšana un īstenošana ir ilglaicīgs un komplikēts process [4]. Būtiska nozīme ir pacientu apmācībai, lai viņi varētu attālināt brīdi, kad jāsāk nieru aizstājterapija. Apmeklējot ģimenes ārstu vai nefrologu, pacientam tiek izstrādāta individuāla programma, lai saglabātu viņa veselību. Pacienti īpaši tiek izglītoti par uzturu, anēmijas cēloņiem, dzelzs deficītu un ar slimību saistītām kaulu problēmām.

Nav precīzi noteikts laiks, kad pacients ir jānosūta uz pirmsdialīzes konsultāciju, bet vēlams laiks ir 4–6 mēneši pirms paredzamā dialīzes sākuma, lai pacientam un viņa ģimenei būtu pietiekami daudz laika sagatavoties dialīzei, izvēlēties piemērotāko metodi, kā arī izveidot pastāvīgu pieeju izvēlētajai NAT metodei. Tomēr ir diezgan grūti paredzēt precīzu laiku dialīzes uzsākšanai, ja pacientam ir HNS 4. stadijā, jo slimības progresēšanas ātrums katram pacientam ir individuāls. Tāpēc būtu lietderīgi nosūtīt pacientu uz pirmsdialīzes konsultāciju, ja GFĀ ir robežās no 15 līdz 20 ml/min/1,73 m² [16].

Slimniekiem ar hronisku nieru slimību, kuriem paša nieru funkcijas nav pietiekamas dzīvības nodrošināšanai, ir pieejamas trīs nieru aizstājterapijas metodes: nieres transplantācija, hemodialīze un peritoneāla dialīze (PD). Nieres transplantācija ir labākā NAT metode, nodrošina augstu dzīves kvalitāti, un tai ir mazāks komplikāciju risks. Hemodialīze ir dialīzes pamatmetode, jo to tehniski var veikt lielākajai daļai pacientu, ar paveidiem tā ir lietojama gan akūtas, gan hroniskas nieru mazspējas gadījumā.

Peritoneālā dialīze ir jaunākā nieru aizstājterapijas metode. PD pasaulē tiek lietota vidēji 20% hroniskas dialīzes pacientu [2]. Tās lietošanas biežuma atšķirības nosaka veselības aprūpes finansēšanas modelis, tradīcijas un sociālie faktori. PD izmantošanas biežums plaši variē dažādās valstīs: 74% – Honkongā, 49,4% – Meksikā, ap 20% – Dānijā un Zviedrijā, ap 5% – Argentīnā un Čīlē, 3,6% – Filipīnās un tikai 1,7% – Bangladešā [28].

Latvijā PD programma izveidota 1994. gadā. Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcā 18. martā tika implantēti PD katetri diviem hroniskas nieru mazspējas slimniekiem [2]. 2010. gadā Latvijā ar PD tika ārstēti 11,2% no visiem NAT pacientiem, bet 2011. gadā PD prevalence samazinājās līdz 9%. Jaunu pacientu skaits 2010. gadā bija 36, bet 2011. gadā – tikai 14 pacienti [9, 10].

PD ir izvēles metode, iesākot NAT, jo pacientiem ilgāk saglabājas nieru reziduālā funkcija, tā ir lētāka, salīdzinot ar hemodialīzi, un tā ir ambulatora dialīzes metode – pacientiem ir brīvāks dzīves, ēšanas un šķidruma uzņemšanas režīms. Daļa nefrologu iesaka pēc 2–3 gadiem veikt nieres transplantāciju vai pāriet uz hemodialīzi [2].

Dati, kas iegūti no aprakstošiem pētījumiem un reģistru datiem, rāda, ka PD asociējas ar labiem klīniskiem iznākumiem, kas, protams, ir salīdzināms ar hemodialīzes iznākumu rezultātiem vidēji ilga novērojumu periodā [16]. 2003. gadā publicēts randomizēts pētījums – *NECOSAD*, kurā tiek salīdzināta HD un PD kā pirmās NAT uzsākšanas metodes. Pētījums parādīja, ka pacientiem, kuriem kā nieru aizstājterapijas metode bija izvēlēta PD, divu gadu dzīvildze ir lielāka, salīdzinot ar HD metodi, bet šī starpība nav ļoti nozīmīga. Pēc diviem gadiem mirstības rādītājs PD pacientiem sāk pieaugt, līdz ar to samazinās relatīvais mirstības risks pacientiem ar HD. Īpaši lielāks mirstības risks PD grupā, salīdzinot ar HD grupu, ir pacientiem, kuri ir vecāki par 60 gadiem, un ārstēšanas laiks ir ilgāks par diviem gadiem. Kopumā 5 gadu dzīvildze pacientiem ar PD ir labāka nekā pacientiem ar HD. Pētījumā tika konstatēts, ka PD pacientiem ir labāka nieru reziduāla funkcija. Augsts diastoliskais asinsspiediens, proteinūrija, hipotensija un dehidratācija hemodialīzes laikā ir faktori, kas, visticamāk, ir saistīti ar ātrāku nieru atlieku funkcijas samazināšanos. Savukārt labāka nieru reziduāla funkcija asociējas ar augstāku dzīves kvalitāti un ilgāku dzīvildzi. Šajā pētījumā tika vērtēta arī pacientu dzīves kvalitāte – *QALY*. Nav pārsteigums, ka pacientiem jau pirms dialīzes uzsākšanas dzīves kvalitāte ir zemāka nekā vidēji populācijā. Tas ir saistīts ar fiziskās funkcionēšanas ierobežojumiem, psiholoģiskām un mentālām pārmaiņām, garīgo labklājību, sāpju intensitāti, kā arī ar blakusslimībām, hemoglobīna līmeni, nieru atlieku funkciju. Analīzes gaitā tika noteikts, ka PD pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri veic HD, fiziskā dzīves kvalitāte ir nedaudz zemāka, savukārt psiholoģiskā un mentālā dzīves kvalitātē atšķirību nav [5].

Optimāls laiks dialīzes uzsākšanai pacientiem ar hronisko nieru slimību vēl joprojām nav skaidri noteikts, un pasaules nefrologi uzskata šo neprecizitāti par vienu no galvenajiem ar dialīzi saistītajiem jautājumiem. Ir noteiktas absolūtas indikācijas dialīzes sākumam – azotēmija ar urēmisko intoksikāciju, dzīvībai bīstama hiperkaliēmija, diurētisko līdzekļu rezistentā hiperhidratācija, smaga metaboliska acidoze [14, 24]. Debates izraisa laicīgs dialīzes sākums, kad vēl nav attīstījusies absolūto indikāciju simptomātika.

1997. gadā ASV Nacionālā Nieru fonda vadlīnijas rekomendēja uzsākt dialīzi, kad GFĀ ir 10,5 ml/min [20]. 2006. gadā šīs vadlīnijas tika atjaunotas, norādot, ka jāņem vērā ieguvumi, riski un priekšrocības, uzsākot nieru aizstājterapiju pacientiem ar GFĀ < 15 ml/min, kā arī atzīmēja, ka NAT sākums ar GFĀ > 15 ml/min ir pamatots pacientiem ar nopietnām blakusslimībām un / vai urēmijas simptomiem [7]. Kanādas Nefroloģijas biedrība iesaka sākt dialīzi, ja GFĀ < 12 ml/min ar nosacījumu, ka NAT var atlikt, ja nav urēmijas simptomu un / vai malnutricijas [6]. Austrālijas vadlīnijās norādīts, ka dialīze jāuzsāk, ja GFĀ sasniedz 10 ml/min ar malnutricijas un / vai urēmijas simptomiem un GFĀ < 10 ml/min pacientiem bez urēmijas simptomiem un malnutricijas [27].

2010. gadā publicēts randomizēts *IDEAL* pētījums, kurā tika analizētas divas pacientu grupas: agrīni uzsākta dialīze (GFĀ 10–14 ml/min) un vēlīni uzsākta dialīze (GFĀ 5–7 ml/min). Analīzes laikā vērtēja šādus parametrus – jebkura iemesla izraisīta nāve, kardiovaskulārie notikumi (kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults, transītīva išēmijas lēkme, no jauna radusies stenokardija), infekciozi sarežģījumi (nāve vai hospitalizācija infekcijas dēļ), dialīzes komplikācijas (dialīzes katetra mehāniskās vai infekciozās komplikācijas, dialīzes piekļuves maiņas nepieciešamība, hospitalizācija šķidruma elektrolītu maiņas traucējumu rezultātā). Šī pētījuma rezultāti parādīja, ka agrīni sāktai dialīzei pacientiem ar hronisko nieru slimību nav saistības ar labākiem klīniskiem iznākumiem un ilgāku dzīvildzi [8].

Kanādas pētījumā *STARRT* vērtēja pacientu pirmsdialīzes aprūpes ilgumu un dialīzes uzsākšanas laiku. Pētījumā tika pierādīts, ka suboptimāls dialīzes sākums (dialīze nav uzsākta ambulatori un nav pastāvīgas NAT pieejas – PD katetra vai AV fistulas) asociējas ar augstāku mirstību, biežāku NAT metodes maiņu, kā arī ilgāku hospitalizāciju. Pētījumā secināts, ka pacienti, kas atrodas nefrologa uzraudzībā ilgāk par 12 mēnešiem, un pacienti, kas nefrologa uzraudzībā atrodas īsāku laiku, vienādi bieži NAT uzsāk suboptimālā laikā. Pētījumā netika pierādītas priekšrocības agrīnai nefrologa uzraudzībai, ja dialīze tiek uzsākta novēloti [19].

STARRT pētījums parādīja, ka lielākā daļa pacientu NAT uzsāk novēloti, neskatoties uz agrīnu nefrologa uzraudzību, bet šis pētījums neidentificēja faktorus, kuri ietekmē dialīzes sākuma aizkavēšanos. Tāpēc 2013. gadā *Stephanie Hughes* un autoru kolektīvs publicēja darbu, lai papildinātu *STARRT* pētījuma

rezultātus un noteiktu faktorus, kas ietekmē suboptimālā laikā sāktu NAT. Rezultāti parādīja, ka suboptimālā dialīzes sākuma iemesli pacientiem, kuri nefrologa uzraudzībā bija ilgāk par 12 mēnešiem, ir: 31% gadījumu – ar pacientu saistīti iemesli, 31% – akūta nieru mazspēja uz hroniskas nieru slimības fona, 16% – ķirurģiska aizkavēšanās piemērotas dialīzes pieejas izveidošanā, 9% gadījumu – novēlota lēmuma pieņemšana NAT uzsākšanai, 12% – citi iemesli [13].

Neskatoties uz visām pieejamām vadlīnijām un rekomendācijām, dialīzes uzsākšanas laiks ir atvērts jautājums. Tā risināšanai jāapsver klīniskā simptomātika, kopējie vielmaiņas un hormonālie traucējumi, kā arī citi ar pacientu saistīti faktori. Protams, NAT laicīgā uzsākšanā ļoti liela loma ir arī paša pacienta līdzestībai [4].

Darba mērķis

Izvērtēt hroniskas nieru slimības 5. stadijas pacientu peritoneālās dialīzes uzsākšanas veidu (akūts vai plānveida), komplikāciju biežumu un hospitalizācijas ilgumu, kā arī akūti sāktas dialīzes iemeslus Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Nefroloģijas centrā.

Materiāls un metodes

Pētījums veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Nefroloģijas centrā no 2012. gada 1. janvāra līdz 2013. gada 31. decembrim. Tika veikta retrospektīva peritoneālās dialīzes programmas datu analīze, izmantojot pacientu slimības vēstures un ambulatoro kartīšu datus.

Analīzē tika iekļauti visi incidentie pacienti, kas sāka PD kā pirmo nieru aizstājterapiju. Izslēgšanas kritērijs – PD uzsākšana pacientam ar iepriekšēju ilgstošu nieru aizstājterapiju (hemodialīze ilgāk par 30 dienām vai pēc nieru transplantācijas).

Visus pacientus iedalīja divās grupās: 1) plānveidā uzsākta PD, 2) akūti uzsākta PD. Plānveidā (laikus) uzsākta peritoneālā dialīze – laiks no peritoneālās dialīzes katetra implantācijas līdz PD sākumam ir 21 diena vai ilgāks. Akūti (suboptimālā laikā, novēloti, vēlīni) uzsākta PD – laiks no PD katetra implantācijas līdz PD sākumam ir mazāks par 21 dienu.

Tika analizēti šādi parametri:

- hroniskas nieru slimības cēloņi (pamatdiagnozes);
- pacientu demogrāfiskie dati – dzimums, vecums;
- akūti uzsāktas PD iemesli;
- nefrologa uzraudzība pirms dialīzes sākuma;
- PD kā pirmās nieru aizstājterapijas metodes izvēles iemesli;
- PD agrīno komplikāciju biežums – komplikāciju attīstība divu mēnešu laikā pēc PD uzsākšanas;
- hospitalizācijas ilgums PD katetra implantācijai, PD apmācībai un komplikāciju novēršanai.

Datu apstrādē un rezultātu interpretācijā tika izmantota *Microsoft Office Excel 2007* un *IBM SPSS 20.0* programma. Grupu parametrisko datu salīdzināšanai tika izmantots t-kritērijs (*t-test*), neparametrisko datu salīdzināšanai tika lietots Manna-Vitnija kritērijs (*Mann-Whitney U test*). Rezultāti tika uzskatīti par ticamiem, ja p bija $\leq 0,05$.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 43 pacienti, kuri uzsāka peritoneālo dialīzi Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Nefroloģijas centrā 2012. gadā (29 pacienti) un 2013. gadā (14 pacienti). No tiem 44% bija sievietes un 56% – vīrieši. Pacientu vidējais vecums – 58,5 gadi (no 20 līdz 83 gadiem). Hroniskas nieru slimības cēloņi pētījumā iekļautajiem pacientiem ir: hronisks glomerulonefrīts – 20,9%, diabētiska nefropātija – 18,6%, hipertensīva nefropātija – 16,3%, nieru policistozē – 9,3%, hronisks intersticiāls nefrīts – 9,3%, dažādas izcelsmes nefrosklerozē – 14,0%, citi iemesli (mieloma, ankilozējošais spondiloartrīts ar sekundāru nieru amiloidozi, jauktas ģenēzes nefropātija) – 11,6% (sk. 1. tab.).

Apskatītajā divu gadu periodā peritoneālo dialīzi plānveidā sāka 16 pacienti (37,2%), akūti – 27 pacienti (62,8%). Plānotas PD pacientu grupā visbiežākais hroniskas nieru mazspējas cēlonis ir hronisks glomerulonefrīts (18,8%) un hipertensīva nefropātija (18,8%). Grupā, kur PD bija sākta akūti, galvenie nieru mazspējas cēloņi ir hronisks glomerulonefrīts (22,2%) un diabētiska nefropātija (22,2%) (sk. 1. att.).

No 43 pētījumā iekļautajiem pacientiem 25 (58,1%) bija nefrologa uzraudzībā pirms NAT sākuma, bet 18 pacienti (41,9%) pirms dialīzes sākuma nefrologa konsultācijas nesaņēma. Savukārt no 27 pacientiem, kuriem dialīze bija jāsāk akūti, pastāvīgā nefrologa uzraudzībā bija 13 (48,1%) pacienti, kas liecina, ka ne visi pacienti, kuri ir pastāvīgā nefrologa uzraudzībā, nieru aizstājterapiju sāk laikus.

Divdesmit septiņi pacienti PD sāka suboptimālā laikā, un galvenie iemesli ir: strauji progresējoša nieru mazspēja – 5 (18,5%), urēmiska intoksikācija – 16 (59,3%), pacienta nelīdzestība – 4 (14,8%), aizkavēta NAT plānošana – 5 (18,5%) un klīniskas dabas problēmas (akūts koronārs sindroms) – viens pacients (3,7%).

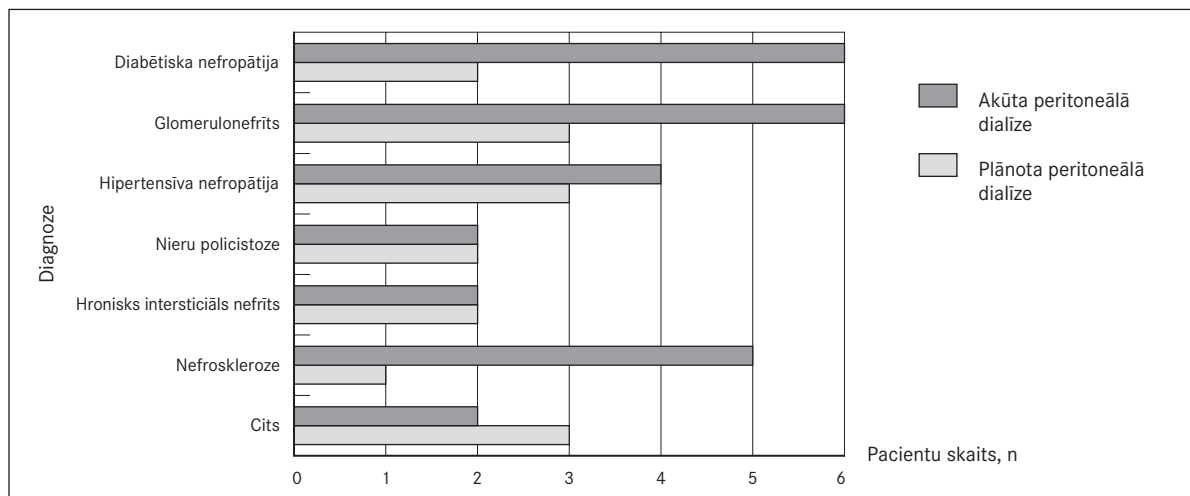
1. tabula. Pētījumā iekļauto pacientu raksturojums

Characteristics of patients included in the study

Raksturlielums	Visi pacienti (n = 43)	Plānoti sākta peritoneālā dialīze (n = 16)	Akūti sākta peritoneālā dialīze (n = 27)
Vidējais vecums, gadi	58,5	60,6	56,7
Sieviešu skaits, %	46,4	60,0	38,8
Vīriešu skaits, %	53,6	40,0	61,2
Hroniskas nieru slimības cēlonis:			
Diabētiska nefropātija, %	18,6	12,5	22,2
Glomerulonefrīts, %	20,9	18,8	22,2
Hipertensīva nefropātija, %	16,3	18,8	14,8
Nieru policistoze, %	9,3	12,5	7,4
Hronisks intersticiāls nefrīts, %	9,3	12,5	7,4
Nefroskleroze, %	14,0	6,1	18,6
Cits, %	11,6	18,8	7,4

1. attēls. Pētījumā iekļauto pacientu iedalījums pēc HNS pamatslimības

Characteristics of patients included in the study – the distribution of the underlying CKD disease



No 27 pacientiem, kuri dialīzi iesāka akūti nefrologa uzraudzībā, bija 13 pacienti. Četriem (30,8%) pacientiem suboptimālā laikā uzsāktas PD iemesls bija strauji progresējoša nieru mazspēja, urēmiska intoksikācija – 4 (30,8%) pacientiem, aizkavēta plānošana – diviem (15,4%) pacientiem, pacienta nelīdzestība – diviem (15,4%), klīniskas dabas problēmas – vienam (7,6%) pacientam. Savukārt pacientiem, kuri nebija nefrologa uzraudzībā pirms NAT, galvenais novēloti sāktas PD iemesls bija urēmiska intoksikācija – 12 (85,8%) pacientiem, vienam (7,1%) pacientam – strauji progresējoša nieru mazspēja un vienam (7,1%) – pacienta nelīdzestība (sk. 2. att.).

Nav pierādīta statistiski ticama atšķirība akūti sāktā PD iemeslu sadalījumā starp pacientiem, kuri bija nefrologa uzraudzībā, un pacientiem, kuri nefrologa uzraudzībā nebija ($p = 0,058$), tomēr p vērtība 0,058 rāda, ka sadalījums tuvojas ticamības robežai.

No visiem analizē iekļautajiem pacientiem 34 (74,4%) pacienti paši izvēlējās peritoneālo dialīzi kā pirmo nieru aizstājterapiju. Diviem (4,7%) pacientiem peritoneālo dialīzi uzsāka sociālo faktoru dēļ – ierobežotas pacienta pārvietošanās iespējas, dzīvesvietas atrašanās attālināti no hemodialīzes nodaļas. Sešiem (14,0%) pacientiem izvēlētas PD metodes iemesls bija neiespējama hemodialīze – grūtības izveidot asinsvadu pieeju hemodialīzei, centrālā venozā katetra sepse un disfunkcija. Trim (7,0%) pacientiem peritoneālā dialīze bija uzsākta hroniskas sirds mazspējas dēļ.

Plānotas PD grupā 14 (87,5%) pacienti peritoneālās dialīzes metodi izvēlējās paši un divi (12,5%) pacienti – neiespējamās hemodialīzes dēļ. Akūtas PD grupā galvenais iemesls peritoneālās dialīzes sākumam bija pacienta izvēle – 18 (66,7%) gadījumos, 4 (14,8%) pacientiem – neiespējama HD, diviem (7,4%) – sociālie faktori un 3 (11,1%) pacientiem – hroniska sirds mazspēja (sk. 3. att.). Starp plānoti un akūti sāktas PD grupām peritoneālās dialīzes kā pirmās NAT metodes izvēles iemeslu sadalījumā nav pierādīta statistiski ticama atšķirība ($p = 0,310$).

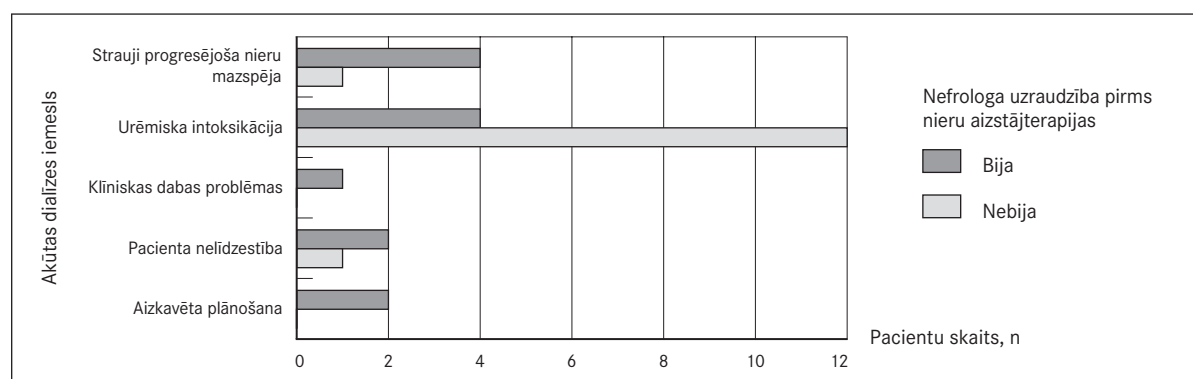
Specifisko peritoneālās dialīzes komplikāciju (peritonīts, PD katetra izejas atveres infekcija, tunēlīnfekcija, PD katetra disfunkcija, sūce, trūce) attīstība tika vērtēta divu mēnešu laikā pēc dialīzes uzsākšanas.

No 43 pētījumā iekļautajiem pacientiem 20 (46,5%) pacientiem attīstījušās specifiskās PD komplikācijas un 23 (53,5%) pacientiem komplikāciju novērošanas laikā nebija. Akūtas dialīzes grupā PD komplikācijas attīstījušās 13 pacientiem jeb 48,1% gadījumu, plānotas dialīzes grupā – 7 pacientiem jeb 43,8% gadījumu (sk. 4. att.). Statistiski ticamu atšķirību komplikāciju biežumā starp abām pacientu grupām nav ($p = 0,780$).

Stacionēšanas ilgums PD katetra implantācijai, PD uzsākšanai un apmācībai, komplikāciju ārstēšanai visiem novērotajiem pacientiem vidēji ir 35,65 dienas. Akūti sāktas PD pacientu grupā vidējais stacionēšanas ilgums ir 41,33 dienas. Plānoti sāktas PD pacientu grupā vidējais hospitalizācijas dienu skaits ir 26,06 dienas (sk. 5. att.). Akūti sāktas PD pacientu grupā hospitalizācija ir statistiski ticami ilgāka nekā plānotas PD pacientu grupā ($p = 0,048$).

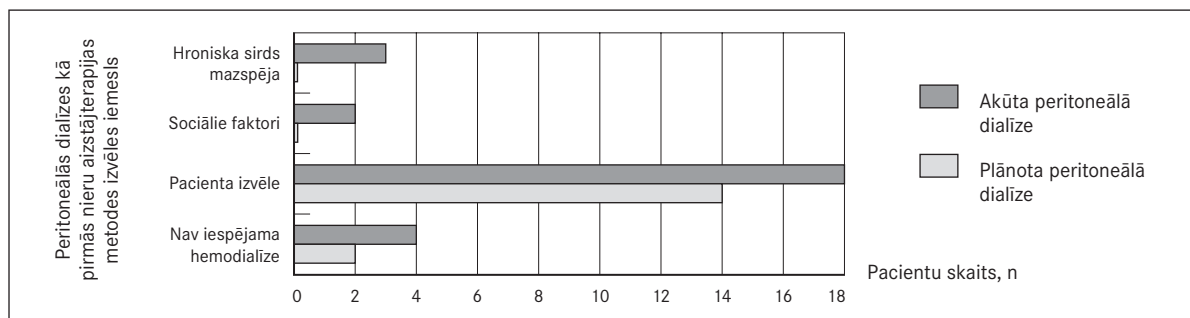
2. attēls. Akūti sāktas peritoneālās dialīzes iemesli

Causes of acute started peritoneal dialysis



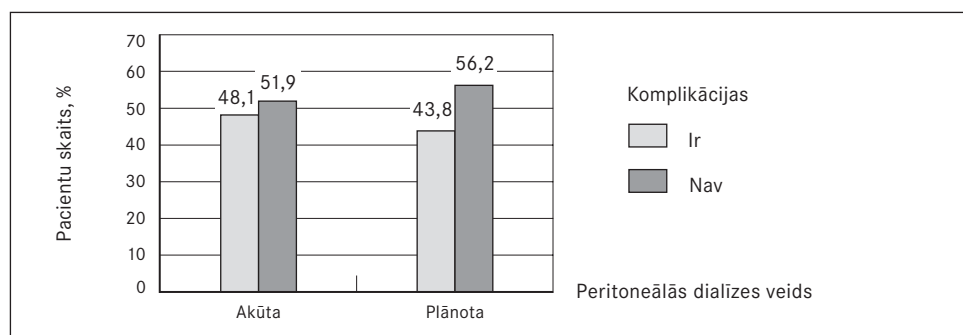
3. attēls. Peritoneālās dialīzes kā pirmās nieru aizstājterapijas metodes izvēles iemesli

Causes of choice peritoneal dialysis as a first renal replacement therapy



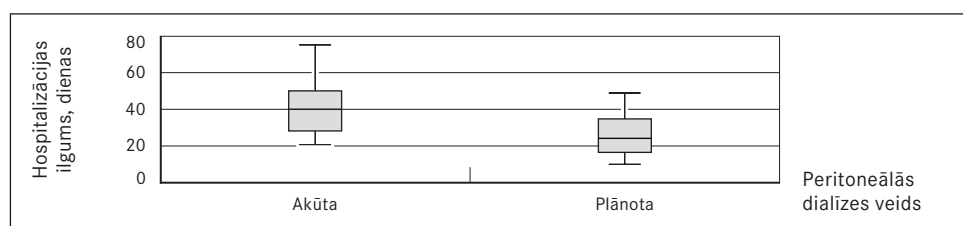
4. attēls. Specifiskās peritoneālās dialīzes komplikācijas

Specific peritoneal dialysis complications



5. attēls. Hospitalizācijas ilgums

Duration of hospitalisation



Diskusija

Pētījuma mērķis bija izvērtēt incidento HNS 5. stadijas pacientu peritoneālās dialīzes uzsākšanas veidu (akūts vai plānveida), komplikāciju biežumu un hospitalizācijas ilgumu, kā arī akūti sāktas dialīzes iemeslus vienā nefroloģijas centrā.

Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Nefroloģijas centrā 2012.–2013. gadā peritoneālo dialīzi sāka 43 pacienti. Analizēto pacientu hroniskas nieru slimības biežākie cēloņi ir hronisks glomerulonefrīts (20,9%) un diabētiska nefropātija (18,6%). ASV Nieru slimību reģistra dati liecina, ka 2011. gadā diabētiska nefropātija kā HNS cēlonis slimniekiem ar terminālu nieru mazspēju ieņem pirmo vietu (44%) starp citiem HNS cēloņiem, bet glomerulonefrīts ir otrajā vietā [28].

2004. gadā tika publicēts kāda Horvātijas centra pētījums, kurā analizēta nieru aizstājterapijas 35 gadu pieredze (no 1966. līdz 2001. gadam). Šajā periodā primārs hroniskas nieru slimības cēloņu sadalījums bija šāds: no 1966. līdz 1979. gadam galvenais cēlonis bija glomerulonefrīts – 62%,

pielonefrīts – 21,1% pacientu, bet diabētiska nefropātija – tikai vienam pētījumā iekļautajam pacientam. No 1980. līdz 1989. gadam glomerulonefrīts bija 31,6%, diabētiska nefropātija – 10,4% novēroto pacientu. Laika periodā no 1999. līdz 2001. gadam glomerulonefrīts kā hroniskas nieru mazspējas cēlonis tika konstatēts tikai 18% pacientu, bet diabētiska nefropātija – jau 24,9%. Laika gaitā mainās HNS cēloņu sadalījums, pieaug diabētiskās nefropātijas īpatsvars [22].

Šajā pētījumā 62,8% iekļauto pacientu NAT sāka akūti. Novēlots dialīzes sākums ir aktuāla problēma daudzās pasaules valstīs. Pētījumi rāda, ka vairāk nekā puse terminālas nieru mazspējas slimnieku dialīzi sāk akūti, suboptimālā laikā, kā arī vidēji 60–70% pacientu pie nefrologa nonāk novēloti, jau pirmsdialīzes periodā [1, 18, 19].

Nefrologa uzraudzībā pirms NAT sākuma bija 58,1% no analizē iekļautajiem pacientiem, un 48,1% no šiem pacientiem dialīzi uzsāka akūti. Vairākos pētījumos tika salīdzināti pacientu parametri atkarībā no laika, kad pacienti vērsušies pie nefrologa. Visos pētījumos tika pierādīts, ka hroniskas nieru slimības slimnieku agrīna nefrologa uzraudzība asociējās ar labāku pacienta vispārējo stāvokli, labāku blakusslimību un hroniskas nieru slimības komplikāciju kompensāciju, īsāku hospitalizāciju, mazāku mirstību, kā arī ietekmē NAT metodes izvēli peritoneālās dialīzes labā [12, 15, 21, 25].

Pētījumā tika novērots, ka biežākie akūta peritoneālās dialīzes sākuma iemesli ir strauji progresējoša nieru mazspēja un urēmiska intoksikācija, turklāt urēmiska intoksikācija ir biežākais iemesls pacientiem, kuri nebija nefrologa uzraudzībā. Literatūrā pieejami vairāki pētījumi optimālā un suboptimālā laikā uzsāktas dialīzes iznākumu salīdzināšanai, tomēr nav lielu pētījumu, kuros uzmanība būtu pievērsta novēlotas dialīzes iemeslu noskaidrošanai. 2013. gadā tika publicēts pētījums, kurā analizēja suboptimālā laikā sāktas dialīzes cēloņus pacientiem, kuri bija nefrologa uzraudzībā vismaz 12 mēnešus pirms NAT sākuma. Šajā pētījumā 52,4% dialīzi uzsāka suboptimāli un galvenie iemesli bija šādi: ar pacientu saistīta aizkavēšanās, akūta nieru mazspēja uz hroniskas nieru slimības fona, ķirurģiska aizkavēšanās pieejas izveidošanā un novēlota lēmuma pieņemšana NAT uzsākšanai [13].

Zināms, ka peritoneālā dialīze ir labākā metode, uzsākot nieru aizstājterapiju, jo ilgāk saglabājas nieru reziduāla funkcija, kā arī vairākos pētījumos pierādīta zemāka PD pacientu mirstība pirmajos 2–3 ārstēšanas gados, salīdzinot ar HD pacientiem. Šajā darbā tika novērtēti faktori, kuri noteica tieši PD izvēli kā pirmās nieru aizstājterapijas metodi. Lielākā daļa pacientu (74,4%) peritoneālo dialīzi izvēlējās paši, 14% novēroto pacientu PD bija izvēlēta neiespējamās hemodialīzes dēļ, 4,7% – sociālu faktoru dēļ un 7% – hroniskas sirds mazspējas dēļ [2, 17, 18].

Specifiskās PD komplikācijas attīstījās 46,5% pētījumā iekļauto pacientu. Akūti sāktas dialīzes grupā – 48,1% gadījumu un plānoti sāktas dialīzes pacientu grupā – 43,8% gadījumu, kas parāda, ka nav statistiski ticamu atšķirību komplikāciju attīstības biežumā, PD akūta vai plānveida. Citos pētījumos ir līdzīgi rezultāti. 2006. gadā Dānijā tika veikts pētījums, kurā parādīts, ka akūts PD sākums nav saistīts ar biežākām infekciozām PD komplikācijām, savukārt mehāniskas PD komplikācijas ir biežākas pacientiem ar akūtu dialīzes sākumu [23]. 2012. gada pētījums Kalifornijā parādīja, ka infekciozas PD komplikācijas, ar PD katetru saistītas un citas specifiskas PD komplikācijas ir sastopamas vienādi bieži gan akūti, gan plānoti sāktas PD grupās [11].

Šajā pētījumā analizēts hospitalizācijas ilgums PD katetra implantācijai, PD uzsākšanai un pacientu apmācībai, komplikāciju ārstēšanai divās pacientu grupās ir statistiski ticami atšķirīgs. Akūti sāktas dialīzes grupā stacionēšanas ilgums vidēji ir 41,3 dienas, plānoti sāktas PD – 26,06 dienas. Rezultāti parāda, ka, laikus nosūtot pacientus pie nefrologa, laikus plānojot NAT sākumu, rūpīgi kontrolējot HNS sarežģījumus, iespējams samazināt pacientu hospitalizācijas ilgumu un ārstēšanas izmaksas stacionārā. 2008. gadā Taivānas pētījumā parādīts, ka pacientiem, kuri uzsāk dialīzi plānoti, ar augstāku GFĀ līmeni, ir īsāka hospitalizācija un retākas atkārtotas hospitalizācijas komplikāciju ārstēšanai [26]. Ir aprēķināts, ka Kanādā 2005. gadā slimnicu izmaksas neplānotai dialīzei bija 33 miljoni dolāru. Pēc prognozēm, samazinot uz pusi neplānotas dialīzes gadījumu skaitu, gada laikā izdotos ietaupīt no 13 līdz 16 miljoniem dolāru [28].

Šajā pētījumā tika retrospektīvi analizēts peritoneālās dialīzes uzsākšanas veids – akūti vai plānveidā, kā arī akūta sākuma iemesli un to ietekme uz komplikāciju attīstību un hospitalizācijas ilgumu. Kopumā rezultāti parādīja, ka galveno faktoru ietekmi, kas nosaka dialīzes novēloto sākumu, iespējams mazināt. Veiksmīga dažādu specialitāšu ārstu, nefrologa un pacienta sadarbība var ietekmēt NAT uzsākšanas laika plānošanu, uzlabot HNS pacienta dzīves kvalitāti, novērst nepietiekamu terapiju, samazināt ārstēšanas izmaksas un mirstību.

Pētījumā iekļauts neliels dalībnieku skaits, tāpēc tas nedod iespēju iegūtos datus attiecināt uz visu PD slimnieku populāciju, tomēr tas raksturo peritoneālās dialīzes programmas situāciju vienā nefroloģijas centrā 2012. un 2013. gadā.

Secinājumi

1. Hroniskas nieru slimības biežākie cēloņi novērotajiem pacientiem ir diabētiska nefropātija un glomerulonefrīts.
2. Divu gadu (2012. un 2013. gadā) periodā hroniskas nieru slimības 5. stadijas pacienti Nefroloģijas centrā 62,8% gadījumu peritoneālo dialīzi uzsāk vēlini. Pacientiem, kuri atrodas pastāvīgā nefrologa novērošanā, konstatēts novēlots peritoneālās dialīzes sākums.
3. Biežākie iemesli akūti sāktai nieru aizstājterapijai ir strauji progresējoša nieru mazspēja un urēmiska intoksikācija.
4. Lielākā daļa jeb 74,4% pacientu peritoneālo dialīzi kā pirmo nieru aizstājterapijas metodi izvēlējās paši.
5. Laikus sāktas peritoneālās dialīzes pacientiem novēro tendenci retākai komplikāciju attīstībai.
6. Laikus plānojot un sākot peritoneālo dialīzi, iespējams samazināt pacientu hospitalizācijas ilgumu, līdz ar to arī ārstēšanas izmaksas.



Assessment of Peritoneal Dialysis Initiation in a Nephrology Centre

Abstract

The aim of the research “Assessment of Peritoneal Dialysis Initiation in a Nephrology Centre” was to evaluate the initial stage of peritoneal dialysis of chronic kidney disease incident patients (acute or planned), incidence of complications, duration of hospitalisation and causes of late initiation of dialysis in one centre of nephrology.

In order to achieve the objective of the research, 43 patients were enrolled in the study. All patients began peritoneal dialysis as a first modality of renal replacement therapy in 2012 and 2013. The patients were divided into two groups according to the start of dialysis – acute or planned. Incidence of complications and duration of hospitalisation were compared in order to evaluate the results, and causes of acute start of peritoneal dialysis were determined.

The statistical analysis of the data was performed by using Microsoft Office Excel and IBM SPSS computer programs.

The results show that 62.8% of all patients initiated dialysis in the acute way, the most common causes of late start of dialysis are a rapidly progressing renal failure and uremic intoxication. Of all patients included in the research, 48.1% had a permanent nephrologist's supervision before starting kidney replacement therapy.

Early complications in the acute peritoneal dialysis group are slightly more frequent than in the planned group – 48.1% versus 43.8%. In the planned PD group, median number of hospitalisations was 26.4, in acute PD group – 42.9.

According to the research data, it is possible to conclude that most chronic renal failure patients initiated dialysis in a suboptimal level, even patients who were under supervision of a nephrologist had late renal replacement therapy start. Risk of early complications of peritoneal dialysis is not higher in patients with acute dialysis initiation, while the duration of hospitalisation is higher, so the timely planning of peritoneal dialysis can reduce the duration of hospitalisation and the cost of treatment.

Keywords: peritoneal dialysis, chronic kidney disease, kidney replacement therapy, acute initiation of peritoneal dialysis, planned initiation of peritoneal dialysis.

Literatūra

1. Kuzema V., Pētersons A., Lejnieks A. Anēmijas ārstēšanas ietekme uz hroniskas nieru slimības progresēšanu slimniekiem pirmsdialīzes periodā // RSU Zinātniskie raksti: 2011. – 1. sēj. – Rīga: RSU, 2011; 96.–104. lpp.
2. Pētersons A. Nieru slimības: Nieru aizstājterapija // Kliniskā medicīna – 1. izd. – Red. Lejnieks A. – Rīga: Medicīnas apgāds, 2010. – 753.–771. lpp.
3. Bargman J., Skorecki K. Chronic kidney disease // Haririson's nephrology and acid-base disorders / Ed. by Jameson J. L., Loscalzo J. – 17th ed. – New York: McGraw-Hill, 2010. – Pp. 113–115.
4. Beaulieu M. C., Curtis B. M., Levin A. The role of the chronic kidney disease clinic // Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation / Ed. by Himmelfarb J., Sayegh M. H. – 3rd ed. – Philadelphia: Saunders, 2010. – Pp. 78–81.
5. Boeschoten E., Dekker F, Krediet R., et al. Netherlands cooperative study on the adequacy of dialysis. Final report, Necosad 2003 // <http://www.necosad.nl/> (sk. 05.04.2013.).
6. Churchill D. N., Blake P. G., Jindal K. K., et al. Clinical practice guidelines for initiation of dialysis. – Canadian Society of Nephrology // Journal of the American Society of Nephrology, 1999; 10 (13): 289–291.
7. Cooper B., Branley P., Bulfone L., et al. The initiating dialysis early and late (IDEAL) study: study rationale and design // Peritoneal Dialysis International, 2004; 24: 176–181.
8. Cooper B., Branley P., Bulfone L., et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis // The New England Journal of Medicine, 2010; 363: 609–619.
9. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry annual report 2010. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics. – Amsterdam, 2012. – Pp. 82–115.
10. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry annual report 2011. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics. – Amsterdam, 2013. – Pp. 82–115.
11. Ghaffari A. Urgent-start peritoneal dialysis: a quality improvement report // American Journal of Kidney Diseases, 2012; 59 (3): 400–408.
12. Hommel K., Madsen M., Kamper A. L. The importance of early referral for the treatment of chronic kidney disease: a Danish nationwide cohort study // BMC Nephrology, 2012; 10: 13–108.
13. Hughes S. A., Mendelssohn J. G., Tobe S. W., et al. Factors associated with suboptimal initiation of dialysis despite early nephrologist referral // Nephrology Dialysis Transplantation, 2013; 28 (2): 392–397.
14. Kellum J. A., Bellomo R., Ronco C., et al. Continuous renal replacement therapy. – New York: Oxford University Press, 2010. – Pp. 39–40.
15. Kinchen K. S., Sadler J., Fink N., et al. The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality // Annals of Internal Medicine, 2002; 137 (6): 479–486.
16. Levin A., Rocco M., Eknayan G., et al. NKF-DOQI guidelines. 2006 Updates clinical practice guidelines and recommendations: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy, vascular access // http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_commentaries.cfm (sk. 14.04.2013.).
17. Lukowsky L. R. Factors associated with mortality in patients with end-stage renal disease during the first and second years after a dialysis initiation // Dissertation, Abstract. – Los Angeles: University of California, 2012: ii–iii.
18. Marron B., Ortiz A., Sequera P., et al. Impact of end-stage renal disease care in planned dialysis start and type of renal replacement therapy – a Spanish multicentre experience // Nephrology Dialysis Transplantation, 2006; 21 (2): ii51–ii55.
19. Mendelssohn D. C., Curtis B., Yeates K., et al. Suboptimal initiation of dialysis with and without early referral to a nephrologist // Nephrology Dialysis Transplantation, 2011; 26: 2959–2965.
20. NKF-DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. National Kidney Foundation – Dialysis outcomes quality initiative // American Journal of Kidney Diseases, 1997; 30 (2): 67–136.

21. Obrador G. T., Pereira B. J. Early referral to the nephrologist and timely initiation of renal replacement therapy: a paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure // *American Journal of Kidney Diseases*, 1998; 31 (3): 398–417.
22. Orlić L., Matić-Glazar D., Vlahović A., et al. Incidence of chronic renal failure during 35 years at the Rijeka Clinical Hospital Center // *Acta Medica Croatica*, 2004; 58 (1): 73–77.
23. Povlsen J. V., Ivarsen P. How to start the late referred ESRD patient urgently on chronic APD // *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2006; 21 (2): ii56–ii59.
24. Reeves J. H. Renal replacement therapy // *Renal failure and replacement therapy* / Ed. by Blakeley S. – London: Springer Verlag, 2008. – Pp. 53–54.
25. Sabath E., Vega O., Correa-Rotter R. Early referral to the nephrologist: impact on initial hospitalization and the first 6 months of continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Revista de Investigación Clínica*, 2003; 55 (5): 489–493.
26. The CARI Guidelines: Caring for Australians with renal impairment. – Dialysis guidelines: Acceptance onto dialysis: 6th level of renal function at which to initiate dialysis // http://www.cari.org.au/DIALYSIS_accept_published/Level_of_renal_function_Aug_2005.pdf (sk. 20.12.2013.).
27. United States Renal Data System, USRDS 2013. Annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States // *National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease*, 2013: 229–344.
28. Wai Kei Lo, Tze Hoi Kwan, Yiu Wing Ho, et al. Preparing patients for peritoneal dialysis // *Peritoneal Dialysis International*, 2008; 28 (3): 69–71.

Aortas vārstuļa stenozes saistība ar bioķīmiskiem marķieriem

*Juris Lūriņš¹, Vitolds Mackēvičs²,
Pēteris Tretjakovs³, Ints Zeidlers⁴*

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ *Doktora studiju programma,*

² *Iekšējās slimību katedra,*

³ *Cilvēka fizioloģijas un bioķīmijas katedra,*

⁴ *Rehabilitācijas katedra*

Kopsavilkums

Ievads. Latvijā trūkst datu par aortas vārstuļa (AoV) stenozes saistību ar bioķīmiskajiem marķieriem.

Darba mērķis bija izpētīt dažādu bioķīmisko rādītāju (holesterīna un tā frakciju, fibrinogēna, brīvo taukskābju (TS), C reaktīvā olbaltuma (CRO), augsti jutīgā (hs – *high sensitive*) CRO lomu AoV attīstības mehānismā, kā arī noskaidrot šo rādītāju saistību ar AoV stenozes smaguma pakāpi.

Materiāls un metodes. Pacienti iedalīti divās pamatgrupās: 1) grupa ar AoV stenozī, 2) kontroles grupa bez AoV stenozes. Visiem pētījuma pacientiem veikta ehokardiogrāfija. AoV stenozes pacienti iedalīti trīs grupās atkarībā no stenozes pakāpes – viegla, vidēja un smaga. Pacientiem veiktas bioķīmiskās analīzes (holesterīna un tā frakciju, fibrinogēna, brīvo TS, CRO, hs-CRO).

Rezultāti. Pētījumā tika iekļauti 42 pacienti – 11 pacientu kontroles grupā un 31 pacients AoV stenozes grupā. Brīvo TS vidējais līmenis (M) kontroles grupā bija 13945,11 μmol; standartnovirze (SD) = 5803,08, vieglas AoV stenozes grupā – M = 14126,26 μmol; SD = 5858,17, vidēji smagas AoV stenozes grupā – M = 8054,66 μmol; SD = 8057,39 un smagas AoV stenozes grupā – M = 7250,28 μmol; SD = 8137,65; starp grupām tika konstatēta statistiski ticama vidējo vērtību atšķirība ($p = 0,039$). Pastāv vidēja, negatīva un statistiski ticama korelācija starp brīvajām TS un AoV stenozes pakāpi ($r_s = -0,401$; $p = 0,025$).

Kopējā holesterīna (KH) vidējais līmenis kontroles grupā bija 5,73 mmol/l; SD = 1,31, AoV stenozes grupā – M = 4,47 mmol/l; SD = 1,15, starp grupām tika konstatēta statistiski ticama vidējo vērtību atšķirība ($p = 0,01$). Triglicerīdu (TG) vidējais līmenis kontroles grupā bija 1,72 mmol/l; SD = 0,75, vieglas AoV stenozes grupā – M = 1,55 mmol/l; SD = 0,54, vidēji smagas AoV stenozes grupā – M = 1,31 mmol/l; SD = 0,64, bet smagas AoV stenozes grupā – M = 0,92 mmol/l; SD = 0,6, starp grupām tika konstatēta statistiski ticama vidējo vērtību atšķirība ($p = 0,027$).

Secinājumi. Netika konstatēta saistība starp paaugstinātu kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna, triglicerīdu, samazinātu augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmeni un iegūtas aortas vārstuļa stenozes pakāpi. Brīvo taukskābju līmenis bija zemāks pacientiem ar aortas vārstuļa stenozī. Pastāv vidēja, negatīva un statistiski ticama korelācija starp brīvajām taukskābēm un aortas vārstuļa stenozes pakāpi.

Pētījuma rezultāti nav pilnīgi pārliecinoši, tāpēc pētījums tiks turpināts.

Atslēgvārdi: aortas vārstuļa stenoze, bioķīmiskie marķieri.

Ievads

Sirds un asinsvadu slimības joprojām ir viens no vadošajiem nāves cēloņiem Latvijā. Aortas vārstuļa (AoV) stenoze ir visbiežāk sastopamā sirds vārstuļu slimība.

Daudzus gadus tika uzskatīts, ka deģeneratīva AoV stenoze ir ar novecošanos saistīts process, kura laikā notiek pasīva kalcija depoziācija AoV virs, bet pēdējā laikā tiek pausts viedoklis, ka AoV stenoze ir aktīvs process, kuram ir zināma līdzība ar aterosklerozi [3, 18, 19].

Jau *Stewart B. F.* un līdzautoru pētījumā tika noskaidrots, ka AoV stenozes attīstībā būtiska loma ir hiperholesterinēmijai, vecumam, vīriešu dzimumam, arteriālai hipertensijai un smēķēšanai, kas ir arī aterosklerozes riska faktori [17].

AoV stenozes gadījumā novēro lipoproteīnu depoziāciju, hronisku iekaisuma procesu un aktīvu viru kalcifikāciju, kas rezultējas makroskopiskā, progresējošā viru sabiezēšanā [8]. Lipīdu akumulācija sekmē iekaisuma procesa attīstību, kur dominējošās šūnas ir T limfocīti un makrofāgi. Iekaisuma šūnas sekmē citokīnu produkciju (audzēju nekrozes faktors $\beta 1$, interleikīns 1- β), kas savukārt veicina lokālu matricē metālproteināžu sintēzi, kas piedalās remodelācijas un kalcifikācijas procesos [8, 18].

Bioķīmisko marķieru loma tiek aktīvi pētīta kardioloģijā, lai ne tikai diagnosticētu slimību, bet arī meklētu likumsakarības patoģenēzē, noteiktu slimības smaguma pakāpi. Turklāt mūsdienās bioķīmiskos marķierus izmanto, lai noteiktu prognozi un sekotu terapijas efektivitātei.

Tiek meklēta saistība starp dažādiem bioķīmiskajiem rādītājiem un kardiovaskulāro (KV) slimību, tajā skaitā AoV stenozes etioloģiju un patoģenētiskajiem mehānismiem. Veikti vairāki pētījumi, kuros meklēta saistība starp bioķīmiskajiem marķieriem un AoV stenozī, taču pētījumos iekļauto pacientu skaits ir samērā neliels.

AoV stenozes gadījumā pētīti tādi bioķīmiskie marķieri kā homocisteīns, osteopontīns, fetuīns-A, B tipa nātrijurētiskais peptīds, N termināla pro-B tipa nātrijurētiskais peptīds, adiponektīns, angiotenzinogēns, angiotenzīns I un angiotenzīns II, zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns (ZBLH), C reaktīvais olbaltums (CRO), augsti jutīgais (hs – *high sensitive*) CRO (hs-CRO), fibrinogēns un daudzi citi [4, 6, 7, 9, 10, 13].

Pētījumos noskaidrots, ka paaugstināts plazmas ZBLH saistās ar lielāku oksidēto daļiņu daudzumu AoV, kā arī sekmē AoV stenozes ātrāku progresiju [15]. Savukārt kādā pētījumā, kur pētīja eksplantētus AoV pacientiem ar AoV stenozī, konstatēja, ka ir zemāka augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABLH) koncentrācija nekā pacientiem bez AoV stenozes [14].

Lai gan tiek uzskatīts, ka AoV stenoze ir aterosklerozei līdzīgs process, tomēr tiek fiksētas būtiskas atšķirības. Aterosklerozes gadījumā statīnu terapija ir viens no ārstēšanas stūrakmeņiem, bet AoV stenozes gadījumā pētījumos pierādīts, ka statīni nav tik efektīvi. Klīniskie pētījumi nesniedz pierādījumus tam, ka statīnu terapija mazinātu asimptomātiskas AoV stenozes progresēšanu pacientiem ar dokumentētu vieglu un vidēji smagu AoV stenozī. Tāpēc šobrīd nav pamatoti lietot statīnus, lai aizkavētu AoV stenozes progresiju.

Eiropas Kardiologu biedrības 2012. gada vadlīnijās minēts, ka deģeneratīva AoV stenoze ir aktīvs process, kas ir līdzīgs aterosklerozei, tomēr statīnu terapija ar vienīgo mērķi aizkavēt AoV stenozes progresiju netiek ieteikta [19]. Tomēr vadlīniju autori min, ka aterosklerozes riska faktoru modifikācija kā sekundāra aterosklerozes prevencija tiek ieteikta [19].

Lai gan pētījumos pierādīts, ka statīnu terapija nemazina AoV stenozes smaguma pakāpi un neaizkavē progresiju, tomēr nav zināma statīnu loma, vai tie spēj novērst AoV stenozes rašanos. CRO tiek piedēvēta būtiska loma aterosklerozes attīstībā [12]. Tā kā ir saskatītas līdzības aterosklerozes un AoV stenozes attīstības mehānismā, tiek pievērsta uzmanība CRO un hs-CRO līmeņa saistībai ar AoV stenozī.

Vienā no pētījumiem mērķis bija noskaidrot, vai AoV stenozes gadījumā iekaisums ir viens no patoģenētiskajiem mehānismiem, līdzīgi kā tas ir aterosklerozes gadījumā. Sešdesmit divi pacienti tika iekļauti AoV stenozes grupā un 92 pacienti – kontroles grupā. CRO AoV grupā bija 0,848 mg/dl, bet kontroles grupā – 0,349 mg/dl ($p = 0,0001$). Netika atrastas statistiski ticamas CRO līmeņa atšķirības

pacientiem ar vidēji smagu AoV kalcinozi, salīdzinot ar smagu AoV kalcinozi. Pētījuma autori min, ka nevar skaidri noteikt, vai paaugstināts CRO ir cēlonis AoV stenozes attīstībā vai tomēr procesa sekas [9].

Kādā pētījumā, kurā iekļāva pacientus ar aortas sklerozi un AoV stenozi, tika noskaidrots, ka pacientiem kontroles grupā hs-CRO līmenis bija statistiski ticami zemāks nekā pacientiem ar AoV sklerozi un AoV stenozi. Citi KV riska faktori un medikamentu lietošana trijās grupās nebija statistiski ticami atšķirīga. Tomēr netika atrasta korelācija starp hs-CRO līmeni un AoV stenozes smaguma pakāpi. Secinājumos darba autori min, ka hs-CRO nevar tikt izmantots kā marķieris kalcificējošas AoV stenozes progresēšanas noteikšanai, tomēr var tikt izmantots, lai identificētu pacientus ar agrīnu kalcificējošu AoV slimību. Pētījums parāda, ka iekaisumam ir nozīmīga loma AoV stenozes attīstības sākuma posmā, bet ne vēlīnā, tāpēc darba autori iesaka lietot hs-CRO kā agrīnu marķieri, lai identificētu pacientus, kuriem kalcificējoša AoV stenoze var attīstīties [13].

Literatūras datu apjoms par brīvo taukskābju (TS) lomu AoV stenozes etiopatogēnēzē ir ierobežots.

Brīvās TS atbrīvojas no taukaudiem galvenokārt no triglicerīdu (TG) rezervēm. Palielinātam brīvo TS līmenim ir saistība ar arteriālo hipertensiju, insulīna rezistenci, aknu steatozi un aterosklerozi. Brīvo TS loma ir pētīta sakarā ar pēkšņu kardiālu nāvi (PKN). Pētījumā, kur bija iekļauti 3315 pacienti, tika secināts, ka paaugstināts brīvo TS līmenis ir neatkarīgs riska faktors PKN pēc plānveida koronarogrāfijas. Pētījuma autori secina arī to, ka paaugstināts brīvo TS līmenis var tikt izmantots kā marķieris to pacientu identifikācijai, kuriem ir augsts PKN un citu fatālu KV notikumu risks. Tomēr joprojām nav skaidrs, vai augsts brīvo TS līmenis ir cēlonis šiem notikumiem vai sekas [16]. Paaugstināts brīvo TS līmenis konstatēts arī pacientiem agrīni pēc miokarda infarkta, turklāt tas ir saistīts ar palielinātu mirstību.

Fizioloģiskos apstākļos garo ķēžu TS β oksidācija sniedz 60–70% no sirdij nepieciešamās enerģijas. TS oksidācijai ir vajadzīgs liels skābekļa daudzums. Pacientiem ar sirds hipertrofiju palielinās glikozes metabolisma loma enerģijas ieguvei, jo tam nepieciešams mazāks skābekļa daudzums, savukārt TS patēriņš miokardā šādā situācijā mazinās. Literatūrā tiek minēts, ka pastāv negatīva korelācija starp TS asimilāciju, oksidāciju un kreisā kambara masu un beigu diastolisko diametru. Samazināta TS izmantošana miokardā ir proporcionāla kambara hipertrofijai [11].

Mehānisms, kāpēc sirds hipertrofijas gadījumā ir samazināta TS izmantošana, joprojām nav īsti skaidrs [11].

AoV stenozes saistība ar bioķīmiskajiem rādītājiem Latvijā ir maz pētīta, un informācijas apjoms šīs problēmas aspektā ir samērā ierobežots, tāpēc savā darbā iekļāvām tādus bioķīmiskos parametrus kā holesterīns un tā frakcijas, fibrinogēns, brīvās TS, CRO un hs-CRO.

Darba mērķis

Darba mērķis bija izpētīt dažādu bioķīmisko rādītāju (holesterīna un tā frakciju, fibrinogēna, brīvo taukskābju, CRO, hs-CRO) lomu AoV attīstības mehānismā, kā arī noskaidrot šo rādītāju saistību ar AoV stenozes smaguma pakāpi.

Materiāls un metodes

Klīniski analītiskais pētījums veikts ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauju.

Pacienti tika iedalīti divās pamatgrupās:

- 1) grupa ar AoV stenozi,
- 2) kontroles grupa bez AoV stenozes.

Pētījumā tika izmantoti ambulatoro pacientu ehokardiogrāfijas (Ehokg) izmeklējumos iegūtie dati un iekļauti jebkura vecuma pacienti ar Ehokg apstiprinātu iegūtu AoV atveres stenozi.

Pacienti ar AoV stenozī tika iedalīti trīs grupās atkarībā no stenozes pakāpes, ņemot vērā maksimālo plūsmas ātrumu – V maks. (m/s), vidējo spiediena gradientu – PG vid. (mm Hg), AoV atveres laukumu – AVA (cm²): smaga – V maks. > 4,0 m/s, PG vid. > 40 mm Hg, AVA < 1,0 cm²; vidēja – V maks. 3,0–4,0 m/s, PG vid. 25–40 mm Hg, AVA 1,0–1,4 cm²; viegla – V maks. 1,7–2,9 m/s, PG vid. < 25 mm Hg, AVA 1,5–2,0 cm².

Kontroles grupā tika iekļauti atbilstoša vecuma (atbilst aortas stenozes pacientu vidējam vecumam pēc statistikas, atbilstoši EKB 2012. gada sirds vārstuļu slimību ārstēšanas vadlīnijām) pacienti bez aortas vārstuļa atveres stenozes. Izslēgšanas kritēriji abās grupās bija sistēmiskas saistaudu slimības, infekcijas slimības, onkoloģiskas slimības, anamnēzē pārciests miokarda infarkts, smadzeņu infarkts, pārejoša išēmiska lēkme. Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem (arī kontroles grupas pacientiem) veikta Ehokg ar datu arhivāciju, lai izslēgtu AoV patoloģiju. Ehokg tika veikta ar kardioloģisko iekārtu *GE VIVID 7 Dimension*. Visiem pacientiem tika noteikti antropometriskie parametri – augums, svars, ķermeņa masas indekss (ĶMI) – un aizpildītas aptaujas anketas ar anamnēzes datiem par kardiovaskulāro slimību riska faktoriem, blakusslimībām un lietotajiem medikamentiem.

Pētījuma pacientiem tika veikti laboratoriskie izmeklējumi. Asins paraugi laboratorisko izmeklējumu veikšanai tika paņemti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas bioķīmiskajā laboratorijā, to veica viens speciālists. KH un tā frakcijas, glikoze plazmā, fibrinogēns un CRO tika noteikti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas laboratorijā, pārējās analīzes – iekaisuma un neiekaisuma bioķīmiskie marķieri (brīvās TS un hs-CRO) – tika veiktas Rīgas Stradiņa universitātes Fizioloģijas un bioķīmijas laboratorijā. Bioķīmiskie rādītāji tika noteikti, lietojot klīnisko laboratoriju standarta metodes: CRO (izmantots *ROSHE* analizators *Cobas Integra 400 Plus*, imūnturbidimetrijas metode), holesterīns (*Siemens ADVIA 1800*; KH – fermentatīvs tests + CHOD/PAP; TG – fermentatīva reakcija; ABLH – tiešā fermentatīvā reakcija; ZBLH – tiešā metode), fibrinogēns – Kļausa metodes modifikācija. Brīvās TS serumā tika analizētas, izmantojot brīvo TS noteikšanas kitu (*Cayman Chemical Company, Item No 700310*; ASV) un *Infinite F200 PRO* (*Tecan group Ltd.*, Šveice) aparāturu. Brīvo TS koncentrācija paraugos tika noteikta ar fluorometriskās reakcijas palīdzību, analizējot resorufīna fluorescences intensitāti (ierosinošo viļņu garums – 530 nm un emisija – 590 nm). Hs-CRO serumā tika analizēts, izmantojot *xMAP* tehnoloģiju (*Luminex TM 200*; *Austin, Texas*) un atbilstošo analīti kitu (*Milliplex MAP Kit*; *Cat # HCVD3MAG-67K*; ASV).

Statistiskai datu apstrādei tika izmantota programma *Microsoft Office Excel 2010* un *SPSS* (*Statistical Package for the Social Sciences*) 22.0 versija. Tika analizēti bioķīmisko rādītāju vidējie lielumi un standartnovirzes. Ticamības koeficients, $p < 0,05$, tika uzskatīts par statistiski nozīmīgu.

Neparametriskā datu statistiskās analīzes metode – Manna-Vitnija tests – tika izmantota kvantitatīvu datu analīzei. Salīdzinot trīs vai vairākas grupas pēc kvantitatīvas pazīmes neatkarīgi no datu sadalījuma grupās, izmantoja Kraskela-Vollisa (*Kruskal-Wallis*) rangu dispersijas analīzi. Spīrmena neparametriskā korelāciju analīzes metode tika izmantota, lai pētītu sakarības starp kvantitatīviem lielumiem neatkarīgi no to sadalījuma.

Nosacīti ir pieņemta šāda korelācijas ciešuma klasifikācija atkarībā no korelācijas koeficienta r lieluma:

- $|r| \leq 0,25$ – vāja korelācija;
- $0,25 < |r| < 0,75$ – vidēja korelācija;
- $|r| \geq 0,75$ – cieša korelācija [1].

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 42 pacienti: 11 – kontroles grupā (pacienti bez AoV stenozes) (26,2%), 13 – vieglas AoV stenozes grupā (31%), 13 – vidēji smagas AoV stenozes grupā (31%) un 5 – smagas AoV stenozes grupā (11,9%). Pētījuma pacientu vispārējo raksturojumu sk. 1. tabulā. Vidējais pacientu vecums, kuri piedalījās pētījumā, bija $70 \pm 8,21$ gadi.

1. tabula. Pētījuma pacientu raksturojums
Characteristics of the study patients

Rādītāji	Pacientu skaits (n = 42), n			
	Kontrolgrupa (n = 11)	Viegla AoV stenozes grupa (n = 13)	Vidēji smaga AoV stenozes grupa (n = 13)	Smaga AoV stenozes grupa (n = 5)
Dzimums:				
Vīrieši	2	1	6	3
Sievietes	9	12	7	2
Cukura diabēts	0	3	2	1
Primāra arteriāla hipertensija	4	11	6	1
Paaugstināts ZBLH atbilstoši kardiovaskulārajam riskam	7	9	8	5
Ķermeņa masas indekss:				
Normāls	4	2	3	2
Virssvars	4	3	7	1
Aptaukošanās	1	8	3	2
Smaga aptaukošanās	2	0	0	0

AoV – aortas vārstulis, ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns.

Vidējais brīvo TS līmenis kontroles grupā bija 13945,11 μmol ; SD = 5803,08, viegla AoV stenozes grupā – M = 14126,26 μmol ; SD = 5858,17, vidēji smaga AoV stenozes grupā – M = 8054,66 μmol ; SD = 8057,39 un smaga AoV stenozes grupā – M = 7250,28 μmol ; SD = 8137,65. Lai salīdzinātu bioķīmisko rādītāju vidējos lielumus pētījuma grupās, tika izmantots neparametriskās statistikas Kruskala-Vollisa (*Kruskal-Wallis*) tests. Tika konstatēts, ka brīvo TS līmenis pētījuma grupās ir statistiski ticami atšķirīgs ($p = 0,039$). Sk. 2. tab.

Kopējā holesterīna (KH) vidējais līmenis kontroles grupā bija 5,73 mmol/l; SD = 1,31, bet AoV stenozes grupā – M = 4,47 mmol/l; SD = 1,15, starp grupām tika konstatēta statistiski ticama vidējo vērtību atšķirība ($p = 0,01$), (sk. 3. tab.). KH vidējais līmenis viegla AoV stenozes grupā bija 4,74 mmol/l; SD = 1,25, vidējas AoV stenozes grupā – M = 3,89 mmol/l; SD = 0,85, bet smaga AoV stenozes grupā – M = 5,32 mmol/l; SD = 0,89. KH vidējais līmenis pētījuma grupās bija statistiski ticami atšķirīgs ($p = 0,005$).

Augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABLH) vidējais līmenis kontroles grupā bija 1,44 mmol/l; SD = 0,16, viegla AoV stenozes grupā – M = 1,33 mmol/l; SD = 0,32, vidējas AoV stenozes grupā – M = 1,12 mmol/l; SD = 0,22, bet smaga AoV stenozes grupā – M = 1,53 mmol/l; SD = 0,23. Novērtējot ABLH vidējo līmeni dažādās pētījuma grupās, arī tika konstatēta statistiski ticama atšķirība ($p = 0,009$). Savukārt, novērtējot zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBLH) vidējo līmeni, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības starp pētījuma grupām. Vidējais triglicerīdu līmenis kontroles grupā bija 1,72 mmol/l; SD = 0,75, viegla AoV stenozes grupā – M = 1,55 mmol/l; SD = 0,54, vidēji smaga AoV stenozes grupā – M = 1,31 mmol/l; SD = 0,64, bet smaga AoV stenozes grupā – M = 0,92; SD = 0,6, starp grupām tika konstatēta statistiski ticama atšķirība ($p = 0,027$).

Fibrinogēna, CRO, hs-CRO līmenis pētījuma grupās nebija statistiski ticami atšķirīgs (sk. 2. tab.).

Spīrmena korelācijas koeficients norāda, ka pastāv vidēja, negatīva un statistiski ticama korelācija starp brīvajām TS un aortas stenozes pakāpi ($r_s = -0,401$; $p = 0,025$). Starp triglicerīdu līmeni serumā un aortas vārstuļa stenozes pakāpi tika konstatēta vidēja, negatīva un statistiski ticama korelācija. ($r_s = -0,448$; $p = 0,012$). Tika konstatēts, ka CRO līmenis korelē ar hs-CRO līmeni ($r_s = 0,912$; $p = 0,001$).

Mūsu pētījumā netika konstatētas statistiski ticamas korelācijas starp CRO, hs-CRO, kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu, augsta blīvuma lipoproteīnu līmeni un aortas vārstuļa stenozes pakāpi.

2. tabula. Bioķīmiskie rādītāji kontrolgrupā un aortas vārstuļa stenozes grupā atkarībā no stenozes pakāpes
Biochemical parameters in control and aortic stenosis groups depending on the degree of stenosis

Bioķīmiskie rādītāji	Kontrolgrupa, n = 11 (M; SD)	Vieglā AoV stenoze, n = 13 (M; SD)	Vidēji smaga AoV stenoze, n = 13 (M; SD)	Smaga AoV stenoze, n = 5 (M; SD)	Ticamības koeficients, p
Brīvās taukskābes, μmol	13945,11; 5803,08	14126,26; 5858,17	8054,66; 8057,39	7250,28; 8137,65	0,039
Fibrinogēns, g/l	3,41; 0,64	3,48; 0,49	3,47; 0,80	3,42; 0,55	0,990
CRO, mg/l	2,55; 2,60	2,87; 3,16	2,90; 3,67	2,04; 1,85	0,947
Hs-CRO, mg/l	6,09; 7,18	6,68; 9,76	7,50; 13,41	4,35; 4,78	0,939
Kopējais holesterīns, mmol/l	5,73; 1,31	4,74; 1,25	3,89; 0,85	5,32; 0,89	0,005
ABLH, mmol/l	1,44; 0,16	1,33; 0,32	1,12; 0,22	1,53; 0,23	0,009
ZBLH, mmol/l	3,63; 1,27	2,87; 1,00	2,45; 0,82	3,46; 0,87	0,052
Triglicerīdi, mmol/l	1,72; 0,75	1,55; 0,54	1,31; 0,64	0,92; 0,60	0,027

M – vidējais līmenis, SD – standartnovirze, CRO – C reaktīvais olbaltums, Hs-CRO – augsti jutīgais CRO, ABLH – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns, ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns.

3. tabula. Bioķīmiskie rādītāji kontrolgrupā un aortas vārstuļa stenozes grupā
Biochemical parameters in control and aortic stenosis group

Bioķīmiskie rādītāji	Kontrolgrupa, n = 11 (M; SD)	AoV stenozes grupa, n = 31 (M; SD)	Ticamības koeficients, p
Brīvās taukskābes, μmol	13945,11; 5803,08	10471,09; 7653,37	0,098
Fibrinogēns, g/l	3,41; 0,64	3,46; 0,63	0,866
CRO, mg/l	2,55; 2,60	2,75; 3,15	0,693
Hs-CRO, mg/l	6,09; 7,18	6,65; 10,69	0,822
Kopējais holesterīns, mmol/l	5,73; 1,31	4,47; 1,15	0,010
ABLH, mmol/l	1,44; 0,16	1,27; 0,31	0,076
ZBLH, mmol/l	3,63; 1,27	2,79; 0,95	0,071
Triglicerīdi, mmol/l	1,72; 0,75	1,27; 0,62	0,071

M – vidējais līmenis, SD – standartnovirze, AoV – aortas vārstulis, CRO – C reaktīvais olbaltums, Hs-CRO – augsti jutīgais CRO, ABLH – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns, ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns.

Diskusija

AoV stenozes gadījumā tiek saskatīta līdzība ar aterosklerozi. Kādā pētījumā [15] zinātnieki centās noskaidrot, vai pacientiem ar smagu AoV stenozī ir saistība starp oksidētu zema blīvuma lipoproteīnu daudzumu AoV un iekaisuma remodelācijas pakāpi. Otrs pētījuma mērķis bija noteikt zema blīvuma lipoproteīnu proporciju plazmā un oksidētu zema blīvuma lipoproteīnu daudzumu AoV. Tika novērtēti 102 eksplantēti AoV. Vārstuļos, kuros bija lielāks oksidēto zema blīvuma lipoproteīnu daudzums, bija lielāka iekaisuma šūnu koncentrācija, paaugstināta audzēju nekrozes faktora α (TNF α) ekspresija un izteiktāka audu remodelācija. Tika konstatēta augstāka leukocītu, makrofāgu un T limfocītu koncentrācija. Autori izpētījuši un secinājuši, ka plazmas zema blīvuma lipoproteīnu daudzums korelē ar oksidēto daļiņu daudzumu AoV, kā arī ar AoV stenozes ātrāku progresiju. Tika konstatēts, ka ne tikai zema blīvuma lipoproteīnu daudzums plazmā, bet arī TG daudzums korelē ar oksidēto daļiņu daudzumu [15]. Literatūrā tiek minēts, ka palielināts oksidēto zema blīvuma lipoproteīnu daudzums ir saistīts ar palielinātu remodelācijas pakāpi AoV stenozes gadījumā [5, 15].

Attiecībā uz KH, ZBLH, TG līmeņa saistību ar AoV stenozes pakāpi mūsu rezultāti ir atšķirīgi no literatūrā minētajiem. Mūsu pētījuma rezultāti parādīja, ka kontroles grupā KH, ZBLH un TG līmenis bija augstāks nekā pacientiem ar AoV stenozī, ko, iespējams, varētu skaidrot ar faktu, ka vairums pacientu ar AoV stenozī saņēma hipolipidemizējošu terapiju. Otrs būtisks faktors, kas varēja ietekmēt mūsu pētījuma datus, bija neliels pacientu skaits. Mūsu pētījumā netika novērota tendence, ka palielināts KH, ZBLH un TG līmenis būtu saistāms ar izteiktāku AoV stenozes pakāpi. No otras puses, mūsu rezultāti varētu korelē ar ievadā minētajiem pētījumiem attiecībā uz hipolipidemizējošās terapijas saistību ar AoV stenozī, kur minēts, ka statīnu terapija pazemina holesterīna līmeni, taču tai nav saistības ar AoV stenozes progresijas aizkavēšanu [2, 3].

ASTRONOMER pētījumā tika secināts, ka holesterīnu pazeminoša terapija ar rosuvastatīnu nemazina vieglas un vidējas asimptomātiskas AoV stenozes progresēšanu, tāpēc statīnu terapija nebūtu indicēta ar mērķi samazināt AoV stenozes progresēšanas risku [3]. Arī Eiropas Kardiologu biedrības 2012. gada vadlīnijās minēts, ka deģeneratīva AoV stenoze ir aktīvs process, kas ir līdzīgs aterosklerozei, taču statīnu terapija ar vienīgo mērķi aizkavēt AoV stenozes progresiju netiek ieteikta [19]. Tomēr vadlīniju autori min, ka aterosklerozes riska faktoru modifikācija kā sekundāra aterosklerozes prevencija tiek ieteikta [19].

Kādā pētījumā autori novērtēja augsta blīvuma lipoproteīnu daudzumu stenozētā AoV, salīdzinot ar aortas vārstuli bez stenozes. Tika konstatēts, ka stenozētā AoV augsta blīvuma lipoproteīnu daudzums ir zemākā koncentrācijā [14]. Mūsu pētījumā ABLH vidējais līmenis kontroles grupā bija 1,44; SD = 0,16, bet smagas AoV stenozes grupā – M = 1,53; SD = 0,23.

Vairākos pētījumos pētīta sistēmiskā iekaisuma loma deģeneratīvas AoV stenozes gadījumā. Tiek uzskatīts, ka sistēmiska iekaisuma pazīmes raksturīgas arī deģeneratīvai AoV stenozī, līdzīgi kā tas ir aterosklerozes gadījumā. Interesants pētījums veikts Japānā. Pētījuma mērķis bija noteikt CRO saistību ar AoV stenozes smaguma pakāpi, progresiju un prognozi. Pētījumā iekļāva 135 pacientus ar asimptomātisku AoV stenozī. Pacienti tika iedalīti grupās atkarībā no AoV stenozes pakāpes – viegla (n = 18; AoV atveres laukums lielāks par 1,5 cm²), vidēja (n = 57; AoV atveres laukums 1–1,5 cm²) un smaga (n = 60; AoV atveres laukums mazāks par 1 cm²). Tika noskaidrots, ka CRO ir statistiski ticami augstāks pacientiem ar smagu AoV stenozī, salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija vidējas vai vieglas pakāpes AoV stenoze, kā arī tika noskaidrots, ka pacientiem ar strauju AoV stenozes progresēšanu ir statistiski ticami augstāks CRO līmenis. Tomēr jāmin arī fakts, ka šajā pētījumā pacienti smagas AoV stenozes grupā bija statistiski ticami vecāki nekā pārējās grupās, kas varēja ietekmēt pētījuma rezultātus [12].

Savukārt *Jeevanantham V.* un līdzautoru pētījumā tiek minēts, ka hs-CRO nav saistāms ar AoV stenozes smaguma pakāpi un progresijas ātrumu, bet gan var būt noderīgs agrīnai pacientu identifikācijai ar kalcificējošu aortas vārstuļa slimību [13]. *Jeevanantham V.* un līdzautoru pētījumā hs-CRO līmenis pacientiem kontroles grupā bija statistiski ticami zemāks nekā pacientiem ar AoV sklerozi un AoV stenozī [13].

Mūsu pētījumā netika novērota statistiski ticama atšķirība starp kontroles grupu un dažādām AoV stenozes grupām, novērtējot gan hs-CRO, gan CRO, kas, iespējams, būtu skaidrojams ar nelielo pētījuma dalībnieku skaitu.

Laī gan informācijas daudzums attiecībā uz brīvo TS saistību ar AoV stenozes patoģenēzi un smaguma pakāpi ir ierobežots, mūsu rezultāti parādīja, ka brīvo TS līmenis pacientiem ar AoV stenozī ir zemāks nekā pacientiem, kuriem nav AoV stenozes. Tika atrasta saistība, ka, samazinoties brīvo TS daudzumam, AoV stenozes pakāpe palielinās.

TS uzņemšanu miokardā regulē olbaltumi (transportieri) – TS translokāze (FAT/CD36), citoplazmas TS saistošais proteīns (*heart-type cytosolic fatty acid binding protein* FABPpm un H-FABP). Par galveno TS transportolbaltumvielu tiek uzskatīta translokāze FAT/CD36, kura nosaka TS nokļūšanu kardiomiocītā. Lielbritānijā veikts pētījums, kurā iekļauti 18 pacienti ar AoV stenozī, kuriem plānota AoV protezēšana. Pacienti ar cukura diabētu netika iekļauti pētījumā. Tika veikta miokarda biopsija no kambaru galotnes un ātrijiem. Pirms operācijas pacientiem tukšā dūšā tika noteikti šādi bioķīmiskie rādītāji: glikoze, brīvās

TS, triacilglicerols un holesterīns. Kreisā kambara izsviedes frakcija variēja rajonā no 28 līdz 58%, vidējā izsviedes frakcija bija $50 \pm 2\%$. Tika konstatēts, ka FAT/CD36 negatīvi korelē ar kreisā kambara masas indeksu, tas ir, jo izteiktāka hipertrofija, jo zemāks ir FAT/CD36 līmenis kardiomiocītos. Hipertrofētā miokardā palielinās glikozes izmantošana enerģijas ieguvei, un lielāks ir glikozes pārnēsējolbaltumu daudzums kardiomiocītos [11]. Mūsu rezultāti neatbilst citu autoru rezultātiem, tomēr šajā aspektā nevajadzētu pieņemt pārsteidzīgus lēmumus, jo arī citu autoru pētījumos, kur pētītas brīvo TS saistībā ar AoV stenozi, dalībnieku skaits ir ļoti mazs.

Goldsmith I. ar līdzautoriem pētījuši plazmas fibrinogēna, P-selektīna un fon Villebranda faktora koncentrāciju pacientiem ar AoV slimībām. Sava darba ievadā autori min, ka vārstuļu bojājuma gadījumā novēro endotēlija un asins šūnu bojājumu, kas izmaina asins reoloģiskās īpašības, veicina trombocītu aktivāciju un endotēlija disfunkciju. Tika konstatēts, ka fibrinogēna koncentrācija pacientiem ar AoV stenozi bija 3,5 g/l, salīdzinot ar kontrolgrupu, kur vidējā fibrinogēna koncentrācija bija 3,0 g/l. Iegūtā atšķirība bija statistiski ticama. Tika novērota pozitīva korelācija starp fibrinogēna līmeni un vecumu pacientiem ar AoV stenozi, bet netika novērota korelācija starp fibrinogēna līmeni un transvalvulāru aortas gradientu. Pētījuma rezultāti norāda uz to, ka AoV stenoze saistāma ar hiperkoagulāciju [10]. Mūsu pētījumā, novērtējot fibrinogēna līmeni, netika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp kontrolgrupu un AoV stenozes grupām.

Mūsu pētījumā ir neliels pacientu skaits, tāpēc pagaidām tā rezultātus nevar attiecināt uz visiem AoV stenozes pacientiem populācijā. Pētījums tiks turpināts, iekļaujot tajā lielāku dalībnieku skaitu. Pētījums būtu jāpaplašina, ne tikai iekļaujot tajā vairāk pacientu, bet arī novērtējot citu bioķīmisko marķieru, piemēram, adiponektīna, omentīna-1, FGF-21 (fibroblastu augšanas faktors 21), proinsulīna, hemerīna, TNF- α , renīna, lomu AoV stenozes attīstībā. Turklāt nelielais pētījumu skaits un samērā pretrunīgie dati norāda, ka nepieciešami plašāki pētījumi.

Secinājumi

Netika konstatēta saistība starp paaugstinātu kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna, triglicerīdu, samazinātu augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmeni un iegūtas aortas vārstuļa stenozes pakāpi. Kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna, triglicerīdu līmenis bija augstāks, bet augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmenis zemāks pacientiem ar aortas vārstuļa stenozi, salīdzinot ar pacientiem kontrolgrupā, jo aortas vārstuļa stenozes pacienti lietoja hipolipidemizējošo terapiju.

Netika novērota statistiski ticama atšķirība starp kontrolgrupu un dažādām aortas vārstuļa stenozes grupām, novērtējot gan augsti jutīgā C reaktīvā olbaltuma (hs-CRO), gan CRO līmeni.

Netika novērota saistība starp hs-CRO, CRO līmeni un aortas vārstuļa stenozes pakāpi, kas, iespējams, būtu skaidrojams ar nelielo pētījuma dalībnieku skaitu.

Novērtējot fibrinogēna līmeni, netika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp kontrolgrupu un aortas vārstuļa stenozes grupām. Brīvo taukskābju līmenis bija zemāks pacientiem ar aortas vārstuļa stenozi.

Pastāv vidēja, negatīva un statistiski ticama korelācija starp brīvajām taukskābēm un aortas vārstuļa stenozes pakāpi.

Pētījuma rezultāti nav pilnīgi pārliecinoši, tāpēc pētījums tiek turpināts.

Pateicība

Tika izmantots Valsts pētījumu programmas projekta Nr. 1014./VPP-4-8.2 atbalsts.



Aortic Valve Stenosis in Association with Biochemical Markers

Abstract

In Latvia, there is lack of data on aortic valve (AoV) stenosis linkage to biochemical markers.

The aim of the study was to explore the role of biochemical markers (cholesterol and its fractions, fibrinogen, free fatty acids (FFA), C reactive protein (CRP), high sensitivity CRP (hsCRP)) in the development of AoV stenosis and to clarify the association of these indicators with AoV stenosis severity.

Patients were divided into groups: 1) a group with AoV stenosis and 2) a control group without AoV stenosis. All the patients underwent echocardiography. AoV stenosis patients were divided into three groups depending on the degree of stenosis – mild, moderate, severe. Blood samples were taken for laboratory examination to analyse the level cholesterol and its fractions, fibrinogen, FFA, CRP and hsCRP.

The study included 42 patients: 11 in the control group and 31 patients in AoV stenosis group. FFA mean level in the control group was ($m = 13945.11$; $SD = 5803.08$); ($m = 14126.26$; $SD = 5858.17$) in the mild AoV stenosis group; ($m = 8054.66$; $SD = 8057.39$) in the moderate AoV stenosis group and ($m = 7250.28$; $SD = 8137.65$) in the severe AoV stenosis group ($p = 0.039$). There was a medium, negative and statistically reliable correlation between FFA and aortic stenosis degree ($r_s = -0.401$; $p = 0.025$). Total cholesterol (TC) mean level in the control group was ($m = 5.73$; $SD = 1.31$); ($m = 4.47$; $SD = 1.15$) in the AoV stenosis group ($p = 0.01$). Mean level of triglycerides (TG) in the control group was ($m = 1.72$; $SD = 0.75$); ($m = 1.55$; $SD = 0.54$) in the mild AoV stenosis group; ($m = 1.31$; $SD = 0.64$) in the moderate AoV stenosis group, but in the severe AoV stenosis group ($m = 0.92$; $SD = 0.6$) ($p = 0.027$).

There was no correlation between the elevated TC, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), TG, reduced high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) mean level and AoV stenosis degree. There was a moderate, negative and statistically significant correlation between the degree of FFA and AoV stenosis.

Keywords: aortic valve stenosis, biochemical markers.

Literatūra

1. Teibe U. Bioloģiskā statistika. Mācību materiāls. – Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2007. – 88.–91. lpp.
2. Arsenault B. J., Boekholdt S. M., Mora S., et al. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL) // The American Journal of Cardiology, 2014; 113 (8): 1378–1382.
3. Chan K. L., Teo K., Dumesnil J. G., et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: Results of the aortic stenosis progression observation: Measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial // Circulation, 2010; 121 (2): 306–314.
4. Clavel M. A., Malouf J., Michelena H. I., et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival // Journal of the American College of Cardiology, 2014; 63 (19): 2016–2025.
5. Cote C., Pibarot P., Despre's J. P., et al. Association between circulating oxidised low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis // Heart, 2008; 94 (9): 1175–1180.
6. Cote N., Pibarot P., Pepin A., et al. Oxidized low-density lipoprotein, angiotensin II and increased waist circumference are associated with valve inflammation in prehypertensive patients with aortic stenosis // International Journal of Cardiology, 2010; 145 (3): 444–449.
7. Ferrari G., Sainger R., Beckmann E., et al. Validation of plasma biomarkers in degenerative calcific aortic stenosis // The Journal of Surgical Research, 2010; 163 (1): 12–17.
8. Freeman R. V., Otto C. M. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies // Circulation, 2005; 111: 3316–3326.
9. Galante A., Pietroiusti A., Vellini M., et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis // Journal of the American College of Cardiology, 2001; 38 (4): 1078–1082.
10. Goldsmith I., Blann A., Patel R., Lip G. Plasma fibrinogen, soluble P-selectin, and von Willebrand factor in aortic valve disease: evidence for abnormal haemorrhology, platelet activation, and endothelial dysfunction // Heart, 2000; 83 (5): 577–578.

11. Heather L. C, Howell N. J., Emmanuel Y., et al. Changes in cardiac substrate transporters and metabolic proteins mirror the metabolic shift in patients with aortic stenosis // PLoS One, 2011; 6 (10): 1–5.
12. Imai K., Okura H., Kume T., et al. C-reactive protein predicts severity, progression, and prognosis of asymptomatic aortic valve stenosis // American Heart Journal, 2008; 156 (4): 713–718.
13. Jeevanantham V., Singh N., Izuora K., et al. Correlation of high sensitivity C-reactive protein and calcific aortic valve disease // Mayo Clinic Proceedings, 2007; 82 (2): 171–174.
14. Lommi J. I., Kovanen P. T., Jauhiainen M., et al. High-density lipoproteins (HDL) are present in stenotic aortic valves and may interfere with the mechanisms of valvular calcification // Atherosclerosis, 2011; 219 (2): 538–544.
15. Mohty D., Pibarot P., Després J. P., et al. Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 2008; 28 (1): 187–193.
16. Pilz S., Scharnagl H., Tiran B., et al. Elevated plasma free fatty acids predict sudden cardiac death: a 6.85-year follow-up of 3315 patients after coronary angiography // European Heart Journal, 2007; 28 (22): 2763–2769.
17. Stewart B. F., Siscovick D., Lind B. K., et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular health study // Journal of the American College of Cardiology, 1997; 29 (3): 630–634.
18. Sverdlov A. L., Ngo D. T., Chapman M. J., et al. Pathogenesis of aortic stenosis: Not just a matter of wear and tear // American Journal of Cardiovascular Disease, 2011; 1 (2): 185–199.
19. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // European Heart Journal, 2012; 33 (19): 2451–2496.

Bērnu ar glikozes tolerances traucējumiem un 2. tipa cukura diabētu raksturojums Latvijā laika posmā no 2002. līdz 2013. gadam

*Agnese Mikilpa-Mikgelba, Jurgita Gailite¹, Ināra Kirillova²,
Una Lauga-Tuņina², Iveta Dzīvīte-Krišāne³, Dace Gardovska³*

Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte, Latvija

¹ *Rīgas Stradiņa universitāte, doktora studiju programma, Latvija*

² *Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*

³ *Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Pasaulē un Latvijā strauji pieaug bērnu un pusaudžu aptaukošanās. Aptaukošanās veicina insulīna rezistenci, un tas bērniem ir svarīgs riska faktors glikozes tolerances traucējumu (GTT) un 2. tipa cukura diabēta (CD) attīstībā. Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas bērnu endokrinoloģijas nodaļā un diabēta apmācības kabinetā pirmais 2. tipa CD slimnieks tika reģistrēts 2002. gadā.

Darba mērķis bija salīdzināt bērnu un pusaudžu antropometriskos rādītājus, nelabvēlīgu ģimenes anamnēzi, kaitīgos ieradumus, dzimšanas svaru un ar insulīna rezistenci saistītos simptomus pacientiem ar diagnosticētu 2. tipa CD un GTT.

Materiāls un metodes. Retrospektīvā pētījumā tika analizētas 54 pacientu slimības vēstures. 43% (n = 23) pusaudžu bija diagnosticēti 2. tipa CD un 57% (n = 31) pusaudžu – GTT. Pētījuma laikā netika konstatētas statistiski ticamas antropometrisko rādītāju atšķirības starp pacientu grupām.

Secinājumi. Analizējot slimības vēstures, tika secināts, ka nepietiekami rūpīgi tiek ievākta anamnēze par pacientu dzimšanas svaru, kaitīgajiem ieradumiem. Pacientu slimības vēsturēs nebija atrodamā informācija par pacientu vidukļa apkārtmēru. Analizējot insulīna rezistences simptomus abām pētījumu grupām, dislipidēmija statistiski ticami biežāk tika konstatēta pacientiem ar 2. tipa CD.

Atslēgvārdi: virssvars, aptaukošanās, bērni, glikozes tolerances traucējumi, 2. tipa cukura diabēts.

Ievads

Saslimstība ar 2. tipa cukura diabētu (CD) pasaulē un Latvijā turpina pieaugt. Šobrīd cukura diabēts attīstīto valstu vidū ir 4. biežākais saslimstības un mirstības cēlonis [Morrison, 2010]. Aptaukošanās bērnu un pusaudžu vecumā ir izraisījusi strauju saslimstības pieaugumu ar 2. tipa CD. Tieši aptaukošanās ir saistīta ar insulīna rezistenci (IR), kurai ir multifaktoriāla patoģenēze un kas asociējas ar paaugstinātu kardiovaskulāro notikumu risku, arteriālo hipertensiju (AH), diabētu un ietekmē dzīvildzi [Chao Chun, 2007].

Pārejošu insulīna rezistenci veicina pubertāte, kuras laikā pastiprināti izdalās augšanas hormons, tāpēc pubertātes periodā pusaudžiem ar ģenētisku predispozīciju, smagu aptaukošanos un mazkustīgu dzīvesveidu tiek izjaukts hormonālais līdzsvars, kas nozīmīgi palielina 2. tipa cukura diabēta attīstības risku [Shuchi, 2009]. Citi nozīmīgi riska faktori, kas veicina agrīnu 2. tipa CD attīstību, ir 2. tipa CD

ģimenes anamnēzē, etniskā piederība (afroamerikāņiem, indiāņiem u. c.), ar insulīna rezistenci saistītie simptomi (*acanthosis nigricans*, arteriālā hipertensija, dislipidēmija, policistisko olnīcu sindroms) [Wiegand, 2004].

Pusaudža vecumā diagnosticēts 2. tipa CD palielina aterosklerozes risku, kas var agrīnā vecumā manifestēties kā insults, miokarda infarkts, pēkšņa nāve, nieru funkcijas nepietiekamība un hroniska nieru mazspēja, neiropātijas, vaskulopātijas un retinopātijas [Tamara, 2005]. Pusaudži ar 2. tipa CD un glikozes tolerances traucējumiem (GTT) ir rūpīgi jāizmeklē, lai agrīni atklātu un novērstu komplikāciju attīstību. Šai pacientu grupai būtu nepieciešama intensīvāka dzīvesveida korekcija – veselīgs un sabalansēts uzturs, kā arī pietiekama fiziskā aktivitāte, kaitīgu ieradumu atmešana, svara korekcija [Kenneth, 2013].

Darba mērķis

Analizēt un salīdzināt antropometriskos rādītājus (svaru, augumu, ķermeņa masas indeksu (KMI), vidukļa apkārtmēru), nelabvēlīgas iedzimtības faktorus, kā arī ar insulīna rezistenci (IR) saistītus simptomus (dislipidēmiju, arteriālu hipertensiju, taukaino hepatozi) bērniem ar glikozes tolerances traucējumiem (GTT) un 2. tipa cukura diabētu, nosakot iespējamās atšķirības starp dzimumiem abās grupās.

Materiāls un metodes

Retrospektīvā pētījumā tika iekļauti bērni ar 2. tipa CD un GTT, kuri laikposmā no 2002. līdz 2013. gadam ārstējušies Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas bērnu endokrinoloģijas nodaļā vai apmeklējuši diabēta apmācības kabinetu. Otrā tipa CD bērniem diagnosticēts pēc noteiktiem kritērijiem: cukura diabēta klasiskie simptomi (poliūrija, polidipsija, polifāģija, svara zudums) + nejauši, jebkurā diennakts laikā neatkarīgi no pēdējās ēdienreizes konstatēts glikozes līmenis asins plazmā $\geq 11,1$ mmol/l vai glikozes līmenis tukšā dūšā $\geq 7,0$ mmol/l divās atkārtotās pārbaudēs vai glikozes līmenis $\geq 11,1$ mmol/l, veicot orālo glikozes tolerances testu (OGTT), kad pacients izdzer glikozes šķīdumu (glikozes deva bērniem – 1,75 g/kg), nepārsniedzot 75 g. GTT diagnosticēti bērniem, ja glikozes līmenis asins plazmā tukšā dūšā bijis < 7 mmol/l vai, veicot OGTT, glikozes līmenis bijis 7,8–11,0 mmol/l robežās.

Pētījuma laikā tika analizēti un apkopoti pacientu antropometriskie dati (svars, augums, KMI, vidukļa apkārtmērs), analizēti arī dati par nelabvēlīgiem iedzimtības faktoriem (miokarda infarkts, insults, arteriāla hipertensija (AH), dislipidēmija, 1. vai 2. tipa CD, aptaukošanās), dzimšanas svaru, kaitīgajiem ieradumiem (smēķēšana), kā arī dati par AH, taukaino hepatozi ultrasonogrāfijas (USG) atradē, lipīdu profila izmaiņām (kopējais holesterīns (KH), triglicerīdi (TG)). Ķermeņa masas indekss (KMI) aprēķināts, svaru (kg), dalot ar garumu (m), kas kāpināts kvadrātā. Pēc tam KMI izvērtēts, izmantojot Pasaules Veselības organizācijas apstiprinātās procentiļu (pc) līknes attiecībā pret vecumu no 2 līdz 18 gadiem un dzimumu. Arteriālā hipertensija tika konstatēta pēc slimības vēstures datiem, ja pacientam bija noteikta klīniska arteriālās hipertensijas diagnoze pēc veiktajiem izmeklējumiem (arteriālā asinsspiediena kontrole, kardiologa konsultācija). Taukainā hepatoze tika vērtēta pēc USG atrades. Dislipidēmija diagnosticēta, ja kopējā holesterīna līmenis bija augstāks par 5 mmol/l un triglicerīdu līmenis – augstāks par 1,7 mmol/l.

Dati tika apkopoti un statistiski apstrādāti, izmantojot *IBM SPSS 20* programmu.

Rezultāti

Pētījuma laikā tika analizētas 54 pacientu slimības vēstures. 43% (n = 23) pusaudžu bija diagnosticēts 2. tipa CD un 57% (n = 31) pusaudžu – glikozes tolerances traucējumi (GTT). Retrospektīvi analizējot slimības vēstures, vidukļa apkārtmērs nebija noteikts nevienam bērnam, dati par kaitīgiem ieradumiem bija zināmi tikai vienam bērnam un dati par dzimšanas svaru bija atrodami tikai 37% (n = 20) pētījumā iekļauto bērnu. Dzimšanas svars $< 2,5$ kg bija diviem pacientiem ar 2. tipa CD un diviem pacientiem ar GTT. Dzimšanas svars > 4 kg bija konstatēts tikai diviem pacientiem GTT grupā.

48% (n = 11) pacientu ar 2. tipa CD bija konstatēta nelabvēlīga ģimenes anamnēze, GTT grupā nelabvēlīga ģimenes anamnēze tika konstatēta 36% (n = 11) bērnu. Otrā tipa cukura diabēts ģimenes

anamnēzē bija 43% (n = 10) bērnu ar 2. tipa CD un 19% (n = 6) bērnu ar GTT. Izvērtējot antropometriskos datus (sk. 1. tab.) abās grupās (2. tipa CD un GTT), statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas. Otrā tipa CD grupā vidējais KMI attiecībā pret vecumu un dzimumu bija virs 99. pc un tas ir vērtējams kā smaga aptaukošanās. GTT grupā vidējais KMI attiecībā pret vecumu un dzimumu bija virs 95. pc un tas ir vērtējams kā aptaukošanās.

Pētījuma laikā bija analizētas vecuma un antropometrisko rādītāju atšķirības starp dzimumiem 2. tipa CD grupā (sk. 2. tab.) un GTT pacientu grupā (sk. 3. tab.). Statistiski ticama antropometrisko rādītāju atšķirība tika konstatēta KMI starp zēniem un meitenēm GTT grupā ($p = 0,02$). Pārējiem rādītājiem statistiski ticama atšķirība netika konstatēta.

1. tabula. Antropometisko datu salīdzinājums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (CD) un glikozes tolerances traucējumiem (GTT)

Comparison of anthropometric data between type 2 DM and IGT

Rādītāji	Pacienti ar 2. tipa CD	Pacienti ar GTT	p vērtība
Vidējais vecums, gadi $\pm$ SD	14,65 $\pm$ 2,18	13,35 $\pm$ 3,08	0,07
Vidējais svars, kg $\pm$ SD	86,48 $\pm$ 22,65	80,19 $\pm$ 30,83	0,39
Vidējais augums, cm $\pm$ SD	1,63 $\pm$ 0,11	1,60 $\pm$ 0,17	0,47
Vidējais KMI , $\text{kg/m}^2 \pm$ SD	32,05 $\pm$ 6,89	28,62 $\pm$ 9,70	0,14

SD – standartnovirze, KMI – ķermeņa masas indekss.

2. tabula. Vecuma un antropometrisko rādītāju novērtējums starp dzimumiem 2. tipa cukura diabēta slimnieku grupā

Comparison of age and anthropometric data for type 2 DM depending on gender

Rādītāji	Meitenes	Zēni	p vērtība
Pacientu skaits, n	16	7	—
Vidējais vecums, gadi $\pm$ SD	14,69 $\pm$ 2,05	14,57 $\pm$ 2,63	0,12
Vidējais svars, kg $\pm$ SD	81,69 $\pm$ 21,01	97,43 $\pm$ 24,01	0,16
Vidējais augums, m $\pm$ SD	1,62 $\pm$ 0,10	1,67 $\pm$ 0,12	0,35
Vidējais KMI , $\text{kg/m}^2 \pm$ SD	30,99 $\pm$ 7,07	34,48 $\pm$ 6,26	0,25

SD – standartnovirze, KMI – ķermeņa masas indekss.

3. tabula. Vecuma un antropometrisko rādītāju novērtējums starp dzimumiem pacientiem ar glikozes tolerances traucējumiem

Comparison of age and anthropometric data for IGT depending on gender

Rādītāji	Meitenes	Zēni	p vērtība
Pacientu skaits, n	11	20	—
Vidējais vecums, gadi $\pm$ SD	14,18 $\pm$ 1,83	12,90 $\pm$ 3,55	0,19
Vidējais svars, kg $\pm$ SD	90,20 $\pm$ 20,73	74,3 $\pm$ 34,58	0,12
Vidējais augums, m $\pm$ SD	1,64 $\pm$ 0,07	1,59 $\pm$ 0,20	0,31
Vidējais KMI , $\text{kg/m}^2 \pm$ SD	33,03 $\pm$ 5,40	26,06 $\pm$ 10,82	0,02

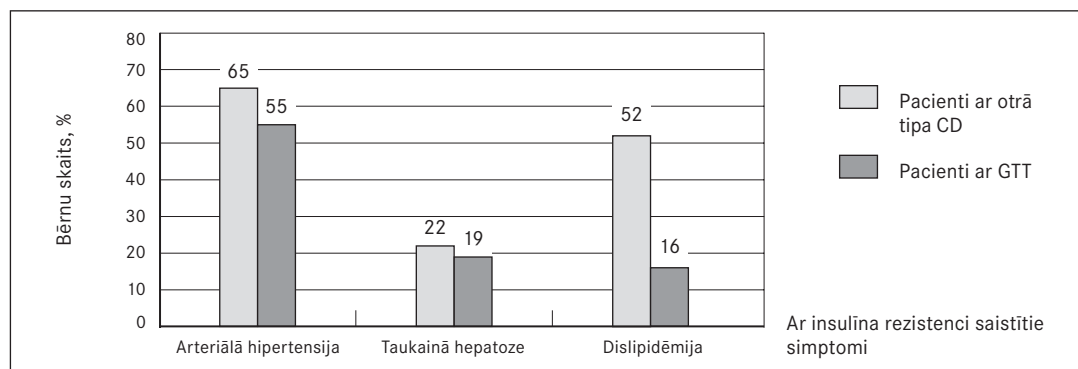
SD – standartnovirze, KMI – ķermeņa masas indekss.

Analizējot un salīdzinot ar insulīna rezistenci (IR) saistītos simptomus (arteriālā hipertensija, taukainā hepatoze un dislipidēmija) pacientiem ar 2. tipa CD un GTT (sk. 1. att.), dislipidēmija ($p = 0,003$) statistiski biežāk tika konstatēta 2. tipa CD slimnieku grupā. Statistiski ticamas atšķirības, vērtējot arteriālo hipertensiju ($p = 0,28$) un taukaino hepatozi ($p = 0,83$), starp grupām netika konstatētas.

Analizējot ar IR saistītu simptomu (arteriālā hipertensija, taukainā hepatoze un dislipidēmija) atšķirības starp dzimumiem pacientiem ar 2. tipa CD (sk. 2. att.) un GTT (sk. 3. att.), zēniem statistiski biežāk tika konstatēta AH ($p = 0,03$) 2. tipa CD grupā un taukainā hepatoze ($p = 0,01$) GTT pacientu grupā. Statistiski ticamas atšķirības starp dzimumiem attiecībā uz taukaino hepatozi ($p = 0,62$) un dislipidēmiju ($p = 0,97$) 2. tipa CD grupā netika konstatētas. GTT pacientu grupā statistiski ticamas atšķirības starp dzimumiem attiecībā uz AH ($p = 0,14$) un dislipidēmiju ($p = 0,40$) arī netika konstatētas.

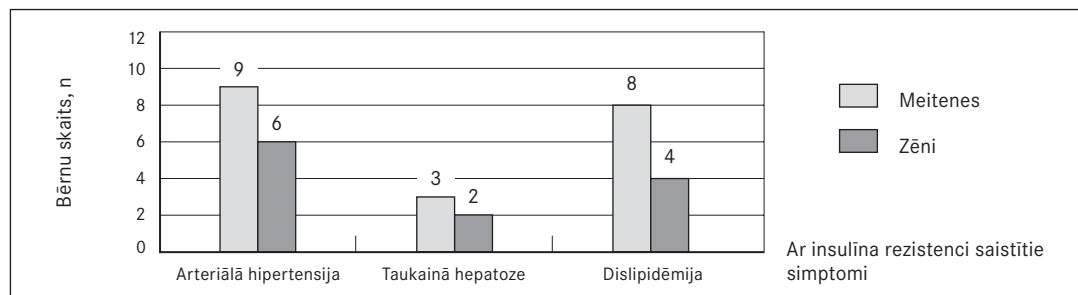
1. attēls. Ar insulīna rezistenci saistītu simptomu salīdzinājums 2. tipa cukura diabēta (CD) un glikozes tolerances traucējumu (GTT) pacientu grupās

Evaluation of insulin resistance-related symptoms between type 2 DM and IGT



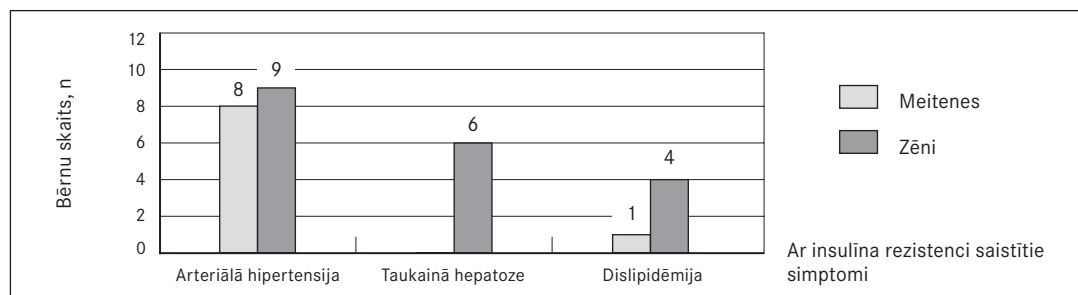
2. attēls. Ar insulīna rezistenci saistītu simptomu novērtējums starp dzimumiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu

Insulin resistance-related symptoms for type 2 DM depending on gender



3. attēls. Ar insulīna rezistenci saistītu simptomu novērtējums starp dzimumiem pacientiem ar glikozes tolerances traucējumiem

Insulin resistance-related symptoms for IGT depending on gender



Diskusija

Pasaulē veic daudzus pētījumus un novērojumus bērniem ar lieko svaru, GTT un 2. tipa CD. Ir zināmi daudzi ietekmējami un neietekmējami bērnu aptaukošanās riska faktori. Tas ir būtiski, jo, novēršot bērnu aptaukošanos, samazinātos iespēja attīstīties GTT un saslimt ar 2. tipa CD [Marcela, 2009]. Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas bērnu endokrinoloģijas nodaļā un diabēta apmācības kabinetā pirmais 2. tipa CD slimnieks tika reģistrēts 2002. gadā. Līdz 2013. gadam diagnosticēti un ārstēti 23 pacienti. Savukārt pēc Latvijas Slimību profilakses un kontroles centra (SPKC) statistikas datiem zināms, ka 2009. gadā reģistrēti divi pacienti ar 2. tipa CD vecuma grupā no 5 līdz 9 gadiem, 2011. gadā – 5 pacienti un 2012. gadā – divi pacienti ar 2. tipa CD vecumā līdz 18 gadiem [SPKC, 2012]. Turpretī 2009., 2011. un 2012. gadā Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Bērnu endokrinoloģijas un diabēta apmācības kabinetā nav reģistrēts neviens jauns saslimšanas gadījums ar 2. tipa CD.

Salīdzinot SPKC un Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas datus par reģistrētiem jauniem saslimšanas gadījumiem ar 2. tipa CD, var secināt, ka ir datu nesakritība, ko, iespējams, varētu saistīt ar dažādu specifisku diabēta tipu šifrēšanas problēmām SSK-10 klasifikatorā. Tas norāda arī to, ka šie pacienti nav saņēmuši pietiekamu 2. tipa CD aprūpi un apmācību par dzīvesveida korekciju (uzturs, fiziskās aktivitātes) un ārstēšanu.

Mūsu pētījums atklāja, ka Latvijā netiek pievērsta pietiekama uzmanība bērniem ar GTT un 2. tipa CD. Netiek pilnībā izvērtēti antropometriskie rādītāji – pacientiem nebija mērīts vidukļa apkārtmērs, kā arī nav rūpīgi savākta dzimšanas anamnēze, jo tikai 37% bērnu slimības vēsturē atrodams dzimšanas svars. Netiek izvērtēti kaitīgie ieradumi, kas veicina ar aptaukošanos saistīto komplikāciju attīstību.

Daudzi pētījumi parāda, ka aterosklerotiskas izmaiņas pacientiem ar 2. tipa CD sākas agrīni. Viens no svarīgākajiem riska faktoriem aterosklerozei attīstībā ir paaugstināts holesterīna līmenis. Tas būtiski ietekmē ar sirds un asinsvadu sistēmu saistītu komplikāciju attīstību un pacienta dzīves kvalitāti un dzīvildzi. Tāpēc ir ļoti svarīgi pacientiem ar aptaukošanos, kā arī ar 2. tipa CD un GTT regulāri kontrolēt lipīdu spektru un, pastāvot indikācijām, koriģēt dislipidēmiju [Nathaniel, 2003].

Mūsu pētījumā iekļautajiem pacientiem ar 2. tipa CD dislipidēmija tika konstatēta 52% bērnu jau diagnozes noteikšanas brīdī. Veiktajos pētījumos apraksta, ka, pacientiem diagnosticējot 2. tipa CD, arteriālā hipertensija sastopama 11–33% gadījumu [Pyle, 2013]. Arteriālās hipertensijas risku paaugstina liekais svars un vīriešu dzimums [Pyle, 2013]. Mūsu veiktajā retrospektīvajā pētījumā arteriālā hipertensija tika konstatēta 65% pacientu 2. tipa CD diagnozes noteikšanas brīdī. Tika konstatēta statistiski ticami biežāka arteriāla hipertensija zēniem ar 2. tipa CD nekā meitenēm.

Nemot vērā iegūtos datus, būtu nepieciešams aktualizēt jautājumu par bērnu ar 2. tipa CD un GTT aprūpi, izmeklēšanu un ārstēšanu; izskatīt un precizēt datus par pacientu reģistrāciju SPKC, lai uzlabotu statistikas precizitāti; veicināt un motivēt šos bērnus vērsties diabēta apmācības kabinetā, lai saņemtu atbilstošu apmācību un informāciju par uzturu, fiziskām aktivitātēm un ārstēšanu.

Secinājumi

1. Statistiski ticamas antropometrisko rādītāju atšķirības starp abām grupām (2. tipa cukura diabēta grupā un glikozes tolerances traucējumu grupā) netika konstatētas.
2. Bērniem ar lieko svaru netiek mērīts vidukļa apkārtmērs.
3. Analizējot antropometriskos rādītājus starp dzimumiem, tika konstatēts, ka meitenēm glikozes tolerances traucējumu grupā ķermeņa masas indekss bija statistiski ticami lielāks nekā zēniem.
4. Abu pacientu grupās vidējais ķermeņa masas indekss bija lielāks par pieļaujamo normu un vērtējams kā aptaukošanās glikozes tolerances traucējumu pacientiem un kā smaga aptaukošanās 2. tipa cukura diabēta pacientiem.

5. Pētījuma laikā noskaidrots, ka netiek pievērsta pietiekama uzmanība anamnēzei par dzimšanas svaru, kaitīgajiem ieradumiem bērniem ar 2. tipa cukura diabētu vai glikozes tolerances traucējumiem.
6. Statistiski ticami biežāk dislipidēmija tika konstatēta bērniem ar 2. tipa cukura diabētu.
7. Analizējot ar insulīna rezistenci saistītus simptomus starp dzimumiem, statistiski ticami biežāk arteriālā hipertensija konstatēta zēniem 2. tipa cukura diabēta grupā un taukainā hepatoze – glikozes tolerances traucējumu grupā.



Characteristics of Children with Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus in Latvia during 2002–2013

Abstract

Obesity among children and adolescents is growing rapidly worldwide. Obesity promotes insulin resistance, and it is an important risk factor in the development of type 2 diabetes mellitus (DM) and impaired glucose tolerance (IGT). The first patient with childhood type 2 DM in the Department of Endocrinology and Children's Diabetes Care Unit at the Children's Clinical University Hospital was observed in 2002.

The objective of the study was to compare anthropometric data, negative hereditary risk factors, bad habits, birthweight and insulin resistance related symptoms for patients with diagnosed type 2 DM and IGT. Medical data of 54 patients were analysed. 43% (n = 23) had type 2 DM and 57% (n = 31) had IGT. There were no significant anthropometric differences between the two groups identified. This study shows that there is a lack of attention in medical data collection for birth weight, bad habits in children with type 2 DM and IGT. There are no documented waist circumference measurements for overweight children. Dyslipidaemia was the only insulin resistance-related symptom that showed statistical difference between the groups. It was more frequent for type 2 DM group.

Keywords: overweight, obesity, children, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus.

Literatūra

1. Arnold H. S. Childhood obesity, adipose tissue distribution and the pediatric practitioner // <http://pediatrics.aappublications.org/content/107/4/e55>. full.html
2. Chao C. Z., Li L., Fang H. Relationship between insulin resistance and serum levels of adiponectin and resistin with childhood obesity // *Indian Pediatrics*, 2007; 44: 275–279.
3. Eyzaguirre F., Mericq V. Insulin resistance markers in children // *Hormone Research*, 2009; 71: 65–74.
4. Kenneth C. C., Janet S., Kelly R. M., Greg E. P., et al. Management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents // *Pediatrics*, 2013; 131: 364–382.
5. Louise L. H., Elizabeth D. W., Aaron P. T., Anthony D. O., et al. Screen time and metabolic risk factors among adolescents // *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2010; 164 (7): 643–649.
6. Nur M. N., Newman I M., Siqueira L. M. Glucose metabolism in overweight Hispanic adolescents with and without polycystic ovary syndrome // *Pediatrics*, 2009; 124: e496–e502.
7. Morrison J. A., Glueck Ch. J., Horn P. S., et al. Childhood predictors of adult type 2 diabetes at 9- and 26-year follow-up // *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 2010; 164 (1): 53–60.
8. Nathaniel C. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes // *Diabetes Care*, 2003; 7: 2194–2197.
9. Pazarar T. R., Richard N. S., Vidhu V. T., Shelly E. C., et al. Management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents // *Pediatrics*, 2013; 131: e648–e664.

10. Pyle L. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes // *Diabetes Care*, 2013; 36: 1735–1741.
11. Shikha G. A., Supriya D. M., William G. A. Diabetes mellitus screening in pediatric primary care // *Pediatrics*, 2006; 118: 1888–1895.
12. Shuchi S., Bassil M. K., Jon D. O. Screening for type 2 diabetes in obese youth // *Pediatrics*, 2009; 124: 573–579.
13. Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC). Sabiedrības veselība un saslimstība 2012 // <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/>
14. Tamara S. H., Goutham R., Silva A. A. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus // *Pediatrics*, 2005; 116: 473–480.
15. Wiegand S., Maikowski U., Blankenstein O., et al. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity – a problem that is no longer restricted to minority groups // *European Journal of Endocrinology*, 2004; 151: 199–206.

Alveolārās ehinokokoze gadījumu analīze pacientiem Latvijā

Sniedze Laivacuma^{1,2}, Ludmila Vīksna¹

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ *Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra,*

² *Doktora studiju programma*

Kopsavilkums

Slimībai, ko apzīmē ar terminu “ehinokokoze”, ir divi varianti: cistiskā ehinokokoze, ko ierosina *Echinococcus granulosus* un alveolārā ehinokokoze, kuru ierosina *Echinococcus multilocularis*. Lai gan infekciozie aģenti abām parazitozēm ir līdzīgi, slimības gaita ir atšķirīga gan klīniski, gan prognozes ziņā.

Apskatītājā laikā periodā kopējais atlasīto pacientu skaits bija 95, no tiem 14 laboratoriski apstiprināti alveolārās ehinokokoze gadījumi. Ultrasonogrāfiski izvērtējot ehinokokoze perēkļa lokalizāciju, noskaidrots, ka visiem pacientiem bija patoloģija aknās, bet diviem pacientiem bija skarti arī citi orgāni – nieres un plaušas. Norādes par parazitārā procesa ieaugšanu aknām piegulošās struktūrās – žultsvados un asinsvados, kas ir raksturīgi *Echinococcus multilocularis*, – bija 6 pacientiem. Tika analizēti 4 bioķīmiskie rādītāji, lai novērtētu aknu šūnu bojājuma pakāpi šīs parazitozes gadījumā – alanīnaminotransferāze (ALAT), aspartātaminotransferāze (ASAT), gammaglutamiltransferāze (GGT) un sārmainā fosfatāze (SF).

No 14 gadījumiem 11 bija sievietes, pacientu vecums bija variabls, diagnozes noteikšanas brīdī jaunākais pacients bija 13 gadus jauns, bet vecākais – 63 gadus vecs. Nosakot pacientu dzīvesvietu un mēģinot atrast korelāciju starp dzīvnieku un cilvēku saslimšanu, no apgabala, kur ir visvairāk inficēto savvaļas dzīvnieku – Ventpils, Saldus, Talsi –, bija tikai 3 pacienti, kas liek domāt, ka nozīmīgs rezervuārs varētu būt šobrīd neapzinātie inficētie mājdzīvnieki.

Ehinokokoze slimnieku diagnozes verifikācija Latvijā nereti ir novēlota, un būtu nepieciešama praktiska sistēma, kur ģimenes ārsti, attēldiagnostikas speciālisti un ķirurgi cieši sadarbotos ar infektoģiem, lai laikus diagnosticētu un veiksmīgi ārstētu ehinokokozi.

Atslēgvārdi: Echinococcus multilocularis, alveolārā ehinokokoze.

Ievads

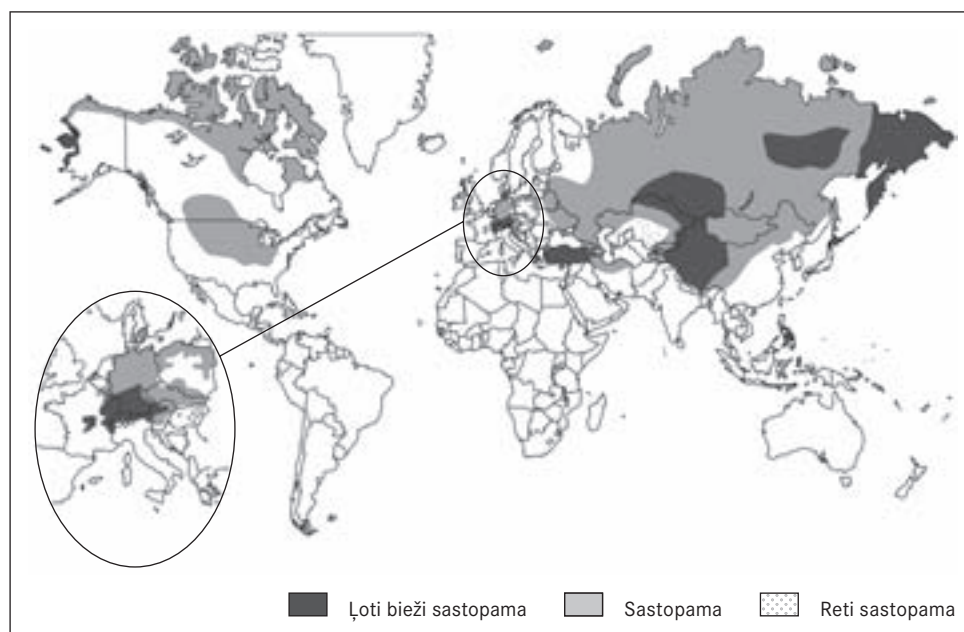
Ehinokokozei ir raksturīgi divi varianti – cistiskā ehinokokoze, ko ierosina *Echinococcus granulosus*, un alveolārā ehinokokoze, ko ierosina *Echinococcus multilocularis*, – ar dažādu klīnisko norisi. Atšķirīga ir arī prognoze, jo, ja cistiskā ehinokokoze attīstās kā labdabīgs veidojums, kas ir atrodams aknās vai plaušās, un parasti ir iespējama radikāla ārstēšana, tad alveolārās ehinokokoze gadījumā attīstība notiek līdzīgi kā ļaundabīga audzēja gadījumā, jo primārā lokalizācija ir aknas, bet parazitāro audu izplatīšanās jeb metastazēšanās var notikt jebkurā orgānā, visbiežāk plaušās un galvas smadzenēs, kā arī prognoze parasti ir slikta, jo nav radikālas ārstēšanas iespēju [McManus, 2012].

Ir zināms, ka šī parazīta īstie saimnieki dabā ir lapsas, bet starpsaimnieki – dažādi mazie grauzēji. Literatūrā atrodami fakti liecina, ka pēdējos gados alveolārās ehinokokozes gadījumu skaits pasaulē pieaug, un jādomā, ka tās izplatībā arvien lielāka nozīme ir mājdzīvniekiem – galvenokārt suņiem. Cilvēks parasti inficējas ar parazīta oļiņām, kas atrodas dzīvnieka kažokā, kā arī no dažādiem kontaminētiem augļiem un dārzeņiem, kas ir bijuši kontaktā ar augsni, bet netiek mazgāti. Pēdējos gados kā varbūtējs infekcijas avots tiek minēts kontaminēts ūdens [Torgerson, 2010].

Ģeogrāfiski *E. multilocularis* infekcija galvenokārt tiek konstatēta ziemeļu puslodē, arvien jauni gadījumi tiek atklāti arī Latvijā, un mūsu valsts austrumdaļa ir ietverta endēmisko reģionu sarakstā (sk. 1. att.). Līdzīgu gadījumu skaita pieaugumu novēro arī citās Eiropas daļās [Jorgensen, 2008], un, neskatoties uz to, vai parazitoze patiešām izplatās vai arī ir uzlabojusies diagnostika un monitorings, un līdz ar to gadījumu ir vairāk, jautājuma aktualizācija var būtiski uzlabot slimības diagnostiku un ārstēšanu. Šveicē veikta pētījuma dati liecina par gadījumu skaita pieaugumu valstī, kas saistīts ar lapsu populācijas pieaugumu [Schweiger, 2007].

Latvijā dzīvnieku populācijā *Echinococcus multilocularis* ir sastopams biežāk nekā *Echinococcus granulosus*, kas ir pretrunā ar konstatēto pacientu vidū, jo no vairāk nekā 100 Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra Latvijas Infektoloģijas centrs datu bāzē esošajiem pacientiem tikai 14 ir apstiprināta *Echinococcus multilocularis* infekcija.

1. attēls. Alveolārās ehinokokozes izplatība pasaulē
The global burden of alveolar echinococcosis



Attēls adaptēts no: Torgerson P. R., Keller K., Magnotta M., Ragland N. The global burden of alveolar echinococcosis // *Neglected Tropical Diseases*, June 22, 2010, DOI: 10.1371/journal.pntd.0000722.

Darba mērķis

Darba mērķis bija analizēt Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra Latvijas Infektoloģijas centra datu bāzē esošos alveolārās ehinokokozes slimniekus, lai konstatētu raksturlielumus, kas ļautu laikus diagnosticēt šo parazitozi.

Materiāls un metodes

Tika analizētas ambulatorās un stacionārās medicīniskās kartes pacientiem ar apstiprinātu alveolārās ehinokokozes diagnozi par laika periodu no 1999. gada līdz 2010. gadam.

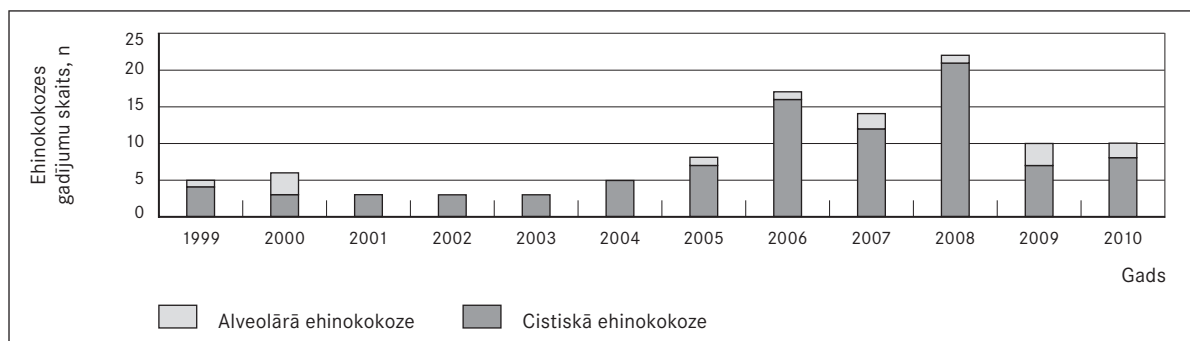
Rezultāti

Kopējais atlasīto pacientu skaits bija 95, no tiem 14 apstiprināti alveolārās ehinokokozes gadījumi – pa trīs gadījumiem 2000. gadā un 2009. gadā, pa diviem gadījumiem 2007. un 2010. gadā, pa vienam gadījumam 1999., 2005., 2006. un 2008. gadā, savukārt 2001.–2004. gadā jauni gadījumi netika apstiprināti (sk. 2. att.). Analizējot šos datus, var pieļaut, ka ne visiem ehinokokozes slimniekiem diagnoze ir noteikta, jo saskaņā ar pēdējo gadu pētījumu datiem seroloģiskās analīzes nav pietiekami jutīgas un tās var būt ticamas tikai 40% gadījumu [Li, 2010; Zhang, 2006], tādēļ uzsvars tiek likts uz attēlagnostikas metodēm kā vedinošām uz ehinokokozes apstiprinājumu.

Mūsu valsts dzīvnieku populācijā *Echinococcus multilocularis* ir sastopams biežāk nekā *Echinococcus granulosus* [Bagrade, 2008], kas neatbilst konstatētajam pacientu vidū, jo no vairāk nekā 100 pacientiem, kuriem ir apstiprināta ehinokokozes diagnoze, tikai 14 ir apstiprināta *Echinococcus multilocularis* infekcija (sk. 3. att.).

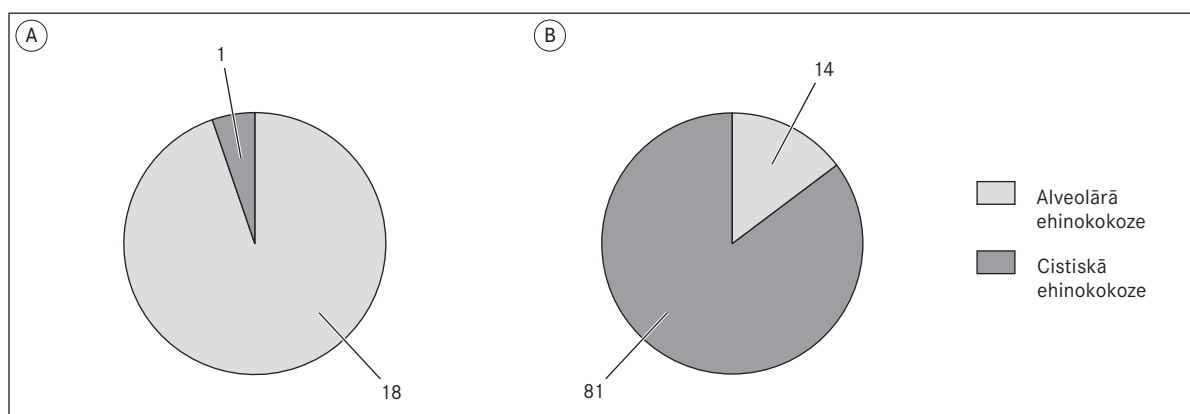
2. attēls. Ehinokokozes gadījumu skaits Latvijā no 1999. līdz 2010. gadam

Cases of echinococcosis in Latvia from 1999 until 2010



3. attēls. Ehinokokozes gadījumu skaits dzīvniekiem (A) un cilvēkiem (B) Latvijā no 1999. līdz 2010. gadam

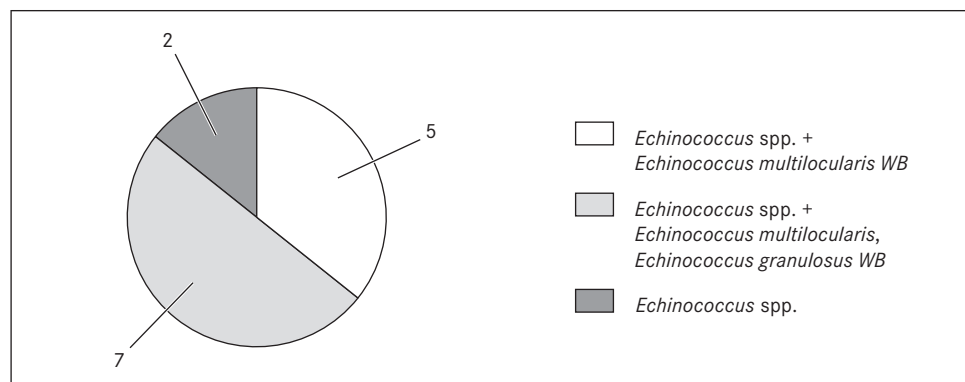
The number of echinococcosis cases in animals (A) and humans (B) in Latvia from 1999 until 2010



Diagnozes apstiprinājumam bija 3 veidi: pozitīvas antivielas pret *Echinococcus species* un pozitīvs *Echinococcus WB* (Western Blot) pret konkrētu *Echinococcus* sugu – 5 pacientiem, pozitīvas antivielas pret *Echinococcus species* un pozitīvs WB pret abām *Echinococcus* sugām, bet, analizējot attēl-diagnostikas datus, ticamāka ir alveolārās ehinokokoze – 7 pacientiem un pozitīvas antivielas pret *Echinococcus species* un negatīvas antivielas pret *Echinococcus granulosus* – diviem pacientiem (sk. 4. att.).

4. attēls. Analizēto pacientu diagnozes seroloģiskais apstiprinājums

Serological confirmation of patient diagnosis



Analizējot ultrasonogrāfisko atradi, proti, ehinokokoze perēkļa lokalizāciju, konstatēts, ka visiem pacientiem bija skartas aknas, bet diviem pacientiem bija skarti arī citi orgāni – nieres un plaušas. Visbiežāk bija skarta labā aknu daiva – 8 gadījumos, abas daivas – 4 gadījumos, bet divos gadījumos – tikai kreisā daiva. Alveolārās ehinokokoze perēklis visbiežāk bija solitārs – 8 gadījumos, multipli perēkļi bija atrodamī trīs pacientiem, kā arī trīs pacientiem ultrasonogrāfiski bija izdalāmi divi atsevišķi perēkļi. Norādes par parazitārā procesa ieaugšanu aknām piegulošās struktūrās – žultsvados un asinsvados, kas ir raksturīgi *Echinococcus multilocularis*, – bija 6 pacientiem. Jāpiebilst, ka šie dati ir iegūti no ultrasonogrāfijas aprakstiem un par patieso perēkļu skaitu un aknām piegulošo struktūru iesaisti labāk varētu spriest, tikai izmantojot precīzākas metodes, piemēram datortomogrāfiju vai kodolmagnētisko rezonansi.

Analizējot 4 bioķīmiskos rādītājus – alanīnaminotransferāzi (ALAT), aspartātaminotransferāzi (ASAT), gammaglutamiltransferāzi (GGT) un sārmaino fosfatāzi (SF), lai aprakstītu aknu šūnu bojājuma pakāpi šīs parazītozes gadījumā, – konstatējām paaugstinātu (25%) ALAT un ASAT līmeni *E. multilocularis* infekcijas gadījumā. ALAT līmenis vidēji bija 50,0 U/l, bet ASAT – 60,13 U/l. SF līmenis virs normas bija 62,5% gadījumu, vidēji sasniedzot 372 U/l. GGT paaugstinājums tika novērots 18,9% pacientu, un tās līmenis vidēji bija 220,6 U/l.

No 14 gadījumiem 11 pacientes bija sievietes. Pacientu vecums bija variabls – diagnozes noteikšanas brīdī jaunākais pacients bija 13 gadus jauns, bet vecākais 63 – gadus vecs. Izvērtējot pacientu dzīvesvietu, ņemot vērā Latvijas teritoriju, no apgabaliem, kur ir zināms visvairāk inficēto savvaļas dzīvnieku – Ventspils, Saldus, Talsi – bija tikai trīs pacienti, kas liek domāt, ka nozīmīgs rezervuārs varētu būt šobrīd neapzinātie inficētie mājdzīvnieki (sk. 5. att.).

5. attēls. Pacientu izvietojums atkarībā no viņu dzīvesvietu Latvijā Geographic distribution of echinococcosis in Latvia



Diskusija

Apskatītājā 12 gadu laika periodā no 95 pacientiem 14 bija apstiprināta *Echinococcus multilocularis* infekcija. Tas nozīmē, ka gadā tiek konstatēts vismaz viens jauns saslimšanas gadījums, un, ņemot vērā datus par kaimiņvalstīm, Lietuvā un Igaunijā ik gadu konstatē vidēji 9 jaunus gadījumus, Baltkrievijā – 6 gadījumus [Torgerson, 2010], jāsecina, ka Latvijā ehinokokozes diagnostika varētu būt nepilnīga. Mūsu valstī šobrīd diagnostika galvenokārt ir balstīta uz pozitīvu seroloģisko atradi. Jādomā, ka arī Latvijā ir vairāk pacientu, kuriem nav noteikta pareiza diagnoze un seroloģiskie rezultāti būtu jāanalizē kontekstā ar attēldiagnostikas rezultātiem. Neskaidros gadījumos būtu jāveic aknu perēkļa punkcijas biopsija, ko šobrīd izdara diezgan reti.

Attēldiagnostikas analīze parādīja, ka visiem pacientiem primāri skartais orgāns bija aknas, kas atbilst datiem no citām Eiropas valstīm, un primāra ārpus aknu iesaiste ir reta – ~ 2% [Vuitton, 2010]. Aknām piegulošās struktūras bija iesaistītas 6 pacientiem, kas procentuāli ir vairāk nekā citu valstu pētījumos, kur apkārtesošo orgānu iesaisti konstatē ~ 30% pacientu [Vuitton, 2010], lai gan jāpiebilst, ka mūsu dati ir par nelielu pacientu skaitu, tādēļ statistiski nav pārliecinoši; analizējot lielāku pacientu skaitu, attiecība varētu būt līdzīga. Iespējami arī citi varianti, jo, tā kā Latvijā ehinokokozes diagnostika ne vienmēr ir pilnīga un nereti vēlīna, parazitārais process diagnozes noteikšanas brīdī ir vairāk progresējis. Ir būtiski piebilst, ka mūsu valstī pietrūkst attēldiagnostikas speciālistu ar pieredzi parazitāro slimību diagnostikā, jo slimības gadījumu ir salīdzinoši maz [Tennert, 2010].

Analizējot aknu bioķīmiskos rādītājus var secināt, ka aknu šūnu bojājums alveolārās ehinokokozes gadījumā ir mērens, jo ALAT un ASAT līmeņa paaugstinājums nav izteikts, bet būtiskāki ir paaugstinātie ar holestāzi saistītie marķieri – GGT un SF, kas liecina par to, ka pacientiem diagnozes noteikšanas laikā jau ir izveidojies dažādas pakāpes žults ceļu nosprostošanās. Literatūrā nav atrodams plaša analīze par aknu bioķīmiskajiem rādītājiem ehinokokozes gadījumā [Yoshida, 2010], tas liek domāt, ka problēma varētu būt aktualizējama un pētāma.

Analizējot pacientu dzimuma un vecuma struktūru, var secināt, ka vairāk slimo sievietes, pacientu vecums ir dažāds un tas atbilst datiem no pētījumiem citās Eiropas valstīs. Agrāk uzskatīja, ka vairāk slimo vecāka gadagājuma pacienti, bet pēdējo gadu datu analīze liecina, ka slimo arī jauni cilvēki, vecuma grupā līdz 40 gadiem [Vuitton, 2010].

Analizējot pacientu dzīvesvietu, var secināt, ka visvairāk alveolārās ehinokokozes slimnieku ir Jēkabpils novadā, lai gan šajā novadā un tam apkārtesošos reģionos arī kopumā ir samērā daudz ehinokokozes gadījumu cilvēkiem. Tas liek domāt, ka šeit varētu būt lielāka inficēto dzīvnieku populācija, iespējams, vairāk lauku saimniecību, kur mājdzīvniekiem ir lielāks kontakts ar savvaļas dzīvniekiem. Var secināt, ka mūsu valsts ziemeļu daļā ir neliels ehinokokozes gadījumu skaits, jo gan cilvēkiem, gan dzīvniekiem konstatētie parazītozes gadījumi ir reti.

Ņemot vērā šobrīd pieejamos datus, var secināt, ka alveolārā ehinokokoze Latvijā nav bieži sastopama un sastāda mazāko daļu no ehinokokozes gadījumiem. Atkārtoti gribētu uzsvērt, ka ir nepieciešams praktisks algoritms un attēldiagnostikas speciālistu cieša sadarbība ar infektologu, izmeklējot ehinokokozes slimnieku, lai panāktu pozitīvu rezultātu – agrīni noteiktu precīzu diagnozi.

Secinājumi

1. Analizējot divpadsmit gadu periodu, 14 pacientiem no 95 ir tikusi apstiprināta *Echinococcus multilocularis* infekcija, kas nozīmē, ka gadā tiek konstatēts vismaz viens jauns saslimšanas gadījums, un tas ir būtiski mazāk nekā kaimiņvalstīs.
2. Analizējot attēldiagnostikas rezultātus, secinājām, ka visiem pacientiem primāri skartais orgāns bija aknas, bet aknām piegulošās struktūras bija iesaistītas mazāk nekā pusei – 6 pacientiem.
3. Visbiežāk bija skarta aknu labā daiva – 8 gadījumos, abas daivas – 4 gadījumos, bet divos gadījumos – tikai kreisā daiva. Alveolārās ehinokokozes perēklis visbiežāk bija solitārs – 8 gadījumos, multipli perēkļi bija atrodami 3 pacientiem, bet 3 pacientiem ultrasonogrāfiski bija izdalāmi divi atsevišķi perēkļi.
4. Aknu šūnu bojājums alveolārās ehinokokozes gadījumā ir mēreni izteikts, jo ALAT un ASAT paaugstinājums ir minimāls, bet būtiskāki ir paaugstinātie ar holestāzi saistītie marķieri – gammaglutamiltransferāze un sārmainā fosfatāze.
5. Nepieciešams veselības aprūpes algoritms vai protokols, kas noteiktu, kādā veidā attēldiagnostikas speciālistam jāsadarbības ar infektologu vai ģimenes ārstu, izmeklējot pacientu ar iespējamu ehinokokozi.



Case Analysis of Alveolar Echinococcosis in Latvian Population

Abstract

There are two subtypes of echinococcosis in Europe: cystic echinococcosis, caused by *Echinococcus granulosus* and alveolar echinococcosis, caused by *Echinococcus multilocularis*, and although the transmission of infectious agents is similar, both diseases behave very differently both in terms of clinical presentation and prognosis.

Total number of recruited patients was 95, of which 14 laboratory-confirmed cases of alveolar echinococcosis. Ultrasonographic evaluation of echinococcosis lesions showed that all patients had abnormalities in liver, but in two patients, other organs were affected. In 6 patients, liver adjacent structures – bile ducts and blood vessels, were affected by the parasitic process, which is characteristic to *Echinococcus multilocularis* infection. In addition, the study involved analysis of 4 biochemical parameters – ALT, AST, GGT and AP to assess the degree of liver cell damage in case of this parasitosis.

The patients were women in 11 of 14 cases, the age of patients was variable, at time of diagnosis, the youngest patient was 13 years old, and the oldest was 63 years old. Determining patients' place of residence and trying to find a correlation between animal and human disease, it was discovered that only 3 patients were from the area where the most infected wild animals had been detected, which suggests that a significant reservoir could be currently unidentified infected pets.

Echinococcosis diagnosis is often delayed and there is need for a practical system where general practitioners and imaging specialists work closely with infectologists for the timely diagnosis of echinococcosis.

Keywords: Echinococcus multilocularis, alveolar echinococcosis.

Literatūra

1. Bagrade G. Latvijas kaķu un suņu dzimtas savvaļas sugu helmintofauna / Promocijas darbs. – Rīga: Latvijas Universitāte, 2008.
2. Jorgensen P., Heiden M., Alpers K. Underreporting of human alveolar echinococcosis, Germany // Emerging Infectious Diseases, Jun 2008; 14 (6): 935–937 // doi: 10.3201/eid1406.071173.
3. Li T., Ito A., Chen X., Sako Y., et al. Specific IgG responses to recombinant antigen B and em18 in cystic and alveolar echinococcosis in China // Clinical and Vaccine Immunology, 2010; 17: 470–447.
4. McManus P. D., Gray J. D., Zhang W., Yurong Yang G. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis // British Medical Journal, 2012; 344: e3866 // doi: 10.1136/bmj.e3866.
5. Schweiger A., et al. Human alveolar echinococcosis after fox population increase, Switzerland // Emerging Infectious Diseases, 2007, 13: 878–882.
6. Tennert U., et al. Pitfall alveolar echinococcosis in non-endemic areas. Alveolar echinococcosis migrating northward // Annals of Hepatology, 2010 Jan-Mar; 9 (1): 99–103.
7. Torgerson P. R., Keller K., Magnotta M., Ragland N. The global burden of alveolar echinococcosis // Neglected Tropical Diseases, June 22, 2010, DOI: 10.1371/journal.pntd.0000722.
8. Vuitton D. A., Pavlos E. Echinococcosis in Western Europe, a risk assessment / risk management approach // WHO Collaborating Centre for Prevention and Control of Echinococcosis, 2010.
9. Yoshida T. Alveolar echinococcosis of the liver in children // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 2010; 17 (2): 152–157.
10. Zhang W., McManus D. P. Recent advances in the immunology and diagnosis of echinococcosis // FEMS Immunology and Medical Microbiology, 2006; 47: 24–41.

Sepses klīniskās īpatnības un iznākumi Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā hospitalizētiem bērniem

*Jana Pavāre¹, Baiba Matsate-Matsone², Ilze Grope¹,
Nora Urzula Urbāne², Dace Gardovska¹*

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ *Pediatrijas katedra,*

² *Tālākizglītības fakultāte*

Kopsavilkums

Ievads. Sepse joprojām ir viena no galvenajām problēmām bērnu veselības aprūpē, tā ietekmē gan bērnu mirstību, gan dzīves kvalitāti vēlāk attīstījušos komplikāciju dēļ. Liela nozīme ar sepsi slimu bērnu ārstēšanai un mirstības samazināšanai ir savlaicīgai sepses slimnieku atpazīšanai un agrīni uzsāktai terapijai.

Kopš 2013. gada Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā ir ieviesti sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepses agrīnas diagnostikas un ārstēšanas algoritmi.

Darba mērķis. Izpētīt sepses iznākumu, diagnostikas un bērnu ārstēšanas īpatnības Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā. Salīdzināt atšķirības šajos parametros ar laika periodu pirms Valsts pētījumu programmas (VPP) veikšanas un SIRS un sepses algoritmu ieviešanas slimnīcā.

Materiāls un metodes. Tika veikts aprakstošs, retrospektīvs pētījums, analizējot visu pacientu (n = 76) datus, kuri ārstēti Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā laika posmā no 2008. līdz 2013. gadam ar gala diagnozē uzrādītu sepsi, atsevišķi salīdzinot 2013. gadu, kad slimnīcā ieviesti SIRS un sepses algoritmi, kā arī laika periodu no 1995. līdz 2000. gadam.

Rezultāti. Ir uzlabojies pacientu klīniskais izvērtējums. 2013. gadā SIRS kritēriji stacionējot izvērtēti 94% (n = 32) bērnu, 2007. gadā tos neizvērtēja 30% pacientu. 2013. gadā pirmās stundas laikā 53% (n = 18) pacientu saņēma infūzu un 15% (n = 5) – antibakteriālu terapiju, pirms tam tikai 29% (n = 12) pacientu saņēma infūzu, bet 8% (n = 3) – antibakteriālu terapiju. Pirms 2008. gada Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas neatliekamās medicīniskās palīdzības etapā šādu ārstēšanu neveica. Intensīvās terapijas nodaļā (ITN) ārstēto pacientu skaits proporcionāli samazinājies par 27%. Statistiski ticami samazinājies arī pacientu ārstēšanās ilgums slimnīcā (p < 0,05) – vidēji no 32,8 dienām pirms sepses pētniecības uzsākšanas līdz 11 dienām 2013. gadā. Mirstība sepses dēļ samazinājusies no 24,4% līdz 7,8%.

Secinājumi. Veicot sepses pētniecību VPP ietvaros un ieviešot SIRS un sepses algoritmus, izdevies ievērojami mazināt bērnu mirstību sepses dēļ, kā arī saīsināt ārstēšanās ilgumu slimnīcā un nepieciešamību ārstēties ITN.

Atslēgvārdi: sepsis, sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms, mirstība.

Ievads

Attīstoties medicīnas nozarēm, mirstība no sepses bērnu populācijā pasaulē ir mazinājusies no 97% pagājušā gadsimta sešdesmitajos gados līdz 4,2-10,3% pēdējā desmitgadē. Tomēr sepse joprojām ir viena no nozīmīgākajām problēmām bērnu veselības aprūpē. Vēl aizvien daļā publikāciju norādīts, ka sepse pat ir jāuzskata par galveno mirstības cēloni bērniem [Dombrovskiy, 2007]. Jāpiebilst, ka tas rada arī lielu ekonomisko slogu, piemēram, ASV ik gadu kopējās izmaksas sasniedz 1,97 miljardus ASV dolāru [Watson, 2003; Playfor, 2004].

Ir pierādīts, ka izšķiroša nozīme ar sepsi slimu bērnu ārstēšanā un mirstības samazināšanā ir savlaicīgai sepses slimnieku atpazīšanai un agrīni uzsāktai atbilstošai terapijai [Playfor, 2004; El-Wiher, 2011]. Diemžēl ne vienmēr racionāli tiek izmantotas sepses sākuma “zelta stundas”, kurās, uzsākot mērķtiecīgu un pietiekami agresīvu terapiju, iespējams ievērojami mazināt mirstību [Aneja, 2011]. Iespējams, daļēji tādēļ, ka gan Latvijā, gan citviet pasaulē ārstiem ar sepsi slimu bērnu (jo īpaši maza vecuma) izvērtēšana un smagas bakteriālas infekcijas agrīna atpazīšana joprojām ir liela klīniska dilemma.

Pēdējos gados arvien vairāk šī problēma ir aktualizēta arī Latvijā. Vienīgajā terciārā līmeņa bērnu slimnīcā valstī desmit gadu laika periodā netika konstatēts būtisks sepses mirstības samazinājums – Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā laikposmā no 1995. līdz 2000. gadam mira 24,4% ar sepsi slimu bērnu, bet 2006.-2007. gadā mirstība sepses dēļ joprojām bija augsta – letāls slimības iznākums konstatēts 21,7% bērnu [Gardovska, 2001; Pavāre, 2009]. No 2008. gada Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Pediatrijas katedrā un Bērnu klīniskās universitātes slimnīcā tika uzsākta bērnu sepses pētniecība, lai uzlabotu gan sepses slimnieku agrīnu klīnisku atpazīšanu, gan veicinātu jaunu laboratorisku metožu atklāšanu sepses diagnostikai. Pētniecības virsmērķis bija mazināt bērnu mirstību sepses dēļ. Pētniecības rezultātā tika izstrādāti arī uz pierādījumiem balstīti rīcības algoritmi. Tā kopš 2013. gada Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā ir ieviesti sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) un sepses agrīnas atpazīšanas un ārstēšanas algoritmi, kuros ietverts pacientu izvērtējums atbilstoši klīniskām pazīmēm, pēc tam jāveic izmeklējumu panelis un jānosaka ārstēšanas apjoms, turklāt visa rīcības taktika ir noteiktā laika periodā definēta.

Darba mērķis

Izpētīt sepses iznākumu, diagnostikas un ārstēšanas īpatnības Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā ārstētiem bērniem pēc sešus gadus ilgas sepses pētniecības, kā arī pirms un pēc SIRS un sepses algoritmu ieviešanas klīniskajā praksē 2013. gadā.

Materiāls un metodes

Tika veikts retrospektīvs un aprakstošs pētījums, kurā analizēta informācija no medicīnas kartēm par pacientiem vecumā no viena mēneša līdz 18 gadiem, kuri ārstēti Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā laika posmā no 2008. gada 1. janvāra līdz 2013. gada 31. decembrim un kuru galīgā klīniskā diagnoze atbilda pētījuma iekļaušanas kritērijiem.

Iekļaušanas kritēriji:

- 1) norādītā galīgā klīniskā diagnoze medicīnas kartē ir sepse atbilstoši SSK-10 klasifikatoram (A 40; A 41);
- 2) bērna vecums ir no viena mēneša līdz 18 gadiem.

Izslēgšanas kritēriji:

- 1) bērni ir jaunāki par vienu mēnesi;
- 2) bērni ar primāru vai sekundāru imūndeficītu;
- 3) bērni ar hematoloģiskām slimībām;
- 4) bērni, kuriem sepse attīstījās nozokomiālas infekcijas rezultātā.

Kopumā 76 bērni atbilda kritērijiem un tika iekļauti pētījumā. Pētījumā iekļautajiem pacientiem tika vērtēti klīniskie un demogrāfiskie dati, kā arī analizēts:

- 1) pacientu sākotnējais klīniskais izvērtējums;
- 2) veikto izmeklējumu apjoms un terapijas taktika;

- 3) ārstēšanās periods Intensīvās terapijas (IT) nodaļā un stacionēšanas ilgums kopumā;
- 4) slimības iznākums.

Iegūtie rezultāti tika salīdzināti ar pētniecības datiem par sepses iznākumu Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā laika posmā no 1995. līdz 2000. gadam.

Rezultātu analīzei izmantotas datu apstrādes programmas *Microsoft Excel*, *SPSS*.

Rezultāti

Pētījuma populācijas demogrāfiskais raksturojums un klīniskie dati pirmshospitalizācijas etapā. Atbilstoši atlases kritērijiem ar sepses diagnozi Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā laika posmā no 2008. gada 1. janvāra līdz 2013. gada 31. decembrim bija ārstēti 76 bērni – 55,3% (n = 42) pacientu bija zēni un 44,7% (n = 34) – meitenes vecumā no viena mēneša līdz 197 mēnešiem. Vidējais bērnu vecums stacionēšanas brīdī bija 64 mēneši, mediānais vecums – 43 mēneši.

Atšķirīgs bija pacientu ar sepses diagnozi stacionēšanas biežums pa gadiem. Visvairāk (44,7%; n = 34) pacientu ar sepses diagnozi stacionārā bija 2013. gadā (sk. 1. att.).

Visvairāk bērnu – 67% (n = 51) slimnīcā iestājās no mājām. Pavadnosūtījumos bērnu stacionēšanai visbiežāk tika norādītas augšējo elpceļu slimības (28%; n = 22), dziļo elpceļu slimības (22%; n = 17), gandrīz tikpat lielā skaitā kaulu un locītavu sistēmas infekcijas (18%; 14), reti – uroģenitālās sistēmas (6,6%; n = 5) un gremošanas sistēmas infekcijas (2,6%; n = 2). 21% (n = 16) gadījumu nosūtīšanas diagnozē bija norādītas aizdomas par iespējamu bakteriālu infekciju ar neskaidru lokalizāciju. Nevienā gadījumā pavadnosūtījumā netika izteiktas aizdomas par sepsi.

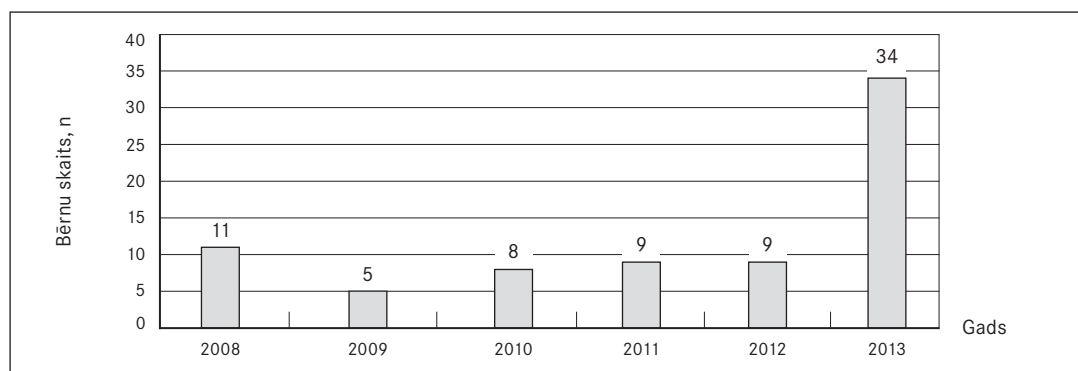
Bērni, kuriem vēlāk tika noteikta sepses diagnoze, 70% (n = 53) gadījumu bija bez iepriekšējām veselības problēmām vai blakusslimībām. Vairums šo bērnu bija arī vakcināti (72%; n = 55) un vēl neapmeklēja izglītības iestādes (68,5%; n = 52).

Pirms nokļūšanas slimnīcā 97% (n = 71) bērnu vidēji 3,3 dienas mājās jau bija novērots drudzis. Pirms stacionēšanas, ambulatorajā etapā 13,2% (n = 10) bērnu bija uzsākta antibakteriālā terapija.

58% (n = 44) no visiem pacientiem slimnīcā nokļuva līdz 3. slimības dienai. Stacionēšana vidēji notika 4. slimības dienā (mediānā stacionēšanas diena – trešā). Tomēr 15,7% (n = 12) pacientu līdz ārstēšanai Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā mājās bija slimojuši jau vismaz 6 dienas un ilgāk.

1. attēls. Sepses slimnieku struktūra pa gadiem

Structure of patients with sepsis by years

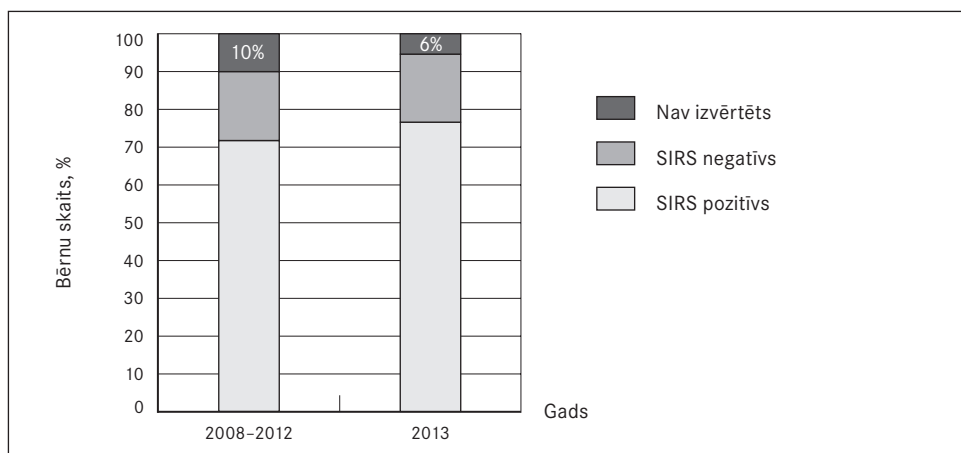


Pacientu sākotnējais klīniskais izvērtējums stacionāra etapā. Stacionēšanas brīdī 43 pacientiem (56,6%) bija vērojama paaugstināta ķermeņa temperatūra virs 38 °C, 25 pacientiem (33%) tā bijusi tikai subfebrilu skaitļu robežās, vienam (1,3%) pacientam ķermeņa temperatūra bija pazemināta, bet 7 (9,2%) slimajiem bērniem ķermeņa temperatūra atbildusi normas robežām. Jāpiebilst, ka daudziem pacientiem pirmshospitalizācijas etapā bija lietoti temperatūru pazeminoši līdzekļi. Izvērtējot ne tikai ķermeņa temperatūras izmaiņas, bet arī pārējos SIRS kritērijus, 74% (n = 56) pacientu bijuši SIRS pozitīvi, savukārt 13% bērnu slimnīcā nokļuvuši jau ar multiorgānu disfunkcijas sindroma (MODS) pazīmēm.

Aplūkojot rezultātus atsevišķi pa gadiem (sk. 2. att.), redzams, ka pēc algoritmu ieviešanas 2013. gadā, salīdzinot ar laika periodu no 2008. līdz 2012. gadam, proporcionāli biežāk veikta pacientu izvērtēšana pēc SIRS kritērijiem, samazinoties neizvērtēto pacientu skaitam līdz 6%.

2. attēls. SIRS izvērtēšana, veicot pacienta pirmo apskati

SIRS evaluation during the patient's first examination at hospital

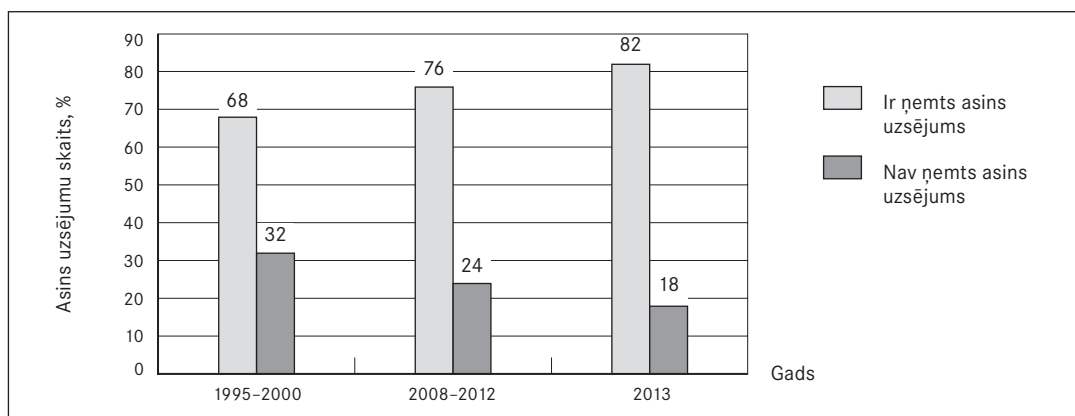


Veikto izmeklējumu apjoms un parakstītās terapijas taktika. Asins uzsējumi kā būtisks sepses diagnostikas indikators tika paņemti 78,9% (n = 60) slimo bērnu visā izvēlētajā pētniecības laika posmā. Salīdzinot pa gadiem, pēc algoritmu ieviešanas 2013. gadā asins uzsējumi ņemti biežāk – 82% gadījumu (sk. 3. att.).

Asins parauga ņemšanas laiks variējis no 1. slimības dienas līdz pat 16. dienai. Vidējais asins analīzes ņemšanas laiks uzsējumam bijusi 1,9 dienas, mediāni – 1,5 dienas, savukārt laika posmā no 1995. līdz 2000. gadam šī analīze vidēji ņemta tikai 8,8. stacionēšanas dienā.

3. attēls. Asins uzsējumi sepsis slimniekiem pa gadiem

Blood cultures taken from patients ill with sepsis by years



Pozitīvas asins kultūras ieguva no 46,6% (n = 28) pacientu, visbiežāk izdalītais mikroorganisms – *Staphylococcus aureus* (sk. 4. att.). Daļā (28,5%; n = 8) asins kultūru tika izdalīts arī rezistents mikroorganisms. Jāpiebilst, ka 66% gadījumu asins kultūra ņemta tikai no vienas vietas.

Laboratoriskajās analīzēs vērtējam leikocītu skaita un C reaktīvā olbaltuma (CRO) līmeņa izmaiņas. Leikocitoze virs vecuma normas bija vērojama 72,3% (n = 55) pacientu. Vidējais leikocītu skaits bija 17 500 mm³, mediāni – 15 500 mm³. Gandrīz 58% (n = 32) pacientu leikocitoze nepārsniedza 15 000 mm³. Četriem pacientiem (5,3%) bija leikopēnija. Vidējais CRO līmenis sepsis slimniekiem bija

163 mg/l, mediānais līmenis – 160 mg/l. 22% (n = 17) slimo bērnu pirmajā stacionārā veiktajā analizē CRO līmenis nepārsniedza 50 mg/l, savukārt 3 (3,9%) pacientiem šis rādītājs sākotnēji bija normas robežās.

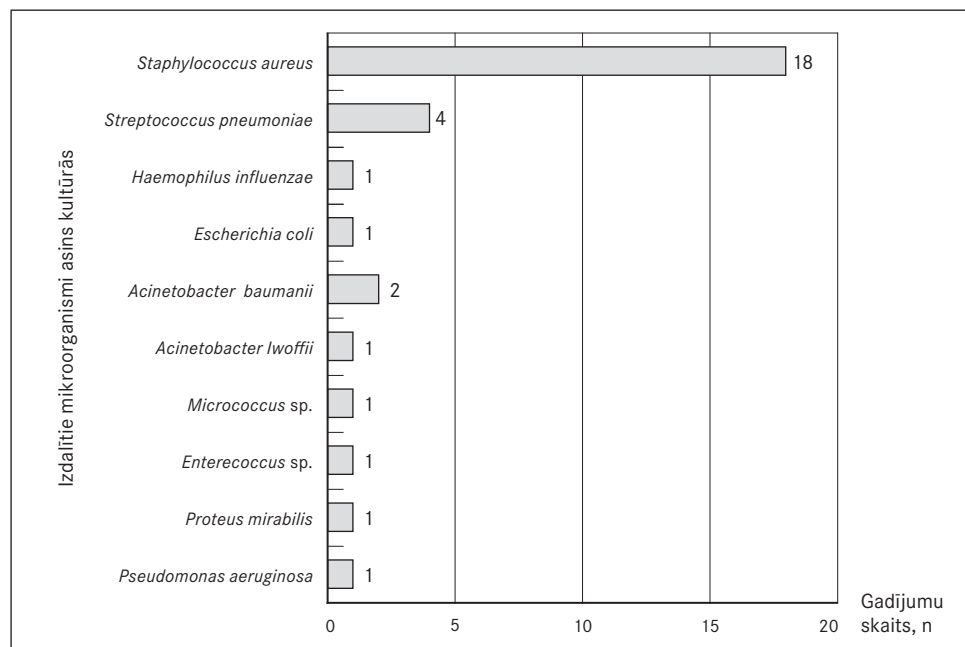
Pētījuma laika periodā par 2008.–2013. gadu kopumā 95% (n = 72) pacientu pirmajā diennaktī pēc vēršanās pēc palīdzības slimnīcā uzsākta intravenoza infūzu terapija, turklāt 40% – jau pirmās stundas laikā. Tendence agrīni, pirmās stundas laikā, uzsākt šķidrumu aizvietojošu terapiju izteikti pieaugusi 2013. gadā, kad to veica 53% (n = 18) stacionēto bērnu (sk. 5. att.).

Antibakteriālā terapija 2013. gadā pēc algoritmu ieviešanas 15% pacientu uzsākta jau pirmajā stundā pēc pacienta izmeklēšanas NMP nodaļā, kas vērtējams kā uzlabojums, salīdzinot ar periodu pirms algoritmu ieviešanas 2008.–2012. gadā, kad pirmajā stundā to veica tikai 8% pacientu (sk. 6. att.).

Uzsākot antibakteriālo terapiju, redzams, ka, neatkarīgi no infekcijas lokalizācijas, visbiežāk izvēlētais medikaments bija ceftriaksons. 34% gadījumu jau sākotnēji uzsākta kombinēta antibakteriālā terapija (sk. 7. att.).

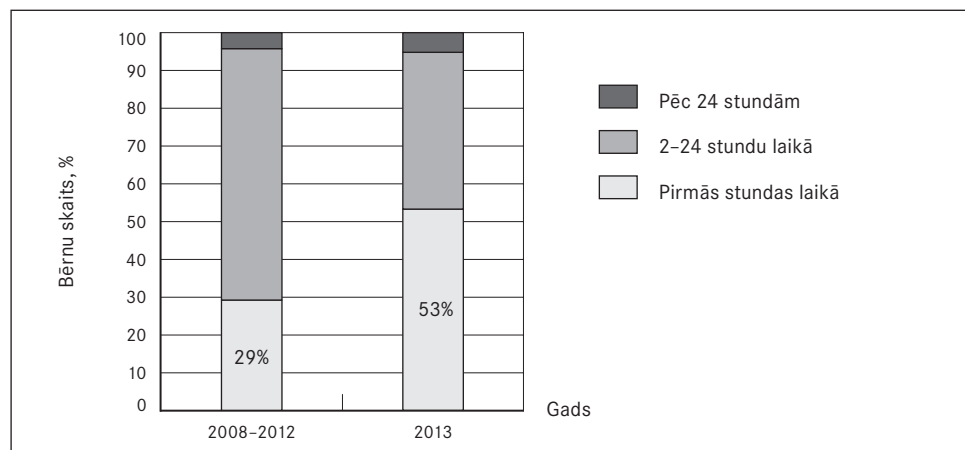
4. attēls. Izdalītie mikroorganismi asins kultūrās

Identification of blood cultures

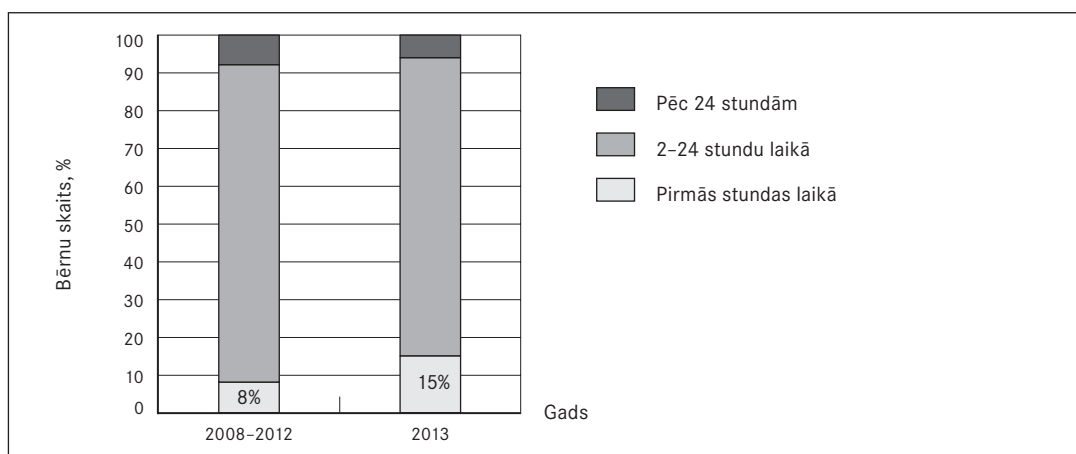


5. attēls. Rehidratācijas uzsākšanas laiks stundās pēc pirmās ārsta apskates

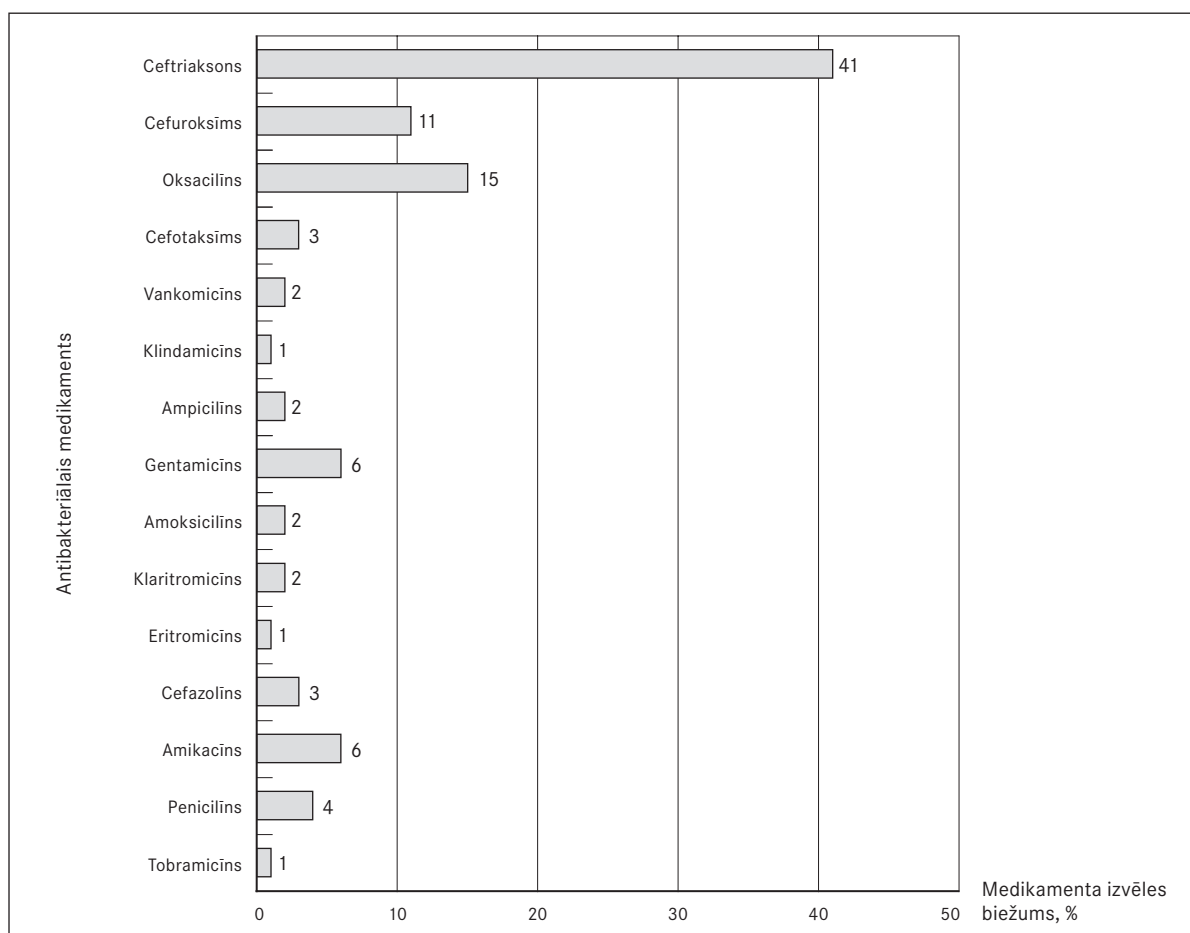
Rehydration therapy started after the first patient's examination, in hours



6. attēls. Antibakteriālās terapijas uzsākšanas laiks stundās pēc pirmās ārsta apskates
Antibacterial therapy started after the first patient's examination, in hours



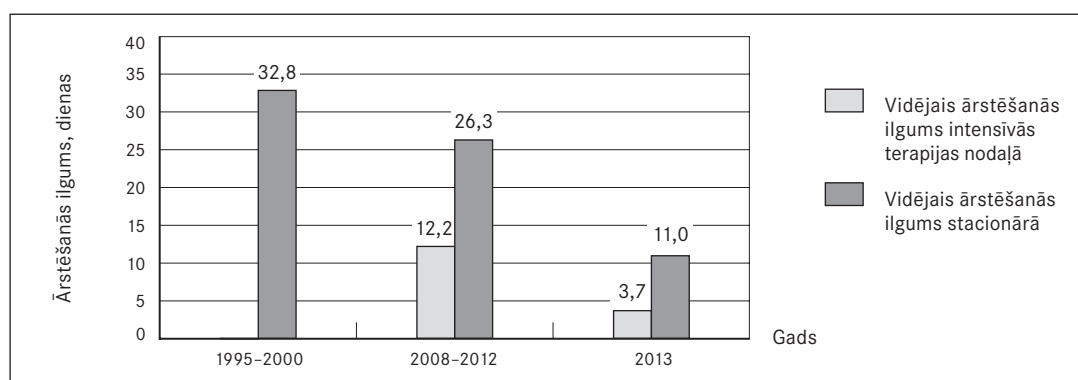
7. attēls. Antibakteriālā līdzekļa izvēle, uzsākot ārstēšanu slimnīcā
The first-line choice of antibiotic treatment in the hospital



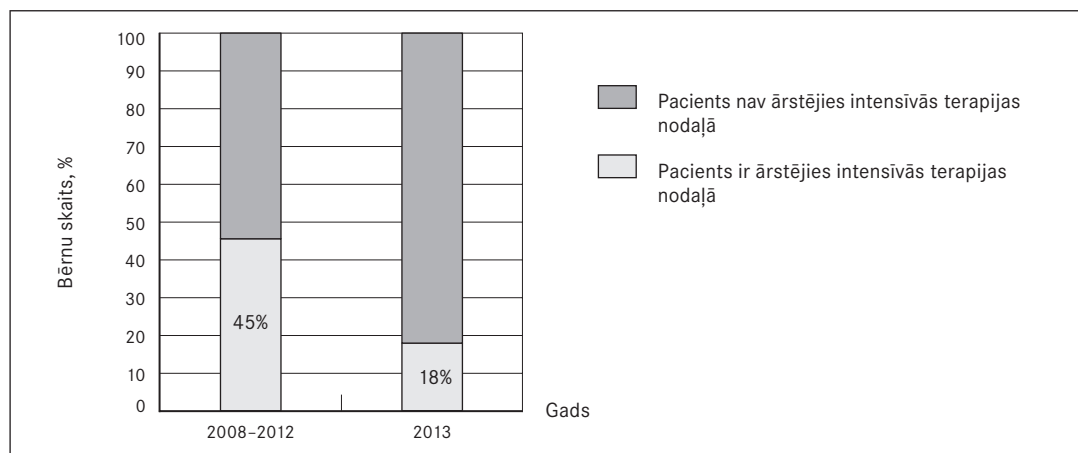
Ārstēšana intensīvās terapijas nodaļā un stacionārā. Analizētajā laika periodā ar sepsi slimo bērnu ārstēšana stacionārā vidēji ilgusi 19,4 dienas (13 mediānās dienas). Dinamikā vērojama tendence hospitalizācijas dienu skaitam mazināties, un 2013. gadā tas sasniedza jau tikai vidēji 11 dienas, kas ir gandrīz 3 reizes īsāks hospitalizācijas ilgums nekā 90. gadu beigās.

Divdesmit pieciem (32,8%) bērniem ar sepsi slimības norises dēļ bija nepieciešama ārstēšana slimnīcas intensīvās terapijas nodaļā, 18 (23,6%) bērniem – jau pirmajā stacionēšanas dienā. Tomēr, salīdzinot 2013. gada rezultātus ar datiem no 2008.–2012. gada un iepriekšējiem sepses pētniecības periodiem, redzams, ka ārstēšanās biežums un arī ilgums ITN ievērojami samazinājies. No 2008. gada līdz 2013. gadam vidējais uzturēšanās ilgums šajā nodaļā bija 10 dienas, ievērojami samazinoties 2013. gadā – līdz 3,7 dienām (sk. 8., 9. att.).

8. attēls. Sepses slimnieku vidējais ārstēšanās ilgums stacionārā un intensīvās terapijas nodaļā
The average length of stay in hospital and intensive care unit, days



9. attēls. Intensīvās terapijas nodaļā ārstētie pacienti
Patients treated in intensive care unit



Slimības iznākums. No 1995. līdz 2000. gadam Bērnu kliniskajā universitātes slimnīcā letāls sepsis iznākums tika konstatēts 24,4% bērnu ar sepsi [Gardovska, 2001]. Mūsu pētījumā laika periodā no 2008. līdz 2013. gadam letāls iznākums konstatēts 7,8% bērnu ar sepsi, kas vērtējams kā būtisks uzlabojums.

Tomēr sepses dēļ trīs pacientiem attīstījušās dzīves kvalitāti būtiski ietekmējošas komplikācijas (hroniska nieru slimība ar peritoneālo dialīzi, plaušu fibroze, galvas smadzeņu vielas atrofija).

Diskusija

Sepse joprojām ir viens no biežākajiem mirstības cēloņiem bērniem, lai gan pēdējās desmitgadēs mirstība no sepses ir ievērojami mazinājusies [Watson, 2003]. Mūsu pētījumā letāls sepses iznākums bija 7,8% gadījumu. Kā jau minēts iepriekš, lielākajā daļā pētījumu, kas veikti bērnu populācijā attīstītās pasaules valstīs, šis rādītājs svārstās no 4,2 līdz 10,3% [El-Wiher, 2011; Odetola, 2007]. Iespējams, ka arī mūsu pētījumā kopējais mirstības rādītājs sepses dēļ būtu augstāks, iekļaujot pētījumā arī jaundzimušos un bērnus ar hematoloģiskām slimībām, imūndeficītu, jo pat pusei bērnu ar esošām hroniskām slimībām, piemēram, iedzimtu sirdskaiti, arī onkoloģisku slimību, infekciju gadījumā attīstās sepse [Dombrovskiy, 2007].

Viens no galvenajiem sepses slimnieku slimības labvēlīga iznākuma un izveseļošanās pamatnoteikumiem ir agrīna šo pacientu klīniska atpazīšana un atbilstošas ārstēšanas uzsākšana. Pirms vairāk nekā desmit gadiem uzsākta globāla iniciatīva *Surviving Sepsis Campaign*, kas apvieno medicīnas profesionāļus visā pasaulē, lai mazinātu mirstību sepses dēļ. 2013. gadā šī organizācija publicējusi jau trešo atjaunināto starptautisko vadlīniju *International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock* izdevumu un pieņēmusi deklarāciju, kuras mērķis ir par 25% mazināt mirstību sepses dēļ [Dellinger, 2013]. Lai sasniegtu šo mērķi, deklarācijā definētas veicamās aktivitātes: 1) uz pierādījumiem balstītu vadlīniju izstrādi sepses slimnieku aprūpei; 2) diagnostikas uzlabošana; 3) atbilstošas ārstēšanas uzlabošana; 4) medicīnas profesionāļu izpratnes par sepsi veicināšana.

Arī Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā, aktīvi veicot sepses pētniecību un pilnveidojot uz pierādījumiem balstītas zināšanas sepses jomā, jau vairāk nekā sešus gadus tiek realizēta līdzvērtīga taktika, lai mazinātu mirstību sepses dēļ. Par pavērsiena punktu sepses pētniecībā Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā uzskatāmi 2013. gadā janvārī Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas valdes pieņemtie rīcības algoritmi bērniem ar drudzi vai hipotermiju pēc 3 mēnešu vecuma un līdz 3 mēnešu vecumam. Turpmāk, salīdzinot datus par pirmajiem sepses pētniecības rezultātiem 1995.–2000. gadā, datus par sepses slimniekiem pirms algoritmu ieviešanas Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā 2008.–2012. gadā un pēc algoritmu ieviešanas, vērojamas būtiskas atšķirības.

Nozīmīga ir savlaicīga pacientu klīniska atpazīšana, un sepses slimniekiem tas nozīmē sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS) kritēriju izvērtējumu, jo, atpazīstot sepses slimnieku jau brīdī, kad klīniski, iespējams, ir konstatējams tikai SIRS, ir iespēja būtiski mazināt mirstību sepses dēļ. Pirmajā sepses pētniecības posmā Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā 1995.–2000. gadā SIRS kā klīniskais sindroms bērniem vispār nebija definēts un līdz ar to netika lietots. Starptautiskā bērnu sepses konsensus konference to definēja tikai 2005. gadā [Goldstein, 2005]. Turpmāk tas pakāpeniski ienāca klīniskajā praksē. Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā 2007. gadā Neatliekamās palīdzības nodaļā SIRS kritērijus neizvērtēja 30% akūti slimu bērnu ar drudzi [Pavāre, 2001], savukārt 2013. gadā šo pacientu skaits samazinājies līdz pat 6%.

Izšķiroša loma mirstības mazināšanā bērniem ar sepsi ir iespējami agrīni uzsāktai atbilstošai ārstēšanai – intravenozai šķidruma ievadei un antibakteriālai terapijai. Katra stunda bez atbilstošas terapijas palielina letalitāti par 7,6% [Aneja, 2011], pēc citu autoru pētījumu datiem – katra stunda neuzsāktas terapijas dēļ divkārtšo MODS attīstības un letāla iznākuma iespējamību [Carcillo, 2008]. Laikus nodrošināta ārstēšana samazina ne tikai nevēlamu iznākumu biežumu, bet arī ārstēšanās ilgumu slimnīcā [Playfor, 2004; Fenton, 2004; Carcillo, 2008].

Uzskatāmi to parāda arī mūsu pētījuma dati, izvērtējot izmaiņas pēc SIRS rīcības algoritmu ieviešanas Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas praksē. Līdz 2010. gadam Neatliekamās palīdzības nodaļā (NMP) ļoti reti tika uzsākta agrīna šķidrums un antibakteriāla terapija, to parasti veica pēc pacienta pārvešanas uz nodaļu (visbiežāk tam tika patērētas vairākas stundas), un tas attālināja un novēloja brīdi, kad pacientu sāka ārstēt. 2013. gadā jau 53% pacientu sākotnējo šķidrums terapiju saņēma pirmās stacionēšanas stundas laikā, savukārt pirms algoritmu ieviešanas 2008.–2012. gadā tikai 29% pacientu saņēma infūzu terapiju pirmās stundas laikā. Antibakteriālā terapija pēc algoritmu ieviešanas uzsākta vidēji stacionēšanas 5. stundas 10. minūtē. Kopumā agrīna terapijas uzsākšana jau slimnīcas NMP etapā uzskatāma par kvalitatīvi jaunu soli sepses slimnieku aprūpē, kas būtiski mainījusi NMP kā struktūrvienības lomu un nozīmi akūti slimu bērnu aprūpē.

Tomēr konstatētā samērā augstā tendence uzsākt antibakteriālu terapiju ar ceftriaksonu vai pat vairāku antibakteriālo līdzekļu kombināciju vērtējams kā riska faktors mikroorganismu rezistences attīstības pieaugumam. Nākotnē rūpīgāk būtu apsverama antibakteriālo līdzekļu sākotnējā izvēle atbilstoši iekaisuma lokalizācijai.

Asins uzsējumi, kas uzskatāmi par sepses slimnieku pamata izmeklējumiem un būtu jāņem visiem bērniem ar aizdomām par sepsi pirms antibakteriālas terapijas uzsākšanas, laika posmā no 1995. līdz 2000. gadam netika parakstīti pat trešdaļai jeb 32% pacientu. 2013. gadā šo izmeklējumu neveica tikai 18% sepses slimnieku. Tomēr uzlabojams būtu ne tikai asins uzsējumu paņemšanas biežums, bet arī laiks, kad tie paņemti no mediāni 1,5. stacionēšanas dienas uz brīdi pirms antibakteriālas terapijas uzsākšanas. Jāpiebilst arī, ka ne vienmēr šis izmeklējums tiek veikts atbilstoši prasībām – punktējot divus asinsvadus. 66% pacientu analīze tikusi paņemta tikai kā viens paraugs, kas palielina iespēju iegūt viltus negatīvus rezultātus, tā ietekmējot ārstēšanas kvalitāti.

Definējot SIRS, viens no galvenajiem kritērijiem ir leukocitoze vai leukopēnija asins analīzēs. Tomēr ļoti bieži būtiskas izmaiņas analīzē var nebūt. Kā parāda mūsu pētījums, leukocitoze $> 15\,000\text{ mm}^3$ bija tikai 58% slimnieku.

Pasaulē tiek aktīvi veikti pētījumi jaunu biomarkieru izpētei, kuri būtu lietderīgi agrīnā sepses diagnostikā. Līdz šim plašāk pētītie biomarkieri, kuri ieviesti arī klīniskajā praksē, ir CRO, IL-6 un procalcitonīns. Tomēr neviens no šiem biomarkieriem nav uzskatāms par zelta standartu sepses diagnostikā [Gustafsson, 2012; Standage, 2011; Lvovschi, 2011]. Mūsu pētījumā, izvērtējot pirmajā asins paraugā iegūto CRO rezultātu, gandrīz ceturtdaļai jeb 22% pacientu nozīmīgu tā līmeņa paaugstināšanos nenovēroja, CRO nepārsniedza 50 mg/l, kas apstiprina faktu, ka izolēts CRO līmenis nevar kalpot kā bakteriālas infekcijas diagnostiskais kritērijs, un tas ir vēlīns iekaisuma indikators. Turklāt 3 pacientiem šis rādītājs bija normas robežās. Tāpēc neatsverama nozīme joprojām ir objektīvam pacienta vērtējumam, klīniskai sepses diagnozei un asins kultūrām infekcijas apstiprināšanā.

Kā būtisks uzlabojums atzīmējams stacionēšanas ilguma samazinājums. Salīdzinot ar periodu pirms piecpadsmit gadiem, tas samazinājies vairāk nekā trīs reizes, no 32,8 dienām uz 11 dienām 2013. gadā. Domājams, ka ar atbilstošāku savlaicīgu klīnisko izvērtējumu, agrīnas terapijas uzsākšanu jau neatliekamās palīdzības etapā ievērojami samazinājies to pacientu skaits, kuriem bijis nepieciešams ārstēties ITN – proporcionāli par 27%. Arī vidējais uzturēšanās ilgums ITN šiem pacientiem samazinājies gandrīz trīs reizes.

No 2008. gada, veicot sepses pētniecību Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā un pastāvīgi aktualizējot šo jautājumu ārstu vidū, pieaugusi kolēģu izpratne par sepsi un tās sastopamības biežumu. Pētījums parāda, ka pa gadiem būtiski pieaudzis slimnīcā ārstēto pacientu ar sepses diagnozi skaits – 2009. gadā fiksēti tikai 5 sepses gadījumi gadā, bet 2013. gadā – jau 34 gadījumi.

Pārdomājama būtu ambulatorās veselības aprūpes kvalitāte – mūsu pētījumā bērni ar sepsi tika stacionēti mediāni tikai 3. slimības dienā, laika periodā no 1995. līdz 2000. gadam pacienti tika stacionēti mediāni 4. slimības dienā. Iegūtais uzlabojums nav būtisks, īpaši ņemot vērā, ka labvēlīgam sepses iznākamam ļoti svarīga ir agrīna klīniska diagnostika.

Secinājumi

1. Bērnu sepses pētniecības rezultātā Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas medicīnas profesionāļu vidū aktualizēta sepses kā būtiska veselības aprūpes jautājuma nozīme.
2. Ikdienu klīniskajā praksē lietojot uz pierādījumiem balstītus rīcības algoritmus, pilnveidojusies sepses slimnieku agrīna klīniska atpazīšana, laikus uzsākta terapija, rezultātā bērnu mirstība sepses dēļ mazinājusies pat trīs reizes (7,8%).
3. Agrīna sepses atpazīšana, savlaicīga terapijas uzsākšana nodrošina arī ekonomiskus ieguvumus, samazinoties stacionēšanas ilgumam (vidēji 11 dienas), nepieciešamībai ārstēties Intensīvās terapijas nodaļā (18%, par 27% retāk) un samazinoties ārstēšanas ilgumam šajā nodaļā (vidēji 3,7 dienas).

Pateicība

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



Sepsis' Clinical Features and Outcome for Children Hospitalised at Children's Clinical University Hospital

Abstract

Sepsis is still one of the most important problems in children's health care because of the frequent death from sepsis and its complications. It is very important to recognise sepsis in early stage and start treatment immediately.

There have been SIRS (systemic inflammatory response syndrome) and sepsis' diagnostic and treating algorithms in use at Children's Clinical University Hospital (CCUH) since 2013.

The aim of the study was to explore sepsis' mortality and outcome, diagnostic and therapy principles in paediatric population at Children's Clinical University Hospital after a six-year long research work, and to compare possible differences among all these parameters before and after SIRS and sepsis' diagnostic and treating algorithms were put to use.

A descriptive retrospective study was conducted on 76 patients treated at CCUH between 2008–2013 with sepsis in final diagnosis, analysing year 2013 separately when SIRS and sepsis' algorithms were employed in the hospital.

Patient examination has shown the improvement. 94% of all sepsis patients were evaluated by SIRS criteria at first examination in 2013, while 30% of all sepsis patients were not evaluated in 2007. Early treatment – rehydration therapy within the first hour was received by 53% (n = 18) and antibiotic therapy by 15% (n = 5) patients in 2013, it had not been done before 2008. The number of patients who had to be treated in intensive care unit has decreased by 27%. Also the average length of stay in hospital for treating sepsis was statistically significant (p < 0.05); it is reduced from 26.3 days in the 2008–2012 period to 11 days in 2013. Mortality from sepsis has decreased from 24.4% to 7.8%.

SIRS and sepsis' algorithms are useful in diagnosing and beginning sepsis treatment at a very early stage, as a result decreasing the average length of stay in hospital and necessity of treatment in intensive care unit and decreasing mortality from sepsis. Moreover, it reduces financial burden on health care system.

Keywords: sepsis, systemic inflammatory response syndrome, mortality.

Literatūra

1. Aneja R. K., Carcillo J. A. Differences between adult and pediatric septic shock // *Minerva Anestesiologica*, 2011; 77 (10): 986–992.
2. Carcillo J. A., Han Y. Y., Kissoon N. Sepsis guidelines and the global pediatric sepsis initiative: implications for treatment // *Therapy*, 2008; 5 (4): 391–394.
3. Dellinger R. P., et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // *CCM Journal*, 2013; 41 (2): 580–637.
4. Dombrovskiy V. Y., Martin A. A., Sunderram J., Paz H. L. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1997 to 2003 // *Critical Care Medicine*, 2007; 35 (5): 1244–1250.
5. El-Wiher N., et al. Management and treatment guidelines for sepsis in pediatric patients // *Open Inflamm J*, 2011; 10 (4): 101–109.

6. Fenton E. K., Parker M. M. Severe sepsis: recent advances in management and the need to do more // *Advances in Sepsis*, 2004; 3 (3): 75-81.
7. Gardovska D. un autoru kolektīvs. Internā medicīna, Zinātniskie raksti / LMA. – LMA, 2001. – 77.-85. lpp.
8. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // *Pediatr Crit Care Med*, 2005; 6: 2-8.
9. Gustafsson A., Ljunggren L., Bodelsson M., Berkestedt I. The prognostic value of suPAR compared to other inflammatory markers in patient with severe sepsis // *Biomarker Insights*, 2012; 7: 39-44.
10. Lvovschi V., Arnaud L., Parizot C., et al. Cytokine profiles in sepsis have limited relevance for stratifying patients in te emergency department: A prospective observational study // *Plos One*, 2011; 12 (6): 1-13.
11. Odetola F. O., Gebremariam A., Free G. L. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis // *Pediatrics*, 2007; 119 (3): 487-494.
12. Pavare J., Grope I., Gardovska D. Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: A point prevalence study // *BMC Pediatrics*, 2009; 3: 9-25. PMID: 19344519.
13. Pavāre J., Grope I., Vītola Ļ., Gardovska D. Sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroms, klīniskās izpausmes un terapijas taktika stacionāriem bērniem ar sadzīvē iegūto pneimoniju // *RSU Zinātnisko rakstu krājums*, 2001. – I sējums. – 15-22.
14. Playford S. Management of the critically ill child with sepsis // *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 2004; 4 (1): 12-15.
15. Standage W. S., Wong R. H. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock // *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011; 9 (1): 71-79.
16. Watson R. S., Carcillo J. A., Linde-Zwirble W. T., et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003; 167 (11): 695-701.

Endoskopiskas retrogrādas holangiopankreatogrāfijas izraisītas agrīnās komplikācijas, riska faktori un pankreatīta profilakses iespējas

Oļesja Basina^{1,2}, Aldis Puķītis^{3,4}, Aleksejs Derovs^{5,6}

¹ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, stacionārs "Gaīlezers",
Neatliekamās medicīnas un pacientu uzņemšanas klīnika, Latvija

² Latvijas Universitāte, Rezidentūras attīstības programma

³ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Gastroenteroloģijas,
hepatoloģijas un nutrīcijas centrs, Latvija

⁴ Latvijas Universitāte, Internās medicīnas katedra

⁵ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Gastroenteroloģijas,
hepatoloģijas un nutrīcijas klīnika, Latvija

⁶ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija

Kopsavilkums

Endoskopiska retrogrāda holangiopankreatogrāfija (ERHP) ir viena no biežākajām un informatīvākajām metodēm kopējā žultsvada patoloģijas gadījumā. Šo metodi lieto žultsvadu patoloģiju diagnostikai un ārstēšanai. Latvijā katru gadu tiek veiktas vairāk nekā 500 ERHP procedūras. Ir svarīgi apzināt procedūras indikācijas, potenciālos riska faktoros un komplikācijas, kā arī ieguvumus un metodes alternatīvas. Šajā pētījumā tika analizēta ERHP izraisītu agrīno komplikāciju izplatība, riska faktori un pankreatīta profilakses iespējas Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā.

Pētījums ir prospektīvs, informācija iegūta, izmantojot stacionāra pacientu medicīnisko karšu datus par laikposmu no 2013. gada novembra līdz 2014. gada aprīlim. Tika analizēti 156 slimnieku ārstēšanas rezultāti. Pētījumā iekļautas 95 (60,9%) sievietes un 61 (39,1%) vīrietis. No visām procedūrām 75% (n = 117) gadījumu ERHP tika veikta pirmo reizi, atkārtotas procedūras veiktas 25% (n = 24) gadījumu. Veiksmīga kopējā žultsvada kanulācija tika novērota 90% (n = 140) pacientu.

Biežākais iemesls neveiksmīgai kanulācijai bija endoskopiska asiņošana *pre cut* papillotomijas gadījumā (n = 5/16). Pēc ERHP manipulācijas agrīnās komplikācijas radās sešos gadījumos (9,36%). Akūts pankreatīts bija biežākā agrīnā ERHP komplikācija – 4/156 (2,56%), mirstība ir 1,56%. Agrīnu komplikāciju attīstības riska faktori ietver ar pacientiem saistītus faktorus (vecums < 65 gadi, normāls bilirubīna līmenis serumā (p < 0,001)) un ar procedūru saistīto risku (ķirurģiska iejaukšanās *ductus pancreaticus* (p < 0,001)).

Pētījuma gaitā ir pierādīts, ka farmakoloģiskais aģents *Supp. Diclofenac natrium* 100 mg samazina agrīnu komplikāciju izplatības biežumu pēc ERHP manipulācijas (p < 0,045). ERHP ir droša un efektīva metode ar zemu komplikāciju risku. Visefektīvākā metode komplikāciju skaita samazināšanai pēc ERHP ir rūpīga pacientu atlase un riska faktoru analīze pirms procedūras.

Atslēgvārdi: endoskopiska retrogrāda holangiopankreatogrāfija, endoskopiska papillotomija, agrīnas endoskopiskas retrogrādas holangiopankreatogrāfijas komplikācijas.

levads

Endoskopiska retrogrāda holangiopankreatogrāfija (ERHP) ir metode, kas ietver divu metožu – endoskopijas un rentgena tehnoloģiju – vienlaicīgu pielietojumu. Pateicoties jauno tehnoloģiju attīstībai, metode ir efektīva žultsakmeņu, žultsvada striktūru, aizkuņģa dziedzera un aknu slimību endoskopiskai terapijai. Šādu manipulāciju 1968. gadā pirmo reizi veica Makkjūns (*McCune*) [12, 233]. Pēc pieciem gadiem šo metodi sāka lietot klīniskajā praksē daudzās pasaules valstīs [11, 75].

Līdz šim brīdim Latvijā ir veikti vairāki desmiti tūkstoši ERHP manipulāciju. Kaut gan veikto ERHP skaits ir samērā liels, komplikāciju risks joprojām ir salīdzinoši augsts (pat līdz 12%) [5, 12], kas arī palielina mirstību. Laika gaitā, palielinoties klīniskajam materiālam, uzlabojoties manipulācijas tehnikai, mainījās arī ERHP indikācijas un kontrindikācijas. Darba autori uzskata, ka ir jāpārskata ERHP ārstēšanas rezultāti, komplikāciju mazināšanas pasākumi un pacienta pēcoperācijas aprūpes īpatnības.

Darba mērķis

Balstoties uz pētījuma rezultātiem un literatūras datiem, izvērtēt endoskopiskas retrogrādas holangiopankreatogrāfijas agrinās komplikācijas, epidemioloģiskos datus un riska faktorus un to profilakses iespējas, lai mazinātu ar ERHP asociēto komplikāciju biežumu un tādējādi arī mirstību.

Materiāls un metodes

Pētījuma dizains – prospektīvs pētījums.

Informācija iegūta, izmantojot stacionāra pacientu medicīnisko karšu datus par laikposmu no 2013. gada novembra līdz 2014. gada aprīlim. Pētījumā tika iekļauti P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas pacienti, kuri atbilda visiem kritērijiem un kuriem nebija neviena izslēgšanas kritērija. Pirms izmeklēšanas visi pacienti parakstījās, ka piekrīt dalībai pētījumā.

Iekļaušanas kritēriji:

- 1) abu dzimumu ambulatorie vai stacionāra pacienti;
- 2) pacientam veikta pirmreizēja vai atkārtota ERHP.

Izslēgšanas kritēriji:

- 1) pacientam ir kontrindicēta ERHP;
- 2) pacientam ir veikta cita invazīva manipulācija žultsvados (transkutāna holangiopankreatogrāfija (TPHA), ķirurģiska anastomoze).

Visiem pacientiem pirms procedūras tika veiktas:

- 1) bioķīmiskās analīzes, lai noteiktu fermentu, kas sintezējas aknu šūnās (ALAT, ASAT), aktivitāti, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes līmeni serumā. Visiem pacientiem tika noteikts seruma lipāzes līmenis pirms procedūras un 12–16 stundas pēc procedūras;
- 2) radiodiagnostiskie izmeklējumi (vēdera dobuma ultrasonogrāfija (US), datortomogrāfija (DT) vai magnētiskā rezonanse (MR) vēdera dobuma orgāniem), lai izvērtētu kopējā žultsvada stāvokli – diametru, žultsakmeņu klātbūtni, mehāniskās dzeltes cēloni.

Visi pacienti tika novēroti stacionārā vismaz 24 stundas pēc procedūras.

ERHP indikācijas un kontrindikācijas bija vispāratzītās [5, 12]. Atkārtota ERHP procedūra tiek veikta šādos gadījumos: kopējā žultsvada stenta maiņa, choledoholitiāzes recidīvs. ERHP procedūras veica trīs endoskopisti; diviem no tiem pieredze ERHP jomā – vairāk nekā 500 procedūru, vienam – mazāk nekā 50 procedūru.

Klīniskajā praksē kopējā žultsvada patoloģijas gadījumā gan diagnostiskos, gan terapeitiskos nolūkos arvien plašāk lieto endoskopisko retrogrādo holangiopankreatogrāfiju. Terapeitiskās ERHP gadījumā pārsvarā izmanto papillotomiju kā tehniku selektīvai kopējā žultsvada kanulācijai, kas ir veiksmīga 80–95% gadījumū. Dziļo kanulāciju, kad katetra uzgalis šķērso *papilla duodeni major*, veic,

lai ievadītu kontrastvielu, vizualizētu maģistrālos žultsvadus un izdarītu nepieciešamās terapeitiskās procedūras. Dziļā kopējā žultsvada kanulācija neizdodas (ap 5%), ja žultsvada atvere ir lokalizēta vairāk distāli, akmeņi cieši saspiež *ampulla hepatopancreatica* un ir papillas tūska. Šādos gadījumos veic *pre-cut* sfinkterotomiju, izmantojot adatas nazi. *Pre-cut* sfinkterotomija ir indicēta pacientiem ar apgrūtinātu kopējā žultsvada kanulāciju, lai piekļūtu žultsvadiem. Pēc sfinkterotomijas ir iespējams papildus veikt visas nepieciešamās terapeitiskās manipulācijas, piemēram, izvilkt akmeņus, ievietot stentu (endoprotēzi) [10, 52].

Agrīnās ERHP komplikācijas bija vispāratzītās [1, 468]:

1. Pankreatīts (pankreatīta diagnoze tika noteikta, ja bija pozitīvi vismaz divi kritēriji):
 - 1) augsts (vismaz 3 reizes augstāks par normu: 40–125 SV/l) lipāzes līmenis serumā nākamajā dienā;
 - 2) sāpes vēderā 24 stundu laikā pēc procedūras;
 - 3) aizkuņģa dziedzera tūska ar vai bez šķidruma kolekcijas ultrasonogrāfijas / datortomogrāfijas izmeklējumā nākamajā dienā.
2. Asiņošana – hemoglobīna līmeņa samazināšanas nākamajā dienā par vismaz 3 g/l.
3. Perforācija – ar vizuālās diagnostikas (vēdera dobuma ultrasonogrāfija, datortomogrāfija vēdera dobuma orgāniem) metodes palīdzību vērojama šķidruma kolekcija.
4. Infekcija – febrila temperatūra 24 stundas pēc manipulācijas.
5. Kardiopulmonālās komplikācijas (sirds aritmija, hipoksija, aspirācija, troponīna I līmeņa paaugstināšanās).

Šajā pētījumā tika analizēti ERHP agrīno komplikāciju riska faktori. Tie tika iedalīti trīs grupās [4, 20]:

- 1) ar pacientu saistītie faktori (demogrāfiskie dati, anamnēzes dati);
- 2) ar procedūru saistītie faktori (manipulācijas veidi, terapijas dati);
- 3) ar operatoru saistītais faktors (iepriekšējā pieredze: < 200 procedūru un > 200 procedūru).

Lai definētu kanulācijas sarežģītības pakāpi, pētījumā tika izmantota Skandināvijas kanulācijas definīcija 5 : 5 : 2 (5 minūtes : 5 mēģinājumi : 2 iejaukšanās *d. pancreaticus*) [7, 247].

Lai izvērtētu *Diclofenac* 100 mg kā profilaktisku pasākumu pēc ERHP izraisīta pankreatīta (PEP), visi pacienti pēc nejaušināšanas principa tika iedalīti divās grupās. Vienai pacientu grupai pēc procedūras PEP profilaksei rektāli tika ievadīts *Supp. Diclofenac* 100 mg (2 gab.), otrai pacientu grupai *Supp. Diclofenac* 100 mg (2 gab.) PEP profilaksei netika ievadīts. *Supp. Diclofenac* 100 mg tika pasūtīts slimnīcas aptiekā (ražotājs nebija svarīgs).

Katram pacientam tika aizpildīta oriģinālā anketa ar 24 parametriem, kurā tika iekļauti pacienta demogrāfiskie dati un sūdzības, ERHP indikācijas, lietotās manipulācijas metode un veids, procedūras komplikācijas un ERHP iznākums. Uz anketas pamata tika izveidota pacientu datubāze, izmantojot *Microsoft Office Excel 2011* programmatūru. Statistiskie dati tika apstrādāti ar *IBM SPSS Statistics Base Grad Pack 22.0* programmu. Darbā izmantoti medicīniskajos pētījumos vispāratzītie statistikas parametri: 1) centrālās tendences (vidējie aritmētiskie lielumi u. c.); 2) datu izkliedi raksturojoši lielumi (standartnovirze u. c.). Jebkuras p vērtības ir divpusējas un atbilst 5% ticamībai. Visos gadījumos kritērijs būtiskuma līmenim, kurā noraidīja nulles hipotēzi, bija $p \leq 0,05$.

Lai novērtētu vidējo vērtību atšķirības ticamību divās savstarpēji neatkarīgās grupās, tika izmantota neatkarīgu izlašu t-testa analīze. Savukārt, lai novērtētu pacientu skaita iedalījuma atšķirību divās dažādās grupās, tika izmantota Pīrsona hī kvadrāta (χ^2) analīze un ticamības intervālu analīze.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 156 pacienti: 95 (61%) sievietes un 61 (39%) vīrietis. Jaunākajam pacientam bija 14 gadi, vecākajam – 91 gads. Vidējais vecums – $52,5 \pm 38$ gadi (sk. 1. att.).

Biežākais simptoms pacientiem bija mehāniskā dzelte (51%), nākamais – abdominālas sāpes (38%), holangīts (6%), pankreatīts (5%), savukārt asimptomātika tika novērota 8% pacientu (sk. 2. att.).

Visbiežākā indikācija ERHP veikšanai bija žultsakmeņi (38%), nākamā – žultsvada maligna oklūzija (26%), žultsvada labdabīga oklūzija (11%) u. c. (sk. 3. att.). 75% (n = 117) gadījumu procedūra tika veikta pirmreizēji, atkārtota procedūra veikta 25% (n = 24) gadījumu, vidēji 4,5 mēnešus pēc iepriekšējās procedūras (minim. = 21 diena, maks. = 5 gadi).

Veiksmīga kopējā žultsvada kanulācija tika veikta 90% (n = 140) slimnieku. Biežākais iemesls neveiksmīgai kanulācijai bija endoskopiska asiņošana *pre cut* papillotomijas gadījumā 31% (n = 5/16). Žultsvada kanulācijas sarežģītības pakāpe visbiežāk bija zema (67% jeb n = 94). Vidēja tika konstatēta 17% (n = 24) gadījumu un augsta – 8% (n = 12) gadījumu.

Sarežģītas pakāpes kanulācija visbiežāk tika saistīta ar anatomisku anomāliju, ierobežotu vizualizāciju un individuālu endoskopista pieredzi – ārstiem bija grūti (nav vienota standarta) noteikt kanulācijas pakāpi.

Papillotomija bija biežākā terapeitiskā procedūra. No visiem 122 pacientiem, kam tika veikta kopēja žultsvada kanulācija, papillotomija ar papillotomu tika veikta 108 (88,6%) pacientiem un *pre cut* papillotomija – 14 (11,4%) slimniekiem. No 117 (veiksmīga papillotomija) pacientiem 40 (34,2%) pacientiem tika veikta papillotomija, 29 (25%) – papillotomija ar žultsakmeņu balona ekstrakciju, 10 (8,5%) – papillotomija ar žultsakmeņu groziņa ekstrakciju, 7 (6%) – papillotomija ar balona ekstrakciju un groziņa ekstrakciju, 26 (22,1%) – papillotomija ar žultsvada stenta implantāciju, 2 (1,7%) – papillotomija ar *d. pancreaticus* akmeņu balona ekstrakciju un 3 (2,5%) – papillotomija ar *d. pancreaticus* stenta implantāciju.

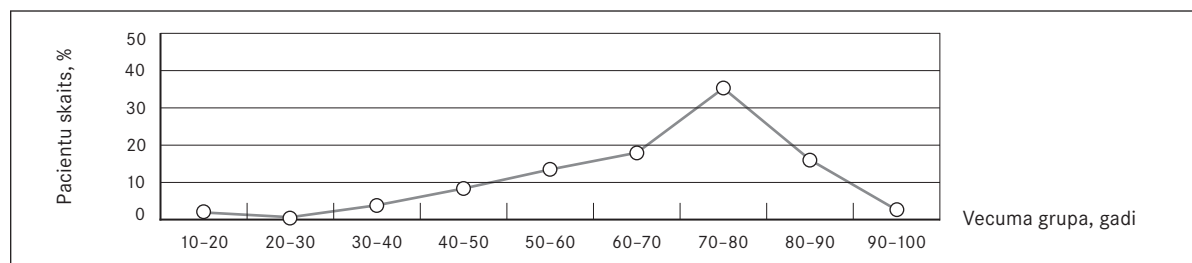
Visbiežāk procedūras laikā tika diagnosticēti žultsakmeņi (30%), aizkuņģa dziedzera audzējs (28%), papillīts (18%), *Papilla Vateri* adenokarcinoma (8%), holangiokarcinoma (6%) un citas diagnozes – jātrogēns kopējā žultsvada bojājums, hronisks pankreatīts, ehinokokoze (10%), kas vairumā gadījumu saskanēja ar nosūtīšanas diagnozēm (sk. 3. att.).

Agrīnas komplikācijas pēc ERHP konstatētas 9,36% (n = 6/156) no visiem analizētajiem pacientiem. Biežākā komplikācija bija pankreatīts (2,56% jeb 4/156), no tā nomira viens pacients. Vienam pacientam konstatēts holangīts un vienam pacientam – miokarda infarkts.

Lai izvērtētu agrīno komplikāciju riska faktorus, pacienti tika iedalīti trīs grupās: ar pacientiem saistītie faktori, ar procedūru saistītie faktori un ar operatoru saistītais faktors (sk. 1. tab.).

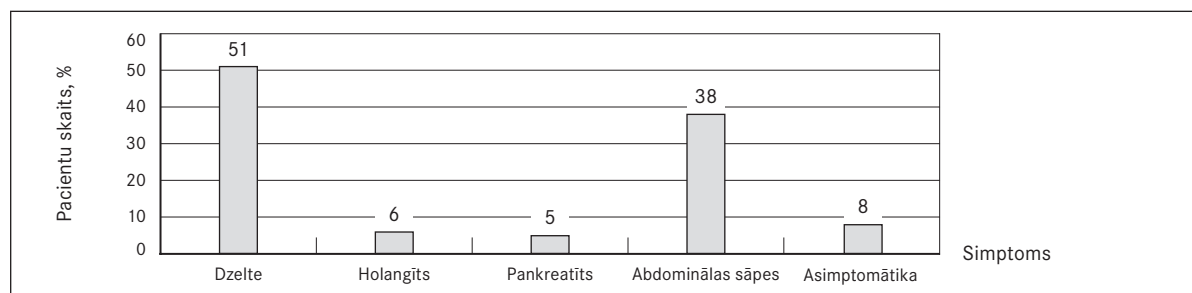
1. attēls. Pētījumā iekļauto pacientu iedalījums pa vecuma grupām

Patients included in research divided by age groups



2. attēls. Pētījumā iekļauto pacientu iedalījums pēc simptomātikas

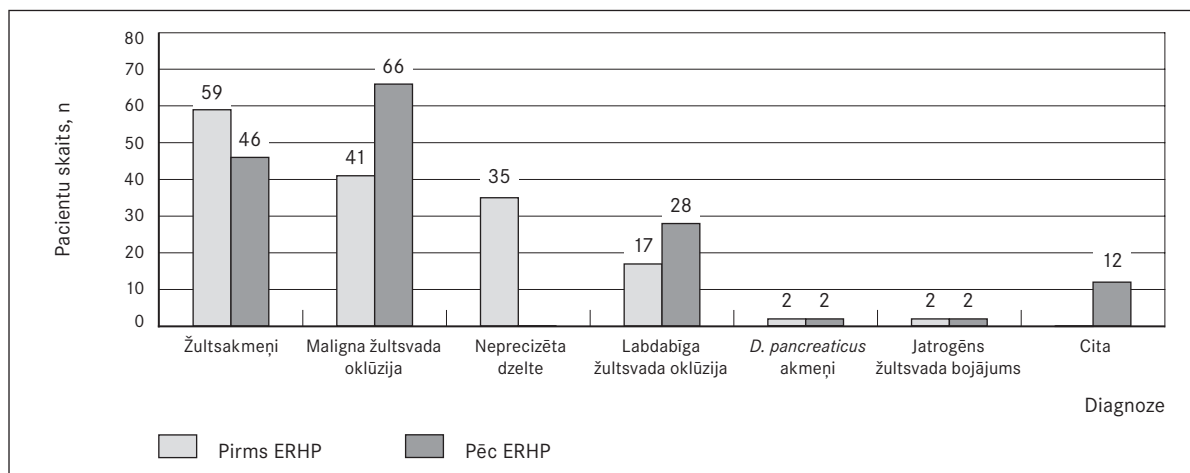
Patients included in research divided by symptomatology



No visiem izvērtētiem faktoriem tika atrasta statistiski ticama pozitīva korelācija starp agrīno ERHP komplikāciju un pacienta vecumu (> 65 gadi), normālu bilirubīna līmeni serumā un ķirurģisku iejaukšanos *d. pancreaticus*, $p < 0,0001$. Pacientu dzimums statistiski ticami neietekmēja iegūtos rezultātus.

3. attēls. Pētījumā iekļauto pacientu diagnoze pirms un pēc endoskopiskas retrogrādas holangiopankreatogrāfijas (ERHP)

Patients included in research divided by diagnosis before and after ERCP



1. tabula. Agrīno komplikāciju riska faktoru analīze

Analysis of short-term complication risk factors

Riska faktori		PEP / pacientu skaits, n	p vērtība
Ar pacientiem saistītie riska faktori	Dzimums (sieviešu)	2/95	0,064
	Vecums (< 65 gadi)	3/94	< 0,0001
	Pankreatīts pēc iepriekšējās procedūras	0/12	0
	Normāls bilirubīna līmenis	3/29	< 0,0001
	Normāls kopējā žultsvada diametrs	1/25	0,083
	Žultsakmeņi	0/46	0
	Aizkuņģa dziedzera audzējs	0/44	0
Ar procedūru saistītie riska faktori	<i>Pre cut</i> papillotomija	0/14	0
	Sarežģīta kanulācija	1/12	0,076
	Periampulārais divertikuls	0/4	0
	Žultsakmeņu evakuācija	0/46	0
	Kopējā žultsvada stentēšana	1/26	0,076
	<i>D. pancreaticus</i> akmeņu evakuācija	0/3	0
	Ķirurģiska iejaukšanās <i>d. pancreaticus</i>	3/5	< 0,0001
Ar operatoru saistītais risks faktors	> 200 procedūru	3/114	0,038
	< 200 procedūru	1/38	0,038
Pankreatīta profilakses efektivitātes izvērtēšana	I grupa (<i>Supp. Diclofenac natrium</i> 100 mg 2 gab. tika ievadīts)	2/70	0,045
	II grupa (<i>Supp. Diclofenac natrium</i> 100 mg 2 gab. netika ievadīts)	2/86	0,045

PEP – pēc endoskopiskas retrogrādas holangiopankreatogrāfijas izveidojies pankreatīts.

Pacientiem, kas lietoja *Supp. Diclofenac* 100 mg pēc ERHP manipulācijas, PEP incidence bija 1,79% gadījumu, salīdzinot ar pacientiem, kas nelietoja *Supp. Diclofenac* 100 mg pēc ERHP manipulācijas. Pēdējiem PEP incidence bija 2,21% ($p = 0,045$) gadījumu.

Diskusija

ERHP ir manipulācija, ar kuru ikdienā saskaras daudzu specialitāšu ārsti (gastroenterologi, endoskopisti, ķirurgi u. c.), tāpēc ir svarīgi pārzināt šīs metodes absolūtās un relatīvās indikācijas un iespējamos riskus.

Pētījumā pacientu iedalījums pēc dzimuma (95 (61%) sievietes un 61 (39%) vīrietis) nebija viendabīgs, taču statistiski ticami neietekmēja iegūtos rezultātus. Šādu nevienādīgu iedalījumu varētu izskaidrot ar to, ka kopējā žultsvada patoloģija biežāk tiek diagnosticēta sievietēm, žultsakmeņu attīstības risks sievietēm ir trīs reizes lielāks (ģenētiska predispozīcija, grūtniecības, diētas un citi faktori) [5, 15].

Jaunākajam pacientam bija 14 gadi, vecākajam – 91 gads. Visbiežāk pacienti bija vecumā no 70 līdz 80 ($n = 55/156$) gadiem. Pētījuma dati liecina, ka manipulācija tiek lietota ļoti plašai vecuma grupai, turklāt tā biežāk ir nepieciešama vecāka gadagājuma pacientiem (dati līdzinās citu gastroenteroloģijas klīniku rezultātiem). Vēl jo vairāk – gados veciem pacientiem ir daudz blakusslimību, kas palielina ERHP komplikāciju risku [13, 849].

Saskaņā ar pētījuma datiem visbiežākā manipulācijas indikācija bija mehāniskā dzelte, kas korelē ar literatūras datiem. ERHP manipulācija ir labāka izvēle etioloģijas precizēšanai un ārstēšanai šīs patoloģijas gadījumā [1, 470].

Biežākā pirmsprocedūras diagnoze bija žultsakmeņi kopējā žultsvadā, kā nākamās – labdabīgas un ļaundabīgas kopējā žultsvada oklūzijas. Tas atbilst arī literatūras datiem. Respektīvi, ERHP, salīdzinot ar citām metodēm, ir priekšroka pacientiem ar šādām diagnozēm, lai veiktu žultsakmeņu evakuāciju, precizētu oklūzijas cēloni, implantētu stentu kopējā žultsvadā [1, 471].

Veiksmīga kopējā žultsvada kanulācija tika veikta 90% ($n = 140$) slimnieku. Pēdējais pētījums par kanulācijas efektivitāti P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS) tika veikts 2008. gadā, un dati liecina, ka kanulācijas efektivitāte pa šo laiku uzlabojusies par 2%. To varētu skaidrot ar endoskopistu kvalifikācijas paaugstināšanos (piederdes uzkrāšanu) un tehnisko iespēju uzlabošanu (aparātūras un ierīces pilnveidošana) [2, 560].

Endoskopiska asiņošana bija biežākais neveiksmīgas kanulācijas iemesls *pre cut* papillotomijas gadījumā. Endoskopiski asiņošanas tiek novērotas 10–30% slimnieku, kam veikta papillotomija, bet tas ne vienmēr liecina par negatīvu iznākumu, jo, piemēram, pacientiem ar mehānisko dzelti asiņošanu parasti saistīja ar traucētu koagulāciju [5, 18].

Pētījuma laikā konstatēts, ka ārstiem ir grūti (nav vienota standarta) noteikt kanulācijas pakāpi. Reizēm pastāv subjektīvs viedoklis, kas ir atkarīgs no endoskopista iepriekšējas pieredzes. Viegla pakāpes kanulācija ir sastopama visbiežāk. Saskaņā ar pētījuma datiem sarežģītas pakāpes kanulācija visbiežāk ir saistīta ar anatomisku anomāliju, ierobežotu vizualizāciju un individuālu endoskopista pieredzi. Līdz šim brīdim nav stingri definētas kanulācijas sarežģītības pakāpes un nav vienota standarta, taču pasaulē ir piedāvāta Skandināvijas definīcija [7, 248], kas ir universāla un viegli izmantojama. Tās ieviešana palīdz standartizēt procedūras.

Papillotomija bija visbiežākā terapeitiskā procedūra. Salīdzinot PSKUS iepriekšējo pētījumu, *pre cut* papillotomijas lietošana palielinājās par 2,4% [3, 1128]. Šo tendenci var saistīt gan ar endoskopistu kvalitātes paaugstināšanos, gan ar izmantoto instrumentu pilnveidošanu.

Procedūras laikā tiek lietotas dažādas terapeitiskās manipulācijas – papillotomija, papillotomija ar žultsakmeņu balona ekstrakciju, papillotomija ar žultsakmeņu groziņa ekstrakciju, papillotomija ar balona ekstrakciju un groziņa ekstrakciju, papillotomija ar žultsvada stenta implantāciju, papillotomija ar *d. pancreaticus* akmeņu balona ekstrakciju un papillotomija ar *d. pancreaticus* stenta implantāciju. Šie dati liecina par procedūras izmantošanu dažādos klīniskos gadījumos un dažādām patoloģijām (žultsakmeņu, žultsvada striktūru, aizkuņģa dziedzera un aknu slimību endoskopiskai terapijai) [8, 135].

Saskaņā ar pētījuma datiem agrīnas komplikācijas pēc ERHP procedūras Latvijā ir aktuāla problēma, un, salīdzinot ar literatūras datiem, pētījuma dati atspoguļo labus rezultātus. Literatūras dati par agrīnām komplikācijām pēc ERHP ļoti atšķiras (0,9–12%) [1, 472; 5, 20; 6, 271]. To varētu izskaidrot ar faktu, ka dažādos gastroenteroloģijas centros tiek dažādi definētas komplikācijas, turklāt atšķiras veikto pētījumu apjoms un endoskopistu pieredze. Komplikāciju definīcijas tiek plaši lietotas kopš 1991. gada, bet ar negatīvu iznākumu saprot arī tehniskās problēmas, procedūras neefektivitāti aktuālās problēmas atrisināšanā, ilglaicīgās sekas, izmaksas, pagarināto hospitalizāciju un pacienta neapmierinātību. Šādā veidā terminoloģija ir attīstījusies no “komplikācijām” uz “blakusparādībām” (angļu val. *adverse events*) un “neplānotiem notikumiem” (angļu val. *unplanned events*) [2, 562].

Pētījuma dati liecina, ka visbiežākā komplikācija pēc ERHP ir pankreatīts 2,56% (4/156) gadījumu ar mirstību – viens pacients (2 mēreni un 2 grūti gadījumi). Vienam pacientam konstatēts holangīts. Literatūras dati rāda, ka antibiotikas profilaktiski var samazināt bakteriēmijas gadījumu skaitu, bet citi – sepses gadījumu skaita samazināšanos pēc ERHP, taču kādā metaanalīzē tika secināts, ka ieguvuma no antibiotiku parakstīšanas nav [1, 473]. Vienam pacientam tika konstatēts miokarda infarkts. Saskaņā ar metaanalīzes datiem (14 prospektīvie pētījumi, 12 973 pacienti) būtiskas kardiopulmonālas komplikācijas ir retas – novēro 1% gadījumu, un 0,07% gadījumu tās ir letālas. Komplikācijas iekļauj sirds aritmiju, hipoksēmiju un aspirāciju. Pētījumā, kurā tika salīdzinātas blakusparādības pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, un jaunākiem pacientiem, vecāko pacientu grupā biežāk tika novēroti standarta kardiālie riska faktori, kā arī hemodinamiskas un elektrokardiogrāfiskas izmaiņas, bet šīs izmaiņas nebija statistiski ticamas [4, 22].

Novērošanas laikā nevienam pacientam netika konstatēta asiņošana. Klīniski nozīmīgas asiņošanas, tostarp melēna vai hematemēze, vai arī tās, kas prasa iejaukšanos (endoskopiju vai asins pārlišanu), ir 1–2% papillotomiju gadījumu. Asiņošana var sākties līdz pat 10 dienu laikā pēc papillotomijas. To novēršanai parasti tiek izmantota endoskopija un ļoti retos gadījumos – ķirurģija. Riska faktori klīniski nozīmīgai asiņošanai ir koagulopātija (tostarp paaugstināts protrombīna laiks, trombocitopēnija vai trombocītu disfunkcija pēc hemodialīzes), antikoagulantās terapijas uzsākšana trīs dienu laikā pēc papillotomijas, endoskopista mazā pieredze [9, 124].

Pēc pētījuma datiem post-ERHP manipulācijas agrīnu komplikāciju izplatība līdzinās citu gastroenteroloģijas klīniku rezultātiem. Pētījums ļāva izvērtēt faktoros, kas ietekmē agrīno komplikāciju attīstību. No visiem analizētajiem faktoriem statistiski ticami ietekmēja tikai vecums (> 65 gadi), normāls bilirubīna līmenis serumā un ķirurģiska iejaukšanās *d. pancreaticus*, kas korelē ar literatūras datiem [1, 472; 5, 20; 6, 271].

Pētījums parādīja, ka endoskopista pieredze (< 200 procedūru vai > 200 procedūru) statistiski ticami neietekmēja agrīno komplikāciju incidences palielināšanos. Toties A. M. Andersons, analizējot šo faktoru, pierādījis endoskopista ietekmi uz agrīno komplikāciju attīstības risku [1, 469]. Mūsu pētījumā gūtos rezultātus var skaidrot ar nelielo pacientu skaitu.

Ņemot vērā vadlīniju rekomendācijas [6, 273], lai samazinātu PEP incidenci, vienai pacientu grupai pēc procedūras tika ievadīts *Supp. Diclofenac natrium* 100 mg *per rectum*. Pētījuma laikā tika pierādīts, ka grupai ar profilaktiskiem pasākumiem PEP izplatība bija mazāka nekā kontrolgrupā ($p = 0,045$).

Saskaņā ar Eiropas vadlīnijām [6, 275] PEP incidences samazināšanai pacientiem ar augstu risku (pankreatīts pēc iepriekšējās procedūras, vecums > 65 gadi, sieviešu dzimums, normāls bilirubīna līmenis) tika rekomendēta *d. pancreaticus* profilaktiska stenta implantācija. Stents spontāni evakuējas pēc 5–7 dienām, kad PEP attīstības risks ir minimāls. Šīs manipulācijas, protams, prasa pietiekamu endoskopista pieredzi (vismaz 100 procedūru gadā), procedūras un narkozes laika pagarināšanu, kā arī papildu līdzekļu izmantošanu, tāpēc stentu nerekomendē izmantot visiem pacientiem. Jāpiebilst, ka pēc stenta spontānās evakuācijas papildu manipulācijas nav nepieciešamas.

Lai uzlabotu ERHP rezultātus, galvenie pētījuma virzieni, kuriem būtu jāpievērš uzmanība, ir plašāku datu uzkrāšana, citu Latvijas gastroenteroloģijas centru iesaistīšana datu vākšanā un analizē, rūpīga pacientu atlase ERHP (atbilstoši indikācijām), *d. pancreaticus* stenta implantācijas efektivitātes analizēšana, citu riska faktoru padziļināta izpēte. Arī citās gastroenteroloģijas klīnikās regulāri veic prospektīvus pētījumus [3, 1130; 5, 24; 8, 140], lai precizētu agrīnu komplikāciju riska faktoros un nodrošinātu efektīvu profilaksi.

Visām endoskopiskajām procedūrām, it īpaši ERHP, ir raksturīgas komplikācijas. Pārzinot ERHP komplikācijas, to biežumu un riska faktorus, var minimizēt to izplatību un smagumu. Endoskopistiem rūpīgi jāizmeklē pacienti pirms procedūras, jāzina procedūras norise un pieejamās tehnoloģijas un jābūt gataviem novērst komplikācijas. Mirstība un komplikāciju smaguma pakāpe būtiski samazinās, ja komplikācija tiek laikus pamanīta un ātri tiek uzsākta ārstēšana [1, 475]. Komplikāciju pārskats kā daļa no endoskopista izglītības procesa var uzlabot ERHP kvalitāti un nākotnē samazināt komplikāciju attīstības risku.

Ņemot vērā pētījuma rezultātus, pacientiem, kuriem plānota endoskopiska retrogrāda holangio-pankreatogrāfija, pēc manipulācijas ieteicams ordinēt *Supp. Diclofenac natrium* 100 mg, lai samazinātu agrīnu komplikāciju biežumu.

Secinājumi

1. Saskaņā ar pētījuma datiem akūts pankreatīts ir biežākā agrīnā komplikācija pēc endoskopiskas retrogrādas holangio-pankreatogrāfijas.
2. Agrīni komplikāciju attīstības riska faktori ir pacientu vecums, kas lielāks par 65 gadiem, normāls bilirubīna līmenis serumā un *ductus pancreaticus* kanulācija.
3. *Supp. Diclofenac natrium* lietošana 100 mg devā samazina agrīnu komplikāciju biežumu pēc endoskopiskas retrogrādas holangio-pankreatogrāfijas.



Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Short-term Complications Prevalence, Risk Factors and Prevention Possibilities

Abstract

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is a major therapeutic advance in the management of the pancreatobiliary system diseases. ERCP short-term complications include pancreatitis, haemorrhage and perforation. Reported short-term complication rates vary widely in literature.

The aim of the prospective study was to analyse ERCP cases with emphasis on the overall post-ERCP short-term complication and identification of potential risk factors.

From November 2013 to April 2014, all consecutive ERCP procedures in Pauls Stradiņš University Hospital were included in the study. Patient has data and ERCP related factors entered in a database for further processing and analysis.

Post-ERCP short-term complications developed in 6 of the 156 (9.36%) patients. Post-ERCP pancreatitis (PEP) was the most common 4/156 (2.56%) with a mortality rate of 1.56% (mild and severe and in 2-2 cases). One patient had secondary cholangitis and one – myocardial infarction after ERCP. The results of the analysis showed that older age, normal range of serum bilirubin before ERCP, pancreatic duct injection increased risk of complications independently. Effective PEP prophylaxis has been demonstrated in our study using 100 mg of diclofenac natrium administered rectally ($p < 0.045$).

ERCP is considered as a low-risk procedure; however, complications can occur. Pancreatitis is the most frequent complication after ERCP with an incidence of 2.5% patients. Awareness of both patient- and procedure-related factors for the development of post-ERCP complication should be considered to stratify patients' risk.

Keywords: endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), endoscopic papilloectomy, short-term ERCP complication.

Literatūra

1. Anderson A. M., Fisher L. Complications of ERCP // *Gastrointestinal Endoscopy*, 2012; 75 (3): 467–475.
2. Bai Y., Gao J., Zhang W., et al. Meta-analysis: allopurinol in the prevention of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis // *Aliment Pharmacology Therapy*, 2008; 557–564.
3. Chen Y. K., Bai J., Zheng M., et al. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial // *Gastrointestinal Endoscopy*, 2008; 66 (6): 1126–1132.
4. Cotton P., Mulsin P., Palesch Y., et al. Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction // *Gastroenterology*, 1998; 115 (15): 18–24.
5. Donnellan F., Byrne M. F. Prevention of post-ERCP pancreatitis // *Gastroenterology Research and Practice Volume* (Article ID 796751), 2012; 1 (1): 12–25.
6. Gul H., Yagci G., Simsek A., et al. Beneficial effects of N-acetylcysteine on sodium taurocholate-induced pancreatitis in rats // *Journal of Gastroenterology*, 2004; 39 (3): 268–276.
7. Halttunen J., Søren M. Difficult cannulation as defined by a prospective study of the Scandinavian Association for Digestive Endoscopy (SADE) // *ERCPs Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2014; 35 (4): 246–249.
8. Nishino T., Toki F. Prediction of post-ERCP pancreatitis // *Pancreatitis – Treatment and Complications*, 2012; 15 (3): 131–144.
9. Patel R., Tarnasky P. R., Hawes R. H., et al. Does stenting after pancreatic sphincter-otomy reduce post-ERCP pancreatitis in patients with prior biliary sphincterotomy? Preliminary results of a prospective, randomized trial [abstract] // *Gastrointest Endoscopy*, 1999; 49 (AB80): 120–127.
10. Putnina B., Pukitis A. Results of the treatment of choledocholithiasis using therapeutic endoscopic retrograde holangiopancreatography methods // *Pauls Stradins Clinical University Hospital Gastroenterology Centre. Medicine*, 2010; 49–60.
11. Silviera M. L., Seamon M. J., Prosciak M. P., et al. Complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A comprehensive clinical review // *Journal Gastrointestinal Liver Disorder*, 2009; 18 (1): 73–82.
12. Shorb P. E., Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report // *Ann Surg* 1968; 167: 752–756.
13. Zukens F. J., Hovell D. A., et al. ERCP in the very elderly: outcomes among patients older than eighty // *Dig Dis Sci*, 2010; 55 (3): 847–851.

Rotavīrusa infekcijas epidemioloģiskā situācija hospitalizētiem bērniem un ar rotavīrusa infekciju saistītā bērna un ģimenes dzīves kvalitāte

*Marina Ļežņina, Marita Cikovska, Gunta Laizāne¹,
Edvīns Miklaševičs^{2,3}, Anda Karnīte⁴, Inese Stars⁴,
Laura Ozoliņa⁵, Dace Gardovska¹, Ilze Grope¹*

Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte, Latvija

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Onkoloģijas institūts, Latvija

*³ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Centrālā laboratorija,
Molekulārās bioloģijas un ģenētikas nodaļa, Latvija*

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra, Latvija

⁵ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

Kopsavilkums

Rotavīrusa infekcija (RVI) ir viens no biežākajiem smaga akūta gastroenterīta cēloņiem agrīna vecuma bērniem visā pasaulē [Ogilvie, 2012].

Darba mērķis bija izziņāt RVI epidemioloģisko situāciju Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā (BKUS) bērniem vecumā no viena mēneša līdz 18 gadiem un izvērtēt ar rotavīrusa infekciju saistīto bērna un ģimenes dzīves kvalitāti.

Prevalences pētījumā tika analizēti 165 RVI gadījumi BKUS laikposmā no 2013. gada jūnija līdz 2014. gada februārim.

Pētījuma dati liecina, ka vidējais pacientu vecums bija 27,96 mēneši. Visbiežāk tika hospitalizēti bērni vecumā līdz pieciem gadiem. Ārstēšanās stacionārā ilga 4,2 dienas. 58,8% bērnu iespējamais inficēšanās avots netika identificēts. Tikai vienam pētījuma dalībniekam tika veikta vakcinācija pret RVI.

Pētījums norāda, ka pēkšņā bērna saslimšana ir radījusi negaidītas izmaiņas bērna un viņa ģimenes ikdienā, mainot vecāku darba plānus, ģimenes atpūtas un brīvā laika aktivitātes, ar māsai-niecību saistīto pienākumu veikšanu. Bērna slimība būtiski ir ietekmējusi vecāku emocionālo labklājību: piedzīvota palielināta stresa un trauksmes izjūta, līdzjūtība un raizes par bērnu, nogurums. Jāsecina, ka saslimstība ar RVI rada būtisku emocionālo, sociālo un ekonomisko slogu.

Biežākie izdalītie serotipi ir G4, G9, G1, G2. Iegūtie serotipi atbilst cirkulējošiem serotipiem citās ES valstīs un vakcīnās iekļautajiem serotipiem Latvijā.

Atslēgvārdi: rotavīrusa infekcijas epidemioloģiskā situācija, dzīves kvalitāte.

Ievads

Rotavīrusa infekcija (RVI) uzskatāma par vienu no biežākajiem smaga akūta gastroenterīta cēloņiem zīdaiņiem un bērniem agrīnā vecumā [Ogilvie, 2012; Soares-Weiser, 2011]. Tā skar 95% nevakcinēto bērnu vecumā līdz pieciem gadiem visā pasaulē [Parashar, 2006; Arias, 2002]. Pēc Pasaules

Veselības organizācijas datiem vakcinācija pret RVI 98% gadījumu pasargā no smagām infekcijas izpausmēm [WHO, 2013; Soares-Weiser, 2011; Bruijning-Verhagen, 2012].

Piecas visbiežāk izplatītās G-P kombinācijas ir G1[P8], G2[P4], G3[P8], G4[P8] un G9[P8], kas veido aptuveni 90% no visiem serotipiem. RV serotipu izplatībā pasaulē pastāv būtiskas ģeogrāfiskas atšķirības, rezultāti variē starp valstīm un gadu gaitā mainās. G1P[8] ir visbiežāk sastopamais serotips Eiropā, nākamie ir G4P[8] G9P[8] un G3P[8] [Ogilvie, 2012].

Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte pediatrijā biežāk ir izmantota pētījumos par hronisku slimību ietekmi uz bērna un / vai viņu tuvinieku ikdienas dzīvi. Mazāk ir pētīts akūto slimību, piemēram, RVI, radītais slogs uz bērna ģimenes sociālo, ekonomisko, emocionālo funkcionēšanu. Līdzšinējie pētījumi norāda, ka akūta slimība, kurai ir raksturīgs pēkšņs sākums un strauja norise, rada būtiskas izmaiņas bērna uzvedībā un viņa ģimenes ikdienas funkcionēšanā. Vecāki, kuru bērni (vecumā līdz 5 gadiem) ir saslimuši ar RVI, visbiežāk norāda uz šādām grūtībām: darba kavējums un pēkšņas pārmaiņas citos ikdienas plānos (izklaides, atpūtas u. c. sociāli pasākumi); papildu finansiālie izdevumi, kas saistīti ar bērna ārstēšanu, higiēnas preču iegādi, bērna un vecāku uzturēšanos stacionārā; pārējo ģimenē esošo bērnu aprūpe. Līdztekus materiālajam un sociālajam slogam vecāki norāda, ka bērna saslimšana ar rotavīrusa infekciju ir radījusi nepatīkamas emocionālas izjūtas, piemēram, palielinātu trauksmi, nemieru, bailes, bezpalīdzību, nedrošību, vainas izjūtu [Domingo, 2012; Huppertz, 2008; Van der Wielen, 2010; Mast, 2009].

Literatūras dati liecina, ka vidējais ārstēšanas ilgums stacionārā bērniem ar RVI dažādās valstīs atšķiras – no 2,5 dienām Zviedrijā līdz pat 5 dienām Vācijā. Hospitalizēto bērnu īpatsvars, kuri meklē primārās aprūpes medicīnisko palīdzību sakarā ar RVI epizodi pirms stacionēšanas, ir no 30% Vācijā līdz 72% Apvienotajā Karalistē. No 39% vecāku Beļģijā līdz 91% vecāku Apvienotajā Karalistē kavējuši darbu bērna stacionēšanas dēļ. Vidējais kavēto darba dienu skaits vienas stacionēšanas epizodes laikā bija no 2,5 dienām Francijā līdz 6,4 dienām Vācijā. Nepieciešamība iegādāties papildu medikamentus RVI dēļ bija no 19% Zviedrijā līdz 90% aptaujāto vecāku Francijā. Papildu finansējums bija nepieciešams arī autiņbikšīšu iegādei (3–5 papildu autiņbikšītes dienā) [Giaquinto, 2007].

Valstīs, kur ir ieviesta obligātā vakcinācija pret RVI (Austrijā, Beļģijā, Somijā, Apvienotajā Karalistē), vakcinācijas aptvere sasniedz 90%, kas rezultējās ekonomiskā efektā ne vēlāk kā 2 gadus pēc vakcinācijas sākšanas [Zeller, 2010; Paulke-Korinek, 2010].

Darba mērķis

Izpētīt RVI epidemioloģisko situāciju hospitalizētiem bērniem laikposmā no 2013. gada jūnija līdz 2014. gada februārim. Noteikt rotavīrusa serotipu Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā ārstētajiem bērniem un apzināt RV serotipu atbilstību Latvijā pieejamām vakcīnām. Analizēt RVI ietekmi uz bērna veselību un viņa ģimenes dzīves kvalitāti.

Materiāls un metodes

Pētījums sastāv no divām daļām.

Pirmā daļa. Laikposmā no 2013. gada jūnija līdz 2014. gada februārim prevalences pētījumā, kas tika veikts Bērnu Klīniskās universitātes slimnīcas Torņakalna novietnē, iekļauti 165 bērni vecumā no viena mēneša līdz 18 gadiem. Neonatāla vecuma bērni netika iekļauti pētījumā.

No visiem stacionētajiem bērniem ar gastroenterīta simptomiem tika atlasīti bērni ar pierādītu RV antigēnu fēcēs (n = 165). No fēcū paraugiem (n = 105) tika izdalīta RV ribonukleīnskābe (RNS) pēc QIAamp® Viral RNA Mini Kit protokola atbilstoši ražotāja nosacījumiem. RNS tika noteikta ar apgrieztās transkripcijas un komplementārās dezoksiribonukleīnskābes sintēzes metodi. Iegūtais fragments tika sekvenēts pēc VP7 glikoproteīna uz ABI PRISM ģenētiskā analizatora, balstoties uz sekvenci, un tika noteikts serotips. Izdalīti 85 RV serotipi. Divdesmit paraugiem serotipu noteikt neizdevās.

Intervētājs katru bērnu izmeklēja. Papildu informācija tika iegūta no pacienta stacionāra medicīniskās kartes. Iegūtie klīniskie, laboratoriskie un demogrāfiskie dati tika reģistrēti speciālā pētījumam izstrādātā anketā pēc šādām kategorijām: 1) vispārējie dati, 2) anamnēzes un sociālās anamnēzes dati, 3) epidemioloģiskās anamnēzes dati, 4) klīniskie dati, 5) laboratoriskie rādītāji, 6) dati par RVI vakcināciju.

Otrā daļa. Lai iegūtu informāciju par slimības ietekmi uz bērna vecāku dzīves kvalitāti, tika izveidota strukturēta pašreizpildes aptaujas anketa no piecām daļām: 1) jautājumi slimības radītā emocionālā sloga izvērtēšanai; 2) jautājumi sociālā sloga izvērtējumam; 3) ekonomiskā sloga izvērtējums; 4) vecāku vērtējums par bērna dzīves kvalitāti (novērotie klīniskie simptomi, uzvedības izmaiņas); 5) vecāku viedoklis par vakcināciju.

Pēc vecāku vai aizbildņu rakstiskas piekrišanas kopumā aptaujas anketas aizpildīja 165 bērniem vecumā no 30 dienām līdz 18 gadiem.

Iegūtie dati tika apstrādāti ar *Microsoft Office Excel* un *SPSS Statistics* programmu (19. versija).

Rezultāti

Pirmā daļa. Vidējais pacientu vecums bijis 27,96 mēneši (standartnovirze (SD) 22,858 mēneši) ar mediāno vecumu 21,00 mēnesis (vecuma variācijas no 1 līdz 133 mēnešiem). Salīdzinot pacientu vecuma grupas, konstatēts, ka visbiežāk (93,9%, $n = 155$) tiek hospitalizēti bērni vecumā līdz pieciem gadiem. Atšķirības starp dzimumiem netika konstatētas: 48,5% ($n = 80$) no pētījuma subjektiem bijušas meitenes un 51,5% ($n = 85$) – zēni.

Pētījuma dalībnieki stacionārā ārstēti vidēji 4,18 dienas (SD 2,413 dienas). 40,6% ($n = 67$) pacientu tika konstatēts iespējama infekcijas avots, bet 58,8% ($n = 97$) iespējamo infekcijas avotu nebija iespējams identificēt. Par vienu pacientu (0,6%) datu nav.

Par iespēju vakcinēties pret RV pirms stacionēšanas bija informēti 74,5% ($n = 123$) vecāku. No visiem respondentiem 56,7% ($n = 93$) vecāku uzskata, ka bērni pret RV ir jāvakcinē. Tikai viens no 165 pētījuma dalībniekiem bija vakcinēts. Konstatēts, ka biežāk izdalīts serotips G4 – 49,4% gadījumu ($n = 42$), secīgi izdalīti arī citi serotipi: G9 – 41,1% ($n = 35$), G1 – 8,2% ($n = 7$), G2 – 1,1% ($n = 1$) gadījumu.

Mazākā daļa pacientu – 34,2% ($n = 53$) bija lūguši ģimenes ārsta palīdzību bērna slimības dēļ un lielākā daļa – 65,8% ($n = 102$) – vecāku vērsušies pēc palīdzības tikai stacionārā. Par 10 (6,1%) pacientiem datu nav. Tikai 25 bērnu vecāki minējuši iemeslu, kāpēc nav konsultējušies ar ģimenes ārstu par RVI epizodi (sk. 1. tab.).

Tikai 37% ($n = 61$) bērnu apmeklēja izglītības iestādi. Jāuzsver, ka vairāk nekā puse respondentu (57%, $n = 94$) nebija organizēti vai socializēti, proti, ir pieskaitāmi pacientu grupai ar samazinātu inficēšanās risku.

1. tabula. Biežākie iemesli, kāpēc pacienti nav konsultējušies ar ģimenes ārstu par rotavīrusa infekcijas epizodi

The most frequent reasons why parents not consulted with a general practitioner due to RVI episode

Iemesls	Pacientu skaits, % (n)
Slimība sākusies strauji, tādēļ uz stacionāru bija jādodas nekavējoties	40,0 (10)
Slimība sākusies brīvdienās	20,0 (5)
Bērns saslimis, jau atrodoties stacionārā	20,0 (5)
Bērns nav bijis reģistrēts pie ģimenes ārsta	0,6 (1)
Pacients ir bijis ārpus Rīgas, kur ģimenes ārsts nav pieejams	0,6 (1)
Ģimenes ārsts nav pieejams (atvaļinājumā)	0,6 (1)
Vecāki netic, ka ģimenes ārsts spēj palīdzēt	0,6 (1)

Otrā daļa. Vairākumam (81,2%, n = 134) aptaujāto vecāku nācies mainīt savus ikdienas plānus vai aktivitātes bērna slimības dēļ. Lielākoties tie bijuši ar mājsaimniecību saistīti pasākumi (66,4%, n = 89), kā arī brīvā laika (57,5%, n = 77) un darba aktivitātes (53,0%, n = 71). Turklāt vairākums respondentu bija mātes, kuras atradās bērnu kopšanas atvaļinājumā, jo analizēto pacientu vidējais vecums bijis 27 mēneši.

23,2% (n = 38) vecāku aptaujas laikā bērna slimības dēļ bija kavējuši 1–2 darba dienas, 15,2% (n = 25) – 3–4 dienas, bet 10,4% (n = 17) – 5 un vairāk dienas. 52,3% (n = 46) aptaujāto vecāku kavētās darba dienas bija radījušas finansiālus zaudējumus. 80,9% (n = 131) vecāku bijuši papildu finansiāli izdevumi, kas saistīti ar bērna saslimšanu. No tiem galvenokārt minama medikamentu iegāde (69,5%, n = 91) un higiēnas preču iegāde (68,7%, n = 90). Papildu finansiāli izdevumi, kas saistāmi ar pacienta līdzmaksājumu par veselības aprūpes pakalpojumiem, veidojuši tikai 6,1% (n = 10).

Analizējot vecāku emocionālo slogu, atklājās, ka lielākā daļa vecāku izjutuši līdzjutību pret bērnu (92,7%, n = 152), raizes (74,5%, n = 123), stresu (61,0%, n = 100) un nogurumu (47,2%, n = 78), kas, pēc viņu domām, atzīmējams kā stipri vai ļoti stipri izteikts.

Pēc vecāku domām, slimojot būtiski tiek ietekmēta bērna dzīves kvalitāte. Vecākiem, izvērtējot sava bērna slimības simptomus kā stipri vai ļoti stipri izteiktus, vērtēti šādi simptomi – diareja (76,4%, n = 126), vemšana (54,6%, n = 90), drudzis (49,7%, n = 82), samazināta šķidruma uzņemšana (68,5%, n = 113), samazināta apetīte (54%, n = 89), apātija vai letargija (61,3%, n = 101).

Diskusija

Analizējot pētījumā iekļauto pacientu populāciju, konstatēts, ka visbiežāk tiek hospitalizēti bērni vecumā līdz pieciem gadiem, kas atbilst vairākiem citētiem literatūras avotiem [Ogilvie, 2012; Forster, 2009; Parashar, 2006]. Vairākumam pacientu (līdz pat 70%) pirmā slimības epizode norit ar smagu vai vidēji smagu dehidratāciju, tādēļ ir jāārstējas stacionārā un jāveic venoza šķidruma un elektrolītu ievade [LIC, Epidemioloģijas biļetens]. Literatūras dati liecina, ka slimība tiem, kuri slimo atkārtoti, var noritēt subakūti, tāpēc pacienti bieži vien nevēršas pie ārsta [Ogilvie, 2012; Parashar, 2003]. Praktizējošiem ārstiem būtu jāatceras, ka pacienti ar RVI ir infekciozi vismaz 14 dienas no slimības sākuma un šāds nediagnostisēts RVI pacients, turpinot socializāciju slimības periodā, inficē lielu skaitu indivīdu.

Neonatāla vecuma bērni pētījumā netika iekļauti. No vienas puses, bērniem neonatālā vecumā ir relatīvi zemāka RVI incidence, kas ir izskaidrojams ar šādiem faktoriem: zīdīšana un sociāli ekonomisko standartu uzlabošana attīstītajās valstīs. No otras puses, neonatāla vecuma bērni ir īpaši uzņēmīgi pret zarnu infekcijas slimībām samazinātās lokālās un sistēmiskās imūnās reakcijas dēļ, zarnu trakta mikrofloras īpatnību un samazināta kuņģa skābes daudzuma dēļ. Citi faktori, kas var ietekmēt RV izplatību neonatālā vecumā, ir dzemdību veids, higiēnas iemaņas, antibakteriālas terapijas lietošana mātei un / vai bērnam, probiotisko līdzekļu lietošana.

58,8% gadījumu iespējamais slimības kontakts nav zināms. 57% gadījumu bērni neapmeklēja bērnudārzu vai kādu citu izglītības iestādi, tātad nav aktīvi socializēti. Jāsaprot, ka RVI ir kontagioza, izvairīšanās no “zināmiem” slimniekiem vai bērna audzināšana mājās nepasargā no saslimšanas ar RV.

Pētījuma rezultāti norāda, ka vecāki nav bijuši pietiekami informēti par vakcinācijas iespējām pret RVI. Lai gan 74% vecāku iepriekš bija dzirdējuši par iespēju vakcinēties, tomēr tikai viens no 165 pētījumā iekļautajiem bērniem bija vakcinēts. Sabiedrība ir slikti informēta par vakcināciju pret RVI, kā arī primārās veselības aprūpes ārsti sniedz vecākiem pārāk maz informācijas, lai lemtu par bērnu vakcināciju. Plašsaziņas līdzekļos izskanējušie un presē publicētie gadījumi par vakcinācijas komplikācijām pastiprina vecāku bažas par vakcinācijas drošību kopumā. Arvien vairāk vecāku izvēlas bērnu nevakcinēt. Liela loma ir arī vēlmei pievērsties veselīgam dzīvesveidam, lai iegūtu dabīgo imunitāti pret slimībām.

Līdzīgi dati par attieksmi pret RVI vakcināciju tika gūti arī Dubē (*Dube*) pētījumā 2012. gadā. Būtisks aspekts, kāpēc vecāki bērnus pret RVI nevakcinē, ir finansiālais jautājums. Latvijā vakcīna nav iekļauta Nacionālajā imunizācijas programmā (NIP) un valsts RV vakcināciju apmaksā tikai 50% apmērā, turpretī pārējās vakcīnas ir iekļautas NIP un tiek veiktas bez maksas.

Iegūtie rezultāti liecina, ka tikai 34,2% (n = 53) pacientu bija lūguši ģimenes ārsta palīdzību bērna slimības dēļ. Viens no iemesliem, kāpēc pacienti nevēršas pie ģimenes ārsta, ir nepietiekamā primārās veselības aprūpes pieejamība (gaidīšanas rindas, primārās veselības aprūpes iestādes darba laiks, attālums līdz ārstniecības iestādei), kā arī strauja slimības attīstības gaita. Būtiski, ka BKUS ir vienīgā bērnu slimnīca valstī, un vecākiem ir nepamatota pārliecība, ka labāku veselības aprūpi bērni saņems Rīgā.

Analizējot vecāku anketas un literatūras datus, vērojams nozīmīgs RVI izraisīts emocionālais, sociālais un ekonomiskais slogs [*Domingo*, 2012; *Hoffmann*, 2011; *Van der Wielen*, 2010]. Pētījumā iegūtie rezultāti atbilst citu pētījumu rezultātiem par akūtas rotavīrusa infekcijas ietekmi uz bērna vecāku dzīves kvalitāti. Ārvalstu pētījumos [*Domingo*, 2012; *Huppertz*, 2008; *Van der Wielen*, 2010; *Mast*, 2009] zinātnieki ir norādījuši un arī Latvijā saslimušo bērnu vecāki secinājuši, ka pēkšņā bērna saslimšana ir radījusi negaidītas izmaiņas viņu ģimenes ikdienas funkcionēšanā, mainot, piemēram, vecāku darba plānus; ģimenes atpūtas un brīvā laika aktivitātes; ar māsasaimniecību saistīto pienākumu veikšanu. Pusei aptaujāto vecāku darba kavējums ir radījis papildu finansiālos zaudējumus.

Ārzemju autoru pētījumos [*Van der Wielen*, 2010; *Mast*, 2009] ir arī konstatēts fakts, ka bērna slimība, lai arī tā ir akūta un relatīvi ātri pārejoša, rada papildu finansiālos izdevumus, piemēram, medikamentu un higiēnas preču iegādei. Turpretim Latvijā vecāki retāk ir atzīmējuši, ka bērna slimība un atrašanās stacionārā būtu ģimenei radījusi papildu izdevumus, veicot pacienta līdzmaksājumu par veselības aprūpes pakalpojumiem, vai arī tāpēc, ka vecāki uzturējās slimnīcā bērna kopšanas laikā (nakšpošana vecāku mājā, pārtika). Gan šajā pētījumā, gan arī ārvalstīs veiktajos pētījumos [*Domingo*, 2012; *Huppertz*, 2008; *Van der Wielen*, 2010; *Mast*, 2009] vecāki atzīmē, ka bērna slimība būtiski ir ietekmējusi vecāku emocionālo labklājību: piedzīvota palielināta stresa un trauksmes izjūta; līdzjūtība un raizes par bērnu, kā arī nogurums.

Biežāk izdalītie serotipi pētījuma subjektiem bijuši G4 un G9. Iegūtie serotipi atbilst cirkulējošajiem serotipiem Eiropā, rezultāti variē starp valstīm un mainās gadu gaitā [*Ogilvie*, 2012; *Soares-Weiser*, 2011]. Šobrīd Latvijā ir reģistrētas divas rotavīrusa vakcīnas: *Rotarix* un *RotaTeq*. *Rotarix* satur G1P[8] serotipu, savukārt *RotaTeq* – VP7 serotipus (G1, G2, G3, un G4) un vienu VP4 serotipu (P[8]) [*Soares-Weiser*, 2011]. Abu vakcīnu zāļu aprakstos ir norādīta līdzīga spēja pasargāt vakcinētus bērnus no RVI vidēji smagām un smagām formām pēc pilna vakcinācijas kursa pabeigšanas, pateicoties krusteniski radītajai antivielu produkcijai.

Secinājumi

1. Pētījumā netika konstatētas būtiskas atšķirības RVI dominējošajās vecuma grupās, salīdzinot ar citām ES valstīm.
2. Pētījumā biežāk izdalīts serotips G4 (49,4%) un serotipi G9 (41,1%), G1 (8,2%), G2 (1,1%). Iegūtie serotipi atbilst cirkulējošajiem serotipiem Eiropā un Latvijā pieejamās vakcīnās iekļautajiem serotipiem.
3. Pētījumā konstatēts, ka RVI bērna ģimenei rada būtisku emocionālo, sociālo un ekonomisko slogu, kā arī ietekmē bērna dzīves kvalitāti.

Pateicība

Pētījums tika veikts Rīgas Stradiņa universitātes pētniecības projekta "Rotavīrusu izraisītas infekcijas klīniskās īpatnības, molekulārā epidemioloģija hospitalizētiem bērniem un ar to saistītā bērna un ģimenes dzīves kvalitāte" darbības laikā, kā arī Valsts pētījumu programmas "Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti apdraudošo galveno patoloģiju zinātniska izpēte ar multidisciplināru pētnieciskā konsorcijs palīdzību" darbības laikā.



Epidemiology of Rotavirus Infection among Hospitalised Children, Health-related Quality of Life in Children with Rotavirus Infection and Their Families

Abstract

Rotavirus infection (RVI) is the leading cause of severe dehydrating diarrhoea in young children worldwide [Ogilvie, 2012].

The aim of the research was to estimate epidemiological situation in the Children's Clinical University Hospital (CCUH) among hospitalised children, to identify serotypes of rotavirus, to analyse the impact of RVI on the quality of life of children and their families.

In the respective study, conducted from June 2013 through February 2014 at the CCUH, RVI cases were analysed. The sample of 165 hospitalised children, from 1 month of age to 18 years, because of acute gastroenteritis was enrolled for parental interview and stool collection.

Mean age of patients was 27.96 months. Mean duration of hospital stay – 4.2 days. In 58.8% cases, the possible infection contact of RVI was unknown.

In the study, only one child had received immunisation against RVI. The most common circulating serotypes were G4 (49.4%), followed by G9 (41.1%), G1 (8.2%), G2 (1.1%).

A child's sudden illness has led to unexpected changes in the child and their family's daily activities: lost working days, leisure activities, disruption to household tasks. Rotavirus gastroenteritis was associated with changes in the child's behaviour and parental concern about a child, distress, anxiety, fatigue.

This review confirms that the most common circulating serotypes were G4, followed by G9, G1 and G2. RVGE is a common disease associated with significant morbidity, which results in significant emotional, social and economic burden.

Keywords: rotavirus infection, quality of life, gastroenteritis.

Literatūra

1. Arias C., Isa P. Guerrero C. A., et al. Molecular Biology of Rotavirus Cell Entry // Archives of Medical Research, 2002; 33: 356–361.
2. Bruijning-Verhagen P., Sankatsing V., Kunst A., et al. Rotavirus-related hospitalizations are responsible for high seasonal peaks in all-cause pediatric hospitalizations // Pediatric Infectious Disease Journal, 2012; 31 (12): e244–e249.
3. Domingo J. D., Patrzalek M., Cantarutti L., et al. The impact of childhood acute rotavirus gastroenteritis on the parent's quality of life: prospective observational study in European primary care medical practices // BMC Pediatr, 2012; 12: 58.
4. European Medicines Agency, 2011 // http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000639/WC500054587.pdf (sk. 30.06.2014.).
5. European Medicines Agency, 2012 // http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000669/WC500054181.pdf (sk. 30.06.2014.).
6. Forster J., Guarino A., Perez N., et al. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age // Pediatrics, 2009; 123: e393–e400.
7. Giaquinto C., Van Damme P., Huet F., et al. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: The REVEAL Study // The Journal of Infectious Diseases, 2007; 195: 36–44.
8. Hoffmann T., Iturriza M., Faaborg-Andersen J., et al. Prospective study of the burden of rotavirus gastroenteritis in Danish children and their families // Eur J Pediatr, 2011; 170 (12): 1535–1539.
9. Huppertz H. I., Forster J., Heininger U., et al. The parental appraisal of the morbidity of diarrhea in infants and toddlers (PAMODI) Survey // Clin Pediatr, 2008; 47: 363.
10. Latvijas Infektoloģijas centrs. Epidemioloģijas biļetens. Rotavīrusu infekcija Latvijā, 2010.

11. Mast T. C., DeMuro-Mercon C., Kelly C. M., et al. The impact of rotavirus gastroenteritis on the family // BMC Pediatrics, 2009; 9: 11.
12. Ogilvie I., Khoury H., Goetghebeur Mireille M., et al. Burden of community – acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review // BMC Infectious Diseases, 2012; 12: 62–76.
13. Parashar U. D., Gibson C. J., Bresee J. S., et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea // Emerg Infect Dis, 2006; 12: 304–306.
14. Parashar U. D., Hummelman E. G., Bresee J. S., et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children // Emerg Infect Dis, 2003; 9: 565–572.
15. Paulke-Korinek M., Rendi-Wagner P., Kundi M., et al. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in Austrian children // Pediatric Infectious Disease Journal, 2010; 29 (4): 319–323.
16. Soares-Weiser K., MacLehose H., Ben-Aharon I., et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use (Review) // Evid.-Based Child Health, 2011; 6: 567–754.
17. Van der Wielen M., Giaquinto C., Gothefors L., et al. Impact of community – acquired paediatric rotavirus gastroenteritis on family life: data from the reveal study // BMC Fam Pract, 2010; 11: 22–28.
18. World Health Organization, Weekly epidemiological record // <http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf?ua=1> (sk. 22.06.2014.).
19. Zeller M., Rahman M., Heylen E., et al. Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium // Vaccine, 2010; 28 (47): 7507–7513.

Sliktas prognozes riska faktori hospitalizētiem pacientiem ar sadzīvē iegūtu pneimoniju

Ginta Vasiļjeva^{1,2}, Inga Stukēna^{1,3}, Angelika Krūmiņa⁴

¹ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte, Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Sadzīvē iegūta pneimonija (SIP) ir viens no biežākajiem nāves cēloņiem visā pasaulē.

Darba mērķis. Novērtēt mirstību, sliktas prognozes riska faktorus hospitalizētiem pacientiem ar SIP.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iekļauti Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā "Gaiļezers" hospitalizētie pacienti ar SIP, kuri izrakstīti no stacionāra laikposmā no 2012. gada 1. septembra līdz 2013. gada 31. augustam. Tika analizēti šādi dati: vecums, dzimums, sistoliskais asinsspiediens (SAS), diastoliskais asinsspiediens (DAS), sirdsdarbības frekvence, apjukums, skābekļa saturs asinīs (SpO₂), leukocītu skaits, trombocītu skaits, C-reaktīvā olbaltuma (CRO) līmenis, glikēmija, radioloģiskās izmaiņas, stacionēšana intensīvās terapijas nodaļā (ITN). Lineārie dati atainoti ar vidējām vērtībām ± standartdeviāciju (SD), ja tie atbilda normālsadalījumam, vai mediānu un amplitūdu, ja neatbilda normālsadalījumam.

Rezultāti. Pētījumā tika iekļauti 358 pacienti, miris 71 (19,8%) pacients. Mirušo vidējais vecums bija 74,0 gadi [18], izārstēto – 66,0 [29] gadi, $p = 0,003$.

Vidējais SAS mirušajiem (± SD) bija 113,2 ± 30,2 mm Hg, izārstētajiem – 133,9 ± 22,9 mm Hg, $p < 0,001$. Vidējais DAS mirušajiem (± SD) bija 63,8 ± 18,7 mm Hg, izārstētajiem – 74,7 ± 13,6 mm Hg, $p < 0,001$. Vidējais SpO₂ mirušajiem bija 91% [14], izārstētajiem – 94% [4], $p < 0,001$. Vidējais CRO līmenis mirušajiem bija 238,90 mg/l [216,04], izārstētajiem – 150,1 mg/l [198,80], $p = 0,001$. Vidējais trombocītu skaits mirušajiem bija $198,0 \times 10^3/l$ [182], izārstētajiem – $234,0 \times 10^3/l$ [127], $p = 0,009$. Vidējais glikozes līmenis mirušajiem – 7,50 mmol/l [4,30], izārstētajiem – 7,00 mmol/l [2,41], $p = 0,759$. Abpusēja pneimonija – 30 (42,3%) mirušajiem, 53 (18,6%) izārstētajiem, $p < 0,001$, apjukums – 44 (62,0%) mirušajiem, 23 (8,0%) izārstētajiem pacientiem, $p < 0,001$.

Loģistiskajā regresijā neatkarīgi riska faktori bija SpO₂ – $p = 0,014$, stacionēšana ITN – $p = 0,001$, apjukums – $p < 0,001$, vecums ≥ 65 gadiem – $p = 0,013$.

Secinājumi. Pacientiem ar SIP neatkarīgi sliktas prognozes riska faktori bija zemāks SpO₂, apjukums, stacionēšana ITN un vecums ≥ 65 gadiem.

Atslēgvārdi: sadzīvē iegūta pneimonija, mirstība, riska faktori.

Ievads

Sadzīvē iegūta pneimonija (SIP) ir galvenais nāves cēlonis infekcijas slimību vidū Eiropā. Pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) datiem dziļo elpceļu infekcijas ieņēma 5. vietu nāves cēloņu vidū Eiropā 2010. gadā – 0,23 miljoni (2,3%) no visiem mirušajiem. Saslimstība un mirstība no SIP pieaug līdz

ar pacientu vecumu, īpaši augsts risks ir pacientiem pēc 65 gadu vecuma. Ņemot vērā pieaugošo populācijas vecumu, SIP aktualitāte un ārstēšanas izmaksas, visticamāk, turpmāko gadu laikā tikai pieaugs [Lozano, 2012; Kothe, 2008].

Aizdomas par SIP rodas, ja pacientam ir akūts klepus, vismaz viena jauna fokālā krūškurvja izmeklēšanas pazīme (perkutors pieslāpējums, bronhiāla elpošana, krepitācija), paaugstināta temperatūra ilgāk nekā četras dienas un dispnoja / tahipnoja, ko nevar izskaidrot ar citiem iemesliem. Pierādīta SIP ir, ja minētās pazīmes un krūškurvja rentgenogrammā (Rtg) konstatēts no jauna radies aizēnojums [Woodhead, 2011].

Vidējā SIP incidence Eiropas valstīs ir 1,54–1,7 uz 1000 iedzīvotājiem, tomēr precīzi dati par slimību daudzās valstīs, tostarp arī Latvijā, nav pieejami. Tas tāpēc, ka SIP gadījumi tiek atšķirīgi reģistrēti, turklāt SIP kā diagnoze nav iekļauta Starptautiskajā slimību klasifikācijā (SSK-10) [Torres, 2013].

Pieejamie dati liecina, ka lielākā daļa pacientu ar SIP tiek ārstēti ambulatori. Hospitalizēto pacientu īpatsvars ir no 20 līdz 50%. Hospitalizēti tiek gados vecāki pacienti, pacienti ar blakusslimībām, kā arī pacienti ar smagas norises SIP. Pēdējo gadu laikā novērots pieaugošs hospitalizēto pacientu īpatsvars [Trotter, 2008; Singanayam, 2014].

Pētījumi atklāj, ka hospitalizēto pacientu mirstība dažādos reģionos ir atšķirīga. Vidēji mirstība sasniedz 5–15%, pat 40% intensīvās terapijas nodaļās (ITN) [Gibson, 2013; Blasi, 2010]. Vidēji hospitalizēto pacientu īpatsvars ITN Eiropā variē no < 5% Itālijā līdz > 10% Beļģijā. Tas liek secināt, ka lielākā daļa pacientu, kas nomirst no SIP, nomirst ārpus ITN [Bauer, 2012].

Latvijā 2012. gadā no pneimonijas miruši 343 pacienti, mirstība novērota vecuma grupā no 15 līdz 59 gadiem – 9,3 uz 100 000 iedzīvotāju, vecuma grupā virs 60 gadiem – 45,0 uz 100 000 iedzīvotāju [Slimību profilakses un kontroles centrs, 2013]. Tomēr pieejamie dati apkopo kopējo mirstību no pneimonijas, neprecizējot pneimonijas paveidu – sadzīvē iegūtas pneimonijas, hospitālas pneimonijas, pneimonijas pacientiem ar imūnsupresiju, kā arī neprecizējot pneimonijas diagnozes noteikšanas veidu.

Darba mērķis

Izvērtēt mirstību un sliktas prognozes riska faktorus hospitalizētiem pacientiem ar radioloģiski pierādītu sadzīvē iegūtu pneimoniju.

Materiāls un metodes

Pētījums klasificējams kā retrospektīvs gadījumu sēriju pētījums. Tajā tika iekļauti pacienti ar radioloģiski apstiprinātu SIP, kuri ārstēti un izrakstīti no Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS) stacionāra "Gaiļezers" laikposmā no 2012. gada 1. septembra līdz 2013. gada 31. augustam.

No pētījuma tika izslēgti:

- pacienti, kuriem SIP diagnoze noteikta klīniski bez radioloģiska pamatojuma;
- pacienti ar hospitālu pneimoniju;
- imūnsupresēti pacienti, tostarp AIDS slimnieki, pacienti, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, kas atbilst vismaz 15 mg prednizolona dienā.

Pētījuma datu iegūšanai tika izmantotas medicīniskās slimības kartes. Tika analizēti epidemioloģiskie dati. Objektīvās atrades dati – sirdsdarbības frekvence, sistoliskais asinsspiediens (SAS), diastoliskais asinsspiediens (DAS), skābekļa saturācija asinīs (SpO₂), apjukums – tika analizēti, izmantojot ierakstus no uzņemšanas nodaļas primārās apskates kartes.

Laboratoriskie dati – kopējais leukocītu skaits, neitrofilo leukocītu skaits, trombocītu skaits, C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un glikozes līmenis – tika analizēti iestāšanās dienā.

Radioloģiskie izmeklējumi tika analizēti iestāšanās dienā.

Iegūtie dati tika izanalizēti ar programmām *Microsoft Excel* un *SPSS for Windows*. Lineāro datu sadalījuma atbilstība normālsadalījumam tika pārbaudīta, izmantojot Kolmogorova-Smirnova un Šapiro-Vilka testu. Ja p vērtība bija lielāka par 0,05, dati atbilda normālsadalījumam un datu vidējās vērtības tika

raksturotas ar vidējo vērtību un standartdeviāciju (SD). Ja p vērtība bija mazāka par 0,05, dati neatbilda normālsadalījumam un vidējo rādītāju raksturojumam tika izmantota mediāna un starpkvartiļu izkliede jeb amplitūda, kas attēlota kvadrātiekvās. Mirušo un izārstēto pacientu vidējo datu salīdzināšanai tika lietots ANOVA tests, ja dati atbilda normālsadalījumam, un Manna-Vitnija tests, ja dati neatbilda normālsadalījumam. Fišera tests un hī kvadrāta tests tika lietots mirušo un izārstēto pacientu kvalitatīvo pazīmju salīdzināšanai. Sliktas prognozes neatkarīgo riska faktoru noteikšanai tika izmantota loģistiskās regresijas analīze. Dati tika uzskatīti par statistiski ticamiem, ja ticamības intervāls jeb p vērtība bija mazāka par 0,05.

Pētījuma veikšanai tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisijas atļauja.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 358 pacienti ar radioloģiski apstiprinātu SIP. Vairāk nekā puse saslimušo bija vīrieši – 202 (56%). Miris 71 (19,8%) pacients, no kuriem 37 (52,1%) bija vīrieši. Septiņdesmit (19,6%) pacienti tikuši stacionēti intensīvās terapijas nodaļā (ITN), no tiem 37 (53%) miruši. No visiem mirušajiem pacientiem 40 (56%) miruši pirmo 48 stundu laikā.

Normālsadalījumam atbilda šādi lineārie dati: SAS, DAS. Tādi dati kā vecums, SpO₂, sirdsdarbības frekvence, kopējais leikocītu skaits, neitrofilo leikocītu skaits, trombocītu skaits, CRO un glikozes līmenis neatbilda normālsadalījumam.

Pacientu vidējais vecums bija 68,0 [28] gadi, vecuma diapazons – no 18 līdz 100 gadiem. Mirušo un izārstēto pacientu iedalījums pa vecuma grupām parādīja, ka visaugstākais izārstēto un mirušo pacientu īpatsvars bijis vecuma grupā no 71 līdz 80 gadiem, 29 (8,1%) mirušie un 64 (17,9%) izārstētie pacienti, starpība starp grupām statistiski ticama, p = 0,025 (sk. 1. att.).

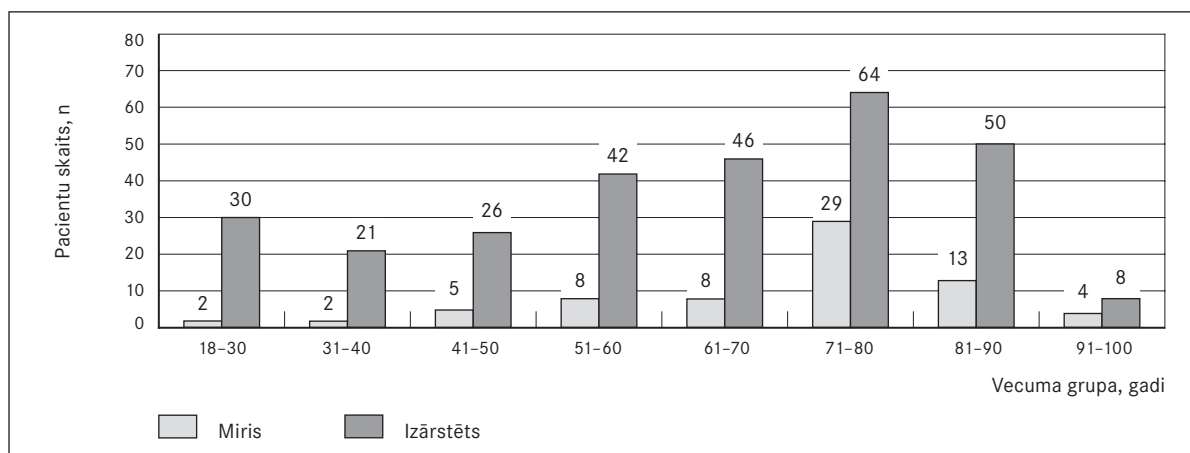
Pacientu vidējais vecums tika iegūts, salīdzinot vecumu mirušo un izārstēto pacientu grupās. Mirušo pacientu vidējais vecums bija 74,0 [18] gadi, izārstēto – 66,0 [29] gadi, atšķirība starp grupām ir statistiski ticama, p = 0,003 (sk. 2. att.).

No visiem hospitalizētajiem pacientiem 202 (56,4%) bija ≥ 65 gadu vecumā, mirušo grupā – 70,4% (50 pacienti), izārstēto grupā – 53,0% (152 pacienti), atšķirība starp grupām ir statistiski ticama, p = 0,011.

Pētījumā tika analizēti SAS un DAS rādītāji, tie tika salīdzināti abās grupās. Vidējais SAS iestāšanās brīdī mirušajiem pacientiem (± SD) bija 113,2 ± 30,2 mm Hg, izārstētajiem – 133,9 ± 22,9 mm Hg, atšķirība starp grupām ir statistiski ticama, p < 0,001. Vidējais DAS stacionēšanas brīdī mirušajiem pacientiem (± SD) bija 63,8 ± 18,7 mm Hg, izārstētajiem – 74,7 ± 13,6 mm Hg, atšķirība starp grupām ir statistiski ticama, p < 0,001.

1. attēls. Mirušo un izārstēto pacientu iedalījums pa vecuma grupām

Distribution of the cured and dead patients within the age groups



Vidējā sirds darbības frekvence mirušajiem pacientiem bija 99,5 [30] reizes minūtē, izārstētajiem pacientiem – 94,0 [25] reizes minūtē, atšķirība starp grupām nav statistiski ticama, $p = 0,097$.

Apjukums stacionēšanas brīdī ticis konstatēts 67 (18,7%) pacientiem. Salīdzinot abas grupas, apjukums ticis konstatēts 44 (62%) mirušo pacientu un tikai 23 (8%) izārstēto grupā, atšķirība starp grupām ir statistiski ticama, $p < 0,001$.

SpO₂ dati tika analizēti un vidējie rādītāji salīdzināti abās grupās. Vidējais SpO₂ mirušo pacientu grupā bija 91 [14]%, izārstēto pacientu grupā – 94 [4]%, atšķirība starp grupām ir statistiski ticama, $p < 0,001$.

Kā viens no prognozes riska faktoriem tika izvērtēta radioloģiski konstatēta abpusēja pneimonija stacionēšanas brīdī. Rentgenoloģiski apstiprināta abpusēja pneimonija konstatēta 83 (23%) pacientiem. Mirušo pacientu vidū – 30 (42%), izdzīvojušo – 53 (18%), atšķirība starp grupām ir statistiski ticama, $p < 0,001$ (sk. 3. att.).

Pētījumā tika analizēts kopējais leukocītu skaits, neitrofile leukocīti un trombocīti. Dati salīdzināti abās grupās.

Vidējais kopējais leukocītu skaits bija $10,32 [7,52] \times 10^9/l$, mirušo pacientu grupā – $8,89 [8,65] \times 10^9/l$, izārstēto pacientu grupā – $10,75 [6,85] \times 10^9/l$, atšķirība starp grupām ir statistiski ticama, $p = 0,001$.

Vidējais neitrofilo leukocītu skaits stacionētajiem pacientiem bija $8,41 [6,43] \times 10^9/l$, mirušo pacientu grupā – $7,07 [7,70] \times 10^9/l$, izārstēto pacientu grupā – $8,60 [6,75] \times 10^9/l$, atšķirība starp grupām ir statistiski ticama, $p = 0,023$.

Vidējais trombocītu skaits hospitalizētajiem pacientiem bija $230,0 [136] \times 10^3/l$, mirušo pacientu grupā – $198,0 [182] \times 10^3/l$, izārstēto pacientu grupā – $234,0 [127] \times 10^3/l$, atšķirība starp grupām ir statistiski ticama, $p = 0,009$.

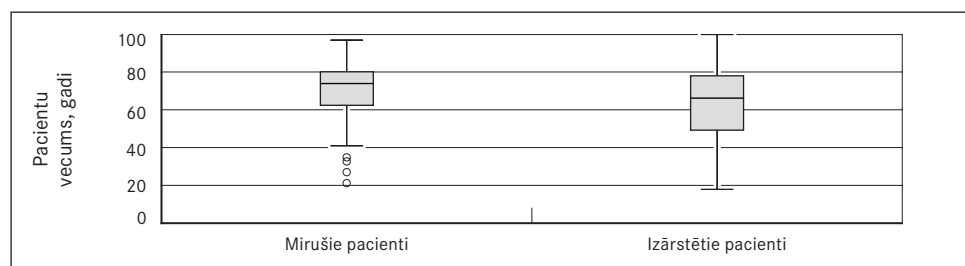
Pētījumā tika noteikts arī CRO līmenis, salīdzināti vidējie rādītāji abās grupās. Vidējais CRO līmenis hospitalizētajiem pacientiem bija 171,60 [202,85] mg/l, mirušo pacientu grupā – 238,90 [216,04] mg/l, izārstēto pacientu grupā – 150,10 [198,80] mg/l, atšķirība starp grupām ir statistiski ticama, $p = 0,001$.

Tika salīdzināti arī vidējie glikēmijas rādītāji abās grupās. Vidējais glikēmijas rādītājs hospitalizētajiem pacientiem bija 6,97 [2,75] mmol/l, mirušo pacientu grupā – 7,50 [4,30] mmol/l, izārstēto pacientu grupā – 7,00 [2,41] mmol/l, atšķirība starp grupām nav statistiski ticama, $p = 0,759$.

Mirušo un izārstēto pacientu pētījuma rādītāji apkopoti un parādīti 1. tabulā.

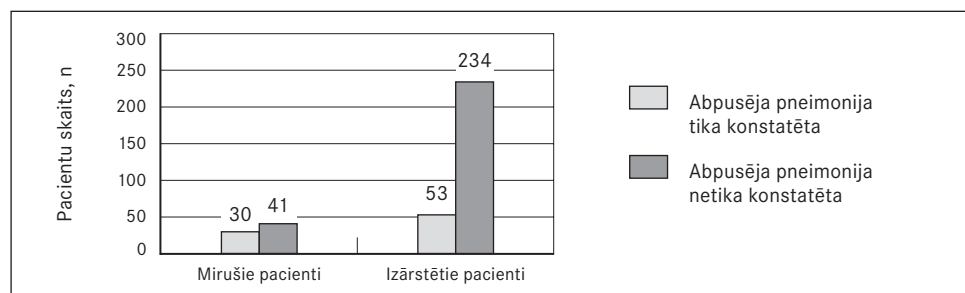
2. attēls. Mirušo un izārstēto pacientu vidējais vecums

Comparison of mean age within dead and cured patients



3. attēls. Abpusēja pneimonija mirušajiem un izārstētajiem pacientiem

Comparison of bilateral pneumonia within dead and cured patients



1. tabula. Pētījumā iegūto rādītāju par mirušajiem un izārstētajiem pacientiem salīdzinājums
Summary of studied features within dead and cured patients

Rādītājs	Mirušie pacienti	Izārstētie pacienti	Statistiskā ticamība, p
Vidējais vecums, gadi	74,0 [18]*	66,0 [29]	0,003
Vecums ≥ 65 gadiem, n (%)	50 (70)	152 (53)	0,011
Vidējais SAS $\pm$ SD, mm Hg	113,2 $\pm$ 30,2	133,9 $\pm$ 22,9	< 0,001
Vidējais DAS $\pm$ SD, mm Hg	63,8 $\pm$ 18,7	74,7 $\pm$ 13,6	< 0,001
Vidējā sirdsdarbības frekvence, reizes minūtē	99,5 [30]	94,0 [25]	0,097
Apjukums, n (%)	44 (62)	23 (8)	< 0,001
Vidējais SpO ₂ , %	91 [14]	94 [4]	< 0,001
Abpusēja pneimonija, n (%)	30 (42)	53 (18)	< 0,001
Stacionēts ITN, n (%)	37 (53)	33 (12)	< 0,001
Leikocītu skaits, 10 ⁹ /l	8,89 [8,65]	10,75 [6,85]	0,001
Neitrofilo leikocītu skaits, 10 ⁹ /l	7,07 [7,70]	8,60 [6,75]	0,023
Trombocītu skaits, 10 ³ /l	198,0 [182]	234,0 [127]	0,009
CRO līmenis, mg/l	238,90 [216,04]	150,10 [198,80]	0,001
Glikozes līmenis, mmol/l	7,50 [4,30]	7,00 [2,41]	0,759

* Ja $p < 0,05$, dati neatbilda normālsadalījumam un vidējo rādītāju raksturojumam tika izmantota mediāna un starpkvartīļu izkliede jeb amplitūda, kas attēlota kvadrātiekvās.

SAS – sistoliskais asinsspiediens, DAS – diastoliskais asinsspiediens, SD – standartdeviācija, SpO₂ – skābekļa saturācija asinīs, CRO – C reaktīvais olbaltums, ITN – intensīvās terapijas nodaļa.

2. tabula. Slikta prognoze riska faktoru loģistiskās regresijas koeficienti, to statistiskās ticamības novērtējums
Coefficients of logistic regression, statistical significance within poor prognosis risk factors

Slikta prognoze riskā faktori	Mainīgie vienādojumā					
	Regresijas konstante	Standart- klūda	Valda (Wald) koeficients	Brīvības pakāpju skaits	p vērtība	Iespējamību attiecība
Dzimums	0,475	0,456	1,085	1	0,298	1,608
Vecums	0,015	0,022	0,481	1	0,488	1,015
SAS	0,016	0,012	1,790	1	0,181	1,016
DAS	0,011	0,021	0,286	1	0,593	1,011
SPO ₂	0,061	0,025	6,099	1	0,014	1,063
Sirdsdarbības frekvence	-0,006	0,009	0,437	1	0,508	0,994
Leikocīti	0,102	0,210	0,236	1	0,627	1,107
Neitrofīlie leikocīti	-0,011	0,217	0,002	1	0,961	0,989
Trombocīti	0	0,002	0,026	1	0,872	1,000
CRO	0	0,002	0,206	1	0,650	0,999
ITN	2,227	0,642	12,016	1	0,001	9,271
Abpusēja pneimonija	0,130	0,500	0,068	1	0,795	1,139
Apjukums	2,815	0,467	36,357	1	0	16,690
Glikoze	-0,070	0,039	3,131	1	0,077	0,933
Vecums ≥ 65 gadi	-2,161	0,873	6,130	1	0,013	0,115
Konstante	-13,587	3,429	15,701	1	0	0

SAS – sistoliskais asinsspiediens, DAS – diastoliskais asinsspiediens, SpO₂ – skābekļa saturācija asinīs, CRO – C reaktīvais olbaltums, ITN – intensīvās terapijas nodaļa.

Visi minētie rādītāji tika iekļauti loģistiskās regresijas analizē, lai precizētu, kuri sliktas prognozes riska faktori ir neatkarīgi riska faktori. Izveidotā modeļa konstante ir statistiski ticama, $p < 0,001$. Loģistiskās regresija datu analizē neatkarīgie riska faktori bija: SpO_2 – $p = 0,014$, stacionēšana ITN – $p = 0,001$, apjukums stacionēšanas brīdī – $p < 0,001$, vecums ≥ 65 gadiem – $p = 0,013$. Iegūtie dati apkopoti 2. tabulā.

Izveidotais loģistiskās regresijas modelis spēja paredzēt 88,2% no visiem notikumiem. Iegūtie dati atspoguļoti 3. tabulā.

3. tabula. Paredzamo notikumu skaits

Predicted cases

Novērotie notikumi	Paredzamie notikumi		
	Mirušo pacientu skaits, n	Dzīvo pacientu skaits, n	Pareizo prognožu skaits, %
Mirušo pacientu skaits, n	37	23	61,7
Dzīvo pacientu skaits, n	12	225	94,9
Kopējais pareizo prognožu skaits, %	—	—	88,2

Diskusija

Pētījuma laikā tika konstatēts, ka mirstība sasniedza 19,8%. Eiropā dažādās valstīs veiktajos pētījumos redzams, ka hospitalizēto pacientu mirstība ir izteikti variabla, vidēji līdz 15%. Pētījumus savstarpēji salīdzināt ir grūti to dažādā dizaina dēļ. Ņemot vērā vidējos datus, var apgalvot, ka šā pētījuma izstrādes laikā tika konstatēta samērā augsta mirstība. Turklāt 70 (19,6%) pacienti tikuši stacionēti ITN. Pieejamie dati liecina, ka Eiropā procentuāli vidēji tikai 5–10% tiek stacionēti ITN [Gibson, 2013]. Tas liek domāt, ka šajā pētījumā aplūkoto hospitalizēto pacientu ir bijuši klīniski “smagāki”, tāpēc procentuāli lielāks skaits ir stacionēti ITN un attiecīgi arī mirstība ir bijusi augstāka. Turklāt vairāk nekā puse mirušo pacientu – 40 (56%) – nomira pirmo 48 stundu laikā.

Kā viens no galvenajiem sliktas prognozes riska faktoriem daudzos pētījumos ir pierādīts vidējais vecums, īpaši vecums ≥ 65 gadiem, kas kā atsevišķs riska faktors ir iekļauts arī CRB65 (*C* – *confusion*, *R* – *respiratory rate*, *B* – *blood pressure*) un CURB65 (*C* – *confusion*, *U* – *urea*, *R* – *respiratory rate*, *B* – *blood pressure*) pneimonijas smaguma novērtējuma skalā [McNally, 2010]. Mūsu pētījumā tika konstatēts, ka mirušie pacienti bija statistiski ticami vecāki par izārstētajiem pacientiem. Vairāk nekā puse no pētījumā iekļautajiem pacientiem – 202 (56,4%) – bija vecuma grupā ≥ 65 gadiem.

Starptautiski veiktos pētījumos kā neatkarīgi sliktas prognozes riska faktori konstatēti, piemēram, vecums ≥ 65 gadiem un blakus slimības [Ishiguro, 2013]. Mūsu pētījumā konstatēts, ka vecums ≥ 65 gadiem arī bija neatkarīgs sliktas prognozes riska faktors. Blakus slimības pētījumos tiek minētas kā svarīgs pneimonijas smaguma kritērijs un mirstības riska faktors, tomēr mūsu pētījumā tās netika iekļautas trūkstošo datu dēļ, īpaši mirušo pacientu grupā, jo viņu anamnēzes datu iegūšana bija apgrūtināta smagā stāvokļa dēļ. Minēto datu iegūšanu apgrūtināja arī fakts, ka Latvijā nav vienotas pacientu datu bāzes, kas ļautu precizēt informāciju par pacientiem, īpaši par tiem, kuri tiek stacionēti vispārēji smagā stāvoklī, ar ierobežotu kontaktu.

Starptautiskos pētījumos citi neatkarīgi sliktas prognozes riska faktori, kas asociēti ar mirstību, ir stacionēšana ITN, bilaterāla pneimonija, pleirīts, apjukums stacionēšanas brīdī, bakteriēmija, neefektīva sākotnējā terapija [Sintes, 2014]. Mūsu pētījumā tika konstatēts, ka neatkarīgi sliktas prognozes riska faktori bija stacionēšana ITN un apjukums stacionēšanas brīdī.

Pētījumā gūtie rezultāti parādīja, ka mūsu pacientiem sliktas prognozes riska faktori ir tādi paši kā iepriekš veiktos starptautiskos pētījumos un tie ir iekļauti pneimonijas smaguma izvērtēšanas skalās [Aujesky, 2005]. Pneimonijas smaguma izvērtēšanas skalas ļauj apzināties “smagākos” pacientus, lemt par turpmākās ārstēšanas nepieciešamību ITN, kā arī atkarībā no pacientu slimības smaguma pakāpes sākt atbilstošu antibakteriālo terapiju [Yandiola, 2009].

Latvijā netiek plaši lietotas pneimonijas smaguma pakāpes izvērtēšanas skalas. Arī šajā pētījumā slimības smaguma skalas netika iekļautas pacientu izvērtēšanā trūkstošo datu dēļ. Tomēr to ieviešana ļautu precīzāk novērtēt stacionēto pacientu slimības smagumu, ļautu prognozēt mirstību, kā arī izvēlēties piemērotāku antibakteriālo terapiju atkarībā no slimības smaguma pakāpes. Savukārt piemērotas antibakteriālās terapijas izvēle atbilstoši reģionālajām vadlīnijām ļautu samazināt mirstību un komplikāciju biežumu [McCabe, 2009].

Secinājumi

Hospitalizētajiem pacientiem mirstība no sadzīvē iegūtas pneimonijas bija samērā augsta – 19,8%. Mirušie pacienti bija vecāki, stacionēšanas brīdī klīniski “smagāki” – ar zemāku sistolisko un diastolisko asinsspiedienu, apjukumu stacionēšanas brīdī un zemāku skābekļa saturāciju asinīs.

Neatkarīgi sliktas prognozes riska faktori hospitalizētiem pacientiem ar SIP bija: zemāks SpO₂ stacionēšanas brīdī, apjukums stacionēšanas brīdī, vecums ≥ 65 gadiem, kā arī nepieciešamība pacientu stacionēt ITN smagās pneimonijas norises dēļ.



Poor Prognosis Risk Factors for Hospitalised Patients with Community Acquired Pneumonia

Abstract

Community acquired pneumonia (CAP) is one of the leading causes of death worldwide.

The aim of the study was to establish the mortality within hospitalised patients with CAP and the main risk factors of mortality.

This was a retrospective study of CAP patients, who were hospitalised at Rīga Eastern Clinical University Hospital, Clinic Gailezers between September 1, 2012 and August 31, 2013. Following data were analysed: age, sex, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate, confusion, blood oxygen saturation (SpO₂), leukocyte count, thrombocyte count, C-reactive protein (CRP) levels, blood glucose levels, radiological findings, hospitalisation in intensive care unit (ICU). Linear data are shown using mean ± standard deviation (SD) or median and interquartile range depending on tests of normality.

358 patients met the inclusion criteria. Total mortality was 71 (19.8%) patients. These patients were older than the cured ones (74.0 [18] vs. 66.0 [29] years, $p = 0.003$), had a lower SBP (113.2 ± 30.2 (SD) vs. 133.9 ± 22.9 (SD) mmHg, $p < 0.001$), lower DBP (63.8 ± 18.7 (SD) vs. 74.7 ± 13.6 (SD) mmHg, $p < 0.001$), lower SpO₂ (91 [14] vs. 94 [4] %, $p < 0.001$). Dead patients had higher mean CRP levels (238.90 [216.04] vs. 150.1 [198.80] mg/L, $p = 0.001$), lower mean thrombocyte count (198.0 [182] vs. 234.0 [127] $\times 10^3$ /L, $p = 0.009$), higher mean glucose levels (7.50 [4.30] vs. 7.00 [2.41] mmol/L, $p = 0.759$). Bilateral infiltrates were confirmed in 30 (42.3%) of dead patients and in 53 (18.6%) of cured patients, $p < 0.001$, confusion – in 44 (62.0%) of dead patients and in 23 (8.0%) of cured patients, $p < 0.001$. Logistic regression showed that poor prognosis risk factors were SpO₂ – $p = 0.014$, hospitalisation in ICU – $p = 0.001$, confusion – $p < 0.001$, age ≥ 65 years – $p = 0.013$.

Our study showed that independent poor prognosis risk factors were lower SpO₂, confusion, age ≥ 65 years and hospitalisation in ICU.

Keywords: community acquired pneumonia, mortality, risk factors.

Literatūra

1. Slimību profilakses un kontroles centrs. Latvijas veselības aprūpes statistikas gadagrāmata 2012. Mirstība // www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika (sk. 10.05.2014.).
2. Aujesky D., Auble T. E., Yealy D. M., et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia // *The American Journal of Medicine*, 2005; 118 (4): 384–392.
3. Bauer T. T., Welte T., Strauss R., et al. Why do nonsurvivors from community-acquired pneumonia not receive ventilatory support? // *Lung*, 2013; 191 (4): 417–424.
4. Blasi F., Mantero M., Santus P., Tarsia P. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults // *Clinical Microbiology and Infection*, 2012; 18 (5): 7–14.
5. Gibson G. J., Loddenkemper R., Sibille Y. Acute lower respiratory infections // *The European Lung White Book*, 2013; 210–223.
6. Ishiguro T., Takayanagi N., Yamaguchi S., et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia // *Internal Medicine*, 2013; 52 (3): 317–324.
7. Kothe H., Bauer T., Marre R., et al. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment // *European Respiratory Journal*, 2008; 32 (1): 139–146.
8. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *The Lancet*, 2012; 380 (9859): 2095–2128.
9. McCabe C., Kirchner C., Zhang H., et al. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia // *Archives of Internal Medicine*, 2009; 169 (16): 1525–1531.
10. McNally M., Curtain J., O'Brien K. K., et al. Validity of British Thoracic Society guidance (the CRB–65 rule) for predicting the severity of pneumonia in general practice: systematic review and meta-analysis // *The British Journal of General Practice*, 2010; 60 (579): 423–433.
11. Singanayam A., Chalmers D. J., Welte T. Epidemiology of CAP in Europe // *European Respiratory Monograph – Current issue: Community-Acquired Pneumonia* / Ed. by Welte T. European Respiratory Society, 2014; (63): 1–9.
12. Sintès H., Sibilla O., Watere G. W., et al. Severity assessment tools in CAP // *European Respiratory Monograph – Current issue: Community-Acquired Pneumonia* / Ed. by Welte T. European Respiratory Society, 2014; (63): 88–104.
13. Torres A., Peetermans W. E., Viegi G., Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review // *Thorax*, 2013; 68 (11): 1057–1065.
14. Trotter C. L., Stuart J. M., George R., Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England // *Emerging Infectious Diseases*, 2008; 14 (5): 727–733.
15. Yandiola P. P. E., Capelastegui A., Quintana J., Diez R., et al. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia // *Chest*, 2009; 135 (6): 1572–1579.
16. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infection // *Clinical Microbiology and Infection*, 2011; 17 (6): 1–24.



Sirds magnētiskās rezonanses prognostiskā nozīme pēc ST elevācijas miokarda infarkta

*Ligita Zvaigzne¹, Svetlana Sergejenko², Milāna Zabunova^{1,3},
Kārlis Trušinskis^{1,4}, Iveta Mintāle¹, Ilja Zakke¹,
Oskars Kalējs^{1,4}, Aivars Lejnieks^{4,5}, Andrejs Ērglis^{1,3}*

¹ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca,
Latvijas Kardioloģijas centrs

² Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

³ Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējās slimību katedra, Latvija

⁵ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Sirds un asinsvadu slimības nemainīgi ir galvenais nāves cēlonis Latvijā, kas izraisa 54–56% visu nāves gadījumu. Kardiovaskulāro mirstību vidēji par 20–30% samazina koronāro sirds slimību pacientu rehabilitācija un sekundārā profilakse pēc pārciesta miokarda infarkta.

Darba mērķis, materiāls un uzdevumi. Noteikt magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējuma prognostisko lomu pacientiem pēc ST elevācijas miokarda infarkta (STEMI). Pētījumā iekļauti 18 pacienti ar nozīmīgu sirds bojājumu pēc miokarda infarkta, kam tika izdarīta savlaicīga ārstēšana ar perkutāno koronāro intervenci ar / bez stenta implantācijas koronārajā artērijā. Lai novērtētu miokarda bojājuma pakāpi, pacientiem vidēji astoņus mēnešus pēc akūta notikuma tika veikts miokarda MR izmeklējums. Nepieciešamie dati par pacientiem iegūti no slimības vēsturēm, MR mērījuma protokoliem, kā arī no aptaujām pa tālruni. Tika analizēti vēlīnie notikumi (progresējoša sirds mazspēja, atkārtots miokarda infarkts, progresējoša stenokardija, ventrikulāras aritmijas epizode, ātriju fibrilācija, kardiovertera-defibrilatora izlāde, insults un kardiovaskulāra nāve) vidēji pēc gada, kad tika piedzīvots akūts miokarda infarkts.

Rezultāti. Desmit pacienti (56%) tika atkārtoti stacionēti kardiālu notikumu dēļ. Pieci pacienti (28%) atzīmē nozīmīgus veselības traucējumus pēc miokarda infarkta, kas izteikti pasliktina dzīves kvalitāti. Pēc MR mērījumu datiem vidējais infarkta plašums ir 29% no kreisā kambara masas, sieniņas kustības izmaiņas novēro 15 pacientiem (83%), aneirismas izveidojas 9 pacientiem (50%) un vidēja kreisā kambara izsviedes frakcija ir 41%.

Secinājumi. MR ir efektīva izmeklēšanas metode pacientiem pēc miokarda infarkta, kas novērtē rētas remodelācijas procesus, atklāj aritmogēno substrātu, parāda kreisā kambara funkcionālos rādītājus. Magnētiskās rezonanses vēlīnās gadolīnija uzkrāšanās metode ir labs prognozes rādītājs smagiem kardiāliem notikumiem. Iegūtie dati ļauj pamatoti izvēlēties turpmāku invazīvu izmeklēšanu, optimizēt terapiju ar medikamentiem, veikt kardiovertera-defibrilatora implantāciju un pievērst uzmanību riska faktoru modificēšanai.

Atslēgvārdi: ST elevācija, miokarda infarkts, magnētiskā rezonanse, kambaru aritmijas.

levads

Sirds un asinsvadu slimības nemainīgi ir galvenais nāves cēlonis Latvijā, kas izraisa 54–56% visu nāves gadījumu. Standartizētās mirstības rādītāji sirds un asinsvadu slimību dēļ Latvijas iedzīvotājiem ir divas reizes augstāki nekā Eiropas Savienības valstu vidējie rādītāji. Kopējais standartizētais mirstības rādītājs 2010. gadā Latvijā no sirds un asinsvadu slimībām uz 100 000 iedzīvotāju bija 478, Lietuvā – 495, Somijā – 214, savukārt ES valstīs tas bija vidēji 222.

Kardiovaskulāro mirstību vidēji par 20–30% samazina koronāro sirds slimību pacientu rehabilitācija un sekundārā profilakse galvenokārt pēc pārciesta miokarda infarkta. Miokarda magnētiskā rezonanse (MR) ir apstiprināta un plaši izmantojama neinvazīva metode miokarda dzīvotspējas, funkcijas un perfūzijas novērtēšanai, riska stratifikācijai pacientiem ar zināmu vai prognozējamu koronāro sirds slimību, pacientu noteikšanai, kuriem būtu ieguvums no implantējamā kardiovertera-defibrilatora.

Izmantojot vēlīno kontrastvielas uzkrāšanas MR metodi, ir iespējams novērtēt miokarda rētu pēc nozīmīga ST elevācijas miokarda infarkta (STEMI). Novērtējot kardiovaskulāro notikumu risku (pēkšņa kardiālā nāve, nefatāls miokarda infarkts), metaanalīze (39 recenzēto publikāciju dati, pacientu skaits – 69 655) parāda pārliecinošu atšķirību starp pacientu grupām pēc perfūzijas defekta apjoma un bojājuma dziļuma. Pacientiem ar plašiem perfūzijas defektiem MR vidējais notikumu risks gadā (kardiālā nāve un nefatāls miokarda infarkts) ir 5,9%, pacientiem ar normālu perfūziju ($n = 39\,173$) – 0,6%. Pēkšņās kardiālās nāves risks saistīts ar dziļākiem bojājumiem, ja ir diagnosticēti rētaudi miokardā. Rētaudi ar laiku samazinās, tie kontrahējas un rada kambara sienīgas stīvumu un diastolisko disfunkciju. Tas viss var sekmēt sirds mazspējas, ventrikulāras aritmijas, pēkšņas kardiālās nāves un citu nelabvēlīgu kardiālo notikumu attīstību nākotnē.

Ar MR izvērtē miokarda apasīošānu, kreisā kambara beigu sistoles un diastoles tilpumu, miokarda sienīgas kustības, sienīgas sabiezināšanos, kā arī mēra kreisā kambara izsviedes frakciju. Piemēram, ar MR izmeklējuma metodi ir iespējams noteikt išēmiska un neišēmiska rakstura miokarda fibrozi, savukārt ar T1 izmeklējuma sekvenci var redzēt taukaudus, kas var būt substrāts dzīvībai bīstamai aritmijai. Ar vēlīnās gadolīnija uzkrāšanās (VGU) metodi tiek novērtēts miokarda rētas izmērs, heterogenitāte, skaits, kas ir prognostiski nozīmīgi rādītāji ventrikulāras tahikardijas un pēkšņas kardiālās nāves notikumiem.

MR ir atzīta par efektīvu izmeklējumu pēcinfarkta pacientiem, kas novērtē terapijas efektivitāti, remodelācijas procesu un kreisā kambara funkcionālo rādītāju izmaiņas dinamikā, kā arī prognozē smagus kardiālus notikumus.

Darba mērķis un uzdevumi

Izvērtēt miokarda magnētiskās rezonanses informatīvo lomu pacientiem prognozes noteikšanai ar nozīmīgu miokarda bojājumu pēc ST elevācijas miokarda infarkta.

Prognozēt dzīvībai bīstamus kardiovaskulārus notikumus (pēkšņa kardiāla nāve, ventrikulāra tahikardija, ventrikulāra fibrilācija, miokarda infarkts, rehospitalizācija dekompensētas sirds mazspējas, progresējošas stenokardijas dēļ utt.) pacientiem pēc nozīmīga miokarda bojājuma ar magnētiskās rezonanses izmeklēšanas metodi, lai laikus varētu veikt profilaktiskus un ārstnieciskus pasākumus.

Pētījuma aktualitāte

Akūta koronārā sindroma (AKS) reģistra dati parāda, ka no 2005. līdz 2011. gadam AKS gadījumu skaits samazinājās par 41% (tika reģistrēti 3727 saslimšanas gadījumi). Miokarda infarkts ar ST elevāciju (STEMI) procentuāli palielinājās no 20% (2005. gadā) līdz 30% (2011. gadā), taču absolūtos skaitļos kopumā samazinājās tikai par 219 cilvēkiem [Apinis, 2013]. Šie dati liecina, ka STEMI joprojām ir aktuāla problēma mūsu valstī un pacientu skaits ar nozīmīgu sirds bojājumu ar katru gadu palielinās.

Laikus veikta koronārā revaskularizācija ar stenta implantāciju spēj samazināt miokarda išēmijas rajonu un uzlabot pacienta dzīves kvalitāti, tomēr jāpiebilst, ka diemžēl ne visi pacienti ir pasargāti no pēkšņiem kardiāliem notikumiem, tostarp no pēkšņas kardiālās nāves (PKN). Pēkšņa kardiālā nāve ir dabiska kardiālas ģenēzes nāve ar pēkšņu samaņas zudumu vienas stundas laikā kopš akūto simptomu sākuma. Tās incidence rietumu valstīs ir 0,36–1,28 uz tūkstoš iedzīvotājiem gadā. Viens no galvenajiem PKN cēloņiem pasaules attīstītajās valstīs ir koronārā sirds slimība. 70–80% gadījumu to izraisa kambaru fibrilācija, savukārt 15–20% – bradiaritmijas. Augstam pēkšņas kardiālās nāves riskam ir pakļauti pacienti ar dažādiem sirds ritma traucējumiem, pārciestu sirdsdarbības apstāšanos un pārciestu plašu miokarda infarktu [Karpovs, 2004].

Pēkšņas kardiālās nāves risku ir iespējams novērst, izmantojot profilaktisko kardiovertera-defibrilatora implantāciju riska grupas pacientiem. Augsta riska grupai pieder pacienti ar kambaru tahikardiju (PKN cēlonis aptuveni 80% gadījumu), pacienti ar III–IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas (NYHA – *New-York Heart Association*), pacienti ar kambaru tahikardiju vai kambaru fibrilāciju, kas parādījusies pirmajās trīs dienās pēc akūta miokarda infarkta un atkārtoties divu mēnešu laikā pēc tā, kā arī pacienti ar kreisā kambara disfunkciju [Šipačovs, 2010]. Minētie dati parāda, ka pacienti pēc STEMI ir pakļauti augstam pēkšņas nāves riskam, kā arī citiem smagiem kardiāliem notikumiem, kam pamatā ir strukturāls sirds bojājums.

Miokarda pēcinfarkta remodelācijas un reparācijas procesi

Pēc miokarda infarkta miokardā aktīvi notiek reparatīvie procesi, kas ļauj saglabāt strukturālo integritāti nekrotisko audu zonās. Pēcinfarkta remodelācija ir miokarda atjaunošanās process. Agrākos morfoloģiskos pētījumos tika aprakstīts, ka pēcinfarkta audi dzīst 6–8 nedēļu laikā. Tādā veidā rodas aculāri rētaudi, kas sastāv no kolagēna šķiedrām. Tagad, izmantojot jaunākās molekulārās un bioloģiskās izmeklēšanas metodes, ir iegūts citāds priekšstats. Sākotnēji bojājuma vietā migrē iekaisuma šūnas un piesaistās bojātajam miokardam. Tās izdala regulatorus – peptīdus, aktivizējot angiogēni, kā arī fibroblastiem līdzīgo šūnu migrāciju un replikāciju. Šīs agrīnās iekaisuma fāzes dēļ rodas granulācijas audi, pēc tam sākas miokarda fibrinoģenēzes fāze.

Pēcinfarkta rētu veido fenotipiski transformētas fibroblastiem līdzīgas šūnas – miofibroblasti. Tie ekspresē gludās muskulatūras α -aktīna mikrofilamentu receptorus un spēj reaģēt uz dažādu peptīdu un amīnu signāliem. Miofibroblasti infarkta vietā ir metaboli aktīvi un ekspresē angiotenzīnam līdzīgus peptīdus, konvertāzes enzīmus, angiotenzīna II receptorus un TGF- β 1 (transformēto augšanas faktoru β 1). Miofibroblastu ekspresētie peptīdi rada I un III tipa kolagēna šķiedru apgrozījumu pēcinfarkta rētaudos. Ar mikroskopiskām metodēm tika novērota kolagēna šķiedru uzkrāšanās infarkta zonā jau 7. dienā. Šķiedru organizētā pārkārtošanās notiek 14. dienā un turpinās vēl dažas nedēļas. Visi šie novērojumi liecina, ka pēcinfarkta rētaudos kolagēna šķiedru sintēze un pārkārtošanās norit nepārtraukti. Pretēji tradicionāliem uzskatiem tika secināts, ka fibrotisko šķiedru veidošanās ir nevis īslaicīgs, bet gan ilgstošs process.

Plaša transmurāla miokarda infarkta gadījumā reparācijas procesos tiek iesaistīta visa sirds, pastiprināti veidojas fibrozi audi un remodelācijas procesi arī infarkta neskartajā miokardā. Miofibroblastu ekspresētie peptīdi rada intersticiālu kolagēnu, kas remodelē neskarto miokardu no 14. dienas līdz dažām nedēļām. Fibrozi infarkta neskartajos audos pirmoreiz novēroja žurkām pēc plaša priekšēja transmurāla miokarda infarkta, kad aptuveni pēc 8 nedēļām radās izteikts labā kambara stīvums [Sun, 2000]. Ar laiku rētaudi kontrahējas, un tas var negatīvi ietekmēt kambaru tonusu, radot stīvumu un diastolisko disfunkciju.

Miokarda magnētiskās rezonanses informatīvā loma

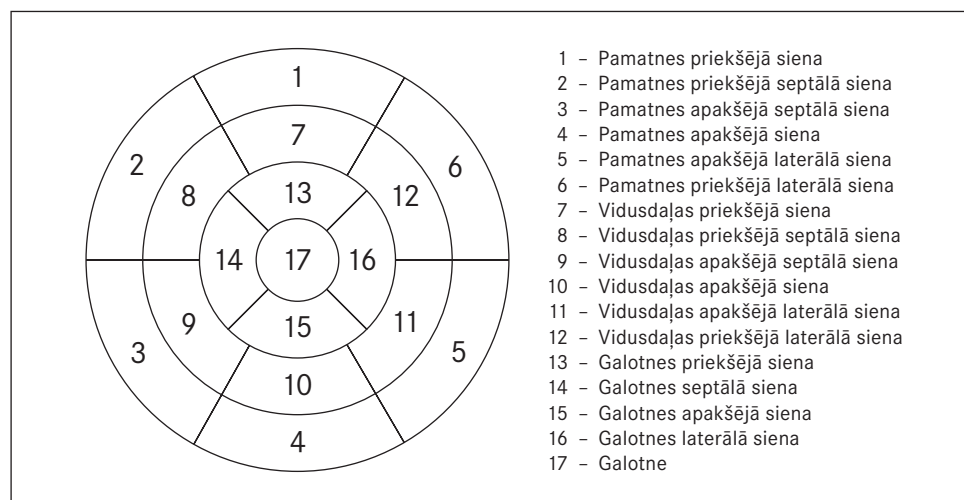
Jaunākie tehniskie sasniegumi un gadu gaitā uzkrātā pieredze darbā ar MR strauji palielinājusī tās lomu diagnostikā. Ir izstrādātas rekomendācijas magnētiskās rezonanses pielietojumam. Ierobežojumi MR veikšanai vairāk ir finansiāla nekā tehniska rakstura, jo pēdējos gados Eiropā un

arī Latvijā ir strauji audzis magnētiskās rezonanses aparātu skaits. Sirds MR pašlaik ir pieejama tikai Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā Latvijā. Pēc 2008. gada diagnostiskās radioloģijas izmeklējumu vadlīnijām miokarda infarkta attīstības un komplikāciju izvērtēšanai ir indicēta ehokardiogrāfija (EhoKG). Savukārt nukleārā medicīna ir visatzītākā metode miokarda perfūzijas izvērtēšanai [Zabunova, 2013].

Mūsdienās magnētiskā rezonanse ir zelta standarts precīzai sirds tilpumu, sirds masas un miokarda sienīņu kustību mērīšanai. Izmeklējot miokardu ar paramagnētisku kontrastvielu (gadoliniju), var diagnosticēt rētu, infiltrātu, iekaisumu, apstiprināt infarktu, miokardītu, perikardītu, kardiomiopātiju. Ar jaunāko aprīkojumu iespējams novērtēt miokarda perfūziju, dzīvotspēju, kā arī koronāro artēriju anatomiju. Latvijas Kardioloģijas centrā pēc *NYHA* norādījumiem ir izstrādāts oriģināls rezultātu apkopojums par miokarda zonu iedalīšanu segmentos – segmentāciju (sk. 1. att.) [Ashikaga, 2007].

1. attēls. Miokarda iedalījums segmentos

Myocardial segments



MR izmeklējuma indikācijas ir šādas [Kadish, 2009]:

- novērtēt vispārēju un reģionālu kambara funkciju, miokarda infarkta plašumu, sirds mazspēju;
- noteikt miokarda infarktu, tā lokalizāciju un platību;
- noteikt funkcionālās atjaunošanas varbūtību un kreisā kambara remodelāciju pēc akūta miokarda infarkta;
- noteikt miokarda dzīvotspēju pirms revaskularizācijas;
- identificēt miokarda infarkta komplikācijas (mikrovaskulāra obstrukcija, perikarda tamponāde, kambara trombs, papillārā muskuļa infarkts, aneirisma, pseidoaneirisma);
- raksturot mitrālās regurgitācijas mehānismu (kreisā kambara ģeometrija, papillārā muskuļa infarkts, papillārā muskuļa un kreisā kambara apakšējās sienas išēmija);
- novērtēt miokarda nekrozi pirms un pēc perkutānas koronārās intervences vai aortokoronārās šuntēšanas;
- diferencēt sirds mazspējas išēmisko vai neišēmisko etioloģiju.

Absolūtas kontrindikācijas ir aktīvas ierīces (kardiostimulators, implantējamais kardioverters-defibrilators, insulīna pumpis), metālisks svešķermenis acī, kā arī nieru mazspēja, ja tiek izmantota gadolinija kontrastviela. Par nosacītām kontrindikācijām tiek minētas klaustrofobija, vairāki nesen implantēti stenti, sirds vārstuļi, krūškaula stieples, v. cava filtri, sirds slēgšanas ierīces, embolizācijas gredzens. Šajos gadījumos ieteicams izmantot magnētisko lauku vismaz līdz 1,5 T.

Lai iegūtu precīzāku attēlu, izmeklējuma laikā var lietot papildu izvērtēšanas metodes. Piemēram, lai atšķirtu akūtu miokarda infarktu no hroniska, lieto T2 (melns asinis sekvenēs) izmeklēšanu, kas akūta miokarda infarkta gadījumā parāda iekaisuma tūskas apvidu ar augstas intensitātes signālu.

Izvērtējot ar T1 metodi, var redzēt abnormālus miokarda taukaidus, kas asociējas ar aritmiskiem notikumiem un parāda reversiblu miokarda bojājumu un miokarda funkcionālo atjaunošanos pēc akūta MI [Goldberger, 2008].

Veicot izmeklējumu ar kontrastvielu (0,1 mmol/kg ar ātrumu 5 ml/s), primāras perfūzijas dati atspoguļo miokarda rajonu ar samazinātu asinsplūsmu (hipoperfūziju). Ievadot kontrastvielas devu (0,1 mmol/kg atšķaidītu ar 20 ml fizioloģiskā šķīduma), pēc 10 minūtēm parādās vēlīnā kontrastvielas uzkrāšanās. Šo desmit minūšu laikā ir iespējams novērtēt plūsmu (kambaru starpsienas defektu, pseidoaneirismas). Ar vēlīnas kontrastēšanas fāzes izmeklējumu var novērtēt perfūzijas deficīta iemeslu, vai tas radies koronārās artērijas stenozes dēļ, vai arī rētaudi nospiež konkrēto artēriju [Kadish, 2009].

Stresa dobutamīna MR izmeklējumu lieto zināmas koronāro artēriju slimības gadījumā, lai izvērtētu revaskularizācijas nepieciešamību, hibernēta miokarda novērtēšanai pacientiem, kam nav transmūrālu rētaudu. Nozīmīgas koronārās artērijas stenozes gadījumā šī metode ir efektīvāka par dobutamīna EhoKG izmeklēšanu (dobutamīna MR jutība ir 86%, specifiskums – 86%, bet dobutamīna EhoKG jutība ir 76%, specifiskums – 78%). Pacientiem ar negatīviem stresa dobutamīna MR testa rezultātiem ir ļoti laba prognoze, ja notikumu skaits pirmā gada laikā ir vidēji 1,2%, bet pozitīva testa gadījumā notikumu skaits ir 7,3% [Kadish, 2009; Zabunova, 2013].

Datus par dzīvotspējīgu miokardu iegūst miera periodā un pēc lēnas dobutamīna devas ievadīšanas (10 un 20 mkg/kg/min ik pēc 3 minūtēm). Par dzīvotspējīgu miokardu sauc segmentus, kur ir atjaunojusies sieniņas funkcija pēc anormālas vai bifāziskas atbildes. Miokarda segments tiek novērtēts kā normokinētisks, hipokinētisks, izteikti hipokinētisks, akinētisks vai diskinētisks. Ar hipokinēziju apzīmē sieniņas kustības samazināšanos, ar diskinēziju – miokarda sieniņas nevienmērīgu saraušanos, savukārt akinēzija ir sieniņas kustības trūkums.

Miokarda perfūzijas MR ir neinvazīva izmeklēšanas metode, kas ļauj noteikt reģionālo asinsplūsmu miokardā un izvērtēt gadolīnija kontrastvielas uzkrāšanos miokardā. Klīniska nozīme ir miokarda perfūzijas, dzīvotspējas un funkcijas novērtēšanai, riska stratifikācijai pacientiem ar zināmu koronāro sirds slimību, kā arī koronārās intervences (koronogrāfija un perkutānā koronārā intervence) izvērtēšanai. Iegūtie dati ļauj pamatoti izvēlēties detalizētāku izmeklēšanu un izvērtēt revaskularizācijas nepieciešamību, medikamentozas terapijas optimizēšanu, riska faktoru modifikāciju.

Izvērtējot pacientu pēc MI ar MR, par paaugstinātu koronārās sirds slimības risku un turpmāko prognozi varētu liecināt šādi izmeklējuma dati:

- KK izsviedes frakcija (IF) < 30–36%;
- rētas izmērs $\geq$ 5% no kreisā kambara masas; rētas izmērs > 5% un KKIF > 30% palielina risku 6,3 reizes;
- miokarda rēta > 23,5 g/m² ir risks agrīniem kardiovaskulāriem notikumiem;
- miokarda sieniņu kustību traucējumi plašākā reģionā ar / bez perfūzijas defekta;
- perfūzijas defekts vairāk nekā vienā koronārās artērijas apasiņošanas reģionā;
- samazināta perfūzijas zona, kas ir lielāka par 0,5% no kreisā kambara masas [Schwitter, 2008; James, 2012; Jacobson, 2012].

MR ir salīdzinoši dārga metode, tāpēc dažos pētījumos zinātnieki mēģināja noskaidrot tās lietderību, salīdzinot ar lētākām un ikdienā plaši izmantotām metodēm. Džeimss Vaits (James White) un līdzautori 2012. gadā veica pētījumu, kurā iekļāva 82 pacientus ar polimorfu ventrikulāru tahikardiju un / vai pēkšņu kardiālu nāvi. Pacienti tika izmeklēti ar MR un / vai transtorakālu ehokardiogrāfiju, invazīvo koronāro angiogrāfiju, datortomogrāfijas angiogrāfiju, vienfotona emisijas tomogrāfiju (SPECT) [Klem, 2012]. Izmantojot magnētiskās rezonanses izmeklējumu, nopietna miokarda patoloģija tika atklāta 74% pacientu, ar citām izmeklēšanas metodēm – 51% pacientu ($p = 0,002$). Divdesmit pacientiem (24%) netika atklātas kardiālas patoloģijas, bet ar MR šiem pašiem pacientiem tika diagnosticēts klīniski nozīmīgs miokarda bojājums. Pētījums parādīja, ka MR ir klīniski svarīga izmeklēšanas metode pacientiem ar PKN vai polimorfu ventrikulāru tahikardiju, jo akūta miokarda patoloģiju bieži nav iespējams diagnosticēt ar citām izmeklēšanas metodēm.

Eiropas un ASV kardiologu profesionālo asociāciju vadlīnijas rekomendē lietot transtorakālo ehokardiogrāfiju un koronāro angiogrāfiju kā rutīnas izmeklēšanas metodes pacientiem ar ventrikulāro aritmiju. Savukārt citas izmeklēšanas metodes, tostarp MR, ir rekomendētas tikai pēc speciālistu norādījumiem [Zabunova, 2013]. MR diagnostiskā loma ir plaša, izmeklējums papildus sniedz informāciju par išēmisko un neišēmisko miokarda fibrozi, miokardītu, pēcinfarkta rētu analīzi, spēj atklāt polimorfas ventrikulāras tahikardijas substrātu. Šī izmeklēšanas metode jāizmanto agrīnai diagnostikai pacientiem pēc plaša miokarda infarkta, lai laikus varētu atklāt ventrikulāras tahikardijas substrātu un sākt PKN un polimorfas ventrikulāras tahikardijas profilaksi.

MR izmeklējums spēj prognozēt ne tikai aritmogēnus notikumus, bet arī kreisā kambara disfunkciju. Rubensteins ar līdzautoriem savā pētījumā izmeklēja 73 pacientus pēc STEMI ar MR un vēroja, kā izmainījās KKIF nedēļu un trīs mēnešus pēc infarkta. Rezultāti parādīja, ka infarkta rētas izmēri sniedza precīzākas prognozes par vēlīno KKIF samazināšanos līdz $\leq 35\%$, nekā agrīni KKIF mērījuma dati [Sun, 2000].

Pacientu vēlīnās prognozes pēc ST elevācijas miokarda infarkta

Pacientiem pēc miokarda infarkta var rasties dažādi sirds bojājumi (sk. 1. tab.).

1. tabula. Tipiskākās pēcinfarkta komplikācijas

Typical complications after myocardial infarction

Komplikāciju veids	Klīniskā izpausme
Išēmiskas	Pēcinfarkta stenokardija vai t. s. mēmā išēmija, atkārtoti infarkti, infarkta izplatīšanās (tās pašas artērijas apasiņošanas zonā)
Mehāniskas, saistāmas ar funkcijas traucējumiem	Sirds mazspēja, kambaru aneirisma, mitrāla regurgitācija, miokarda ruptūra, kardiogēns šoks, papillāra muskuļa disfunkcija
Aritmiskas	Ātriju vai ventrikulāra aritmija, sinusa vai atrioventrikulāra mezgla disfunkcija
Emboliskas	Centrālās nervu sistēmas, perifērijas (kājas, nieres, zarnas) embolijas, biežāk priekšējā miokarda infarkta gadījumā
Iekaisīgas	Perikardīts

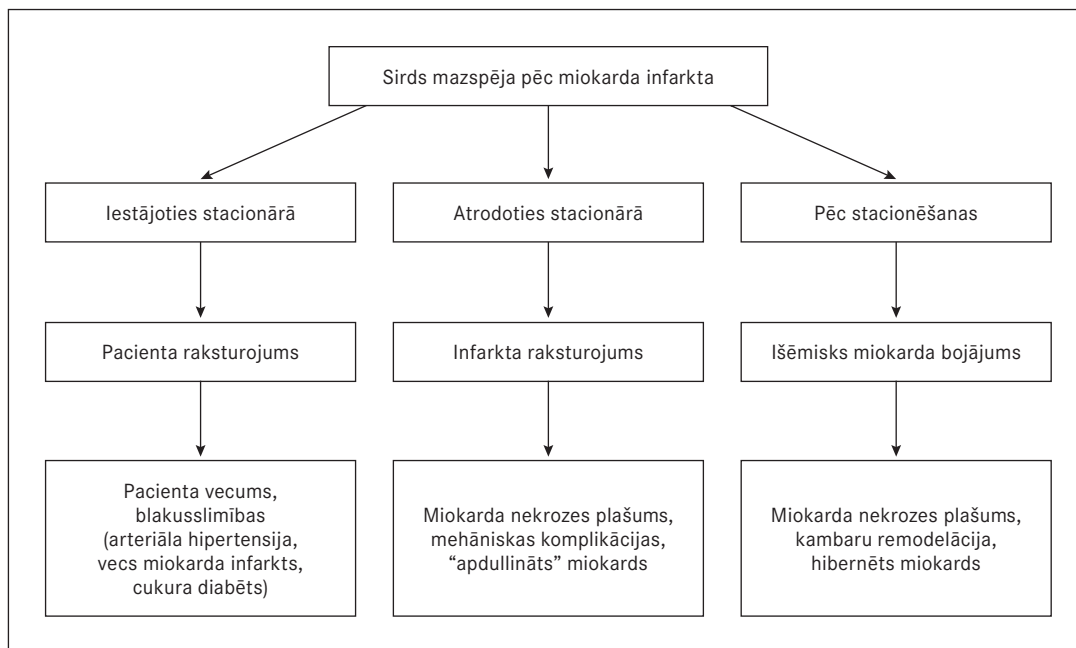
Ļoti bīstama komplikācija ir sirds muskuļa plīsums, no kā var iestāties kardiogēns šoks. Bieži sastopama ir kreisā kambara disfunkcija, kas palielina mirstību 3–4 reizes. Epidemioloģiskos pētījumos tika atklāts, ka tikai 25% pacientu pēc MI rodas sirds mazspējas simptomātika. Aptuveni 40% gadījumu kambaru sistoliskā disfunkcija rodas tieši pēc MI [Perez-David, 2011].

Jā sirds mazspēja rodas, jau iestājoties stacionārā, tas biežāk vērojams vecākiem pacientiem ar blakusslimībām, kas samazina organisma pielāgošanās spējas išēmiskam bojājumam. Savukārt, atrodoties stacionārā, sirds mazspēja parasti attīstās tiem pacientiem, kam bija plaša nekrozes zona, mehāniskās komplikācijas, miokarda postišēmiskā disfunkcija (“apdullums”). Pēc izrakstīšanas galvenie riska faktori, kas var veicināt sirds mazspējas rašanos vai progresēšanu, ir rētas izmēri, kambaru remodelācijas process, hibernēts miokards. Hibernācija ir hroniska, atgriezeniska miokarda disfunkcija ar samazinātu asinsplūsmu miera stāvoklī. No visiem minētajiem faktoriem par visnopietnāko tiek uzskatīts miokarda remodelācijas process (sk. 2. att.) [Jirgensons, Kalējs, 2010; Perez-David, 2011].

Mitrālā vārstuļa disfunkcija un smaga kambaru diastoliskā disfunkcija sastopama 10% pacientu ar saglabātu KKIF, un tā ir saistīta ar sliktāku prognozi. Pēc miokarda infarkta pacienti, kam nav bijusi sirds mazspēja un kreisā kambara disfunkcija, salīdzinot ar pacientiem, kam ir attīstījusies sirds mazspēja un kambaru disfunkcija, ir augsta riska grupas pacienti, kuriem var būt bīstami kardiāli notikumi, piemēram, sirds ruptūra, sirdsdarbības apstāšanās, insults, ilgāka hospitalizācija, kambaru aritmijas, atkārtoti miokarda infarkti, pēkšņa kardiāla nāve [De Vaha, 2013].

2. attēls. Sirds mazspējas veidošanās mehānismi

Mechanisms on development of heart failure



Sirds mazspējas diagnostikai var lietot Killipa (*Killip*) klasifikāciju, *NYHA* (*New York Heart Association*) klasifikāciju, bioķīmiskus marķierus (BNP, NT-proBNP), vizuālas metodes (EhoKG, DT, SPECT, MR) [Minicucci, 2011]. Analizējot rētas disfunkcionālā miokarda zonu ar MR sirds mazspējas slimniekiem, tika secināts, ka šīs zonas plašums ir neatkarīgs riska radītājs KKIF samazināšanai ($p = 0,01$), sieniņas kustības izmaiņām ($p = 0,0007$), kreisā kambara beigu diastoliskā tilpuma ($p = 0,007$) un kreisā kambara beigu sistoliskā tilpuma indeksa izmaiņām ($p \leq 0,0001$) [Dall'Armellina, 2012].

Otra biežākā miokarda infarkta komplikācija ir dažādi sirds ritma un vadīšanas traucējumi [White, 2013]. Tie var izpausties gan kā īslaicīgas sirdsklauves (ekstrasistoles), gan būt par nāves cēloni (sirds kambaru mirgošana). 2011. gada reģistra dati par Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas 32. nodaļu, kur tika analizēts 5301 akūta koronārā sindroma (AKS) slimnieks, atspoguļo, ka dzīvībai bīstamas aritmijas tika dokumentētas 225 pacientiem. Kopējā ventrikulāras aritmijas (VA) incidence bija 4,2% gadījumu. Tomēr biežāk VA tika novērota STEMI grupā – 151 pacientam (9,5%), salīdzinot ar Ne-STEMI grupu – 74 pacientiem (2%).

Analizējot ventrikulāras tahiaritmijas biežumu STEMI grupā (11,2%), tika secināts, ka biežāk rodas kambaru fibrilācija (66%), stabila kambaru tahikardija (17%) un pārejoša kambaru tahikardija (17%) [Mača, 2013]. Tas apstiprina, ka pacientiem pēc STEMI ir paaugstināts bīstamu kardiālu notikumu risks. Kambaru aritmijas STEMI pacientiem biežāk konstatē divas stundas pēc AKS, ko varētu skaidrot ar agrīnas reperfūzijas ietekmi uz miokarda šūnām un elektrisko nestabilitāti [Mača, 2013; Davson, 2013].

Novērtējot pacientus pēc STEMI, ir būtiski noskaidrot, vai tika veikta PKI un cik stundu pagāja no klīnisko simptomu sākuma pirms revaskularizācijas. Reperfūzijas terapijas plašā pielietojuma laikā akūtu aritmisko kardiālo notikumu (pēkšņa kardiāla nāve, atgriezeniska kambaru tahikardija, kambaru fibrilācija) skaits pacientiem pēc STEMI ir samazināts. Ārzemju zinātnieku [M. Izquierdo, et al.] pētījumā tika novēroti 440 STEMI pacienti, kam tika agrīni veikta PKI un MR. Pēc diviem gadiem tikai 2,5% tika novēroti kardiālie notikumi, no kuriem 1,1% bija pēkšņa kardiāla nāve, bet pārējiem pacientiem bija ventrikulāras aritmijas epizodes. Analizējot šo pacientu MR datus, tika novērots, ka samazināta KKIF $\leq 36\%$ un palielināts infarkta izmērs $> 23,5 \text{ g/m}^2$ paaugstināja risku agrīniem kardiāliem notikumiem [Schwitter, 2008; Izquierdo, 2013]. Vēlins MR izmeklējums varētu būt noderīgāks vēlino aritmogēno notikumu riska pakāpes noteikšanai.

Kopā 489 STEMI pacientiem ar PKI agrīna MR ar vēlīnās gadolīnija uzkrāšanās (VGU) metodi parādīja samazinātu perfūziju 61% pacientu, kam bojājums bija $9 \pm 7\%$ no kreisā kambara masas (KKM). Pēc gada 16 pacientiem novēroja pēkšņus kardiālus notikumus: vienā gadījumā – kardiālā nāve, vienā – atkārtots miokarda infarkts un 14 gadījumos – rehospitalizācijas ar sirds mazspējas, nestabilas stenokardijas simptomiem. Atkārtoti veicot MR izmeklējumu, pacientiem ar kardiāliem notikumiem tika diagnosticēta plašāka infarkta zona ($14 \pm 10\%$, salīdzinot ar agrīnas MR datiem, kur fibroze $8 \pm 6\%$ no KKM) un mazāka KKIF ($44 \pm 17\%$ pret $48 \pm 14\%$). Samazināta perfūzijas zona, kas ir lielāka par 0,5% no KKM, tika pierādīta kā labs neatkarīgs prognostisks rādītājs pacientiem pēc akūta MI ar agrīni veiktu PKI, jo tas korelē ar mikrovaskulāras obstrukcijas pakāpi.

O. Hussers ar līdzautoriem ir veicis līdzīgu pētījumu, kur salīdzināja MR datus pēc vienas nedēļas un pēc sešiem mēnešiem pacientiem pēc STEMI. Rezultātā par vēlīno kardiālo notikumu liecināja infarkta izmērs pirmajā nedēļā, kas bija lielāks par 6% no KKM, un rētas izmērs, kas pēc sešiem mēnešiem bija lielāks par 5% no KKM. Analizējot vēlīno kardiālo notikumu saistību ar MR VGU rezultātiem, visticamākā prognoze bija agrīnai MR [21]. Miokarda infarkta izmēri ar laiku samazinās, tie kontrahējas un var negatīvi ietekmēt kambaru tonusu, radot sienīgas stīvumu un diastolisko disfunkciju. Tas viss var sekmēt sirds mazspēju, ventrikulāru aritmiju, pēkšņu kardiālo nāvi un citus kardiālus notikumus nākotnē.

Būtisks faktors, kas pacientiem ar strukturālu sirds slimību var radīt dzīvībai draudošu aritmiju, ir substrāta esamība. Aritmijas substrāts ir pēcinfarkta rētaudi, kam ir izmainīta gan mehāniskā funkcija, gan elektrofizioloģiskās īpašības. Pēcinfarkta rētaudos var saglabāties dzīvotspējīgi miocīti, kas arī veido aritmogēno substrātu, jo tie pēc miokarda infarkta spēj vadīt un veidot elektriskus impulsus. Taču atšķirībā no veselīem kardiomiocītiem, kurus infarkts nav skāris, radītais impulss izplatās lēnāk. Mehāniskas funkcijas izmaiņas ir saistītas ar to, ka rodas fibroze. Šie saistaudi rada pārejas zonu starp izmainītiem un veselīem kardiomiocītiem. Vesels miokards ar ātru impulsa pārvadi, dzīvotspējīgi kardiomiocīti rētaudos, kas vada impulsu lēnāk, un saistaudi starp tiem, kas ir elektriski neitrāla vide, – tas viss veido nepieciešamos apstākļus *re-entry* cilpas izveidošanai un pastāvēšanai.

Precīzāk aritmogēno substrātu spēj vizualizēt magnētiskās rezonanses vēlīnās gadolīnija uzkrāšanās metode [Gorgels, 2003; Heusch, 2004]. Hiroši Ašikaga (*Hiroshi Ashikaga*) un līdzautori uz 11 cūku modeļiem, kam bija hronisks miokarda infarkts, mēģināja atrast aritmogēnu substrātu un vadīšanas ceļus, izmantojot MR VGU 3D izmeklēšanas metodi sešām cūkām un endokardiālus katetrus piecām cūkām. Iznākumā *re-entry* cilpas izveidojās robežzonā starp rētaudiem un veselajiem audiem, kur atradās nelieli lauki ar dzīvotspējīgu miokardu [Ashikaga, 2007]. Līdzīgā pētījumā ārzemju zinātnieku grupa [Ng, et al., 2012], inducējot kambaru tahikardiju uz pēcinfarkta cūku modeļiem un izmantojot virtuālo elektrofizioloģisko MR izmeklēšanas metodi, secināja, ka *re-entry* cilpas vietas atbilst rezultātiem, kurus ieguva ar tiešo elektrofizioloģisko metodi. Tas parāda precīzu MR kreisā kambara rekonstrukcijas spēju, kas ļauj prognozēt kambaru tahikardijas cilpas vietas [Rubenstein, 2008].

Elektrisku remodelāciju veicina arī Na / Ca apmaiņas traucējumi bojātā miokardā. Elektrolītu līdzsvara traucējumi bieži veicina kambara tahikardijas un kambaru fibrilācijas attīstību miokarda infarkta akūtajā periodā. Savukārt arī hipoksija un reaktīvo skābekļa savienojumu palielināšanās var inducēt agrīnu pēcdepolarizāciju un trigeru aktivitāti. Šīs izmaiņas saistītas ar pēkšņu kardiālo nāvi pirmajās stundās pēc miokarda infarkta [Jirgensons, Kalējs, 2010; Izquierdo, 2013]. Palielināta heterogēno audu masa var norādīt, ka virtuālā elektrofizioloģiskā izmeklējuma laikā var inducēt kambaru aritmiju, ir nepieciešama implantējamā kardiovertera-defibrilatora terapija (ICD) un ir paaugstināts PKN risks.

Elektrofizioloģiskā izmeklēšana (EFI) ir invazīva izmeklēšana, ko veic specializētos centros, tās laikā pacientam mēģina provocēt aritmiju un noteikt tās rašanās vietu un iespējamo ārstēšanas taktiku. Perezs-Deivids (*Perez-David*) un līdzautori apraksta, ka, veicot virtuālo elektrofizioloģisko izmeklēšanu pacientiem ar stabilu monomorfu kambaru tahikardiju, identificēti heterogēnas zonas vadīšanas kanāli, kas atbilda ar MR VGU 3D izmeklējumā endokardiāli kartētiem sprieguma impulsiem. Tas nozīmē, ka stabilas monomorfas kambaru tahikardijas substrāts atbilst MR VGU vizualizētiem heterogēniem audiem rētas rajonā. Šis izmeklējums palīdz pacientiem pēc infarkta identificēt kambaru tahikardijas risku un atvieglot ablācijas veikšanu [Perez-David, 2011].

Dana Davsone un līdzautori publicēja pētījumu, kas apstiprināja MR vēlīnās gadolīnija uzkrāšanās metodes prognostisko lomu pacientiem ar kambaru tahikardiju. Šis pētījums bija pirmais, kas prospektīvi izanalizēja pacientus ar diagnosticētu kambaru tahikardiju, kuriem tika nozīmēts MR izmeklējums. Pētījumā iekļautie 373 pacienti tika novēroti vidēji 2,6 gadus, līdz pacientiem tika konstatēta pēkšņa kardiālā nāve, sirds apstāšanās, jauna stabila kambaru tahikardijas epizode vai implantējamā kardiovertera-defibrilatora izlāde. Pacientiem bija saglabāta KKIF, kas vidēji bija $60 \pm 13\%$, un tikai nelielai daļai bija diagnosticēta koronāro artēriju slimība. Tas var likt aizdomāties par MR lietderību pacientiem ar KT bez diagnosticētas strukturālas sirds slimības.

Izanalizējot iegūtus datus, D. Davsones pētījumā tika secināts, ka vēlīnās gadolīnija uzkrāšanās metode ir vienīgais neatkarīgais prognostiskais riska rādītājs abās pacientu grupās. Savukārt pacientu grupā, kam tika diagnosticēta pārejoša kambaru tahikardija, MR vizualizēta fibroze bija vienīgais neatkarīgais prognostiskais riska rādītājs. Pacientu grupā ar stabilu kambara tahikardiju gan kreisā kambara fibroze, gan samazināta kreisā kambara funkcija ($KKIF < 35\%$) bija nozīmīgi riska rādītāji. Šis pētījums apliecina MR VGU metodes pārākumu pār KKIF rezultātiem, kas dod iespēju prognozēt pēkšņus kardiālus notikumus pacientiem ar kambaru aritmiju [Perez-David, 2011; Davson, 2013].

Citos pētījumos, izmantojot MR vēlīnās gadolīnija uzkrāšanās metodi, tika iegūta pārliecinoša sakarība starp miokarda rētas izmēru un kardiovaskulāru notikumu risku.

Igors Klems un līdzautori 2012. gadā publicētā pētījumā demonstrē palielinātu aritmijas risku pacientiem, kam, izmantojot MR VGU, bija vizualizēts bojājums, kas pārsniedz 5% no kreisā kambara tilpuma. Pētījumā iekļautie 137 pacienti tika novēroti 24 mēnešus, 104 pacientiem tika implantēts ICD. Pēc izmeklējuma ar MR tika secināts, ka kardiālā nāve vai ICD izlāde novērota biežāk pacientiem ar diagnosticētu samazinātu KKIF ($30 \pm 14\%$, $p = 0,002$), palielinātu kreisā kambara beigu-diastolisko tilpumu (246 ± 156 ml, $p = 0,048$) un lielāku kreisā kambara rētu ($12,9\%$, $p = 0,002$), salīdzinot ar pacientiem, kam nebija pēkšņa kardiāla notikuma.

I. Klema pētījumā pacientiem, kam miokarda infarkta rēta sasniedza 5% un vairāk no kreisā kambara masas, mirstības risks bija paaugstināts 5,9 reizes. Savukārt pacientiem ar rētas plašumu, kas lielāks par 5%, un $KKIF > 30\%$ risks palielinājās 6,3 reizes, salīdzinot ar pacientiem, kam bija līdzīga KKIF, bet rēta nepārsniedza 5%. Jāpiebilst, ka pacientiem ar rētas plašumu, kas lielāks par 5%, bet atšķirīgu KKIF (vai nu lielāku par 30%, vai mazāku par 30%) rezultāti saskanēja. Šī pētījuma dati apliecina arī to, ka ar MR diagnosticēta rēta ir neatkarīgs KKIF riska rādītājs. Šiem pacientiem ir indicēta ICD implantācija, neņemot vērā KKIF vērtību [Bello, 2003].

Daudzos ziņojumos tika ieteikts pacientus reklasificēt un veikt riska grupas atlasī. Piemēram, I. Klems un līdzautori pētījumā demonstrēja, ka MR VGK metode ievērojami uzlaboja prognostisko rādītāju, kas iepriekš tika noteikts, izmantojot KKIF un NYHA funkcionālo klasi [Ng, 2012]. Tika izteikts paradokss, ka daudzi pacienti ar mazāku kreisā kambara disfunkcijas rādītāju nomiruši no pēkšņas kardiālās nāves. Piemēram, Māstrihtas prospektīvā reģistrā atzīmēti 81% pacientu ar $KKIF > 30\%$, savukārt Oregonas reģistrā – 70% pacientu ar $KKIF > 35\%$, kas miruši no pēkšņas kardiālās nāves. Tas nav plašs pētījums, tomēr ir pārliecinoši dati, ka no 72 pacientiem ar zemu risku ($KKIF > 30\%$) 14 pacientiem reģistrēta nāve vai ICD izlāde. Svarīgi, ka, analizējot šo 14 pacientu MR datus, rētas izmērs $> 5\%$ novērots 12 pacientiem, un tie tika novērtēti kā augsta riska grupas pacienti. Jāuzsver, ka no 14–18 augsta riska grupas pacientiem ar $KKIF \leq 30\text{--}35\%$, kuriem implantēja ICD, labums no veiktās terapijas bija tikai vienam [Husser, 2013]. Rezultāti parāda, ka lielāks labums no ICD terapijas būtu pacientiem pēc MR izmeklējuma datiem, kas varētu samazināt ne tikai šīs terapijas izmaksas, bet arī pasargāt pacientu no procedūras komplikācijām, proaritmijas riska un invazīvas ārstēšanas, kurai nav rezultātu.

Kā beigu posms, kas pierādītu riska marķiera klīnisko nozīmīgumu, ir randomizēts klīniskais pētījums. Pētījums DETERMINE (DEfibrillators To REduce Risk by Magnetic ResoNance Imaging Evaluation) tika veikts, lai noteiktu ICD terapijas efektivitāti pacientiem ar koronāro artēriju slimību, kam diagnosticēta vidēja kreisā kambara disfunkcija un infarkta rēta pēc MR mērījuma datiem $\geq 10\%$ no kreisā kambara masas. Tika izteikta hipotēze, ka mērķa grupas pacientiem ICD implantācija un attiecīga medikamentozā terapija spēj samazināt mirstību par 28%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem,

kas lieto tikai medikamentozo terapiju. Pētījumā tika plānots iekļaut 10 000 pacientu ar KKIF $\geq 35\%$ un infarkta rētu $\geq 10\%$, kā arī 1500 kontroles grupas pacientu. Ekonomisku apsvērumu dēļ pētījumā reģistrēti 655 mērķa grupas pacienti un 81 kontroles grupas pacients [Davson, 2013].

MR prognostisko lomu analizēja līdzīgā pētījumā, kas veikts astoņos medicīnas centros Vācijā. Pētījumā iekļauti 1217 pacienti pēc STEMI ar primāru PKI un MR. Tika pētīta MR vizualizētas infarkta rētas, mikrovaskulāras obstrukcijas un miokarda izskalošanās indeksa prognostiskā loma, salīdzinot ar tradicionāliem riska marķieriem (vecums, dzimums, cukura diabēts, ST segmenta izmaiņas, KKIF un plūsmas mērījums pirms un pēc PKI). Pēc 12 mēnešiem tika analizēti klīniskie notikumi (nāve, atkārtoti miokarda infarkti, sirds mazspēja). Gūtie rezultāti parāda, ka miokarda rēta un mikrovaskulāra obstrukcija ir labi prognostiskie rādītāji ($p < 0,001$) vēliniem notikumiem. Salīdzinājumā ar tradicionāliem riska marķieriem miokarda izskalošanās indekss bija neatkarīgs riska rādītājs vēliniem kardiāliem notikumiem.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika iekļauti 18 Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīcas pacienti, kuriem diagnosticēts nozīmīgs miokarda bojājums pēc ST elevācijas miokarda infarkta (STEMI), laikus tika izdarīta ārstēšana ar perkutāno koronāro intervenci ar / bez stenta implantācijas koronārajās artērijās un kuriem pēc ārstēšanas tika veikta miokarda magnētiskās rezonanses izmeklēšana, lai izvērtētu miokarda bojājuma pakāpi. Nepieciešamie dati par pacientu tika iegūti no slimības vēstures, MR mērījuma protokola, kā arī no aptaujas pa tālruni.

Pētījumā iekļauti pacienti ir nozīmīgu miokarda infarktu (ar ST segmenta elevāciju), kam tika izdarīta magnētiskās rezonanses izmeklēšana atbilstoši protokolam. Pēc 12 mēnešiem (2012.–2013. gada laikā) pa tālruni veikta aptauja ļāva noteikt veselības stāvokli pēc miokarda infarkta.

Pēc organizācijas veida pētījums ir analītisks, kurā aprakstīta diagnostikas metodes loma prognozes noteikšanai pacientiem pēc nozīmīga miokarda infarkta. Pētījums ir kvalitatīvs (tiek novērota pacientu dzīves kvalitāte pēc nozīmīga miokarda bojājuma), eksperimentāls klīniskais pētījums (orientēts uz pacientiem, kam novērtē MR informatīvo lomu komplikāciju attīstībā pēc miokarda infarkta).

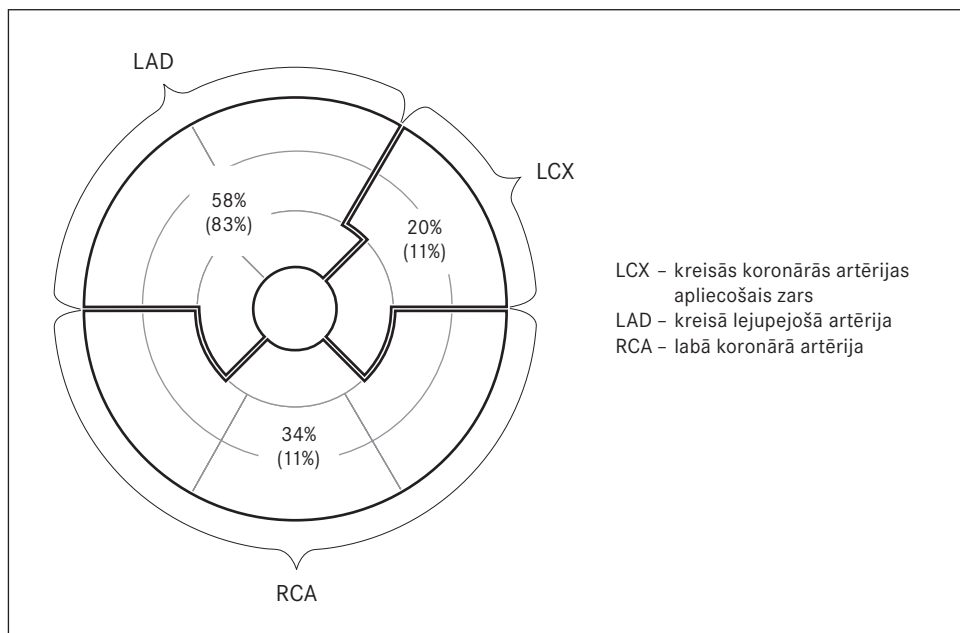
Pētījuma apskats

Latvijā sirds MR veic kopš 2011. gada Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Diagnostiskās radioloģijas institūtā. Pašlaik MR pēc miokarda infarkta rekomendē veikt tikai pēc speciālistu norādījumiem vai arī šo izmeklējumu veic pētījuma laikā. Tomēr pasaulē šo izmeklēšanas metodi plaši lieto diagnostikā, prognozes noteikšanā un terapijas izvēlē pacientiem pēc miokarda infarkta.

Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā no 2012. līdz 2013. gadam izdarītas 18 MR izmeklēšanas pacientiem pēc STEMI ar veikto PKI ar / bez stenta implantācijas. Pacienti hospitalizēti nekavējoties pēc akūta notikuma, un 24 stundu laikā tiem veikta PKI. Stents koronārajās artērijās implantēts 16 (89%) pacientiem. Pēc PKI datiem 15 (83%) pacientiem bija skarta kreisā lejupejošā artērija (LAD, *left anterior descending artery*), tostarp bija arī viens kreisās koronārās artērijas stumbra bojājums (LM, *left main artery*). Diviem pacientiem (11%) bojāts kreisās koronārās artērijas apliecošais zars (LCX, *left circumflex artery*) un diviem pacientiem (11%) – labā koronārā artērija (RCA, *right coronary artery*). Nosacītas koronāro artēriju apasiņošanas zonas var attēlot uz MR protokolā izmantotā miokarda segmentārā iedalījuma (sk. 3. att.). Pēc MR vēlinās gadolīnija uzkrāšanās metodes rezultātiem LAD apasiņošanas baseina segmenti skarti 58%, LCX – 20% un RCA – 34% gadījumā.

Sirds izmeklēšana ar MR veikta 2012. gadā vidēji pēc astoņiem mēnešiem no pārciestā miokarda infarkta (no 5 līdz 792 dienām). Agrīna MR ($9,5 \pm 4,5$ dienas pēc STEMI) veikta septiņiem pacientiem, no tiem vēlinā prognoze pozitīva bija pieciem (71%) pacientiem. Savukārt vēlina MR ($424,5 \pm 367,5$ dienas) veikta 11 pacientiem, no tiem pozitīva prognoze novērota septiņos (64%) gadījumos. Pozitīva prognoze ir tiem pacientiem, kam ar plašu miokarda rētu bija vēlini kardiālie notikumi, un pacientam, kam rēta netika diagnosticēta un vēlino notikumu nebija. Par vēliniem notikumiem uzskatāma rehospitalizācija sakarā ar progresējošu sirds mazspēju, atkārtotu miokarda infarktu, progresējošu stenokardiju, ventrikulāras aritmijas epizodi, ātriju fibrilāciju, kā arī ICD izlādi, insultu un kardiovaskulāro nāvi.

3. attēls. Nosacīts pēcinfarkta rētas skarto segmentu iedalījums pēc apasiņotās artērijas baseina teritorijas
Post-MI Myocardial scar and segmentar localization by coronary artery sites



No analizētajiem 18 pacientiem 10 pacientiem (56%) bija atkārtoti kardiāli notikumi. Deviņi pacienti tika atkārtoti stacionēti ar progresējošu sirds mazspēju ($n = 8$), atkārtotu miokarda infarktu ($n = 3$), progresējošu stenokardiju ($n = 4$), ātriju fibrilāciju ($n = 1$), un vienam pacientam kambaru tahikardija tika diagnosticēta pirmajā stacionēšanas reizē pēc STEMI.

Aptaujājot pa tālruni, tika izvērtēta pacientu subjektīvā dzīves kvalitāte 5 ballu sistēmā, salīdzinot veselības stāvokli pirms un pēc kardiālā notikuma. Tika noskaidrots, ka pieciem (28%) pacientiem pašsajūta ir tikpat laba kā pirms primāra kardiālā notikuma. Apmierinoša pašsajūta ir vienam (5%) pacientam, maznozīmīgas izmaiņas ir četriem (22%) pacientiem, būtiskus ierobežojumus ikdienas dzīvē izjūt trīs (17%) pacienti un nozīmīgus veselības traucējumus, kas izteikti pasliktina dzīves kvalitāti, norāda pieci (28%) pacienti. Apmierināti ar dzīves kvalitāti (3–5 balles) ir trīs (30%) pacienti ar vēlīniem kardiāliem notikumiem un septiņi (88%) pacienti bez atkārtotiem notikumiem. Savukārt ierobežojumus ikdienas dzīvē izjūt septiņi (70%) pacienti ar vēlīniem notikumiem un viens (13%) pacients bez atkārtota notikuma, salīdzinot ar pašsajūtu pirms primāra STEMI.

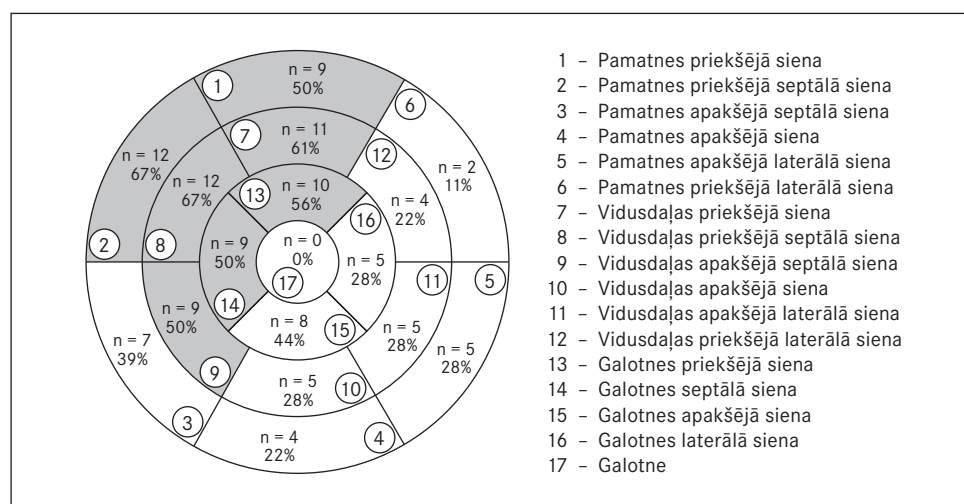
Tradicionālie riska faktori (vīriešu dzimums, aptaukošanās, arteriālā hipertensija, cukura diabēts, dislipidēmija u. c.) palielina prognostisko lomu vēlīniem kardiāliem notikumiem pēc MI. Analizējot pacientu nemodificējamus riska faktorus, var atzīmēt, ka pacientu grupā ir 17 (94%) vīrieši un tikai viena sieviete. Vidējais vecums ir $54 \pm 11,3$ gadi, turklāt četri pacienti ir jaunāki par 45 gadiem. Ģimenes anamnēzē deviņiem (50%) pacientiem bija kardiovaskulāra slimība (miokarda infarkts, insults, stenokardija). No modificējamiem nelipīdu riska faktoriem astoņiem (44%) pacientiem ir arteriālā hipertensija, pieciem (28%) – 2. tipa cukura diabēts, astoņi (44%) pacienti smēķē. Vidējais KMI ir $30 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$, aptaukošanās ir 10 pacientiem ($\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Analizējot lipīdu riska faktorus, paaugstināts kopējais holesterīns un zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns ir deviņiem pacientiem, dislipidēmija diagnosticēta 13 (76%) pacientiem. Slimības anamnēzē vecs miokarda infarkts bija trīs (17%) pacientiem, PKI ar stentu bija trīs (17%) pacientiem, hipertrofiskā kardiomiopātija – vienam pacientam un hroniskā sirds slimība – diviem pacientiem. Četriem pacientiem no pieciem BNP (B tipa nātrijurētiskais peptīds) analīze bija lielāka par 200 pg/ml . Vienam pacientam, kam analīze bija $> 1000 \text{ pg/ml}$, tika diagnosticēta rēta 57% no KK masas un pēc miokarda infarkta attīstījās sirds mazspēja ar KKIF 31%.

Pēcinfarkta bojājuma plašums un kreisā kambara funkcijas izmaiņas pacientiem tika novērtētas ar MR. Aplūkotojām pacientiem vidējais rētas plašums ir $30,4 \pm 14,8$ (% no KK masas). Pacientiem ar vēlīniem notikumiem (progresējošā sirds mazspēja, atkārtots miokarda infarkts, progresējošā stenokardija, ventrikulāras aritmijas epizodes, ātriju fibrilācija) rētas plašums vidēji ir 32,7%, bet pacientiem bez atkārtotiem notikumiem – vidēji 25,4%.

Bojāto segmentu biežums pēc MR VGU metodes datiem parāda, ka biežāk ($\geq 50\%$ gadījumu) skarts LAD apasiņošanas baseins (sk. 4. att.).

4. attēls. Miokarda segmenti, kurus biežāk skar pēcinfarkta rētas

Proportion of myocardial scar in segments



Kreisā kambara masa (KKM) aplūkotojām 18 pacientiem ir vidēji $186,7 \pm 47,3$ g (norma – 120 ± 23 g), 10 pacientiem ar vēlīniem notikumiem, salīdzinot ar astoņiem pacientiem bez tiem, KKM ir attiecīgi $206,7 \pm 47,4$ g un $161,7 \pm 35,6$ g. Pēcinfarkta kreisā kambara aneirisma vērojama deviņiem pacientiem (50%) ar vidēji 12 cm^2 laukumu, pacientiem ar vēlīniem notikumiem aneirisma bija septiņos gadījumos ar vidējo laukumu $14,7 \text{ cm}^2$. Kreisā kambara sienas kustības izmaiņas bija 15 pacientiem, biežāk novērota hipokinēzija bojātā miokarda apvidū. Pacientiem ar atkārtotiem kardiāliem notikumiem biežāk novērota akinēzija četros gadījumos (40%) un diskinēzija četros gadījumos (40%), salīdzinot ar pacientiem bez atkārtotiem notikumiem. Vidējā kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) aplūkotojām pacientiem bija $40,8 \pm 7,5\%$, un līdzīgi dati ir pēc EhoKG izmeklējuma, kur KKIF ir $41,6 \pm 6,1\%$.

Desmit pacientiem ar vēlīniem notikumiem KKIF vidēji ir $37,6 \pm 4,9\%$, savukārt astoņiem pacientiem bez atkārtotiem notikumiem vidēji $46,5 \pm 3,3\%$. Analizējot funkcionālos rādītājus 18 pacientiem, kreisā kambara beigu sistoliskais tilpums (KKBST) vidēji ir $111,7 \pm 40,3$ ml (norma – 43 ± 13 ml), kreisā kambara beigu diastoliskais tilpums (KKBDT) vidēji ir $178,5 \pm 50,9$ ml (norma – 149 ± 25 ml). Pacientiem ar vēlīniem notikumiem KKBST un KKBDT attiecīgi ir $133,6 \pm 39,7$ ml un $204,4 \pm 50,4$ ml, bet astoņiem pacientiem bez kardiāliem notikumiem – $84,4 \pm 20$ ml un $146,1 \pm 29,4$ ml. Izvērtējot pacientu pēcinfarkta stāvokli pēc MR datiem, tika secināts, ka tiem ir smaga strukturāla sirds slimība ar mēreni samazinātu KKIF, plašu miokarda rētu un kreisā kambara funkcijas traucējumiem (paaugstināts KKBDT, KKBST, sienas kustības traucējumi).

Pacientu vēlino prognozi pēc miokarda infarkta ietekmē arī ārsta rekomendāciju izpildīšana (diētas izmaiņas, smēķēšanas pārtraukšana, mērena alkohola lietošana, fiziskās aktivitātes) un medikamentu lietošana. Aptaujā pa tālruni tika konstatēts, ka ģimenes ārstu un kardiologu regulāri apmeklē 16 (94%) pacienti. Visas ārstēšanas rekomendācijas izpilda tikai seši (35%) pacienti, no kuriem pieciem (63%) nebija vēlino kardiālo notikumu. No medikamentiem biežāk izrakstīti antiagreganti un statīni, ko

lieto 15 (88%) pacienti. AKE-inhibitorus un beta blokatorus lieto 13 (76%) pacienti, diurētiskos līdzekļus un spironolaktonu – četri (24%) pacienti, angiotenzīna receptoru blokatorus – viens (6%) pacients. Vienam pacientam veikta arī kardiovertera-defibrilatora implantācija. Visiem pacientiem tika veikta cilmes šūnu transplantācija, tieši šī pētījuma laikā STEMI pacienti tika izmeklēti ar MR.

Diskusija

Pētījumā iekļautajiem pacientiem biežāk skarta ir kreisā lejupejošā artērija (LAD). Arī pēc MR mērījuma datiem biežāk skarta ir priekšējā un sānu siena, kas atbilst LAD apasiņošanas zonai. Ar MR vēlinās gadolīnija uzkrāšanās metodi varēja vizualizēt arī akūta notikuma tūskas zonu, remodelācijas procesa plašumu un dziļumu, veca miokarda infarkta rajonu, kreisā kambara sienas kustību un struktūru, izvērtēt funkcionālus rādītājus, tātad precīzāk novērtēt pēcinfarkta bojājuma pakāpi. Pacientiem pēc STEMI sirds bojājums ir izteikts, kā arī ir izmainīta kambara struktūra un funkcijas. Literatūras dati liecina, ka sirds mazspēja rodas 25% gadījumu pēc MI.

Pētījumā iesaistītajiem pacientiem vidējais rētas plašums ir 30%, un sirds mazspējas rašanos vai progresēšanu novēroja astoņiem (44%) pacientiem. Novērtējot pacientu stāvokli pēc pārciesta STEMI, var secināt, ka tas pasliktina dzīves kvalitāti, rada ierobežojumus ikdienas aktivitātēs un ar laiku – lielākas sūdzības par sirds un asinsvadu sistēmas slimībām. Vairāk nekā pusei pacientu bija atkārtota hospitalizācija sirds slimības progresēšanas dēļ, kaut gan tika regulāri lietotas zāles un vidēji reizi mēnesī apmeklēts ārsts.

Visticamāko prognozi var iegūt, veicot agrīnu (līdz vienai nedēļai) MR pacientiem pēc MI. MR rezultāti parāda, ka nav būtiskas atšķirības pacientu prognozē starp agrīni (līdz divām nedēļām) un vēlīni (vidēji pēc 14 mēnešiem) iegūtiem rezultātiem. To varētu skaidrot ar rētas izmēriem, kas ievērojami pārsniedz 5–6% vērtību. Vēlīns MR izmeklējums (pēc 6 mēnešiem) labāk nosaka ventrikulāras aritmijas riska pakāpi. Pēc pētījumā iegūtajiem datiem ir grūti spriest par vēlīniem aritmogēniem notikumiem, jo nevar iegūt apstiprinājumu par ventrikulāras aritmijas epizodi. Kaut gan, aptaujājot pa tālruni, noskaidrots, ka diviem pacientiem pēc tam bija samaņas zuduma epizodes, tomēr nevar pārliecināši apgalvot, ka tas ir saistīts ar kardiālo patoloģiju. Tam ir vajadzīgas papildu izmeklēšanas metodes, piemēram, 12 novadījumu elektrokardiogramma miera un lēkmes laikā, fiziskas slodzes tests, Holtera monitorings 24 vai 48 stundas vai implantējamas ierīces ilgākam laikposmam, kā arī elektrofizioloģiskā izmeklēšana. Pacientiem ar diagnosticētu ventrikulāru tahiaritmiju ir indicēta kardiovertera-defibrilatora implantācija un katetrablācija.

Vizualizētas hipokinēzijas un akinēzijas zonas miokarda infarkta rētas segmentos pazemina sirds kontraktilitāti, rada kambaru tilpumu izmaiņas. Ja sirds kambari piepildās nevienmērīgi, tad arī miokarda saraušanās ir mainīta, tas var provocēt aritmijas, sirds mazspējas attīstību. Rodas arī pavājināta asins plūsma, īpaši aterosklerotiskas stenozes vietās, kas rada miokarda infarkta progresēšanu un recidivēšanu. Kreisā kambara sistolisko disfunkciju ar vai bez sirds mazspējas simptomātikas izraisa miokarda recidivējošās išēmijas epizodes, infarkta izmērs, kambaru remodelācija, “apdullis” miokards, mehāniskas komplikācijas un hibernēts miokards.

Pacienti pēc miokarda infarkta, kuriem nav sirds mazspējas un kreisā kambara disfunkcijas, salīdzinot ar pacientiem, kuriem sirds mazspēja un kambaru disfunkcija ir attīstījusies, ir augsta riska grupas pacienti, kam attīstīsies bīstami kardiāli notikumi, piemēram, sirds ruptūra, sirdsdarbības apstāšanās, insults, ilgāka hospitalizācija, kambaru aritmijas, atkārtoti miokarda infarkti, pēkšņa kardiālā nāve.

Miokarda infarkta prognoze bieži ir atkarīga no slimības gaitas, tās komplikācijām, slimnieka vecuma un blakusslimībām. Daļa pacientu pēc ārstēšanas kursa beigām var sekmīgi atgriezties iepriekšējā darbā, ja vien tas nav saistīts ar lielu fizisku piepūli vai pārmērīgām stresa situācijām. Ja ārstēšanas rezultāti nav apmierinoši, ģimenes ārsts var lemt jautājumu par strādājošo pacientu nosūtīšanu invaliditātes grupas kārtotāšanai. Piemēram, divi pacienti no veiktā pētījuma kārtot invaliditātes grupu, jo nespēj veikt pat ikdienas darbu. Optimāla diagnostisko izmeklējumu algoritma veidošanā svarīga ir individuāla pieeja katram pacientam, lai novērtētu kardiovaskulāro notikumu risku un izvēlētos optimālu ārstēšanas stratēģiju varbūtēju koronāro notikumu novēršanai.

STEMI joprojām ir aktuāla problēma mūsu valstī, un pacientu skaits ar nozīmīgu sirds bojājumu katru gadu palielinās. Pacienti pēc STEMI ir pakļauti augstam pēkšņas nāves riskam, kā arī citiem smagiem kardiāliem notikumiem, kam pamatā ir strukturāls sirds bojājums. Daudzi literatūrā minētie pētījumi apliecina MR vēlinās gadolīnija uzkrāšanās metodi kā efektīvu, neatkarīgu riska rādītāju pacientiem ar vai bez koronārās artērijas slimības, kas spēj prognozēt pēkšņu kardiovaskulāro nāvi. Šī metode būtiski uzlabo prognostisko rādītāju, kas iepriekš tika noteikts, izmantojot KKIF un NYHA funkcionālo klasi. Izvērtējot pacientu pēc miokarda infarkta ar MR, par paaugstinātu koronārās sirds slimības risku un turpmāko prognozi varētu liecināt šādi izmeklējuma dati:

- KK izsviedes frakcija $< 30\%$;
- rētas izmēri $\geq 5\%$ no kreisā kambara masas;
- miokarda rēta $> 23,5 \text{ g/m}^2$;
- miokarda sienīņu kustību traucējumi plašākā reģionā ar / bez perfūzijas defekta;
- perfūzijas defekts vairāk nekā vienā koronārās artērijas apasiņošanas reģionā;
- samazināta perfūzijas zona $> 0,5\%$ no KKM.

Miokarda rēta, mikrovaskulāra obstrukcija ir labi prognostiskie rādītāji vēliniem notikumiem, salīdzinot ar tradicionāliem riska marķieriem (vecums, dzimums, cukura diabēts, ST segmenta izmaiņas, KKIF). Analizējot rētas disfunkcionālā miokarda zonu ar MR, tika secināts, ka šīs zonas plašums ir neatkarīgs riska rādītājs KKIF samazināšanai, sienīņas kustības izmaiņām, kreisā kambara beigu diastoliskā tilpuma un kreisā kambara beigu sistoliskā tilpuma indeksa izmaiņām. Šis izmeklējums palīdz pacientiem pēc infarkta identificēt kambaru tahikardijas risku un atvieglot ablācijas veikšanu. Stabils monomorfas kambaru tahikardijas substrāts atbilst MR VGU vizualizētiem heterogēniem audiem rētas rajonā. Zelta standarts ventrikulāras tahikardijas ārstēšanā ir kardiovertera-defibrilatora implantācija. Lielāks labums no kardiovertera-defibrilatora terapijas būtu pacientiem pēc MR izmeklējuma datiem, nevis KKIF, kas varētu ne tikai samazināt šīs terapijas izmaksas, bet arī pasargāt pacientu no procedūras komplikācijām, proaritmijas riska un invazīvas ārstēšanas, kurai nav rezultāta.

Pēc izrakstīšanas nopietnākais riska faktors, kas var veicināt sirds mazspējas rašanos vai progresēšanu, ir miokarda remodelācijas process. Pie plaša transmūrāla miokarda infarkta reparācijas procesos tiek iesaistīta visa sirds, pastiprināti veidojas fibrozie audi un remodelācijas procesi arī infarkta neskartajā miokardā. Ir iespējama efektīva farmakoloģiska ārstēšana ar angiokonvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotenzīna receptoru blokatoriem, kas kavē miofibroblastu metabolisko aktivitāti un mazina fibrozo audu uzkrāšanos neskartajā miokardā.

Pēc Eiropas Kardiologu biedrības rekomendācijām pacientiem pēc miokarda infarkta pēkšņas kardiālās nāves primārajā profilaksē ir pierādīta efektivitāte medikamentozai terapijai: beta adreno-blokatoriem, aspirīnam, angiokonvertējošā enzīma inhibitoriem un medikamentiem, kas samazina lipīdu daudzumu (statīniem).

Lai palīdzētu pacientiem pēc miokarda infarkta uzlabot dzīves kvalitāti un pasargātu no pēkšņiem kardiovaskulāriem notikumiem, slimības progresēšanas, ir iespējams ar neinvazīvu un pierādītu metodi novērtēt pacienta stāvokli un izvēlēties atbilstošu ārstēšanu. Ar MR iegūtie dati ļauj pamatoti izvēlēties turpmāku invazīvu izmeklēšanu, optimizēt terapiju ar medikamentiem, implantēt kardioverteru-defibrilatoru un pievērst uzmanību riska faktoru modifikācijai. Latvijā ar laiku pieaug kardiovaskulāras MR izmeklējumu skaits, un, lai gūtu labus rezultātus būtu ieteicams veikt šo izmeklējumu arī pacientiem ar nopietnu sirds bojājumu pēc STEMI.

Secinājumi

Magnētiskā rezonanse ir efektīva izmeklēšanas metode pacientiem pēc miokarda infarkta, kas novērtē rētas remodelācijas procesus, atklāj aritmogēno substrātu, parāda kreisā kambara funkcionālos rādītājus.

Magnētiskās rezonanses vēlinās gadolīnija uzkrāšanās metode ir labs prognozes rādītājs smagiem kardiāliem notikumiem. Iegūtie dati ļauj pamatoti izvēlēties turpmāku invazīvu izmeklēšanu, optimizēt terapiju ar medikamentiem, veikt kardiovertera-defibrilatora implantāciju un pievērst uzmanību riska faktoru modificēšanai.



Informative and Predictive Value of Myocardial Magnetic Resonance in Patients with Significant Myocardial Damage after ST-elevation Myocardial Infarction: 12-month Results

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of death in Latvia that occurs approximately in 54–56% of all deaths. Patient rehabilitation after myocardial infarction and secondary prevention can decrease coronary heart disease average at 20–30%.

The aim of the study was to investigate the prognostic value of cardiovascular magnetic resonance (CMR) in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI). Eighteen patients reperfused by primary coronary intervention within 24 hours after symptom onset were included in the study. CMR was performed in median 8 months after the event. Clinical follow-up was conducted in median after 12 months. The predetermined endpoint was a composite of congestive heart failure, myocardial re-infarction, post-infarction angina, atrial or ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator discharge, and cardiac death. The results show that ten patients (56%) had recurrent cardiac hospitalisation. Five patients' (28%) notes significantly impaired the quality of life after acute myocardial infarction. Infarct size measured 15 minutes after gadolinium injection was an average 29% of left ventricular volume. The left ventricle wall motion had changed in 15 patients (83%), aneurysms formed in 9 patients (50%) and average left ventricular ejection fraction was 41%. Late gadolinium-enhanced magnetic resonance (LGE-CMR) is the technique of choice for assessing fibrosis after myocardial infarction, characterise myocardial tissue, and analyse left ventricle function. LGE-CMR detected fibrosis is a predictor of adverse outcomes in patients after STEMI. These findings have the potential to bring significant refinement in prescribing ICD therapy, to optimise medical treatment and pay attention in risk factor modification.

Keywords: ST elevation, myocardial infarction, magnetic resonance imaging, ventricular arrhythmias.

Literatūra

1. Ashikaga H., Sasano T., Dong J. Magnetic resonance-based anatomical analysis of scar-related ventricular tachycardia: implications for catheter ablation // *Circulation Research*, 2007; 101: 939–947.
2. Bello D., Shah D. J., Farah J. M., et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing β -blocker therapy // *Circulation*, 2003; 108: 1945–1953.
3. Dall'Armellina E., Piechnik S. K., Ferreira V. M., et al. Cardiovascular magnetic resonance by non contrast T1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2012; 14 (1): 15–27.
4. Dawson D. K., Hawlisch K., Prescott G. Prognostic role of CMR in patients presenting with ventricular arrhythmias // *Journal of the American College of Cardiology*, 2013; 6 (3): 335–344.
5. De Waha S., Eitel I., Fuernau G., et al. Cardiac magnetic resonance imaging and prognosis in ST-elevation myocardial infarction: data from 1217 patients derived from multicenter studies // *Journal of the American College of Cardiology*, 2013; 61 (10): 108–116.
6. Goldberger J. J., Cain M. E., Hohnloser S. H. Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death // *Journal of the American College of Cardiology*, 2008; 52: 1179–1199.
7. Gorgels A. P., Gijssels C., de Vreede-Swagemakers J., Wellens H. J. Out-of-hospital cardiac arrest-the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry // *European Heart Journal*, 2003; 24: 1204–1209.
8. Heusch G., Sipido K. R. Myocardial hibernation // *Circulation Research*, 2004; 94: 1005–1007.

9. Husser O., Monmeneu J., Bonanad C., et al. Head-to-head comparison of 1 week versus 6 months CMR-derived infarct size for prediction of late events after STEMI // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2013; 29 (7): 1499–1509.
10. Izquierdo M., et al. Value of early cardiovascular magnetic resonance for the prediction of adverse arrhythmic cardiac events after a first noncomplicated ST-segment-elevation myocardial infarction // *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2013; 6 (5): 755–761.
11. Jirgensons J., Kalējs O. *Klīniskā medicīna, I daļa* / A. Lejnieka red. Rīga: Nacionālais apgāds, 2010. – 39.–447. lpp.
12. Kadish A. H., Bello D., Finn J. P., et al. Rationale and design for the Defibrillators to Reduce Risk by Magnetic Resonance Imaging Evaluation (DETERMINE) trial // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2009; 20: 982–987.
13. Karpovs J., Lugovska S. Pēkšņa kardiāla nāve // *Doctus*, 2004, Nr. 7, 61.–67. lpp.
14. Klem I., Weinsaft J. W., Bahnson T. D. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation // *Journal of the American College of Cardiology*, 2012; 60: 408–420.
15. Lee D. C., Goldberger J. J. CMR for sudden cardiac death risk stratification: are we there yet? // *Journal of the American College of Cardiology*, 2013; 6 (3): 345–348.
16. Maca A., Kalejs O., Zakke I., et al. Incidence and risk factors of ventricular arrhythmias in patients with acute coronary syndrome – data from Latvian acute coronary syndrome registry 2011 // *RSU Scientific Conference 2013*. Rīga, 2013; 102.
17. Minicucci M. F., Azevedo P. S., Polegato B. F., et al. Heart failure after myocardial infarction: clinical implications and treatment // *Clinical Cardiology*, 2011; 7 (34): 410–414.
18. Ng J., Jacobson J. T., Ng J. K. Virtual electrophysiological study in a 3-dimensional cardiac magnetic resonance imaging model of porcine myocardial infarction // *Journal of the American College of Cardiology*, 2012; 60 (5): 423–430.
19. Perez-David E., Arenal A., Rubio-Guivernau J. L. Noninvasive identification of ventricular tachycardia-related conducting channels using contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chronic myocardial infarction: comparison of signal intensity scar mapping and endocardial voltage mapping // *Journal of the American College of Cardiology*, 2011; 2 (57): 184–194.
20. Rubenstein J., Ortiz J., Wu E., et al. The use of periinfarct contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging for the prediction of late postmyocardial infarction ventricular dysfunction // *American Heart Journal*, 2008; 156 (3): 498–505.
21. Schwitter J., Buser P., Luechinger R., et al. *CMR Update*. Switzerland: Kueng Druck AG, 2008; 8–73.
22. Sun Y., Weber K. T. Infarct scar: a dynamic tissue // *Cardiovascular Research*, 2000; 46: 250–256.
23. Šipačovs P., Kupics K., Kambaru tahikardija kā miokarda infarkta vēlinas sekas // *Doctus*, 2010, Nr. 9, 20.–28. lpp.
24. *Veselības aprūpe Latvijā* / P. Apiņa red. Rīga: SIA Medicīnas apgāds, 2013. – 319 lpp.
25. White J. A., Nowell M., Fine A., et al. Utility of cardiovascular magnetic resonance in identifying substrate for malignant ventricular arrhythmias // *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2012; 5: 12–20.
26. Zabunova M., Mintāle I., Ratniece M. u. c. Kā precizēt KSS diagnozi un novērtēt KSS gaitu: miokarda perfūzijas scintigrāfija // *Doctus*, 2013, Nr. 7, 68.–76. lpp.

Kardiovaskulāro notikumu risks pacientiem ar ātriju fibrilāciju pēc elektriskās kardioversijas

*Olga Lituņenko, Irina Pupkeviča, Ilze Vīnkalna,
Aldis Strēlnieks^{1, 2, 3}, Iveta Šime⁴, Valters Stirna⁴, Marina Kovaļova⁵,
Gita Rancāne³, Evija Miglāne, Biruta Tilgale²,
Kārlis Trušinskis^{1, 6}, Oskars Kalējs^{1, 6}, Aivars Lejnieks^{1, 2}*

Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

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

² *Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija*

³ *Ventspils Reģionālā slimnīca, Latvija*

⁴ *Liepājas Reģionālā slimnīca, Latvija*

⁵ *Jelgavas Reģionālā slimnīca, Latvija*

⁶ *Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Kardioloģijas centrs*

Kopsavilkums

Ātriju fibrilācija (ĀFib) ir visplašāk izplatītais aritmijas veids, kas ir saistīts ar daudzām bīstamām komplikācijām: insultu, sistēmisku emboliju, sirds mazspējas attīstību un paaugstinātu asiņošanas risku tiem pacientiem, kas lieto antikoagulantus.

Darba mērķis. Izvērtēt klīniskos notikumus pacientiem pēc elektriskās kardioversijas, pamatojoties uz kardiovaskulāriem riska faktoriem, CHA₂DS₂-VASc skalu un lietoto farmakoterapiju, tostarp antikoagulantu lietošanas ilgumu.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iekļauti 260 prospektīvie un 225 retrospektīvie pacienti ar ĀFib, kam 2013. gadā Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, Latvijas Kardioloģijas centra 11. nodaļā tika veikta elektriskā kardioversija (EKV). Dati, kas iegūti no medicīniskā arhīva dokumentācijas, intervijas ar pacientu un kontroles aptaujas pa tālruni, tika statistiski apstrādāti ar *IBM SPSS Statistics 20* (ASV) datorprogrammu.

Rezultāti. No kardiovaskulāriem riskiem visbiežāk tika konstatēta arteriāla hipertensija (83,1%), hroniska sirds mazspēja (66,6%) un metabolais sindroms (16,1%). Nedaudz retāk tika novērots cukura diabēts (12,6%), veci miokarda infarkti (12,2%), insulti (5,6%) un transitīva išēmiska lēkme (3,9%). Aprēķinot trombembolijas risku ar CHA₂DS₂-VASc skalu, viens punkts bija 38 (7,8%) pacientiem, ≥ 2 punkti – 447 (92,2%) pacientiem. Vidējais punktu skaits ir 3,8.

Mēnesi pēc EKV tika novēroti šādi kardiovaskulārie notikumi: akūts koronārais sindroms (0,9%), ASM/HSM dekompensācija (0,4%) PATE/DVT (0,4%), ĀFib recidīvi (20,5%). Trīs mēnešu kontrolē tika reģistrēti AKS (0,5%), ASM/HSM dekompensācijas (0,5%), PATE/DVT (0,5%) un ĀFib recidīvi (26,3%). Sešus mēnešu pēc EKV ir bijuši AKS (0,7%), AKS/HSM dekompensācija (2,0%), PATE/DVT (0,7%), cerebrālie insulti (1,4%) un ĀFib recidīvi (36,4%). Asiņošanas biežums atkarībā no kontroles laika varfarīnam bija robežās no 4,62% (p = 0,013) līdz 6,62% (p = 0,067), aspirīnam – no 3,13% (p = 0,119) līdz 3,31% (p = 0,067). Dabigatrānam (*Pradaxa*) un rivaroksabānam (*Xarelto*) asiņošanu novēroja tikai viena mēneša kontrolē – *Pradaxa* 1,2% un *Xarelto* 7,1% (p = 0,016).

Secinājumi. Kardiovaskulāro risku biežums atbilst literatūras datiem, izņemot AH un HSM, kas šajā pētījumā ir augstāks. Tādu kardiovaskulāro notikumu kā AKS, ASM/ HSM dekompenācija, PATE/DVT un cerebrālie infarkti sastopamība šajā pētījumā ir retāka, salīdzinot ar literatūras datiem. Noteiktais klīniskais notikumu risks ar CHA₂DS₂-VASC skalu ir augstāks nekā citos pētījumos. Vislielākais asiņošanas biežums bijis, lietojot varfarīnu pirmā mēneša laikā pēc EKV. Jauno perorālo antikoagulantu lietošana atbilstoši vadlīnijām pirms un pēc EKV ir drošāka, salīdzinot ar varfarīnu, gan mēnesi ilgā, gan arī ilgākā laikposmā.

Atslēgvārdi: ātriju fibrilācija, kardioversija, antikoagulantu, kardiovaskulārie notikumi.

Izmantotie saīsinājumi:

ABL	– augsta blīvuma lipoproteīni
AH	– arteriāla hipertensija
AKS	– akūts koronārais sindroms
ASM	– akūta sirds mazspēja
ĀFib	– ātriju fibrilācija
CD	– cukura diabēts
DVT	– dziļo vēnu tromboze
EKV	– elektriskā kardioversija
HNS	– hroniska nieru slimība
HOPS	– hroniska obstruktīva plaušu slimība
HSM	– hroniska sirds mazspēja
INR	– <i>international normalized ratio</i> – starptautiskā normalizētā attiecība
JPOAK	– jaunie perorālie antikoagulantu
KP	– kreisais priekškambaris
KPA	– kreisā priekškambara austiņa
KV	– kardioversija
ĶMI	– ķermeņa masas indekss
MI	– miokarda infarkts
PATE	– plaušu artēriju trombembolija
POAK	– perorālie antikoagulantu
TEE	– transezofageāla ehokardiogrāfija
TIL	– transitīva išēmiska lēkme
ZBL	– zema blīvuma lipoproteīni

Ievads

Ātriju fibrilācija ir visplašāk izplatītais aritmijas veids pasaulē. Cilvēkiem ar ĀFib mirstība ir divreiz lielāka nekā cilvēkiem ar sinusa ritmu. Vairāk nekā viena trešdaļa hospitalizācijas gadījumu, kas saistīti ar sirds ritma traucējumiem, ir ĀFib dēļ [Jirgensons, Kalējs, 2010].

ĀFib izplatība ir robežās no 0,4% līdz 1%, turklāt saslimšanas biežums tieši korelē ar slimnieka vecumu. Pacientiem, kas jaunāki par 40 gadiem, to sastop 0,1% gadījumu, jaunākiem par 60 gadiem – 1%, 65 gadu vecumā – 5%, bet vecākiem par 80 gadiem – 10% gadījumu [Jirgensons, Kalējs, 2010; Ērglis, 2010].

Tiek prognozēts, ka laikposmā no 2010. līdz 2060. gadam Eiropas Savienībā pacientu skaits ar ĀFib, kas vecāki par 55 gadiem, dubultosies [Lip, 2013].

ĀFib ir saistīta ar daudzām smagām un bīstamām komplikācijām: išēmiskiem insultiem, sistēmiskām embolijām, sirds mazspējas attīstību vai jau esošas sirds mazspējas negatīvu dinamiku [Jirgensons, Kalējs, 2010; Ērglis, 2010]. Aptuveni 20–25% cerebrālo infarktu ir kardioemboliski galvenokārt saistībā ar ātriju fibrilāciju. Latvijā kardioemboliski insulti sastopami biežāk un veido 44% no visu cerebrālo infarkta slimnieku īpatsvara [Ērglis, 2013].

Lai novērstu smagas un dzīvībai bīstamas ĀFib komplikācijas, šiem pacientiem ir nepieciešama kompleksa ārstēšana, kas ietver arī sinusa ritma atjaunošanu ar kardioversiju. Nezināma ilguma vai ieilgušas lēkmes ārstēšanā lietotā elektriskā kardioversija ir saistīta ar zināmu risku [Boriani, 2007; Tavernier, 2012]. Pēc EKV insultu biežums ir augsts – 6–7%, bet, lietojot profilaktisku antikoagulantu terapiju, šis risks ir mazāks par 1% [Kim, 2009; Dages, 2013].

Trombembolijas profilaksei 60 gadu garumā tika lietots varfarīns. Tomēr pēdējās vadlīnijās insulta profilaksei rekomendē lietot ne tikai varfarīnu, bet arī jaunus perorālos antikoagulantus, piemēram, dabigatrānu, rivaroksabānu un apiksabānu. Jebkura antikoagulanta lietošana saistīta ar paaugstinātu asiņošanas risku, tomēr JPOAK lietot ir ērtāk un drošāk nekā varfarīnu, jo nav vajadzīga regulāra INR kontrole un ir pierādīts zemāks asiņošanas risks [Tendera, 2012; Camm, 2012].

Šī darba mērķis ir izvērtēt klīniskos notikumus pacientiem pēc elektriskās kardioversijas, pamatojoties uz kardiovaskulārajiem riska faktoriem, CHA₂DS₂-VASc skalu un lietoto farmakoterapiju, tostarp antikoagulantu lietošanas ilgumu.

Darba hipotēze, mērķis un uzdevumi

Hipotēze. Klīniskie notikumi pacientiem pēc elektriskās kardioversijas ir saistāmi ar kardiovaskulārajiem riska faktoriem, CHA₂DS₂-VASc skalu un lietoto farmakoterapiju, tostarp antikoagulantu lietošanas ilgumu.

Mērķis. Izvērtēt klīniskos notikumus pacientiem pēc elektriskās kardioversijas, pamatojoties uz kardiovaskulārajiem riska faktoriem, CHA₂DS₂-VASc skalu un lietoto farmakoterapiju, tostarp antikoagulantu lietošanas ilgumu.

Uzdevumi.

1. Noteikt kopējo kardiovaskulāro risku sastopamību pacientiem ar ĀFib, kuru ārstēšanā tiek lietota EKV.
2. Noteikt biežākos kardiovaskulāros notikumus pacientiem pēc EKV.
3. Noteikt klīnisko notikumu risku ar CHA₂DS₂-VASc riska skalu.
4. Noteikt klīnisko notikumu risku, kas saistīts ar antikoagulantu lietošanas ilgumu un konkrētiem medikamentiem.

Literatūras apskats

Ātriju fibrilācijas vispārīgs raksturojums un tās riska faktori. Priekškambaru fibrilācija ir supra-ventrikulāra aritmija, kam raksturīga nekoordinēta priekškambaru aktivācija ar konsekventu priekškambaru mehāniskās funkcijas pasliktināšanos [Camm, 2012].

2010. un 2012. gada ACC/AHA/ESC/HRS (*American College of Cardiology, American Heart Association, European Heart Society, Heart Rhythm Society*) klasifikācijās izšķir šādas ĀFib formas:

- pirmreizēja (pirmo reizi fiksēta ĀFib, kas ir dokumentāli vai klīniski pierādīta);
- recidivējoša (vairāk nekā divas fiksētas ĀFib epizodes);
- paroksismāla (spontāni izbeidzas bez ārēju faktoru ietekmes);
- persistējoša (ilgāka par septiņām diennaktīm un spontāni nebeidzas, nepieciešama farmakoloģiskā vai elektriskā kardioversija);
- permanenta (sinusa ritma atjaunošana nav iespējama vai ir iespējama uz īsu laiku, bet nav iespējama tā stabilizācija) [Jirgensons, Kalējs, 2010; Camm, 2010].

ĀFib ir zināma saistība ar daudziem kardiovaskulāriem stāvokļiem, kas var radīt labvēlīgu vidi ĀFib attīstībai un norisei. Turklāt šo stāvokļu kombinācijai ar ĀFib ir lielāks kardiovaskulāro notikumu risks nekā bez ĀFib [Kirchhof, 2014].

Pas ĀFib pamatiemesliem uzskata šādas slimības: arteriālā hipertensija, KSS, sirds mazspēja, dilatācijas kardiomiopātija, sirdskaite, hipertireoze, cukura diabēts, HOPS, miega apnoja un hroniska nieru slimība. Lielāks ĀFib attīstību risks ir vecākiem pacientiem un pacientiem ar aptaukošanos un palielinātu ķermeņa masas indeksu [Camm, 2012; Kirchhof, 2014].

Visbiežāk pacientiem ar ĀFib tiek konstatēta arteriāla hipertensija (~50–70%), sirds mazspēja (30–40%), sirdskaite (~ 30%), KSS (~ 20%) un cukura diabēts (13–20%) [Jirgensons, Kalējs, 2010; Lip, 2010; Connolly, 2013]. Nedaudz retāk sastop HNS – 10–15% gadījumu, insults / TIL – 7–15% gadījumu un vecus MI – 2–12% gadījumu [Pisters, 2012].

Viens no ĀFib ārstēšanas mērķiem ir sinusa ritma atjaunošana jeb kardioversija, ko iespējams panākt divējādi: ar farmakoterapiju un nefarmakoloģiskām metodēm, no kurām visbiežāk tiek lietota elektriskā kardioversija [Kim, 2009; Ērglis, 2010; Camm, 2012].

Farmakoterapijai priekšroka tiek dota, ja ĀFib lēkme ilgst mazāk nekā 48 stundas, un elektrisko kardioversiju lieto, ja ir nezināma ilguma ĀFib lēkme vai lēkme ilgst mazāk nekā 48 stundas. Šajā gadījumā ir nepieciešama iepriekšēja profilaktiska antikoagulantu terapija vai transezofageāla ehokardiogrāfija īsi pirms procedūras, lai nepieļautu trombozi [Kim, 2009; Tavernier, 2012]. ĀFib ir saistīta ar nopietnām komplikācijām. Biežākās no tām ir išēmiskie insulti (ap 5% gadā), sistēmiska embolija, sirds mazspējas pieaugums, samazinot sirds izviedi par vidēji 20%. Turklāt pacientiem ar ĀFib ir divreiz lielāka mirstība. ĀFib pasliktina dzīves kvalitāti un korelē ar demences attīstību [Camm, 2012].

Trombembolijas un asiņošanas risku izvērtējums pacientiem ar ĀFib. Trombembolijas risks visiem pacientiem ar ĀFib nav vienāds, tāpēc ir ļoti svarīgi katram pacientam to individuāli izvērtēt, lemt par antitrombotiskās terapijas nepieciešamību un noteikt ar to lietošanu saistītu asiņošanas risku [Lip, 2013].

Trombembolijas risku pacientiem ar ĀFib var izvērtēt, izmantojot vairākas skalas. 2012. gadā Eiropas Kardiologu biedrības atjaunotajās vadlīnijās šim nolūkam rekomendē izmantot CHA₂DS₂-VASc skalu, ar to aizstājot CHADS₂ riska skalu [Jirgensons, Kalējs, 2010; Lip, 2010; Camm, 2012].

CHA₂DS₂ skalas apvieno tādus riska faktoros kā hroniska sirds mazspēja, arteriāla hipertensija, vecums, kas lielāks par 75 gadiem, cukura diabēts, insults un TIL. Par katru riska faktoru, izņemot insultu un TIL, tiek piešķirts viens punkts. TIL vai insults anamnēzē dod divus punktus. Maksimālais punktu skaits šajā skalā ir seši.

Antikoagulantu lietošana tiek parakstīta atkarībā no kopējā punktu skaita. Ja iegūti divi un vairāki punkti, perorālo antikoagulantu (POAK) lietošana ir absolūti indicēta. Pacientiem ar vienu punktu POAK lietošana ir apsverama. Savukārt, ja punktu skaits ir nulle, nekāda antitrombotiska terapija nav nepieciešama [Yarmohammadi, 2013].

Pasaulē ir bijuši vairāki pētījumi, kuros tika izvērtēts CHADS₂ riska skalas izmantošanas drošums un pamatotība. Tika rasta korelācija starp CHADS₂ riska skalā aprēķināto punktu skaitu un transezofageālajā ehokardiogrāfijā (TEE) konstatētajiem trombiem kreisajā priekškambarī (KP) vai kreisā priekškambara austinā (KPA) pacientiem ar ĀFib pirms EKV. Trombu prevalence KP vai KPA auga līdz ar CHADS₂ riska skalas punktu pieaugumu (2,3%, 7%, 8,5%, 9,9%, 12,3% un 14,1% atbilst 0, 1, 2, 3, 4, 5 un 6 punktiem, $p = 0,01$). Tomēr nozīmīgam pacientu skaitam ar CHADS₂ riska skalas punktu skaitu nulle vai viens TEE tika konstatēti trombi KP vai KPA. Turklāt šī pētījuma laikā tika statistiski pierādīta divu riska faktoru – hroniskās sirds mazspējas un arteriālās hipertensijas – veicinošā iedarbība uz trombu veidošanos KP vai KPA [Camm, 2012; Yarmohammadi, 2013].

ACUTE Trial Substudy pētījumā CHADS₂ skala tika izmantota ne tikai insulta riska izvērtēšanai, bet arī mirstības noteikšanai. Pacientiem ar CHADS₂ riska skalā iegūto punktu skaitu ≤ 2 bija zema insultu (0,3%) un nāves (0,5%) incidence sešus mēnešus pēc EKV. Taču pacientiem ar CHADS₂ punktu skaitu no trīs līdz seši mirstība ir lielāka pretstatā pacientu grupai ar CHADS₂ punktu skaitu no nulles līdz diviem (4,3% pret 0,5%, $p = 0,004$).

Tādējādi CHADS₂ riska skala var būt noderīga ne tikai trombembolijas riska izvērtēšanai, bet arī īstermiņa mirstības noteikšanai pacientiem ar ĀFib pēc EKV. Taču CHADS₂ riska skalas izmantošana trombembolijas riska paredzēšanai pacientiem ar zemu risku nav attaisnojusi, jo tās nepilnības dēļ pacientiem, kam tika noteikts zems insulta risks (nulle punktu), insultu biežums ir lielāks par 1,5% gadā [Olesen, 2012].

2012. gadā atjaunotajās Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijās tiek rekomendēta CHA₂DS₂-VASc skala. Šī skala tika papildināta ar vairākiem neatkarīgiem insulta riska faktoriem, kuri ļauj precīzāk un drošāk noteikt insulta risku arī ĀFib pacientiem. Bez CHADS₂ skalā aplūkoto faktoriem

CHA₂DS₂-VAsC skalā tika iekļauti šādi būtiski riska faktori: dzimums, vaskulāras slimības un lielāka uzmanība pievērsta vecumam. Ir ļoti svarīgi izvērtēt visus nozīmīgos riska faktoros, jo katrs no tiem būtiski maina trombembolijas varbūtību. Tā, piemēram, pacientam ar sirds mazspēju un cukura diabētu trombembolijas risks ir 9,8%, savukārt pacientam vecumā līdz 60 gadiem un bez sirds mazspējas – tikai 0,2% [Boriani, 2007; Camm, 2012].

CHA₂DS₂-VAsC skalā maksimālais punktu skaits ir deviņi. Turpmāk minētie riska faktori: sirds mazspēja, arteriāla hipertensija, cukura diabēts, vaskulāras slimības (miokarda infarkts, perifēro artēriju slimība, aortas ateroskleroze, koronāro artēriju un miega artēriju ateroskleroze), vecums no 65 līdz 74 gadiem, sieviešu dzimums dod pa vienam punktam. Divi punkti tiek piešķirti par vecumu, kas ir mazāks vai vienāds ar 75 gadiem, un insultu, TIL vai trombemboliju.

Lēmums par antikoagulantu lietošanu, līdzīgi kā ar CHADS₂ skalu, tiek pieņemts, izvērtējot kopējo punktu skaitu. Ja ir viens punkts, antikoagulantu terapija ir individuāli apsverama, ja ir divi un vairāk punktu, absolūti indicēta, ja punktu skaits ir nulle, indikāciju antitrombotiskai terapijai nav [Ērglis, 2013].

CHA₂DS₂-VAsC skalas efektivitāte, salīdzinot ar CHADS₂ skalu, tika pierādīta pētījumā, kurā tika konstatēts, ka pacienti, kam CHADS₂ punktu skaits ir nulle, ne vienmēr atbilst zema riska grupai. Insultu / trombemboliju skaits šiem pacientiem pēc gada ir robežās no 0,84% (CHA₂DS₂-VAsC = 0) līdz 3,2% (CHA₂DS₂-VAsC = 3) [Lip, 2013].

Pašlaik Eiropā lielākajā daļā klīniku (93,2%) trombembolijas riska izvērtēšanai lieto CHA₂DS₂-VAsC skalu, savukārt CHADS₂ skala joprojām tiek izmantota 6,6% klīniku [Connolly, 2013].

Antikoagulantu lietošana ir saistīta ar paaugstinātu asiņošanas risku, tāpēc pacientiem, kam jālieto POAK, ir jāizvērtē arī asiņošanas risks. Šim nolūkam parasti izmanto divas skalas: HAS-BLED un HEMORR₂HAGES. Praksē visbiežāk priekšroka tiek dota HAS-BLED skalai tās vienkāršās un ērtās lietošanas dēļ. Šīs skalas nav domātas, lai atceltu POAK, bet gan lai pēc iespējas novērstu ietekmējamās asiņošanas riska faktoros un pievērstu pacientam īpašu uzmanību [Camm, 2012; Ērglis, 2013; Connolly, 2013].

Trombembolijas profilakse pacientiem ar ātriju fibrilāciju un tās efektivitāte. Viens no būtiskiem ārstēšanas mērķiem un paņēmieniem ĀFib gadījumā ir trombembolijas prevencija, ko iespējams panākt, lietojot antikoagulantus. Jaunākajās vadlīnijās ir ieteikts lietot ne tikai K vitamīna antagonistu varfarīnu, bet arī jaunus perorālos antikoagulantus to augstās efektivitātes, drošības un ērtās lietošanas dēļ [Connolly, 2013; Gallego, 2014].

ĀFib pacientiem trombembolijas profilaksē ir svarīgi izšķirt regulāro un ilgstošo perorālo antikoagulantu lietošanu un īslaicīgu POAK lietošanu pirms un pēc plānveida EKV [Camm, 2012; Ērglis, 2013].

2012. gada atjaunotajās Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijās ilgstošas trombembolijas profilaksei ĀFib pacientiem iesaka lietot šādus POAK: varfarīnu, dabigatrānu, rivaroksabānu un apiksabānu. Pēdējie trīs tiek dēvēti par jaunajiem perorālajiem antikoagulantiem (JPOAK) [Camm, 2012].

Aspirīna un / vai klopīdogrēla lietošana trombembolijas profilaksē ir pieļaujama tikai gadījumos, ja kādu iemeslu dēļ nav iespējams lietot POAK [Yarmohammadi, 2013].

Vairākos pētījumos tika pierādīts, ka varfarīnam, salīdzinot ar aspirīnu, ir lielāka efektivitāte insulta riska mazināšanā. Varfarīns samazina insulta risku par 64%, bet aspirīns – tikai par 22%. Mirstība, lietojot varfarīnu, samazinās par 26%, bet aspirīna lietotājiem tā samazinās tikai par 14%. Savukārt asiņošanas, tostarp arī intrakraniālas asiņošanas, risks abiem preparātiem ir līdzīgs [Lip, 2013; Gallego, 2014].

Eiropā priekšroka joprojām tiek dota varfarīnam, no JPOAK visbiežāk lietotais preparāts ir dabigatrāns, kā nākamais ir rivaroksabāns. Vismazāk lietots ir apiksabāns [Kirchhof, 2014; Camm, Savelieva, 2014]. Lietojot varfarīnu, ir nepieciešama regulāra INR kontrole. Pacientiem ar nevalvulāru ĀFib optimālais INR ir robežās starp 2,0 un 3,0, kas nodrošina labu trombembolijas profilaksi un ir ar nelielu asiņošanas risku. Tomēr šāda INR uzturēšana bieži sagādā grūtības, jo varfarīns mijiedarbojas ar daudziem medikamentiem, pārtikas produktiem un alkoholu. Klīniskie pētījumi rāda, ka 60–65% pacientu, kas lieto varfarīnu, ir ārpus terapeitiskā INR intervāla [Kirchhof, 2014].

Antikoagulantu izvēlē svarīga nozīme ir arī pacienta vēlmēm. 84,3% pacientu, kas lieto JPOAK, ir izvēlējušies šīs grupas preparātus, zinot par to priekšrocībām. Savukārt tie pacienti, kas lieto varfarīnu, būtu ar mieru pāriet uz JPOAK tikai komplikāciju vai nekontrolēta INR dēļ [Lip, 2013].

Pacientiem ar ĀFib, kam paredzēta plānveida EKV, sinusa ritma atjaunošanai vismaz trīs nedēļas pirms EKV jālieto POAK – varfarīns – ar nosacījumu, ka INR nepārtraukti būs robežās starp 2,0 un 3,0, savukārt, parakstot dabigatrānu 150 mg divas reizes dienā, ir jāpārliedz par pacienta līdzestību. Pēc sekmīgas EKV attiecīgais POAK jāturpina lietot vismaz četras nedēļas (vēlams trīs mēnešus), ja nav indikāciju ilgstošai POAK lietošanai. Citus JPOAK pirms EKV iespējams lietot, tikai veicot transezofageālo ehokardiogrāfiju īsi pirms EKV, jo par minēto preparātu drošumu nav publicētu pētījumu [Camm, 2012; Ērglis, 2013].

Eiropā dažādiem medicīnas centriem ir atšķirīga trombembolijas profilakse pirms plānveida EKV. Trīs nedēļu kursu ar POAK pacientiem ar ĀFib, kas ilgāka par 48 stundām, lieto tikai 71,7% slimnīcu. Savukārt 28,3% medicīnas centru pirms EKV veic transezofageālo ehokardiogrāfiju [Tavernier, 2012].

RE-LY pētījumā dabigatrāns 110 mg devā insulta un sistēmiskas embolijas riska samazināšanā ir izrādījies tikpat efektīvs kā varfarīns (1,53% pret 1,69% gadā). Dabigatrānam, salīdzinot ar varfarīnu, ir mazāks asiņošanas risks (nozīmīga asiņošana 2,71% pret 3,36%, intrakraniāla asiņošana 0,23% pret 0,74%, ekstrakraniāla asiņošana 2,51% pret 2,67% gadā). Taču, lietojot dabigatrānu, ir lielāks gastrointestinālā trakta asiņošanas un miokarda infarkta risks, salīdzinot ar varfarīnu (1,12% pret 1,02% un 0,82% pret 0,64% gadā). Dabigatrānam, salīdzinot ar varfarīnu, ir arī zemāka mirstība (3,75% pret 4,13% gadā) [Camm, 2012; Connolly, 2013].

Dabigatrānam, kura deva ir 150 mg, salīdzinot ar varfarīnu, insulta un sistēmiskās embolijas novēršanā efektivitāte ir vēl lielāka (1,11% pret 1,69% gadā). Dabigatrānam ir zemāks klīniski nozīmīgs (3,11% pret 3,36%) un intrakraniālas asiņošanas risks (0,30% pret 0,74%), bet ir biežāka gastrointestinālā trakta (1,51% pret 1,02%) un ekstrakraniāla asiņošana (2,84% pret 2,67%). Mirstība ir lielāka, lietojot varfarīnu, taču MI relatīvi biežāks ir, lietojot dabigatrānu (0,81% pret 0,64%). Dabigatrāns statistiski ticami samazina vaskulāro mirstību un vienīgais no JPOAK (deva – 150 mg) statistiski ticami samazina išēmisko insultu skaitu, salīdzinot ar varfarīnu.

ROCKET-AF pētījumā tika analizēta rivaroksabāna efektivitāte, salīdzinot ar varfarīnu. Insultu un sistēmiskas trombembolijas risks abiem preparātiem ir līdzīgs: rivaroksabānam – 2,1% gadā un varfarīnam – 2,4% gadā. Gastrointestinālā trakta un nozīmīgas asiņošanas risks ir lielāks, lietojot rivaroksabānu (3,2% pret 2,2% un 3,6% pret 3,4% gadā), taču intrakraniālas asiņošanas risks, lietojot šo preparātu, ir zemāks nekā varfarīnam (0,5% pret 0,7% gadā). Rivaroksabānam ir relatīvi mazāks MI risks nekā varfarīnam (1,9% gadā pret 2,2% gadā) [Camm, 2012; Pattel, 2011].

Līdzīgi kā citiem JPOAK, arī apiksabānam ir pierādīta efektivitāte insulta un sistēmiskas embolijas profilaksē. ARISTOTLE pētījumā apiksabāns bija pārāks par varfarīnu (1,27% pret 1,6% gadā). Savukārt visa veida asiņošanu (nozīmīga asiņošana 2,13% pret 3,09%, intrakraniāla asiņošana 0,33% pret 0,8%, gastrointestinālā trakta asiņošana 0,76% pret 0,86%) un MI (0,53% pret 0,61%) risks apiksabānam ir zemāks, salīdzinot ar varfarīnu. Apiksabānam ir zemāka visa veida mirstība – 3,52% gadā pret 3,94% varfarīnam, taču nav statistiski ticamas ietekmes uz kardiovaskulāro mirstību [Tendera, 2012; Camm, Savelieva, 2014].

Kardiovaskulārie notikumi ĀFib pacientiem pēc elektriskās kardioversijas. Pasaulē ir veikti vairāki pētījumi, kuros noteikti kardiovaskulārie notikumi pacientiem ar ĀFib pēc kardioversijas. Apsekojot ĀFib pacientus vienu gadu pēc elektriskās kardioversijas, 2% no pētījumā iekļautajiem slimniekiem bija miruši. Kardiovaskulārie notikumi pēc EKV kopumā tika reģistrēti 5,7% gadījumu, AKS tika konstatēti 2,4% gadījumu un trombembolijas tika novērotas 1,7% gadījumu. Asiņošanas biežums pacientiem ir bijis 1,8% gadījumu. ĀFib simptomus šajā laikā ir jutuši 30% pacientu [Apostolakis, 2013].

Turpreti Flec-SL pētījumā iekļautajiem pacientiem sešus mēnešus pēc KV cerebrovaskulārie notikumi un asiņošanas tika konstatētas daudz retāk: insults / TIL – 0,9% un asiņošana – 0,8% gadījumu. Turklāt insulta risks ĀFib pacientiem nebija atkarīgs no trombembolijas profilakses veida – antikoagulantu lietošana vai TEE [Camm, 2010].

Apsekojot pacientus no ROCKET AF pētījuma, kas trombembolijas profilaksē saņēma rivaroksabānu un kam ritma atjaunošanai izmantoja KV vai katetrablāciju, tika noteikts šāds kardiovaskulāro notikumu risks pēc procedūras: pirmajās 30 dienās insults un sistēmiska embolija tika konstatēta 0,93%

pacientu, mirstība kardiovaskulāru iemeslu dēļ – 1,25% pacientu neatkarīgi no tā, vai anamnēzē bija insults vai sistēmiskā embolija. Klīniski nozīmīga asiņošana tika reģistrēta 2,08% pacientu bez sistēmiskās embolijas un insultiem pirms procedūras, savukārt ar pozitīvu anamnēzi – 2,18% pacientu. Hospitalizācijas biežums bija lielāks tiem, kam pirms KV vai ablācijas ir bijušas trombembolijas epizodes, – 6,0% pret 6,85%.

Ilgtermiņa (ilgāk par 30 dienām) iznākums bija šāds: insults un sistēmiskā embolija – 0,93% gadījumu, mirstība no kardiovaskulāriem iemesliem – 0,62% gadījumu. Atšķirības starp klīniski nozīmīgu asiņošanu pacientiem, kam bijusi vai nav bijusi pozitīva anamnēze, bijušas nelielas – 13,49% pret 13,71%. Savukārt hospitalizācijas biežuma atšķirības ir lielākas – 19,0% pret 23,68% [Camm, 2012; Pisters, 2012; Lip, 2013].

Materiāls un metodes

Pētījums tika klasificēts kā prospektīvi retrospektīvs longitudināls pētījums. Tajā tika iekļauti 260 retrospektīvie un 225 prospektīvie Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centra 11. nodaļas pacienti ar ĀFib, kam 2013. gada laikā sinusa ritma atjaunošanai tika veikta elektriskā kardioversija. Vienu, trīs un sešus mēnešus pēc EKV tika veiktas aptaujas pa tālruni. Pacienti tika novēroti vidēji 80 dienu.

Pirms pētījuma sākšanas tika izstrādātas divas anketas. Ar vienu no tām bija paredzēts iegūt anamnētiskus un objektīvus datus, kā arī informāciju par lietotajiem antikoagulantiem. Otrā anketa tika izstrādāta kā aptauja pa tālruni pacientu kontrolei pēc viena, trim un sešiem mēnešiem.

Stājoties nodaļā EKV veikšanai, pacients tika intervēts. Šīs sarunas laikā tika iegūta šāda informācija:

- pamatinformācija: vārds, uzvārds, kontakttālruņa numurs, vecums, dzimums, svars;
- ĀFib anamnēze: ĀFib ilgums, iepriekšējās ĀFib epizodes – medikamentozās vai elektriskās kardioversijas lietojums;
- slimību anamnēze: AH, smēķēšana, CD, metabolais sindroms, HSM, vecs MI, insults, TIL, HNS;
- ambulatori lietotie antikoagulanti / antiagreganti: aspirīns, varfarīns, dabigatrāns, rivaroksabāns, apiksabāns.

No pacientu medicīniskajām kartēm, izmantojot Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas arhīva resursus, tika iegūti šādi dati:

- asins analīžu rezultāti (glikoze, triglicerīdi, ABL, ZBL, INR);
- EKV datums, rezultāts;
- antikoagulantu rekomendācijas pēc EKV: varfarīns, dabigatrāns, rivaroksabāns, apiksabāns.

Pēc viena, trim un sešiem mēnešiem visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem tika veikta kontrole, aptaujājot pa tālruni. Tie pacienti, ar kuriem neizdevās sazināties pa tālruni, zvanot trīs dažādās nedēļas dienās dažādā laikā, netika iekļauti pētījumā.

Aptauja tika veikta saskaņā ar iepriekš izstrādātu anketu. To izmantojot, no pacientiem tika iegūta šāda informācija:

- sinusa ritms aptaujas dienā, paroksisma biežums konkrētā laikposmā (viena, trīs vai sešu mēnešu laikā);
- hospitalizācijas iemesli kontroles laikā: AKS, ASM / HSM dekompensācija, PATE / DVT, citu artēriju trombembolijas, cerebrāls infarkts, hemorāģisks insults, atkārtotas ĀFib, kopējais hospitalizāciju skaits;
- asiņošanas: dentālas, nazofaringeālas, gastrointestinālā trakta, ģenitouretrālās sistēmas, miksto audu brūces, intracerebrālās; asiņošanas tika novērtētas atbilstoši žurnālā *Journal of Society of Thrombosis and Haemostasis* 2005. un 2011. gadā publicētajām klasifikācijām [Schulmann, 2005; Liew, Douketis, 2013];
- lietotie antikoagulanti.

Datu iegūšanai un apstrādei tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja.

Visiem pacientiem pirms iekļaušanas pētījumā tika izdalīti informatīvie materiāli divās valodās (latviešu un krievu), kuros tika izskaidrota pētījuma būtība. Savu vēlmi piedalīties šajā pētījumā pacienti apliecināja ar parakstu.

Visi pētījumā iegūtie dati tika ievadīti un apstrādāti datorprogrammā *IBM SPSS Statistics 20* (ASV), un palīgaprēķini tika veikti, izmantojot *Microsoft Excel 2010* datorprogrammu.

SPSS aprakstošajā daļā tika izmantoti kopsavilkumi tabulu veidā, vidējais aritmētiskais un standartnovirze. Statistiski izvērtējot kvalitatīvus datus, izmantoja Fišera testu. Par statistiski ticamu uzskatāma p vērtība, kas mazāka par 0,05. Efektivitātes izvērtējumam laikposmā izmantoja Kaplana-Maijera metodi.

Pētījuma rezultāti

Kopumā pētījumā tika iekļauti 485 pacienti, no tiem viena mēneša kontrolē piedalījās 225 pacienti (46%), triju mēnešu kontrolē 192 (39,6%) un sešu mēnešu kontrolē 151 (31,1%) pacients.

Pacienti bija vecumā no 31 līdz 92 gadiem, vidējais vecums – $64,72 \pm 9,5$ gadi. Pēc dzimuma pacientu iedalījums bija šāds: 205 sievietes (42,3%) un 280 vīrieši (57,7%). ĀFib ilgums, kas mazāks par 30 dienām, ir bijis 163 (33,6%) pacientiem, no 30 līdz 90 dienām – 114 (23,5%) pacientiem, vairāk nekā 90 dienu – 63 (13%) pacientiem, vairāk nekā 180 dienu – 141 (29,1%) pacientam, nezināma ilguma – četriem (0,8%) pacientiem. Paroksisma ilgums mazāks par 24 stundām bija 48 (9,9%) pacientiem, no 24 līdz 48 stundām – 34 (7%) pacientiem, no 48 stundām līdz 7 dienām – 30 (6,2%) pacientiem, vairāk nekā septiņas dienas – 373 (76,9%) pacientiem. Iepriekš medikamentozā kardioversija tika lietota 302 (62,3%) pacientiem un EKV tika veikta 205 (42%) pacientiem.

Četršimt trīs pacientiem (83,1%) anamnēzē bija arteriāla hipertensija, 323 (66,6%) – hroniska sirds mazspēja, 61 (12,6%) – cukura diabēts, 59 (12,2%) – vecs miokarda infarkts, 27 (5,6%) – insults, 19 (3,9%) – TIL, 78 (16,1%) – metabolais sindroms, 44 (9,1%) – smēķēšana, 58 (12%) – hroniska nieru slimība.

Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem tika aprēķināts trombembolijas risks ar CHA_2DS_2 -VASc skalu (sk. 1. tab.). Viens punkts bija 38 (7,8%) pacientiem, ≥ 2 punkti – 447 (92,2%) pacientiem. Vidējais punktu skaits ir 3,8.

Ambulatori pacientiem tika parakstīti šādi antiagreganti un antikoagulanti: 48 (9,9%) pacienti ir lietojuši aspirīnu, 224 (46,2%) – varfarīnu, *Pradaxa* (dabigatrāna eteksilāts) – 166 (34,2%), *Xarelto* (rivaroksabāns) – 17 (3,5%), citus – viens (0,5%) pacients. Nekādu antitrombotisku terapiju pirms EKV nav saņēmuši 29 (6%) pacienti (sk. 1. att.).

Lietojot varfarīnu, vidējais INR ir bijis $2,15 \pm 1,2$. Minimālais INR bija 0,8 un maksimālais – 6,2.

1. tabula. Pacientu trombembolijas riska novērtējums ar CHA_2DS_2 -VASc skalu

Tromboembolic risk stratification in patients according CHA_2DS_2 -VASc scale

Punktu skaits	Pacientu skaits, n	Pacientu skaits, %
1	38	7,8
2	51	10,7
3	125	25,8
4	148	30,5
5	49	10,0
6	37	7,6
7	24	4,9
8	13	2,7
9	0	0

Pēc EKV pacientiem tika ieteikts lietot šādus antikoagulantus: varfarīnu 252 (52%) pacientiem, *Pradaxa* – 192 (39,6%) pacientiem, *Xarelto* – 34 (7%) un *Eliquis* (apiksbānu) – septiņiem (1,4%) pacientiem (sk. 2. att.). Pirmā mēneša laikā pēc EKV tika reģistrēti divi (0,9%) akūtie koronārie sindromi, viena (0,4%) HSM dekompensācija, viena (0,4%) PATE / DVT un 42 (19,4%) ĀFib recidīvi. Neviena cerebrāls infarkts un hemorāģisks insults šajā laikā netika novērots. Pirmā mēneša laikā pēc EKV pavisam bija 38 hospitalizācijas gadījumi.

Mēnesi pēc EKV aspirīnu lietoja 20 (8,8%) pacienti, varfarīnu – 101 (44,7%) pacients, *Pradaxa* – 85 (37,6%), *Xarelto* – 14 (6,2%), citus – divi (0,9%) pacienti. Nekādus antitrombotiskus medikamentus nav lietojuši četri (1,8%) pacienti.

Šajā laikā tika konstatētas piecas dentālas (31,25%), viena nazofaringeāla (6,25%), viena gastro-intestinālā trakta (6,25%) un deviņas mīksto audu brūču asiņošanas (56,25%) (sk. 2. tab.).

No visiem pacientiem, kas saņēma varfarīnu pirmā mēneša laikā pēc EKV, asiņošanas komplikācija attīstījās 6,2% pacientu. *Pradaxa* lietotājiem asiņošanas tika konstatēta 1,2% gadījumu, savukārt, lietojot *Xarelto*, 7,1% gadījumu.

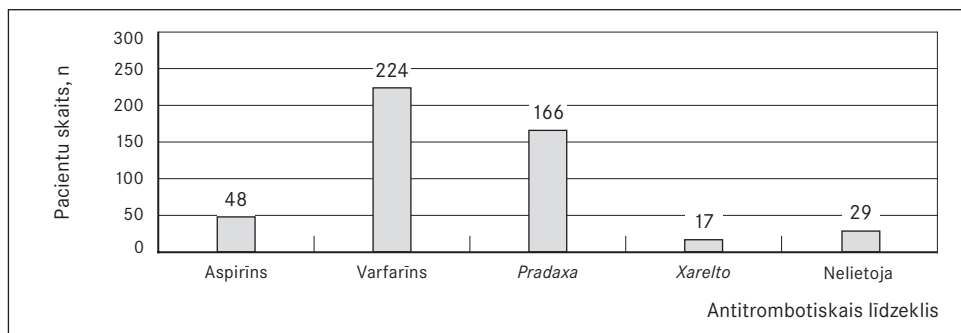
Triju mēnešu kontrolē tika reģistrēts viens (0,5%) AKS, viena (0,5%) HSM dekompensācija, viena (0,5%) PATE / DVT, 30 (25,6%) ĀFib recidīvi. Neviena cerebrāls infarkts un hemorāģisks insults šajā laikā netika novērots. Kopumā triju mēnešu kontrolē tika reģistrētas 44 hospitalizācijas. Trīs mēnešus pēc EKV aspirīnu lietoja 107 (22%) pacienti, varfarīnu – 170 (35%), *Pradaxa* – 37 (7,6%), *Xarelto* – 19 (3,9%), apiksbānu – 2 (0,4%) pacienti. Nekādus antitrombotiskus medikamentus nav lietojuši 150 (31,1%) pacienti (sk. 3. att.).

Šīs kontroles laikā tika novērotas piecas (2,3%) dentālas asiņošanas, viena (0,5%) nazofaringeāla, viena (0,5%) uroģenitāla un astoņas (3,7%) mīksto audu brūču asiņošanas. Neviena gastrointestinālā un intracerebrālā asiņošana nav bijusi (sk. 3. tab.).

Trīs mēnešus pēc EKV 3,13% pacientu, kas lietoja aspirīnu, bija reģistrētas asiņošanas. Lietojot varfarīnu, šī komplikācija attīstījās 4,69% pacientu. *Pradaxa* un *Xarelto* lietotājiem šajā laikā neviena asiņošanas epizode netika reģistrēta.

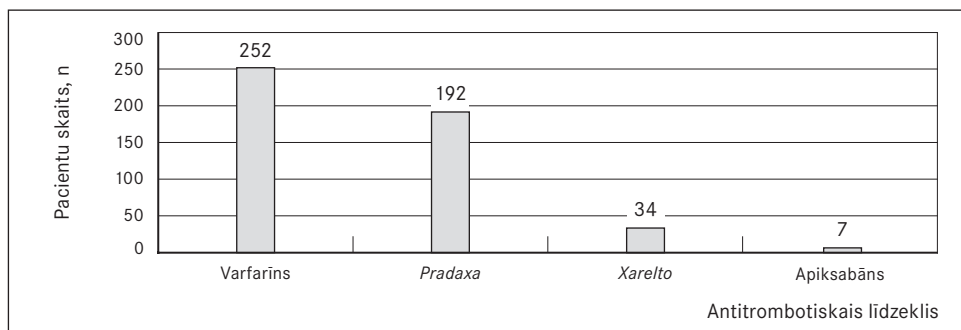
1. attēls. Dažādu antitrombotisko līdzekļu lietošana pirms elektriskās kardioversijas

Usage of different antitrombotic drugs before electrical cardioversion



2. attēls. Dažādu antitrombotisko līdzekļu lietošana pēc elektriskās kardioversijas

Usage of different antitrombotic drugs after electrical cardioversion



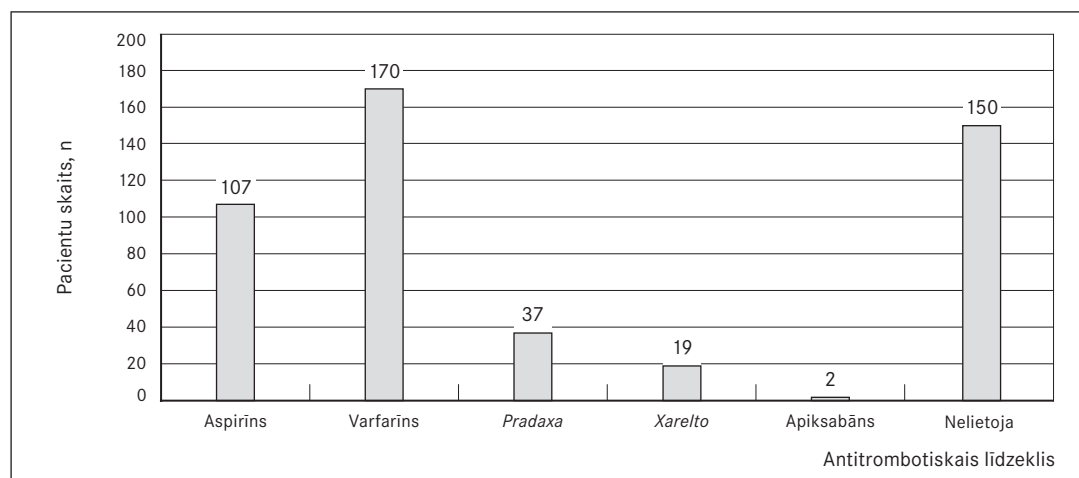
2. tabula. Asiņošanas biežums, lietojot dažādus antitrombotiskos līdzekļus vienu mēnesi pēc elektriskās kardioversijas

Rate of bleeding one month after cardioversion with different anticoagulants

Asiņošanas veids	Antikoagulants				Kopā	p vērtība
	Aspirīns	Varfarīns	Pradaxa	Xarelto		
Dentāla, n	0	4	1	0	5	0,692
Nazofaringeāla, n	0	1	0	0	1	1,00
Gastrointestinālā trakta, n	0	0	0	1	1	0,089
Uroģenitālās sistēmas, n	0	0	0	0	0	—
Miksto audu brūces, n	0	9	0	0	9	0,045
Intracerebrāla, n	0	0	0	0	0	—
Kopā	0	14	1	1	16	0,016

3. attēls. Dažādu antitrombotisko līdzekļu lietošana trīs mēnešus pēc elektriskās kardioversijas

Usage of different antitrombotic drugs three months after electrical cardioversion



3. tabula. Asiņošanas biežums, lietojot dažādus antitrombotiskos līdzekļus trīs mēnešus pēc elektriskās kardioversijas

Rate of bleeding three month after cardioversion with different anticoagulants

Asiņošanas veids	Antitrombotiskais līdzeklis				Kopā	p vērtība
	Aspirīns	Varfarīns	Pradaxa	Xarelto		
Dentāla, n	2	3	0	0	5	0,764
Nazofaringeāla, n	1	0	0	0	1	0,635
Gastrointestinālā trakta, n	0	0	0	0	0	—
Uroģenitālās sistēmas, n	0	1	0	0	1	0,557
Miksto audu brūces, n	3	5	0	0	8	0,571
Intracerebrāla, n	0	0	0	0	0	—
Kopā	6	9	0	0	15	0,119

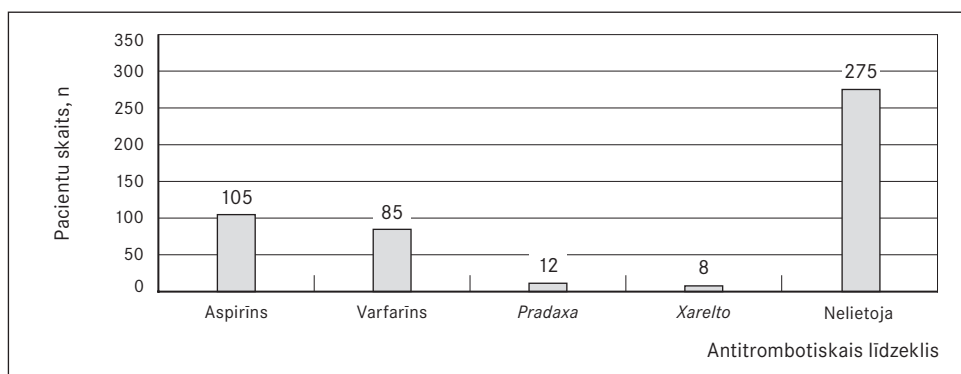
Sešu mēnešu kontrolē bija konstatēts viens (0,7%) AKS, trīs (2,1%) HSM, viena (0,7%) PATE / DVT, divi (0,9%) cerebrāli infarkti, 53 (36,3%) ĀFib recidīvi. Viens (0,7%) pacients ir miris. Šīs kontroles laikā kopumā bija 58 hospitalizācijas.

Antikoagulantus un antiagregantus lietoja šādi: aspirīnu – 105 (21,7%) pacienti, varfarīnu – 85 (17,5%), *Pradaxa* – 12 (2,5%), *Xarelto* – 8 (1,6%) pacienti. Divsimt septiņdesmit pieci (56,7%) nelietoja nekādus minēto grupu preparātus (sk. 4. att.).

Sešus mēnešus pēc EKV bija četras (2,7%) dentālas asiņošanas, trīs (2,1%) nazofaringeālas, viena (0,7%) uroģenitālās sistēmas un septiņas (4,8%) mīksto audu brūču asiņošanas. Nav bijusi neviena gastro-intestinālā trakta un intracerebrāla asiņošana (sk. 4. tab.).

Sešu mēnešu kontrolē 3,31% pacientu, kas saņēma aspirīnu, bija konstatētas asiņošanas epizodes. Lietojot varfarīnu, asiņošanas novēroja 6,62% pacientu.

4. attēls. Dažādu antitrombotisko līdzekļu lietošana sešus mēnešus pēc elektriskās kardioversijas
Usage of different antitrombotic drugs six months after electrical cardioversion



4. tabula. Asiņošanas biežums, lietojot dažādus antitrombotiskos līdzekļus sešus mēnešus pēc elektriskās kardioversijas
Rate of bleeding three month after cardioversion with different anticoagulants

Asiņošanas veids	Antitrombotiskais līdzeklis				Kopā	p vērtība
	Aspirīns	Varfarīns	Pradaxa	Xarelto		
Dentāla, n	1	3	0	0	4	0,637
Nazofaringeāla, n	1	2	0	0	3	0,855
Gastrointestinālā trakta, n	0	0	0	0	0	—
Uroģenitālās sistēmas, n	0	1	0	0	1	0,629
Mīksto audu brūces, n	3	4	0	0	7	0,842
Intracerebrāla, n	0	0	0	0	0	—
Kopā	5	10	0	0	15	0,067

Diskusija

Pētījumā iekļautajiem pacientiem tādus kardiovaskulārus riskus kā CD, HNS, vecs MI un insulta / TIL sastopamība atbilst literatūrā aprakstītajiem datiem. Analizējot atsevišķi insultu biežumu, šajā pētījumā tas tika konstatēts zemāks nekā citos pētījumos – 5,6% pret 8,4% [Pisters, 2012; Camm, Savelieva, 2014]. Daudz biežāk tika konstatēta AH (83,1%) un HSM (66%). Pēc literatūras datiem AH tiek konstatēta 50–70% pacientu ar ĀFib [Jirgensons, Kalējs, 2010; Camm, 2010; Pisters, 2012], 30–40% pacientu – ar HSM [19; 21]. AH un HSM pieder pie ĀFib pamatcēloņiem [Jirgensons, Kalējs, 2010; Camm, 2012], ar ko varētu skaidrot to biežāko sastopamību pacientiem ar ĀFib.

Aprēķinot klīnisko notikumu risku ar CHA₂DS₂-VASC skalu, viens punkts bija 7,8% (38) pacientu un ≤ 2 punkti – 92% (447) pacientu. Līdzīgos pētījumos aprēķinātais trombembolijas risks, izmantojot minēto skalu, bija zemāks: nulle punktu konstatēja 7,8% [Kirchhof, 2014] un ≤ 2 punkti bija 92,2% pacientu, ko var izskaidrot ar zemāku HSM un AH sastopamību – HSM tika konstatēta 29% un AH – 71% gadījumu [Kirchhof, 2014].

Analizējot antikoagulantu un antiagregantu lietošanu pirms EKV, varfarīna lietošanas biežums saskanēja ar literatūrā aprakstītajiem datiem. Jauniem perorāliem antikoagulantiem priekšroka tiek dota daudz biežāk nekā citiem pasaulē: 37,7% (no tiem *Pradaxa* bija 34,2% un *Xarelto* 3,5% pacientu) pret 21,9% [Kirchhof, 2014]. Sešos procentos gadījumu pacienti ir lietojuši aspirīnu, un 6% pacientu antitrombotisko terapiju vispār nav saņēmuši. Pēc literatūras datiem antitrombotiskās terapijas trūkums pirms EKV ir daudz biežāks – 32,3% gadījumu [Pisters, 2012; Kirchhof, 2014].

16,9% pacientu, kam tika veikta EKV, ĀFib paroksisma ilgums bija mazāks par 48 stundām, ar ko varētu skaidrot tos 12% gadījumu, kad pacienti pirms EKV nav saņēmuši antikoagulantus.

Profilaktiskās antitrombotiskās terapijas lietojums pēc EKV ir augsts. Visiem pacientiem pēc EKV tika rekomendēts lietot antikoagulantus (52% – varfarīns, 33,2% – *Pradaxa*, 4,9% – *Xarelto* un 1,4% – *Eliquis*). Literatūrā ir norādīts, ka šāda terapija pēc EKV pasaulē tiek rekomendēta 93% pacientu [Pisters, 2012; Kirchhof, 2014]. Lietotā antitrombotiskā terapija ne vienmēr atbilda vadlīnijās minētajām rekomendācijām, jo *Xarelto* un *Eliquis* lietošanas efektivitāte pacientiem pēc EKV nav pierādīta, tāpēc Eiropas Kardiologu biedrība 2012. gada vadlīnijās šim nolūkam iesaka lietot tikai varfarīnu un dabigatrānu [Camm, 2012; Ērglis, 2013].

Vienu mēnesi pēc EKV antikoagulantu terapiju saņēma 88,5% pacientu (44,7% – varfarīnu, 43,8% – JPOAK), savukārt 8,8% pacientu lietoja aspirīnu. Pēc trim mēnešiem antikoagulantus lietoja 50,6% pacientu (36,5% – varfarīnu, 18,3% – JPOAK), 29,2% gadījumu tika lietots aspirīns. Pēc sešiem mēnešiem pēc EKV antikoagulantu terapiju turpinājuši 46,3% pacientu, JPOAK no tiem bija 11,2% gadījumu. Aspirīna lietošana pieauga līdz 37,1%.

Nemot vērā trombembolijas risku, kas tika aprēķināts ar CHA_2DS_2 -VASc riska skalu, antikoagulantu pielietojumam trīs un sešus mēnešus pēc EKV bija jābūt lielākam, jo 92,2% pacientu bija ≥ 2 punkti.

Analizējot antikoagulantu lietošanu pacientiem pirms un pēc EKV, varfarīnu lietoja retāk un JPOAK lietoja biežāk, salīdzinot ar literatūras datiem [Camm, 2010; Kirchhof, 2014].

Kardiovaskulārie notikumi tika noteikti vienu, trīs un sešus mēnešus pēc EKV. Tomēr ne visiem pacientiem, kas tika iekļauti pētījumā, datu apstrādes un analīzes brīdī bija pagājis trīs vai sešu mēnešu kontroles laikposms, kas tādējādi samazināja pacientu skaitu konkrētajās kontroles grupās.

Salīdzinot ar literatūras datiem, iegūtais kardiovaskulāro notikumu biežums ir zems. Pēc literatūras datiem pacientiem pēc EKV AKS tika konstatēts 2,4% gadījumu, trombembolijas epizodes – 1,7% un cerebrovaskulārie notikumi – 5,7% gadījumu [20]. Šī pētījuma laikā atkarībā no kontroles laika AKS tika konstatēts 0,5–0,9% gadījumu, PATE / DVT – 0,4–0,7% un cerebrovaskulārie notikumi – 1,4% gadījumu, turklāt abi insulti tika reģistrēti sešus mēnešus pēc EKV. ĀFib recidīvu biežums atkarībā no kontroles laika novērots 20,5–36,4% pacientu un literatūrā minētais biežums ir 30–35% [Tielemann, 1998; Pisters, 2012].

Neliels kardiovaskulāro notikumu skaits var būt saistīts ar augstu antikoagulantu lietošanu pēc EKV (100% pret 93%) un lielu JPOAK īpatsvaru [Pisters, 2012].

Tomēr iegūtos rezultātus zināmā mērā var skaidrot ar dažiem šī pētījuma ierobežojumiem. Pirmkārt, ne visi pētījumā iekļautie pacienti tika apsekoti trīs un sešus mēnešus pēc EKV, jo ne visiem šis laikposms ir pagājis. Tādēļ pēc visu pacientu apsekošanas kardiovaskulāro notikumu skaits varētu mainīties. Otrkārt, rezultāti tika iegūti, veicot aptauju pa tālruni, tāpēc šie notikumi nav dokumentāri pierādīti.

Viens no reģistrētajiem insultiem ir noticis aspirīna lietošanas laikā, savukārt otrs – lietojot varfarīnu. Abiem pacientiem bija augsts trombembolijas risks (CHA_2DS_2 -VASc riska skalā ≥ 2 punktiem). Kaut gan bija augsts trombembolijas risks, pirmajā gadījumā trīs mēnešus pēc EKV pacients antikoagulantu vietā saņēmis aspirīnu. Pirms EKV un trīs mēnešus pēc tās pacients lietojis varfarīnu. No anamnēzes pacientam bija šādi trombembolijas riska faktori: AH, HNS un 68 gadi.

Otrs insults bija pacientei, kas lietojusi varfarīnu. Viņai pirms EKV tika konstatēti vairāki kardiovaskulārie riski: AH, HSM, CD, HNS, metabolais sindroms un sievietes dzimums. Turklāt nav datu par pacientes līdzestību un INR kontroli. Stājoties nodaļā, INR bija ārpus terapeitiskā intervāla – 1,4.

Abi pacienti sešu mēnešu kontrolē pēc EKV atzīmējuši ĀFib recidīvus. Tādēļ var domāt, ka minēto insultu pamatā ir neadekvāta antikoagulantu terapija vai to trūkums un ĀFib atjaunošanās.

Analizējot asiņošanas biežumu pacientiem pēc EKV, kas saņēma antitrombotisko terapiju, lielāks asiņošanas biežums, salīdzinot ar literatūras datiem, tika konstatēts pacientiem, kas lietoja varfarīnu, – dažādos kontroles laikos tās biežums bija robežās no 4,62% ($p = 0,013$) līdz 6,62% ($p = 0,067$). Literatūrā aprakstītais asiņošanas biežums, lietojot varfarīnu, ir no 3,09 līdz 3,36% [Lip, 2013; Camm, Savelieva, 2014].

Lietojot *Pradaxa*, asiņošanas tika novērotas tikai pirmā mēneša laikā 1,2% ($p = 0,016$) pacientu. Pēc literatūras datiem atkarībā no dabigatrāna devas asiņošanas novēro 2,71–3,11% gadījumu [Connolly, 2013; Camm, Savelieva, 2014].

Pacientiem, kas lietoja *Xarelto*, asiņošanas novēroja 7,1% gadījumu. Līdzīgā pētījumā šī komplikācija *Xarelto* lietotājiem novērota 3,6% gadījumu [Pattel, 2011; Camm, Savelieva, 2014]. Tomēr, ņemot vērā minētā pētījuma datus, nevar spriest par *Xarelto* efektivitāti šī preparāta zemās lietošanas intensitātes dēļ – tikai 6,2% gadījumu. Turklāt *Xarelto* lietošana trombembolijas profilaksei pacientiem pēc EKV neatbilst ESC vadlīnijām un Latvijas multidisciplinārā zinātniskā nolēmuma rekomendācijām [Camm, 2012; Ērglis, 2013]. Trīs un sešu mēnešu kontroles laikā tiem pacientiem, kas sākuši lietot aspirīnu, asiņošanu novēroja 3,13–3,31% gadījumu.

Asiņošanas biežums pacientiem, kas lietoja varfarīnu, ir augstāks nekā literatūrā aprakstītais, savukārt JPOAK lietošanai ir zemāks asiņošanas risks, salīdzinot ar literatūras datiem. Šīs atšķirības varētu būt saistītas ar dažādām asiņošanas definīcijām [Liew, 2013; Camm, Savelieva, 2014]. Līdzīgos pētījumos tika ņemtas vērā tikai tās asiņošanas, kas atbilda noteiktiem kritērijiem. Savukārt šajā pētījumā tika ņemtas vērā visas asiņošanas epizodes. Turklāt dati tika iegūti, aptaujājot pa tālruni, un minētie klīniskie notikumi netika dokumentāri pierādīti.

Analizējot asiņošanas biežumu pacientiem pēc ĀFib, kas lietoja dažādus antitrombotiskus preparātus, statistiska ticamība tika sasniegta, tikai analizējot kopējo asiņošanu biežumu atkarībā no lietotā preparāta vienu mēnesi pēc EKV. Iedalot asiņošanas atkarībā no to lokalizācijas, statistiska ticamība tika sasniegta tikai mīksto audu brūču asiņošanas gadījumā vienu mēnesi pēc EKV.

Lai izvērtētu preparātu efektivitāti laikposmā, pētījuma dalībnieki mēģināja izmantot Kaplana-Majera metodi, tomēr šo metodi lietot izrādījās neiespējami grupu neviendabīguma dēļ, jo pacienti pētījuma laikā mainīja antikoagulantus.

Secinājumi

1. Kardiovaskulāro risku biežums pacientiem ar ātriju fibrilācija atbilst literatūras datiem, izņemot arteriālo hipertensiju un hronisko sirds mazspēju, kas šajā pētījumā ir konstatēts kā augstāks risks.
2. Biežākie kardiovaskulārie notikumi pacientiem ar ātriju fibrilācija ir akūts koronārais sindroms, ASM vai HSM dekompensācija, plaušu artēriju trombembolija / dziļo vēnu tromboze un cerebrālie infarkti. Salīdzinot ar literatūras datiem, mūsu pētījumā tika konstatēts, ka tie sastopami retāk.
3. Noteiktais klīniskais notikumu risks ar CHA₂DS₂-VASc skalu ir augstāks nekā citos pētījumos.
4. Vislielākais asiņošanu biežums bijis, lietojot varfarīnu pirmā mēneša laikā pēc elektriskās kardioversijas. Jauno perorālo antikoagulantu lietošana atbilstoši vadlīnijām pirms un pēc elektriskās kardioversijas, salīdzinot ar varfarīnu, ir drošāka gan mēnesi ilgā, gan arī ilgākā laikposmā.



Risk of Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation after Electrical Cardioversion

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common type of arrhythmia, which may be connected with many dangerous complications: cerebrovascular insults, systemic embolism, cardiac insufficiency and an increased risk of bleeding in patients who take anticoagulants.

The aim of the study was to evaluate clinical episodes in patients after electrical cardioversion according to the cardiovascular risk factors, CHA₂DS₂-VASc scale and pharmacotherapeutical methods used, with the use of anticoagulants included.

The study included 260 prospective and 225 retrospective patients with atrial fibrillation who had an ECV in 2013 in the 11th department of Latvian Cardiology Centre (LCC) in PSCUH. The data acquired in medical archive, interviews with patients and control telephone queries were statistically processed using IBM SPSS Statistics 20 (US).

The most common cardiovascular risk factor was found to be arterial hypertension (AHT) (83.1%), chronic cardiac insufficiency (CHF) (66.6%) and metabolic syndrome (16.1%). Diabetes is a bit less common (12.6%), old myocardial infarction, cerebral insults (5.6%) and TIA (3.9%). Trombembolism risk calculating with CHA₂DS₂-VASc scale 38 (7.8%) patients had one point and 447 (92.2%) ≤ 2 points. The mean number of points is 3.8. A month after ECV, the following cardiovascular episodes were present: ACS (0.9%), ADHF/CHF decompensated (0.4%), PATE/DVT (0.4%), AF recidivism (20.5%). During three months ACS (0.5%) were documented, ADHF/HCF decompensation (0.5%), PATE/DVT (0.5%) and AF recidivism (26.3%). Six months after ECV, 0.7% of patients had ACS, 2% had ACI/HCI decompensation, 0.7% had PATE/DVT, 1.4% had cerebral insults and 36.4% had AF recidivism. The occurrence of bleeding depending of control time for Warfarin started from 4.62% (p = 0.013) to 6.62% (p = 0.067), for Aspirin from 3.13% (p = 0.119) to 3.31% (p = 0.067). The occurrence of bleeding during one month of control for Dabigatran (Pradaxa) 1.2% and for Rivaroxaban (Xarelto) 7.1% (p = 0.016).

The occurrence of cardiovascular risks is similar with the data in other papers, except for AHT and CHF, which is higher in this study. The occurrence of cardiovascular episodes in this study was less often than that in other publications. The risk of clinical episodes using CHA₂DS₂-VASc scale is higher than in other studies. Most often bleeding occurred while using Warfarin during the first month after ECV. Using novel oral anticoagulants according to the guidelines before and after ECV is much safer with Warfarin during the first month and in longer periods.

Keywords: atrial fibrillation, cardioversion, anticoagulants, cardiovascular events.

Literatūra

1. Apostolakis S., Haesler K., Oeff M., et al. Low stroke risk after elective cardioversion of atrial fibrillation: An analysis of the Flec-SI trial // International Journal of Cardiology, 2013; 4 (168): 3977–3981.
2. Boriani G., Diemberger I., et al. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation or atrial flutter in clinical practice: predictors of long-term outcome // International Journal of Clinical Practice, 2007; 5 (61): 748–756.
3. 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. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Europace, 2012; 10 (14): 1385–1413.
4. Camm A. J., Savelieva I. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Clinical Cardiology, 2014; vol. 37: issue 1: 32–47.
5. Camm A., 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; 19 (31): 2369–2429.
6. Connolly S. J., Wallentin L., Ezekowitz M. D., et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY - ABLE) study // Circulation, 2013; 3 (128): 237–243.
7. Dagres N., Kornej J., Hindricks G. Prevention of thromboembolism after cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: brief is not always safe // Journal of the American College of Cardiology, 2013; 13 (62): 1193–1194.
8. Ērglis A., Kalvelis A., Kalējs O. u. c. Latvijas Kardiologu biedrības 2010. gada pavasara konsensus dokuments ātriju mirgošanas ārstēšanā. Rīga: LKB, 2010, 3.–7. lpp.
9. Ērglis A., Latkovskis G., Kalējs O. u. c. Antikoagulantu lietošana pacientiem ar ātriju fibrilāciju kardiemboliskā insulta novēršanai. Rīga, 2013, 5., 7.–9., 15., 18. lpp.
10. Gallego P., Roldan V., Lip G. Y. H. Novel oral anticoagulants in cardiovascular disease // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 2014; 1 (19): 34–44.

11. Jirgensons J., Kalējs O. Sirds un asinsrites sistēmas saslimšanas. Kliniskā medicīna. Pirmā grāmata / A. Lejnieka red. Rīga: Medicīnas apgāds, 2010. – 143.,145. lpp.
12. Kim S., Knight B. Electrical and pharmacologic cardioversion for atrial fibrillation // *Cardiology Clinics*, 2009; 1 (27): 95–107.
13. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H., et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the prevention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) // *Europace*, 2014; 1 (16): 6–14.
14. Liew A., Douketis J. Perioperative management of patients who are receiving a novel oral anticoagulant // *Intern Emerg Med*, 2013; 8: 477–484.
15. Lip G. Y. H. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: when, how, and why? // *European Heart Journal*, 2013; 14 (34): 1041–1049.
16. Lip G. Y. H., Bongiorni M. G., Dobreanu D. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association survey // *Europace*, 2013; 10 (15): 1526–1532.
17. Lip G. Y. H., Laroche C., Dan G. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: Baseline Results of Euro Observational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF). Pilot General Registry // *Europace*, 2013; 5 (14): 666–674.
18. Olesen J. B., Torp-Pedersen C., Hansen M. L., et al. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: A nationwide cohort study // *Thrombosis and Haemostasis*, 2012; 6 (106): 1172–1179.
19. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *The NEW England Journal of Medicine*, 2011; 10 (365): 883–891.
20. Pisters R., Nieuwlaat R., Prins M. H., et al. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: the Euro Heart Survey // *Europace*, 2012; 5 (14): 666–674.
21. Schulman S., Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients // *J Thromb Haemost*, 2005; vol. 3: 692–694.
22. Tavernie R., Duytschaever M. Cardioversion for atrial fibrillation in the real world: there is room for improvement // *Europace*, 2012; 5 (14): 617–618.
23. Tendera M., Syzdół M., Parma Z. ARISTOTLE RE-LY on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation? // *Cardiology Journal*, 2012; 1 (19): 4–10.
24. Tieleman R. G., Gelder I. V., Crijis H. J. G., et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: A results of fibrillation – induced electrical remodeling of the atria? // *Journal of the American College of Cardiology*, 1998; 1 (31): 167–173.
25. Yarmohammadi H., Klosterman T., Grewal G., et al. Efficacy of the CHADS2 scoring system to assess left atrial thrombogenic milieu risk before cardioversion of non-valvular atrial fibrillation // *The American Journal of Cardiology*, 2013; 5 (112): 678–683.
26. Yarmohammadi H., Varr B. C., Puwanant S., et al. Role of CHADS₂ score in evaluation of thromboembolic risk and mortality in patients with atrial fibrillation undergoing direct current cardioversion (from the ACUTE Trial Substudy) // *The American Journal of Cardiology*, 2012; 2 (110): 222–226.

Ātriju fibrilācija un faktori, kas ietekmē atkārtotus paroksismu recidīvus pēc elektriskās kardioversijas

*Aldis Strēlnieks^{1,2}, Ilze Vīnkalna³, Olga Lituņenko^{3,4},
Irina Pupkeviča³, Iveta Šime⁵, Maija Vikmane^{1,6},
Marina Kovaļova⁷, Gita Rancāne⁸, Gaļina Dormidontova⁹,
Sandis Sakne⁶, Jānis Pudulis², Iveta Mintāle⁶,
Oskars Kalējs^{1,6}, Aivars Lejnieks^{1,2}*

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējā slimību katedra, Latvija

² Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

⁴ Latvijas Farmaceitu asociācija

⁵ Liepājas Reģionālā slimnīca, Latvija

⁶ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca,
Latvijas Kardioloģijas centrs

⁷ Jelgavas Reģionālā slimnīca, Latvija

⁸ Ventspils Reģionālā slimnīca, Latvija

⁹ Daugavpils Reģionālā slimnīca, Latvija

Kopsavilkums

Ātriju fibrilācijas (ĀF) gadījumā ir palielināts embolisko notikumu un sirds mazspējas attīstības risks, tāpēc nepieciešams atjaunot sinusa ritmu pēc iespējas ātrāk un drošāk. Šīm prasībām atbilst elektriskā kardioversija (EKV), taču tā nenovērš augsto mirdzaritmijas recidīvu iespēju, ko nosaka dažādi riska faktori.

Darba mērķis. Izvērtēt antiaritmiskās terapijas efektivitāti un identificēt recidivējošas ĀF riska faktorus pēc EKV.

Materiāls un metodes. Pētījums ietver informāciju par 256 prospektīviem un 229 retrospektīviem ĀF pacientiem, kam 2013. gada laikā Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, Latvijas Kardioloģijas centra 11. nodaļā, veikta EKV. Pētījuma gaitā tika veikta stacionārā anketēšana un kontroles anketēšana pa tālruni pēc viena, trim un sešiem mēnešiem, apkopotī anamnētiskie dati par 227 prospektīviem pacientiem.

Rezultāti. ĀF recidīvu biežums pēc EKV bija 32,6% pacientu. Hroniskas nieru slimības gadījumā bija statistiski ticami augstāks recidīvu un hospitalizāciju biežums viena, trīs un sešu mēnešu laikā. Vecuma grupā no 45 līdz 55 gadiem trīs mēnešu laikā statistiski ticami biežāki bija recidīvi un hospitalizācijas to dēļ, salīdzinot ar citām vecuma grupām. Sinusa ritma uzturēšanai Ic vai III klases antiaritmiskie līdzekļi tika lietoti 83,1% pacientu, visbiežāk amiodarons (62,1%), kura lietotāju grupā statistiski ticami retāk novēroja recidīvus (33,3%), salīdzinot ar propafenona (63,6%), etacizīna (83,3%) un sotalola lietotāju grupu. Retāki recidīvi ir statīnu, aldosterona antagonistu un diurētisko medikamentu lietotāju grupās.

Secinājumi. ĀF recidīvi pēc EKV ir katram trešajam pacientam. Statīnu, aldosterona antagonistu grupas medikamenti un diurētiskie līdzekļi samazina ĀF recidīvu biežumu pēc EKV. Amiodarons statistiski ticami efektīvāk novērš ĀF recidīvus nekā etacizīns, propafenons un sotalols. Statistiski ticami augstāks ĀF recidīvu un hospitalizācijas risks sešu mēnešu laikā ir pacientiem ar hronisku nieru slimību un trīs mēnešu laikā – pacientiem vecuma grupā no 45 līdz 55 gadiem.

Atslēgvārdi: ātriju fibrilācija, kardioversija, antiaritmiskie līdzekļi.

Izmantotie saīsinājumi:

AAL	– antiaritmiskie līdzekļi
ĀF	– ātriju fibrilācija
AH	– arteriāla hipertensija
ARB	– aldosterona receptoru blokatori
BAB	– beta adrenoblokatori
BNP	– nātrijurētiskais smadzeņu peptīds (<i>brain natriuretic peptide</i>)
CD	– cukura diabēts
CRO	– C reaktīvais olbaltums
DT	– datortomogrāfija
EDD	– kreisā kambara beigu diastoliskais diametrs
EF	– kreisā kambara izsviedes frakcija
EKG	– elektrokardiogramma / elektrokardiogrāfija
ESD	– kreisā kambara beigu sistoliskais diametrs
HKMP	– hipertrofijas kardiomiopātija
HNS	– hroniska nieru slimība
HSM	– hroniska sirds mazspēja
HOPS	– hroniska obstruktīva plaušu slimība
KAS	– koronāro artēriju slimība
KK	– kreisais kambaris
KKB	– kalcija kanālu blokatori
KKH	– kreisā kambara hipertrofija
KSS	– koronāra sirds slimība
ķMI	– ķermeņa masas indekss
LA	– labais ātrijs
LAVI	– kreisā ātrija tilpuma indekss
J	– džouls
N-T proBNP	– N-terminālais pro-nātrijurētiskais smadzeņu peptīds
PV RFKA	– pulmonālo vēnu radiofrekvences katetrablācija
OR	– izredžu attiecība (<i>odds ratio</i>)
RFKA	– radiofrekvences katetrablācija
RR	– relatīvais risks
SDF	– sirds darbības frekvence
SD	– standartdeviācija
SM	– sirds mazspēja
SR	– sinusa ritms
TI	– ticamības intervāls
TIL	– transitīva išēmiska lēkme

Ievads

Mirdzaritmija jeb ātriju fibrilācija ir supraventrikulāra tahiaritmija, kam raksturīga nekoordinēta, ātra priekškambaru aktivācija (240–320 reižu minūtē) ektopisku impulsu rašanās dēļ ārpus sinusa mezglā, kas rada konsekvētu kambaru mehāniskās funkcijas pasliktināšanos [Camm, 2010; Camm, 2012]. Ātriju

fibrilācijas prevalence palielinās no 0,1% cilvēkiem, kas jaunāki par 55 gadiem, līdz 9% personām, kas vecākas par 80 gadiem [Lafuente-Lafuente, 2006]. Tā sastopama 2,3 miljoniem Amerikas Savienoto Valstu iedzīvotāju, un tiek prognozēts, ka līdz 2050. gadam šis skaits var palielināties pat līdz 5,6 miljoniem [Lafuente-Lafuente, 2006; Camm, 2012].

Problēmas, kas saistītas ar ĀF un kam būtu jāpievērš uzmanība, ir palielināts cerebrālo insultu risks, demences attīstība, pakāpeniska sirds remodelācijas un mazspējas progresēšana, finansiālo līdzekļu izlietošana medicīnisko problēmu un recidīvu dēļ, pēkšņas nāves risks, kā arī simptomātiska ĀF. Minētās problēmas var ievērojami pasliktināt dzīves kvalitāti [Rienstra, 2012].

ĀF terapijas pamatā ir ritma vai frekvences kontrole un antitrombotiskā terapija, tāpēc parasti tiek lietoti antikoagulanti vai antiagreganti atkarībā no riska līmeņa (CHA₂DS₂-VASc skala) [Camm, 2012; Lip, 2013; Ērglis, 2013]. Kā viena no ritma konversijas metodēm tiek izmantota elektrisko impulsu terapija jeb elektriskā kardioversija, kas tiek īstenota, izmantojot noteiktas līdzstrāvas jaudas lādiņu īslaicīgā vispārējā anestēzijā. EKV ir efektīva gandrīz 100% gadījumu. Pēc tam tiek veikta ritma kontroles terapija – sinusa ritma uzturēšanas pasākumi: jāmaina dzīvesveids, jālieto beta adrenoblokatori, renīna angiotensīna sistēmas bloķējošie medikamenti vai statīnu un citu grupu medikamenti atkarībā no iespējamajiem recidīva riska faktoriem un blakus slimībām [Roy, 2000; Camm, 2010; Jirgensons, Kalējs, 2010].

Ir pierādīts, ka cīņa ar recidīviem izmaksā lētāk nekā cīņa ar mirdzaritmijas komplikācijām, tāpēc pielāgot un izvērtēt AAL lietošanas nepieciešamību pēc EKV ir svarīga terapijas stratēģija, kas veiksmīgas izvēles gadījumā, ņemot vērā recidivējošas ĀF riska faktorus, nodrošina sinusa ritma persistenci ilgākā laikposmā [Jirgensons, Kalējs, 2010; Camm, 2010; Chiang, 2013].

Kā statistiski ticami ātriju fibrilācijas recidīva riska faktori pēc sinusa ritma konversijas pasaules literatūrā ir minēta neparoksismāla ātriju fibrilācijas forma, lielāks kreisā ātrija diametrs, palielināts ķermeņa masas indekss, lielāka sirdsdarbības frekvence, sievietes dzimums, lielāks vecums, koronārā sirds slimība, sirds vārstuļu slimības [Jirgensons, Kalējs, 2010; Camm, 2010; Pisters, 2013]. Pētnieciskā darba mērķis ir identificēt recidivējošas mirdzaritmijas riska faktorus un novērtēt antiaritmiskās terapijas efektivitāti vienu, trīs un sešus mēnešus pēc elektriskās kardioversijas.

Darba mērķis un uzdevumi

Ņemot vērā hipotēzi, ka atkārtotas mirdzaritmijas epizodes pēc elektriskās kardioversijas biežāk ir sievietēm un vecākiem pacientiem, kam ir lielāks ķermeņa masas indekss, kreisā ātrija diametrs un tilpuma indekss, augstāks lipīdu līmenis, arteriālā hipertensija, cukura diabēts, metabolais sindroms, hroniska nieru slimība un ilgstošāka aritmijas anamnēze pirms elektriskās kardioversijas, kā arī pacientiem bez antiaritmisko līdzekļu terapijas, ir jāsalīdzina pacientu grupas ar ĀF, kas slimo ar minētajām patoloģijām.

Darba mērķis. Izvērtēt antiaritmiskās terapijas efektivitāti un identificēt recidivējošas ātriju fibrilācijas riska faktorus pēc elektriskās kardioversijas.

Darba uzdevumi.

1. Noskaidrot ātriju fibrilācijas recidīvu biežumu pēc elektriskās kardioversijas.
2. Izpētīt dažādu medikamentu grupu parakstīšanas biežumu sinusa ritma uzturēšanai un to efektivitāti pēc elektriskās kardioversijas, novērtēt ātriju fibrilācijas recidīvu skaitu dažādu antiaritmisko līdzekļu lietošanas pacientu grupās.
3. Noteikt, vai pēc elektriskās kardioversijas ir statistiski ticamas atšķirības starp pacientiem ar ātriju fibrilāciju un bez recidīviem dažādās vecuma un dzimuma grupās, vai atšķiras ātriju fibrilācijas ilgums, kreisā ātrija diametrs un tilpuma indekss, ķermeņa masas indekss un lipīdu līmenis.
4. Izpētīt, vai arteriālās hipertensijas, hroniskas nieru slimības, cukura diabēta un metabolā sindroma gadījumā ir biežāki recidīvi.
5. Veikt daudzfaktoru loģistiskās regresijas analīzi un atrast neatkarīgos mainīgos, kas ar statistiski ticamu nozīmīgumu prognozē ātriju fibrilācijas recidīvu attīstību pēc elektriskās kardioversijas.

Literatūras apskats

Ātriju fibrilācijas raksturojums. ĀF ir klīniskajā praksē visbiežāk sastopamā aritmija, kas skar vienu trešdaļu pacientu, kuri stacionēti sirds ritma traucējumu dēļ. Ir aprēķināts, ka 25% cilvēku, kas ir vecāki par 40 gadiem, ir risks turpmākās dzīves laikā piedzīvot ātriju fibrilāciju [Camm, 2010; Pisters, 2013]. Šīs aritmijas patofizioloģiskā procesa pamatā ir multiplu, ektopisku, reentrantu elektriskās aktivitātes vilnīšu veidošanās ārpus sinusa mezgla, visbiežāk ap pulmonālajām vēnām, kas tālāk virzās pa loku ātrijā. Impulsu frekvence var būt pat līdz 300–600 reizēm, kas tādējādi palielina kambaru frekvenci līdz 60–130 reizēm minūtē, negatīvi ietekmējot kambaru uzpildīšanos, izsviedi un vispārējo asinsapgādi. Tomēr lielākajā daļā (pat līdz 90%) gadījumu šī aritmija pacientiem ir asimptomātiska [Cannon, 2008].

Visnopietnākā komplikācija, kas rodas fibrilējošo ātriju strukturālo pārmaiņu dēļ, ir cerebrāls insults, kad no kreisās sirds puses asins stāzes un hiperkoagulācijas dēļ atraujas trombs, kas nonāk cerebrālajos asinsvados. Ārziemju zinātnieku (Renfrew / Paisly) pētījumā 25 kontroles gadu laikā pierādīts, ka pacientiem ar ĀF ir 2,5 līdz 3,2 reizes augstāks insulta risks un 1,5 reizes augstāks nāves risks nekā pacientiem bez ĀF.

Aprēķināts, ka izmaksas dzīves laikā ĀF pacientiem ar insultu ir robežās no 41 257 līdz pat 104 629 ASV dolāriem [Cannon, 2008]. ĀF gadījumā tiešās izmaksas pieaug ne vien insulta, bet arī recidīvu, atkārtotu ārsta vizīšu, progresējošas sirds mazspējas un medikamentu iegādes dēļ, savukārt netiešās izmaksas – kavēto darba dienu dēļ.

Jāņem vērā, ka ne vien ĀF komplikācijas ietekmē dzīves kvalitāti, bet arī, piemēram, tahisistoliskas vai bradisistoliskas ĀF dēļ var būt traucēta vispārējā asinsapgāde, kas rada reiboņus, nogurumu, elpas trūkumu, īpaši pacientiem, kam ir plaušu un sirds slimības, tā samazinot darba spējas un dzīves kvalitāti [Cannon, 2008; Jirgensons, Kalējs, 2010].

ĀF persistēšanu veicina kreisā ātrija dilatācija, ko var radīt strukturālas sirds izmaiņas, vārstuļu slimības, arteriāla hipertensija, sirds mazspēja un citi iemesli. Ātriju palielināšanās aktivē daudzus molekulāros ceļus, tostarp renīna-aldosterona-angiotensīna sistēmu. Angiotensīns II paaugstina matriksa metālproteināzes un dizintegrīna līmeni, kas veicina miokarda remodelāciju, fibrozes attīstību un muskuļu masas zudumu, refraktārā perioda saīsināšanos, kad nenotiek normāla refraktivitātes adaptācija sirds ritma izmaiņām, kas sekmē ĀF atkārtošanos un sirds mazspējas attīstību [Cannon, 2008].

ĀF tiek iedalīta pirmreizējā un recidivējošā formā, ja ir dokumentētas vismaz divas tās epizodes. Ja recidivējoša ātriju fibrilācija tiek pārtraukta spontāni 48 stundu laikā, tā ir paroksizmāla forma. Ja persistenta ĀF ilgst vismaz septiņas dienas, tad ir nepieciešama medikamentoza vai elektriska kardioversija sinusa ritma atjaunošanai. Permanentas ĀF gadījumā ārstējošais ārsts izlemj un pacients piekrīt neatjaunot sinusa ritmu, bet realizēt tikai frekvences kontroli [Camm, 2010]. Reti sastopama ir idiopātiska ĀF forma (*lone atrial fibrillation*), kuras gadījumā netiek atklātas strukturālas sirds izmaiņas. Visbiežāk ĀF ir saistīta ar KSS, CD, AH, aptaukošanos, plaušu slimībām un sirds mazspēju [Camm, 2010].

Ātriju fibrilācijas riska faktori. Kohortas pētījumā *The Framingham Heart Study* tika iekļauti 2090 vīrieši un 2641 sieviete vecuma grupā no 55 līdz 94 gadiem, kuriem pētīja dzimumam specifiskus, neatkarīgus iespējamus ĀF riska faktorus. Trīsdesmit astoņu gadu ilgā kontroles laikā tika pierādīti vairāki fakti.

Vīriešiem ir 1,5 reizes augstāks ĀF risks nekā sievietēm, un katru gadu tas pieaug 2,1 reizi vīriešiem un 2,2 reizes sievietēm ($p < 0,001$).

Cukura diabēts (OR = 1,4 vīriešiem, OR = 1,6 sievietēm), sastrēguma sirds mazspēja (OR = 4,5 vīriešiem, OR = 5,9 sievietēm), vārstuļu slimība (OR = 1,8 vīriešiem, OR = 3,4 sievietēm) un arteriāla hipertensija (OR = 1,5 vīriešiem, OR = 1,4 sievietēm) ir slimības, kas ir saistītas ar paaugstinātu ĀF risku abu dzimumu pārstāvjiem.

Miokarda infarkts vīriešiem (OR = 1,4) ir cieši saistīts ar ātriju fibrilācijas attīstību, savukārt sievietēm biežāk nekā vīriešiem vārstuļu slimības ir ĀF attīstības riska faktors [Benjamin, 1994].

Atklāts arī, ka lielāka prevalence un lielāks ĀF risks pēc 50 gadu vecuma ir baltās rases pārstāvjiem, salīdzinot ar afroamerikāņiem (2,2% vs. 1,5%; $p < 0,001$) [Cannon, 2008].

Kā citi riska faktori, kas veicina strukturālas sirds izmaiņas un ĀF attīstību, pasaules literatūrā minēta aptaukošanās un diastoliska sirds kreisā kambara mazspēja, kas izraisa spiediena paaugstināšanos un tilpuma pārslodzi kreisajā ātrijā. Galvenā problēma, kas saistīta ar aptaukošanos, ir palielināts perikardiālo metaboli aktīvo tauku slānis, kam ir kopīga mikrocirkulācija ar sirdi. Kaut gan ĶMI tiek koriģēts, perikardiālie tauki joprojām ir saistīti ar augstu ĀF attīstību [Rienstra, 2012].

Arī koronāro artēriju subklīniskais bojājums ir ĀF riska faktors. To pētījusi zinātnieku grupa (Nucifora, et al.), izmantojot daudzslāņu datortomogrāfiju, 150 ĀF pacientiem bez zināmas KAS un 148 pacientiem bez dokumentētas ĀF. Tika konstatēta statistiski ticama atšķirība abās grupās: 18% ĀF pacientu nebija klīniskas KAS, 41% bija neobstruktīva KAS un 41% – obstruktīva KAS ($p = 0,001$) [Rienstra, 2012].

HNS izteikti paaugstina KSS un SM attīstības risku un tiek saistīta arī ar AH, KKH un sistēmisku iekaisuma stāvokli. Alonso ar kolēģiem (Alonso, et al.), analizējot 10 328 vīriešus un sievietes, kas piedalījās pētījumā *Atherosclerosis Risk in Communities*, atklāja, ka samazināta nieru funkcija un albuminūrija ir cieši saistīta ar ĀF incidenci 10 kontroles gadu laikā [Sarnak, 2003; Rienstra, 2012].

Citos pētījumos kā iespējamie ĀF riska biomarkieri tiek minēti: paaugstināts BNP un N-T proBNP, homocisteīna, renīna un aldosterona līmenis serumā, fibrinogēna un CRO, D-dimēru līmenis un plazminogēna aktivatora inhibitora tips, albuminūrija urīnā [Cannon, 2008; Rienstra, 2012].

Pētījumā *Cardiovascular Health Study*, kas balstīts uz sabiedrības izpēti, tika analizēti 5445 pacienti un iegūts statistiski ticams apstiprinājums tam, ka proBNP ir nozīmīgs ĀF incidences prognozes rādītājs ($OR = 4,0$; 95% TI 3,2–5,0; $p < 0,001$) [Patton, 2009].

Paaugstināts CRO ir pierādīts kā nozīmīgs ĀF riska faktors. Sekojot līdz 5806 pacientu veselības stāvoklim $6,9 \pm 1,6$ gadu garumā (*Cardiovascular Health Study*), ir pierādīts, ka pēdējās (ceturtās) kvartīles pacientiem ($CRO > 3,41$ mg/l), salīdzinot ar pirmās kvartīles pacientiem ($CRO < 0,97$ mg/l), biežāk konstatēja ĀF (7,4% vs. 3,7%; $OR = 1,8$; 95% TI 1,2–2,5; $p = 0,002$) [Avilas, 2003].

Elektriskā kardioversija un sinusa ritma uzturēšana. ĀF gadījumā sinusa ritma atjaunošana, uzturēšana un aritmijas recidīvu novēršana var samazināt aritmijas radītos simptomus un uzlabot sirds funkciju. Sinusa ritma atjaunošana ir saistīta ar fiziskās slodzes tolerances un hemodinamisko parametru uzlabošanos un ātriju izmēra samazināšanos [Van Gelder, 2002; Chiang, 2013]. Frekvences kontroles gadījumā mortalitāte un kardiovaskulāra morbiditāte neatšķiras, salīdzinot ar ritma kontroli, tādēļ tai tiek dota priekšroka kā sākotnējai ĀF terapijai. Tomēr ir pacienti, kas ikdienā paliek simptomātiski, tāpēc ir jāmēģina pāriet uz ritma kontroli [Van Gelder, 2002; Nieuwlaet, 2005].

Ritma kontrole tiek iedalīta divos posmos: SR atjaunošana un uzturēšana. Pēc SR atjaunošanas svarīgi ir novērst iespējamus ĀF recidīvus, jo cīņa ar tiem ir lētāka nekā ar aritmijas komplikācijām [Roy, 2000; Camm, 2010]. Sinusa ritma uzturēšanas pamatā ir riska faktoru korekcija, AAL, BAB, renīna angiotensīna sistēmas aktivitāti samazinošo, statīnu vai citu grupas medikamentu lietošana. Svarīgas SR atjaunošanas stratēģijas metodes ir farmakoloģiska un elektriska kardioversija, kā arī mūsdienās ilgstošai ritma kontrolei ir pieejama RFKA, kas var būt kā pirmās rindas terapija noteiktai pacientu grupai [Cannon, 2008].

EKV gadījumā tiek izmantota līdzstrāvas enerģija, ar kuru var efektīvi atjaunot sinusa ritmu gan akūtos, gan arī plānveida gadījumos. Tā ir viegli veicama procedūra ar pozitīvu iznākumu biežumu (gandrīz 100%) un zemu embolisko notikumu risku, ja ĀF ilgums ir mazāks par 48 stundām vai arī tiek lietota adekvāta antikoagulantu terapija [Jirgensons, Kalējs, 2010; Camm, 2012; Ērglis, 2013]. EKV efektivitāte ĀF gadījumā, kas nav ilgāka par trīsdesmit dienām, atšķiras atkarībā no lietotās līdzstrāvas stipruma: < 200 J gadījumā – 5,5%, 200 J gadījumā – 35% un 360 J gadījumā – 55%. Pētījumos pierādīts, ka pacientiem, kam ĀF ilgst mazāk par 30 dienām, SR var tikt atjaunots ar 100 J stipru strāvu, bet ilgstošākas ĀF gadījumā SR atjaunošanās varbūtība, ja strāvas stiprums ir < 200 J, ir maz ticama. Pacientiem, kam ĀF ilgst vairāk nekā 180 dienu, sākotnēji izmantots par 300 J lielāks lādiņš, kas ir drošs un var būt piemērots arī, ja ĀF ilgst 30–180 dienu [Gallagher, 2001].

Ir pētīta arī augstāka līdzstrāvas stipruma izmantošana EKV laikā pacientiem ar lielāku ķermeņa svaru ($KMI 48 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$) un rezistenci pret standarta EKV elektrisko impulsu lielumu. Tika pierādīts, ka 720 J liela impulsu terapija var būt droša un efektīva ĀF gadījumā, jo tā stabilizē sirds ritmu 84% gadījumu [Roy, 2000; Camm, 2010].

Neatliekama EKV tiek rekomendēta ĀF gadījumā, kad saglabājas ātra kambaru frekvence, kas nereaģē uz farmakoloģisko terapiju, un parādās miokarda išēmijas pazīmes, simptomātiska hipotensija, stenokardija vai sirds mazspēja. Tāpat EKV jāveic paroksismālas ĀF gadījumā, kas ilgst ne mazāk kā 48 stundas. Ja tomēr šis laiks ir pārsniegts un pacientam nav bijis regulāras un adekvātas anti-koagulantu terapijas, pirms EKV nepieciešama vismaz trīs nedēļu ilga terapija ar antikoagulantiem. EKV tiek definēta kā veiksmīga, ja EKG dokumentē vismaz divus *P* viļņus pēc elektriskā lādiņa [Lombardi, 2001].

Lai arī EKV ir efektīva ritma konversijas iespēja, pēc tās pacients nav pasargāts no ĀF recidīviem, kas tiek iedalīti trīs grupās: tūlītēji recidīvi pirmajās minūtēs pēc EKV, agrīni recidīvi pirmo piecu dienu laikā un vēlīni recidīvi, kas rodas pēc piecām dienām [Lombardi, 2001; Camm, 2010]. Ilgstošai sirds ritma uzturēšanai tiek lietoti AAL, lai atvieglotu ĀF simptomus un novērstu recidīvus. Tie nepieciešami, ja ir bieži (> 4 reizes gadā) recidīvi vai novēro sākotnēji klīnisko nestabilitāti, ir jāizvērtē proantiaritmiskais risks, blaknes un kontrindikācijas [Lafuente-Lafuente, 2006; Lip, 2013].

Četrdesmit četros randomizētos pētījumos ir pierādīts, ka ĀF recidīvu biežumu, salīdzinot ar kontroles grupu, ievērojami samazina nātriju kanālu ātrie blokatori (dizopiramīds, kvinidīns), lēnie blokatori (flekainīds, propafenons), dotefilīns, kālija kanālu blokatori (sotalols) vai mikstie jonu kanālu blokatori ar antisimpātisko efektu [Camm, 2010].

BAB lietošana pēc SR atjaunošanas mēreni novērš ĀF recidīvus, tos lieto pat līdz 71,2% paroksismālas ĀF gadījumu, labāk – tireotoksikozes un fiziskas slodzes izraisītas ĀF gadījumā [Lip, 2013]. Plašā randomizētā pētījumā 394 pacientiem, kas lietoja metoprololu, recidīvus konstatēja 47,7% gadījumu, salīdzinot ar 59,9% gadījumu kontroles grupā ($p = 0,005$) [Camm, 2010; Rienstra, 2012]. Persistējošas ĀF recidīvu gadījumos tika savstarpēji salīdzināta arī bisoprolola un karvedilola efektivitāte. Tika iegūti dati, ka karvedilola grupā ir par 14% mazāks recidīvu risks viena gada laikā ($n = 17$; 32%) nekā bisoprolola grupā (bez statistiskas ticamības: $n = 23$; 46%, $p = 0,468$) [Reimold, 1993]. KKB salīdzinoši tiek lietoti retāk – aptuveni 1,1% gadījumu pēc EKV [Chiang, 2013].

Propafenons samazina ĀF biežumu, un tam piemīt vājš BAB efekts. To nedrīkst lietot pacienti ar KSS vai samazinātu EF. Sinusa ritma kontrolei to izmanto 0,3–7,3% gadījumu [Camm, 2010]. Pētījumos ar propafenonu ($n = 50$) 3, 6 un 12 mēnešu laikā pēc kardioversijas SR bez recidīviem uztur attiecīgi $46 \pm 8\%$, $41 \pm 8\%$ un $30 \pm 8\%$ pacientu [Reimold, 1998].

Amiodarons ĀF recidīvu skaitu samazina efektīvāk nekā sotalols vai propafenons. Tas ir izvēles medikaments, un to lieto 4% gadījumu, ja ir permanenta ĀF, līdz pat 23,4% gadījumu, ja ir paroksismāla ĀF, pārsvarā izvēloties ritma kontrolei biežas, simptomātiskas ĀF gadījumā, neņemot vērā citu AAL lietošanas fonu [Lip, 2013]. To var lietot strukturālas sirds slimības gadījumā, kaut gan ir dati, ka gandrīz 50% gadījumu to nepareizi paraksta kā pirmās izvēles AAL cilvēkiem bez sirds mazspējas vai hipertensijas un ievērojamas kreisā kambara hipertrofijas [Jirgensons, Kalējs, 2010; Camm, 2010].

Ir konstatēts, ka, lietojot amiodaronu (200 mg 3 reizes dienā) un papildus tam arī enalaprilu (10 mg 2 reizes dienā) četras nedēļas pirms EKV līdz tam laikam, kad pirmo reizi novēro ĀF recidīvu pēc EKV, tūlītēju un agrīnu recidīvu biežums ir retāks (4,3% ($n = 70$) vs. 14,7% ($n = 75$), $p = 0,067$), bet Kaplana–Meijera analizē parādās iespējamā SR noturība četru nedēļu laikā (84,3% vs. 61,3%, $p = 0,002$) [Ueng, 2003; Chiang, 2013].

Sotalols, salīdzinot ar amiodaronu, mazāk efektīvi novērš ĀF recidīvus, tomēr rezultāti ir labāki nekā pacientiem, kas nelieto AAL ($p < 0,010$). Sotalols veicina proaritmijas stāvokļa rašanos, jo tas pagarina QT intervālu [McNamara, 2003; Singh, 2005]. Pētījumos pierādīts, ka, salīdzinot ar propafenonu, sotalola efektivitāte ir līdzīga ($n = 50$) – $49 \pm 7\%$, $46 \pm 8\%$ un $37 \pm 8\%$ pacientu 3, 6 un 12 mēnešu laikā nav konstatēti recidīvi [Van Gelder, 2002].

Plašā pētījumā, kur tika iesaistīti 403 pacienti, tika analizēts ĀF recidīvu biežums 201 cilvēka lielā grupā, kas lietoja amiodaronu mazās devās, un 202 cilvēku lielā grupā, kas lietoja vai nu sotalolu ($n = 101$), vai propafenonu ($n = 101$). Pēc 16 mēnešu ilgas kontroles 71 pacientam (35%) amiodarona lietošanas grupā un 127 pacientiem (63%) grupā, kas lietoja vai nu propafenonu, vai sotalolu, tika dokumentēti ĀF recidīvi [Roy, 2000; Connolly, 1999].

Ir pētīta arī atorvastatīna iespējamā ietekme uz ĀF recidīvu trīs mēnešu ilgā kontroles laikā pēc EKV: 48 pacienti ar 48 stundu ilgu ĀF tika iedalīti divās grupās – viena pēc EKV saņēma atorvastatīnu, bet otra to nesaņēma. Iznākumā ĀF recidīvi tika dokumentēti 18 pacientiem pirmajā grupā (12,5%) un 11 pacientiem otrajā grupā (45,8%) ($p = 0,01$). Tika konstatēts, ka atorvastatīns nozīmīgi samazina ĀF attīstību pēc EKV [Ozaydin, 2006].

Kaut gan riska faktoru korekcijai ir nozīmīga proaritmiska loma AH vai HSM gadījumā un tiek veikta adekvāta AAL terapija, ĀF recidīvi tomēr var būt un tos nav iespējams paredzēt vai pilnīgi novērst [Lombardi, 2001].

Faktori, kas ietekmē sinusa ritmu pēc elektriskās kardioversijas. ĀF recidīvi pēc elektriskās kardioversijas notiek bieži, un AAL terapija to iespaido tikai daļēji. Ir dokumentēts, ka ĀF recidīvi 40–60% SR atjaunošanas gadījumu notiek arī tad, ja turpmāk tiek veikta adekvāta AAL terapija. Vidējais recidīvu biežums hroniskas un persistējošas ĀF gadījumā ir 30–60%, kas var būt ap 27% divu nedēļu laikā un līdz pat 38% sešu mēnešu laikā [Lombardi, 2001].

Nozīmīga problēma, kas saistīta ar ĀF iespējamo vēlino recidīvu dokumentāciju, nosakot sinusa ritma uzturēšanas efektivitāti, ir ĀF asimptomātiskā daba. Ir pierādīta nozīmīgi ticama ĀF recidīvu biežuma atšķirība starp pacientiem, kam ir implantētas monitorēšanas ierīces, un pacientiem, kam ĀF dokumentēta ar ārējām EKG ierīcēm un kas saņem optimizētu antiaritmisko līdzekļu terapiju. Pētījumā, kurā tika iesaistīti 210 pacienti, 19 ± 11 mēnešu laikā tika veiktas 678 kontroles vizītes, kurās 51 pacientam (46%) EKG pierakstā un 97 pacientiem (88%) ar implantētām ierīcēm EKG atmiņā tika dokumentēta ĀF ($p < 0,001$), no kurām 19 (38%) bija pilnīgi asimptomātiskas. Tas ļāva secināt, ka ĀF recidīvu incidence ir augsta arī tad, ja tiek optimizēta antiaritmisko līdzekļu terapija [Camm, 2012].

Pēc pasaules literatūras izpētes jāsecina, ka lielākā daļa ĀF riska faktoru ir pierādīti arī kā ĀF recidīvu riska faktori pēc ritma atjaunošanas. Nozīmīgi neatkarīgie faktori, kas veicina ĀF recidīvus pēc EKV, ir pacienta vecums, ilgstoša ĀF epizode un bieži ĀF recidīvi pirms EKV, palielināts kreisā ātrija lielums vai samazināta kreisā kambara funkcija, KSS, kā arī mitrālā vārstuļa vai plaušu slimības, ātrāka SDF, ātriju vadītspējas izmaiņas un ektopiski ātriju ritmi [Cannon, 2008; Camm, 2010; Jirgensons, Kalējs, 2010]. Dažādi ir pētījumu rezultāti, kuros analizēta SR stabilitāte pēc tā atjaunošanas.

Pēc jebkura veida ritma kardioversijas gada laikā kā neatkarīgi SR prognozes faktori paroksismālas ĀF gadījumā ir isāks kopējais ĀF ilgums, Ic klases AAL vai amiodarona turpmāka lietošana, ja nav HOPS ($p = 0,003$), mazāks vecums ($p = 0,004$) un mazāks kreisais ātrijs ($p = 0,005$) [De Vos, 2010; Pisters, 2012].

Pacientiem ar palielinātu kreiso ātriju (> 45 mm) un hronisku, simptomātisku ĀF Ia un Ic klases AAL vai amiodarona lietošana sešu mēnešu laikā SR stabilitāti pierādīja 81% gadījumu, 12 mēnešu laikā – 79% gadījumu un 24 mēnešu laikā – 60% gadījumu. Retāki recidīvi bijuši, ja hroniska ĀF ilgusi mazāk par 1 gadu, LA diametrs bijis ≤ 60 mm ($p < 0,05$), kā arī tad, ja nav bijušas mitrālā vārstuļa slimības. Vecums, kreisā kambara funkcija un KSS esamība nebija saistīta ar iznākumu [Brodsky, 2013].

Paroksismālas ĀF gadījumā bez kreisā kambara disfunkcijas kā nozīmīgi ĀF recidīva riska faktori 124 pacientu lielā grupā tika pierādīti arī KSS (RR 1,9; 95% TI 0,9–3,9), neparoksismāla ĀF (RR 2,3; 95% TI 1,1–5,0), sieviešu dzimums (RR 2,3; 95% TI 1,1–4,6), plaušu slimības (RR 3,9; 95% TI 1,9–7,6) un valvulāra sirds slimība (RR 4,1; 95% TI 2,2–8,8). Kā neatkarīgi ĀF recidīvu prognozējošie faktori tika pierādīti KSS (OR 2,5; 95% TI 1,1–8,2) un sieviešu dzimums (RR 3,4; 95% TI 1,3–8,9) [Suttorp, 1993].

Lielāks ĀF recidīvu risks ir pacientiem ar $\text{KMI } 25\text{--}30 \text{ kg/m}^2$ (RR 0,07; 95% TI 0,008–0,59), $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ (RR 0,24; 95% TI 0,08–0,72), cukura diabētu (RR 0,34; 95% TI 0,12–0,98), ja ĀF ilgst vairāk nekā 3 mēnešus (RR 0,28; 95% TI 0,09–0,83) un kreisā ātrija diametrs ir lielāks par 45 mm (RR 0,23; 95% TI 0,07–0,74) [Ozaydin, 2006].

Pētot agrīnu recidīvu (12-15 dienu laikā pēc EKV) riska faktorus, kā neatkarīgi riska faktori netika pierādīti: LA diametrs, vecums, dzimums, AH, CD, ĀF ilgums, EF, iepriekš veikta EKV ($p > 0,05$). Kā neatkarīgs riska faktors agrīniem recidīviem tika pierādīta sirds frekvences variabilitāte (ja zema frekvence pret augstu frekvenci ir vairāk nekā divās situācijās, rekurentas ĀF risks ir 97% (OR 1,97; 95% TI 1,33-2,94) [Lombardi, 2001].

Augsti jutīgā CRO līmenis pētīts arī nevalvulāras persistējošas ĀF gadījumā pirms EKV un vienu gadu pēc tās, lai noteiktu tā korelāciju ar ĀF recidīviem. Tika konstatēts, ka pacientiem, kuriem $CRO < 1,9$ mg/l, bija ievērojamāki retāki ĀF recidīvi (4% vs. 33% pēc trim mēnešiem, salīdzinot ar augstāku CRO līmeni ($p = 0,007$), un 28% pret 60% pēc viena gada ($p = 0,010$)) [Loricchio, 2007].

Citos literatūras avotos kā iespējamais ĀF recidīva riska faktors minēts arī obstruktīvas miega apnojas sindroms, kura gadījumā ir intermitējoša organisma hipoksija un paaugstināta simpātiskās nervu sistēmas aktivitāte. Pierādīts, ka gada laikā 27 pacientiem bez miega apnojas adekvātas terapijas ĀF recidīvu biežums bija 82% vs. 42% pacientu grupā, kas saņēma miega apnojas sindromam adekvātu terapiju ($p = 0,0013$) [Kanagala, 2003].

Randomizētā pētījumā *Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-line Treatment of Symptomatic Atrial Fibrillation* viena gada kontroles laikā tika salīdzināti terapijas rezultāti 35 pacientiem, kas saņēma antiaritmiskos līdzekļus, un 32 pacientiem pēc RFKA. ĀF recidīvi bija biežāki medikamentozas kardioversijas gadījumā, salīdzinot ar RFKA grupu (63% ($n = 22$) vs. 19% ($n = 4$); $p < 0,001$). Arī biežāka hospitalizācija bija dokumentēta medikamentozas kardioversijas pacientu grupā (54% ($n = 19$) vs. 9% ($n = 3$), $p < 0,001$) [Wann, 2011]. Recidīvu riska faktori jāvērtē arī pēc RFKA, lai spriestu par AAL nepieciešamību un izmaiņām terapijā. Kā viens no atkārtotas ĀF riska faktoriem pēc RFKA ir palielināts kreisā kambara miokarda ekstracelulārais tilpums, kas stingri korelē ar miokarda fibrozi un kas, palielinoties par 10%, palielina rekurentas ĀF risku par 29% [Pisters, 2012].

Pēc PV RFKA par recidīvu iespējamību var prognostiski spriest arī pēc HATCH skalas: arteriālā hipertensija (1 punkts), par 75 gadiem lielāks vecums (1 punkts), insults / TIL (2 punkti), HOPS (1 punkts), sirds mazspēja (2 punkti). Izpētīts, ka pacientiem, kuriem pēc HATCH skalas ir vairāk nekā 2 punkti, bija izteikti lielāks kreisā ātrija izmērs, ESD, EDD un mazāka kreisā kambara izsviedes frakcija, salīdzinot ar pārējām HATCH kategorijām. Pēc kontroles laikposma (474 ± 330 dienas) rekurentas ĀF biežums bija attiecīgi 36,4%, 38,7% un 34,3% HATCH 0, 1, > 2 grupā ($p = 0,707$).

Datu analīze pierādīja, ka neparoksismāla (persistējoša) ĀF, kreisā ātrija izmērs un $\dot{Q}MI$ ir nozīmīgi ĀF recidīva riska faktori. Kā vienīgais neatkarīgais ĀF recidīva riska faktors tika pierādīta iepriekš neparoksismāla ĀF ($HR = 1,4$; 95% TI 1,0-1,99; $p = 0,031$) [De Vos, 2010].

Materiāls un metodes

Pētījums ir klasificēts kā gadījumu-kontroles retrospektīvs, prospektīvs pētījums. Tajā apkopoti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centra 11. – aritmoloģijas – nodaļā ārstēto pacientu, kam ātriju fibrilācijas gadījumā sinusa ritms atjaunots ar elektrisko impulsu terapiju, medicīnisko karšu dati un kontroles tālruna zvanu (pēc viena, trim un sešiem mēnešiem) laikā iegūtā informācija.

Pētījumā iekļauti abu dzimumu jebkura vecuma 485 pacienti ar ātriju fibrilāciju, kuriem veiktas elektriskās kardioversijas un kuri izrakstīti no slimnīcas 2013. gada laikā. Apkopota un analizēta pacientu slimības un dzīves anamnēze, asinsaina, bioķīmisko analīžu, ehokardiogrāfisko parametru, elektrokardiogrāfisko datu, ārstēšanas taktikas, elektriskās kardioversijas norise un iznākums stacionārā, kā arī pa tālruni veikto aptauju laikā iegūtā informācija.

Dati statistiski apstrādāti, izmantojot *IBM SPSS Statistics 17.0* programmu. Ticamības intervāli relatīvajiem biežumiem aprēķināti ar *Confidence Interval Calculator for proportions*. Par statistiski ticamu uzskatāms rezultāts, ja p vērtība $< 0,05$. Parametri atainoti kā vidējās vērtības, to standartnovirze, mediāna, absolūtais biežums un relatīvais biežums – procentos.

Kvantitatīvo datu atbilstība normālam iedalījumam abās grupās pārbaudīta ar Kolmogorova-Smirnova testu, savukārt izlašu dispersijas pārbaudītas ar Lēvena testu. Attiecīgi dati analizēti, izmantojot Stjūdenta testu normāla iedalījuma gadījumā un Manna-Vitnija testu asimetriska iedalījuma gadījumā (kaut vienā no grupām). Kvalitatīvo datu atšķirības grupā bez recidīviem un grupā ar recidīviem meklētas, izmantojot hī kvadrāta (χ^2) testu un Fišera precīzo testu (ja sagaidāmo gadījumu skaits $n < 5$ kādā no ailītēm tabulā).

Parametriem, kas pierādīti kā statistiski ticami atšķirīgi abās grupās, pētīta savstarpējā saistība korelācijas analizē – Pīrsona korelācija un loģistiskās regresijas analizē.

Pētnieciskā darba veikšana iepriekš tika saskaņota ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteju un saņemta atļauja veikt pētījumu.

Rezultāti

Pētījumā tika apkopota informācija par 485 ar ātriju fibrilāciju sirgstošiem pacientiem, kam SR atjaunošanai lietota elektrisko impulsu terapija Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centra 11. nodaļā. No tiem 256 pacienti ir prospektīvi, bet 229 – retrospektīvi.

Kopumā kontroles zvani veikti 227 pacientiem – 44,1% ($n = 100$) sieviešu un 55,9% ($n = 127$) vīriešu. Pēc trīs mēnešiem kontroles zvanu saņēma 84% ($n = 192$) pacientu, bet pēc sešiem mēnešiem – 65,6% ($n = 149$) pacientu, ar kuriem sazinājās viena mēneša laikā. Ar 29 slimniekiem, kas parakstījuši piekrišanu kontrolei pa tālruni, sazināties neizdevās, zvanot trīs dažādās dienās vismaz divas reizes, kā arī nepareizu vai slēgtu tālruņa numuru dēļ. Sešu mēnešu kontroles periodā konstatēts viens nāves un divi cerebrāla insulta gadījumi. Kopējais recidīvu skaits, neizšķirot kontroles laiku (1 / 3 / 6 mēneši), bija 32,6% ($n = 74$) (sk. 1. tab.).

1. tabula. Kontroles tālruņa zvanu laikā no pacientiem gūtā informācija par ātriju fibrilācijas (ĀF) recidīviem
Data from telephone control and questionnaire from patients about atrial fibrillation relapses

		Pēc viena mēneša		Pēc trīs mēnešiem		Pēc sešiem mēnešiem	
		n = 227	95% TI	n = 192	95% TI	n = 149	95% TI
Sinusa ritms kontroles dienā, n (%)	Ir	207 (91,2)	86,5–94,4	172 (89,6)	84,1–93,4	108 (83,7)	76,0–89,4
	Nav	20 (8,8)	5,6–13,5	20 (10,4)	6,6–15,8	21 (16,3)	10,6–24,0
ĀF recidīvi (kopā 32,6%), n (%)	Ir	48 (21,1)	16,1–27,2	48 (25,0)	19,2–31,9	55 (36,9)	29,3–45,2
	Nav	178 (78,8)	72,4–83,5	144 (63,4)	68,2–80,8	94 (63,1)	54,8–70,7
Hospitalizēto pacientu skaits (recidīvu dēļ), n (%)		30 (62,5%)		33 (68%)		35 (63,6%)	
Recidīvu skaits vienam pacientam, n (%)	0	178 (78,8)	72,4–83,5	144 (74,6)	68,2–80,8	94 (63,1)	54,8–70,7
	1	44 (19,5)	14,6–25,2	37 (19,27)	14,1–25,7	30 (20,1)	14,2–27,6
	2–3	2 (0,9)	0,2–3,5	10 (5,20)	2,7–9,6	14 (9,4)	5,4–15,5
	≥ 4	1 (0,4)	0,02–2,8	1 (0,52)	0,03–3,3	3 (2,32)	0,5–6,2
	Pastāvīga ĀF	1 (0,4)	0,02–2,8	1 (0,5)	0,03–3,3	8 (5,4)	2,5–10,7

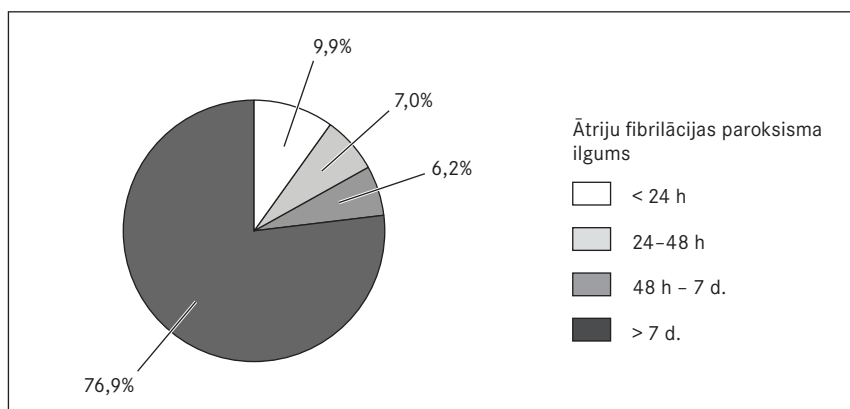
n = pacientu skaits.

Nonākot slimnīcā, ĀF epizodes ilgums bija: mazāk nekā 24 h – 9,9% ($n = 48$) pacientu, 24–48 h – 7,0% ($n = 34$), ilgāk par 48 h līdz 7 dienām – 6,2% ($n = 30$), bet vairāk kā 7 dienas ilga – 76,9% ($n = 373$) pacientu (sk. 1. att.). Slimnīcā ar Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestu nokļuvuši 14,8% ($n = 72$) pacientu, ar ārsta nosūtījumu – 84,1% ($n = 408$), bet tikai 1,0% ($n = 5$) pacientu aritmijas dēļ ieradusies paši.

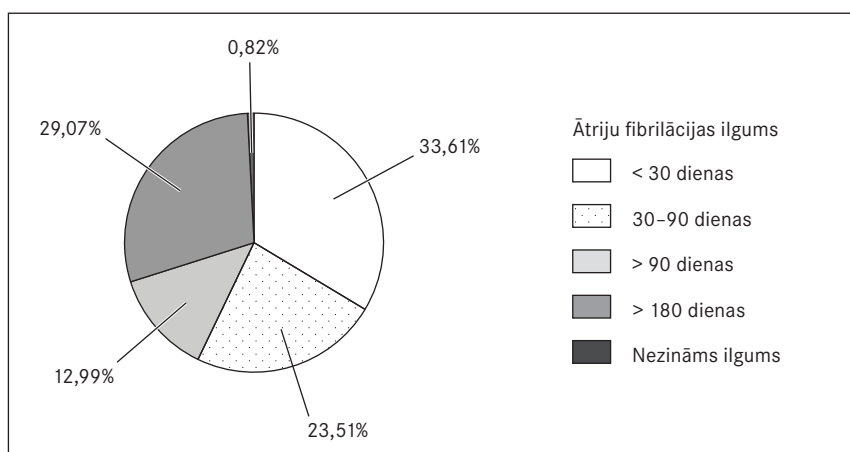
ĀF ilgums līdz 30 dienām bijis 33,61% ($n = 163$) pacientu, 30–90 dienas – 23,51% ($n = 114$), vairāk par 90 dienām – 12,99% ($n = 63$), bet vairāk par 180 dienām – 29,7% ($n = 141$) pacientu (sk. 2. att.).

Slimnīcā ĀF kā galvenā iemesla dēļ nonākuši 452 (93,2%) pacienti, bet 33 (6,8%) pacienti – citu iemeslu dēļ; 447 (97,7%) pacienti nokļuvuši slimnīcā darba dienās, bet tikai 11 (2,3%) – brīvdienās.

1. attēls. Ātriju fibrilācijas paroksisma ilgums pirms elektriskās kardioversijas
Duration of paroxysm of atrial fibrillation before electrical cardioversion



2. attēls. Ātriju fibrilācijas ilgums pirms elektriskās kardioversijas
Duration of atrial fibrillation before electrical cardioversion



Apkopotie anamnēzes dati liecina: 62,3% (n = 302) pacientu iepriekš veikta vismaz viena farmakoloģiska kardioversija, bet 13,0% (n = 63) to noliedz, par 0,6% (n = 3) pacientu nav datu. Agrāk EKV veikta 42,3% (n = 205) pacientu. Kopumā 24,1% (n = 117) pacientu dokumentētu iepriekšējo epizožu nav bijis. Sinusa ritms iepriekš atjaunots ar EKV 43,2% (n = 98) prospektīvo pacientu, no kuriem kontroles laikā 32,6% (n = 32) pacientu dokumentēti ĀF recidīvi (p = 0,550).

Pirms EKV stacionārā lietoto medikamentu biežums: BAB - 90,1% (n = 437), amiodarons - 69,5% (n = 337); ACE vai ARB - 67,4% (n = 327); Ic grupas AAL - 4,7% (n = 23). Pēc EKV lietotie medikamenti: BAB - 92,0% (n = 446), amiodarons - 68,7% (n = 333), ACE vai ARB - 70,5% (n = 342); Ic grupas AAL - 5,2% (n = 25).

Pētījumā iekļauto pacientu pieejamo ehokardiogrāfijas datu vidējās vērtības: EDD (n = 145) $53,4 \pm 6,5$ mm (SD); ESD (n = 134) $37,5 \pm 7,4$ mm; EF (n = 247) $55,31 \pm 9,9\%$; LA (n = 197) $45,0 \pm 7,0$ mm; LAVI (n = 134) $38,1 \pm 10,4$ ml/m²; KK starpsiena (n = 128) $11,4 \pm 2,2$ mm; KK mugurējā siena (n = 117) $11,0 \pm 1,8$ mm; LKSS (n = 38) $65,0 \pm 37,0$ mm Hg.

Apkopotie dati par slimnieku blakusslimībām un anamnēzi: arteriālā hipertensija - 403 pacientiem (83,1%); 44 smēķētāji (9,1%); cukura diabēts - 61 pacientam (12,6%); HSM - 323 pacientiem (66,6%); sirds operācijas iepriekš veiktas 18 pacientiem (3,7%); metabolā sindroma diagnozei vismaz trīs kritēriji atbilst 78 pacientiem (16,1%); miokarda infarkts anamnēzē - 59 pacientiem (12,2%); perkutāna koronāra intervence iepriekš veikta 74 pacientiem (15,3%); anamnēzē insults bijis 27 pacientiem

(5,6%); elektrokardiostimulatori – 39 pacientiem (8,0%); HNS bijusi 58 pacientiem (12,0%), no kuriem 33 pacientiem (6,8%) nav datu par HNS; HKMP diagnoze – 10 pacientiem (2,1%); RFKA iepriekš veikta 19 pacientiem (3,9%).

Lai atjaunotu SR, elektriskās kardioversijas laikā lietota $199,57 \pm 52,04$ J liela līdzstrāvas enerģija (minim. 70 J; maks. 360 J); izlāžu skaits $1,2 \pm 0,6$ reizes EKV laikā. SR atjaunots: 404 (83,3%) gadījumos – ar vienu izlādi, 47 (9,7%) gadījumos – ar divām izlādēm, 22 (4,5%) gadījumos – ar 3 izlādēm, 4 gadījumos – ar 6 (1,2%) izlādēm. Iznākumā 472 (97,8%) pacientiem EKV beidz ar SR; 407 (83,9%) gadījumos efektu iegūst ar pirmo, bet 72 (14,8%) gadījumos ir nepieciešama atkārtota izlāde.

Medikamentu rekomendācijas pēc EKV: ACEI – 304 (62,7%), statīni – 255 (52,6%), aldosterona antagonisti – 52 (10,7%), metabolie medikamenti – 7 (1,4%), etacizīns – 43 (8,9%), propafenons – 37 (7,6%), amiodarons – 301 (62,1%), omega-3 taukskābes – 4 (0,8%), apiksabāns – 7 (1,4%), varfarīns – 252 (52,0%), dabigatrans – 161 (33,2%), rivaroksabāns – 24 (4,9%), BAB – 440 (90,7%), ARB – 45 (9,3%), sotalols – 22 (4,5%), KKB – 90 (18,6%) pacientiem.

Prospektīvo pacientu grupā (n = 227) viena mēneša kontroles laikā amiodaronu lietojuši 58,1% (n = 132), ACEI – 58,1% (n = 132), ARB – 9,7% (n = 19), BAB – 86,8% (n = 197), KKB – 19,8% (n = 45) pacientu. Attiecīgi trīs mēnešu kontroles laikposmā (n = 192) amiodaronu lietojuši 24,5% (n = 47), ACEI – 57,3% (n = 110), ARB – 8,9% (n = 17), BAB – 84,4% (n = 162), KKB – 20,8% (n = 40). Sešu mēnešu kontroles laikā (n = 149) amiodaronu lietojuši 22,15% (n = 33), ACEI – 55,0% (n = 82), ARB – 7,4% (n = 12), BAB – 81,9% (n = 122), KKB – 16,9% (n = 31) pacientu. Lietoto medikamentu biežums pacientu grupā bez recidīviem un grupā ar recidīviem ir atainots 2. un 3. tabulā.

Iedalot pacientus grupā ar recidīviem un grupā bez recidīviem atkarībā no lietotajiem AAL, statistiski ticami retāk recidīvu bija amiodarona lietotāju grupā, tā apliecinot amiodarona pārākumu pār etacizīnu un propafenonu (p = 0,002) (2. tab.). Sešu mēnešu laikā propafenona lietošanas gadījumā recidīvus novēroja 63,6% pacientu (95% TI 31,62–87,6); lietojot etacizīnu, – 83,3% (95% TI 36,5–99,1); savukārt amiodarona grupā tos novēroja visretāk, t. i., 33,3% (95% TI 18,5–51,8) (sk. 3. tab.), kā arī kopumā, neizšķirot kontroles laiku, amiodarona grupā recidīvi bija 29,9% (95% TI 22,9–38,9) pacientu.

Kaplana-Meiera SR saglabāšanas analizē statistiski ticami labāki rezultāti konstatēti amiodarona lietošanas grupās viena mēneša laikā (95% TI, p = 0,027), vēlākā laikposmā statistiski ticamas AAL efektivitātes atšķirības netika novērotas, jo šajā analizē netika iekļauti pacienti, kas nebija lietojuši nevienu AAL. Beigu punkta atzīme ir ĀF recidīvs vai medikamenta lietošanas pārtraukšana ar attiecīgo notikumu – ir / nav recidīvs. BAB un KKB netika uzskatīti par AAL.

Sotalola grupā statistiski ticamas atšķirības recidīvu biežumā netika pierādītas: AAL lietotājiem atkārtotas ĀF epizodes kontroles laikā bijušas relatīvi vairāk (33,3%; n = 3; 95% TI 9,0–69,1), salīdzinot ar grupu, kurā lietoja citu AAL vai nelietoja nevienu AAL (32,3%; n = 68; 95% TI 26,1–39,1) (p = 0,600).

2. tabula. Antiaritmisko līdzekļu efektivitātes izvērtējums, salīdzinot grupas, kurās pacienti lieto dažādus antiaritmiskos līdzekļus vai tos nelieto vispār

Effectiveness of antiarrhythmic drugs and comparison between groups with and without antiarrhythmics

Antiaritmiskais līdzeklis	Recidīvi viena mēneša laikā				Recidīvi trīs mēnešu laikā				Recidīvi sešu mēnešu laikā			
	Ir	Nav	R%	p	Ir	Nav	R%	p	Ir	Nav	R%	p
Nelieto AAL	8	52	13,3	—	18	97	15,6	—	29	66	38,6	—
Propafenons	4	7	36,3	0,128	4	8	33,3	0,001	7	4	63,6	0,041
Cits AAL	36	119	23,2		26	39	25,0		19	24	44,1	
Etacizīns	4	12	25,0	0,216	6	5	54,5	< 0,001	5	1	83,3	0,017
Cits AAL	36	114	24,0		24	42	36,4		21	27	43,7	
Amiodarons	28	104	21,2	0,044	15	32	31,9	0,001	11	22	33,3	0,002
Cits AAL	12	22	33,3		15	15	50,0		15	6	71,4	

AAL – antiaritmiskais līdzeklis; R% – recidīvu relatīvais biežums antiaritmiskā līdzekļa lietošanas grupā attiecīgajā kontroles laikposmā; p – statistiski ticama atšķirība, ja < 0,05.

Pacientu grupā, kas lietoja BAB līdzekļus, ĀF recidīvi bija retāki, neprecizējot kontroles laiku bez statistiskas ticamības: lietotāju grupā (n = 66) recidīvi bija 32,2% (95% TI 25,9–39,1) pacientu, salīdzinot ar grupu, kur BAB netika lietoti (n = 139), – 34,3% (95% TI 13,0–61,3) pacientu (p = 1,000). Visretāk ĀF recidīvi tika konstatēti grupā, kas lietoja nebivololu (n = 44), – 6,8% lietotāju, un šis rādītājs nesaņiedza statistisko ticamību (p = 0,640), sk. 3. att.

3. tabula. Dažādu medikamentu lietošanas biežums grupā ar recidīviem un grupā bez recidīviem viena, trīs un sešu mēnešu kontroles laikposmā

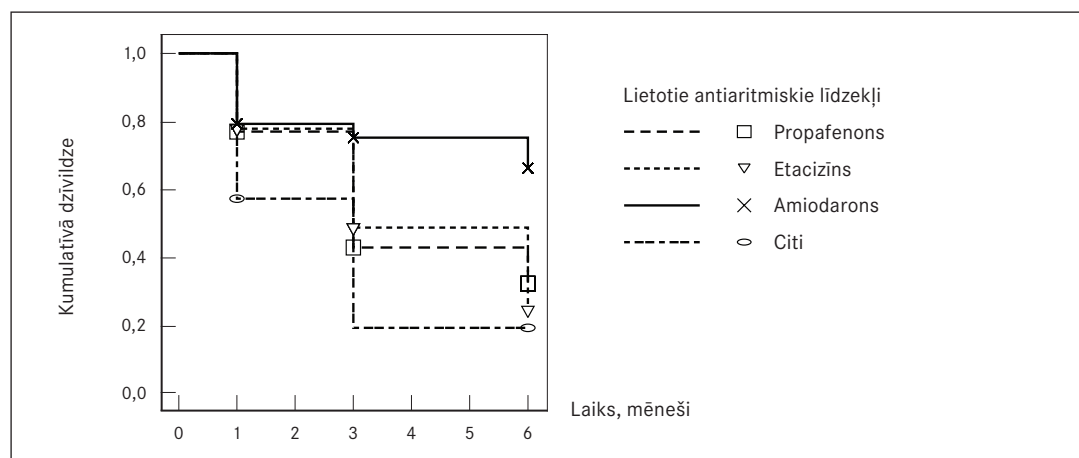
Different medication in groups with and without relapses of atrial fibrillation in one, three and six month period

Lietotie medikamenti		Viena mēneša laikā		Trīs mēnešu laikā		Sešu mēnešu laikā	
		Grupa ar recidīviem, n (%)	Grupa bez recidīviem, n (%)	Grupa ar recidīviem, n (%)	Grupa bez recidīviem, n (%)	Grupa ar recidīviem, n (%)	Grupa bez recidīviem, n (%)
AAL	Nelieto	52 (29,2)	8 (16,7)	97 (67,4)	18 (37,5)	66 (70,2)	29 (52,7)
	Propafenons	7 (3,9)	4 (8,3)	8 (5,6)	4 (8,3)	4 (4,3)	7 (12,7)
	Etacizīns	12 (6,7)	4 (8,3)	5 (3,5)	6 (12,5)	1 (1,1)	5 (9,1)
	Amiodarons	104 (58,4)	28 (58,3)	32 (22,2)	15 (31,3)	22 (23,4)	11 (20,0)
	Cits	3 (1,7)	4 (8,3)	2 (1,4)	5 (10,4)	1 (1,1)	3 (5,5)
ACE vai ARB	ACE	109 (61,2)	23 (47,9)	86 (59,7)	24 (50)	53 (56,4)	29 (52,7)
	ARB	15 (8,4)	4 (8,3)	13 (9,0)	4 (8,3)	9 (9,6)	3 (5,5)
	Nelieto	54 (30,3)	21 (43,8)	45 (31,3)	20 (41,7)	32 (34,0)	23 (41,8)
BAB	Nelieto	26 (14,6)	4 (8,3)	25 (17,4)	5 (10,4)	19 (20,2)	8 (14,5)
	Metoprolols	77 (43,3)	26 (54,2)	64 (44,4)	26 (54,2)	43 (45,7)	25 (45,5)
	Bisoprolols	68 (38,3)	13 (27,1)	50 (34,7)	13 (27,1)	28 (29,8)	18 (32,7)
	Nebivolols	7 (3,9)	3 (6,3)	5 (34,7)	3 (6,3)	4 (4,3)	3 (5,5)
	Cits	0	2 (4,2)	0	1 (2,1)	0	1 (1,8)
Lipīdus korigējošie medikamenti	Nelieto	98 (55,1)	24 (50)	75 (52,1)	24 (51,1)	53 (56,4)	28 (50,1)
	Statīni	77 (43,3)	24 (50)	66 (45,8)	21 (44,7)	39 (41,5)	27 (49,1)
	Fibrāti	2 (1,1)	0	2 (1,4)	2 (4,3)	1 (1,1)	0
	Ezetrols	1 (0,6)	0	1 (0,7)	0	1 (1,1)	0
KKB	Nelieto	147 (82,6)	35 (72,9)	116 (80,6)	36 (75)	71 (76,6)	47 (85,5)
	Verapamils	2 (1,1)	0	3 (2,1)	3 (6,3)	2 (2,1)	0
	Amlodipīns	25 (14)	12 (25)	20 (13,9)	8 (16,7)	15 (16)	8 (14,5)
	Lacidipīns	2 (1,1)	1 (2,1)	2 (1,4)	1 (2,1)	2 (2,1)	0
	Cits	2 (1,1)	0	3 (2,1)	0	3 (3,2)	0
Aldosterona antagonisti	Lieto	17 (9,6)	7 (8,3)	10 (6,9)	6 (12,5)	6 (6,4)	6 (10,9)
	Nelieto	161 (90,4)	41 (85,4)	134 (93,1)	42 (87,5)	88 (93,6)	49 (89,1)
Metabolie medikamenti	Lieto	13 (7,3)	4 (8,3)	13 (9,0)	4 (8,3)	4 (4,3)	8 (14,5)
	Nelieto	165 (92,7)	44 (91,7)	131 (91,0)	44 (91,7)	90 (95,7)	47 (85,5)
CD korekcijas medikamenti	Lieto	18 (10,1)	8 (16,7)	14 (9,7)	6 (12,5)	13 (13,8)	5 (9,1)
	Nelieto	160 (89,9)	40 (83,3)	130 (90,3)	42 (87,5)	81 (86,2)	50 (90,9)

AAL – antiaritmiskais līdzeklis, ACE – angiotensīnu konvertējošie medikamenti, ARB – aldosterona receptoru antagonisti, BAB – beta adrenoblokatori, KKB – kalcija kanālu blokatori, CD – cukura diabēts.

3. attēls. Kaplana-Meiera salīdzinošā sinusa ritma saglabāšanas analīze – izdzīvošanas laiks bez recidīviem – lietoto antiaritmisko līdzekļu grupās

Maintenance of sinus rhythm and different antiarrhythmic drugs



Tika pierādītas statistiski ticamas recidīvu biežuma atšķirības: lietojot statīnus ($n = 119$), recidīvi bija 26,9% pacientu ($n = 32$; 95% TI 19,4–35,9), bet grupā, kur nelietoja statīnus ($n = 101$), recidīvi bija 38,6% pacientu ($n = 39$; 95% TI 29,2–48,4) ($p = 0,044$).

Bez statistiskas ticamības KKB lietotāju grupā recidīvi bija retāk – 26,2% pacientu ($n = 11$; 95% TI 14,4–42,3), salīdzinot ar KKB nelietotāju grupu, kur tie bija 33,7% ($n = 60$; 95% TI 26,9–41,2) ($p = 0,463$). Amlodipīna lietotāju grupā ($n = 23$) sešu mēnešu laikā recidīvi bija 34,8% ($n = 8$) pacientu, salīdzinoši retāk lietots verapamils ($n = 2$) un lacidipīns ($n = 2$).

Angiotensīna aktivitāti samazinošo medikamentu lietotāju grupā statistiski ticama atšķirība netika pierādīta ($p = 0,245$), tomēr recidīvi retāk bija ACEI lietotājiem – 17,2% pacientu ($n = 23$; 95% TI 11,9–24,8), salīdzinot ar ARB lietotāju grupu – 21% pacientu ($n = 4$; 95% TI 8,5–43,3) – un grupu, kas nelieto nevienu no šiem medikamentiem, – 28,77% pacientu ($n = 21$; 95% TI 19,6–40,0).

Statistiski ticami retāk recidīvi novēroti aldosterona antagonistu lietotāju grupā – 12,5% pacientu ($n = 3$; 95% TI 3,3–33,5), salīdzinot ar grupu, kur tos nelieto, – 34,7% pacientu ($n = 68$; 95% TI 28,1–41,8) ($p = 0,036$). Līdzīga situācija ir vērojama arī pacientiem, kas sešu mēnešu laikā lietoja diurētiskos līdzekļus, – recidīvu biežums bija 15,4% pacientu ($n = 4$; 95% TI 5,0–35,7), salīdzinot ar grupu, kur tie netika lietoti, – 41,5% pacientu ($n = 51$; 95% TI 32,8–50,7) ($p = 0,014$).

Veicot Manna-Vitnija testu, tika pētītas iespējamās kvantitatīvās datu vērtības, kas neatbilst normālam iedalījumam, un atšķirības pacientu grupās, kam ir vai nav bijis ĀF recidīvs viena, trīs vai sešu mēnešu laikā. Pacientu grupā, kam bijis recidīvs viena mēneša laikā, tika noteikts lielāks LA diametrs – 45,2 mm [41,0; 48,0], salīdzinot ar grupu bez recidīviem – 45,0 mm [40,0; 48,0] ($n = 112$; $p = 0,985$); LAVI 40,0 [32,0; 45,0] vs. 36,0 [32,0; 42,0] ($n = 82$; $p = 0,318$); ķermeņa masas indekss – 29,3 [25,9; 32,9] vs. 29,2 [26,5; 29,4] ($n = 170$; $p = 0,609$) un triglicerīdu līmenis – 1,1 [0,85; 1,4] vs. 1,0 [0,7; 1,7] ($n = 203$; $p = 0,997$), tomēr statistisku ticamību nesasniedz.

Vēlāku recidīvu grupā trīs un sešu mēnešu laikā atšķirības saglabājas, bet statistiskā ticamība netiek sasniegta. Nozīmīgas statistiskas atšķirības arī netika pierādītas, salīdzinot vērtības starp grupām, kam nav bijis recidīvu un kam ir bijis viens vai divi, trīs vai četri un vairāk recidīvu. Iedalot pacientus grupās pēc LA diametra, biežāki recidīvi konstatēti lielāka LA diametra gadījumā: grupā ar LA diametru, kas lielāks par 50 mm, recidīvi sastopami 47,6% ($n = 10$) gadījumu, bet, ja LA diametrs ir mazāks par 50 mm, recidīvi konstatēti 40,6% ($n = 37$) gadījumu, tomēr statistiskā ticamība netika sasniegta ($p = 0,672$) (sk. 4. att.).

Līdzīgi arī Stjudenta t-testa gadījumā, salīdzinot kvantitatīvos datus, kas atbilst normālam iedalījumam, statistiskā ticamība abās grupās netika pierādīta. Pacientiem, kam kontroles laikā bijuši recidīvi, novēro augstāku holesterīna ($p = 0,518$) un zema blīvuma lipoproteīnu ($p = 0,215$) līmeni, kā arī mazāku glomerulu filtrācijas ātrumu ($p = 0,095$).

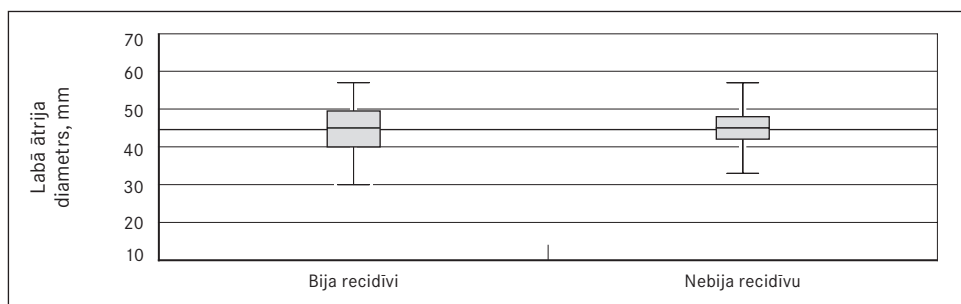
Pacienti tika iedalīti grupā ar recidīviem vai grupā bez recidīviem atkarībā arī no ĀF ilguma pirms EKV. Biežāki recidīvi bez statistiskas ticamības viena un trīs mēnešu laikā bijuši grupā, kur ĀF ilgusi vairāk par 180 dienām. Mēneša laikā recidīvi ĀF gadījumā, kas ilgusi mazāk nekā 30 dienas, bija 12,0% pacientu, 30–90 dienas (n = 63) – 22,0%, vairāk nekā 90 dienas (n = 23) – 17,0%, bet vairāk par 180 dienām (n = 77) – 27,0% pacientu (p = 0,311).

Trīs mēnešu laikā recidīvus novēroja: ja ĀF pirms EKV ilgusi mazāk par 30 dienām (n = 48), – 27,0% pacientu, 30–90 dienas (n = 58), – 19,0% pacientu, vairāk par 90 dienām (n = 28), – 14,0% pacientu, bet vairāk par 180 dienām (n = 68), – 29,0% pacientu (p = 0,569).

Sešu mēnešu laikā recidīvu skaits neproporcionāli palielinājās: ja ĀF ilgusi mazāk par 30 dienām (n = 40), recidīvus novēroja 42,5% pacientu, ja 30–90 dienas (n = 45), – 35,6% pacientu, ja vairāk par 90 dienām (n = 13), – 30,8% pacientu, un, ja ĀF ilgusi vairāk nekā 180 dienas, – 35,3% pacientu (p = 0,840) (sk. 5. att.).

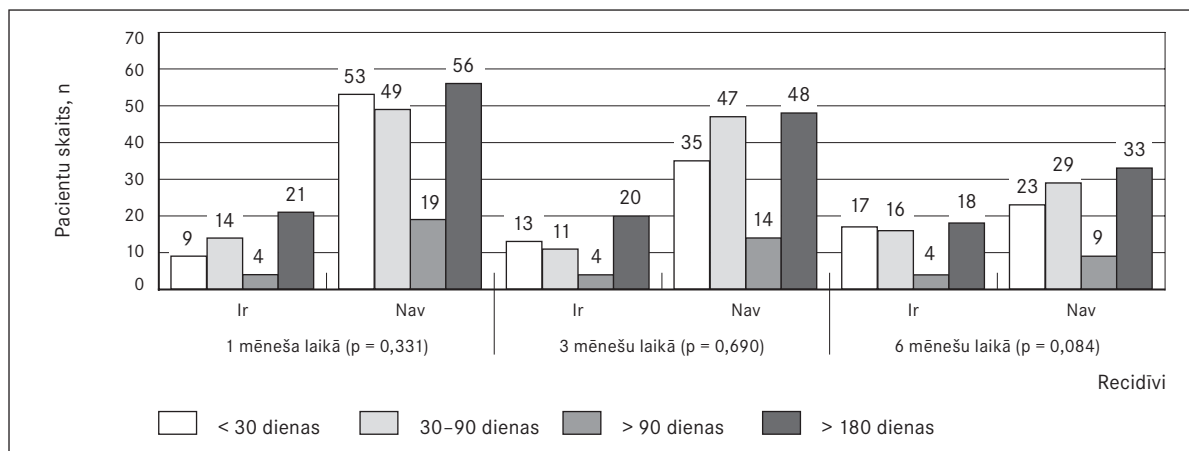
4. attēls. Labā ātrija diametra lielums grupā ar recidīviem un grupā bez recidīviem

Diameter of left atrium in patients with and without relapses of atrial fibrillation



5. attēls. Recidīvu absolūtais biežums atkarībā no ātriju fibrilācijas ilguma pirms elektriskās kardioversijas

Rate of relapses and atrial fibrillation duration before cardioversion



Atsevišķu slimību grupās novēro lielāku recidīvu skaitu, tomēr statistiska ticamība netiek sasniegta: rezultāti atspoguļo tendenci, ka biežāki recidīvi ir vīriešiem (33,1% vs. 32,0%, p = 0,887) 45–55 gadu vecumā (40,9%, p = 0,848), kuriem anamnēzē ir HSM (34,7% vs. 28,9%, p = 0,706), hipertrofiskā KMP (50,0% vs. 32,3%, p = 0,598), smēķēšana (50,0% vs. 54,3%, p = 1,102), miokarda infarkts (33,3% vs. 32,8%, p = 1,000), ja ĀF ilgusi 30–90 dienas (36,5%, p = 0,390). Statistiski ticami biežāki recidīvi ir RFKA pacientu grupā (80,0% vs. 30,8%, p = 0,040).

Biežāk ĀF recidīvus novēro, pieaugot vecumam. Statistiski ticama recidīvu biežuma atšķirība grupā bez recidīviem un grupā ar recidīviem novērota trīs mēnešu laikā: 24,7% (n = 2) > 65 gadu vecumā, 17,6% (n = 10) > 55–65 gadu vecumā, 55,5% (n = 13) 45–55 gadu vecumā, 15% (n = 23) < 45 gadu vecumā

(OR 0,648; $p = 0,011$). Kopumā, taču bez statistiskas ticamības, recidīvi biežāki (40,9%), neizšķirot kontroles laiku, ir 45–55 gadu vecumā ($p = 0,848$). Pētot arī hospitalizāciju biežumu recidīvu dēļ vienam pacientam, biežākas hospitalizācijas viena un trīs mēnešu laikā bija 45–55 gadu vecuma grupā (31,8% šīs grupas pacientu hospitalizēti viena mēneša laikā ($p = 0,010$), bet 44,4% – trīs mēnešu laikā ($p = 0,033$)). Statistiska ticamība recidīvu biežumam sešu mēnešu laikā netika pierādīta (sk. 3. tab.).

Statistiski ticama atšķirība ir recidīvu biežumam hroniskas nieru slimības (HNS) gadījumā (53,2% ($n = 25$) pacientiem ar HNS, salīdzinot ar grupu, kurā ir pacienti bez HNS (27% ($n = 48$); OR 0,324; $p = 0,020$)). Tika secināts, ka pacientiem ar HNS ir biežāki recidīvi sešu mēnešu laikā. HNS gadījumā ir statistiski ticama atšķirība arī hospitalizāciju biežumā vienam pacientam recidīvu dēļ viena, trīs un sešu mēnešu laikā. HNS gadījumā 19,1% ($n = 9$) pacientu viena mēneša laikā ir stacionēti recidīvu dēļ vienu reizi, bet pacienti bez HNS ir hospitalizēti tikai 11,5% ($n = 18$) gadījumu; attiecīgi 9,8% ($n = 17$) ir bijusi viena hospitalizācija recidīva dēļ, bet 1,7% ($n = 3$) pacientu – divas hospitalizācijas viena mēneša laikā ($p = 0,028$)).

Hospitalizāciju skaits recidīvu dēļ dažādās vecuma grupās. Trīs mēnešu laikā biežāki recidīvi arī bijuši pacientiem HNS gadījumā (23,2% ($n = 10$)): 13,9% ($n = 6$) HNS slimnieku stacionēti recidīva dēļ vienu reizi un 9,3% ($n = 4$) pacientu stacionēti divas reizes, bet bez HNS (16,9% pacientu) vienu reizi stacionēti 13,4% ($n = 19$) pacientu, savukārt divas reizes – 2,8% ($n = 4$) pacientu, un trīs reizes – 0,7% ($n = 1$) pacientu ($p = 0,010$). Sešu mēnešu laikā hospitalizāciju skaits recidīvu dēļ HNS gadījumā relatīvi pieaudzis: HNS grupā 41,9% ($n = 13$) hospitalizācijas gadījumu ir bijuši recidīvu dēļ: 2,6% ($n = 7$) hospitalizēti vienu reizi, 12,9% ($n = 4$) – divas reizes, 3,2% ($n = 1$) – trīs reizes un 3,2% ($n = 1$) – četras reizes; bet bez HNS hospitalizēti 22,2% ($n = 25$) pacientu: vienu reizi hospitalizēti 15,1% ($n = 17$) pacientu, bet divas reizes – 7,1% ($n = 8$) pacientu ($p = 0,050$)).

Izmantojot Pīrsona korelācijas testu, tika meklēta statistiski ticama pazīmju savstarpējā saistība. Rezultātā statistiski ticama, bet vāja saistība recidīviem jebkurā laikā pēc EKV tika pierādīta HNS gadījumā ($R = 0,226$; $p = 0,001$)).

Loģistiskās regresijas analīzei trūka statistiski ticamu neatkarīgo parametru saistības, tāpēc tika iekļauti parametri, kuri nebija statistiski ticami ($p > 0,05$), līdz ar to izveidot spēcīgu un statistiski ticamu vairāku neatkarīgo faktoru ĀF recidīvu attīstības riska modeli neizdevās.

Diskusija

Pētījuma rezultātus ietekmēja vairāki faktori: objektīvo datu (EhoKG, GFĀ) trūkums, pacientu, kas saņēma tālruņa kontroles zvanu, skaita iedalījuma nevienmērīgums un zemais recidīvu pierādījuma (simptomātiski vai hospitalizācijas) līmenis. Analizējot datus, pacienti tika iedalīti grupās pēc kontroles laika atkarībā no tā, ir vai nav bijuši recidīvi. Grūtības sagādāja laika iedalījums – visiem pacientiem datu analīzes brīdī nebija pagājis sešu mēnešu kontroles laikposms, tāpēc bija mazāks pacientu skaits trīs un sešu mēnešu kontroles laika grupās. Tika konstatēts, ka recidīvi bijuši 21,1% pacientu viena mēneša, 25,0% – trīs mēnešu un 36,9% pacientu – sešu mēnešu laikā. Apvienojot datus, tika iegūts kopējais pacientu skaits, kam bijuši recidīvi, neizšķirot kontroles laiku, t. i., 32,6% ($n = 74$), kas arī atbilst pasaules literatūrā dažādos pētījumos aprakstītajiem datiem (21–40% sešu mēnešu laikā) [Cannon, 2008; Pisters, 2012]. Tomēr recidīvus apstiprinoša informācija iegūta aptaujās pa tālruni, kas netika apstiprināta ar Holtera monitorēšanas pierakstu vai vienkāršu EKG.

Kontroles tālruņa zvanu laikā anamnēze tika ievākta iespējami precīzāk, par recidīviem uzskatīti aritmijas subjektīvie simptomi, tās apstiprinājums ārsta apmeklējuma laikā vai SR atjaunošana stacionārā. Tomēr sūdzības ir nespecifiskas, un tas, neiekļaujot asimptomātiskas epizodes, varēja ietekmēt šī pētījuma rezultātus. Pasaules literatūrā pieejamos pētījumos recidīvi kontroles laikā tika apstiprināti gan anamnētiski, gan EKG vai Holtera monitorēšanas pierakstā. Šā pētījuma laikā nebija pieejami objektīvie ĀF recidīvu pierādījumi, tāpēc īstenais to biežums var būt atšķirīgs, kas izmainītu arī anamnētisko un objektīvo laboratorisko datu vērtības, relatīvos biežumus un statistisko ticamību grupā bez recidīviem un grupā ar recidīviem.

Ir pierādītas arī recidivējošas ĀF biežuma atšķirības pacientu grupās, kam recidīvi fiksēti standarta EKG pieraksta laikā, kā arī izmantojot implantētas EKG ierīces pacientiem ar EKS, kas ļauj pierādīt, ka ĀF recidīvu biežums ir stipri augstāks asimptomātiskās norises dēļ [Patton, 2009]. Tādēļ var apšaubīt arī analizēto riska faktoru rezultātus, kas nebija statistiski ticami šajā pētījumā, bet ir pierādīti kā ĀF riska faktori pasaules literatūrā: pacienta vecums, ilgstoša ĀF epizode, palielināts ĀF ilgums, KSS, sieviešu dzimums, palielināts KMI, CD, HOPS [Jirgensons, Kalējs, 2010; Camm, 2010, De Vos, 2010]. Tomēr literatūrā ir arī dati, kas neapstiprina statistiski ticamas atšķirības KSS biežumā, LA diametrā, vecumā, dzimuma grupās, AH un CD gadījumu biežumos, ĀF ilgumā, EF un iepriekš veikto EKV biežumā grupā bez recidīviem un grupā ar recidīviem [Cannon, 2008; Pisters, 2012; Lip, 2013].

Šajā pētījumā iegūtie rezultāti atspoguļo tendenci biežākiem recidīviem būt HSM ($p = 0,706$), hipertrofas KMP ($p = 0,598$), smēķēšanas ($p = 1,102$) gadījumā, ja anamnēzē ir miokarda infarkts ($p = 1,000$), vīriešiem ($p = 0,887$), pacientiem 45–55 gadu vecumā ($p = 0,848$), ja ĀF ilgusi 30–90 dienas ($p = 0,390$), tomēr statistiskā ticamība netika sasniegta. Metabolā sindroma, CD, AH gadījumā biežāki recidīvi netika pierādīti, iespējams, tādēļ, ka pacientu skaits ar šīm slimībām bija relatīvi zems.

Kreisā ātrija diametra palielināšanās, ko izraisa fibrotisko audu hiperplāzija, saistību ar ĀF recidīviem noliegt nevar, tomēr šajā pētījumā statistiskā ticamība recidīvu biežumā dažādu LA diametru grupās netika sasniegta, kas liek kritiski skatīties uz šī riska faktora analīzes rezultātiem. Problēmas radīja prospektīvo pacientu EhoKG datu trūkums (LA ($n = 112$), LAVI ($n = 82$)), kas, iespējams, izjauc attiecību starp grupu bez recidīviem un grupu ar recidīviem. Tā kā kreisā ātrija dilatācija ilgākā laikposmā veidojas miokarda masas zuduma un fibrozes attīstības dēļ, veicinot ektopisko impulsu atkārtotu veidošanos, iespējams, objektīvāk būtu izmeklēt tieši saistaudu plašumu ātrija sienā kā iespējamo recidīvu riska faktoru, kas izraisa sirds dobumu palielināšanos. Tas būtu sirds strukturālo izmaiņu un ĀF substrāta pierādījums magnētiskajā rezonansē. Šajā gadījumā dati par fibrozes izplatību ātriju sienā nav pieejami, tomēr tas nevar izslēgt tās nozīmīgumu ĀF recidīvu veidošanās procesā.

Salīdzinot hospitalizēto pacientu grupu un grupu pacientu ar mājās medikamentozas vai spontānas kardioversijas recidīviem relatīvo biežumu, ir atšķirības – viena mēneša laikā hospitalizēti 62,5% pacientu ar recidīviem, trīs mēnešu laikā – 68,0%, bet sešu mēnešu laikā – 63,6% pacientu. Ņemot vērā, ka kontroles tālruņa zvanu laikā sūdzības un pacientu taktika recidīvu gadījumā tika sīki iztirzāta, var secināt: lai arī pacienti ir labi apmācīti un māk lietot AAL recidīvu gadījumos, tos bieži vien mājās kupēt neizdodas, jo stacionēto recidīvu relatīvais biežums ir augsts.

Statistiski ticami biežāki recidīvi vērojami arī pacientiem, kam veikta RFKA (80,0%, salīdzinot ar grupu, kam nav veikta RFKA, – 30,8%; $p = 0,040$), ko varētu skaidrot ar agrīniem recidīviem trīs mēnešu laikā pēc procedūras, tiem neatkārtojoties ilgākā laikposmā. To šajā gadījumā nevar precizēt anamnētisko datu vākšanas laikā neprecizēto jautājumu dēļ.

Trīs mēnešu laikā statistiski ticami biežāki recidīvi (40,5%) bijuši pacientiem 45–55 gadu vecumā (OR 0,648; $p = 0,011$). Būtu jāveic kontroles tālruņa zvani visiem pacientiem sešu mēnešu laikā, lai rūpīgāk izpētītu recidīvu biežumu pētījumā iekļauto pacientu grupās, jo par viena un sešu mēnešu laiku statistiskā ticamība netika sasniegta.

Kā ĀF riska faktors pasaules literatūrā ir minēta HNS [Levey, 2003; Rienstra, 2012], un šajā pētījumā tā tika pierādīta arī kā recidivējošas ĀF riska faktors (recidīvi 53,2% vs. grupā bez HNS 27,7%, OR 0,324; $p = 0,020$) pēc EKV. Tās gadījumā bijušas biežākas arī ĀF recidīvu hospitalizācijas viena, trīs un sešu mēnešu laikā ($p = 0,010$). Tomēr ar šo secinājumu ir jābūt uzmanīgiem, jo datu vākšanas laikā grūtības sagādāja tas, ka daudzu pacientu vēstures datos trūka datu par HNS diagnozi un kreatinīna līmeni. Glomerulu filtrācijas ātrums tika noteikts, izmantojot Kokrofta–Golta formulu ($GF\bar{A} \text{ (ml/min)} = (140 - \text{vecums}) \times \text{masa (kg)} / SCr \times 0,81 [\times 0,85 \text{ sievietēm}]$). Ja iepriekš nebija pieejamu datu par HNS, šī diagnoze tika noteikta, ņemot vērā GFĀ un kreatinīna lielumu vecākos izrakstos, esošo GFĀ, vecumu un blakusslimības esamību un ilgumu, kas varētu liecināt, ka nieru bojājums ir vismaz trīs mēnešus. HNS diagnoze prospektīvo pacientu grupā bija 47 pacientiem, 32 (14,1%) no viņiem tā tika pierādīta, ņemot vērā iepriekš nosauktos kritērijus.

Izvērtējot medikamentu parakstīšanas biežumu pēc EKV, jāsecina, ka medikamentozā terapija SR uzturēšanai vismaz mēneša laikā tiek noteikta diezgan bieži: amiodarons tiek rekomendēts 62,1% gadījumu (pasaules literatūrā tikai 24,1%), propafenons – 7,6% gadījumu (pasaules literatūrā tikai 2,9%), etacizīns – 8,9%, BAB – 90,7%, sotalols – 4,5% gadījumu (pasaulē 5,5% gadījumu) [Pisters, 2012]. Kopumā Ic un III klases AAL tika ieteikti 403 pacientiem (83,1%), kas ir salīdzinoši augsts rādītājs.

Izpētot recidīvu biežumu dažādu lietoto medikamentu grupās, atklājās pasaules literatūras datiem līdzīgi rezultāti: amiodarona lietošanas grupā novēro viszemāko recidīvu biežumu (29,87–33,33%), salīdzinot ar propafenonu (63,6%) un etacizīnu (83,3%) ($p = 0,002$). Tomēr pasaules pētījumos recidīvu biežums propafenona un etacizīna lietotāju grupās ir zemāks. Augstos recidīvu biežuma rādītājus varēja ietekmēt relatīvi zema propafenona un etacizīna lietotāju skaits šajā pētījumā – tikai 12 prospektīvo pacientu lietoja propafenonu, bet 16 – etacizīnu, kas ir izteikti mazāk nekā aplūkotajos pētījumos (attiecīgi – 202 amiodarona un 101 propafenona lietotājs; trūkst datu par etacizīna efektivitāti un lietošanas biežumu [Pisters, 2012; Lip, 2013]).

Viena mēneša laikā AAL nelietoja 60 pacientu, bet sešu mēnešu laikā – 75 pacienti ar statistiski ticamu atšķirību, ka recidīvi, nelietojot AAL, ir retāki, salīdzinot ar ALL lietotāju grupām, kas var liecināt, ka nepieciešams izvērtēt SR uzturēšanas terapiju un to, vai ārsts efektīvi tos paraksta ($p = 0,001$). Pacientu grupai bez AAL terapijas būtu nepieciešams ilgāks kontroles periods, lai atklātu vēlākus recidīvus viena divu gadu laikā un izvērtētu tendenci tiem atkārtoties. Sotalola gadījumā statistiski ticamas atšķirības recidīvu biežumā netika pierādītas, tos novēroja 33,3% ($n = 3$) pacientu (pasaules literatūrā $46 \pm 8\%$ sešu mēnešu laikā) [Lip, 2013], bet sotalola lietotāju grupa ($n = 6$) bija neliela, salīdzinot ar citos pētījumos norādītajiem vidēji 50 lietotājiem [Pisters, 2012].

Apstiprinājās arī statistiski ticama atšķirība recidīvu biežumā statīnu lietotāju grupā (recidīvi 26,9%), salīdzinot ar neliidotāju grupu (38,6%) ($p = 0,044$). Pasaules literatūrā ir pētījumi ar līdzīgu iznākumu atorvastatīna ietekmē uz ĀF recidīvu biežumu pēc EKV, attiecīgi 12,5% lietotāju un 45,8% neliidotāju grupā ($p = 0,010$) [Ozaydin, 2006]. Šajā aspektā jāizšķir statīnu labvēlīgā ietekme uz endotēlijšūnu, asinsvadu, sirds funkciju un lipīdu līmeņa stabilizāciju. Izpētot kvantitatīvo datu vidējo vērtību atšķirības, pacientiem recidīvu grupās bija augstāks kopējā holesterīna ($p = 0,518$), zema blīvuma lipoproteīnu ($p = 0,215$) līmenis, kas neļāva sasniegt statistisko ticamību.

Darba hipotēze pierādīta daļēji – bez statistiski ticamas atšķirības – recidīvu biežumā lielāka LA diametra, LAVI, esošas KSS, KMI, metabolā sindroma, sieviešu dzimuma un ilgstošākas ĀF epizodes gadījumā. Kā statistiski ticams recidivējošas ĀF un hospitalizācijas riska faktors sešu mēnešu laikā pēc EKV tika pierādīta HNS ($p = 0,020$), bet recidīvu riska faktors trīs mēnešu laikā – pacientu vecums 45–55 gadi ($p = 0,011$).

Pētījuma mērķi ir sasniegti, jo ir pierādīti vai noraidīti iepriekš nosauktie ĀF recidīvu riska faktori un izvērtēts recidīvu biežums dažādu medikamentu grupu lietošanas gadījumos. Uzdevumi ir izpildīti, jo ir apstrādāti dati un izpētītas recidīvu biežuma atšķirības un izvērtēts parakstītās medikamentozās terapijas biežums un efektivitāte. Mēģinājums izveidot ĀF recidīvu neatkarīgo riska faktoru modeli ar loģistiskās regresijas metodi neizdevās, jo trūka statistiski ticamu saistību, un šis uzdevums netika izpildīts pilnīgi, tāpēc turpmākā datu analīzē metode netika izmantota.

Sīkāk un precīzāk izpētīt ĀF riska faktorus un terapijas efektivitāti būtu iespējams, papildinot šī pētījuma rezultātus. Vajadzētu turpināt pētījumu, lai iegūtu pilnīgu informāciju 227 pacientu lielā grupā. Jāmaina pētījuma struktūra, veicot kontroles vizīti, jāpieaicina pacienti klātienē, lai izvērtētu kontroles laikā citos stacionāros veikto EKG, Holtera monitorēšanas vai EKS pieraksta izpēti vai veiktu EKG pierakstu iespējamiem asimptomātiskiem ĀF pacientiem vizītes laikā.

Lai turpmāk precīzāk izvērtētu HNS ietekmi uz ĀF recidīvu biežumu, stacionārā rūpīgāk jāveic nieru funkcijas laboratoriskā un urīna analīžu izpēte, vienlaikus izslēdzot akūta nieru bojājuma iespējamību; jāsalīdzina dati, kas pieejami pacientam klātienē, vismaz trīs mēnešu vecos izrakstos, lai apstiprinātu vai noliegtu HNS diagnozi.

Lai precīzāk izpētītu ĀF recidīvu biežumu pacientiem ar dažādu LA diametru un LAVI lielumu, rūpīgāk jāveic EhoKG rezultātu pieraksts stacionārā medicīniskajā dokumentācijā, jo šo datu trūka. Datu trūkums, iespējams, izjauc attiecību starp grupu bez recidīviem un grupu ar recidīviem.

Jāizpēta arī citi pasaules literatūrā pieejamie ĀF recidīvu biežuma riska faktori: obstruktīvā miega apnoja un CRO līmenis, kas šajā gadījumā netika iekļauts, jo diemžēl mūsu izmantotajā medicīniskajā dokumentācijā nebija pieejami šie dati. Tomēr nākotnē būtu vērts veikt papildu pētījumu par šiem riska faktoriem.

Lai būtu vieglāk pētīt iespējamos riska faktorus, terapijas efektivitāti un nepieciešamību tos ņemt vērā, pielāgojot SR uzturēšanas terapiju, jāveido ātriju fibrilācijas slimnieku reģistrs, kurā jāiekļauj pacienti gan pēc SR medikamentozas, gan elektriskās kardioversijas.

Secinājumi

1. Ātriju fibrilācijas recidīvu biežums sešu mēnešu laikā pēc elektriskās kardioversijas ir 21,1–55%.
2. Sinusa ritma uzturēšanai pēc elektriskās kardioversijas bieži tiek lietoti antiaritmiskie līdzekļi, beta adrenoblokatori un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori.
3. Statīnu, aldosterona antagonistu un diurētisko līdzekļu grupas līdzekļu lietošana samazina ātriju fibrilācijas recidīvu biežumu pēc elektriskās kardioversijas.
4. Amiodarons statistiski ticami efektīvāk novērš ātriju fibrilācijas recidīvus pēc elektriskās kardioversijas nekā etacizīns, propafenons un sotalols.
5. Statistiski ticami augstāks ātriju fibrilācijas recidīvu un hospitalizācijas risks trīs mēnešu laikā ir pacientiem vecuma grupā no 45 līdz 55 gadiem, bet sešu mēnešu laikā – pacientiem ar hronisku nieru slimību.
6. Pacientu grupās bez recidīviem un ar recidīviem nav statistiski ticamas vecuma, dzimuma, ātriju fibrilācijas ilguma, labā ātrija diametra, kreisā ātrija tilpuma indeksa, ķermeņa masas indeksa, lipīdu līmeņa atšķirības. Recidīvi nav statistiski ticami biežāki arteriālās hipertensijas, cukura diabēta un metabolā sindroma gadījumā.



Atrial Fibrillation and Risk Factors of Recurrent Paroxysms after Electrical Cardioversion

Abstract

There is an increased risk of embolic events and development of heart failure in case of atrial fibrillation (AF). That is the reason why it is so necessary to restore sinus rhythm (SR) in a much safer, faster and more effective way; these requirements are met by electrical cardioversion (ECV). It restores SR in most cases, but cannot prevent high possibility of recurrent AF, which depends on various risk factors that should be considered, prescribing SR maintenance therapy.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of antiarrhythmic drug therapy and identify risk factors of recurrent AF after ECV.

Review of medical records and information from control phone calls one, three and six months after ECV of 256 prospective and medical records of 229 retrospective patients who were undergoing ECV in case of AF during the year of 2013 at Latvian Cardiology Centre.

32.6% patients were with recurrent AF. There was a statistically significant higher rate of recurrences and hospitalisations in case of chronic kidney disease during one, three and six months after ECV. Patients in the age group 45–55 (40.5%) had AF recurrences more frequently during three months. In class Ic and class III antiarrhythmic drugs were prescribed in 83.1% cases, more often Amiodarone (62.1%), as recurrences were less frequent (33.3%), comparing with Propafenone (63.6%), Ethacizine (83.3%) and Sotalol (33.3%). 81.9–86.8% of patients received beta-blockers, but 55.5–58.1% of patients – ACEI. There were more uncommon episodes of recurrent AF in groups, where statins (26.9% vs. 38.6%), aldosterone antagonists (12.5% vs. 34.7%), and diuretics (15.4% vs. 41.5%) were used.

Recurrent AF occurs in every third patient with AF after ECV. The use of beta-blockers and ACEI after ECV is frequent. Use of statins, diuretics and aldosterone antagonists decreases the number of AF recurrences. Amiodarone statistically significantly more effectively decreases the risk of AF than Propafenone, Ethacizine and Sotalol.

Keywords: atrial fibrillation, cardioversion, antiarrhythmic drugs.

Literatūra

1. Jirgensons J., Kalējs O. Sirds un asinsrites sistēmas saslimšanas // Klīniskā medicīna: Pirmā grāmata / A. Lejnieka red. – Rīga: Medicīnas apgāds, 2010. – 143., 145. lpp.
2. Ērglis A., Kalvelis A., Kalējs O. u. c. Latvijas Kardiologu biedrības 2010. gada pavasara konsensus dokuments ātriju mirgošanas ārstēšanā. – Rīga: LKB, 2010. – 3.–7. lpp.
3. Ērglis A., Latkovskis G., Kalējs O. u. c. Antikoagulantu lietošana pacientiem ar ātriju fibrilāciju kardoemboliskā insulta novēršanai. – Rīga, 2013. – 5., 7.–9., 15., 18. lpp.
4. Aviles R. J., Martin A. O., Van Wagoner D. R., et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // *Circulation*, 2003; 108: 3006–3010.
5. Benjamin E. J., Levy D., Vaziri S. M., et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based Cohort // *The Framingham Heart Study*, 1994.
6. Brodsky M. A., Allen J. G., Capparelli E. V., et al. Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation // *The American Journal of Cardiology*, 2013; 15(63): 1065–1068.
7. 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: 2369–2429.
8. 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. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Europace*, 2012; 10(14): 1385–1413.
9. Cannon C. P., Armani A. M. Atrial fibrillation – from bench to bedside. – Humana Press, 2008. – Pp. 37–69.
10. Chiang C. E., Goethals M., O'Neill J. M., et al. Inappropriate use of antiarrhythmic drugs in paroxysmal and persistent atrial fibrillation in a large contemporary international survey: insights from RealiseAF // *Europace*, 2013; 15: 1733–1740.
11. Connolly S. J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety // *Circulation*, 1999; 100: 2025–2034.
12. Co A. S., Hylek E. M., Aphillips K., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults // *JAMA*, May 9, 2001; 18(1): 285.
13. De Vos C. B., Pisters R., Nieuwlaet R., et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation: Title and subTitle Break clinical correlates and prognosis // *J Am Coll Cardiol*, 2010; 8(55): 725–731.
14. Kanagala M., Murali N. S., Friedman P. A., et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation // *Circulation*, May 12, 2003; 107: 2589–2594.
15. Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Tejero M. A. L., et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: A systematic review of randomized controlled trial // *Arch Intern Med*, 2006; 166: 719–728.
16. Lip G. Y. H., Laroche C., Dan G. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: Baseline results of Euro Observational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF): Pilot General Registry // *Europace*, 2013; 5(14): 666–674.
17. Lombardi F., Colombo A., Basilico B., et al. Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion // *JACC*, January 2001, 1(37): 157–162.
18. Loricchio M. L., Cianfrocca C., Pasceri V., et al. Relation of c-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion // *The American Journal of Cardiology*, May 2007, 10(99): 1421–1424.
19. Nieuwlaet R., Capucci A., Camm A. J., et al. For the European heart survey investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation // *Eur Heart J*, October 4, 2005; 26: 2422–2434.
20. Ozaydin M., Varol E., Aslan S. M., et al. Effect of atorvastatin on the recurrence rates of atrial fibrillation after electrical cardioversion // *American Journal of Cardiology*, May 2006; 10(97): 1490–1493.

21. Patton K. K., Ellinor P. T., Heckbert S. R., et al. N-terminal pro-b-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: The cardiovascular health study // *Circulation*, 2009; 120: 1768–1774.
22. Pisters R., Nieuwlaat R., Prins M. H., et al. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: the Euro Heart Survey // *Europace*, 2012; 5(14): 666–674.
23. Reimold S. C., Cantillon C. O., Friedman P. E., Antman E. M. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation // *The American Journal of Cardiology*, March 1, 1993; 7(71): 558–563.
24. Rienstra M., McManus D. D., Benjamin E. J., et al. Novel risk factors for atrial fibrillation. Useful for risk prediction and clinical decision making? // *Circulation*, 2012; 125: 941–946.
25. Roy D., Talajic M., Dorian P., et al. For the Canadian trial of atrial fibrillation investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation // *N Engl J Med*, March 30, 2000; 342: 913–920.
26. Sarnak M. J., Levey A. S., Schoolwerth A. C., et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention // *Circulation*, 2003; 108: 2154–2169.
27. Singh B. N., Singh S. N., Reda D. J., et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation // *N Engl J Med*, May 5, 2005; 352: 1861–1872.
28. Suttorp M. A., Kingma J. H., Koomen E. A., et al. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function // *The American Journal of Cardiology*, March 15, 1993; 8(71): 710–713.
29. Ueng K. C., Tsai T. P., Yu W. C., et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study // *European Heart Journal*, 2003, 24: 2090–2098.
30. Van Gelder I. C., Hagens V. E., Bosker H. A., et al. Rate control versus electrical cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // *N Engl J Med*, 2002; 347: 1834–1840.

Sirds resinhronizācijas iekārtu implantācijas efektivitātes kritēriju izvērtējums pacientiem ar mērenu un smagu sirds mazspēju Latvijas populācijā

Maija Vikmane^{1, 2, 3}, *Oskars Kalējs*^{1, 2, 3}, *Ginta Kamzola*²,
Milāna Zabunova^{3, 4}, *Jānis Pudulis*⁴, *Dana Vanaģele*^{2, 3},
Aivars Lejnieks^{1, 2, 3}

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

³ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Kardioloģijas centrs

⁴ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

⁵ Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte

Kopsavilkums

Sirds resinhronizācijas terapija (CRT) uzlabo dzīves kvalitāti, izdzīvojamību, mazina sirds mazspējas (SM) progresēšanu, kā arī atkārtotas hospitalizācijas biežumu pacientiem ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju (EF) un progresējošu SM. CRT nodrošina saskaņotu abu sirds kambaru saraušanos, pasargājot pacientu no kambaru disinhronijas, kas ir viens no SM izteikti nelabvēlīgas prognozes iemesliem. Tomēr ap 25–30% pacientu, lietojot sirds resinhronizācijas iekārtas, gaidītā efekta SM mazināšanā un progresijas aizkavēšanā nav. CRT metodi pacientu ar sirds mazspēju ārstēšanā pasaulē izmanto kopš 2002. gada, savukārt Latvijā pirmā sirds resinhronizācijas iekārtas implantācija veikta 2006. gadā. Pēdējo gadu laikā pacientu skaits ar sirds resinhronizācijas iekārtām Latvijā pieaug.

Darba mērķis. Analizēt ārstēšanas norisi Latvijā pacientiem ar hronisku sirds mazspēju, kam ir vidēji smaga un smaga klīniskā gaita, rezistence pret farmakoterapiju un implantēta sirds resinhronizācijas iekārta. Pētīt predisponējošos faktorus sirds CRT efektivitātes nodrošināšanai.

Darba uzdevums. Prospektīvi analizēt kreisā kambara izsviedes frakcijas mērījumus pēc ehokardiogrāfijas (EhoKG) datiem 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, pacientus iedalot grupā, kur tiek panākta $\geq 10\%$ EF uzlabošanās (A grupa), un grupā, kur netiek panākta $\geq 10\%$ EF uzlabošanās (B grupa). Izvērtēt atšķirības A un B grupā, analizējot 53 pētāmos parametrus 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas.

Materiāls un metodes. Pētījumā analizēti 50 pacienti ar hronisku sirds mazspēju un saglabātu sinusa ritmu, kuriem veikta sirds resinhronizācijas iekārtas implantācija Latvijā, P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā laikposmā no 2009. gada jūnija līdz 2012. gada martam. Visiem pacientiem veikta sirds resinhronizācijas iekārtas implantācija un, vadoties pēc EhoKG, izvērtēta EF $\geq 10\%$ uzlabošanās 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas. Izvērtētas arī grupu atšķirības. Statistiskie dati apstrādāti ar *Microsoft Excel 2007* un *SPSS v. 19* programmu.

Rezultāti. Pētījuma laikā noskaidrots, ka 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas statistiski nozīmīgas atšķirības starp pacientu grupām konstatētas astoņos analizētajos parametros (faktorus) un vērā ņemamas atšķirības konstatētas četros parametros, kur p vērtība bija lielāka par

0,05, bet mazāka par 0,1. Korelāciju analīze apliecināja statistisku saistību sistoliskam asinsspiedienam ($p = 0,002$), QRS kompleksa morfoloģijai ($p = 0,001$), miokarda bojājuma veidam ($p < 0,001$), SM ģenēzei ($p = 0,001$), miokarda revaskularizācijai ($p = 0,014$), interventrikulārai disinhronijai ($p < 0,001$), kopējam holesterīnam ($p = 0,020$) un ieproprogrammētajiem sirds resinhronizācijas iekārtas kambaru disinhronijas parametriem ($p = 0,042$). Savukārt pacienta dzimums ($p = 0,064$), QRS kompleksa platums ($p = 0,099$), EhoKG kreisā kambara beigu sistoliskais izmērs ($p = 0,064$) un statīnu lietošana ($p = 0,065$), iespējams, var tikt saistīti ar uzlabošanos kādā no grupām.

Secinājumi. Divdesmit četrus mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas pacientu grupā, kur tika panākta EhoKG $\geq 10\%$ EF uzlabošanās, bija statistiski ticami vairāk pacientu ar Hisa kūlīša kreisā zara pilnas blokādes morfoloģiju, platāku QRS kompleksu, neišēmiskas ģenēzes sirds mazspēju, normosistolisku sistolisko asinsspiedienu. Pacientam ar EF uzlabošanos bija izteiktāka kambaru disinhronija EhoKG mērījumos pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, attiecīgi sirds resinhronizācijas iekārtā tika ieproprogrammēti parametri, kas likvidē kambaru disinhroniju, lai kreisais kambaris tiek stimulēts pirms labā kambara, tika nodrošināta gandrīz 100% biventrikulāra stimulācija.

Pētījuma rezultāti liecina, ka sirds mazspējas slimnieku ārstēšanā, izmantojot sirds resinhronizācijas iekārtas, atlases kritērijos bija iespējams paredzēt efektivitāti noteicošos faktoros un izstrādāt rekomendācijas pacientu turpmākai ārstēšanai, kreisā kambara disinhronijas novēršanai un sirds mazspējas kompleksas terapijas efektivitātes uzlabošanai.

Atslēgvārdi: sirds resinhronizācijas terapija, sirds mazspēja.

levads

Sirds mazspēja (SM) ir patofizioloģisks stāvoklis, kurā funkcijas traucējumu dēļ sirds nespēj sūknēt un izsviest asinis atbilstoši audu metabolisma vajadzībām. Slimība ir saistīta ar samazinātu sirds spēju nodrošināt adekvātu asinsapgādi visā organismā, tāpēc rodas nespēks, vājums, pieaug elpas trūkums mazas vai nelielas slodzes gadījumā un / vai miera stāvoklī, veidojas sastrēguma pazīmes plaušās, attīstās hepatomegālija, tūkst kājas. Iepriekšminētais būtiski iespaido dzīves kvalitāti. Šiem pacientiem ir ievērojami palielināts dzīvību apdraudošu aritmiju risks un nāves cēlonis parasti ir sirds mazspējas gaitas progresēšana un / vai sirds kambaru aritmijas (kambaru tahikardija un kambaru fibrilācija).

Daļai pacientu sirds mazspējas attīstības cēlonis ir elektriska disinhronija starp labā un kreisā kambara kontrakcijām (nekoordinēta abu kambaru saraušanās). Tas elektrokardiogrāfiski izpaužas kā intraventrikulāri vadīšanas traucējumi pa Hisa kūlīša galvenajiem zariem, veidojoties Hisa kūlīša kreisās kājiņas pilnai blokādei (KH KKB) vai Hisa kūlīša labās kājiņas pilnai blokādei (HK LKB). Elektriskas un mehāniskas disinhronijas izraisa sirds kontraktilās funkcijas traucējumus, kambaru dobumu dilatāciju un sirds saraušanās funkcijas samazināšanos.

Nereti farmakoloģiskā terapija pacientiem ar vidēji smagu un smagu SM ir neefektīva, jo tā nespēj novērst sirds kameru nekoordinētu saraušanos. Taču jau vairāk nekā desmit gadu pasaulē līdztekus medikamentozai ārstēšanai lieto arī sirds resinhronizācijas ierīces. Sirds resinhronizācijas terapija (CRT) atjauno koordināciju starp sirds priekškambariem un kambariem, nodrošina saskaņotu abu sirds kambaru saraušanos, pasargājot pacientu no kambaru elektriskas disinhronijas, kas ir viens no nelabvēlīgas SM prognozes rādītājiem.

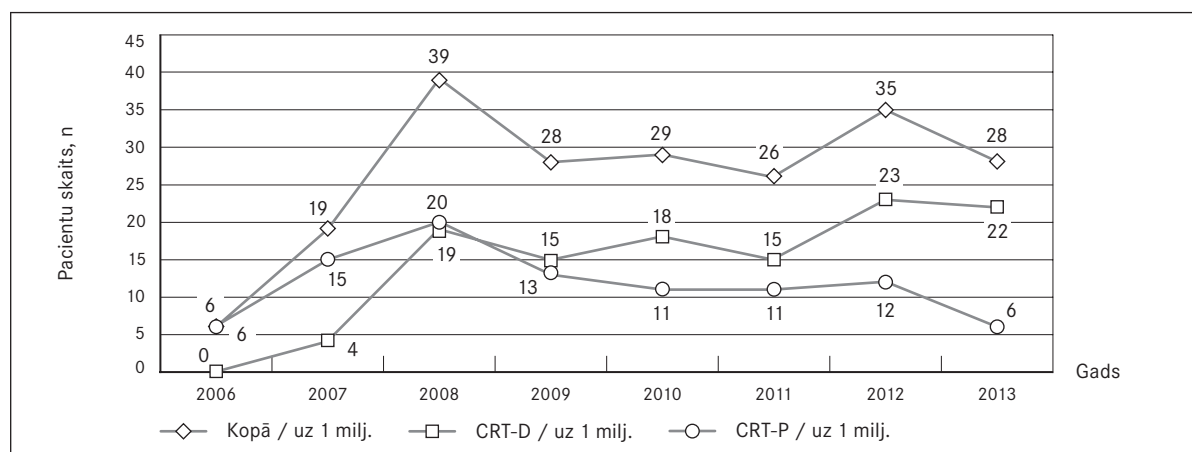
Lai pacientus atlasītu sirds resinhronizācijas ierīces implantācijai, bija nepieciešami trīs atlases kritēriji – SM klase pēc NYHA (*New-York Heart Association*) klasifikācijas, QRS kompleksa platums ($QRS \geq 120$ ms pēc elektrokardiogrāfiskiem mērījumiem) un ehokardiogrāfiskie (EhoKG) parametri – sirds kreisā kambara izsviedes frakcijas (EF) $< 35\%$ un kreisā kambara beigu diastoliskā izmēra (*end diastolic diameter* – EDD) > 55 mm mērījumi. Tomēr ap 25–30% pacientu, lietojot sirds resinhronizācijas iekārtas, nav gaidītā efekta SM mazināšanā un progresijas aizkavēšanā [McMurray, 2012; Dickstein, 2008].

CRT metodi sirds mazspējas slimnieku ārstēšanā pasaulē izmanto kopš 2002. gada. Latvijā pirmā sirds resinhronizācijas ierīce tika implantēta 2006. gadā (J. Ansabergs, N. Nesterovičs, M. Blumbergs). Pēdējo gadu laikā pacientu skaits ar implantētām CRT ierīcēm Latvijā pieaug (līdz 2012. gadam to veica tikai P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā), bet tas joprojām nav pietiekams.

2011. gadā Latvijā kopumā ir implantētas 55 sirds resinhronizācijas ierīces, no kurām tikai pusei pacientu joprojām ir saglabāts sinusa ritms, 2012. gadā – 73 ierīces un 2013. gadā – 63 ierīces (sk. 1. att.). Salīdzinot Latvijas datus ar citām Eiropas valstīm, mēs nebūt neesam līderi. Austrumeiropā implantē vidēji 50–150 sirds resinhronizācijas ierīces uz vienu miljonu iedzīvotāju gadā, bet Rietumeiropā – 150–220 ierīces uz vienu miljonu iedzīvotāju gadā. Latvijā 2013. gadā implantētas 28 sirds resinhronizācijas ierīces uz vienu miljonu iedzīvotāju.

1. attēls. Sirds resinhronizācijas iekārtu implantācijas P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā laikposmā no 2006. līdz 2013. gadam

Cardiac resynchronization device implantation P. Stradins Clinical University Hospital of the 2006–2013 year



CRT-D – sirds resinhronizācijas iekārtas ar defibrilācijas funkciju; CRT-P – sirds resinhronizācijas iekārtas bez defibrilācijas funkcijas / CRT-D – cardiac resynchronization device with defibrillation function; CRT-P – cardiac resynchronization device without defibrillation function.

Līdz šim Latvijā nav veikta ne prospektīva, ne retrospektīva šo sirds resinhronizācijas ierīču efektivitātes analīze, lai izvērtētu CRT radīto uzlabojumu SM slimnieku ārstēšanā. Randomizētos daudzcentru pētījumos gaidītās CRT efektivitātes trūkums tiek saistīts ar nepareizu pacientu atlasīšanu, suboptimālu kreisā kambara elektroda novietojumu, neadekvātu medikamentu izvēli, kā arī ar nepamatotu sirds resinhronizācijas ierīces programmēšanu.

Arī Latvijā nav izvērtēta CRT klīniskā efektivitāte un neefektivitātes kritēriji. Latvijā joprojām ir daudz pacientu, kam sirds resinhronizācijas ierīces implantācija varētu mazināt SM klīniskās izpausmes, uzlabot dzīves kvalitāti un mazināt mirstību. Tas mazinātu neatliekamās palīdzības dienesta noslodzi, hospitalizācijas ilgumu pacientiem un gultas dienu izmaksas, kā arī akūtas sirds mazspējas dārgās ārstēšanas izmaksas valstij.

Darba mērķis

Analizēt ārstēšanas norisi Latvijā slimniekiem ar hronisku sirds mazspēju, kam ir vidēji smaga vai smaga klīniskā gaita, rezistence pret farmakoterapiju, implantētas sirds resinhronizācijas iekārtas, un pētīt predisponējošus faktorus sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes nodrošināšanai.

Materiāls un metodes

Pētījumā analizēti 50 pacienti, kam ir hroniska sirds mazspēja (HSM) un veikta sirds resinhronizācijas iekārtas implantācija P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā laikposmā no 2009. gada jūnija līdz 2012. gada martam. Pētījumā analizēta ārstēšanas norise HSM slimniekiem ar vidēji smagu un smagu klīnisko gaitu, rezistenci pret farmakoterapiju un pētīti predisponējošie faktori sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes nodrošināšanai. Šis klīniskais, prospektīvais divu grupu pētījums saņēmis Latvijas Universitātes Kardioloģijas zinātniskā institūta klīniski fizioloģisko pētījumu, zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes Ētikas komitejas apstiprinājumu.

Sirds resinhronizācijas ierīces implantācija veikta, pamatojoties uz 2008. gada un 2010. gadā publicētajām Eiropas Kardiologu biedrības sirds mazspējas terapijas vadlīnijām un to grozījumiem, proti, pacientiem ar smagu sirds mazspēju (III klase pēc *NYHA* klasifikācijas un ambulatori IV klase pēc *NYHA* klasifikācijas), optimālu medikamentozu terapiju (OMT), QRS > 120 ms un EF < 35% un vidēji smagu sirds mazspēju (II klase pēc *NYHA* klasifikācijas), ja pacientam, saņemot OMT, ir sinusa ritms, EF ≤ 35% un QRS ≥ 150 ms.

Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem bija saglabāts sinusa ritms un visiem tika implantēta sirds resinhronizācijas ierīce ar trim elektrodiem – vienu labajā priekškambarī, otru labajā kambarī un trešais elektrods pa koronāro sinus (CS) tika aizvadīts līdz kreisajam kambarim. Tātad visiem pacientiem tika nodrošināta gan priekškambaru, gan kambaru stimulācija. Visi pacienti saņēma OMT sirds mazspējas ārstēšanai, ietverot stabilu angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru (AKEI) vai angiotensīna receptoru blokatoru (ARB), beta adrenoblokatoru (BAB) un minerālkortikoīdu receptoru antagonistu (MRA) devu.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar permanentu priekškambaru mirdzēšanu, kuriem sinusa ritma atjaunošana un saglabāšana nebija iespējama vai nebija stabila rezultāta. Pētījuma turpmākajā analizē netika iekļauti pacienti, kuriem veikta atrioventrikulāra savienojuma radiofrekvences katetra ablācija paroksismālas vai persistējošas priekškambaru mirdzēšanas dēļ. Par izslēgšanas kritērijiem no pētījuma tika uzskatīta arī pacienta nāve, sirds transplantācija vai mākslīgā sirds kambara ierīces operācija.

Tika veikta datu analīze 50 pacientiem, kuri atbilda iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem, apsekojot tos 0, 3, 6, 12 un 24 mēnešu laikā pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas. No pacientiem, kas netika iekļauti turpmākajā pētījumā, vienam tika veikta atrioventrikulāra savienojuma radiofrekvences katetra ablācija (trīs mēnešus pēc iekļaušanas vizītes pētījumā) un divi nomira pētījuma laikā (5 un 16 mēnešus pēc iekļaušanas vizītes). Sirds transplantācija tika veikta vienam pacientam, un vienai pacientei veica mākslīgā sirds kambara ierīces operāciju, taču tas notika pēc pētījuma 24 mēnešu datu apkopošanas.

Datorā tika izveidota pacientu datu bāze (*Microsoft Office Excel*) mērījumu arhivēšanai, kur norādīts pacienta dzimums, vecums, sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas datums, HMS (pēc *NYHA* klasifikācijas) klase, sešu minūšu iešanas tests, hipertensijas un smēķēšanas anamnēze, cukura diabēta esamība, dislipidēmijas parametri un anēmijas bioķīmiskie rādītāji, ķermeņa masas indekss (KMI), iekaisuma marķieris – C reaktīvais olbaltums (CRO), glomerulu filtrācijas ātrums (GFA), B tipa nātriju-rētiskais peptīds (BNP), sirdsdarbības frekvence un QRS kompleksa morfoloģija un platums pēc EKG, analizēta SM ģenēze, rentgenoloģiski analizēta CS elektroda lokalizācija, EhoKG parametri (EDD, ESD, kreisā kambara tilpuma indekss (LAVI), EF, mitrāla regurgitācija (MR) un interventrikulāra disinhronija), lietotie medikamenti, supraventrikulāru un ventrikulāru aritmiju klātbūtne, atrioventrikulāra vadīšana.

Pētījumā iekļauto pacientu grupas uzskaitītie vidējie rādītāji pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas apkopoti 1. un 2. tabulā.

Izveidotās pacientu datu bāzes statistiskā apstrāde tika veikta, izmantojot datorprogrammu *SPSS v. 19*. Pacientu parametru raksturošanai izmantotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes – kopsavilkuma tabulas kopā ar stabiņu, joslu grafikiem vai histogrammām. Tika izvērtēti centrālās tendences rādītāji (vidējais aritmētiskais, mediāna) un izkliedes rādītāji – standartnovirze (SD) un standartklūda (SE), bet, ja dati normālajam iedalījumam neatbilst, – starpkvartīļu intervāls (IQR). Rādītāju atšķirības nozīme ir izvērtēta ar 5% statistiskās kļūdas varbūtību, tādējādi, ja testu rezultātos p vērtība bija mazāka par 0,05, testu rezultāts tika atzīts par statistiski nozīmīgu.

Nepietiekama pacientu skaita dēļ (< 30) atšķirību novērtēšanai lineārajos datos tika izmantots neparametriskais Mann-Whitney U-tests divu izlašu salīdzināšanai. Proporcionālo datu atbilstība normālajam iedalījumam tika noteikta, izmantojot Kolmogorova-Smirnova testu.

1. tabula. Pētījumā iekļauto pacientu grupas vidējie rādītāji pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas

The study populations averages before CRT implantation

Parametrs	Vidējie rādītāji
Vecums, gadi	64,6 ± 9,4
Vīriešu skaits, % (n)	66,7 (32)
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²	29,56 ± 5,0
Cukura diabēts, % (n)	18,8 (9)
Glomerulu filtrācijas ātrums mazāks nekā 60 ml/min/1,73m ² , % (n)	47,9 (23)
B tipa nātrijurētiskais peptīds, pg/ml	1274 ± 151,80
III/IV sirds mazspējas klase pēc NYHA klasifikācijas, % (n)	85,41 (41)
Sešu minūšu iedaņas tests, m	344,65 ± 123,83
Hipertensija anamnēzē, % (n)	62,5 (30)
Smēķēšana anamnēzē, % (n)	72,9 (35)
Hemoglobīns, g/dl	13,91 ± 1,51
Neišēmiskas ģenēzes kardiomiopātija, % (n)	43,8 (21)
Išēmiskas ģenēzes kardiomiopātija, % (n)	56,3 (27)
Hisa kūlīša kreisā zara pilna blokāde, % (n)	77,1 (37)
Kreisā kambara beigu diastoliskais diametrs, mm	69,35 ± 0,84
Kreisā kambara izviedes frakcija, %	32 ± 0,73

2. tabula. Pētījumā iekļauto pacientu grupas medikamentozā terapija pirms sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas

The study populations drug therapy before CRT implantation

Medikaments	Pacientu skaits, %
Beta blokatori	95,8
ACE inhibitori / ARB	89,5
Spironolaktons	85,4
Cilpas diurētiskie līdzekļi	100,0
Digoksīns	2,0
Prokoralāns	20,8
Amiodarons	20,8
Statīni	72,9

Rezultāti

Visiem pacientiem tika implantēta sirds resinhronizācijas iekārta, un pacientu subjektīvās un objektīvās pašsajūtas rādījumi tika veikti pirms implantācijas un 3, 6, 12 un 24 mēnešus pēc implantācijas. Pacienti tika iedalīti divās pamatgrupās (A un B grupa), vadoties pēc EhoKG prospektīvi izvērtētas kreisā kambara izviedes frakcijas $\geq 10\%$ uzlabošanās.

3. tabula. Analizēto parametru apkopojums 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas
A summary of the parameters analyzed 24 months after CRT implantation

Parametrs	A grupa (56,25%, n = 27)	B grupa (43,75%, n = 22)	p vērtība
Vecums, gadi	63,4 ± 9,8	66,5 ± 8,7	0,256
Dzimums: sievietes, % (n) vīrieši, % (n)	44,4 (12) 55,6 (15)	19,0 (4) 81,0 (17)	0,064
Sirds mazspējas klase pēc NYHA klasifikācijas: II, % (n) III, % (n) IV, % (n)	11,1 (3) 77,8 (21) 11,1 (3)	18,2 (4) 59,1 (13) 22,7 (5)	0,361
Sešu minūšu iešanas tests, m	354,0 ± 113,1	332,0 ± 136,0	0,594
Sistoliskais asinsspiediens, mm Hg	131,8 ± 14,7	117,5 ± 14,1	0,002
Hipertensija anamnēzē, % (n)	66,7 (18)	33,3 (9)	0,584
Smēķēšana anamnēzē, % (n)	63,0 (17)	81,8 (18)	0,146
Cukura diabēts, % (n)	22,2 (6)	18,2 (4)	1,00
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²	29,6 (± 5,2)	29,43 (± 4,8)	0,950
C reaktīvais olbaltums, mg/l	4,4 (± 5,9)	5,0 (± 7,6)	0,737
Samazināts glomerulu filtrācijas ātrums, % (n)	40,7 (11)	54,5 (12)	0,336
B tipa nātrijurētiskais peptīds, pg/ml	1249,0 (± 151,2)	1293,2 (± 153,2)	0,833
Hemoglobīns, g/l	14,16 ± 1,76	13,68 ± 1,23	0,687
Kopējais holesterīns, mmol/l	4,98 (± 1,28)	4,16 (± 1,08)	0,020
Statīnu lietošana, % (n)	63,0 (17)	86,4 (19)	0,065
Sirds darbības frekvence, x/min	72,48 (± 10,59)	70,76 (± 10,08)	0,468
QRS kompleksa morfoloģija: ar HK KKB, % (n) bez HK KKB, % (n)	96,3 (26) 3,7 (1)	54,5 (12) 45,5 (10)	0,001
QRS kompleksa platums, ms	175,15 (± 20,29)	162,82 (± 23,25)	0,099
Sirds mazspējas ģenēze: išēmiska, % (n) neišēmiska, % (n)	40,7 (11) 59,3 (16)	77,3 (17) 22,7 (5)	0,001
Miokarda bojājums: miokarda infarkta rēta kreisajā kambarī, % (n) rētas nav vai ir difūza hipokinēzija, % (n)	29,9 (7) 74,1 (20)	77,3 (17) 22,7 (5)	< 0,001
Revaskularizācija ir veikta, % (n) nav veikta, % (n)	40,7 (11) 59,3 (16)	76,2 (16) 23,8 (5)	0,014
Koronārā sinusa elektroda lokalizācija: sānu, sānu-mugurējā, mugurējā siena, % (n) priekšējā sānu siena, % (n)	96,3 (26) 3,7 (1)	90,9 (20) 9,1 (2)	0,859
EhoKG parametri: EDD, mm ESD, mm interventrikulāra disinhronija, ms LAVI, ml/m ² EhoKG EF	70,0 ± 5,67 59,44 ± 7,62 51,37 ± 19,45 51,59 ± 13,26 24,11 ± 5,57	68,32 ± 6,04 55,64 ± 6,66 29,14 ± 17,41 48,68 ± 13,70 25,82 ± 4,62	0,385 0,064 < 0,001 0,197 0,332
CRT disinhronija: LV → RV, % (n) BiVV & RV → LV, % (n)	63,0 (17) 37,0 (10)	33,3 (7) 33,7 (14)	0,042

BiVV – biventrikāri, CRT – sirds resinhronizācijas iekārta, EDD – kreisā kambara beigu diastoliskais izmērs, EF – kreisā kambara izviedes frakcija, EhoKG – ehokardiogrāfija, ESD – kreisā kambara beigu diastoliskais diametrs, HK KKB – Hiss kuliša kreisās kājiņas blokāde, LAVI – kreisā kambara tilpuma indekss, LV – kreisais kambaris, RV – labais kambaris.

A grupā iekļauti pacienti, kuriem 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas tika panākta kreisā kambara izsviedes frakcijas (EF) $\geq 10\%$ uzlabošanās.

B grupā iekļauti pacienti, kuriem 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas netika panākta kreisā kambara EF $\geq 10\%$ uzlabošanās.

Abās pacientu grupās tika izvērtēti 53 dažādi faktori, ar kuriem iespējams ietekmēt ārstēšanu. Parametru atšķirību analizē A un B grupā tika izvērtēts pacienta vecums, dzimums, sirds mazspējas klase, sešu minūšu iešanas tests, arteriālā hipertensija, smēķēšana un cukura diabēts anamnēzē, nieru filtrācijas spēja, hemoglobīna līmenis, CRO līmenis, dislipidēmijas rādītāji, KMI, BNP, sirdsdarbības frekvence, QRS kompleksa platums un morfoloģija, EhoKG parametri (kambaru interventrikulāra (VV) disinhronija, EDD, ESD, EF, LAVI, MR pakāpe), sirds mazspējas ģenēze un QRS kompleksa morfoloģija.

Apkopotas grupu atšķirības lietoto kardioloģisko medikamentu grupās un izvērtētas pacientu atbildes uz jautājumiem, kas ietekmē viņu dzīves kvalitāti. Analizējot sirds resinhronizācijas iekārtas programmēšanas datus, salīdzinātas A un B grupas atšķirības atrioventrikulāru vadīšanas traucējumu esamībā pirms CRT, izvērtēta paroksismālu priekškambaru un kambaru aritmiju sastopamība, kambaru disinhronijas esamība un procentuālas kambaru stimulācijas attiecība pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas.

Salīdzinot abu grupu rādītājus, tika aprēķināta ne tikai procentuālā atšķirība abās grupās, bet arī p vērtība, kas ir kļūdas varbūtība. Par pieļaujamo kļūdas varbūtību uzskata 5%, tādēļ, ja testa rezultātos p vērtība ir mazāka ar 0,05, tiek uzskatīts, ka atšķirība starp grupām ir statistiski nozīmīga, grupas tiešām atšķiras un atšķirības nav radušās nejauši. Par vērā ņemamām tika uzskatītas arī atšķirības grupu salīdzinājumā, ja p vērtība bija nedaudz virs nepieciešamā 0,05 līmeņa, tātad varam secināt, ka atšķirības nav statistiski nozīmīgas, taču tuvu tam, un, iespējams, ar lielāku pacientu skaitu statistisko nozīmīgumu izdotos pierādīt.

Analizējot 24 mēnešu datus A un B grupā pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, statistiski nozīmīgas atšķirības starp abām pacientu grupām konstatētas astoņos analizētajos parametros un vērā ņemamas atšķirības konstatētas četros parametros. Korelāciju analīze apliecināja statistisku saistību SAS, QRS kompleksa morfoloģijai, miokarda bojājuma veidam, kardiomiopātijas ģenēzei, miokarda revaskularizācijai, VV disinhronijai, kopējam holesterīnam un ieprogrammētiem sirds resinhronizācijas ierīces kambaru disinhronijas parametriem (pētījumā tika analizētas divas disinhronijas novēršanas ieprogrammētās grupas – pirmajā grupā kreisais kambaris pirms labā (LV $\rightarrow$ RV) un otrajā grupā apvienoti pārējie iespējamie varianti – sinhrona abu kambaru stimulācija un labā kambara stimulācija pirms kreisā (BiVV & RV $\rightarrow$ LV). Savukārt pacienta dzimums, QRS kompleksa platums, EhoKG kreisā kambara beigu sistoliskais izmērs un statīnu lietošana, iespējams, var tikt saistīti ar uzlabošanos kādā no grupām. Rezultātu apkopojums ir redzams 3. tabulā.

Diskusija

Sirds mazspēja ir komplekss klīniskais sindroms, kurš veidojas strukturālu vai funkcionālu sirds bojājumu dēļ, tāpēc pasliktinās sirds kambaru darbība, netiek nodrošināta adekvāta asins cirkulācija un audu metabolisms. Farmakoterapija neapšaubāmi ir galvenais līdzeklis SM ārstēšanā, taču ir situācijas, kad sirds kontraktilās funkcijas ir tik ierobežotas, ka pozitīvs farmakoterapijas efekts nav sasniedzams. Situācijās, kad sirds mazspēju izraisa elektriska abu kambaru disinhronija un, izmantojot farmakoloģisko terapiju, netiek sasniegts gaidītais ārstēšanas rezultāts, sirds mazspējas ārstēšanā papildus izmanto arī sirds resinhronizācijas iekārtas. Mūsdienās var teikt, ka sirds resinhronizācijas iekārtas ir kļuvušas par nozīmīgu sirds mazspējas ārstēšanas sastāvdaļu gadījumos, kad slimību neizdodas ārstēt medikamentozī.

Šis ir Latvijā pirmais pētījums ar sirds resinhronizācijas iekārtu pielietojumu, kas veikts, lai izprastu situāciju Latvijā un spriestu par efektivitāti, kā arī izvērtētu un noteiktu neefektivitātes predisponējošos faktorus. Latvijā sirds resinhronizācijas implantācijas tiek veiktas kopš 2006. gada, un šis pētījums veikts laikposmā, kad Latvijā sākta intensīvāka sirds resinhronizācijas ierīču implantācija (2009.–2012. gads).

Parasti sirds resinhronizācijas ierīces tiek implantētas pacientiem ar saglabātu sinusa ritmu, taču 25–35% pacientu ar sirds mazspēju un elektrisku disinhroniju ir pastāvīga priekškambaru mirgošana [Arribas, 2014]. Šiem pacientiem, salīdzinot ar sinusa ritma pacientu grupu, nav atrioventrikulāras sinhronitātes, ir neregulāra un bieži paātrināta kambaru ritma frekvence, kardiomiopātijas attīstība var tikt saistīta nevis ar kambaru disinhroniju, bet gan ar mirgošanas tahisistoliju. Šiem pacientiem bieži ir arī vairāk blakusparādību. Tādēļ pacienti ar saglabātu sinusa ritmu un implantētu sirds resinhronizācijas iekārtu nav salīdzināmi ar pacientiem, kuriem ir priekškambaru mirgošana un implantēta sirds resinhronizācijas ierīce.

Latvijā situācija ir līdzīga, un aptuveni 1/3 sirds resinhronizācijas iekārtas implantāciju tiek veiktas pacientiem ar priekškambaru mirgošanu, kuriem terapija vēl tiek papildināta ar atrioventrikulāra savienojuma katetra ablāciju, lai nodrošinātu 100% biventrikulāru stimulāciju un nepieļautu ātru priekškambaru frekvenci. Tādējādi šajā pētījumā, kur tika iekļauti tikai pacienti ar sinusa ritmu, pacientu skaits bija ierobežots. Kopumā šajā klīniskajā, prospektīvajā divu grupu pētījumā iekļauti 50 pacienti ar sirds resinhronizācijas iekārtu. Visiem pacientiem tika implantēta sirds resinhronizācijas iekārta, un pacientu objektīvās pašsajūtas rādījumi tika izvērtēti pirms implantācijas, kā arī 3, 6, 12 un 24 mēnešus pēc implantācijas.

Starptautiskajā literatūrā, analizējot pētījumu datus, nav precīzi definēts, ko nozīmē pozitīva atbildes reakcija CRT efektam. Pacientiem ar II klases sirds mazspēju pēc *NYHA* klasifikācijas kā pozitīvs CRT efekts bieži tiek minēts prognozējamais dzīvildzes pagarinājums, savukārt pacientiem ar SM III un jo vairāk IV sirds mazspējas klasi kā CRT efektivitātes kritēriji tiek minēti SM simptomu mazināšanās, dzīves kvalitātes uzlabošanās, hospitalizācijas biežuma samazināšanās un pat neliels klīniskais uzlabojums, lietojot sirds resinhronizācijas ierīces.

Senākajos pētījumos kā primārais galamērķis tika izvirzīta mirstība un hospitalizācija SM pasliktināšanās dēļ. Ievērojamu mirstības samazinājumu pierādīja COMPANION [Bristow, 2004] un CARE-HF [Cleland, 2005] pētījumi, kuros tika iekļauti pacienti ar III un IV klases sirds mazspēju. Taču, izvērtējot salīdzinoši jaunāko – MADIT-CRT [Zareba, 2011] un REVERSE [Daubert, 2009] – pētījumu datus, kuros tika iekļauti pacienti ar vidēju vai vieglu sirds mazspēju un sirds resinhronizācijas ierīces efekts ar kardiovertera defibrilatora (ICD) funkciju tika salīdzināts ar ICD pacientu grupu bez sirds resinhronizācijas ierīces, visu veidu mirstība bija ļoti zema abās grupās. Tādēļ mirstība kā terapijas efektivitātes kritērijs CRT uzlabojumam nav adekvāti lietojams visiem slimniekiem ar SM, jo nav salīdzināma pacientu grupa, kurā ir viegla un vidēji smaga sirds mazspēja, ar pacientu grupu, kurā ir slimnieki ar klīniski smagu sirds mazspēju.

Šajā, Latvijā veiktā, pētījumā par mirstības mazināšanos arī runāt nevar, jo divu gadu laikā bija tikai divi mirušie un 24 mēneši ir pārāk īss laiks, lai spriestu par mirstības mazinājumu, taču hospitalizācijas mazināšanās tika novērota abās grupās pacientiem ar implantētu sirds resinhronizācijas ierīci (parasti pētījumos vidējais novērošanas ilgums ir trīsarpus līdz četri gadi).

Sirds mazspējas galvenais klīniskais simptoms ir elpas trūkums fizisku aktivitāšu laikā. Tātad, lai spriestu par sirds resinhronizācijas ierīces efektivitāti, var izvērtēt pacienta aizdusas mazināšanos slodzes laikā un pašsajūtas uzlabošanos. Izvērtējot pētījumu datus, sirds resinhronizācijas ierīce reducē simptomus tikai smagas sirds mazspējas funkcionālās klases pacientiem, vēl vairāk – REVERSE [Daubert, 2009] pētījums apliecināja, ka SM I un II funkcionālās klases pacientiem klīniskie simptomi nemainījās. Tātad var teikt, ka aptuveni 20–30% III un IV klases SM slimnieku netiek panākta $\geq 10\%$ EF uzlabošanās, taču pēc šī iedalījuma gandrīz 100% I un II SM klases pacientu netiktu panākta uzlabošanās.

Pilnīgi atšķirīgs priekšstats, izvērtējot CRT efektivitāti, rodas, analizējot EhoKG kambaru remodelāciju – kreisā kambara sistoliskā un diastoliskā tilpuma samazināšanos un kreisā kambara izviedes frakcijas (EF) palielināšanos. Daudzos pētījumos tieši EF izmaiņas tiek uzskatītas par nozīmīgāko CRT efektivitātes kritēriju [Daubert, 2009; Zareba, 2011; Yu, 2005]. Pētījumi apliecināja arī kreisā kambara tilpuma mazināšanās un EF uzlabošanās korelāciju ar klīnisko simptomu un mirstības mazināšanos CRT pacientu grupās. Pacienti, kuriem tika panākta kreisā kambara beigu sistoliskā tilpuma samazināšanās

par 10% pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas, pierādīja, ka 90% gadījumu izdzīvo trīs gadus, salīdzinot ar 50% izdzīvojušiem grupā, kur netika panākta 10% kreisā kambara beigu sistoliskā tilpuma samazināšanās [Yu, 2005].

Kā jau iepriekš tika minēts, šajā pētījumā pacienti tika iedalīti divās pamatgrupās, vadoties pēc EhoKG prospektīvi izvērtētas kreisā kambara izviedes frakcijas $\geq 10\%$ uzlabošanās. A grupā iekļauti pacienti, kuriem 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas tika panākta kreisā kambara izviedes frakcijas $\geq 10\%$ uzlabošanās. Savukārt B grupā iekļauti pacienti, kuriem 12 un 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas netika panākta kreisā kambara EF $\geq 10\%$ uzlabošanās.

Mūsu pētījumā pēc EhoKG 10% EF uzlabošanās datiem 24 mēnešu laikā 56,25% pacientu tika panākta uzlabošanās, bet 43,75% pacientu uzlabošanās netika sasniegta.

Var teikt, ka tikai nedaudz vairāk nekā pusei pacientu tiek panākts pozitīvs EhoKG uzlabojums, taču pētījums parāda, ka CRT efekts ir atkarīgs ne tikai no EF un kreisā kambara pozitīvas remodelācijas. Bieži subjektīva pašsajūtas uzlabošanās un hospitalizācijas biežuma mazināšanās panākta arī pacientu grupā, kuriem EhoKG EF uzlabojums bija 5–10%.

Pētījuma pamatuzdevums bija izanalizēt A un B grupas atšķirības, kā arī 53 dažādus faktorus, kas, iespējams, ietekmē ārstēšanos 12 un 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas.

Analizējot 24 mēnešu datus A un B grupā pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas, statistiski nozīmīgas atšķirības starp A un B pacientu grupu konstatētas astoņos analizētajos parametros un vērā ņemamas atšķirības – četros parametros.

Korelāciju analīze apliecināja statistisku saistību sistoliskajam asinsspiedienam ($p = 0,002$), QRS kompleksa morfoloģijai ($p = 0,001$), miokarda bojājuma veidam ($p < 0,001$), SM ģenēzei ($p = 0,001$), miokarda revaskularizācijai ($p = 0,014$), kambaru interventrikulārai disinhronijai ($p < 0,001$), kopējam holesterīnam ($p = 0,020$) un sirds resinhronizācijas ierīces kambaru disinhronijas ieprogrammētajiem parametriem ($p = 0,042$). Savukārt pacienta dzimums ($p = 0,064$), QRS kompleksa platums ($p = 0,099$), EhoKG kreisā kambara beigu sistoliskais izmērs ($p = 0,064$) un statīnu lietošana ($p = 0,065$), iespējams, var tikt saistīti ar uzlabošanos kādā no grupām.

A un B grupā tika konstatēta nozīmīga statistiska atšķirība, izvērtējot sistolisko asinsspiedienu (SAS). Korelāciju analīze parādīja, ka SAS izmaiņas ir saistāmas ar uzlabošanos vienā vai otrā grupā. Pētījums apliecināja arī zemākus SAS skaitļus B grupā. No tā izriet, ka SAS samazināšana zem 120 mm Hg nav vēlama, taču to ir grūti nodrošināt, jo optimāla zāļu terapija ietver hipotensīvus līdzekļus (AKEI / ARB, BAB, diurētiskos līdzekļus), turklāt pacientiem ar smagu SM jau ir pazemināts asinsspiediens. Taču izteikta hipotensija var veicināt dzīvībai svarīgu orgānu hipoperfūziju un izraisīt CRT efektivitātes mazināšanos.

Sirds resinhronizācijas terapijas ieviešanas sākumā kā viens no galvenajiem CRT kritērijiem tika uzskatīts QRS kompleksa platums, taču gadu gaitā ir analizēta arī QRS kompleksa morfoloģija kā efektīvāti veicinošs faktors.

Pasaulē lielākajā CRT pētījumā – MADIT-CRT – pacientiem ar I un II SM funkcionālo klasi ($n = 1820$) [Moss, 2009; Zareba, 2011] nāves gadījumu skaita un hospitalizācijas mazināšanās CRT-D grupā, salīdzinot ar ICD grupu, relatīvā riska redukcija visā CRT grupā bija 34% ($p < 0,001$), taču apakšgrupā, kur iekļāva pacientus tikai ar HK KKB, – 57% ($p < 0,001$). Vēl izteiktāka CRT efektivitāte, kas pierāda CRT uzlabojumu ilgtermiņā, ir 2014. gadā publicētā MADIT-CRT septiņu gadu datu analīze SM slimniekiem ar vidēji smagu slimības gaitu un izteikti samazinātu sistolisku kreisā kambara disfunkciju. Pacientu grupā tieši ar HK KKB visa veida mirstība CRT-D grupā bija 18%, salīdzinot ar ICD grupu, kur mirstība septiņu gadu novērojumā bija 29% ($p = 0,002$). Tas apliecina, ka deviņi SM slimnieki būtu jāārstē ar CRT, lai glābtu vienu dzīvību septiņu gadu laikā [Goldenberg, 2014].

Mūsu pētījumā datu salīdzinošā analīzē pēc 24 mēnešiem A grupā ar HK KKB bija 96,3% ($n = 26$) pacientu un B grupā – 54,5% ($n = 12$) pacientu, un, aprēķinot p vērtību pēc Pīrsona hī kvadrāta testa, tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība ($p = 0,001$). Korelācijas analīze apliecina, ka ir vidēji cieša saistība starp uzlabošanos un QRS kompleksa morfoloģiju ($r_s = 0,498$, $p < 0,001$) un, jo ilgāks ir laiks kopš pacientu randomizācijas pētījumā, jo izteiktāks ir uzlabojums tieši pacientiem ar HK KKB.

Hisa kūlīša kreisā zara pilna blokāde ir noteicošais CRT efektivitātes kritērijs. Tas izskaidrojams ar izteiktāku kreisā kambara negatīvu remodelāciju šīs grupas pacientiem. Tādēļ CRT terapijas gadījumā ir lielāks uzlabojums. Tas ir pierādīts gan starptautiskos pētījumos, gan pārliecinošs apstiprinājums tam ir arī šis pirmais Latvijā veiktais pētījums. Tā dati apliecina arī mazāku SM funkcionālās klases uzlabojumu pacientiem ar HK LKB [Leong, 2012], kas varētu korelēt ar vājāku CRT efektivitāti.

Pētot sirds mazspējas etioloģiskos faktorus, parasti pētījumos pacientus nosacīti iedala divās lielās grupās – išēmiskas ģenēzes SM slimniekos, kuriem sirds mazspēju izraisījusi koronārā sirds slimība, pacienti ir pārcietuši miokarda infarktu/-us, un neišēmiskas ģenēzes SM slimniekos, kuriem dilatācijas kardiomiopātijas iemesls nav saistāms ar koronāro sirds slimību.

MADIT-CRT pētījuma apakšanalīzē tika analizēta CRT klīniskā efektivitāte abās grupās [Zareba, 2011; Barsheshet, 2011]. Pētījumā bija iekļauti 1046 pacienti ar išēmisku kardiomiopātiju un 774 pacienti ar neišēmisku kardiomiopātiju, pacientu novērošanas laiks – 2,4 gadi. Pacientu grupā ar išēmisku kardiomiopātiju tika panākta 34% ($p < 0,001$) mirstības vai sirds mazspējas klīniskās gaitas pasliktināšanās redukcija CRT-D grupā, salīdzinot ar ICD grupu, bet neišēmiskas kardiomiopātijas grupā – 44% ($p = 0,002$) nāves vai sirds mazspējas pasliktināšanās redukcija CRT-D grupā, salīdzinot ar ICD grupu.

Mūsu pētījumā, analizējot grupu atšķirības ar $EF \geq 10\%$ uzlabošanās vai bez tās, pacienti tika iedalīti pēc SM attīstības iemesla. Pirmā grupa – išēmiskas ģenēzes dilatācijas kardiomiopātija, kurā iekļauti pacienti ar koronāro sirds slimību pēc pārciesta viena vai vairākiem miokarda infarktiem un kuriem iepriekš veikta koronāro asinsvadu revaskularizācija. Otrajā grupā – neišēmiskas ģenēzes dilatācijas kardiomiopātija, kurā pacientiem netika konstatēts koronāro artēriju bojājums un iemesls SM attīstībai bija idiopātiskas, iedzimtas / ģenētiskas, pēc iekaisuma, toksiskas vai valvulāras ģenēzes dilatācijas kardiomiopātija.

Išēmiskas ģenēzes kardiomiopātijas pētījumā bija 56,3% ($n = 27$) pacientu un neišēmiskas ģenēzes kardiomiopātijas – 43,8% ($n = 21$) pacientu. A un B grupas atšķirības tika novērotas jau pēc 12 mēnešiem, bet visuzskatāmākās atšķirības tika novērotas pēc 24 mēnešiem, kad išēmiskas ģenēzes kardiomiopātijas A grupā bija 40,7% ($n = 11$) pacientu un B grupā – 77,3% ($n = 17$) pacientu, savukārt neišēmiskas ģenēzes kardiomiopātijas A grupā bija 59,3% ($n = 16$) pacientu un B grupā 22,7% ($n = 5$) pacientu. Šajā gadījumā atšķirību analīze pēc Pīrsona hī kvadrāta testa p vērtība ir 0,010, kas uzskatāma par statistiski nozīmīgu.

Tādējādi gan šis, gan multicentru pētījumi apliecina tieši pacientus ar neišēmiskas ģenēzes SM kā potenciāli lielākos ieguvējus no CRT. To varētu izskaidrot ar anatomisku kreisā kambara struktūru. Pacientiem pēc pārciesta miokarda infarkta SM attīstības mehānismā ir iesaistītas hipokinēzijas vai akinēzijas rētas, kas uztur SM progresēšanas mehānismu, bet pacientiem ar neišēmiskas ģenēzes SM ir difūzi paplašināti sirds kambari, kas labāk pakļaujas abu kambaru stimulācijai, nodrošinot vienmērīgāku impulsa pārvadi kambaros.

Pētījuma gaitā tika skatītas EhoKG atšķirības grupās, vērtējot miokarda infarkta bojājuma lokalizāciju. A un B grupas atšķirību analīzē pacienti tika klasificēti divās grupās – grupā ar EhoKG konstatētām rētām kādā no kreisā kambara sienām un grupā, kur EhoKG lokālas rētas netika konstatētas vai bija difūza hipokinēzija, kas parasti liecina par neišēmiskas ģenēzes sirds mazspēju. Izvērtējot datus pēc 24 mēnešiem, A grupā bija tikai 29,9% ($n = 7$) pacientu ar pēcinfarkta rētu un 74,1% ($n = 20$) pacientu ar difūzu hipokinēziju, savukārt B grupā – 77,3% ($n = 17$) pacientu ar plašu kreisā kambara bojājumu un 22,7% ($n = 5$) ar difūzu hipokinēziju ($p < 0,001$). Grupas savstarpēji ticami atšķīrās, un šie dati, līdzīgi kā sirds mazspējas ģenēze, parāda išēmiskas ģenēzes SM slimniekus kā vājākus kandidātus CRT efektivitātei.

Šajā pētījumā datu salīdzinājumā A un B grupā izsekots arī miokarda revaskularizācijai, ja tāda ir veikta pirms CRT implantācijas. Tas arī apliecina koronāro sirds slimību kā iemeslu sirds mazspējai. Pacientu grupā ar panāktu $EF \geq 10\%$ uzlabošanās (A grupa), kuriem tika veikta revaskularizācija, 24 mēnešu analīzē bija 40,7% ($n = 11$) pacientu, un grupā, kur netika veikta revaskularizācija, bija 59,3% ($n = 16$) pacientu. Savukārt pacientu grupā bez panāktas $EF \geq 10\%$ uzlabošanās (B grupa), kuriem tika veikta revaskularizācija, bija 76,2% ($n = 16$) pacientu un grupā, kur netika veikta revaskularizācija, bija 23,8% ($n = 5$) pacientu.

Šajā gadījumā atšķirību analīze pēc Pīrsona hī kvadrāta testa p vērtība ir 0,014, kas uzskatāma par statistiski nozīmīgu un apliecina, ka 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas ir statistiski nozīmīgas atšķirības starp A un B grupu. Turklāt A grupā ir vairāk nerevaskularizēto pacientu un B grupā vairāk pacientu, kuriem pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas veikta miokarda revaskularizācija. Šīs izmaiņas arī var saistīt ar kardiomiopātijas ģenēzi un apgalvot, ka pacientiem ar išēmiskas ģenēzes kardiomiopātiju ir lielāka iespējamība būt B grupā un pacientiem ar neišēmiskas ģenēzes kardiomiopātijas ir lielāka iespējamība būt A grupā.

CRT ir efektīva metode SM klīnisko simptomu mazināšanā pacientiem ar sirds mazspēju un paplatinātu QRS intervālu. Pētījumi un to metaanalīzes parāda, ka tieši pacienti ar nozīmīgi paplatinātu QRS intervālu gūst lielāko ieguvumu no CRT [Stavakis, 2012]. Metaanalīzēs pacientus parasti iedala grupā ar QRS intervālu > 150 ms un grupā ar QRS intervālu 120–149 ms. Analizējot piecu lielu randomizētu, kontrolētu CRT pētījumu rezultātus pēc šādi iedalīta QRS intervāla ($n = 5813$), pacientu grupā ar QRS > 150 ms klīnisko simptomu mazināšanās tika panākta izteiktāk (RR 0,60; 95% ticamības intervāls (TI), 0,53–0,67) ($p < 0,001$), salīdzinot ar kontroles grupu, kur QRS = 120–149 ms (RR, 0,95; 95% TI, 0,82–1,10) ($p = 0,049$). Metaanalīze parādīja nozīmīgu saistību starp QRS platumu un riska attiecību ($p < 0,001$) ieguvumam no CRT un QRS intervālam > 150 ms [Sipahi, 2011].

QRS kompleksa platums pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas mūsu pētījumā iesaistītajiem pacientiem A un B grupu salīdzinājumā pēc 24 mēnešiem parādīja statistiski nozīmīgu atšķirību starp grupām ($p = 0,099$). Jo platāks QRS komplekss pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, jo labāks prognozējams efekts no CRT. Ne velti arī 2013. gada Eiropas sirds stimulācijas un sirds resinhronizācijas terapijas vadlīnijās un 2013. gadā Latvijas Kardiologu biedrība hroniskas sirds mazspējas klīniskajās vadlīnijās QRS kompleksa platums, kā arī QRS kompleksa morfoloģija un kreisā kambara EF izteiktība ir izvēlēti kā galvenie noteicošie faktori CRT indikāciju izvērtēšanai [Tang, 2010; Ērglis, 2013; Brignole, 2013].

Sievietes CRT pētījumu analīzēs ir mazākumā (Eiropas populācijā aptuveni 24% no CRT kandidātiem), tāpēc var teikt, ka vispārējā populācijā vīriešu īpatsvars ar izteiktu sistolisku disfunkciju un platu QRS kompleksu ir lielāks [Zabarovskaja, 2012; Yi-Zhou, 2012]. Izvērtējot CRT pētījumu datus pacientiem ar vidēji smagu un smagu SM, samazinātu EF un platu QRS kompleksu, pierādīts, ka vīrieši gūst mazāku pozitīvu ieguvumu no CRT, izvērtējot mirstību un hospitalizāciju ilgtermiņa pētījumā.

Analīzē no 619 pacientiem pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, kur 81% bija vīrieši un 19% sievietes, izvērtēja vienu, piecu un desmit gadu izdzīvotību, kas kopējā pacientu grupā bija 91%, 63% un 39%. Taču sieviešu dzimums bija vienīgais neatkarīgais noteicošais faktors visa veida mirstības mazinājumam (HR (*hazard ratio*) – 0,44 [95% TI 0,21–0,90; $p = 0,025$] [Yi-Zhou, 2012]. Šajā pētījumā nebija tik izteikta vīriešu prevalence. A grupā, kur tika panākta $\geq 10\%$ EhoKG uzlabošanās pēc 24 mēnešiem, bija 55,6% ($n = 15$) vīriešu un 44,4% ($n = 12$) sieviešu ($p = 0,064$). Tas ļauj secināt, ka, pacientus izvērtējot pēc dzimuma 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, p vērtība ir 0,064, kas ir nedaudz virs nepieciešamā 0,05 līmeņa.

Korelācijas analīze apliecina, ka starp dzimumu un uzlabošanos procesu ir ļoti vāja saistība, taču, iespējams, nelielā pacientu skaita dēļ šī saistība nav statistiski nozīmīga ($r_s = -0,267$, $p = 0,064$). Un iespējams, ka ar lielāku pacientu skaitu, atšķirību un saistības statistisko nozīmīgumu, ka sievietes ir labāki kandidāti CRT, izdotos to pierādīt.

Izvērtējot SM etioloģiju pētāmajā pacientu grupā, 56,2% pacientu bija išēmiskas ģenēzes SM, tāpēc kā viens no pētāmajiem parametriem tika izvēlēta kopējā holesterīna (KH) līmeņa atšķirību analīze A un B grupā. Pētījumā tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības KH 24 mēnešu vizītē, salīdzinot abas grupas – A grupā 4,98 ($\pm 1,28$) mmol/l, savukārt B grupā KH rādījums bija 4,16 ($\pm 1,08$) mol/l ($r_s = -0,335$, $p = 0,020$). Jāpiebilst, ka šī statistiskā atšķirība parādīja labāku KH līmeni pacientu grupā, kur netika sasniegta $\geq 10\%$ EhoKG uzlabošanās, taču to var izskaidrot ar lielāku išēmiskas ģenēzes SM slimnieku īpatsvaru B grupā, tātad tie bija pacienti ar koronāro sirds slimību, kam biežāk parakstīti statīnu grupas medikamenti dislipidēmijas korekcijai.

Dislipidēmiju mazinoša statīnu terapija 24 mēnešus pēc sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas A grupā tika parakstīta 63,0% (n = 17) pacientu un netika parakstīta 37,0% (n = 10) pacientu, tikmēr B grupā statīnus lietoja 86,4% (n = 19) un nelietoja 13,6% (n = 3) pacientu (p = 0,065). Arī šiem rezultātiem izskaidrojums varētu būt līdzīgs.

Pētījumi apliecināja kreisā kambara tilpuma mazināšanās un EF uzlabošanās korelāciju ar klīnisko simptomu un mirstības mazināšanos CRT pacientu grupās [Brignole, 2013]. Mūsu pētījuma gaitā tika izsekots kreisā kambara sistoliskā un diastoliskā beigu diametra izmaiņām. Nedaudz virs statistiskās nozīmīguma robežas bija kreisā kambara beigu sistoliskais diametrs, salīdzinot A un B grupu pēc 24 mēnešiem (p = 0,064). Savukārt A un B grupas salīdzinājumā nozīmīga atšķirība tika panākta kambaru VV disinhronijas izteiktības izvērtēšanā. Grupās pēc 24 mēnešiem bija statistiski nozīmīgi atšķirīgas: A grupā – 51,37 (± 19,45) ms un B grupā – 29,14 (± 17,41) ms (p < 0,001). Korelācijas analīze identificēja vāju korelāciju ($r_s = -0,361$, p = 0,013) starp VV disinhroniju un uzlabošanos. Tātad analīzes dati rāda: ja pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas ir nozīmīgāka VV disinhronija, tad labāks efekts sagaidāms no sirds resinhronizācijas iekārtas.

Mūsdienu sirds resinhronizācijas iekārtas pieļauj ļoti variabli programmēt labā un kreisā kambara saraušanās laiku, apzīmējot to kā VV intervālu. Vadoties pēc sirds resinhronizācijas iekārtas kambaru VV disinhronijas izteiktības un virziena (kurš kambaris saraujas pirmais), sirds resinhronizācijas ierīcē tiek ieprogrammēti disinhronijas novēršanas kambaru stimulācijas parametri.

Pētījumā tika analizētas divas ieprogrammētās disinhronijas novēršanas grupas. Pirmajā grupā – kreisais kambaris pirms labā (LV → RV) un otrajā grupā – apvienoti pārējie iespējamie varianti: sinhrona abu kambaru stimulācija un labā kambara stimulācija pirms kreisā (BiVV & RV → LV). Atšķirību analīzē, izvērtējot ieprogrammēto kambaru stimulācijas veidu starp A un B grupu, ir statistiski nozīmīga CRT disinhronijas atšķirība pēc 24 mēnešiem (p = 0,042) starp LV → RV grupu un apvienoto BiVV & RV → LV grupu. A grupā 24 mēnešu analīzē bija vairāk pacientu ar ieprogrammētiem LV → RV parametriem (attiecīgi 65,2% (n = 15) un 63,0% (n = 17)).

Tādēļ atkal var teikt, ka pacienti ar HK KKB, kuriem labais kambaris saraujas pirmais un kreisā kambara kontrakcija ir novēlota, ieprogrammētie sirds resinhronizācijas ierīces parametri tiek saslēgti, lai kreisā kambara saraušanās ir pirms labā kambara (LV → RV), ir pārliecinošāki CRT efektivitātes kandidāti, salīdzinot ar BiVV & RV → LV.

Analizējot visu iepriekšminēto par parametriem CRT efektivitātes novērtēšanai, apkopojot literatūras aprakstus un izvērtējot 2012. gada Eiropas Sirds ritma asociācijas ekspertu paziņojumu [Daubert, 2012] un potenciālos CRT ierīces neefektivitātes kandidātus, var teikt, ka kandidāts pozitīvam CRT rezultātam ir pacients ar neišēmiskas ģenēzes SM, ar QRS kompleksa platumu virs 150 ms, ar Hisa kūlīša kreisā zara pilnas blokādes tipa QRS kompleksa morfoloģiju, pacients ir sieviete, kurai kreisā kambara elektrods nav implantēts priekšējā vai apikālajā CS vēnā (sk. 2. att.).

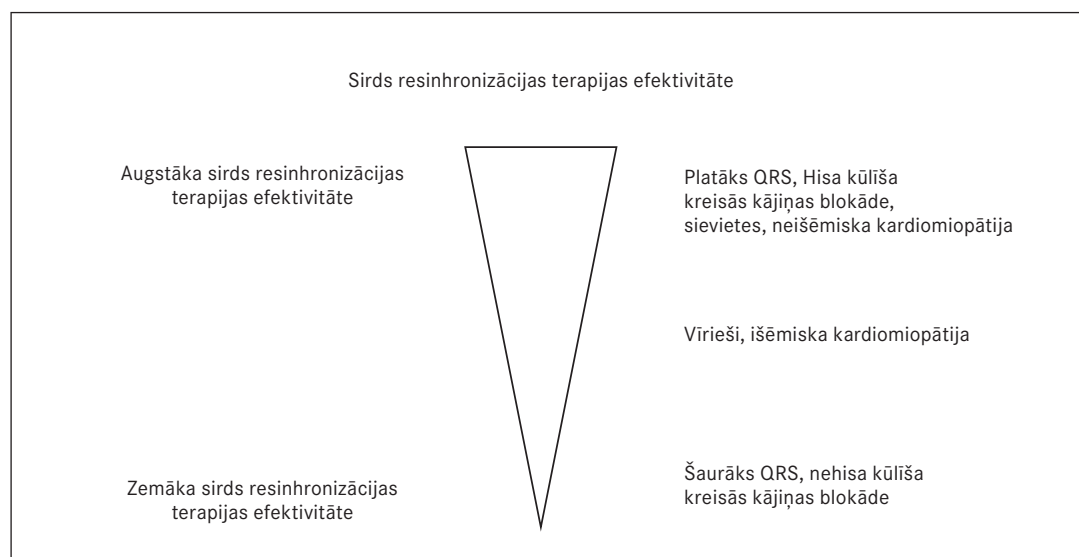
Nāve ir neizbēgams galarezultāts ikviena cilvēka mūžam, taču jebkuras terapijas metodes uzdevums, tostarp CRT uzdevums, ir iespēja pagarināt mūža ilgumu. CRT šo iespēju – pagarināt cilvēka dzīvi – nodrošina sirds mazspējas slimniekiem, kuriem izdzīvotības iespēja ir ļoti maza.

Nav tikai melns un balts, un nav tikai CRT terapijas pozitīvie un negatīvie predisponējošie faktori, bet, analizējot literatūru, starptautisku pētījumu un metaanalīžu datus, līdzīgi kā apkopojot Latvijā pirmā CRT efektivitātes pētījuma rezultātus, varam teikt, ka pēc jaunākajām Eiropas Kardiologu biedrības un Latvijas Kardiologu biedrības vadlīnijām potenciālie pacienti, kam varētu būt uzlabošanās pēc CRT metodes, ir tie pacienti ar sistolisku sirds mazspēju, kuriem kreisā kambara izsviedes frakcija ir mazāka vai vienāda ar 35% un QRS kompleksa platums lielāks par 120 ms.

Taču labāks efekts no sirds resinhronizācijas iekārtas ir pacientiem, kuriem papildus uzskaitītajam ir arī Hisa kūlīša kreisā zara pilnas blokādes morfoloģija, platāks QRS komplekss, neišēmiskas ģenēzes sirds mazspēja, normosistolisks sistoliskais asinsspiediens, kreisā kambara elektrods ir lokalizēts koronārā sinusa sānu vai mugurējās-sānu sienas vēnā, pacientam ir izteikta kambaru disinhronija EhoKG mērījumos pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, attiecīgi sirds resinhronizācijas ierīcē tiek ieprogrammēti kambaru disinhroniju likvidējošie parametri, lai kreisais kambaris tiek stimulēts pirms labā kambara, tiek nodrošināta gandrīz 100% biventrikulāra stimulācija un pacients ir sieviete.

2. attēls. Sirds resinhronizācijas terapijas efektivitātes izvērtējums (adaptēts no 2013. gada Eiropas Kardiologu biedrības sirds stimulācijas un sirds resinhronizācijas terapijas vadlīnijām) [Brignole, 2013]

Cardiac resynchronisation efficacy evaluation (adapted by 2013th year European Society of Cardiology Cardiac pacing and heart resynchronisation treatment guidelines) [Brignole, 2013]



Secinājumi

Divdesmit četrus mēnešus pēc sirds resinhronizācijas ierīces implantācijas pacientu grupā, kurā tika panākta $\text{EhoKG} \geq 10\%$ EF uzlabošanās, bija statistiski ticami vairāk pacientu ar Hisa kūlīša kreisā zara pilnas blokādes morfoloģiju, platāku QRS kompleksu, neišēmiskas ģenēzes sirds mazspēju un normosistolisku sistolisko asinsspiedienu. Pacientam ar EF uzlabošanos bija izteiktāka kambaru disinhronija EhoKG mērījumos pirms sirds resinhronizācijas iekārtas implantācijas, attiecīgi sirds resinhronizācijas ierīcē tika ieprogrammēti kambaru disinhroniju likvidējošie parametri, lai kreisais kambaris tiek stimulēts pirms labā kambara, un tika nodrošināta gandrīz 100% biventrikulāra stimulācija.

Pētījuma rezultāti liecina, ka, sirds mazspējas slimnieku ārstēšanā izmantojot sirds resinhronizācijas iekārtas, atlases kritērijos bija iespējams paredzēt efektivitāti noteicošos faktorus un izstrādāt pacientu turpmākas ārstēšanas rekomendācijas kreisā kambara disinhronijas novēršanai un sirds mazspējas kompleksas terapijas efektivitātes uzlabošanai.



Cardiac Resynchronisation Therapy Efficiency Criteria Evaluation of Treatment of Patients with Moderate to Severe Heart Failure in Latvian Population

Abstract

For patients with reduced left ventricle ejection fraction (LVEF) and progressing heart failure (HF), cardiac resynchronisation therapy (CRT) improves the quality of life, prolongs life expectancy and decreases HF progression rate. Moreover, CRT reduces recurrent hospitalisation rate in this population. CRT provides coordinated contraction of both ventricles and prevents patient from cardiac dyssynchrony, which is one of the main reasons for poor prognosis to patients with HF.

Selection of HF patients for CRT is based on three criteria – HF functional class according to NYHA (New York Heart Association), QRS complex duration (QRS $\geq$ 120 ms on electrocardiogram (ECG)) and echocardiographic (Echo) parameters – left ventricle ejection fraction (LVEF $<$ 35%) and left ventricle end diastolic diameter (EDD $>$ 55 mm). For all this, approximately 25–30% of patients with CRT do not reach the expected effect on HF symptom relieving and progression delaying. For HF patient treatment, CRT has been used since 2002. The first CRT device implantation in Latvia was performed in 2006. Over the last years, patient population with CRT in Latvia has been rapidly growing.

The aim of the study was to evaluate treatment process of patients with moderate and severe clinical presentation of HF in Latvia, to assess the resistance to pharmacotherapy and CRT, to explore the predisposing factors, which provide CRT efficacy.

The tasks of the research included accomplishing prospective analysis of LVEF changes (measured by Echo) before and 24 months after CRT device implantation, dividing population into two groups: responders – to whom $\geq$ 10% LVEF improvement is achieved and non-responders where $\geq$ 10% LVEF improvement is not achieved. Moreover, to evaluate 53 parameters, including demographic data, HF causing factors and severity, subjective and objective symptoms, ECG and Echo parameters, CRT device mode and HF severity laboratory marker (BNP) changes 24 months after CRT device implantation in responder and non-responder groups.

The study included 50 patients of chronic HF with preserved sinus rhythm, who underwent CRT device implantation in Latvia at Pauls Stradiņš Clinical University Hospital from June 2009 to March 2012. CRT device implantation was performed according to European Society of Cardiology guidelines of HF therapy (and updates), published in 2008 and 2010. The follow-up visits were made 3, 6, 12 and 24 months after device implantation. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2007 and SPSS v. 19 software.

Statistically significant differences in responder and non-responder groups were found in 8 of the analysed parameters (factors) and notable differences were found in 4 parameters ($p = 0.05$ – 0.1) 24 months after CRT device implantation. The correlation analysis confirmed the association of systolic blood pressure ($p = 0.002$), morphology of QRS complex ($p = 0.001$), damage type of myocardium ($p < 0.001$), HF aetiology ($p = 0.001$), myocardial revascularisation ($p = 0.014$), interventricular dyssynchrony ($p < 0.001$), total cholesterol ($p = 0.020$), CRT device dyssynchrony mode ($p = 0.042$). However, patient's gender ($p = 0.064$), QRS duration ($p = 0.099$), left ventricle end systolic diameter (ESD) ($p = 0.064$) and statin therapy ($p = 0.065$) may be involved in improvement in one or other of groups.

In the group of responders where $\geq$ 10% LVEF improvement 24 months after CRT device implantation was achieved, there were statistically significant more patients with morphology of left bundle branch block, broader QRS complex, non-ischemic aetiology of HF, normosystolic blood pressure.

This study confirms that applying selection criteria for CRT devices implantation for HF patients, it is possible to predict therapy efficacy determining factors. Therefore, it is important to elaborate further treatment recommendations for this population of patients to prevent left ventricle dyssynchrony and to improve effectiveness of complex treatment strategy of HF.

Keywords: cardiac resynchronisation therapy, heart failure.

Literatūra

1. Ērglis A., Jēgere S., Kalējs O. u. c. Latvijas Kardiologu biedrība. Hroniskas sirds mazspējas diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijas. Rīga, 2013.
2. Arribas F. (EHRA White Book Co-ordinator), Auricchio A., Boriani G., et al. Statistics on the use of cardiac electronic devices and electrophysiological procedures in 55 ESC countries: 2013 report from the European Heart Rhythm Association (EHRA) // Europace, 2014; 16 (1): i1-i78.doi: 10.1093/europace/euu049.
3. Barschesht A., Goldenberg I., Moss A. J., et al. Response to preventive cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic and nonischaemic cardiomyopathy in MADIT-CRT // European Heart Journal, 2011; 32: 1622–1630. doi:10.1093/eurheartj/ehq407.

4. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *European Heart Journal*, 2013; 34: 2281–2329. doi:10.1093/eurheartj/ehs150.
5. 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.
6. 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.
7. 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 // *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1837–1846.
8. Daubert J. C., Saxon L., Adamson P. B., et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management // *Europace*, 2012; 14 (9): 1236–1286. doi: 10.1093/europace/eus222.
9. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur Heart J*, 2008; 29 (19): 2388–2442.
10. Goldenberg I., Kutyifa V., Klein H. U., et al. Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure // *N Engl J Med*, 2014; 370: 1694–1701. doi: 10.1056/NEJMoa1401426.
11. Leong D. P., Höke U., Delgado V., et al. Predictors of long-term benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block // *Eur Heart J*, 2012; 33 (15): 1934–1941. doi:10.1093/eurheartj/ehr470.
12. McMurray J. J. V., 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*, 2012; 33: 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
13. Moss A. J., Hall W. J., Cannom D. S., et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events // *N Engl J Med*, 2009; 361: 1329–1338.
14. Sipahi I., Carrigan T. P., Rowland D. Y., et al. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch Intern Med*, 2011; 171: 1454–1462.
15. Stavrakis S., Lazzara R., Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis // *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012; 23: 163–168.
16. Tang A. S., Wells G. A., Talajic M. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure // *N Engl J Med*, 2010; 363: 2385–2395.
17. Vardas P., Auricchio A., Merino J. L. The EHRA White Book 2011. The Current Status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member Countries. 2012.
18. Zabarovskaja S., Gadler F., Braunschweig F., et al. Women have better long-term prognosis than men after cardiac resynchronization therapy // *Europace*, 2012; 14 (8): 1148–1155.
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.
20. Yi-Zhou X., Friedman P. A., Webster T., et al. Cardiac resynchronization therapy: Do women benefit more than men? // *J Cardiovascular Electrophysiol*, 2012; 23 (2): 172–178.
21. Yu C. M., Bleeker G. B., Fung J. W., et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy // *Circulation*, 2005; 112: 1580–1586.

Patoloģiskas elektrokardiogrāfiskās atrades biežums un elektrokardiogrāfiskā atbilstība līdz šim pieņemtajām normām pirmās klases skolēnu populācijā Latvijā

*Kristīne Jubele, Agnese Knipše¹, Olga Šešunačeva,
Armands Buļš, Oskars Kalējs^{1, 2},
Aivars Lejnieks^{2, 3}*

Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

¹ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca,

Latvijas Kardioloģijas centrs

² Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējās slimību katedra, Latvija

³ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Līdz šim izmantotās bērnu elektrokardiogrāfiskās (EKG) normas balstītas uz Deivignona un zinātnieku grupas (*Davignon, et al.*) 70. gados veikta pētījuma datiem, kur tika analizētas 2141 bērna elektrokardiogrammas. Latvijā elektrokardiogrāfiska izmeklēšana netiek veikta centralizēti, tāpēc daudzas sirds slimības agrīni diagnosticēt nav iespējams.

Darba mērķis. Noteikt patoloģiskās elektrokardiogrāfiskās atrades biežumu un tās korelāciju ar turpmākiem izmeklējumiem pirmās klases skolēnu populācijā Latvijā.

Materiāls un metodes. Tika veikta 12 novadījumu elektrokardiogrāfiska izmeklēšana 852 pirmās klases skolēniem. Datu apstrādē tika ņemti vērā elektrokardiogrāfa automātiski veiktie mērījumi, taču šaubu gadījumā tie tika pārbaudīti vizuāli. Turpmākie izmeklējumi tika veikti atkarībā no konstatētās patoloģijas. Datu apstrādē tika izmantota *Microsoft Excel 2010* un *SPSS 20* programma.

Rezultāti. No pētījumā iesaistītajiem 852 pirmās klases skolēniem $SV_1 + RV_6 > 47$ mm tika konstatēti 11 gadījumos. Nevienam no viņiem ehokardiogrāfijā (EhoKG) kreisā kambara hipertrofija netika atrasta. Vienam bērnam ar Epsilon vilni EKG labā kambara aritmogēnas kardiomiopātijas diagnoze neapstiprinājās. Astoņiem bērniem ar bradikardiju Holtera monitorēšana neuzrādīja būtisku bradikardiju diennakts laikā. Tika izstrādātas EKG normu percentīles, kas atšķiras no tām, kas tika lietotas līdz šim. Ir izstrādāts rīcības algoritms EKG izvērtēšanai 7–8 gadus veciem bērniem.

Secinājumi. Tika veikta 12 novadījumu EKG 852 Latvijas pirmās klases skolēniem. $SV_1 + RV_6 > 47$ mm nekorelēja ar kreisā kambara hipertrofijas atradi EhoKG. Bērniem ar bradikardiju Holtera monitorēšanā konstatēja adekvātu sirdsdarbības ātrumu diennakts laikā. Nepieciešams turpināt pētniecību, lai precizētu kreisā kambara hipertrofijas EKG kritērijus bērniem. Bērnu skaits bija par mazu, lai konstatētu ģimenes kardiomiopātijas. Tika izstrādātas EKG percentīļu normu tabulas 7–8 gadus veciem bērniem Latvijā. Ir izstrādāts rīcības algoritms EKG izvērtēšanai.

Atslēgvārdi: normāla bērnu EKG, percentīles, kreisā kambara hipertrofija.

Ievads

Pieaugušo EKG tiek interpretēta saskaņā ar vispārpieņemtiem standartiem, taču, interpretējot bērnu EKG, jāņem vērā plašās pieļaujamās variācijas, kas ir definētas kā norma noteiktā vecumā [Jirgensons, Kalējs, 2010]. Bērnu EKG visātrāk mainās pirmajā dzīves gadā. Deivignons un kolēģi 1979. gadā publicējuši datus [Davignon, 1979] no lielas Kanādas bērnu populācijas EKG analīzes, ņemot vērā bērnu vecumu, taču ne rasi – pētījums tika veikts 2141 eiropēidās rases bērnam no dzimšanas līdz 16 gadu vecumam. EKG analīzē pagājušā gadsimta 70. gados elektrokardiogrāfu mērījumi ierobežoto tehnisko iespēju dēļ nebija precīzi, tāpēc tie galvenokārt tika apstrādāti manuāli. Pētāmie bērni tika iedalīti 12 vecuma grupās, un iegūtajiem EKG mērījumiem tika noteikta 2., 5., 25., 50., 75., 95., 98. procentīle katrai grupai. Šajā un vēlākajos pētījumos iegūto datu izmantošana mūsdienās un Latvijas apstākļos tomēr ir ierobežota un var neatbilst pašreizējai situācijai kaut vai tikai bērnu fizioloģisko atšķirību dēļ, kas ir citādas nekā vairāk nekā 40 gadu senā pagātnē.

Joprojām diskutabli ir kreisā kambara hipertrofijas EKG kritēriji bērniem. ASV veiktā multicentru pētījumā, kurā tika veikta elektrokardiogrāfiska un ehokardiogrāfiska izmeklēšana bērniem ar apstiprinātu HIV infekciju, bērniem, kas dzimuši HIV inficētām mātēm, un veselu bērnu grupā, tika secināts, ka līdz šim pieņemtās kreisā kambara hipertrofijas EKG pazīmes ir ļoti nespecifiskas [Rivenes, 2003]. Šajā pētījumā konstatēts, ka QRS voltāžas normas ir augstākas nekā Deivignona un kolēģu pieņemtās, kā arī izstrādātas jaunas QRS voltāžas normas III un krūšu novadījumiem.

Vēlākos gados Roterdamā *Rijnbeek* un kolēģu veiktajā pētījumā [Rijnbeek, 2008] 832 bērnu populācijā (no dzimšanas līdz 15 gadu vecumam) EKG pieraksta laikā V_1 novadījums tika aizstāts ar V_3R un V_5 novadījums – ar V_7 , nosakot *Sokolow-Lion* indeksu. $R V_1 + R V_6$ vietā tika lietota formula $R V_3R + R V_7$ un iegūta lielāks testa specifiskums, kas gan joprojām bija tikai 25,3%. Taču, ņemot vērā EKG pieraksta tehniskās nianšes, šī metode nevar tikt plaši lietota vispārējā praksē.

2009. gadā Amerikas Sirds asociācijas izstrādātajās rekomendācijās standartizētai EKG interpretācijai [AHA/ACCF/HRS, 2009] atzīts, ka kreisā kambara hipertrofijas diagnostiskie kritēriji EKG bērniem joprojām ir neskaidri, pētījumu šajā jomā nav daudz un tie ietver nelielu bērnu skaitu, pārsvarā nav ticis ņemts vērā bērna svars, rase vai tautība. Par kreisā kambara hipertrofijas kritēriju EKG bērniem, kas vecāki par pieciem gadiem, ieteikts lietot $SV_1 + R V_6$, kas lielāks par 47 mm [AHA/ACCF/HRS, 2009].

Pagarināta QT intervāla sindroms (PQTS) ir iedzimta sirds slimība, kurai raksturīga QT intervāla pagarināšanās pamata EKG un paaugstināts dzīvībai bīstamu aritmiju risks. Slimības aptuvenā prevalence ir 1 no 2500 dzīvi dzimušajiem [Jirgensons, Kalējs, 2010; *Stramba-Badiale*, 2007]. Divas galvenās slimības izpausmes ir sinkopes epizodes, kas var beigties ar sirds apstāšanos un pēkšņu kardiālu nāvi, kā arī EKG izmaiņas – pagarināts QT intervāls un T zoba izmaiņas. Slimības ģenētiskais pamats ir mutācijas gēnos, kas nosaka jonu kanālu darbību sirdī. Atsevišķi izdalāms pagarināts QT intervāls, kas ir pārejoša atrade un saistīta ar somatiskām slimībām un konkrētu medikamentu lietošanu. Tā kā šajā gadījumā iemesls ir koriģējams un, to novēršot, QT intervāls normalizējas, prognoze šādos gadījumos ir labvēlīgāka.

Iedzimtam PQTS ir divi klīniskie varianti: viens ir saistīts ar iedzimtu vājdzirdību (Jervela un Langes-Nilsena sindroms) un otrs nav saistīts ar dzirdes traucējumiem (Romāno–Vorda sindroms). PQTS var iedalīt arī pēc mutētā gēna. Visizplatītākie ir LQT1 un LQT2 (mutācijas kālija kanālos) un LQT3 (mutācija nātrijs kanālos). Romāno–Vorda sindromam ir raksturīgas sinkopes epizodes un pagarināts QTc intervāls EKG. Sinkope saistīta ar *Torsades de Pointes* tipa ventrikulāru tahikardiju, kam raksturīga QRS kompleksu “vērpanās” ap izoelektrisko asi un biežu pāreju kambaru fibrilācijā. Parasti simptomu parādīšanās ir saistīta ar stresa situācijām, bet ir arī gadījumi, kad dzīvībai bīstamās aritmijas sākas miera stāvoklī. Aritmiju trigeri ir atkarīgi no mutētā gēna [Schwartz, 2001]: lielākajai daļai LQT1 pacientu ventrikulāri ritma traucējumi biežāk sākas fiziska vai psiholoģiska stresa apstākļos. LQT2 pacientiem trigeris biežāk ir emocionāls stress (pēkšņs troksnis, īpaši, ja pacients ir miera stāvoklī), savukārt LQT3 pacientiem ventrikulāri ritma traucējumi biežāk ir vērojami miera stāvoklī [Rashba, 1998]. Lielāks dzīvībai bīstamo aritmiju risks ir risks arī pēcdzemdību periodā, īpaši LQT2 pacientēm [Munger, 2005].

Volfa-Pārkinsona-Vaita (*Wolff-Parkinson-White* – WPW) sindroma gadījumā novēro delta vilni EKG, saīsinātu PQ intervālu un paplašinātu QRS kompleksu (sk. 1. att.). WPW sindroma gadījumā pacientiem ir vērojami papildu vadīšanas ceļi starp priekškambariem un kambariem. Papildu vadīšanas ceļi ir nepilnīgas priekškambaru un kambaru muskuļu šķiedru atdalīšanās rezultāts embriogēnēzes periodā un var atrasties dažādās vietās ap trikuspidālo un mitrālo gredzenu [Jirgensons, Kalējs, 2010]. WPW sindroma prevalence ir 0,15–0,25%, bet var atšķirties atkarībā no dzimuma, populācijas un vecuma [Dunningan, 1996].

1. attēls. P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā veikta elektrokardiogrāfija pacientam ar WPW sindromu

WPW patient's ECG (P. Stradin's Clinical University Hospital)



Latvijā līdz šim nav pētījumu par patoloģiskas elektrokardiogrāfiskās atrades biežumu bērniem, jo elektrokardiogrāfiska izmeklēšana netiek veikta centralizēti, tāpēc agrīna daudzu sirds patoloģiju – dažādas pakāpes atrioventrikulāru blokāžu, ģimenes kardiomiopātiju, WPW sindroma, sinusa mezgla vājuma – atklāšana nav iespējama.

Latvijā līdz šim nav izveidotas pamatotas shēmas, pēc kurām būtu jāveic agrīns elektrokardiogrāfisks skrīnings skolas vecuma bērniem pirms skolas gaitu sākuma, un nav koncepcijas par turpmāko taktiku iespējamu riska pazīmju konstatēšanas gadījumos. Darbs ļauj noteikt elektrokardiogrāfiskās atrades normas, izteiktas percentilēs pirmās klases skolēniem Latvijā, identificēt augsta riska pacientus Latvijas skolēnu vidū un agrīni līdz minimumam samazināt potenciālo dzīvības apdraudējumu bērniem. Šā pētījuma gaitā tika izstrādāts algoritms, kā rīkoties patoloģiskas elektrokardiogrāfiskas atrades gadījumā.

Darba mērķis

Noteikt patoloģiskās elektrokardiogrāfiskās atrades biežumu un tās korelāciju ar turpmākiem izmeklējumiem pirmās klases skolēnu populācijā Latvijā.

Materiāls un metodes

Mērķa populācija – Latvijas pirmās klases skolēni vecumā no sešiem līdz deviņiem gadiem. Šī populācija izvēlēta tāpēc, ka bērniem šādā vecumā parasti vēl nav izpaudušās dzīvībai bīstamās aritmijas (nav pastiprinātas fiziskās un emocionālās slodzes), sirds darbības frekvence jau ļauj samērā

precīzi izvērtēt EKG, kā arī pirmklasnieki ir viegli uzskaitāmi. Tika veikta 12 novadījumu elektrokardiogrāfiska izmeklēšana, izmantojot ELI 150c miera stāvokļa elektrokardiogrāfu (ražotājs *Mortara Instrument, Inc., Milwaukee, Wisconsin U.S.A.*) 852 pirmās klases skolēniem Latvijā. Par pamatu datu apstrādē tika ņemti elektrokardiogrāfa automātiski veiktie mērījumi, taču šaubu gadījumā tie tika pārbaudīti vizuāli.

Ehokardiogrāfiskajā izmeklēšanā tika noteikti šādi parametri: aortas diametrs, kreisā priekškambara diametrs, kreisā priekškambara tilpuma indekss, kambaru starpsienas biezums, kreisā kambara mugurējās sienas biezums, izsviedes frakcija, apakšējās dobās vēnas diametrs, kreisā kambara diametrs diastolē un sistolē, kreisā kambara masas indekss, frakcionētā saīsināšanās, labā priekškambara laukums, labā kambara izsviedes trakta diametrs, labā kambara bazālais diametrs. Holtera monitorēšana tika veikta ar Holtera monitoru *Mortara instrument H12+*. Datu iegūšanai un apstrādei tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja.

Visu pētījumā iekļauto bērnu vecākiem pirms bērnu iesaistīšanas tika izdalīti informatīvie materiāli divās valodās (latviešu un krievu), kuros tika izskaidrota pētījuma būtība. Savu vēlmi piedalīties šajā pētījumā pacienti (viņu vecāki vai aizbildņi) apliecināja ar savu parakstu.

Visi pētījumā iegūtie dati tika ievadīti un apstrādāti datorprogrammā *IBM SPSS Statistics 20 (ASV)*, un palīgaprēķini tika veikti, izmantojot *Microsoft Excel 2010* datorprogrammu.

SPSS aprakstošajā daļā tika izmantoti kopsavilkumi tabulu veidā, vidējais aritmētiskais un standartnovirze. Lai statistiski izvērtētu kvalitatīvos datus, tika izmantots Fišera tests. Par statistiski ticamu tika uzskatīta p vērtība, kas mazāka par 0,05.

Rezultāti

Demogrāfiskie rādītāji. Pētījumā tika veikts un analizētas 12 novadījumu EKG 852 pirmās klases skolēniem Latvijā. Starp tiem bija 414 zēni un 438 meitenes. Bērnu iedalījums pēc dzimuma un vecuma atspoguļots 1. tabulā.

Vidējais bērnu vecums bija 7,31 gads ($\pm 0,51$). Vidējais vecums meitenēm bija 7,29 gadi ($\pm 0,54$), zēniem – 7,33 gadi ($\pm 0,50$).

Pētījumā iesaistīto bērnu vidējais augums bija 123,55 cm ($\pm 8,84$), zēniem vidēji 124,44 cm ($\pm 8,80$), meitenēm vidēji 122,81 cm ($\pm 8,63$), $p = 0,06$. Vidējais svars pētāmajā grupā bija 24,32 kg ($\pm 5,04$), meitenēm vidēji 23,96 kg ($\pm 5,13$), zēniem vidēji 24,83 kg ($\pm 4,96$), $p = 0,058$. Vidējais ķermeņa masas indekss (KMI) bija 15,82 ($\pm 2,12$), 27 bērniem tika konstatēts palielināts svars (ķermeņa masas indekss > 22).

1. tabula. Bērnu iedalījums pēc dzimuma un vecuma

Distribution of children according to sex and age

Vecums, gadi	Meitenes, n	Zēni, n
6	14	5
7	283	268
8	140	140
9	1	1
Kopā	438	414

EKG analīze. Veicot EKG analīzi, tika pētīti šādi mērījumi: sirdsdarbības ātrums (SD), PQ intervāls, QRS kompleksa garums, QTc, QRS kompleksa ass, S zoba amplitūda V_1 novadījumā, kā arī R zoba amplitūda V_5 vai V_6 novadījumā, izvēloties lielāko. Zoba amplitūdas tika izteiktas milimetros, kur 1 mm = 0,1 mV.

Vidējā sirdsdarbība bija 90,55 reizes minūtē ($\pm 13,93$), meitenēm tā bija statistiski nozīmīgi augstāka – 91,52 reizes minūtē ($\pm 13,52$) nekā zēniem – 89,54 reizes minūtē ($\pm 14,08$), $p = 0,035$. Tas negatīvi korelēja ar svaru – jo lielāks svars, jo sirdsdarbības ātrums zemāks.

PQ intervāls vidēji bija 131,08 ms ($\pm 9,04$), meitenēm – 130,03 ms ($\pm 16,76$), zēniem – 132,20 ms ($\pm 16,135$), $p = 0,075$. PQ intervāla korelācija ar svaru netika novērota.

QRS kompleksa garums vidēji bija 83,62 ms ($\pm 9,04$), meitenēm tas bija statistiski nozīmīgi īsāks – 82,20 ms ($\pm 9,499$) nekā zēniem – 85,18 ms ($\pm 8,33$), $p < 0,0001$. QRS kompleksa garuma korelācija ar svaru netika novērota.

QTc vidēji bija 386,93 ms ($\pm 12,40$), meitenēm vidējais QTc intervāla garums – 386,78 ms ($\pm 12,77$) neatšķīrās no zēniem – 387,05 ms ($\pm 12,09$), $p = 0,79$. QTc korelācija ar svaru netika novērota.

QRS kompleksa ass vidēji bija 70,91 ($\pm 21,19$), meitenēm – vidēji 71,77 ($\pm 20,29$), zēniem – 69,85 ($\pm 22,31$), $p = 0,20$. Tika novērota negatīva korelācija starp QRS kompleksa asi un svaru – jo lielāks svars, jo QRS ass tuvāka 0.

S zoba amplitūda V_1 novadījumā vidēji bija 10,52 mm ($\pm 4,74$), meitenēm – vidēji 10,80 mm ($\pm 4,67$), zēniem – vidēji 10,25 mm ($\pm 4,81$), un nebija statistiski atšķirīgi $p = 0,99$. S zoba amplitūda V_1 novadījumā nekorelēja ar svaru.

R zoba amplitūda V_5 vai V_6 novadījumos, izvēloties augstākās amplitūdas mērījumu, vidēji bija 17,04 mm ($\pm 5,33$), meitenēm – vidēji 17,12 mm ($\pm 5,18$), zēniem – vidēji 17,15 mm ($\pm 5,39$). R zobu amplitūdas V_5 vai V_6 novadījumos pozitīvi korelēja ar svaru – jo lielāks svars, jo augstāka R zobu amplitūda.

S zoba amplitūdas V_1 novadījumā un R zoba amplitūdas V_5 vai V_6 novadījumos summa ($SV_1 + RV_6$) tika ņemta vērā, lai prognozētu iespējamo kreisā kambara hipertrofiju. Pēc literatūras datiem [Rijnbeek P. R., 2008] par kreisā kambara hipertrofijas pazīmi tika uzskatīta $SV_1 + RV_6 > 47$ mm. Vidēji $SV_1 + RV_6$ bija 27,54 mm ($\pm 7,86$), meitenēm – vidēji 27,94 mm ($\pm 7,65$), zēniem – vidēji 27,39 mm ($\pm 7,98$), $p = 0,31$. $SV_1 + RV_6$ pozitīvi korelēja ar svaru – jo lielāks svars, jo augstāka $SV_1 + RV_6$ summa.

Bērniem, kuriem $SV_1 + RV_6$ bija > 47 mm, tika veikta ehokardiogrāfiska izmeklēšana (sk. 2. tab.). Izmeklēšanā tika konstatēta EKG atrade, kas bērniem neliecina par patoloģiju [Rao, 1984; Rautaharju, 1994], taču vairumā gadījumu nav atzīstama par normu pieaugušajiem – sinusa aritmija, negatīvi T zobi V_1 - V_4 novadījumos, daļēja Hisa kūlīšu zaru blokāde, kā arī pilna Hisa kūlīša labās kājiņas blokāde. Ņemot vērā iepriekš minēto, turpmāka izmeklēšana šo izmaiņu dēļ netika veikta.

Sinusa aritmiju konstatēja 356 bērniem no 852, t. i., 42% bērnu: 202 meitenēm un 154 zēniem. Tā biežāk bija vērojama meitenēm ($p = 0,044$).

Negatīvi T viļņi V_1 - V_2 novadījumos tika konstatēti 161 bērnam, t. i., 19% bērnu, no tiem 68 meitenēm un 93 zēniem. Šī EKG atrade biežāk novērojama zēniem ($p = 0,03$).

Negatīvi T viļņi V_1 - V_3 novadījumos EKG bija 61 bērnam, t. i., 1,8% bērnu, no tiem 28 meitenēm un 33 zēniem. Negatīvi T viļņi V_1 - V_3 novadījumos starp dzimumiem tika konstatēti vienādi bieži ($p = 0,57$).

Negatīvi T viļņi V_1 - V_4 novadījumos EKG tika konstatēti 7 bērniem – 2 zēniem un 5 meitenēm.

Vadišanas traucējumi pa Hisa kūlīša labo kājiņu bija 80 bērniem jeb 9,4% bērnu, no tiem 29 meitenēm un 51 zēnam. Zēniem šī atrade tika konstatēta biežāk ($p = 0,004$).

Hisas kūlīša kreisā priekšējā zara blokāde tika konstatēta 13 bērniem jeb 1,5% bērnu, no tiem 9 zēniem un 4 meitenēm. Hisas kūlīša labās kājiņas pilna blokāde tika konstatēta 11 jeb 1,3% bērnu, no tiem 7 zēniem un 4 meitenēm. Hisas kūlīša kreisās kājiņas pilna blokāde netika konstatēta nevienam bērnam.

Vienam bērnam tika konstatēts *Epsilon* vilnis V_1 un V_2 novadījumos.

Astoņiem bērniem (4 meitenēm un 4 zēniem) EKG tika konstatēta ritma avota migrācija ātrajos vai ritms no ātriju lejasdaļām.

Vienam bērnam tika konstatētas papildu vadišanas ceļa pazīmes.

EKG atrades korelācija ar turpmākiem izmeklējumiem. Kā jau minēts iepriekš, par kreisā kambara hipertrofijas parametru tika izvēlēts rādītājs $SV_1 + RV_6$, kas lielāks par 47 mm.

Palielināts $SV_1 + RV_6$ rādītājs tika konstatēts 11 pētījumā iesaistītajiem bērniem, viena bērna vecāki nedevisi piekrišanu turpmākai izmeklēšanai. Otrajā tabulā attēlota EKG atrade un EhoKG dati.

Otrajā tabulā attēloti galvenie kreisā kambara hipertrofijas ehokardiogrāfiskie (EhoKG) kritēriji – kreisā kambara mugurējās sienas biezums un kambaru starpsienas biezums ir tiešie EhoKG mērījumi. Kreisā kambara masa tika noteikta, reizinot kreisā kambara masu gramos/m² virsmas laukuma ar ķermeņa virsmas laukumu. *Z score* ir skala, ko bērnu ehokardiogrāfijā ņem vērā, nosakot, vai kreisā kambara masa atbilst bērna augumam un svaram.

Pieaugušajiem, ehokardiogrāfiski nosakot kreisā kambara masu, pieņemts vadīties pēc vienas normas, taču bērniem tas nav iespējams, jo izmeklēts tiek augošs organisms. Bērna sirds palielinās un kreisā kambara masa pieaug līdz ar vecumu, taču, piemēram, aortālas stenozes gadījumā kreisā kambara masa pieaug ātrāk. Tāpēc ir grūtāk noteikt, vai bērna sirds masas pieaugums ir adekvāts un atbilst vidējai normai, turklāt nepieciešams noteikt novirzes lielumu.

Z score nosaka, cik standartnovirzes virs vai zem vidējiem izmēriem ir noteiktais sirds kameras lielums. Ja pēc *Z score* kreisā kambara masa ir 2 un vairāk, tas nozīmē, ka šis rādītājs pacientam ir virs 98. percentiles, salīdzinot ar bērniem ar tādu pašu svaru un augumu. Ja pēc *Z score* kreisā kambara masa ir –2 un mazāk, tas nozīmē, ka šis rādītājs pacientam ir zem 2. percentiles.

Kā redzams 2. tabulā, nevienam no bērniem, kam bija aizdomas par kreisā kambara hipertrofiju, šī diagnoze neapstiprinājās, taču vienam no viņiem tika atklāta līdz šim nediagnosticēta aortas koarktācija un veikta aortas korekcija.

Bērnā, kam tika konstatēts *Epsilon* vilnis V₁ un V₂ novadījumos, ehokardiogrāfiski labā kambara aritmogēnas displāzijas diagnoze netika apstiprināta.

Veicot Holtera monitorēšanu bērnam ar papildu vadišanas ceļa pazīmēm EKG, WPW fenomens izrādījās transitīvs un izzuda, pieaugot sirdsdarbības frekvencei > 90 reizes minūtē, respektīvi, bija klīniski nenozīmīgs.

Astoņiem bērniem, kam EKG tika konstatēts AV savienojuma ritms, Holtera monitorēšanā reģistrēja ritma avota migrāciju ātrijās līdz AV savienojumam ar normālu vidējo sirdsdarbības ātrumu un normālu sirdsdarbības ātruma pieaugumu slodzes laikā.

2. tabula. Elektrokardiogrāfiskā atrade un ehokardiogrāfiskie dati
ECG and EchoKG findings

Bērna Nr. p. k.	SV ₁	RV ₆	SV ₁ + RV ₆	Kreisā kambara mugurējās sienas biezums, mm	Kambaru starpsienas biezums, mm	Kreisā kambara masa, g	Kreisā kambara masa, <i>Z score</i>	Piezīmes
1.	23	25	48	5	5	71,40	–0,34	–
2.	29	19	48	6	6	85,28	0,76	–
3.	15	39	54	6	7	59,28	–2,15	–
4.	28	22	50	6	7	85,80	0,20	Pacientam tika atklāta aortas koarktācija
5.	29	20	49	5	6	45,50	–1,79	–
6.	23	25	48	4	6	44,46	–3,96	–
7.	9	39	48	5	6	64,89	–1,04	–
8.	11	42	53	5	7	55,62	–1,63	–
9.	9	44	54	7	7	53,82	–0,09	–
10.	21	31	52	7	8	98,70	1,41	–

EKG atbilstība percentilēm. Līdz šim EKG izvērtēšanā tiek lietotas EKG normu percentiles, kas noteiktas, izmeklējot samērā nelielu bērnu skaitu konkrētā vecuma grupā (sk. 3. tab.). Literatūrā netiek minēta tik liela pētāmo bērnu grupa, kas tika izmeklēta šajā pētījumā, tāpēc tika nolemts salīdzināt līdz šim izmantotās EKG normu percentiles ar pētītās grupas rādītājiem.

Analizējot pētīto bērnu vecumu, noskaidrojās, ka septiņu un astoņu gadu vecu bērnu ir visvairāk – attiecīgi 551 un 280. Pētījumā tika iekļauti arī sešus un deviņus gadus veci bērni – attiecīgi 19 un 2. Tā kā sešu un deviņu gadu vecu bērnu grupā EKG parametri atšķirās (jāņem vērā, ka bērnu skaits šajā grupā bija izteikti mazāks), šie bērni netika iekļauti kopējā analizē. Analizējot atlikušo bērnu grupu, katram rādītājam tika noteikta 5., 50. un 95. percentile. Aprēķinātās percentiles sk. 4. tabulā.

Lai noteiktu, vai iegūtās normu percentiles atšķiras no līdz šim lietotajām, nevar salīdzināt percentiles tieši, tāpēc tika lietots Fišera F-kritērijs divu izlašu dispersiju salīdzinājumam. Tika atrastas atšķirības starp aprēķināto percentiļu dispersiju un dispersiju līdz šim lietotajām normām pētītajā populācijā. Pēc dispersijas atšķirās šādi mērījumi: sirdsdarbības ātrums, PQ intervāls, QRS intervāls, QRS ass, S zoba amplitūda V_1 novadījumā, R zoba amplitūda V_6 novadījumā.

3. tabula. Līdz šim lietotās EKG mērījumu normas bērniem pētāmajā vecumā
ECG measurement standards in studied age, used so far

Parametrs	95. percentile	50. percentile	5. percentile
Sirdsdarbības ātrums / min	119	94	74
PQ intervāls, ms	152	131	110
QRS komplekss, ms	97	86	74
Otc intervāls, ms	450	420	390
QRS ass, °	93	66	34
S V_1 , mm	13,5	7	1
R V_6 , mm	23	15	8

4. tabula. Pētījumā aprēķinātās percentiles
Percentiles, estimated in our study

Parametrs	95. percentile	50. percentile	5. percentile
Sirdsdarbības ātrums/min	115	90 ($\pm$ 12,36)	70
PQ intervāls, ms	160	130 ($\pm$ 14,81)	106
QRS komplekss, ms	97	83 ($\pm$ 7,16)	71
Otc intervāls, ms	410	381 ($\pm$ 15,28)	355
QRS ass, °	96	71 ($\pm$ 17,72)	31
S V_1 , mm	19	10 ($\pm$ 4,32)	3
R V_6 , mm	26	17 ($\pm$ 4,67)	8

Diskusija

Veicot elektrokardiogrāfisku izmeklēšanu pirmās klases skolēniem Latvijā un par pamatu ņemot plašāku pētāmo populāciju, nekā līdz šim apskatīts literatūras avotos, bija iespējams precīzāk noteikt pašreizējiem Latvijas apstākļiem atbilstīgākus percentiļu lielumus visbiežāk mēritajos EKG parametros. Lielākā daļa iegūto datu atšķirās no līdz šim pieņemtajām normām.

Tā kā bērniem, uzsākot skolas gaitas, nepieciešama izziņa par veselības stāvokli, apsverama arī elektrokardiogrāfiska izmeklēšana, izmantojot šajā darbā noteiktās EKG rādījumu normas. Ņemot vērā bērnu EKG specifiku, ko nosaka sirds anatomiskās izmaiņas līdz ar vecumu (piemēram, QRS ass mainību, bieži sastopamus negatīvus T zobus labajos un prekardiālajos krūšu novadījumos, augstākas QRS kompleksu amplitūdas), kā arī citas bērnu EKG atšķirības no pieaugušo EKG (biežāk sastopamo sinusa aritmiju un ritma avota migrāciju ātrajos, atšķirības PQ intervāla garumā), nebija mērķtiecīgi izmantot plašu elektrokardiogrāfisku izmeklēšanu minētajā vecumā, jo veselības apskati, bērniem

uzsākot mācības skolā, veic ģimenes ārsti, kas parasti nespecializējas pediatrijā. Iegūtie normu rādītāji visbiežāk izmantotajiem parametriem (SD, PQ, QRS, QTc) atvieglo elektrokardiogrāfisku izmeklēšanu bērniem septiņu astoņu gadu vecumā un ļauj drošāk definēt patoloģisko atradi [Rao, 1984].

Ieviešot algoritmu EKG interpretācijai septiņu astoņu gadu veciem bērniem ģimenes ārsta praksē, tiktu uzlabota agrīna latentu kardiālu patoloģiju diagnostika Latvijā kopumā. Veicot elektrokardiogrāfisku skrīningu visiem skolas vecuma bērniem un centralizēti apstrādājot datus, būtu iespējams gūt priekšstatu par primāro kardiomiopātiju un citu latentu patoloģiju (piemēram, WPW sindroma) izplatību Latvijā un laikus uzsākt iespējamo komplikāciju profilaksi. Šeit jāņem vērā – lai arī elektrokardiogrāfiskas izmeklēšanas izmaksas nav augstas, nepieciešamie turpmākie izmeklējumi prasītu papildus gan materiālus, gan arī cilvēku resursus, taču agrīna kardiālu patoloģiju, īpaši, ja tās saistītas ar potenciālu pēkšņas nāves risku agrīnā vecumā, savlaicīga atklāšana ilgtermiņā būtu ekonomiski efektīva.

Analizējot EKG dzimumu atšķirības, tika noteikta statistiski nozīmīga atšķirība sirdsdarbības ātrumā meitenēm un zēniem: meitenēm tas bija augstāks. Šīs atšķirības, iespējams, saistītas ar to, ka meitenēm arī pirmsskolas vecumā ir mazāka fiziskā aktivitāte nekā zēniem, kā arī lomu var spēlēt satraukums pirms izmeklējuma. Statistiski nozīmīgi atšķirās arī QRS kompleksa platums: meitenēm QRS komplekss vidēji bija platāks nekā zēniem. Dzimumatšķirības EKG līdz šim literatūrā nav plaši apskatītas [Rao, 1985].

Tā kā literatūrā aprakstītas atšķirības EKG, kas saistītas ar rasi [Rautaharju, 1985], tika salīdzināta EKG atrade bērniem, kuri mācījās skolās ar latviešu vai krievu mācību valodu. Statistiski ticamas atšķirības netika atklātas. Jāņem vērā, ka bērni visās skolās bija baltās rases, kā arī tas, ka iedalījums tikai pēc mācību valodas skolā ir neprecīzs tautības definēšanai. Pētāmajā vecumā bērni izteikties par savu tautību nevar, turklāt Latvijas demogrāfiskajā situācijā šāds iedalījums ir visai nosacīts. Pētījuma rezultāti liecina, ka iegūtie normu rādītāji ir attiecināmi uz pirmās klases skolēniem gan skolās ar krievu, gan arī latviešu mācību valodu.

Kreisā kambara hipertrofijas kritēriji, ņemot vērā bērnu anatomiskās īpatnības (plāna krūškurvja siena, sirds rotācija līdz ar vecumu), joprojām ir neskaidri. Pētījumā par šo kritēriju tika ņemts Amerikas Sirds asociācijas ieteiktais [AHA, *J Am Coll Cardiol*, 2009] $S V_1 + R V_6 > 47$ mm, taču nevienam no bērniem ehokardiogrāfiskās izmeklēšanas laikā netika konstatēta kreisā kambara hipertrofija. Vienam no bērniem tika konstatēta līdz šim nediagnosticēta aortas koarktācija, bet arī šajā gadījumā kreisā kambara masa nebija palielināta. Tā kā pieņemtais kritērijs $S V_1 + R V_6 > 47$ mm nebija pietiekami jutīgs, nepieciešami turpmāki elektrokardiogrāfiski un ehokardiogrāfiski pētījumi pietiekami plašai bērnu populācijai.

Nevienam no pētītajiem bērniem netika konstatētas primāro kardiomiopātiju EKG pazīmes. Tā kā šīs patoloģijas ir retas [Stramba-Badiale, 2007], pētītā populācija, lai arī, jādomā, bija līdz šim lielākā elektrokardiogrāfiski izmeklētā bērnu grupa šajā vecumā, tomēr bija par mazu, lai tās atklātu. Nepieciešams turpināt izmeklējumus šajā jomā, lai izdarītu secinājumus par primāro kardiomiopātiju izplatību Latvijā un biežākajām sastopamo gēnu mutācijām.

Bērniem, kam EKG tika konstatēta ritma avota migrācija ātrajos un pat atrioventrikulārā savienojuma ritms, Holtera monitorēšanā netika fiksētas nozīmīgas pauzes un bradikardija, kas liecina par labu prognozi šīs EKG atrades gadījumā. Iespējams, ka tā izzūd līdz ar vecumu.

Bērniem ar sirdsdarbības ātrumu, kas ir lielāks par pieņemtajām normām, ar nosacījumu, ka sirds ritma avots ir sinusa mezgls, netika veikta Holtera monitorēšana, pieņemot, ka lielāks sirdsdarbības ātrums saistīts ar bērnu emocionālo reakciju uz pašu EKG pierakstīšanas faktu kā uz jebkuru medicīnisku manipulāciju. Tomēr iespējams, ka Holtera monitorēšana arī šādos gadījumos ir apsverama.

Secinājumi

1. Tika veikta 12 novadījumu elektrokardiogrāfiska izmeklēšana 852 Latvijas pirmās klases skolēniem. Starp izmeklētajiem bērniem bija 438 meitenes un 414 zēni.
2. Palielināts $S V_1 + R V_6$ rādītājs tika konstatēts 11 pētāmajiem bērniem. Bērnam, kam tika konstatēts *Epsilon* vilnis V_1 un V_2 novadījumos, ehokardiogrāfiski labā kambara aritmogēnas displāzijas diagnoze netika apstiprināta. Bērnam ar papildu vadīšanas ceļa pazīmēm elektrokardiogrāfiskā

Holtera monitorēšanā WPW fenomens izrādījās transitīvs un izzuda, pieaugot sirdsdarbības frekvencei > 90 reizes minūtē, respektīvi, bija klīniski nenozīmīgs. Astoņiem bērniem, kam elektrokardiogrāfiski tika konstatēts AV savienojuma ritms, Holtera monitorēšanā reģistrēja ritma avota migrāciju ātrijās līdz AV savienojumam ar normālu vidējo sirdsdarbības ātrumu un normālu sirdsdarbības ātruma pieaugumu slodzes laikā, kas liecina, ka pētītā vecuma bērniem šī atrade ir pieļaujama.

3. Pieņemtais kreisā kambara hipertrofijas rādītājs $S V_1 + R V_6 > 47$ mm neuzrādīja pietiekamu jutību minētajai patoloģijai, tāpēc nepieciešami turpmāki pētījumi, lai precizētu kreisā kambara hipertrofijas kritērijus bērniem.
4. Izmeklēto bērnu grupā netika konstatētas ģimenes kardiomiopātiju (POTS, Brugadas sindroma) elektrokardiogrāfiskas pazīmes, kas liecina, ka pētījumā iekļauto bērnu skaits tomēr ir bijis par mazu šo patoloģiju diagnosticēšanai.
5. Pētījuma rezultātā tika izstrādātas procentīšu normu tabulas septiņu astoņu gadu veciem bērniem Latvijā un salīdzinātas ar līdz šim pieņemtajām normām. Iegūtie rādītāji atšķirās gan pēc absolūtiem skaitļiem, gan arī pēc dispersijas.
6. Aprēķinātās procentīšu normas ļāvušas izstrādāt algoritmu pirmās klases skolēnu elektrokardiogrāfiskai izvērtēšanai.



Incidence of Pathological Electrocardiographic Finding and Accordance of ECG to Accepted Normal Ranges in Population of First Grade Pupils in Latvia

Abstract

Standards of normal electrocardiographic (ECG) finding in children used till now are based on the study of Davignon et al., which was performed in the seventies of the previous century. ECG of 2141 children was analysed within this study. Children ECG screening has not been done in Latvia yet, that is why early detection of several heart diseases is not possible.

The aim of the study was to determine the incidence of abnormal ECG finding and its correlation with further investigations in the population of first grade pupils in Latvia.

Twelve leads ECG were performed to 852 first grade pupils. Data analysis was based on the measurements, done automatically, but in case of doubts measurements those were checked visually. Further investigations were performed according to the identified pathology. Data were analysed using Microsoft Excel 2010 un SPSS 20 programmes.

Twelve leads ECG of 852 first grade pupils were done. $SV_1 + RV_6 > 47$ mm was found in 11 children of the investigated population. Left ventricular hypertrophy was not found in any of them by echocardiography. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy was not confirmed in a child with Epsilon wave on ECG. Eight children with bradycardia showed no significant slow-down of heart rate in Holter monitoring. The standard of normal ECG percentiles was developed, different from the one used so far. An algorithm of ECG evaluation in 7–8-year-old children was performed.

Normal ECG percentiles, which were developed, allow making a more detailed first grade pupil investigation and early detection of several heart diseases. Such early screening can be associated with increased costs, but could prove cost effective in a long-term period. ECG diagnostics of hypertrophic cardiomyopathy is still difficult in children.

Twelve leads ECG was performed in 852 first grade pupils. $SV_1 + RV_6 > 47$ mm did not show any correlation with left ventricular hypertrophy by echocardiography. Children with bradycardia in ECG showed an adequate increase of heart rate in Holter monitoring. Further investigations are necessary to determine ECG criteria of left ventricular hypertrophy in children. The amount of the included children

was not enough for the identification of familial cardiomyopathy. The standard of normal ECG percentiles in the age of 7–8 years was developed. An algorithm of ECG evaluation in 7–8-year-old children was performed.

Keywords: normal children ECG, percentiles, left ventricular hypertrophy.

Literatūra

1. Jirgensons J., Kalējs O. Sirds un asinsrites sistēmas saslimšanas. Klīniskā medicīna. Pirmā grāmata. A. Lejnieka red. Rīga: Medicīnas apgāds, 2010, 99., 100., 173.–175. lpp.
2. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part V: Electrocardiogram Changes Associated With Cardiac Chamber Hypertrophy A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology // J Am Coll Cardiol, 2009; 53 (11).
3. Davignon A., Rautaharju P., Boisselle E., et al. Normal ECG standards for infants and children // Ped Cardiol, 1979; 1.
4. Dunningan A. Developmental aspects and natural history of preexcitation syndromes // Benditt D. G., Benson D. W. Jr. (eds) Cardiac preexcitation syndromes: origins, evaluation and treatment. Martinus Nijhoff Publishing, Boston, 1986.
5. Munger T. M., Packer D. L., Hammill S. C., et al. (1993) A population study of the natural history of Wolf-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953–1989 // Circulation, 2005; 87.
6. Rao P. S. Racial differences in electrocardiograms and vectorcardiograms between black and white adolescents // J Electrocardiol, 1985; 18.
7. Rao P. S., Thapar M. K., Harp R. J., et al. Racial variations in electrocardiograms and vectorcardiograms between black and white children and their genesis // J Electrocardiol, 1984; 17.
8. Rashba E. J., Zareba W., Moss A. J., et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators // Circulation, 1998; 97.
9. Rautaharju P. M., Zhou S. H., Calhoun H. P., et al. Ethnic differences in ECG amplitudes in North American white, black, and Hispanic men and women. Effect of obesity and age // J Electrocardiol, 1994; 27.
10. Rijnbeek P. R., Herpen G. van, Kapusta L., et al. Electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy in children // Pediatric Cardiology, 2008; 5(29).
11. Rivenes S. M., Colan S. D., Easley K. A., et al. Usefulness of the pediatric electrocardiogram in detecting left ventricular hypertrophy: results from the Prospective Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) multicenter study // Am Heart J, 2003; 145.
12. Schwartz P. J., Priori S. G., Spazzolini C., et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias // Circulation, 2001; 103.
13. Stramba-Badiale M., Crotti L., Goulene K., et al. Electrocardiographic and genetic screening for long QT syndrome: results from a prospective study on 44,596 neonates // Circulation, 2007.

Pacientu subjektīvā un objektīvā stāvokļa izvērtējums pirms un pēc koronāro artēriju šuntēšanas vai aortas vārstuļa protezēšanas operācijām

Pēteris Stradiņš¹, Kristiāns Meidrops², Mārtiņš Kalējs³, Ralfs Kolītis^{1,3},
Jānis Pavārs^{1,3}, Jānis Volkolakovs³, Miķelis Jagmanis³,
Gunta Vēvere³, Airisa Zandersone³, Romans Lācis^{1,3}

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Ķirurģijas katedra, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

³ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Kardioloģijas centrs

Kopsavilkums

Ievads. Mūsdienās arvien lielāka uzmanība tiek pievērsta ne tikai medicīnisko procedūru kvalitātei un drošībai, bet arī pacientu apmierinātībai un dzīves kvalitātei. Koronāro artēriju šuntēšana un aortālā vārstuļa protezēšana ir vienas no biežākajām kardiķirurģiskajām operācijām, kas ir saistītas ar ķirurģisko iejaukšanos un vispārējo anestēziju.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Salīdzināt pacientu subjektīvo un objektīvo veselības stāvokli pirms un pēc koronāro artēriju šuntēšanas vai aortas vārstuļa protezēšanas operācijas.

Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuri tika operēti Latvijas Kardioloģijas centrā laikposmā no 2013. gada augusta līdz 2014. gada jūnijam. Šiem pacientiem tika indicēta koronāro artēriju šuntēšanas vai aortālā vārstuļa protezēšanas operācija mākslīgās asinsrites apstākļos.

Šis ir prospektīvs pētījums, kurā pacienti, kam paredzēta minētā operācija, tiek preoperatīvi izvērtēti pēc iekļaušanas kritērijiem un intervēti, izmantojot *MLHFQ* (*Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*) anketu, kā arī veic sešu minūšu iešanas testu (*6MWT*). Trīs mēnešus pēc operācijas pacienti atkal tiek izvērtēti un intervēti, turklāt iegūtie dati tiek salīdzināti ar preoperatīvo rezultātu. Datu apkopošanai un aprēķiniem izmantota *IBM SPSS Statistics 20* programma.

Rezultāti. Pētījumā piedalījās 70 pacienti. Koronāro artēriju šuntēšanas operācijas (KAŠ) grupā bija 39 pacienti, aortālā vārstuļa protezēšanas operācijas (AVP) grupā – 31 pacients. KAŠ grupā vidējais pacientu vecums bija $66,33 \pm 8,49$ gadi, savukārt AVP grupā – $61,41 \pm 12,87$ gadi. KAŠ grupā vidējā noietā distance *6MWT* preoperatīvi bija $380,54 \pm 103,81$ m, AVP grupā – $388,87 \pm 123,37$ m. *MLHFQ* punktu skaits preoperatīvi KAŠ grupā bija $33,72 \pm 18,92$, AVP grupā – $35,62 \pm 22,18$ punkti. KAŠ grupā vidējā noietā distance *6MWT* postoperatīvi bija $459,74 \pm 89,83$ m, AVP grupā – $426,89 \pm 119,13$ m. *MLHFQ* punktu skaits postoperatīvi KAŠ grupā bija $24,91 \pm 18,74$, AVP grupā – $23,17 \pm 13,40$ punkti.

Secinājumi.

1. Apsekojot pacientus trīs mēnešus pēc ķirurģiskās operācijas, tika konstatēts, ka viņu stāvoklis abās operāciju grupās ir uzlabojies.
2. Pilnvērtīgi izvērtēt pētījumu rezultātus apgrūtināja pacientu vecums un blakusslimības.
3. Abas metodes – *6MWT* un *MLHFQ* – ir uzskatāmas par objektīviem rādītājiem, izvērtējot pacientus pirms un pēc operācijas.

Atslēgvārdi: dzīves kvalitāte, sirds operācija, sešu minūšu iešanas tests.

Ievads

Mūsdienās, izvērtējot jebkuru medicīnisko procedūru, arvien lielāka nozīme jāvelta pacienta dzīves kvalitātei kā rādītājam. Izvērtēt dzīves kvalitāti pēc ķirurģiski veiktas sirds operācijas ir īpaši svarīgi, jo kā alternatīva var tikt lietotas mazāk invazīvas procedūras, piemēram, perkutānā koronārā intervence (PCI), transkatetrālā aortālā vārstuļa implantācija (TAVI).

Minētā problēma ir aktuāla arī tāpēc, ka biežākais nāves cēlonis Latvijā un attīstītajās pasaules valstīs joprojām ir sirds un asinsvadu slimības (774,9 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju). Visizplatītākā kardiovaskulārā slimība (47%) nāves cēloņu struktūrā ir koronārā sirds slimība [Ērglis, 2009]. PCI ieņem nozīmīgu vietu koronārās sirds slimības ārstēšanā, taču koronāro artēriju šuntēšana joprojām ir kā zelta standarts ar stabilām indikācijām, kas saistīts ar labākiem ilgtermiņa rezultātiem un, iespējams, pilnīgāku miokarda revaskularizāciju.

2013. gadā tika publicēti pētījuma SYNTAX piecu gadu rezultāti, kuros salīdzināta koronāro artēriju šuntēšanas operācija un perkutānā koronārā intervence pacientiem ar trīs artēriju un / vai kreisās koronārās artērijas stumbra slimību. Pētījuma rezultāti parādīja, ka lielāka mirstība un atkārtotas miokarda revaskularizācijas nepieciešamība ir pacientu grupā, kurai tika veikta PCI, salīdzinot ar koronāro artēriju šuntēšanas operāciju, tāpēc šai pacientu grupai ķirurģija tiek uzskatīta par labāku un drošāku metodi [Mohr, 2013].

Populācijai novecojot, kā viena no biežākajām vārstuļu kaitēm minama aortālā vārstuļa iekaisīgi deģeneratīvā kalcifikācija. Nozīmīgas aortālās stenozes prevalence populācijā, kas vecāka par 65 gadiem, ir 2–7% [Jung, 2003]. Kā standarta metode aortālā vārstuļa stenozes vai mazspējas ārstēšanā tiek piedāvāta aortas vārstuļa protezēšana ar mehānisku protēzi vai bioprotēzi, taču kā alternatīva gados veciem pacientiem vai pacientiem ar nopietnām blakusslimībām tiek piedāvāta TAVI. Kopš 2009. gada Latvijā arī veic TAVI. Pirmo aortālā vārstuļa perkutāno implantāciju veica 2002. gadā Alēns Kribjē (*Alain Cribier*) [Cribier, 2002]. Līdz 2014. gada jūlijam Latvijā veiktas 144 TAVI operācijas.

Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Sirds ķirurģijas centrā 2013. gadā tika izdarītas 354 izolētas koronāro artēriju šuntēšanas un izolētas 232 aortālā vārstuļa protezēšanas operācijas mākslīgās asinsrites apstākļos.

Darba mērķis

Noskaidrot un salīdzināt pacientu subjektīvo un objektīvo veselības stāvokli pirms koronāro artēriju šuntēšanas vai aortas vārstuļa protezēšanas operācijas un trīs mēnešus pēc tās.

Materiāls un metodes

Pētījums ir saskaņots un apstiprināts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Klīniskās izpētes ētikas komitejā.

Pētījumā tika iekļauti 70 Sirds ķirurģijas centrā operētie pacienti laikposmā no 2013. gada augusta līdz 2014. gada jūnijam. Šiem pacientiem tika indicēta izolēta koronāro artēriju šuntēšanas vai izolēta aortālā vārstuļa protezēšanas operācija mākslīgās asinsrites apstākļos. Pētījumam tika izvēlēti pacienti, kuriem bija paredzēts veikt plānveida sirds operāciju. Pētījumā nepiedalījās pacienti, kuru preoperatīvais stāvoklis padarītu bīstamu, apgrūtinātu vai neiespējamu sešu minūšu iešanas testu (6MWT) veikšanu, kā arī tie, kuri atteiktos no piedalīšanās pētījumā. Izslēgšanas kritēriji bija fiziska nespēja vai ierobežojums veikt 6MWT, hroniskas sirds mazspējas IV funkcionālā klase pēc NYHA (*New York Heart Association*) klasifikācijas, nopietnas blakusslimības un kognitīvie traucējumi. Visi pacienti tika informēti par pētījumu un piekrita piedalīties tajā.

Pēc dizaina šis ir prospektīvs pētījums, kurā pacienti, kam paredzēta konkrēta operācija, tiek preoperatīvi intervēti, izmantojot MLHFQ (*Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*), un veic sešu minūšu iešanas testu. Trīs mēnešus pēc operācijas pacienti atkārtoti iepriekšminēto un gūtie dati

tiek salīdzināti ar preoperatīvo rezultātu. Ar MLHFQ anketas 21 jautājuma palīdzību tiek izvērtēts, cik lielā mērā sirdskaite ietekmē pacienta dzīves kvalitāti, jo anketā ir jautājumi par fizisko, garīgo un sociālo aspektu. Anketa arī iepriekš diezgan plaši ir tikusi lietota, pētot sirds mazspējas slimniekus. Tā ir vienkārša, tomēr dod labu priekšstatu, kā pacienta slimība ietekmē viņa dzīves kvalitāti. Anketa tika tulkota gan latviešu, gan krievu valodā.

6MWT ir vienkāršs tests ar minimāliem riskiem, kas ir ticis plaši izmantots pasaulē, lai izvērtētu plaušu vai sirds funkcijas ietekmi uz pacienta fizisko stāvokli. Pirms testa pacients tika informēts par tā norisi un mērķi noiet pēc iespējas lielāku distanci sešu minūšu laikā. Pētījumam tika izmantots 42 metru garš iekštelpu gaitenis, un testa laikā pacients tika uzraudzīts.

Datu statistiskai apstrādei izmantota IBM SPSS Statistics 20 programma. Lai salīdzinātu pacientu datus pirms un pēc operācijas, izmantots t-tests saistītām paraugkopām. Korelāciju analīzei izmantota Pīrsona korelācijas metode. Datu skaitliskās vērtības atainotas kā vidējais aritmētiskais $\pm$ standartnovirze vai 95% ticamības intervāls.

Rezultāti

Koronāro artēriju šuntēšanas (KAŠ) grupā pētījumā piedalījās 39 pacienti, savukārt aortālā vārstuļa protezēšanas (AVP) grupā – 31 pacients. To vidējais vecums bija attiecīgi 66,33 un 61,41 gads. AVP grupā tika iekļauti arī pacienti ar iedzimtu divviru aortālo vārstuli, kura gadījumā sirdskaite manifestējas ievērojami ātrāk nekā normālu vārstuļa viru idiopātiskas deģenerācijas un kalcinozes gadījumā; viņu vidējais vecums bija 50,14 gadi (sk. 1. un 2. tab.).

Tika apkopotas pacientu blakusslimības un kaitīgie ieradumi, no kuriem biežākās bija arteriālā hipertensija un cukura diabēts (sk. 3. tab.).

KAŠ grupā 18 pacientiem no 39 pacientiem iepriekš anamnēzē bijis miokarda infarkts. Šajā grupā bija arī 8 smēķētāji, no kuriem 5 iepriekš bijis miokarda infarkts. Izvērtējot 6MWT un MLHFQ vidējos preoperatīvos rezultātus (sk. 1. un 2. att.), tika novērtēta to korelācija ar hroniskas sirds mazspējas NYHA funkcionālo klasi. 6MWT novēroja vidēji ciešu, negatīvu korelāciju ($r = -0,614$). MLHFQ punktu skaitam novēroja pozitīvu, vidēji ciešu korelāciju ($r = 0,463$).

1. tabula. Pacientu, kam veikta koronāro artēriju šuntēšana, raksturojums, vidējā vērtība $\pm$ standartnovirze

CABG patient characteristics, mean values $\pm$ standard deviation

Klīniskie raksturlielumi	Vērtība
Pacientu skaits, n	39
Sieviešu skaits, n	12
Vīriešu skaits, n	27
Vidējais vecums, gadi	66,33 $\pm$ 8,49
NYHA klasifikācijas funkcionālā klase:	
I	2
II	30
III	7
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²	30,14 $\pm$ 4,68
Vidējā sešu minūšu iešanas testa distance preoperatīvi, m	380,54 $\pm$ 103,81
Vidējā sešu minūšu iešanas testa distance postoperatīvi, m	459,74 $\pm$ 89,83
Vidējais MLHFQ anketas punktu skaits preoperatīvi	33,72 $\pm$ 18,92
Vidējais MLHFQ anketas punktu skaits postoperatīvi	24,91 $\pm$ 18,74
Vidējā kreisā kambara izsviedes frakcija, %	58,97 $\pm$ 6,59

NYHA – New York Heart Association, MLHFQ – Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire.

2. tabula. Pacientu, kam veikta aortālā vārstuļa protezēšana, raksturojums, vidējā vērtība ± standartnovirze

AVR patient characteristics, mean values ± standard deviation

Klīniskie raksturlielumi	Vērtība
Pacientu skaits, n	31
Sieviešu skaits, n	13
Vīriešu skaits, n	18
Vidējais vecums, gadi	61,41 ± 12,87
NYHA klasifikācijas funkcionālā klase:	
I	5
II	22
III	4
Ķermeņa masas indekss, kg/m ²	28,40 ± 5,70
Vidējā sešu minūšu iešanas testa distance preoperatīvi, m	388,87 ± 123,37
Vidējā sešu minūšu iešanas testa distance postoperatīvi, m	426,89 ± 119,13
Vidējais MLHFQ anketas punktu skaits preoperatīvi	35,62 ± 22,18
Vidējais MLHFQ anketas punktu skaits postoperatīvi	23,17 ± 13,40
Vidējā kreisā kambara izviedes frakcija, %	59,38 ± 7,09

NYHA – New York Heart Association, MLHFQ – Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire.

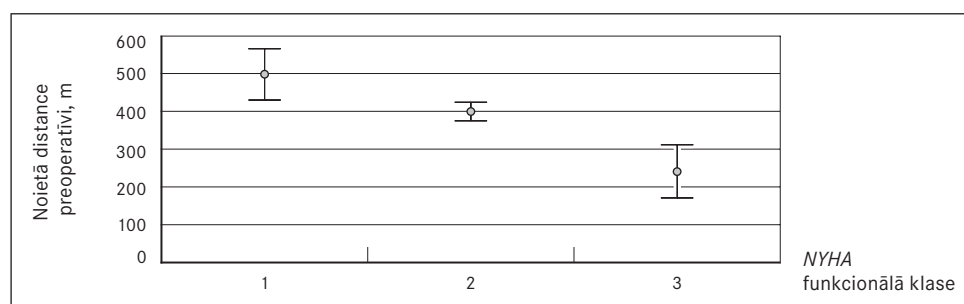
3. tabula. Pacientu biežākās blakus slimības un ieradumi

Most common comorbidities and habits in each group of patients

Blakus slimības un ieradumi	Koronāro artēriju šuntēšanas grupas pacienti, n	Aortālā vārstuļa protezēšanas grupas pacienti, n
Mirdzaritmija	3	3
Hroniska obstruktīva plaušu slimība	3	1
Arteriālā hipertensija	32	22
Cukura diabēts	7	1
Miokarda infarkts anamnēzē	18	0
Smēķēšana	8	4

1. attēls. Korelācija starp vidējo noieto distanci un hroniskas sirds mazspējas NYHA funkcionālo klasi, attēlotas vidējās vērtības ar 95% ticamības intervālu

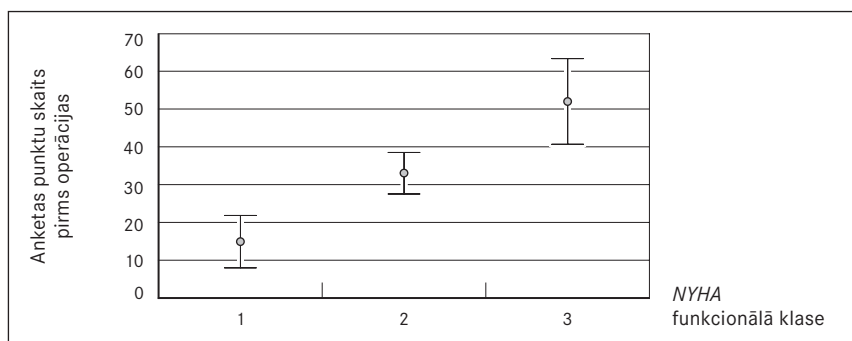
Correlation between mean 6MWT distance and chronic heart failure NYHA classes, with 95% confidence interval



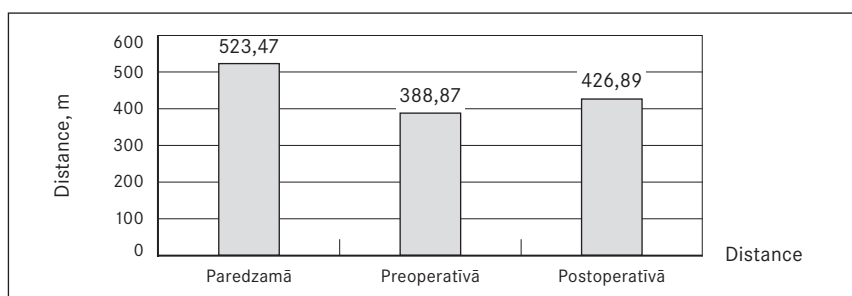
Visiem pacientiem trīs mēnešus pēc operācijas bija paredzēta kontroles vizīte, kuras laikā tika atkārtots 6MWT un MLHFQ anketa. Tika salīdzināti pacientu rezultāti pirms un pēc operācijas. Abās pētījuma pacientu grupās bija vērojama gan 6MWT, gan MLHFQ anketas rezultātu uzlabošanās.

6MWT rezultātos tika salīdzinātas trīs distances – paredzamā 6MWT distance, kuras aprēķins tika veidots no speciāli izstrādātas formulas, ar kuru nosaka, kāds būtu 6MWT normas rezultāts indivīdam, ņemot vērā pacienta dzimumu, vecumu, augumu un svaru [Enright, 1998]; preoperatīvi noteiktā distance un postoperatīvi noteiktā distance. No gūtajiem rezultātiem (sk. 3. un 4. att.) redzams, ka preoperatīvi noietā vidējā distance AVP un KAŠ grupā ir mazāka no paredzamās noietās distances, kas norāda uz iegūtās sirdskaites radīto fizisko ierobežojumu. Izvērtējot vidējo noieto distanci 6MWT pēc trīs mēnešiem, var novērot rezultātu uzlabošanos, kas liecina, ka pēc šī laikposma pacients ir fiziski atguvies no ķirurģiskās traumas, turklāt rezultāti ir labāki par preoperatīvi uzrādītajiem.

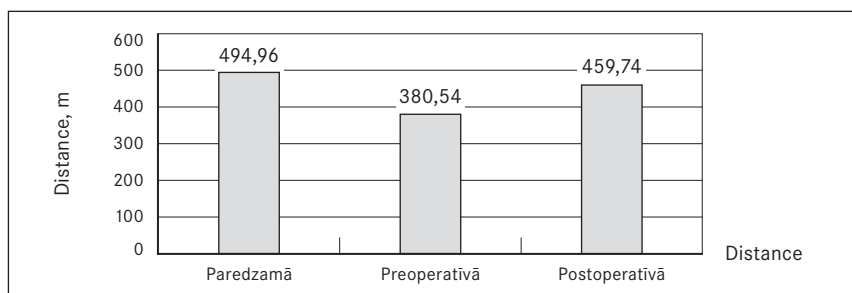
2. attēls. Korelācija starp vidējo anketas punktu skaitu un hroniskas sirds mazspējas NYHA funkcionālo klasi, attēlotas vidējās vērtības ar 95% ticamības intervālu
Correlation between mean MLHFQ points and chronic heart failure NYHA classes, with 95% confidence interval



3. attēls. Aortālā vārstuļa protezēšanas pacientu sešu minūšu iešanas testa vidējais rezultāts
AVR patient 6MWT results, mean distance



4. attēls. Koronāro artēriju šuntēšanas pacientu sešu minūšu iešanas testa vidējais rezultāts
CABG patient 6MWT results, mean distance



Līdzīgi rezultātu uzlabošanās bija vērojama pacientu dzīves kvalitātes rādītājā – *MLHFQ* anketā (sk. 1. un 2. tab.). Pēc trīs mēnešiem punktu skaits bija samazinājies no preoperatīvā punktu skaita gan AVP, gan KAŠ pacientu grupā. AVP pacientu grupā *6MWT* rezultāts uzlabojās no $388,87 \pm 123,37$ m preoperatīvi uz $426,89 \pm 119,13$ m postoperatīvi ($p < 0,001$). KAŠ pacientu grupā *6MWT* rezultāts uzlabojās no $380,54 \pm 103,81$ m preoperatīvi uz $459,74 \pm 89,83$ m postoperatīvi ($p < 0,001$). *MLHFQ* punktu skaits AVP grupā samazinājās no $35,62 \pm 22,18$ preoperatīvi uz $23,17 \pm 13,40$ punktiem postoperatīvi ($p < 0,006$). *MLHFQ* punktu skaits KAŠ grupā samazinājās no $33,72 \pm 18,92$ preoperatīvi uz $24,91 \pm 18,74$ punktiem postoperatīvi ($p < 0,008$).

Diskusija

Šajā pētījumā tika vērtētas pacienta fiziskā stāvokļa un dzīves kvalitātes rādītāja izmaiņas pirms operācijas un trīs mēnešus pēc tās. Literatūrā ir maz pētījumu par pacientu dzīves kvalitāti pēc sirds operācijas, pārsvarā dominē tikai izdzīvotības rādītājs. To apstiprina arī veiktais publikāciju apkopojums, kurā analizētas 29 publikācijas par pacientu dzīves kvalitāti laikposmā no 2004. līdz 2010. gadam [Noyeza, 2011]. Tāpat ir maz datu, kuros tiktu izvērtēta un salīdzināta pacienta dzīves kvalitāte pirms un pēc operācijas.

Dzīves kvalitāte ir subjektīvs rādītājs – tās izvērtējums katram pacientam atšķiras atkarībā no tā, ko pacients sagaida kā rezultātu pēc operācijas, tāpēc jo svarīgāk ir izvērtēt dzīves kvalitāti katram pacientam salīdzinoši laikā. Lai gūtu pēc iespējas izsmelšāku atbildi par dzīves kvalitātes izmaiņām laikā, būtu nepieciešams pacientus apsekot vairākas reizes, ne tikai vienu reizi pēc trīs mēnešiem. Tomēr praktiski tas būtu grūti veicams, jo pacientiem trīs mēnešus postoperatīvi ir paredzēta tikai viena kontroles vizīte.

Kā pacienta fiziskā stāvokļa rādītājs kalpoja sešu minūšu iešanas tests, ko pasaulē plaši lieto, lai izvērtētu hroniskas sirds mazspējas slimnieku funkcionālos rādītājus [Guyatt, 1985]. Rēķinot vidējo noieto attālumu, pacientiem rezultāti uzlabojās, salīdzinot ar vidējo noieto preoperatīvo rezultātu. Tas liecina, ka trīs mēneši pēc sirds operācijas ir laiks, kad pacients var pilnvērtīgi atgriezties ikdienas dzīvē. Arī *6MWT* būtu vērtīgi veikt pacientiem turpmākajā atveseļošanās posmā.

Kā limitējošs faktors pētījumā bija pacientu blakusslimības, jo nereti sirdskaite kombinējas ar kādu citu slimību, tāpēc pacients neatbilst kritērijiem, lai tiktu iekļauts pētījumā. Turklāt nereti pacientu skaits ir mazs.

Ar šo pētījumu gribam sniegt skatījumu par ķirurģiskās procedūras nozīmīgo lomu un priekšrocībām iegūto sirdskaišu ārstēšanā. Šo pētījumu virzienu plānots turpināt nākotnē, kā arī paplašināt ar pacientiem, kuriem paredzēts veikt perkutānu koronāru intervenci, lai varētu salīdzināt izmaiņas dzīves kvalitātē un citos rādītājos ar KAŠ preoperatīvi un dažādos laikposmos postoperatīvi.

Secinājumi

1. Apsekojot pacientus trīs mēnešus pēc ķirurģiskās operācijas, tika konstatēts, ka viņu stāvoklis abās operāciju grupās ir uzlabojies.
2. Pilnvērtīgu pētījumu rezultātu izvērtējumu apgrūtina pacientu vecums un blakusslimības.
3. Abas metodes – sešu minūšu iešanas tests un *MLHFQ* anketa – uzskatāmas par objektīviem rādītājiem, izvērtējot pacientus pirms un pēc operācijas.



Improvement of Quality of Life after Coronary Artery Bypass Grafting and Aortic Valve Replacement Procedures

Abstract

Quality of life (QoL) is one of the major aspects evaluating success of any medical procedure. Coronary artery bypass grafting (CABG) and aortic valve replacement (AVR) operations are one of the most commonly performed cardiac surgeries associated with major surgical trauma and general anaesthesia.

The aim of this study was to compare CABG and AVR patients' physical condition and quality of life before and after surgery.

70 patients were included in the study. All patients were divided into two groups: those who were undergoing elective AVR, and those who were undergoing elective CABG. Surgeries were performed using a cardiopulmonary bypass. To evaluate patients' physical condition and QoL, six-minute walk test (6MWT) and Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) were used. These tests were performed twice: before surgery and three months after it, the results were compared. For data statistical analysis, IBM SPSS Statistics 20 program was used.

Preoperative results in the AVR group were as follows: mean 6MWT distance was 388.87 ± 123.37 metres and mean MLHFQ points were 35.62 ± 22.18 ; in the CABG group – mean 6 MWT distance was 380.54 ± 103.81 metres and mean MLHFQ points were 33.72 ± 18.92 . In comparison, postoperative results in the AVR group were as follows: mean 6MWT distance was 426.89 ± 119.13 metres and mean MLHFQ points were 23.17 ± 13.40 ; in the CABG group – mean 6 MWT distance was 459.74 ± 89.83 metres and mean MLHFQ points were 24.91 ± 18.74 .

Despite surgical trauma, in a three-month follow-up visit patients' physical condition and QoL revealed improvement.

Keywords: quality of life, cardiac surgery, six-minute walk test.

Literatūra

1. Ērglis A., Dzērve V., Bērziņa V. u. c. Jaunu sirds un asinsvadu slimību agrīnās diagnostikas, profilakses un ārstēšanas metožu izstrāde // Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti apdraudošās slimības, 2009, 17.–31. lpp.
2. Kalvelis A. Kardioloģija. Informācijas materiāli. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2014, 167. lpp.
3. Cribier A., Eltchaninoff H., Bash A., et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis // <http://circ.ahajournals.org/content/106/24/3006.full> (sk.12.06.2014).
4. Enright P. L., Sherrill D. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults // *Am J Respir Crit Care Med*, 1998; 158: 1384–1387.
5. Goyal T. M., Idler E. L., Krause T. J., Contrada R. J. Quality of life following cardiac surgery: Impact of the severity and course of depressive symptoms // <http://www.rci.rutgers.edu/~contrada/Goyal%202005.pdf> (sk. 08.06.2014.).
6. Guyatt G. H., Sullivan M. J., Thompson P. J., et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure // *Can Med Assoc J*, 1985; 132: 919–923.
7. Huber C. H., Goeber V., Berdat P., et al. Benefits of cardiac surgery in octogenarians – a postoperative quality of life assessment // *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007; 31: 1099–1105.
8. Iung B., Baron G., Butchart E. G., et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease // <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/24/13/1231.full> (sk. 12.06.2014.).
9. Kurfist V., Mokráček A., Krupauerová M., et al. Health-related quality of life after cardiac surgery – the effects of age, preoperative conditions and postoperative complications // <http://www.cardiothoracicsurgery.org/content/9/1/46> (sk. 08.06.2014.).
10. Lee D. T., Yu D. S., Woo J., Thompson D. R. Health-related quality of life in patients with congestive heart failure // *Eur J Heart Fail*, 2005; 7: 419–422.
11. Mohr F. W., Morice M. C., Kappetein A. P., et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial // *Lancet*, Feb 23 2013; 381: 629–638.
12. Nainggolan L. Surgery Is Best for Most Patients, Final SYNTAX Data Confirm // <http://www.medscape.com/viewarticle/773741> (sk. 08.06.2014.).
13. Noye L., de Jager M. J., Athanasios L. P. Quality of life after cardiac surgery: underresearched research // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 2011; 13: 511–515.
14. Santos J. J. A., Brofman P. R. S. Six-minute walk test and quality-of-life in heart failure. A correlative study with a Brazilian sample // *Insuficiencia Cardiaca*, 2008; 3 (2): 72–75.
15. Taillefer M. C., Dupuis G., Hardy J. F., LeMay S. Quality of life before and after heart valve surgery is influenced by gender and type of valve // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16022069> (sk. 08.06.2014.).
16. University of Minnesota. Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire // http://license.umn.edu/technologies/94019_minnesota-living-with-heart-failure-questionnaire (sk. 08.06.2014.).

Glaukomas operācijas vēlino rezultātu analīze – filtrācijas spilventiņu mērījumi, lietojot optisko koherences tomogrāfiju acs priekšējām daļām

Oskars Gertners¹, Jekaterina Skitecka^{2,3}, Guna Laganovska^{2,3}

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Oftalmoloģijas katedra, Latvija

³ Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Oftalmoloģijas klīnika, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Sinusa trabekulektomija ir glaukomas ķirurģiskas ārstēšanas veids. Operācijas iznākums ir atkarīgs no funkcionējoša šunta, ko sauc par filtrācijas spilventiņu (FS), veidošanās, kas nodrošina intraokulārā šķidruma drenāžu. Optiskās koherences tomogrāfija acs priekšējām daļām (AS-OCT) ļauj izvērtēt filtrācijas spilventiņa iekšējo struktūru.

Darba mērķis. Lietojot AS-OCT, aprakstīt iegūtos attēlus, izpētīt korelācijas starp spilventiņu augstumu, sklēras lēvera biezumu un dobuma šķērsizmēru pēc sinusa trabekulektomijas un noskaidrot šo parametru korelācijas ar pēcoperācijas intraokulāro spiedienu (IOP).

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iekļauti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas pacienti pēc trabekulektomijas, kuri nāca uz rutīnas kontroli no 2013. gada decembra līdz 2014. gada februārim. Pacienti tika iekļauti pētījumā vismaz vienu mēnesi pēc operācijas. OCT attēlos tika izvērtēti vairāki parametri – kopējais spilventiņa augstums, sieniņas biezums, dobuma izmērs.

Rezultāti. Tika analizētas 22 acis. IOP mazinājās no vidējās pirmsoperācijas vērtības 27,6 mm Hg (minim. 14; maks. 39) līdz vidējai pēcoperācijas vērtībai 14,0 mm Hg (minim. 7; maks. 22,7). Pēc AS-OCT datiem 13 spilventiņi tika klasificēti kā difūzi filtrējoši, 6 – iekapsulējušies, 2 – plakani un 1 – multicistisks. Starp pēcoperācijas IOP un filtrācijas spilventiņu dziļumu pastāv vidēja korelācija ($r = -0,510$; $p = 0,135$). Starp pēcoperācijas IOP un filtrācijas spilventiņu šķērsizmēru pastāv vidēja korelācija ($r = -0,433$; $p = 0,470$). Astoņpadsmit no pētījumā iekļautajām acīm tika veikti sklēras lēvera biezuma mērījumi, kur tā biezums bija no 168 μm līdz 457 μm . Starp sieniņas biezumu un pēcoperācijas IOP pastāv vidēja korelācija ($r = -0,339$; $p = 0,024$).

Secinājumi.

1. AS-OCT detalizēti ataino filtrācijas spilventiņa iekšējo struktūru.
2. Pastāv korelācija starp pēcoperācijas IOP un filtrācijas spilventiņa dziļumu ($r = -0,510$; $p = 0,135$), šķērsizmēru ($r = -0,433$; $p = 0,470$) un spilventiņa sieniņas biezumu ($r = -0,339$; $p = 0,024$).

Atslēgvārdi: glaukoma, optiskā koherences tomogrāfija, filtrācijas spilventiņš.

Ievads

Glaukoma ir termins, ar kuru tiek apzīmēta multifaktoriālas etioloģijas acu slimību grupa, kam klīniski raksturīga optiska neiropātija, asociēta ar paaugstinātu intraokulāro spiedienu [2]. Intraokulāro spiedienu nosaka līdzsvars starp intraokulārā šķidruma producēšanos un tā attecī [1].

Neārstētas glaukomas gadījumā slimība neatgriezeniski bojā redzi un potenciāli var izraisīt pilnīgu redzes zudumu. Glaukoma attīstās brīdī, kad tiek izjaukts līdzsvars starp saražoto un novadīto intraokulāro šķidrumu [3].

Glaukomas ārstēšanas mērķis ir saglabāt pacienta redzi un dzīves kvalitāti. Lai ārstētu glaukomu, ķirurģiskās ārstēšanas metodes tiek lietotas gadījumos, kad medikamentoza terapija nav bijusi efektīva vai tā ir saistāma ar nepanesamām ārstēšanas blaknēm. Kā viena no ķirurģiskajām metodēm ir trabekulektomija, kuras laikā tiek izveidota fistula jeb šunts (to sauc arī par filtrācijas spilventiņu) starp priekšējo un subtenonālo kameru. Būtisks klīniskais parametrs pēc trabekulektomijas ir filtrācijas spilventiņa morfoloģija. Optiskā koherences tomogrāfija ir neinvazīva izmeklēšanas metode, ar kuru var izvērtēt tiklenes nervu šķiedru slāni un redzes nervu – glaukomas progresijas raksturlielumus [9]. Acs priekšējo daļu optiskās koherences tomogrāfija ir jauna un daudzsološa metode, kas ļauj izvērtēt filtrācijas spilventiņus pēc trabekulektomijas operācijas [8].

Ikdienā, mērot acu intraokulāro spiedienu, bieži tiek lietota bezkontakta tonometrija, kas būtībā arī ir aplanācijas metode, kuras saplacināmais elements ir gaisa plūsma [10].

Primāras atvērta kakta glaukomas gadījumā kā riska faktori tiek minēti paaugstināts intraokulārais spiediens (IOP), vecums, glaukoma ģimenes anamnēzē, plānāka radzene, 2. tipa cukura diabēts, kā arī miopija [7].

Trabekulektomija ir ķirurģiska glaukomas ārstēšanas metode, kuras rezultātā veidojas šunts starp acs priekšējo kameru un subtenonālo telpu, ko sauc arī par filtrācijas spilventiņu. Operācijas mērķis ir samazināt IOP, palēnināt slimības progresiju un saglabāt redzes funkciju. Procedūras laikā tiek izveidota kabata zem konjunktīvas un Tenona kapsulas. Tiek izveidots daļēja sklēras biezuma lēveris ar pamatni korneosklerālā savienojuma vietā. Zem lēvera tiek izveidots logs – sklerostomija, daļa sklēras, Šlemma kanāla un daļa trabekulas tiek izņemta un izveidota atvere uz acs priekšējo kameru. Lai novērstu sklerostomijas obstrukciju, ko potenciāli varētu izraisīt varavīksnenes prolaps, pa sklerostomijas atveri tiek veikta arī iridektomija. Sklēras lēveris tiek piešūts pie sklēras, un operāciju beidz, slēdzot konjunktīvu.

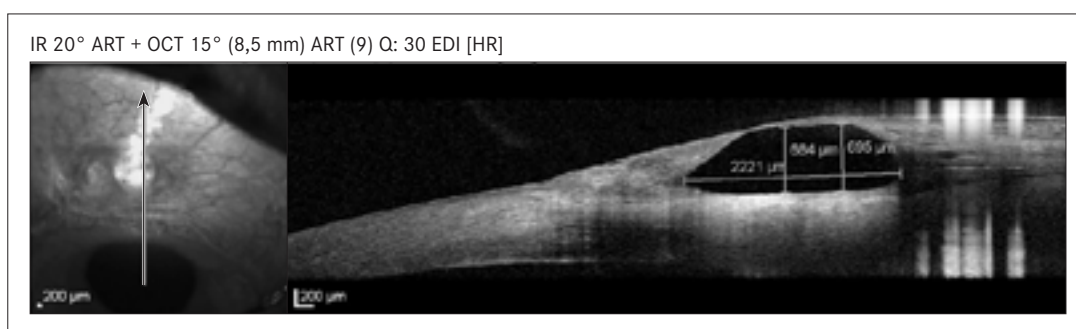
Filtrācijas spilventiņu iekšējo struktūru iespējams vizualizēt ar divām galvenajām izmeklēšanas metodēm – vizualizāciju ar ultraskaņas biomikroskopiju (UBM) un vizualizāciju ar optisko koherences tomogrāfiju (OCT):

1. Ultraskaņas biomikroskopijā, kas attīstījies 1990. gadā, izmanto augstas frekvences zondes (20–50 Mhz) un, iegūstot attēlu ar lielu palielinājumu un izšķirtspēju, var atklāt acs priekšējā segmenta patoloģiju. Kopš UBM ieviešanas to plaši lieto filtrācijas spilventiņu izvērtēšanai pēc trabekulektomijas operācijām, un tā ir jutīga un specifiska metode filtrācijas spilventiņa funkcijas prognozei [6]. Ultraskaņas izmeklēšanā ierīces devējs raida īsus akustiskos impulsus cauri audiem un anatomiskajām struktūrām, kas pēc tam tiek uztverti kā atbalsis. Atbalsis uztver devējs, un, amplificējot atbalsu voltāžu, kā arī balstoties uz dažādu ausu skaņas caurlaidības un atstarošanas atšķirībām, ar speciālām datorprogrammatūrām tiek iegūts ultraskaņas attēls [9].
2. Acs optiskā koherences tomogrāfija kā izmeklēšanas metode pirmo reizi tika aprakstīta 1991. gadā Masačūsetsas Tehnoloģiju institūtā (*Massachusetts Institute of Technology*) ASV [9]. Optiskā koherences tomogrāfija acs priekšējām daļām pirmo reizi tika izmantota 1994. gadā, un kopš tā laika tās pielietojums oftalmoloģijā ir ļoti strauji attīstījies. Salīdzinot ar ultrasonogrāfiju, optiskā koherences tomogrāfija (OCT) izmanto nevis skaņas impulsus, bet optiskos viļņus. Lai gan optiskā koherences tomogrāfija acs priekšējām daļām (AS-OCT) sniedz augstākas izšķirtspējas attēlu (apmēram 18 mkm OCT pret 25 mkm 50 MHz UBM), tā nav galvenā šīs metodes priekšrocība pār UBM. Patiesā priekšrocība ir tas, ka AS-OCT ir bezkontakta skanēšanas metode, kuru veic pacientam sēdus stāvoklī, salīdzinot ar UBM, kur pacientam jāatrodas supinētā pozīcijā un uz acs jāuzliek īpašs plastikāta vai silikona turētājs saistvielas noturēšanai (metilceluloze vai fizioloģiskais šķidrums) [5].

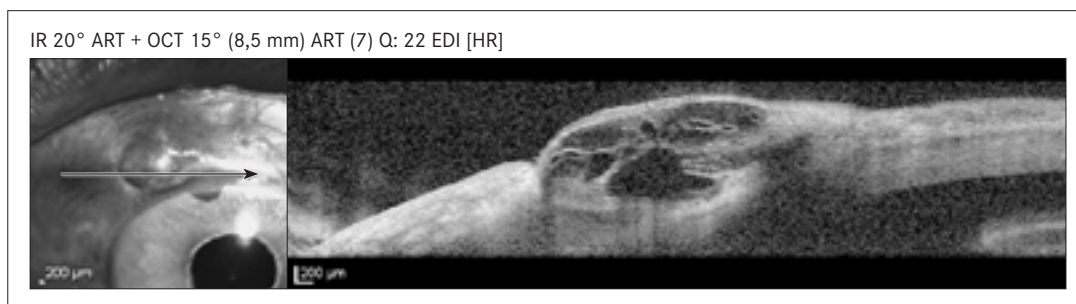
Filtrācijas spilventiņu pēc OCT attēliem var klasificēt šādi [6]:

- 1) difūzi filtrējošs spilventiņš – plāna sieniņa, viena vai vairākas subkonjunktivālas telpas, zems vai vidējs intensitātes signāls (sk. 1. att.);
- 2) multicistisks filtrācijas spilventiņš – plāna sieniņa, milzīga subkonjunktivāla telpa, zemas intensitātes signāls ar vairākiem šķidruma sakopojumiem (sk. 2. att.);
- 3) iekapsulējies filtrācijas spilventiņš – bieza sieniņa, viena milzīga subkonjunktivāla telpa, augstas intensitātes signāls subkonjunktivāli (sk. 3. att.);
- 4) plakans filtrācijas spilventiņš – subkonjunktivālas telpas neesamība, ciešs kontakts starp sklerālo gultni un spilventiņa sieniņu (sk. 4. att.).

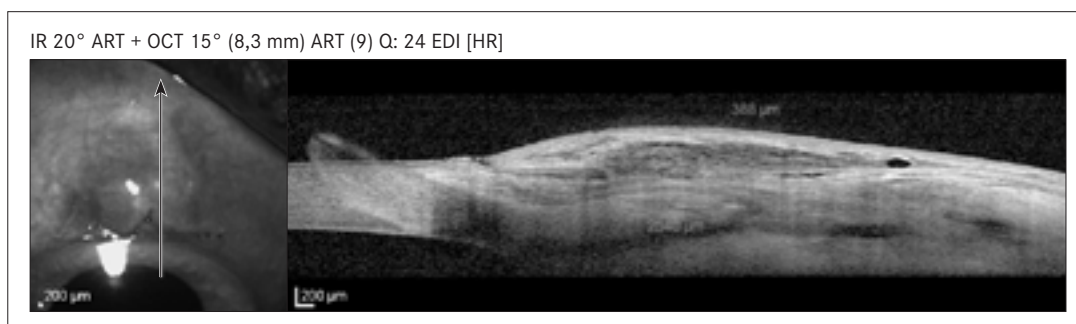
1. attēls. Difūzi filtrējošs spilventiņš
Diffuse filtering bleb



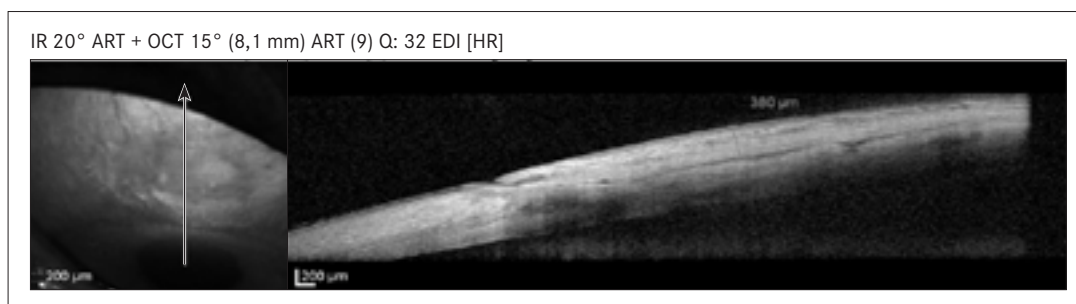
2. attēls. Multicistisks filtrācijas spilventiņš
Multicystic filtration bleb



3. attēls. Iekapsulējies filtrācijas spilventiņš
Encapsulated filtration bleb



4. attēls. Plakans filtrācijas spilventiņš Flattened filtration bleb



Darba mērķis

Vizualizējot filtrācijas spilventiņus ar optisko koherences tomogrāfiju acs priekšējām daļām, aprakstīt iegūtos attēlus un izpētīt korelāciju starp spilventiņu augstumu, sklēras lēvera biezumu un dobuma šķērsizmēru pēc sinusa trabekulektomijas un noskaidrot šo parametru korelāciju ar pēcoperācijas intraokulāro spiedienu.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika iekļauti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas pacienti pēc trabekulektomijas operācijas, kuri nāca uz rutīnas kontroli laikposmā no 2013. gada decembra līdz 2014. gada februārim. Pacienti tika iekļauti pētījumā, kad pēc operācijas bija pagājis vismaz viens mēnesis. Filtrācijas spilventiņus vizualizēja ar Heidelberga *Spectralis* optisko koherences tomogrāfu (OCT). Izmeklējuma laikā pacients vērta skatu uz leju, vienlaikus operators pacēla augšējo plakstiņu, maksimāli atsedzot spilventiņu. Tika uzņemti un analizēti vairāki radiāli un transversāli attēlu griezumā.

OCT attēlos tika izvērtēti vairāki parametri – filtrācijas spilventiņa šķērsizmērs (garākais vizualizējama izmērs horizontālajā plaknē no viena spilventiņa kakta līdz pretējam), spilventiņa dobuma dziļums (lielākais zema signāla telpas augstums robežās starp sklēru un konjunktīvu) un sklēras lēvera biezums (platākais taisnais sklēras lēvera šķērsizmērs).

Spilventiņu piederību tipam aprakstīja subjektīvi, vadoties pēc vispārējiem filtrācijas spilventiņu klasifikācijas principiem: difūzi filtrējošs (plāna sieniņa, viena vai vairākas subkonjunktivālas telpas, zems vai vidējs intensitātes signāls), multicistisks (plāna sieniņa, milzīga subkonjunktivāla telpa, zemas intensitātes signāls ar vairākiem šķidrums sakopojumiem), iekapsulējies (bieza sieniņa, viena milzīga subkonjunktivāla telpa, augstas intensitātes gaismas sakopojums subkonjunktivāli), plakans (subkonjunktivālas telpas neesamība, ciešs kontakts starp sklerālo gultni un spilventiņa sieniņu). Lai ievāktu datus, tika izstrādāta anketa, kurā tika atzīmēti vairāki parametri – dzimums, vecums, operācijas datums, pētījumā iekļaujamā acs (OD, OS), glaukomas tips, intraokulārais spiediens pirms un pēc operācijas.

Visas pētījumā iekļauto acu trabekulektomijas operācijas bija veicis viens ķirurgs, izmantojot vienu un to pašu metodi, izslēdzot ar operācijas variālo tehniku saistītos mainīgos spilventiņu parametrus.

Iegūtos datus matemātiski apstrādāja, lietojot statistiskās datu analīzes metodes (Pīrsona korelācijas koeficientu (r), statistiskās ticamības vērtību (p), kura par statistiski ticamu tiek uzskatīta, ja ir mazāka par 0,05).

Rezultāti

Pētījumā analizēti 18 pacientu dati, kas iegūti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Oftalmoloģijas nodaļā laikposmā no 2013. gada decembra līdz 2014. gada februārim. Pacientu iedalījums pēc dzimuma – 9 sievietes un 9 vīrieši. Vidējais pacientu vecums bija 71,2 gadi (no 54 līdz 86 gadiem).

Vidējais laiks no operācijas līdz AS-OCT izmeklējumam – 33,9 mēneši (īsākais – 2 mēneši, ilgākais – 120 mēneši). No 22 acīm, kas iekļautas pētījumā, 14 bija labās (OD), 8 – kreisās (OS). Intraokulārais spiediens mazinājās no vidējās pirmsoperācijas vērtības 27,6 mm Hg (zemākais – 14, augstākais – 39) līdz vidējai pēcoperācijas vērtībai 14,0 mm Hg (zemākais – 7, augstākais – 22,7). Visu pētījumā iekļauto acu glaukomas tips bija primāra atvērta kta glaukoma.

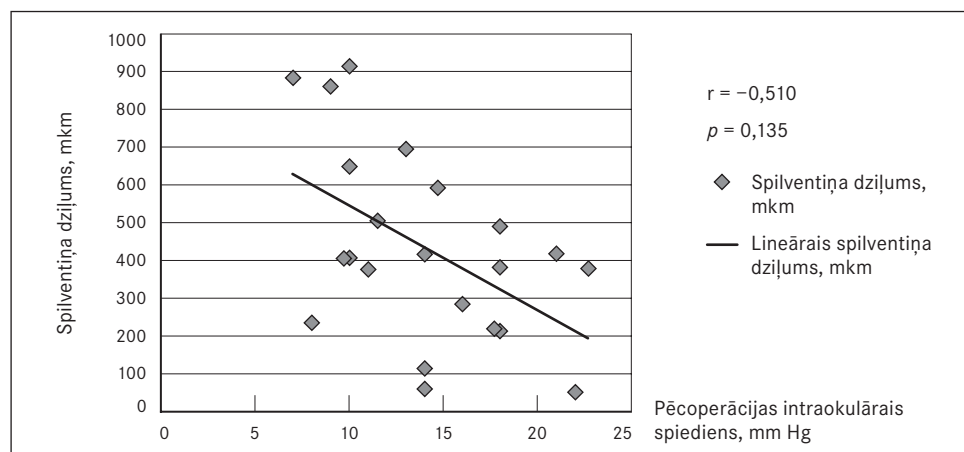
Spilventiņu dobumu dziļums bija no 51 μm līdz 914 μm (vidēji 434 μm). Spilventiņa šķērsizmēra garums bija no 1038 μm līdz 8292 μm (vidēji 3974 μm). Starp pēcoperācijas IOP un filtrācijas spilventiņu dziļumu iezīmējas negatīva korelācija ($r = -0,510$; $p = 0,135$) (sk. 5. att.).

Starp pēcoperācijas IOP un filtrācijas spilventiņu šķērsizmēru iezīmējas negatīva korelācija ($r = -0,433$; $p = 0,470$) (sk. 6. att.).

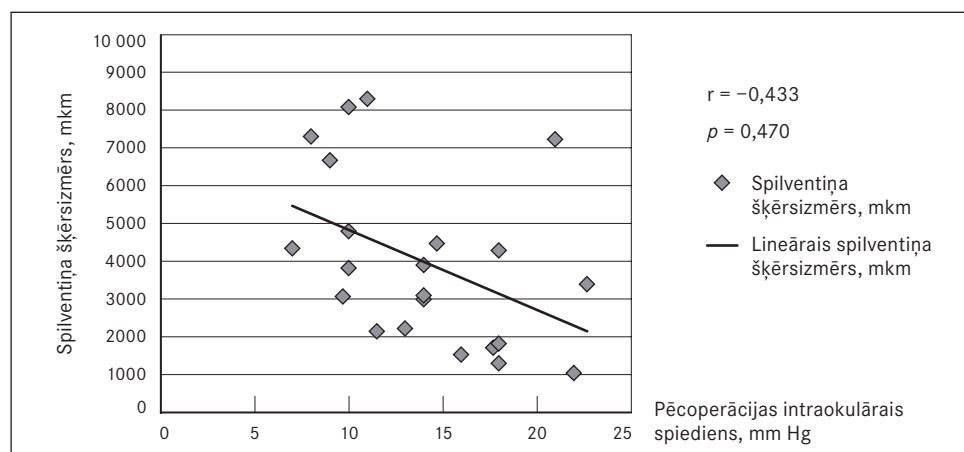
Astoppadsmīt pētījumā iekļautajām acīm bija iespējams izmērīt sklēras lēvera biezumu – tas bija robežās no 168 μm līdz 457 μm (vidēji 282 μm), un starp sieniņas biezumu un pēcoperācijas IOP iezīmējas negatīva korelācija ($r = -0,339$; $p = 0,024$) (sk. 7. att.).

Pēc AS-OCT datiem, 13 spilventiņi tika klasificēti kā difūzi filtrējoši, seši iekapsulējušies, divi plakani un viens multicistisks. Acīm ar pēcoperācijas IOP virs 21 mm Hg novēroja divus difūzi filtrējošus un vienu plakanu spilventiņu. Acīm ar pēcoperācijas IOP mazāku par 21 mm Hg novēroja 11 difūzi filtrējošus, vienu plakanu, sešus iekapsulējušos un vienu multicistisku.

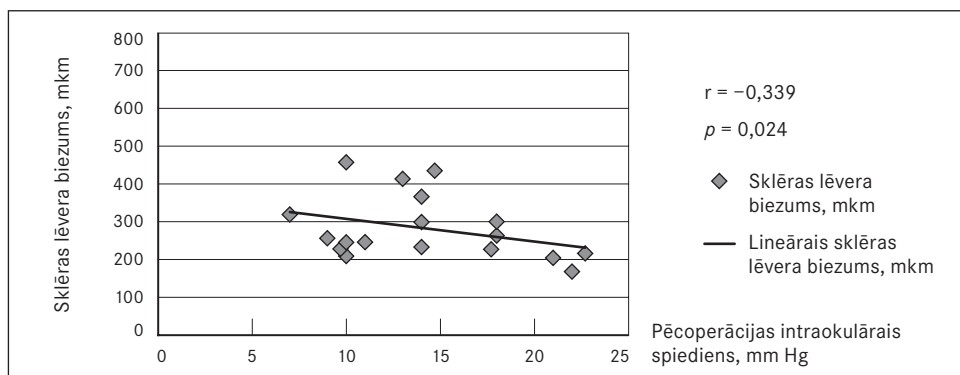
5. attēls. Filtrācijas spilventiņa dziļuma korelācija ar pēcoperācijas intraokulāro spiedienu
Correlation of filtration bleb height and postoperative IOP



6. attēls. Filtrācijas spilventiņa šķērsizmēra korelācija ar pēcoperācijas intraokulāro spiedienu
Correlation of filtration bleb transverse diameter and postoperative IOP



7. attēls. Sklēras lēvera biezuma korelācija ar pēcoperācijas intraokulāro spiedienu
Correlation of scleral flap thickness and postoperative IOP



Diskusija

Filtrācijas spilventiņu klasifikāciju pirmo reizi aprakstīja Kronfelds (*Peter C. Kronfeld*) 1949. gadā. Trīs veidu spilventiņi tika aprakstīti pēc to izskata un funkcijām: I tips – funkcionējoši policistiski spilventiņi, II un III tips – difūzi un saplacināti nefunkcionējoši spilventiņi. Vēlāk Van Buskirks (*Edmund Van Buskirk*) aprakstīja izskatu un īpašības nefunkcionējošiem iekapsulētiem spilventiņiem.

Standartizēta filtrācijas spilventiņu klasifikācija, lietojot biomikroskopu, tika ieviesta 2004. gadā – *Moorfields Bleb grading system*. Tomēr ir gadījumi, kad biomikroskopējot spilventiņa izskats neatbilst funkcijām. Filtrācijas spilventiņa iekšējās struktūras vizualizācija var palīdzēt labāk izprast un raksturot attiecības starp struktūru un funkcijām, uzlabot izpratni par brūču dzīšanas procesiem pēc trabekulektomijas. Pavlins (*C. J. Pavlin*) un citi zinātnieki pirmie demonstrēja iekšējās struktūras morfoloģiju, lietojot ultrasonogrāfiju.

Detalizētākus aprakstus par iekšējās struktūras morfoloģiju sniedza Jamamoto un zinātnieku grupa (*Yamamoto, et al.*). Pamatojoties uz reflektivitāti, filtrācijas spilventiņi tika klasificēti četrās grupās: zemas reflektivitātes, augstas reflektivitātes, iekapsulēti un saplacināti. Filtrācijas spilventiņi ar zemu reflektivitāti korelēja ar labu IOS kontroli. Nesenā Savini un citu zinātnieku (*Savini, et al.*) pētījumā tika ziņots, ka Stratus OCT var lietot, lai vizualizētu filtrācijas spilventiņu iekšējās struktūras. Atbilstīgi OCT attēliem filtrācijas spilventiņi tika klasificēti trīs grupās.

Lai vizualizētu filtrācijas spilventiņu iekšējās struktūras, OCT ir labākā izvēle, jo tā ir bezkontakta metode un nav nepieciešama pacienta pozicionēšana guļus, kā arī OCT attēliem piemīt augstāka izšķirtspēja. Tas viss ļauj objektīvāk izvērtēt spilventiņus un sniedz precīzākus mērīšanas datus. Šajā darbā mēs novērtējam filtrācijas spilventiņu iekšējās struktūras, lietojot Heidelbergas (*Heidelberg*) *Spectralis* OCT sklerālo protokolu. Tika secināts: jo biežāka ir filtrācijas spilventiņa sienīņa, jo veiksmīgāk tiek kontrolēts intraokulārais spiediens. Suprasklerālā dobuma šķidrums ne vienmēr norāda uz funkcionējošu šuntu, jo apkārtējie blīvie audi var ietekmēt drenāžu, ko konstatēja atsevišķiem iekapsulētiem spilventiņiem.

Mūsu pētījuma rezultāti atbilst citur pasaulē veiktu līdzīgu pētījumu rezultātiem, piemēram, Zang Ji (*Zhang Yi*) un līdzautoru pētījumā “*Evaluating subconjunctival bleb function after trabeculectomy using slit-lamp optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy*” tika izpētīti 69 filtrācijas spilventiņi ar AS-OCT. Pētījuma rezultāti: no kopā analizētām 69 acīm 45 (65,2%) filtrācijas spilventiņi bija funkcionējoši, bet 24 (34,8%) – nefunkcionējoši. Spilventiņi tika iedalīti četrās grupās – difūzi filtrējoši, multicistiski, iekapsulējušies un plakani. Tipiski funkcionējoši spilventiņi bija difūzi filtrējoši un multicistiski, turpretim plakanie un iekapsulējušies – nefunkcionējoši [11].

OCT bezkontakta raksturs nodrošina drošāku pieeju, lai pārbaudītu filtrācijas spilventiņu iekšējo struktūru agrīnajā pēcoperācijas periodā. Mērīšanas protokols ļauj veikt precīzus mērījumus, bet tādu būtisku parametru kā vaskularitāte var izvērtēt, tikai lietojot biomikroskopiju.

Secinājumi

1. Optiskā koherences tomogrāfija priekšējām daļām detalizēti ataino filtrācijas spilventiņa iekšējo struktūru.
2. Pastāv korelācijas starp pēcoperācijas IOP un filtrācijas spilventiņa dziļumu ($r = -0,510$; $p = 0,135$), šķērsizmēru ($r = -0,433$; $p = 0,470$) un spilventiņa sienas biezumu ($r = -0,339$; $p = 0,024$).



Late Results of Antiglaucomatous Operation: Measurements of Filtration Blebs, Their Correlation with Intraocular Pressure

Abstract

The respective study was carried out to assess bleb height, width, scleral flap thickness and category of blebs using AS-OCT and to determine the correlation of these measures with postoperative intraocular pressure (IOP).

The study was carried out at Pauls Stradiņš Clinical University Hospital. Patients were recruited after sinus trabeculectomy operation when they came for a routine follow-up visit during December 2013 to February 2014 and were enrolled in the study with a minimum of 1-month follow-up time post trabeculectomy. Filtration blebs were imaged using Heidelberg Spectralis AS-OCT. Several images were made; the measurements of bleb height, width, scleral flap thickness and category of blebs were assessed. The obtained data were analysed using Microsoft Excel 2010.

A total of 22 eyes (OD-14, OS-8) of 18 patients (9 male, 9 female) were enrolled in this study. Mean age of patients was 71.2 years (min – 54, max – 86). Mean time from the operation to AS-OCT examination was 33.9 months. Mean preoperative IOP from 27.6 mm/Hg was reduced to a postoperative IOP of 14.0 mm/Hg (min – 7, max – 22.7). Mean bleb height was 434 μ m (min – 51, max – 914), mean bleb width was 3974 μ m (min – 1038, max – 8292). A negative correlation between IOP and filtration bleb height ($r = -0.510$; $p = 0.135$) and flap width ($r = -0.433$; $p = 0.470$). A measurement of scleral flap thickness was made to 18 patients and a mean scleral flap thickness was 282 μ m (min – 168, max – 457) found with a negative correlation between IOP and flap thickness ($r = -0.339$; $p = 0.024$). 13 blebs were classified as diffuse filtering, 6 – encapsulated, 2 – flat and 1 – multicystic.

Anterior segment optical coherence tomography can be used to image the internal structure of filtration blebs.

A negative correlation exists between postoperative IOP and bleb height, width and scleral flap.

Keywords: glaucoma, optical coherence tomography, filtration bleb.

Literatūra

1. Laganovska G. u. c. Acu slimības. Rīga: Nacionālais apgāds, 2008. – 243.–280. lpp.
2. Casson R. J., Chidlow G., Wood J. P., Crowston J. G., Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts // Clinical & Experimental Ophthalmology, 40: 341–349.
3. Douglas J. R., Porter R. S., Kaplan J. L. The merck manual home health handbook // Overview of Glaucoma, 2013.
4. Ishikawa K. Anterior segment imaging for glaucoma: OCT or UBM // Br J Ophthalmol, 2007; 91: 1420–1421.
5. Izatt J. A., et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography // PubMed. Archives of Ophthalmology, December 1994; 112 (12): 1584–1589.
6. Leung K. C., et al. Analysis of bleb morphology after trabeculectomy with Visante anterior segment optical coherence tomography // Br J Ophthalmol., 2007; 91: 340–344.

7. Prum B. E., et al. Primary open-angle glaucoma // American Academy of Ophthalmology, 2010.
8. Singh M., Chew T. K. P., Friedman D. S., et al. Imaging of trabeculectomy blebs using anterior segment optical coherence tomography // Ophthalmology, January 2007, 114 (1).
9. Ursea R., Silverman R. H. Anterior segment imaging for assessment of glaucoma, 2010.
10. Wolffe M. Optical instruments gallery. Tonometers. The College of Optometrists // www.college-optometrists.org/en/college/museum/online_exhibitions/optical_instruments/tonometers.cfm (sk. 03.01.2014.).
11. Yi Z., et al. Evaluating subconjunctival bleb function after trabeculectomy using slit-lamp optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy // Chinese Medical Journal, 2008; 121 (14): 1274–1279.

Pusaudžu pašnāvnieciskā uzvedība Latvijā: pašnāvības plānu sakarība ar ģimeni, vienaudžiem un skolu saistītiem faktoriem

*Toms Pulmanis, Mārcis Trapencieris¹,
Lauma Sprinģe², Māris Taube^{3,4}*

Slimību profilakses un kontroles centrs, Latvija

¹ *Latvijas Universitāte, Filozofijas un socioloģijas institūts*

² *Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības un
epidemioloģijas katedra, Latvija*

³ *Rīgas Stradiņa universitāte, Psihiatrijas
un narkoloģijas katedra, Latvija*

⁴ *Nacionālais veselības dienests, Latvija*

Kopsavilkums

Pašnāvības ir viena no aktuālākajām sabiedrības veselības problēmām gan kopējā iedzīvotāju populācijā, gan pusaudžu vidū. Latvija ieņem augsto sesto vietu starp Eiropas Savienības dalībvalstīm abās dzimumu grupās un piekto vietu pēc mirstības rādītāja no pašnāvībām zēniem vecuma grupā 15–19 gadi. Pabeigtas pašnāvības risku paaugstina pašnāvnieciska uzvedība – domas par pašnāvību, pašnāvības plāni un pašnāvības mēģinājumi. Šīs uzvedības izplatība un riska faktori ir plaši analizēti starptautiskos populāciju pētījumos. Ārvalstu pētījumu dati liecina, ka plašajā riska faktoru spektrā būtiska ietekme ir faktoriem, kuri saistīti ar pusaudža ģimeni un vienaudžiem.

Pētījuma mērķis bija noskaidrot ar ģimeni, vienaudžiem un skolu saistītu noteiktu faktoru sakarības ar vienu no pašnāvnieciskās uzvedības veidiem – pusaudža pašnāvības plānu dzīves laikā.

Pētījuma veikšanai izmantoti ESPAD 2011. gada aptaujas posma dati par 2622 skolēniem 15–16 gadu vecumā. Tika veikta daudzfaktoru analīze, izmantojot logaritmisko regresiju. Neatkarīgie mainīgie analizēti modeļos atkarībā no faktora grupas – ar ģimeni saistītie, kā arī ar vienaudžiem un skolu saistītie faktori. Pētāmie faktori tika samēroti pēc skolēna dzimuma un ģimenes materiālā stāvokļa. Par statistiski ticamām uzskatītas vērtības, kur p vērtība ir mazāka par 0,05.

Noskaidrots, ka statistiski ticami augstākas izredzes pašnāvības plānam dzīves laikā ir skolēniem, kuri piedzīvojuši pašnāvības mēģinājumu ģimenē, ir neapmierināti vai neitrāli attiecībās ar māti, ir neapmierināti attiecībās ar tēvu, dzīvo ģimenēs ar zemu vai vidēju materiālo stāvokli, bijuši fiziskas vardarbības liecinieki savās mājās, kā arī nedzīvo ar abiem bioloģiskajiem vecākiem.

Analizējot ar vienaudžiem un skolu saistītos faktorus, augstākas izredzes pašnāvības plānam dzīves laikā novērotas respondentiem, kurus apsaukājuši klasesbiedri; kuri piedzīvojuši pašnāvības mēģinājumu draugu vai paziņu vidū; kuriem nav draugu vai ir neapmierināti attiecībās ar draugiem; kā arī pēdējo 12 mēnešu laikā 3 un vairāk reizes bijušas sliktas sekmes.

Atslēgvārdi: pašnāvnieciska uzvedība, pašnāvības plāns, skolēni, pusaudži, ģimene, vienaudži, skola.

Ievads

Pašnāvības ir viena no aktuālākajām sabiedrības veselības problēmām Latvijā. Par to liecina arī statistikas dati – Latvija pēc standartizētās mirstības no pašnāvībām joprojām ierindojas augstajā trešajā vietā Eiropas Savienības dalībvalstu vidū [WHO, 2014], bet pasaulē ieņem desmito vietu [Vārnīk, 2012]. Latvijā 2012. gadā pašnāvībās bojā gājuši vairāk cilvēku ($n = 443$) nekā transporta nelaimes gadījumos ($n = 205$) vai noslīkstot ($n = 146$) [SPKC, 2013].

Papildus negatīvi vērtējamajiem statistikas rādītājiem kopējā Latvijas iedzīvotāju populācijā pašnāvības ir būtiska problēma arī bērnu un pusaudžu vidū. 2012. gadā Latvijā vecuma grupā 15–19 gadi bija sestais augstākais mirstības rādītājs no pašnāvībām Eiropas Savienības dalībvalstu vidū, bet vīriešu vidū šajā pašā vecuma grupā mirstība no pašnāvībām ieņēma piekto vietu [PVO, 2014]. Pētījumu dati liecina, ka pasaulē pašnāvība ir viens no pieciem izplatītākajiem nāves cēloņiem 15–19 gadus vecu jauniešu vidū, bet daudzās valstīs pat pirmais vai otrais izplatītākais nāves cēlonis [PVO, 2013].

Pabeigtas pašnāvības risku paaugstina pašnāvnieciska uzvedība, proti, domas par pašnāvību, pašnāvības plāni un pašnāvības mēģinājumi. Šī riska uzvedība atkarībā no veida ir saistīta ar augstāku vai zemāku pabeigtas pašnāvības izdarīšanas risku. Psihiskās veselības monitoringa dati liecina, ka Latvijā 2011. gadā Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienesta redzeslokā nonākuši 117 jaunieši vecuma grupā 15–19 gadi, kuri mēģinājuši izdarīt pašnāvību. Ņemot vērā, ka vieglākajos gadījumos Neatliekamā medicīniskā palīdzība netiek izsaukta, ekspertu viedoklis liecina, ka patiesais pusaudžu un jauniešu skaits, kuri ir mēģinājuši izdarīt pašnāvību, ir daudz lielāks [Pulmanis, 2012]. Šo faktu apstiprina arī starptautisku pētījumu dati – kopumā populācijā vidēji tikai aptuveni 25% no personām, kuras veikušas pašnāvības mēģinājumu, pēc šī fakta bijušas kontaktā ar stacionāru [Krug, 2002].

Datus par pašnāvnieciskās uzvedības izplatību iespējams iegūt ne tikai ar rutīnas statistikas palīdzību. Populāciju pētījumi, izmantojot anonīmu anketēšanu, ir starptautiski plaši izmantots pētniecības veids, lai mērītu pašnāvnieciskās uzvedības izplatību un noteiktus ar to saistītus riska faktoros. Nesen veiktas izpētes dati liecina, ka pašnāvniecisku uzvedību dzīves laikā aptaujas anketās atzīmē ievērojams Latvijas 15–16 gadus veco pusaudžu īpatsvars – katrs ceturtais jeb 25,5% respondentu atzīmējuši domas par pašnāvību, 14,4% norādījuši, ka tiem ir bijis plāns pašnāvības veikšanai, 8,7% bijis pašnāvības mēģinājums, bet 1,7% norādījuši, ka tiem ir bijusi nepieciešama medicīniskā palīdzība pašnāvības mēģinājuma dēļ [Pulmanis, 2013].

Pašnāvnieciska uzvedība ir izteikti multifaktoriālas izcelsmes fenomens – tai ir ievērojams skaits dažādu cēloņu. Faktori, kas pakļauj individu riskam, ir komplicēti un savstarpēji mijiedarbojas. Šo faktoru identificēšana un katra faktora lomas izpratne ir centrālais jautājums pašnāvību profilaksē [Krug, 2002]. Starptautisku pētījumu dati liecina, ka pusaudžu pašnāvniecisku uzvedību nosaka arī plašs spektrs faktoru, kuri ir saistīti ar ģimeni, vienaudžiem un skolu. Pētījumu dati liecina, ka pašnāvnieciska uzvedība var būt saistīta arī ar tādiem faktoriem kā nesaskaņas ģimenē un vecāku-bērnu savstarpējo attiecību kvalitātes trūkums [Bridge, 2006], nedzīvošana ar abiem vecākiem un zems ģimenes sociālekonomiskais stāvoklis [Kokkevi, 2012], pašnāvnieciska ģimenes locekļu un draugu uzvedība [Evans, 2004], bieži vecāku strīdi [PVO, 2013], vienaudžu un/vai klasesbiedru ģīgšanās [van Geel, 2014], neveiksmes un sliktas sekmes skolā [You, 2014], kā arī virkne citu faktoru.

Pētījumu dati Latvijā liecina par negatīvi vērtējamu situāciju – ievērojama daļa Latvijas pusaudžu ir pakļauti virknei šo negatīvi ietekmējošo faktoru. Latvijā ir augstākais 15 gadu vecu skolēnu īpatsvars, kuri ģīgjušies par citiem vismaz divreiz mēnesī pēdējo pāris mēnešu laikā 38 valstu un reģionu vidū – 23% meiteņu un 36% zēnu [WHO, 2012], 22% no 15–16 gadu vecajiem pusaudžiem kāds no draugiem vai citiem tuviem cilvēkiem ir mēģinājis izdarīt pašnāvību [Koroļeva, 2007], bērībā vardarbību pret māti pieredzējuši 12% un vecāku šķīršanos vai dzīvošanu šķirti pat 42,3% no 18–25 gadus vecajiem respondentiem [Velika, 2012].

Latvijā šobrīd izpētais pusaudžu pašnāvnieciskās uzvedības riska faktoru apjoms ir neliels. Iepriekš minētie fakti skaidri norāda uz pašnāvnieciskās uzvedības riska faktoru pētniecības nepieciešamību, lai ne tikai noskaidrotu pēc iespējas pilnīgāku pašnāvnieciskās uzvedības riska faktoru spektru, bet arī iegūtu uz pierādījumiem balstītu informāciju pašnāvību profilakses pasākumu realizācijai konkrētās mērķa grupās.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis bija noskaidrot noteiktu ar ģimeni, vienaudžiem un skolu saistītu faktoru sakarības ar vienu no pašnāvnieciskās uzvedības veidiem – pusaudža pašnāvības plānu dzīves laikā.

Materiāls un metodes

Pētījuma veikšanai tika izmantoti dati no Eiropas skolu aptaujas projekta par alkoholu un citām narkotiskajām vielām (*The European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs – ESPAD*) 2011. gada aptaujas posma. *ESPAD* pētījums pēc vienotas metodikas notiek reizi četros gados (2011. gadā pētījumā piedalījušās 36 valstis), un tā ietvaros tiek iegūti reprezentatīvi dati par 15–16 gadu vecu skolēnu populāciju.

Kā izlases metode tika izmantota vienpakāpes stratificēta klāsteru gadījumu atlase, kurā par izlases pamatvienību ir pieņemta klase. Katras klases iekļaušanas atlasē varbūtība bija atkarīga no audzēkņu skaita tajā, tā nepieļaujot varbūtību, ka skaitliski mazās klases izlasē tiek pārmērīgi pārstāvētas. Skolu stratifikācijā izmantots urbanizācijas līmenis, mācību valoda un klases līmenis. Aprēķinātais nerespondences līmenis skolās un klasēs, kas piekrita piedalīties aptaujā, bija 15,3% no visiem skolēniem, kas ir par 3,5 procentpunktiem mazāk nekā 2007. gada *ESPAD* pētījumā. Kopumā analizēti dati par 2622 skolēniem, kas ir Latvijas 15–16 gadu vecu skolēnu reprezentējoša izlase.

Kā atkarīgais mainīgais tika analizēts:

- pašnāvības plāns dzīves laikā pēc respondentu atbildēm uz jautājumu: “*Vai Tu esi pārdomājis/-usi konkrētu veidu, vietu vai rīcību pašnāvības izdarīšanai?*”. Atbildes uz šo jautājumu sadalītas dihotomi (jā / nē).

Kā neatkarīgie ar skolēna ģimeni saistītie mainīgie analizēti:

- dzīvošana kopā ar abiem bioloģiskajiem vecākiem pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “*Kuri no zemāk minētajiem cilvēkiem dzīvo kopā ar Tevi vienā ģimenē?*” Atbildes tika sadalītas šādās kategorijās: “Jā”, gadījumā, ja respondents atzīmējis, ka dzīvo kopā gan ar māti, gan tēvu, un “Nē” visos citos gadījumos;
- apmierinātības līmenis attiecībā ar māti pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “*Cik apmierināts/-a Tu parasti esi ar savām attiecībām ar māti?*” Atbildes tika sadalītas šādās kategorijās: “apmierināts” – gadījumā, ja respondents atzīmējis atbildžu variantu “ļoti apmierināts” vai “apmierināts”; “neitrāls” – gadījumā, ja respondents atzīmējis atbildžu variantu “ne apmierināts, ne neapmierināts”; un “neapmierināts” – gadījumā, ja respondents atzīmējis atbildžu variantu “diezgan neapmierināts” vai “ļoti neapmierināts”. Respondenti, kuri atzīmējuši atbildes variantu “nav tādas personas”, tika izslēgti no analīzes;
- apmierinātības līmenis attiecībā ar tēvu pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “*Cik apmierināts/-a Tu parasti esi ar savām attiecībām ar tēvu?*” Atbildes tika sadalītas šādās kategorijās: “apmierināts” – gadījumā, ja respondents atzīmējis atbildžu variantu “ļoti apmierināts” vai “apmierināts”; “neitrāls” – gadījumā, ja respondents atzīmējis atbildžu variantu “ne apmierināts, ne neapmierināts”; un “neapmierināts” – gadījumā, ja respondents atzīmējis atbildžu variantu “diezgan neapmierināts” vai “ļoti neapmierināts”. Respondenti, kuri atzīmējuši atbildes variantu “nav tādas personas”, tika izslēgti no analīzes;
- fiziskās vardarbības liecinieks savās mājās pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “*Vai Tu esi bijis fiziskas vardarbības liecinieks savās mājās, kurā bija iesaistīts kāds pieaugušais?*” Atbildes uz šo jautājumu sadalītas dihotomi (jā / nē).

Kā neatkarīgie, ar vienaudžiem / skolu saistītie mainīgie tika analizēti:

- sliktu sekmju skolā biežums pēdējo 12 mēnešu laikā pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “*Cik bieži pēdējo 12 mēnešu laikā Tu esi piedzīvojis/-usi sliktas sekmes skolā?*” Atbildes tika sadalītas kategorijās “nevienu līdz divas reizes”, “3–9 reizes” un “10 un vairāk reizes”;

- piedzīvots pašnāvības mēģinājums draugu vai paziņu vidū pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “*Vai kāds no Taviem draugiem vai paziņām ir mēģinājis izdarīt pašnāvību?*” Atbildes uz šo jautājumu sadalītas dihotomi (jā / nē);
- apmierinātības līmenis attiecībā ar draugiem pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “*Cik apmierināts/a Tu parasti esi ar savām attiecībām ar draugiem?*” Atbildes tika sadalītas kategorijās “apmierināts” – gadījumā, ja respondents atzīmējis atbildžu variantu “ļoti apmierināts” vai “apmierināts”; “neitrāls” – gadījumā, ja respondents atzīmējis atbildžu variantu “ne apmierināts, ne neapmierināts”; “neapmierināts” – gadījumā, ja respondents atzīmējis atbildžu variantu “diezgan neapmierināts” vai “ļoti neapmierināts”; un “nav tādas personas” gadījumā, ja respondents atzīmējis šo atbildžu variantu;
- apsūkāšana no klasesbiedru puses pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “*Cik bieži klasesbiedri Tevi ir apsūkājuši?*” Atbildes sadalītas kategorijās “nekad”, “reti”, “bieži” un “vienmēr”.

Pētāmie faktori tika samēroti arī pēc skolēna dzimuma un ģimenes materiālā stāvokļa pēc skolēnu atbildēm uz jautājumu “*Kāds ir Tavas ģimenes materiālais stāvoklis salīdzinājumā ar citām ģimenēm Latvijā?*”. Ņemot vērā uzdoto jautājumu konstrukciju, no analīzes tika izslēgti skolēni, kuri atzīmējuši pašnāvības plānus, bet vienlaikus atzīmējuši, ka nav domājuši par pašnāvību. Par statistiski ticamām uzskatītas tās vērtības, kur p vērtība ir mazāka par 0,05.

Rezultāti

Logaritmiskās regresijas analīzes rezultāti liecina, ka attiecībā uz faktoriem, kuri ir saistīti ar skolēna ģimeni, statistiski ticami augstākas izredzes pašnāvības plānam dzīves laikā ir:

- 1) skolēniem, kuri piedzīvojuši pašnāvības mēģinājumu ģimenē ($OR = 8,6$; 95% TI = 6,3–11,7; $p < 0,05$), salīdzinot ar skolēniem, kuri pašnāvības mēģinājumu ģimenē nav piedzīvojuši;
- 2) skolēniem, kuri ir neapmierināti ($OR = 3,6$; 95% TI = 2,4–5,2; $p < 0,05$) un neitrāli ($OR = 2,0$; 95% TI = 1,4–2,8; $p < 0,05$) attiecībā ar māti, salīdzinot ar skolēniem, kuri attiecībā ar māti ir apmierināti;
- 3) skolēniem ar zemu ($OR = 3,3$; 95% TI = 2,4–4,7; $p < 0,05$) un vidēju ($OR = 1,6$; 95% TI = 1,3–2,1; $p < 0,05$) ģimenes materiālo stāvokli, salīdzinot ar skolēniem ar augstu ģimenes materiālo stāvokli;
- 4) skolēniem, kuri bijuši fiziskas vardarbības liecinieki savās mājās ($OR = 3,3$; 95% TI = 2,5–4,2; $p < 0,05$), salīdzinot ar skolēniem, kuri nav bijuši šādas vardarbības liecinieki;
- 5) skolēniem, kuri ir neapmierināti attiecībā ar tēvu ($OR = 2,4$; 95% TI = 1,7–3,4; $p < 0,05$), salīdzinot ar skolēniem, kuri attiecībā ar tēvu ir apmierināti;
- 6) skolēniem, kuri nedzīvo ar abiem bioloģiskajiem vecākiem ($OR = 1,8$; 95% TI = 1,5–2,3; $p < 0,05$), salīdzinot ar skolēniem, kuri dzīvo ar abiem bioloģiskajiem vecākiem (sk. 1. tab.).

Analizējot skolēnu pašnāvības plāna dzīves laikā sakarības ar vienaudžiem / skolu saistītiem faktoriem, redzams, ka statistiski ticami augstākas izredzes pašnāvības plānam ir:

- 1) skolēniem, kuri vienmēr ($OR = 5,9$; 95% TI = 3,2–10,8; $p < 0,05$), bieži ($OR = 2,6$; 95% TI = 1,9–3,6; $p < 0,05$) vai reti ($OR = 1,3$; 95% TI = 1,0–1,8; $p < 0,05$) piedzīvo apsūkāšanu no klasesbiedru puses, salīdzinot ar skolēniem, kurus klasesbiedri neapsūkā nekad;
- 2) skolēniem, kuri atzīmējuši, ka tiem nav draugu ($OR = 5,8$; 95% TI = 1,8–18,6; $p < 0,05$) vai tie ir neapmierināti ($OR = 2,9$; 95% TI = 1,6–5,3; $p < 0,05$), vai neitrāli ($OR = 1,8$; 95% TI = 1,1–2,9; $p < 0,05$) attiecībā ar draugiem, salīdzinot ar skolēniem, kuri atzīmējuši, ka ir apmierināti attiecībā ar draugiem;
- 3) skolēniem, kuri piedzīvojuši pašnāvības mēģinājumu draugu vai paziņu vidū ($OR = 5,4$; 95% TI = 4,3–7,0; $p < 0,05$), salīdzinot ar skolēniem, kuri šādu pašnāvības mēģinājumu nav piedzīvojuši;
- 4) skolēniem, kuriem 10 un vairāk reizes ($OR = 3,9$; 95% TI = 2,8–5,5; $p < 0,05$) vai 3–9 reizes ($OR = 1,4$; 95% TI = 1,1–1,8; $p < 0,05$) pēdējo 12 mēnešu laikā ir bijušas sliktas sekmes skolā, salīdzinot ar skolēniem, kuri atzīmējuši, ka sliktas sekmes tiem nav bijušas vai arī ir bijušas ne vairāk kā divas reizes (sk. 2. tab.).

1. tabula. Pētītie skolēna pašnāvības plānu potenciāli ietekmējošie ar ģimeni saistītie faktori pēc samērošanas pēc dzimuma un ģimenes materiālā stāvokļa

Studied family related factors potentially associated with adolescent plans for suicide after adjusting by gender and family socioeconomic status

Respondenti, kuriem ir bijis pašnāvības plāns		Samērotie rādītāji			
Mainīgie	Kategorijas	p	OR	95% TI	
				Zemākā robeža	Augstākā robeža
Dzimums	Meitene	0,00	1,9	1,5	2,5
	Zēns	—	1	—	—
Ģimenes materiālais stāvoklis	Zems	0,00	3,3	2,4	4,7
	Vidējs	0,00	1,6	1,3	2,1
	Augsts	—	1	—	—
Dzīvo ar abiem bioloģiskajiem vecākiem	Nē	0,00	1,8	1,5	2,3
	Jā	—	1	—	—
Piedzīvots pašnāvības mēģinājums ģimenē	Jā	0,00	8,6	6,3	11,7
	Nē	—	1	—	—
Apmierinātības līmenis attiecībā ar māti	Neapmierināts	0,00	3,6	2,4	5,2
	Neitrāls	0,00	2,0	1,4	2,8
	Apmierināts	—	1	—	—
Apmierinātības līmenis attiecībā ar tēvu	Neapmierināts	0,00	2,4	1,7	3,4
	Neitrāls	0,71	1,1	0,7	1,6
	Apmierināts	—	1	—	—
Fiziskas vardarbības liecinieks savās mājās	Jā	0,00	3,3	2,5	4,2
	Nē	—	1	—	—

2. tabula. Pētītie skolēna pašnāvības plānus dzīves laikā potenciāli ietekmējošie ar vienaudžiem un skolu saistītie faktori pēc samērošanas pēc dzimuma un ģimenes materiālā stāvokļa

Studied school / peers related factors potentially associated with adolescent plans for suicide after adjusting by gender and family socioeconomic status

Respondenti, kuriem ir bijis pašnāvības plāns		Samērotie rādītāji			
Mainīgie	Kategorijas	p	OR	95% TI	
				Zemākā robeža	Augstākā robeža
Dzimums	Meitene	0,00	1,9	1,5	2,5
	Zēns	—	1	—	—
Ģimenes materiālais stāvoklis	Zems	0,00	3,3	2,4	4,7
	Vidējs	0,02	1,6	1,3	2,1
	Augsts	—	1	—	—
Slikta sekme skolā pēdējo 12 mēnešu laikā, reižu skaits	10 un vairāk	0,00	3,9	2,8	5,5
	3–9	0,01	1,4	1,1	1,8
	0–2	—	1	—	—
Piedzīvots pašnāvības mēģinājums draugu vai paziņu vidū	Jā	0,00	5,4	4,3	7,0
	Nē	—	1	—	—
Apmierinātības līmenis attiecībā ar draugiem	Nav tādas personas	0,00	5,8	1,8	18,6
	Neapmierināts	0,00	2,9	1,6	5,3
	Neitrāls	0,01	1,8	1,1	2,9
	Apmierināts	—	1	—	—
Apsaukšanās no klasesbiedru puses	Vienmēr	0,00	5,9	3,2	10,8
	Bieži	0,00	2,6	1,9	3,6
	Reti	0,04	1,3	1,0	1,8
	Nekad	—	1	—	—

Diskusija

Jau iepriekš veiktā izpētē noskaidrots, ka pašnāvības plāni ir izplatīti 15–16 gadus vecu pusaudžu vidū Latvijā – katrs septītais respondents ir atzīmējis, ka tas pārdomājis konkrētu veidu, vietu vai rīcību pašnāvības izdarīšanai [Pulmanis, 2013]. Ja cita veida pašnāvnieciskas uzvedības – pusaudža domu par pašnāvību – gadījumā bieži raisās diskusijas par to, cik lielā mērā šīs domas saistītas ar pabeigtas pašnāvības risku, tad pašnāvības plāns kā pētījuma atkarīgais mainīgais ir salīdzinoši labi definēts, proti, kā konkrēts, pārdomāts veids, vieta vai rīcība pašnāvības izdarīšanai jeb nākamais pašnāvnieciskās uzvedības veids aiz domām par pašnāvību, kas iezīmē nākamo pakāpi riska spektrā.

Pētījums atklāj skolēnu pašnāvības plāna saistību ar vairākiem faktoriem. Būtiska ietekme vērojama ģimenē piedzīvotam pašnāvības mēģinājumam, kura gadījumā skolēniem ir pat vairāk nekā astoņas reizes lielākas izredzes pašnāvības plānošanai savas dzīves laikā. Arī ģenētikas pētījumu dati apstiprina šo saikni – pašnāvnieciska uzvedība var būt pārmantota. Samērojot pēc psihiskas slimības esamības, pašnāvnieciskas uzvedības ģenētiskā pārnese saglabā efektu, norādot, ka psihisku slimību un pašnāvnieciskas uzvedības pārnese var būt nošķirta. Kā alternatīvs saistības izskaidrojums minēti kopīgās dzīves vides izraisītie efekti, piemēram, vardarbība, atdarināšana vai psihopatoloģijas transmisija [Brent, 2005].

Lielākas izredzes pašnāvības plānam novērotas tiem respondentiem, kuri norādījuši, ka ir neapmierināti attiecībās ar māti un tēvu. Iegūtie rezultāti ir likumsakarīgi, jo pētījumos noskaidrots, ka laba komunikācija ģimenē ir resurss, kas palīdz tikt galā ar stresa situācijām, tā aizsargājot pret nelabvēlīgu ietekmi.

Noskaidrots, ka tie jaunieši, kuri atzīmē vieglu komunikāciju ar vecākiem, biežāk ziņo arī par pozitīvu sava ķermeņa uztveri [Fenton, 2010], augstāku pašcieņu un veselības pašvērtējumu, nesmēķēšanu [Pedersen, 2004], lielāku apmierinātību ar dzīvi [Levin, 2010] un mazāku skaitu somatisko un psiholoģisko sūdzību [Moreno, 2009]. Viņi arī retāk uzvedas agresīvi un lieto atkarību izraisošās vielas [Pickett, 2009].

Interesanti, ka tika atrastas augstākas izredzes pašnāvības plāniem neapmierinātības attiecībās ar māti gadījumā – pētījumos tas tiek skaidrots ar faktu, ka kopumā tēvi attiecībās ar bērniem var nebūt tik tuvi kā mātes un viņi vairāk uzmanības pievērš bērna prasmju attīstībai [Sharer, 2005]. Turklāt ar māti tiek pavadīts arī vairāk laika, kas pusaudzim liek māti pieņemt kā pieejamāku savu sajūtu un bažu paušanai [Collins, 1991].

Pētījumā tika noskaidrots, ka pastāv pašnāvības plānošanas saistība arī ar ģimenes materiālo stāvokli. Līdzīgi rezultāti saistībā ar pusaudžu pašnāvniecisku uzvedību un ģimenes sociālekonomisko stāvokli iegūti arī citos pētījumos [Kokkevi, 2012; Fergusson, 2000; Evans, 2004], tomēr rezultātu interpretācija var būt dažāda – kā viens no iespējamiem izskaidrojumiem ir fakts, ka kopumā ģimenes ar zemiem ienākumiem biežāk ir pakļautas arī dažādu citu veidu nelabvēlīgai ietekmei. Piemēram, Latvijā veikta pētījuma dati liecina, ka augstāks bērnībā piedzīvotas negatīvās pieredzes īpatsvars biežāk sastopams respondentiem ar zemu ģimenes sociālekonomisko statusu, un šajā pētījumā norādīts, ka arī dažādus fiziskus sodus biežāk bērnībā saņēmuši aptaujas dalībnieki, kuru ģimenes sociālekonomiskais statuss ir zems vai vidējs [Velika, 2012]. Šie faktori savukārt var būt saistīti ar pašnāvniecisku uzvedību. Citā pētījumā uzsvērts, ka ietekme uz pašnāvniecisku uzvedību var būt arī pusaudža satraukumam par ģimenes materiālo situāciju [Evans, 2004].

Noskaidrots, ka arī nedzīvošana kopā ar abiem bioloģiskajiem vecākiem palielina izredzes pašnāvības plānam dzīves laikā. Līdzīgi rezultāti iegūti ārvalstu pētījumos – ir atklāts, ka vecāku dzīvošana kopā ir kā aizsargfaktors pret pusaudžu pašnāvniecisku uzvedību [Laukkanen, 2009; Kokkevi, 2011].

Vairāk nekā trīs reizes augstākas izredzes pašnāvības plānam novērotas skolēniem, kuri bijuši fiziskas vardarbības liecinieki savās mājās. Citu pētījumu dati liecina, ka vardarbības mājās pieredzēšana var radīt virkni problēmu, ietverot uzvedības, emocionālās un sociālās problēmas [Krug, 2002], kas var izraisīt arī pašnāvniecisku uzvedību.

Analizējot iegūtos rezultātus saistībā ar vienaudžiem un ar skolu saistītajiem faktoriem, noskaidrots, ka būtiskākā ietekme ir apsūkāšanai no klasesbiedru puses, draugu neesamībai, kā arī piedzīvotam pašnāvības mēģinājumam draugu vai paziņu vidū. Respondentiem, kuri atzīmējuši iepriekš minētos faktorus, ir pat piecas reizes augstākas izredzes pašnāvības plānam dzīves laikā, salīdzinot ar skolēniem, kuri šiem faktoriem nav pakļauti.

Analizējot starptautisku pētījumu rezultātus, redzams, ka pašnāvības plānu sakarība ar apsūkāšanu (ņirgāšanos) ir likumsakarīga. Noskaidrots, ka ņirgāšanās upuri biežāk piedzīvo virkni problēmu, piemēram, depresiju un trauksmi, kas var novest pat līdz pabeigta pašnāvībai [Olweus, 2014], biežāk ziņo arī par psiholoģiska rakstura problēmām, sociāli nepieņemamu uzvedību un grūtībām skolā (nesekmību un mācību pamešanu) [Olweus, 1994]. ņirgāšanās ir saistīta arī ar nespēju iegūt draugus, vientulību un psihosomatiskiem simptomiem [Nansel, 2001; Due, 2005].

Attiecībā uz sakarību ar pašnāvības mēģinājumu draugu un paziņu vidū izpētīts, ka kontaktēšanās ar citām pašnāvnieciski noskaņotām personām kopā ar citiem provocējošiem faktoriem var būt saistīta ar pusaudža pašnāvniecisku uzvedību [Thorlindsson, 2009], turklāt draugiem pusaudža vecumā ir būtiska nozīme – draudzības nodibināšana ir kritisks uzdevums jaunieša attīstībā, kam var būt ilglaicīgs efekts uz jaunieša sociālās pielāgošanās spējām [Poulin, 2010]. Draugi sniedz dažāda veida sociālo atbalstu un palīdz jauniešiem neapjukt jaunās situācijas un tikt galā ar stresu izraisošiem pārdzīvojumiem. Draudzība tiek asociēta ar pozitīvu izaugsmi, augstāku prieka līmeni, pašcieņu un pielāgošanās spējām skolā. Vienaudžu atbalsta sajūta ir arī kā aizsargājošs faktors pret depresiju un izolāciju [Moreno, 2009; Zambon, 2010], kas savukārt ir saistītas ar pašnāvniecisku uzvedību.

Ar pašnāvības plāniem ir saistītas arī sliktas sekmes skolā, proti, skolēniem, kuri ziņojuši par sliktām sekmēm trīs un vairāk reizes pēdējo 12 mēnešu laikā, ir augstākas izredzes pašnāvības plānošanai. Noskaidrots, ka bērna vecumā ar stresu saistīti notikumi dzīvē palielina pašnāvnieciskas uzvedības risku un tieši sliktas sekmes skolā, konflikti ar klasesbiedriem un romantisku attiecību izjūkšana ir uzskatāmi par būtiskākajiem stresoriem, kuri saistīti ar pašnāvniecisku uzvedību [You, 2014].

Izpētītie faktori iezīmē tikai daļu no plašā pašnāvnieciskas uzvedības riska faktoru spektra, tomēr tos iespējams ņemt vērā darbā ar bērniem un pusaudžiem ikdienā (piemēram, skolās), pievēršot īpašu uzmanību iepriekš minētajiem riska faktoriem vai faktoru kopumam pakļautajiem skolēniem. Būtiski ir turpināt pētniecību jomā, gan pētot citus ar pašnāvniecisko uzvedību saistītos riska faktorus, gan pētot sakarības ar citiem pašnāvnieciskās uzvedības veidiem.

Secinājumi

1. Negatīva pieredze ģimenē un / vai saistībā ar vienaudžiem un skolu iezīmē pusaudžu riska grupu, kurā biežāk izplatīti pašnāvības plāni.
2. Pašnāvnieciska pieredze ģimenē un / vai vienaudžu vidū, pret pusaudzi vērsta ņirgāšanās un draugu neesamība uzskatāmi par būtiskākajiem starp pētītajiem faktoriem saistībā ar skolēna pašnāvības plāniem.
3. Jomā nepieciešams turpināt pētniecību pēc iespējas pilnīgākai pusaudžu pašnāvnieciskas uzvedības riska faktoru ietekmes noskaidrošanai saistībā ar dažādiem pašnāvnieciskas uzvedības veidiem, papildus kvantitatīvajām pētniecības metodēm lietderīgi izvērtēt arī kvalitatīvo pētniecības metožu izmantošanas iespējas padziļinātai problēmas izpētei.



Adolescent Suicidal Behaviour in Latvia: Relationship between Adolescent Plans for Suicide and Peer and School Related Factors

Abstract

Suicide is a serious public health problem in Latvian population in general and also specifically among adolescents – Latvia ranks sixth regarding suicide rate of 15–19 year-olds and fifth regarding 15–19 year-old males among the EU member states. Risk of committing suicide is often marked by suicidal behaviours – suicidal ideation, suicidal plans and suicide attempts. The prevalence and associated risk factors of this behaviour are often studied in population surveys. Studies in other countries confirm existing relationship between suicidal behaviour and family-peer-school related factors.

The aim of this study was to analyse the relationship between specific family-peer-school related factors and adolescent self-reported lifetime plans for suicide.

Data on 2622 schoolchildren aged 15–16 years from European School Survey Project on Alcohol and other Drugs (ESPAD) (2011) were used. Factor analysis using logistic regression was used. Independent variables were analysed in two separate regression models depending on a group of studied factors – family related or peer-school related. Studied factors in both regression models were adjusted by gender, family socio-economic status and each other. The values are considered to be statistically significant with p-value of less than 0.05.

It was identified that significantly higher odds for adolescent lifetime plans for suicide are in schoolchildren with a history of suicide attempt in family, those who are not satisfied with relationship with mother or father, those who live in families with low socio-economic status and those who had been witnesses of violence at home and do not live with both biologic parents.

Among peer-school related factors, higher odds for lifetime plan for suicide was found in respondents reporting being regular victims of bullying in school, adolescents with a history of suicide attempt among friends and acquaintances, in respondents without or in bad relationship with friends or those reporting poor school performance 3 or more times over the last 12-month period.

Keywords: suicidal behaviour, plan, schoolchildren, adolescents, family, peers, school.

Literatūra

1. Brent D. A., Mann J. J. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior // American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics, 2005; 133 C (1): 13–24.
2. 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.
3. Collins W. A., Russell, G. Mother-child and father-child relationships in middle adolescence: A developmental analysis // Developmental Review, 1991; 11: 99–136.
4. Due P., Holstein B. E., Lynch J., et al. Bullying and symptoms among school-aged children: international comparative cross sectional study in 28 countries // European Journal of Public Health, 2005; 15 (2): 128–132.
5. Evans E., Hawton K., Rodham K. Factors associated with suicidal phenomena in adolescents: A systematic review of population-based studies // Clinical Psychology Review, 2004; 24 (8): 957–979.
6. Fenton C., Brooks F., Spencer N. H., Morgan A. Sustaining a positive body image in adolescence: an assets-based analysis // Health & Social Care in the Community, 2010; 18 (2): 189–198.
7. Fergusson D. M., Woodward L. J., Horwood L. J. Risk factors and life processes associated with the onset of suicidal behaviour during adolescence and early adulthood // Psychological Medicine, 2000; 30 (1): 23–39.
8. 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.
9. Kokkevi A., Rotsika V., Arapaki A., Richardson C. Increasing self-reported suicide attempts by adolescents in Greece between 1984 and 2007 // Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 2011; 46 (3): 231–237.

10. Koroļeva I., Mieriņa I., Goldmanis M. u. c. Atkarību izraisīto vielu lietošanas paradumi un tendences skolēnu vidū. – Rīga: Sabiedrības veselības aģentūra, 2007. – 74. lpp.
11. Krug E. G., Dahlberg L. L., Mercy J. A., et al. World report on violence and health. Geneva: World Health Organization, 2002. – Pp. 73–191.
12. Laukkanen E., Rissanen M. L., Honkalampi K., et al. The prevalence of selfcutting and other self-harm among 13- to 18-year-old Finnish adolescents // *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 2009; 44 (1): 23–28.
13. Levin K. A., Currie C. Adolescent toothbrushing and the home environment: sociodemographic factors, family relationships and mealtime routines and disorganisation // *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2010; 38 (1): 10–18.
14. Moreno C., Sánchez-Queija I., Muñoz-Tinoco V., et al. Cross-national associations between parent and peer communication and psychological complaints // *International Journal of Public Health*, 2009; 54 (2): 235–242.
15. Nansel T. R., Overpeck M., Pilla R. S., et al. Bullying behaviors among US youth: prevalence and association with psychosocial adjustment // *JAMA*, 2001; 285 (16): 2094–2100.
16. Olweus D. Bully / victim problems among school children: some basic facts and effects of a school-based intervention program // https://reclaimingjournal.com/sites/default/files/journal-article-pdfs/05_1_Olweus.pdf (sk. 03.06.2014.).
17. Olweus D. Bullying at school: basic facts and effects of a school based intervention program // *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 1994; 35 (7): 1171–1190.
18. Pasaules Veselības organizācija. Eiropas Detalizētā nāves cēloņu datubāze // <http://data.euro.who.int/dmdb/> (sk. 31.05.2014.).
19. Pasaules Veselības organizācija. Pašnāvību novēršana: informatīvs materiāls skolotājiem un citiem skolu darbiniekiem. – Rīga: Slimību profilakses un kontroles centrs, 2013. – 14.–17. lpp.
20. Pedersen M., Carmen M., Granado Alcon M. C., et al. Family and health // Currie C., Roberts C., Morgan A., et al. Young people's health in context. Health Behaviour in School-aged Children study: international report from the 2001/2002 survey. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2004. – Pp. 173–177.
21. Pickett W., Iannotti R. J., Simons-Morton B., Dostaler S. Social environments and physical aggression among 21 107 students in the United States and Canada // *The Journal of School Health*, 2009; 79 (4): 160–168.
22. Poulin F., Chan A. Friendship stability and change in childhood and adolescence. *Developmental Review* // 2010; 30 (3): 257–272.
23. Pulmanis T., Pelne A., Taube M. Psihiskā veselība Latvijā 2011. gadā: tematiskais ziņojums. – 12. izdevums. – Rīga: Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012. – 40.–54. lpp.
24. 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: 2012. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas*. – Rīga: RSU, 2013. – 167.–172. lpp.
25. Shearer C., Crouter A., McHale S. Parents' perceptions of changes in mother-child and father-child relationships during adolescence // *Journal of Adolescent Research*, 2005; 20 (6): 662–684.
26. Slimību profilakses un kontroles centrs. Latvijas veselības aprūpes statistikas gadagrāmata / Mauriņa A., Misiņš J., Pildava S. u. c., red. Lepiksone J. – 14. izd. – Rīga: Slimību profilakses un kontroles centrs, 2013. – 20. lpp.
27. Thorlindsson T., Bernburg J. G. Community structural instability, anomie, imitation and adolescent suicidal behavior // *Journal of Adolescence*, 2009; 32 (2): 233–245.
28. van Geel M., Vedder P., Tanilon J. Relationship between peer victimization, cyberbullying, and suicide in children and adolescents: A meta-analysis // *JAMA Pediatrics*, 2014; 168 (5): 435–442.
29. Värnik P. Suicide in the world // *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2012; 9 (3): 760–771
30. Velika B., Pudule I., Grinberga D. 2011. gada pētījums par Latvijas jauniešu bērnībā gūto nelabvēlīgo pieredzi: pētījuma ziņojums. – Rīga: Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012. – 28. lpp.
31. Velika B., Pudule I., Grinberga D. 2011. gada pētījums par Latvijas jauniešu bērnībā gūto nelabvēlīgo pieredzi: ziņojuma kopsavilkums. – Rīga: Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012. – 6.–10. lpp.
32. World Health Organization. Social determinants of health and well-being among young people: international report from the 2009/2010 survey. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2012. – Pp. 19–195.
33. You Z., Chen M., Yang S. Childhood adversity, recent life stressors and suicidal behavior in Chinese college students // *PLoS One*, 2014; 9 (3).
34. Zambon A., Morgan A., Vereecken C., et al. The contribution of club participation to adolescent health: evidence from six countries // *Journal of Epidemiology & Community Health*, 2010; 64 (1): 89–95.

Pirmsskolas vecuma bērna ar cerebrālo trieku kustību traucējumu līmeņa saistība ar ģimenes specifiskajām vajadzībām

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 nodrošināšanā, kā arī nepieciešamā pakalpojumu veida un apjoma plānošanā. Pētījumi liecina, ka ģimenes pausto vajadzību veidu un apjomu ietekmē dažādi faktori, piemēram, ģimenes sociālekonomiskais stāvoklis, bērna vecums, pakalpojumu pieejamība un bērna funkcionālo ierobežojumu līmenis.

Darba mērķis. Izpētīt bērna kustību traucējumu līmeņa saistību ar vecāku pausto vajadzību veidu un apjomu ģimenēs, kurās ir pirmsskolas vecuma bērns ar cerebrālo trieku.

Materiāls un metodes. Ģimenes vajadzību noskaidrošanai izmantota standartizēta aptaujas anketa "Ģimenes vajadzību aptauja" (*The Family Needs Survey, Bailey & Simeonsson, 1988*; tulkots un adaptēts 2011, Bērtule). Bērnu ar cerebrālo trieku kustību ierobežojumu līmeni novērtēja ar "Lielo motoro funkciju klasifikācijas sistēmu" (*The Gross Motor Function Classification System, Palisano, et al., 1997*) un "Manuālo prasmju klasifikācijas sistēmu" (*Manual Ability Classification System, Eliasson, et al., 2006*).

Pētījumā piedalījās bērni ar cerebrālo trieku, kuri dzimuši laika posmā no 2004. līdz 2010. gadam, un viņu vecāki vai aprūpētāji.

Datu analīzei tika izmantota vienfaktora dispersiju analīze (ANOVA).

Rezultāti. Pētījumā piedalījās 227 bērni un viņu aprūpētāji. Tika atrasta cieša saistība starp bērna kustību traucējumu līmeni un kopējo ģimenes vajadzību apjomu ($p < 0,001$), kā arī ar vajadzībām pēc informācijas ($p < 0,05$), pašvaldības pakalpojumiem un finansiāla atbalsta ($p < 0,001$). Netika atrasta saistība starp bērna kustību ierobežojuma līmeni un ģimenes vajadzībām, kas ir saistītas ar atbalstu, izskaidrošanu citiem un ģimenes funkcionēšanu.

Secinājumi. Pastāv saistība starp bērna kustību traucējumu līmeni un vecāku pausto vajadzību apjomu un veidu ģimenēs ar pirmsskolas vecuma bērnu ar cerebrālo trieku.

Atslēgvārdi: cerebrālā trieka, ģimenes vajadzības.

Ievads

Veselības aprūpes pētījumos ar terminu "ģimenes vajadzības" apzīmē bērna un vecāku vēlmi gūt tāda veida informāciju, pakalpojumus un atbalstu, kas ļautu ģimenei sasniegt svarīgus mērķus [King, 2004]. Ir pierādīts, ka ilgstoši slimojošu pacientu atveseļošanās priekšnoteikums ir ne tikai atbilstošs medicīniskās aprūpes līmenis, bet arī ģimenes kopējo vajadzību apzināšana un atbalsta

sniegšana [Miracle, 2006]. 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; MacKean, 2006].

Lai gan daži autori uzskata, ka bērns ar funkcionāliem ierobežojumiem var pozitīvi ietekmēt ģimenes mikroklimatu [Hastings, 2005; Hassal, 2005], tomēr vairums pētnieku tam nepiekrīt. Ģimenes, kurās ir bērni ar funkcionāliem traucējumiem, ir vairāk pakļautas stresam; vecāki vēlas iegūt informāciju par bērna funkcionēšanas uzlabošanas un izglītības iespējām un pakalpojumiem, ko piedāvā valsts un pašvaldība, tām ir nepieciešams arī līdzcilvēku atbalsts [Nitta, 2005; Murray, 2006; Palisano, 2010; Wang, 2010].

Funkcionālo traucējumu izpausmes cerebrālās triekas gadījumā ir dažādas. Daļai pacientu ir nenozīmīgi kustību traucējumi, citiem tie liedz spēju patstāvīgi pārvietoties un veikt ikdienas pašaprūpi [Rosenbaum, 2007]. Pētījumi liecina, ka ģimenes pausto vajadzību veidu un apjomu ietekmē dažādi faktori. Daļa autoru uzskata, ka bērna funkcionālo ierobežojumu līmenis ir nozīmīgs ģimenes vajadzību veidu un apjomu ietekmējošs faktors [Nitta, 2005; Palisano, 2010; Almasri]. Citu pētījumu rezultāti apliecina, ka šis faktors neietekmē ģimenes vajadzības [King, 1999; Farmer, 2004]. Līdz šim kā iespējama ģimenes vajadzības ietekmējošais faktors galvenokārt ir apskatītas bērna pārvietošanās spējas. Nav zināms, vai bērna spēja manipulēt ar rokām arī var ietekmēt viņa ģimenes paustās vajadzības.

Darba mērķis

Izpētīt bērna kustību ierobežojuma līmeņa saistību ar vecāku pausto vajadzību veidu un apjomu ģimenēs, kurās ir pirmsskolas vecuma bērns ar cerebrālo trieku.

Materiāls un metodes

Dalībnieki. Pētījumā piedalījās 2–7 gadus veci bērni ar slimības diagnozi “cerebrālā trieka” un viens no bērna vecākiem vai aprūpētājiem. Bērni saņēma veselības aprūpes pakalpojumus Nacionālajā rehabilitācijas centrā “Vaivari”, Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā vai rehabilitācijas centrā “Mēs esam līdzās”. Pētījuma veikšanai tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisijas atļauja.

Instrumenti.

1. “Ģimenes vajadzību aptauja” (*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] aptaujas anketu modificēt atbilstoši konkrētā reģiona un populācijas specifikai, anketā papildus tika iekļauti 6 apgalvojumi, saglabājot iedalījumu 6 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 tika iekļauti šādi apgalvojumi:

- 1) man nepieciešama papildu informācija par bērna labklājības plānošanu nākotnē (aizbildniecība, apdrošināšana, nodarbošanās);
- 2) man nepieciešama papildu informācija par bērna izglītības iespējām;
- 3) man nepieciešama palīdzība 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, tika noteikta skalu iekšējā saskaņotība (Kronbaha alfa = 0,82) un testa-atkārtota testa ticamība (ICC 2, 1 = 0,89) [Bērtule, 2011].

Šajā pētījumā, lai noteiktu kopējo vajadzību skaitu un vajadzību skaitu atsevišķajos blokos, tika ņemts vērā tikai 3. atbilstu variants – “jā, ir nepieciešama palīdzība”.

2. Lielo motoro funkciju klasifikācijas sistēma (*The Gross Motor Function Classification System – GMFCS; Palisano, 1997*).

Lielo motoro funkciju klasifikācijas sistēma (LMFKS) ir piecu līmeņu sistēma, kas ir izstrādāta cerebrālās triekas slimnieku klasificēšanai pēc viņu lielajām motorajām spējām. Tiek novērotas bērna sēdēšanas, pārvietošanās un staigāšanas iespējas (sk. 1. tab.).

3. Manuālo prasmju klasifikācijas sistēma (*Manual Ability Classification System – MACS, Eliasson, 2006*).

Manuālo prasmju klasifikācijas sistēma (MPKS) ir piecu līmeņu sistēma, kas ir izstrādāta cerebrālās triekas slimnieku klasificēšanai pēc viņu manuālajām prasmēm. Tiek novērota bērna spēja darboties ar priekšmetiem (sk. 1. tab.).

1. tabula. Lielo motoro funkciju klasifikācijas sistēmas (LMFKS) un Manuālo prasmju klasifikācijas sistēmas (MPKS) līmeņu apraksts

The level description of Gross Motor Function Classification System and Manual Ability Classification System

Līmenis	LMFKS	MPKS
I	Staigā bez ierobežojumiem	Darbojas ar priekšmetiem bez ierobežojumiem
II	Staigā ar ierobežojumiem	Darbojas ar vairumu no priekšmetiem, bet novēro samazinātu uzdevuma veikšanas kvalitāti un ātrumu
III	Pārvietojas, izmantojot staigāšanas palīgierīci	Manipulācijas ir apgrūtinātas, nepieciešama palīdzība, lai sagatavotu vai modificētu nodarbi
IV	Patstāvīga pārvietošanās ir ierobežota – pārvietojas manuālajā riteņkrēslā vai arī bērni tiek pārvietoti	Darbojas tikai ar dažiem viegli manipulējamiem priekšmetiem pielāgotās situācijās
V	Patstāvīgas pārvietošanās nav – bērni tiek pārvietoti	Nedarbojas ar priekšmetiem. Nepieciešama totāla asistēšana

Procedūra. Ģimenes, kurās aug bērns ar slimības diagnozi “cerebrālā trieka”, tika identificētas no Nacionālā rehabilitācijas centra “Vaivari”, Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas un rehabilitācijas centra “Mēs esam līdzās” arhīviem un datu bāzēm. Vecāki un aprūpētāji, kuri piekrita piedalīties pētījumā, aizpildīja “Ģimenes vajadzību aptauju” un anketu demogrāfisko datu apkopošanai. Bērna LMFKS un MPKS līmenis tika noteikts rehabilitācijas kursa laikā pēc vecāku un fizioterapeita vai ergoterapeita kopēja lēmuma.

Datu analīze. Datu analīzei tika izmantota aprakstošā statistika (skaitliskās un procentuālās vērtības, vidējā vērtība, standartnovirze). Sakarību pētīšanai starp neatkarīgo un atkarīgo mainīgo (starp LMFKS un MPKS līmeni un ģimenes vajadzību apjomu un veidu) tika lietota vienfaktora dispersiju analīze (ANOVA). Pāru salīdzināšanai un I tipa kļūdas novēršanai tika veikts Bonferoni dispersijas statistikas tests. Statistiskā analīze tika veikta ar ticamību $p < 0,05$.

Rezultāti

Nacionālā rehabilitācijas centra “Vaivari”, Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas un rehabilitācijas centra “Mēs esam līdzās” arhīvos un datu bāzēs tika identificēta 241 ģimene, kuru bērni ar slimības diagnozi “cerebrālā trieka” pētījuma veikšanas brīdī bija vecumā no 2 līdz 7 gadiem. Četrpadsmit ģimenes atteicās piedalīties, tādēļ pētījumā tika iesaistīta 227 ģimenes: bērns ar cerebrālo trieku un viens ģimenes pārstāvis.

Ģimeni galvenokārt pārstāvēja bērnu mātes (93,4%), un viņu vidējais vecums bija 34,9 gadi (standartnovirze (SN) = 7,9 gadi). Deviņdesmit vienam procentam dalībnieku bija vismaz vidējā izglītība, gandrīz puse (48,9%) pētījuma veikšanas laikā nestrādāja. Lielākā daļa respondentu bija precējušies vai dzīvoja kopā ar pastāvīgu partneri (82,4%), 49,3% gadījumu bērns ar cerebrālo trieku bija vienīgais bērns ģimenē. Bērnu ar cerebrālo trieku vidējais vecums bija 4,8 gadi (SN = 1,7). Lielākajai daļai bērnu (80,1%) bija spastiskā cerebrālās triekas forma (sk. 2. tab.).

2. tabula. Respondentu, ģimenes un bērna ar cerebrālo trieku raksturojums; bērna ar cerebrālo trieku klasifikācija pēc lielo motoro funkciju klasifikācijas sistēmas (LMFKS) un manuālo prasmju klasifikācijas sistēmas (MPKS) līmeņa

Characteristics of parents, families and children; children classification according Gross Motor Function Classification System level and Communication Function Classification System level

Ģimenes raksturojums		Skaitis, n (%)	Bērna raksturojums		Skaitis, n (%)
Respondents ir bērna:			Dzimums:		
māte		212 (93,4)	zēns		128 (56,4)
tēvs		4 (1,8)	meitene		99 (43,6)
vecāmāte		7 (3,1)	Papildu traucējumi:*		
aizbildnis		4 (1,8)	redzes		90 (36,6)
Izglītība:			dzirdes		27 (11,9)
augstākā		89 (39,2)	kognitīvie		153 (61,4)
vidusskolas		118 (52,0)	epilepsija		56 (24,7)
pamatskolas		20 (8,8)	Bērna veselības stāvoklis:*		
Nodarbinātība:			labs		91 (40,1)
strādā pilnu laiku		79 (34,8)	vidējs		123 (54,2)
strādā nepilnu laiku		33 (14,5)	slikts		13 (5,7)
nestrādā		111 (48,9)	Cerebrālās triekas forma:		
mācās		4 (1,8)	spastiska unilaterāla		75 (33,0)
Ģimenes stāvoklis:			spastiska bilaterāla		107 (47,1)
precējies vai ir partneris		187 (82,4)	diskinētiska		24 (10,6)
atraitnis		3 (1,3)	ataktiska		9 (4,0)
šķīries		19 (8,4)	jaukta		12 (5,3)
vientuļais vecāks		18 (7,9)	LMFKS līmenis:		
Bērnu skaits ģimenē:			I		76 (33,5)
viens		112 (49,3)	II		43 (18,9)
divi		78 (34,4)	III		42 (18,5)
trīs un vairāk		37 (1,3)	IV		46 (20,3)
Ģimenes ienākumi, EUR / mēnesī:			V		20 (8,8)
< 419		37 (16,3)	MPKS līmenis:		
420–839		132 (58,1)	I		25 (11,0)
840–1119		38 (16,7)	II		79 (34,8)
> 1120		17 (7,5)	III		70 (30,8)
neatbildēja		3 (1,3)	IV		31 (13,7)
			V		22 (9,7)

* Respondentu vērtējumā.

Ģimenes vajadzību aptaujā visbiežāk bija atzīmētas vajadzības pēc informācijas par pašlaik pieejamiem pakalpojumiem (88,5%) un pakalpojumiem, ko bērnam vajadzēs saņemt nākotnē (89%). Astoņdesmit pieci procenti respondentu izteica vajadzības, kas ir saistītas ar bērna apmācību un izglītības iespējām nākotnē. Kā vēlamo sociālā atbalsta formu aptaujātie dalībnieki izteica vēlmi biežāk tikties ar ģimenēm, kurās arī aug bērns ar funkcionāliem traucējumiem (59%), kā arī viņi gribētu lasīt par ģimenēm ar līdzīgām problēmām (73,6%). Vairums respondentu (72,7%) atzīmēja, ka viņiem nepieciešams padoms, kā labāk koordinēt valsts un pašvaldības piedāvātos pakalpojumus, bet 61% nepieciešama palīdzība atrast rehabilitācijas iespējas bērnam.

Lielākajai daļai aptaujāto (77,1%) nepieciešams finansiāls atbalsts, lai samaksātu par bērna ārstniecības un rehabilitācijas pakalpojumiem, bet vairāk nekā pusei aptaujāto (57,7%) vajadzīgi papildu līdzekļi tehnisko palīgīdzekļu iegādei. Vismazāk vajadzību vecāki atzīmēja saistībā ar bērna stāvokļa izskaidrošanu citiem (9,3–33,5%) un ģimenes funkcionēšanu – lomu sadalījums ģimenē, ģimenes dzīves plānošana u. c. (1,3–17,2%).

Tika atrasta cieša sakarība starp bērna LMFKS līmeni un kopējo ģimenes vajadzību skaitu ($F(4, 222) = 7,38, p < 0,001$). Vidējais vajadzību skaits pakalpojumu un finanšu vajadzību blokos atšķirās atkarībā no bērna LMFKS līmeņa. Netika atrasta saistība starp bērna LMFKS līmeni un vidējo vajadzību skaitu atbalsta, izskaidrošanas citiem un ģimenes vajadzību blokos.

Vidējais kopējais un vajadzību skaits atsevišķos vajadzību blokos katrā no LMFKS līmeņiem, kā arī ANOVA un pāru salīdzinājumu (*Bonferroni post-hoc analysis*) rezultāti attēloti 3. tabulā.

Tika atrasta nozīmīga saistība starp bērna MPKS līmeni un kopējo ģimenes vajadzību skaitu ($F(4, 222) = 5,96, p < 0,001$). Vidējais vajadzību skaits informācijas, pakalpojumu un finanšu vajadzību blokos bija atšķirīgs dažādos MPKS līmeņos. Netika atrasta sakarība starp bērna MPKS līmeni un vidējo vajadzību skaitu atbalsta, izskaidrošanas citiem un ģimenes funkcionēšanas vajadzību blokiem.

Vidējais kopējais un vajadzību skaits atsevišķos vajadzību blokos katrā no MPKS līmeņiem, kā arī ANOVA un pāru salīdzinājumu (*Bonferroni post-hoc analysis*) rezultāti attēloti 4. tabulā.

3. tabula. Vidējais ģimenes vajadzību skaits pa lielo motoro funkciju klasifikācijas sistēmas (LMFKS) līmeņiem; ANOVA rezultāti un pāru salīdzinājumi (*Bonferroni post hoc*)

Mean number of family needs by children's Gross Motor Function Classification System level; results of ANOVA and paired comparisons (*Bonferroni post hoc*)

Vajadzību bloks	n*	LMFKS līmenis					ANOVA		
		I	II	III	IV	V	F	p	Nozīmīgas pāru atšķirības
		Vidējā vērtība (SN)	Vidējā vērtība (SN)	Vidējā vērtība (SN)	Vidējā vērtība (SN)	Vidējā vērtība (SN)			
Informācija	9	6,08 (2,23)	6,12 (2,35)	6,67 (1,98)	7,07 (1,55)	7,30 (1,52)	2,917	0,022	nav
Atbalsts	8	3,13 (2,06)	3,23 (2,14)	3,95 (2,19)	3,89 (2,28)	4,15 (1,66)	2,055	0,088	nav
Izskaidrošana citiem	6	1,14 (1,64)	1,26 (1,52)	1,50 (1,56)	1,26 (1,37)	1,25 (1,51)	0,358	0,838	nav
Pakalpojumi	6	1,62 (1,44)	2,37 (1,63)	2,62 (1,62)	3,37 (1,30)	3,70 (1,12)	14,421	0,000	I < III–V II < IV, V
Finanses	7	1,83 (1,22)	2,40 (1,46)	3,02 (1,85)	3,63 (1,69)	3,65 (1,56)	13,238	0,000	I < III–V II < IV, V
Ģimenes funkcionēšana	5	0,55 (0,82)	0,72 (1,07)	0,76 (1,05)	0,74 (0,90)	0,55 (0,82)	0,570	0,685	nav
Ģimenes vajadzības – kopā	41	14,03 (6,53)	16,09 (7,36)	18,52 (7,38)	19,96 (6,15)	20,60 (5,16)	7,385	0,000	I < III–V

* Vajadzību skaits blokā.

SN – standartnovirze, F – *F-ratio*.

4. tabula. Vidējais ģimenes vajadzību skaits pa manuālo prasmju klasifikācijas sistēmas (MPKS) līmeņiem; ANOVA rezultāti un pāru salīdzinājumi (*Bonferroni post hoc*)

Mean number of family needs by children's Manual Ability Classification System (MACS) level; results of ANOVA and paired comparisons (*Bonferroni post hoc*)

Vajadzību bloks	n*	MPKS līmenis					ANOVA		
		I	II	III	IV	V	F	p	Nozīmīgas atšķirības p < 0,05
		Vidējā vērtība (SN)	Vidējā vērtība (SN)	Vidējā vērtība (SN)	Vidējā vērtība (SN)	Vidējā vērtība (SN)			
Informācija	9	5,40 (2,60)	6,16 (2,22)	6,76 (1,90)	7,29 (1,37)	7,05 (1,46)	4,292	0,002	I < III, IV
Atbalsts	8	2,84 (1,90)	3,47 (2,38)	3,39 (1,78)	4,32 (2,44)	4,05 (1,81)	2,166	0,074	nav
Izskaidrošana citiem	6	0,72 (1,17)	1,39 (1,76)	1,26 (1,42)	1,92 (1,37)	1,41 (1,59)	0,971	0,424	nav
Pakalpojumi	6	1,60 (1,73)	2,11 (1,48)	2,54 (1,57)	3,26 (1,57)	3,55 (1,33)	7,793	0,000	I < III-V II < V
Finanses	7	1,64 (1,41)	2,41 (1,55)	2,79 (1,59)	3,19 (1,83)	3,82 (1,68)	6,829	0,000	I < III-V II < V
Ģimenes funkcionēšana	5	0,56 (0,82)	0,65 (0,96)	0,64 (0,96)	0,84 (0,99)	0,64 (0,79)	0,366	0,833	nav
Ģimenes vajadzības – kopā	41	12,76 (6,60)	19,19 (7,51)	17,37 (6,09)	20,19 (6,84)	20,55 (5,84)	5,966	0,000	I < III-V

* Vajadzību skaits blokā.

SN – standartnovirze, F – *F-ratio*.

Diskusija

Līdzīgi kā citos pētījumos [Ellis, 2002; Nitta, 2005; Wang, 2009; Palisano, 2010] mūsu aptaujātās ģimenes visbiežāk atzīmēja vajadzību pēc informācijas par pašlaik un nākotnē pieejamiem pakalpojumiem, kā arī par bērna apmācības un izglītības iespējām nākotnē. Īpaši jāatzīmē vecāku paustā vajadzība pēc informācijas. Ikviens respondents atzīmēja vismaz 6 apgalvojumus no 9 apgalvojumiem “Ģimenes vajadzību aptaujas” informācijas vajadzību blokā. Šis rādītājs ir augstāks nekā iepriekš veiktajos pētījumos.

Mēs pieņemam, ka iespējamais ietekmējošais faktors ir bērna vecums. Ellis, Nitta, Wanga un Palisano pētījumos aptaujāja ģimenes, kurās bērni bija vecumā no 1 līdz 18 gadiem. Savukārt mūsu aptaujātajās ģimenēs bērnu vecums bija 2–7 gadi, kad vecāki vēl ir satraukti par neseno bērna diagnozi, apmulsuši jaunajā situācijā un meklē iespējas, kā veicināt bērna attīstību. Tādēļ vēlme pēc visa veida informācijas šajā periodā ir ļoti augsta. Iespējams arī, ka veselības aprūpes, izglītības un sociālo pakalpojumu sniedzēju informācijas sniegšanas tradīcijas un veids ir atšķirīgs no citās valstīs ierastā.

Liela daļa respondentu atzīmēja vēlmi biežāk tikties ar ģimenēm, kurās arī ir bērns ar cerebrālo trieku, kā arī vēlas lasīt par līdzīgu ģimeņu pieredzi. Tas varētu norādīt, ka ģimenes, kurās ir bērns ar funkcionāliem traucējumiem, ir visnotaļ izolētas, nesaprastas un meklē atbalstu līdzīgu ģimeņu vidū.

Lai arī pēdējos gados Latvijā ir pieaudzis valsts un pašvaldības atbalsts gan mājokļa pielāgošanas, gan rehabilitācijas un tehnisko palīgīdzekļu iegādei, tomēr 71% aptaujāto vecāku atzīmēja, ka bērna ārstēšanai un attīstībai ir nepieciešams papildu finansējums. Jāatzīmē, ka gandrīz puse aptaujāto pētījuma veikšanas laikā nestrādāja un ģimenes vidējais ienākumu līmenis bija samērā zems. Lielākā

daļa aptaujāto vecāku vēlētos palīdzību valsts un pašvaldības piedāvāto pakalpojumu koordinēšanā un rehabilitācijas iespēju atrašanās. Arī šie rādītāji ir augstāki nekā citos līdzīgos pētījumos [Nitta, 2005; Palissano, 2010; Almasri, 2011].

Iespējams, ka mūsu sabiedrības vēsturiski veidojusies tradīcija ģimenes iekšējo sarežģītību risināšanai nemeklēt ārēju atbalstu ir ietekmējusi zemo vajadzību skaitu ģimenes funkcionēšanas vajadzību blokā. Tomēr arī Perrina un kolēģu aprakstītā vecāku vēlme koncentrēties galvenokārt uz bērna ar funkcionāliem traucējumiem vajadzībām [Perrin, 2000], aizmirstot par ģimenes kopējām interesēm, var izskaidrot šo rezultātu.

Veiktā pētījuma rezultāti liecina, ka pastāv cieša sakarība starp bērna kustību traucējumu līmeni un vecāku pausto kopējo ģimenes vajadzību apjomu ģimenēs ar pirmsskolas vecuma bērnu ar cerebrālo trieku. Šī pētījuma mērķis nebija noskaidrot, vai bērna kustību ierobežojumu līmenis ir arī ģimenes vajadzības ietekmējošs faktors.

Līdz šim paustie viedokļi ir pretrunīgi. Palissano, Almasri un Nitta savās publikācijas pierāda, ka bērna kustību ierobežojuma līmenis ir būtisks ģimenes vajadzības ietekmējošs faktors [Nitta, 2005; Palissano, 2010; Almasri, 2011]. Turpretī Farmers un Kings atzīmē, ka bērna funkcionālo ierobežojumu līmenis nav ģimenes vajadzības ietekmējošs faktors [Farmer, 2004; King, 2004]. Noskaidrot, vai bērna kustību traucējumu līmenis ir ģimenes vajadzības ietekmējošs faktors Latvijas ģimenēs, varētu būt turpmāku pētījumu uzdevums.

Netika atrasta saistība starp bērna kustību traucējumu līmeni un ģimenes vajadzībām trīs vajadzību blokos: atbalsts, izskaidrošana citiem un ģimenes funkcionēšana. Tomēr mūsu pētījuma rezultāti liecina, ka vajadzība pēc atbalsta, ko puda liels skaits respondentu, ir ģimenēm nozīmīga neatkarīgi no bērna kustību ierobežojuma līmeņa.

Aptaujātie vecāki, kuru bērniem bija smagāki kustību traucējumi, bija lielāka vajadzība pēc veselības un sociālās aprūpes pakalpojumiem un finansiāla atbalsta. Interesanti, ka ģimenes vajadzības pēc informācijas bija saistītas ar bērna spējam manipulēt ar priekšmetiem. Jāatzīmē, ka bērna manuālo prasmju saistība ar ģimenes vajadzībām līdz šim nav pētīta. Tomēr mūsu pētījuma rezultāti atklāj, ka šāda saistība pastāv un būtu nepieciešami turpmāki pētījumi, lai noskaidrotu arī šī faktora iespējamo ietekmi uz ģimenes vajadzībām.

Ir jāatzīmē, ka ievērojami mazāk vajadzību izteica tieši tie vecāki, kuru bērni spēja staigāt patstāvīgi (I un II LMFKS līmenis) un spēja brīvi darboties ar priekšmetiem (I un II MPKS līmenis). Savukārt ģimenes vajadzību apjoms būtiski neatšķīrās bērniem, kuri staigāja ar palīgierīci, un tiem, kuriem vispār nebija pārvietošanās spēju (III-V LMFKS līmenis), tāpat arī bērniem, kuru darbošanās ar priekšmetiem bija apgrūtināta, un tiem, kuri nespēja darboties nemaz (III-V MPKS līmenis).

Kopumā jāsecina, ka ģimenēm, kuru bērniem ir nebūtiski kustību traucējumi, ir ievērojami mazāk vajadzību nekā ģimenēm, kurās ir bērns ar smagiem funkcionāliem traucējumiem. Šī informācija ir nozīmīga veselības, sociālo un izglītības pakalpojumu sniedzējiem. Situācijā, kad pieejamie pakalpojumi un finanšu resursi ir ierobežoti, būtu svarīgi tos novirzīt tieši tām ģimenēm, kurām tie ir visnepieciešamākie.

Secinājumi

1. Pastāv saistība starp bērna kustību traucējumu līmeni un vecāku pausto kopējo ģimenes vajadzību apjomu ģimenēs, kurās ir pirmsskolas vecuma bērns ar cerebrālo trieku.
2. Ģimenēm, kuru bērni staigā patstāvīgi (I un II LMFKS līmenis), ir mazāk ar pakalpojumu saņemšanu un finansiālu atbalstu saistītu vajadzību nekā tām ģimenēm, kuru bērni patstāvīgi nepārvietojas.
3. Ģimenēm, kuru bērni brīvi manipulē ar priekšmetiem (I MPKS līmenis), ir mazāk ar informācijas iegūšanu, pakalpojumu saņemšanu un finansiālu atbalstu saistītu vajadzību nekā tām, kuru bērni nespēj pilnvērtīgi darboties ar rokām.



Relationship between Child's Motor Function Limitation and Family Needs of Parents of Children with Cerebral Palsy

Abstract

Understanding the needs of families of pre-school children with cerebral palsy (CP) is essential to provide efficient and cost-effective services. The aim of this study was to identify differences in the amount and types of family needs based on child's gross motor function and manual ability level.

227 parents of pre-school children with CP completed a modified version of the Family Needs Survey and a demographic questionnaire. Children's gross motor function level and manual ability level was classified using the Gross Motor Function Classification System (GMFCS) and the Manual Ability Classification System (MACS), respectively.

The total number of family needs differed based on GMFCS and MACS level ($p < 0.001$). The mean number of needs for Information ($p < 0.05$), Community Services and Finances ($p < 0.001$) differed based on GMFCS and MACS level. There were no statistically significant interactions between GMFCS level and family needs regarding Support, Explaining to Others and Family Functioning.

Child's gross motor and manual ability limitations might have an impact on family needs and have to be considered when planning services for families with pre-school children with CP.

Keywords: cerebral palsy, family needs.

Literatūra

1. Almasri N. A., Palisano R. J., 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 // *Journal of Special Education*, 1988; 22 (1): 117-127.
3. Bērtule D., Vētra A. Aptaujas anketu "Aprūpes procesa novērtējums" un "Ģimenes vajadzību aptauja" latviešu valodas tulkojumu psihometriskie rādītāji // *RSU Zinātniskie raksti*, 2012; II sējums, 79-86.
4. Eliasson A. C., Krumlinde-Sundholm L., Rosblad B., et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability // *Dev Med Child Neurol*, 2006; 48: 549-554.
5. 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.
6. 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.
7. Hassall R., Rose J., McDonald J. Parenting stress in mothers of children with an intellectual disability: The effects of parental cognitions in relation to child characteristics and family support // *Journal of Intellectual Disability Research*, 2005; 49: 405-418.
8. Hastings R. P., Beck A., Hill C. Positive contributions made by children with an intellectual disability in the family mothers' and fathers' perceptions // *Journal of Intellectual Disabilities*, 2005; 9 (2): 155-165.
9. King G., King S., Rosenbaum P., Goffin R. Family-centered caregiving and well-being of parents of children with disabilities: linking process with outcome // *Journal of Pediatric Psychology*, 1999; 24 (1): 41-53.
10. King S., Teplicky R., King G., Rosenbaum P. Family-centred service for children with cerebral palsy and their families: A review of the literature // *Semin Pediatr Neurol*, 2004; 11 (1): 78-86.
11. MacKean G. L., Thurston W. E., Scott C. M. Bridging the divide between families and health professionals' perspectives on family-centred care // *Health Expectations*, 2005; 8: 74-85.
12. Miracle V. A. Strategies to meet the needs of families of critically ill patients // *Dimensions of Critical Care Nursing*, 2006; 25 (3): 121-125.
13. Murray H. M., Maslany G. W., Jeffery B. Assessment of family needs following acquired brain injury in Saskatchewan // *Brain Injury*, 2006; 20: 575-585.

14. 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.
15. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S., et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy // *Developmental Medicine & Child Neurology*, 1997; 39 (4): 214–223.
16. Palisano R., Almasri N., Chiarello L., et al. Needs of families of children and youth with cerebral palsy // *Child: Care, Health and Development*, 2010; 36: 85–92.
17. 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.
18. Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A., et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy *Developmental Medicine & Child Neurology – Supplementum* // 2007; 109: 8–14.
19. 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.

Recidīvu biežums pacientēm ar endometrija vēzi I stadijā pēc ķirurģiskas un kombinētas terapijas

Ieva Atmine, Ronalds Mačuks^{1, 2}, Simona Doniņa^{2, 3}

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Dzemdniecības un ginekoloģijas katedra, Latvija

² Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Onkoloģijas centrs

³ Rīgas Stradiņa universitāte, A. Kīrhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūts, Latvija

Kopsavilkums

Endometrija vēža IA, IB un IC stadijas gadījumā šobrīd Latvijā lielākoties tiek lietota kombinēta terapija, t. i., ķirurģiska un adjuvanta staru terapija. No veiktajā pētījumā iekļautajām 116 endometrija vēža slimniecēm kombinētu terapiju saņēma 87 (75%) patientes, bet monoterapiju – 25% patientes. No monoterapiju saņemušajām pacientēm histerektomija veikta 19 (65,5%), staru terapija – 10 (34,5%) pacientēm. Citos ginekoloģijas centros Eiropā un pasaulē patientes ar endometrija vēzi slimības pirmajā stadijā saņem tikai ķirurģisku terapiju.

Pētījumā iekļauto patientu vidējais vecums bija 65,3 ($\pm$ 10,1) gadi. Visbiežāk morfoloģiski tika konstatēta endometrioīda adenokarcinoma (76,1%) ar vidēju diferenciāciju (55,4%) slimības IB stadijā (79,3%).

Endometrija vēža recidīvs bija astoņām (6,9%) pacientēm. Vidējais laiks līdz recidīva diagnostiskai cēšanai bija 12 mēneši. No visiem recidīviem kombinētas terapijas grupā bija septiņi un viens recidīvs patientei, kura saņēmusi primāru staru terapiju. No mirušajām 25 pacientēm sešas (24%) mirušas recidīva dēļ. Kombinētās terapijas grupā recidīva dēļ mirušas piecas (83,3%) patientes, bet monoterapijas grupā – viena (16,7%) patiente, kura saņēmusi primāru staru terapiju ($p = 0,521$). Piecām no astoņām pacientēm recidīvs bija attālas lokalizācijas.

Veiktajā pētījumā piecu gadu dzīvildze bija 100% ($n = 19$) patientu, kurām veikta tikai histerektomija, un 92% patientu, kuras saņēmušas kombinētu terapiju ($p = 0,938$).

Nemot vērā iegūto informāciju, I stadijas endometrija vēža ārstēšanā adjuvanta staru terapija nav nepieciešama zema un vidēja recidīva riska grupai. Ja ir korekti noteikta stadija, ieteicama tikai ķirurģiska terapija un regulāra novērošana, lai agrīni konstatētu lokālu recidīvu, kas ir veiksmīgi ārstējams ar staru terapiju vai ķirurģiski.

Atslēgvārdi: endometrija vēzis, terapija, recidīvs.

Ievads

Attīstītajās valstīs endometrija vēzis ir viens no biežāk sastopamajiem ļaundabīgajiem ginekoloģiskajiem audzējiem. Latvijā pēdējos desmit gados pieaug saslimstība ar endometrija vēzi [1; 3].

Endometrija vēža IA, IB un IC stadijas gadījumā Latvijā šobrīd lielākoties tiek veikta kombinēta terapija, t. i., ķirurģiska un adjuvanta staru terapija. Citos ginekoloģijas centros Eiropā un pasaulē pacientes ar endometrija vēzi slimības pirmajā stadijā saņem tikai ķirurģisku terapiju, jo kombinēta terapija, viņuprāt, neuzlabo kopējo dzīvildzi, bet tikai palielina komplikāciju biežumu, turklāt ķirurģiskas terapijas gadījumā saglabājas iespēja staru terapijai audzēja recidīva gadījumā, kas nav iespējama iepriekšējas apstarošanas gadījumā.

Daudzu Eiropas un pasaules onkoloģijas ginekoloģisko centru taktika endometrija vēža ārstēšanā ir balstīta uz *PORTEC (Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma)* pētījumu, kurā tika pierādīts, ka kombinēta ķirurģiska un staru terapija samazina tikai lokālu recidīvu biežumu, bet neietekmē attālu recidīvu biežumu, kā rezultātā kopējā pacientu dzīvildze ir vienāda ar pacientēm, kuras ir ārstētas, izmantojot tikai ķirurģisku terapiju [8; 12; 15; 16].

Pētījuma autori uzskata, ka, izanalizējot Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra ginekoloģijas nodaļas terapijas rezultātus, tiks iegūti līdzīgi dati un turpmāk vajadzētu mainīt pacienšu ārstēšanas taktiku endometrija vēža agrīno stadiju gadījumā.

Darba mērķis

Izanalizēt endometrija vēža recidīvu biežumu IA, IB un IC stadijas gadījumā pacientēm ar ķirurģisku un ar kombinētu (ķirurģisku un staru) terapiju.

Materiāls un metodes

Tika veikts retrospektīvs pētījums Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā "Latvijas Onkoloģijas centrs" ginekoloģijas nodaļā. Pētījumā tika analizēts endometrija vēža recidīvu biežums pacientēm, kurām laika posmā no 2007. gada 1. janvāra līdz 2010. gada 1. decembrim veikta kombinēta ķirurģiska terapija ar staru terapiju ($n = 87$ jeb 25%), kā arī tikai ķirurģiska terapija (25%).

Pētījuma ietvaros analizētas 116 pacienšu medicīniskās kartes, kā arī veiktas telefonintervijas ar pacientēm vai viņu radniekiem, lai iegūtu datus par tālāko slimības norisi. Dati tika apkopoti speciāli izstrādātā anketā. Darbam saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja. Datu statistiskā analīze tika veikta, izmantojot profesionālo statistiskās datu apstrādes programmu *IBM SPSS 20.0*.

Rezultāti

No pētījumā iekļautajām 116 endometrija vēža slimnīcēm, kuru vidējais vecums bija 65,3 ($\pm 10,1$) gadi, visbiežāk morfoloģiski tika konstatēta endometroīda adenokarcinoma ar vidēju diferenciāciju slimības IB stadijā, kura pieder pie vidēja endometrija vēža recidīva riska grupas (sk. 1. tab.).

Lielākajā daļā gadījumu (49,1%) endometrija vēzis tika diagnosticēts sievietēm ar sūdzībām par asiņošanu no dzimumceļiem ilgāk par trīs mēnešiem, pacientēm ar sāpēm un diskomforta izjutu – 9,5% gadījumu un asimptomātiski bija tikai 6% sieviešu.

Starp iespējamiem endometrija vēža riska faktoriem prevalē nedzemdējušas sievietes (10,4%) un palielināts ķermeņa masas indekss – mediāna bija 33,63 (starpkvartīļu izkliede 29,74–38,45) kg/m².

Menopauzes vecuma mediāna bija 52,5 (starpkvartīļu izkliede 49–55) gadi. No visām pacientēm 53 pacientēm tā sākās pēc 52 gadu vecuma. Agrīna menarhe novērota tikai astoņām pacientēm, no kurām septiņām tā sākusies 11 gadu vecumā un vienai astoņu gadu vecumā.

No visām 116 ārstētajām pacientēm tikai histerektomija veikta 19 pacientēm.

Paraaortāla limfadenektomija, kas būtu nepieciešama visām pacientēm ar augsta recidīva riska faktoriem, netika veikta nevienai augsta recidīva riska pacientei.

Iegurņa limfadenektomija veikta tikai daļai augsta recidīva riska pacienšu (sk. 2. tab.).

Recidīvs bija 8 (6,9%) pacientēm. Tā rašanās mediāna bija 12 (starpkvartiļu izkliede 4–23) mēneši. Pacientēm, kurām tika veikta tikai histerektomija, netika novērots neviens recidīvs. No visiem recidīviem kombinētas terapijas grupā bija septiņi recidīvi un viens recidīvs pacientei, kura saņēmusi primāru staru terapiju. No mirušajām 25 pacientēm sešas (24%) mirušas recidīva dēļ. Kombinētas terapijas grupā recidīva dēļ mirušas piecas (83,3%) patientes, bet monoterapijas grupā – viena (16,7%) paciente, kura saņēmusi primāru staru terapiju ($p = 0,521$). Piecām no astoņām pacientēm recidīvs bija attāls.

Piecu gadu dzīvildze bija 100% pacienšu, kurām veikta tikai histerektomija (19 patientes), un 92% pacienšu, kuras saņēmušas kombinētu terapiju. Tātad kopējā dzīvildze neatšķiras pacientēm, kuras saņēmušas tikai ķirurģisku terapiju, un pacientēm ar kombinētu terapiju.

1. tabula. Pacienšu ($N = 116$) sadalījums pēc endometrija vēža morfoloģiskās struktūras, diferenciācijas un stadijas

Patient ($N = 116$) distribution according to the morphological structure, differentiation and stage

Audzēja raksturojums	Gadījumu skaits, n (%)
Audzēja morfoloģiskais tips:	
Endometroīda adenokarcinoma	92 (79,3)
Gaiššūnu adenokarcinoma	7 (6,0)
Tubulāri papillāra adenokarcinoma	17 (14,7)
Audzēju diferenciācija:	
Augstu diferencēti	44 (37,9)
Vidēji diferencēti	61 (52,6)
Zemu diferencēti	11 (9,5)
Audzēja stadija:	
IA	19 (16,4)
IB	92 (79,3)
IC	5 (4,3)

2. tabula. Patientes, kurām veikta iegurnā limfadenektomija

Patients who have undergone pelvic lymphadenectomy

Audzēja stadija	Pacienšu skaits, n	Audzēja morfoloģiskais tips	Audzēja diferenciācija
IB	4	Gaiššūnu	Vidēja
IB	2	Seroza adenokarcinoma	Zema
IB	2	Endometroīda	Augsta
IB	1	Gaiššūnu	Zema
IC	1	Gaiššūnu	Zema
IA	1	Gaiššūnu	Vidēja
IB	1	Seroza adenokarcinoma	Vidēja
IC	1	Endometroīda	Vidēja

Diskusija

Endometrija vēža IA, IB un IC stadijas gadījumā šobrīd Latvijā lielākoties tiek veikta kombinēta terapija, t. i., ķirurģiska un adjuvanta staru terapija. No veiktajā pētījumā iekļautajām 116 endometrija vēža slimniecēm kombinētu terapiju saņēma 87 (75%) patientes, tikai ķirurģisku terapiju – 19 (16%) un tikai staru terapiju – 10 (9%) patientes. Citos ginekoloģijas centros Eiropā un pasaulē patientes ar endometrija vēzi slimības pirmajā stadijā saņem tikai ķirurģisku terapiju [8; 11].

Piemēram, Dānijā veiktā pētījumā, iesaistot pacientes ar zema recidīva riska endometrija vēzi, piecu gadu dzīvildze tika novērota 96% gadījumā. Arī norvēģi pētījumā, kurš tika publicēts jau 1980. gadā, ziņoja, ka, izmantojot adjuvantu staru terapiju pirmajā stadijā, kopējā dzīvildze netika uzlabota, lai arī tika samazināts lokālu recidīvu biežums [2; 5].

Veiktajā pētījumā piecu gadu dzīvildze bija 100% (n = 19) pacienšu, kurām veikta tikai hister-ektomija, un 92% pacienšu, kuras saņēmušas kombinētu terapiju, kas ir izskaidrojams ar to, ka pacientes, kuras saņēma kombinētu terapiju, jau sākotnēji ir augsta recidīva riska grupā, tāpēc šīm pacientēm ir sagaidāmi sliktāki dzīvildzes rādītāji.

Lai arī iegurņa un paraaortālo limfmezglu stāvoklis ir iekļauts stadiju klasifikācijā un limfadenektomija ir nepieciešama precīzai stadijas noteikšanai, tās terapeitiskais ieguvums ir pretrunīgs. Vienā gadījumu-kontroles pētījumā ir ziņots, ka limfadenektomijai ir terapeitiska nozīme, savukārt kādā citā pētījumā ziņots par labu prognozi pacientēm arī pozitīvu limfmezglu gadījumā. *ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer)* pētījumā, kura laikā sievietes tika randomizētas ar endometrija vēzi I stadijā, vienai grupai tika veikta iegurņa limfadenektomija, bet otrai – netika, un iegurņa limfadenektomijas terapeitiskais efekts netika pierādīts [9; 14; 17].

Dažām pētījumā iekļautajām, lielākoties augsta riska pacientēm veikta iegurņa limfadenektomija – 13 (11,1%) pacientēm un deomentizācija – 25 (21,6%) pacientēm. Paraaortāla limfadenektomija ir absolūti nepieciešama visām pacientēm ar augsta recidīva riska faktoriem. No pētījumā iekļautajām augsta riska pacientēm tā tomēr nevienai netika veikta, jo bieži šīs pacientes ir adipozas un ir tehniski grūti veikt šādas manipulācijas. Savukārt ārzemju klīnikās tiek veiktas limfadenektomijas pat ļoti adipozām sievietēm, turklāt laparoskopiski.

Laparoskopiski asistētu vaginālu histerektomiju pacientēm ar augsti diferencētu endometrija adenokarcinomu var veikt pieredzējuši ginekoloģijas onkologi, jo, konstatējot slimību ārpus dzemdes ķermeņa, var būt nepieciešamība operāciju turpināt konvencionālā veidā. Pētījumā, kurš veikts 2000. gadā, piedalījās 42 sievietes ar aptaukošanos, kurām bija I stadijas endometrija vēzis. Viņām tika veikta laparoskopiska operācija, bet tikai trīs (7,5%) gadījumos tā tika turpināta konvencionālā veidā. Pētījumā ar 198 pacientēm, kurām tika veikta konvencionāla operācija, un 193 pacientēm, kurām tika veikta laparoskopiska operācija, netika novērotas nekādas atšķirības recidīva attīstības riskā, kā arī kopējā dzīvildzē. Taču laparoskopiskas operācijas gadījumā samazinās asins zudums operācijas laikā, pēcoperācijas perioda ilgums un komplikāciju risks [6; 10; 13].

Aptuveni vienai ceturtajai daļai pacienšu, kurām ārstēts agrīnas stadijas endometrija vēzis, attīstās recidīvs. Vairāk nekā puse šo recidīvu attīstās divu gadu laikā. Pētījumā iekļautajām pacientēm recidīva rašanās mediāna bija 12 (starpkvartīļu izkliede 4–23) mēneši [4].

Recidīva izplatība lielā mērā atkarīga no iepriekš lietotās terapijas, t. i., tikai ķirurģiska vai kombinēta terapija. Pacientēm ar endometrija vēzi I stadijā, kuras ārstētas tikai ar ķirurģisku terapiju, lokāls recidīvs ir biežāk sastopams nekā tām, kuras saņēmušas pēcoperācijas staru terapiju, taču tās saņemšana palielina attāla recidīva risku. No pētījumā iekļautajām pacientēm endometrija vēža recidīvs bija astoņām (6,9%) pacientēm [4; 7].

Ņemot vērā iegūto informāciju, I stadijas zema un vidēja recidīva riska audzēju gadījumā adjuvanta staru terapija nav nepieciešama, taču pacientēm ar augstu recidīva risku būtu rekomendējama ķirurģiska terapija ar paraaortālu limfadenektomiju, kombinējot to ar dobuma staru terapiju, un regulāra novērošana, lai agrīni konstatētu lokālu recidīvu, kas ir veiksmīgi ārstējams ar staru terapiju vai ķirurģiski.

Secinājumi

1. Latvijā šobrīd bieži tiek lietota ķirurģiska un adjuvanta staru terapija pacientēm ar zemu un vidēju endometrija vēža recidīva risku.
2. Pacientēm, kuras saņēmušas kombinētu terapiju, kopējās dzīvildzes pagarinājums netika novērots.
3. Recidīvi ir novērojami galvenokārt pacientēm ar augsta recidīva riska faktoriem.

4. Augsta attālu recidīvu sastopamība ir izskaidrojama ar nepilnībām stadijas noteikšanā un sekojošo adjuvanto staru terapiju.
5. Atsevišķa ķirurģiska terapija nodrošina augstu terapeitisko efektivitāti zema un vidēja endometrija vēža recidīva riska grupas pacientēm.



Incidence of Relapse in Patients with Stage I Endometrial Cancer after Surgical and Combined Therapy

Abstract

In Latvia, currently, stage IA, IB and IC endometrial cancer is mostly treated with combination therapy, e.g., surgery and adjuvant radiotherapy. From 116 women with endometrial cancer included in the study, 87 (75%) received combination therapy and 29 (25%) monotherapy. Of all the patients receiving monotherapy, hysterectomy was performed on 19 (16%) and radiotherapy on 10 (34.5%). In other gynaecological centres in Europe and the world, patients with stage I endometrial cancer receive only surgical treatment.

The median age of all women was 65.3 ($\pm$ 10.1) years. Most patients were diagnosed with stage IB (79.3%) moderately differentiated (55.4%) endometrioid adenocarcinoma (76.1%).

Women who have never been pregnant (10.4%) and women with increased BMI, the median of 33.63 kg/m², are more prevalent to risks of endometrial cancer. The median age of menopause was 52.5 years.

The recurrence of endometrial cancer was identified in eight (6.9%) patients. The median of recurrence was 12 years. Of all relapses, seven were in the group of patients who received combination therapy and one relapse in the group of patients who received primary radiation therapy. Six (24%) of the 25 patients who died, passed away due to relapse. In the group of patients who received combination therapy, five (83.3%) patients died, but in the group of monotherapy, one patient who received primary radiation therapy died (p = 0.521). Five of the eight patients had a distant relapse.

Estimated five-year survival rate was 100% of patients who were treated just by hysterectomy and 92% of patients who received combination therapy (p = 0.938).

Considering the information obtained there is no need for the use of adjuvant radiotherapy for the stage I endometrial cancer in the group of low and intermediate relapse risk. It is recommended to use only surgical treatment and provide a regular follow-up with the aim of early detection of a local recurrence, which can be successfully treated with radiation therapy or operation.

Keywords: endometrial cancer, therapy, relapse.

Literatūra

1. Berek J. S. Berek and Novak's gynecology. – 14th ed. – Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer business, 2007. – Pp. 1343–1379.
2. Creutzberg C. L., Nout R. A. The role of radiotherapy in endometrial cancer: current evidence and trends // *Curr Oncol Rep*, 2011; 13 (6): 472–478.
3. Eltabbakh G. H., Shamonki M. I., Moody J. M., Garafano L. L. Hysterectomy for obese women with endometrial cancer: laparoscopy or laparotomy? // *Gynecol Oncol*, 2000; 78 (3): 329–335.
4. Hacker N. F., Moore J. G., Gambone J. C. Essentials of obstetrics and gynecology. – 4th ed. – Saunders, 2004. – Pp. 478–481.
5. Jolly S., Vargas C., Kumer T., et al. Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer // *Gynecol Oncol*, 2005; 97: 887–892.
6. Kitchen H., Swart A. M., Qian Q., et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study // *Lancet*, 2009; 373: 125–136.
7. Klīniskās vadlīnijas onkoloģijas ginekoloģisko saslimšanu diagnostikai, stadijas noteikšanai, ārstēšanai un novērošanai // <http://www.vmnvd.gov.lv/uploads/files/4fd98a1ba3853.pdf> (sk. 12.02.2014.).

8. Lin F., Zhang Q. J., Zheng F. Y., et al. Laparoscopically assisted versus open surgery for endometrial cancer – a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int J Gynecol Cancer*, 2008; 18 (6): 1315–1325.
9. Mohan D. S., Samuels M. A., Selim M. A., et al. Longterm outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma // *Gynecol Oncol*, 1998; 70 (2): 165–171.
10. Nout R. A., van de Poll-Franse L. V., Lybeert M. L., et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) // *Trial J Clin Oncol*, 2011; 13: 1692–1700.
11. Palomba S., Falbo A., Mocciaro R., et al. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) // *Gynecol Oncol*, 2009; 112 (2): 415–421.
12. Renehan A. G., Tyson M., Egger M., et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies // *Lancet* 2008; 371: 569–578.
13. Scholten A. N., Van Putten W. L. J., Beerman H., et al. Postoperative radiotherapy for Stage I endometrial carcinoma: Long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 63: 834–838.
14. Solhjem M. C., Petersen I. A., Haddock M. G. Vaginal brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical Stage I endometrial cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 62: 1379–1384.
15. Slimību profilakses un kontroles centrs // <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/> (sk. 22.01.2014.).
16. Todo Y., Kato H., Kaneuchi M., et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*, 2010; 375 (9721): 1165–1172.
17. Vīberga I. Ginekoloģija. – Rīga, Medicīnas apgāds, 2013. – 356.–362. lpp.

Dzīves kvalitātes un sāpju novērtējums pacientēm ar ārējo krūts protēzi, kuras izmanto speciālu krūts protēzes stiprinājumu

Kitija Āķe¹, Kristaps Circenis², Gundars Rusovs³

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Maģistrantūras studiju programma "Māšzinības",

² Māšzinību un dzemdību aprūpes katedra,

³ Rehabilitācijas katedra

Kopsavilkums

Ievads. Visā pasaulē un arī Latvijā krūts vēzis ir visizplatītākā onkoloģiskā slimība sievietes vidū. Latvijā krūts vēzis visizplatītākais ir sievietēm vecumā no 35 līdz 64 gadiem un 35% gadījumu krūts vēzis tiek konstatēts slimības II un III stadijā. 75% gadījumu tiek veikta mastektomija [Slimību profilakses un kontroles centrs]. Mastektomija atstāj dziļas psiholoģiskas, emocionālas un sociālas sekas, izraisot depresiju, pazeminātu pašvērtējumu un darbaspēju zudumu, kas ietekmē dzīves kvalitāti [Maunsell, et al., 1993]. Dzīves kvalitāti ietekmē arī pēcmastektomijas sāpes.

Ārvalstu pētījumi liecina, ka rehabilitācijas pakalpojumi, tostarp fizioterapija, peldēšana un masāža, samazina pēcoperācijas sāpes un uzlabo dzīves kvalitāti [Schuele, 1998], taču šo pakalpojumu pieejamība lielo izmaksu dēļ var būt sabiedrībai nepieejama. Viens no veidiem, kā uzlabot dzīves kvalitāti un samazināt pēcoperācijas izraisītās sāpes, ir speciāla krūts protēzes stiprinājuma lietošana – to izmantojot, sievietes atzīmē pozitīvu sāpju dinamiku un dzīves kvalitātes uzlabošanos.

Darba mērķis. Novērtēt dzīves kvalitāti un sāpju intensitāti pacientēm ar ārējo krūts protēzi, kuras izmanto speciālu krūts protēzes stiprinājumu.

Materiāls un metodes. Tika veikts kvantitatīvs eksperimentāls dizaina pētījums, lietojot autoreis veidotu izlases vispārīgā raksturojuma anketu, Korleta un Bišopa (1976) ķermeņa daļu diskomforta subjektīvo novērtējuma skalu, Makgila sāpju aptaujas anketu un SF-36 veselības anketu. Kopumā tika ievāktas 60 derīgas anketas. Kontroles un eksperimentālajā grupā bija katrā pa 30 sievietēm, kur vienīgā atšķirība eksperimentālajā grupā bija speciāla krūts protēzes stiprinājuma lietošana.

Rezultāti. Pētījuma rezultāti parādīja, ka pēc eksperimenta sāpes eksperimentālajā grupā statistiski ticami samazinājās visās sāpju lokalizācijas zonās, kā arī sāpju apraksta rādītājos. Dzīves kvalitāte statistiski ticami uzlabojās dimensijās (PF), (RP), (BP), (RE), (MH) un fiziskajai, psihiskajai veselībai kopumā.

Secinājumi. Eksperimentālajā grupā pētījuma beigās sāpju intensitāte kopumā visās sāpju lokalizācijas vietās samazinājās, kā arī bija statistiski ticams uzlabojums lielākajā daļā dzīves kvalitātes parametru.

Atslēgvārdi: dzīves kvalitāte, mastektomijas izraisītās sāpes, ārējās krūšu protēzes, mastektomijas krūsturis, ķermeņa tēla izmaiņas, rehabilitācija pēc mastektomijas.

Ievads

Latvijā saslimstība un mirstība no krūts vēža ieņem pirmo vietu starp visiem ļaundabīgajiem audzējiem sievietes vidū un šobrīd aptuveni 35% ļaundabīgo krūts audzēju tiek konstatēti slimības trešajā un ceturtajā stadijā, kas rada nepieciešamību pēc mastektomijas [Slimību profilakses un kontroles centrs]. 75% gadījumu tiek veikta mastektomija, kas rada pēcmastektomijas sāpes un emocionālas ciešanas.

Ārvalstu pētījumi liecina, ka šobrīd apmēram 90% sievietes pēc krūts mastektomijas izvēlas valkāt ārējās krūts protēzes [Livingston, White, Roberts, et al., 2005], un tie parāda, ka protēze ir būtisks faktors, kas sievietei palīdz uzlabot ķermeņa tēlu, dzīves kvalitāti, un samazināt emocionālas ciešanas [Fallowfield, et al., 1990].

Pētījumi pierāda, ka būtiska nozīme ir simptomiem, kuri var rasties pēcmastektomijas periodā. Sieviete var attīstīties noguruma, nejutīguma, nerva bojājuma pazīmes, limfas traucējumi, samazināta augšējo ekstremitāšu mobilitāte pleca locītavā, kā arī sāpes paduses, plecu, spranda un muguras rajonā [Gondiyavar, 2008]. Ir pierādīts, ka šos simptomus var samazināt ar fizioterapiju, masāžām un peldēšanas nodarbībām [Schuele, 1998], taču dārgo izmaksu dēļ tie var būt nepieejami.

Šobrīd Latvijā "Tehnisko palīg līdzekļu noteikumi" nosaka, ka turpmāk krūšu protēzes bez maksas var saņemt visas sievietes, kam pēc krūts vēža operācijas nepieciešama protēze [Šaboha, 2012], taču valsts apmaksātajā programmā neietilpst speciāls krūts protēzes stiprinājums, kurš pēc sievietes subjektīvā viedokļa samazina sāpes, tādēļ tika veikts kvantitatīvs eksperimentāla dizaina pētījums, lai noskaidrotu, vai sāpes samazinās un dzīves kvalitāte pieaug, izmantojot speciālu krūts protēzes stiprinājumu.

Darba mērķis

Novērtēt dzīves kvalitāti un sāpju intensitāti pacientēm ar ārējo krūts protēzi, kuras izmanto speciālu krūts protēzes stiprinājumu.

Materiāls un metodes

Pētījuma dati tika ievākti laika periodā no 2014. gada janvāra sākuma līdz 2014. gada aprīļa beigām. Pētījuma laikā četros mēnešos kopumā tika aptaujātas 66 sievietes un tika iegūtas 60 derīgas anketas. Sievietes bija vecumā no 40 līdz 60 gadiem ar I-IV vēža stadiju, amputācija pacientēm tika veikta no 2009. līdz 2012. gadam, un viņas bija saņēmušas krūts protēzi. Tika lietota hormonu, staru, ķīmijas un medikamentoza terapija.

Pacienšu atzīmētie sāpju rajoni netika atsevišķi analizēti pēc ārstēšanas veida, slimības stadijas un lietotajiem medikamentiem, tādēļ gan kontroles, gan eksperimentālā grupa pētījuma laikā tika atlasīta iespējami līdzīga. Vienīgā atšķirība starp kontroles un eksperimentālo grupu bija speciāla krūts protēzes stiprinājuma valkāšana. Krūts protēzes stiprinājums ir krūšturis vai korsete, kas šūts no stingra kokvilnas materiāla, ar kabatiņu, kurā ievietot protēzi. Pēc sievietes funkcionālā stāvokļa novērtēšanas tajā pēc nepieciešamības var iešūt metāla stieples, kas palīdz noturēt mugurkaulu pareizā stāvoklī, tā mazinot sāpes kādā sāpju zonā. Speciāliem krūts protēzes stiprinājumiem ir iespējami dažādi izmēri, aizmugurējā un priekšējā daļā tos var veidot īsākus vai garākus (sk. 1. att.).

Pētījuma sākumā veiktas strukturētas intervijas, izmantojot autores veidotu izlases vispārīgā raksturojuma anketu, Korleta un Bišopa [Corlett, Bishop, 1976] ķermeņa daļu diskomforta subjektīvo novērtējuma skalu, Makgila sāpju aptaujas anketu, kur iekļauta vizuālā analoga skala, sāpju intensitātes skala un sāpju apraksts [Melzack, 1987], un SF-36 veselības anketu. Pēc mēneša veikti atkārtoti mērījumi.

Statistiskās atšķirības noteiktas, izmantojot SPSS 17 un Microsoft Excel programmatūras.

1. attēls. Speciāli krūts protēzes stiprinājumi, kas izgatavoti kā korsete un krūšturis*
Supportings of special breast prostheses are made as corset and brassiere



* Foto: Protezēšanas un ortopēdijas centra arhīvs.

Rezultāti

Pētījuma gaitā tika noskaidrotas statistiski nozīmīgās atšķirības mērījumos starp kontroles un eksperimentālo grupu, kur tika novērota sāpju samazināšanās eksperimenta beigās. Vidējā sāpju intensitāte tika noteikta, izmantojot Makgila sāpju aptaujas anketu, kur maksimālā sāpju intensitāte vērtēta kā 60 punkti. Pētījuma beigās tika iegūti dati, ka sāpes plecu, krūšu, jostas-krustu daļā kontroles un eksperimentālajā grupā pēc eksperimenta statistiski ticami atšķirās (sk. 1. tab.), kas pierāda speciāla krūts protēzes stiprinājuma efektivitāti sāpju samazināšanā. Pārliecinošāki sāpju samazināšanās rezultāti, veicot mērījumus, tika novēroti eksperimentālajā grupā. Pētījuma beigās sāpes statistiski ticami samazinājās visās sāpju lokalizācijas zonās (sk. 2. tab.).

Pētījuma gaitā tika analizēts, kā sāpes ietekmē dzīves kvalitāti, un tika iegūti statistiski nozīmīgi dati, kuros vērojamas atšķirības vairākos dzīves kvalitātes parametros. Dzīves kvalitātes parametros, kur rādītāji tika analizēti starp grupām, pētījuma beigās tika iegūtas statistiski nozīmīgas atšķirības trīs

parametros (fiziskā loma, emocionālā loma un garīgā veselība) un fiziskās un psihiskās veselības komponentam kopumā (sk. 2. att.). Šie rādītāji liecina, ka eksperimentālajā grupā pēc eksperimenta ir vērojama uzlabošanās ikdienas aktivitāšu veikšanā un darbā, ir samazinājušās psihoemocionālas problēmas, piemēram, aizkaitināmība, depresīvs noskaņojums, nesavaldība, koncentrēšanās un domāšanas grūtības.

Pēc eksperimenta analizējot iegūtos rezultātus, eksperimentālajā grupā tika novērotas atšķirības vēl vairākos parametros: fiziskā funkcionēšana, fiziskā loma, ķermeņa sāpes, vitalitāte, emocionālā loma, garīgā veselība, kā arī fiziskās, psihiskās veselības komponentam kopumā (sk. 3. att.). Šie rādītāji liecina par spēju veikt dažādas fiziskās aktivitātes, arī ļoti grūtas, neizjūtot veselības stāvokļa izraisītu ierobežojumu, kā arī par to, ka sāpes un aktivitāšu ierobežojumi ir mazinājušies un sievietes jūtas enerģijas pilnākas.

1. tabula. Sāpju intensitātes statistiski ticama samazināšanās starp kontroles un eksperimentālo grupu eksperimenta beigās

Pain intensity a statistically significant decrease between the control and experimental groups at the end of the experiment

Sāpju lokalizācijas vieta	Pacienšu grupa	Pacienšu skaits, n	Vidējā sāpju intensitāte, punkti	SD	SE	t	p vērtība
Plecu daļa	E	10	19,5	4,48	1,42	-3,22	0,00*
	K	15	26,9	6,29	1,62		
Krūšu daļa	E	5	19,4	5,13	2,29	-2,39	0,05*
	K	3	27,3	3,06	1,76		
Jostas-krustu daļa	E	20	18,2	5,51	1,30	-3,07	0,00*
	K	7	25,3	4,23	1,60		
Jostas daļa	E	6	17,6	7,62	2,69	-1,99	0,07
	K	6	25,0	5,62	2,30		
Kakla daļa	E	13	20,7	5,30	1,47	-1,70	0,10
	K	14	25,1	7,96	2,13		

* $p < 0,05$.

E – eksperimentālā grupa, K – kontroles grupa, SD – standartdeviācija, SE – standartkļūda, t – kritiskā vērtība.

2. tabula. Eksperimentālās grupas sāpju intensitātes izvērtējums to lokalizācijas vietās

The experimental group internal pain intensity assessment localization places

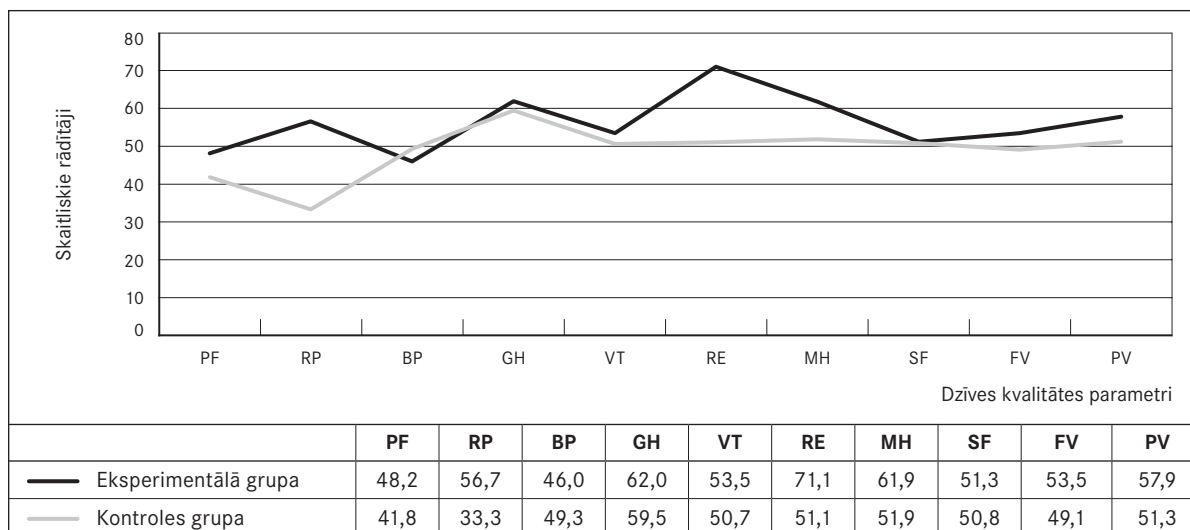
Sāpju lokalizācijas vieta	Sāpju izvērtēšanas laiks	Vidējā sāpju intensitāte, punkti	Pacienšu skaits, n	SD	SE	t	p vērtība
Plecu daļa	Pirms eksperimenta	24,5	10	6,75	2,14	3,44	0,00*
	Pēc eksperimenta	19,5	10	4,48	1,42		
Krūšu daļa	Pirms eksperimenta	26,8	5	4,97	2,22	2,89	0,05*
	Pēc eksperimenta	19,4	5	5,13	2,29		
Jostas-krustu daļa	Pirms eksperimenta	23,4	20	5,28	1,25	5,96	0,00*
	Pēc eksperimenta	18,2	20	5,51	1,30		
Jostas daļa	Pirms eksperimenta	26,3	6	3,08	1,25	4,65	0,01*
	Pēc eksperimenta	14,8	6	6,11	2,50		
Kakla daļa	Pirms eksperimenta	27,5	13	3,13	0,87	4,75	0,00*
	Pēc eksperimenta	20,7	13	5,30	1,47		

* $p < 0,05$.

SD – standartdeviācija, SE – standartkļūda, t – kritiskā vērtība.

2. attēls. Dzīves kvalitātes salīdzinājums pēc eksperimenta starp grupām

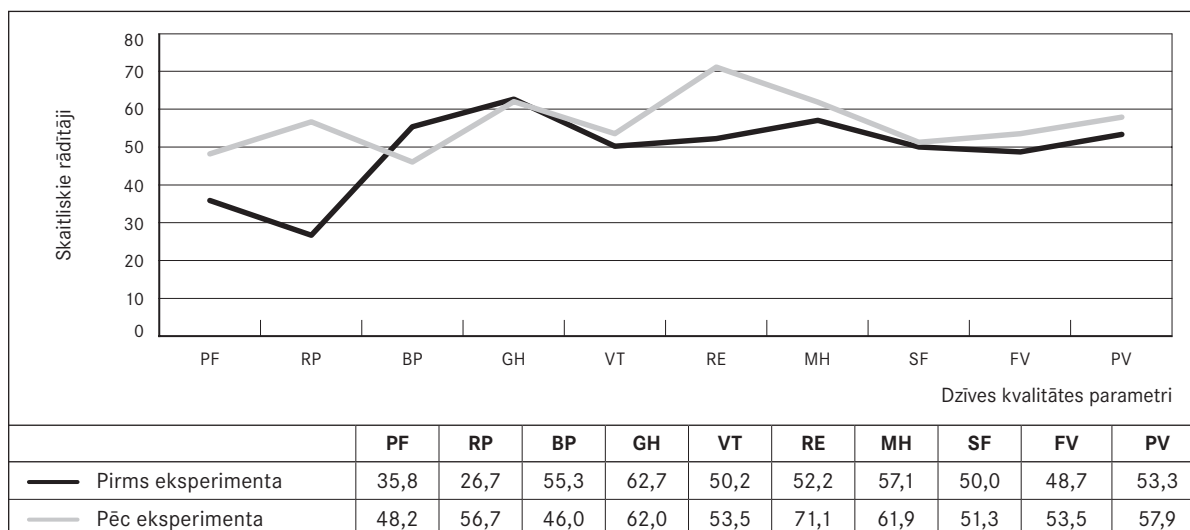
Quality of life comparison between the experimental and control groups after experiment



PF – fiziskā funkcionēšana, RP – fiziskā loma, BP – ķermeņa sāpes, GH – vispārējais veselības stāvoklis, VT – vitalitāte, RE – emocionālā loma, MH – garīgā veselība, SF – sociālā funkcija, FV – fiziskā veselība, PV – psihiskā veselība.

3. attēls. Dzīves kvalitātes salīdzinājums eksperimentālajā grupā pēc eksperimenta

Quality of life comparison in the experimental group after the experiment



PF – fiziskā funkcionēšana, RP – fiziskā loma, BP – ķermeņa sāpes, GH – vispārējais veselības stāvoklis, VT – vitalitāte, RE – emocionālā loma, MH – garīgā veselība, SF – sociālā funkcija, FV – fiziskā veselība, PV – psihiskā veselība.

Diskusija

Pētījuma mērķis bija novērtēt dzīves kvalitāti un sāpju intensitāti pacientēm ar ārējo krūts protēzi, kuras lieto speciālu krūts protēzes stiprinājumu, kā rezultātā tiku rekomendēts visām sievietēm pēc mastektomijas valkāt speciālu krūts protēzes stiprinājumu. Pētījumu nebija iespējams veikt ilgākā laika posmā, un tas bija vērsts uz konkrētu populāciju, tomēr tika iegūts pietiekams skaits anketu, no kurām pētījuma mērķis tika sasniegts atbilstoši pētījuma laika intervālam.

Pētījuma tematika nav sabiedrībā plaši zināma. Šāds pētījums, kur tika vērtēta speciāla krūts protēzes stiprinājuma efektivitāte sāpju samazināšanā, Latvijā tika veikts pirmo reizi. Arī ārvalstīs tā pozitīvā ietekme uz sāpēm netiek aprakstīta nevienā pētījumā, taču tiek aprakstīti, piemēram, krūstura izgatavošanas standarti.

Lai salīdzinātu iegūtos rezultātus ar literatūrā pieejamiem datiem, tika apskatīts pētījums, ko veica Anne Kārki un viņas kolēģi, kur tika konstatēts, ka visbiežākie traucējumi, kas radās 6 mēnešus pēc mastektomijas, bija sāpes amputētās krūts apvidū – 45,8% gadījumu, paduses rajonā, tostarp tūska paduses rajonā, – 45,8% gadījumu un kakla-plecu sāpes – 38,5% gadījumu [Kārki, *et al.*, 2005]. Uzmanību piesaista fakts, ka arī manis veiktajā pētījumā izteiktas bija sāpes kakla un plecu reģionā. Eksperimentālajā grupā novērojams, ka sāpes kakla un plecu zonā ir vairumam sieviešu. Arī sāpes krūšu un jostas-krustu daļā bija vairāk izplatītākas eksperimentālajā grupā nekā kontroles grupā. Kontroles grupā visizplatītākās sāpes bija plecu un kakla daļā.

Arī Gārtnera veiktajā pētījumā tika apskatītas visbiežākās sāpju lokalizācijas zonas, kur no 1331 sievietes 86% sāpes lokalizējās krūšu zonā, paduses rajonā – 63%, plecā – 57% un kādā no citām zonām – 56% gadījumu. Gārtners ziņoja, ka vienā reģionā sāpes atzīmēja 18% sieviešu, divos reģionos – 28% sieviešu, trijos reģionos – 28% sieviešu un četros – 26% sieviešu [Gartner, *et al.*, 2009]. Šajā pētījumā izteiktākās ir tieši krūšu daļas sāpes, bet jāpiemin, ka šīs sāpes lokalizējas noņemtās krūts rajonā, nevis mugurkaula krūšu daļā. Šīs sāpes, iespējams, ir saistītas ar pēcoperācijas sekām un rētas sadzīšanas laiku. Gārtners ziņoja, ka sāpes lokalizējušās vairākos reģionos; salīdzinot šos datus ar manā pētījumā iegūtajiem datiem, vērojams, ka pārsvarā sievietes atzīmē vairāk nekā divas sāpju lokalizācijas vietas.

Analizējot rezultātus pēc mēneša, starp abām grupām tika novērotas statistiski ticamas atšķirības, kā arī sāpju samazinājums eksperimentālajā grupā plecu un jostas-krustu daļā, $p < 0,05$. Tā kā vienīgais šo grupu atšķirīgais faktors bija speciāls krūts protēzes stiprinājums, tad šie rezultāti pierāda, ka, izmantojot speciālu krūts protēzes stiprinājumu, ir iespējams samazināt sāpes plecu, krūšu un jostas-krustu daļā.

Jāpiemin, ka literatūrā ir atrodama teorija, ka krūštura plecu lences noslīdēšana rada plecu un muguras sāpes [Livingstone, 2013].

Vērtējot rezultātus eksperimentālajā grupā pēc eksperimenta, vidējās sāpes pēc to intensitātes statistiski ticami atšķīrās visās sāpju lokalizācijas vietās ($p < 0,05$), kas vēl jo vairāk rada pārliecību, kas speciāls krūts protēzes stiprinājums samazina sāpes.

Literatūrā nav pieejama informācija, kā mainās sāpes, izmantojot tieši speciālu krūts protēzes stiprinājumu, taču ir izpētīts, ka neatbilstoša krūts atbalsta nodrošināšana, jo īpaši fizisko aktivitāšu laikā, var veicināt dažādas balsta un kustību sistēmas problēmas, piemēram, galvas, kakla, muguras un augšējo ekstremitāšu sāpes, kas sievietēm rada nepieciešamību lietot sāpes mazinošus medikamentus vai fizioterapijas pakalpojumus [Kaye, 1972].

Analizējot rezultātus pēc eksperimenta, starp grupām tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības ($p < 0,05$) šādos rādītājos: fiziskā loma, emocionālā loma un garīgā veselība, kā arī fiziskajai un psihiskajai veselībai kopumā. Šie rādītāji liecina, ka eksperimentālajā grupā sievietēm ir uzlabojusies fiziskā veselība, kā rezultātā sievietes aktīvāk var iesaistīties ikdienas aktivitātēs.

Iegūtie rezultāti liecina, ka, samazinot sāpes, kā metodi pieminot speciālu krūts protēzes stiprinājumu sievietēm pēc mastektomijas, iespējams uzlabot fizisko veselību, un samazinot fiziskās veselības problēmas iespējama aktīvāka iesaistīšanās ikdienas aktivitātēs, piemēram, fiziskajās, kā rezultātā iespējams uzlabot garastāvokli.

Eksperimentālajā grupā dzīves kvalitātes parametri pēc eksperimenta uzlabojās šādos rādītājos: fiziskā funkcionēšana, fiziskā loma, ķermeņa sāpes, vitalitāte, emocionālā loma, garīgā veselība, kā arī fiziskajai un emocionālajai veselībai kopumā.

Šie rādītāji vēl jo vairāk atspoguļo to, ka speciālam krūts protēzes stiprinājumam ir nozīme dzīves kvalitātes uzlabošanā, jo atšķirības vērojamas gandrīz visos parametros.

Jāpiezīmē, ka nav tādu pētījumu, kuros dzīves kvalitātes atšķirības tiek mērītas pacientēm, kuras izmanto speciālu krūts protēzes stiprinājumu, lai samazinātu sāpes. Taču kādā pētījumā, ko veica Makdonalds un kur piedalījās 59 sievietes tika mērīta dzīves kvalitāte saistībā ar sāpēm divos laika intervālos. Pirmo reizi dzīves kvalitāte saistībā ar sāpēm tika mērīta 1996. gadā, bet atkārtoti – 2002. gadā. Šajā pētījumā tika iegūtas statistiski ticama uzlabošanās tikai fiziskās funkcionēšanas jomā, kur $p = 0,00$ [Macdonald, *et al.*, 2005]. Jāpiezīmē, ka pētījumā nebija skaidrs, kā šīs 59 sievietes tika aptaujātas atkārtoti, taču, iespējams, izmaiņas šajā parametrā ir saistītas ar tehnoloģiju attīstību laika gaitā, kuras izmantojot iespējams uzlabot fiziskos rādītājus un veselību kopumā.

Pētījumā sāpes tika novērotas sievietēm vairākos ķermeņa reģionos vienlaikus, bet literatūrā ir pieejams pētījums, kur tika pētīts, kā dzīves kvalitāti ietekmē reģionālas sāpes (noteiktā rajonā) starp sāpēm vairākos reģionos. Tika novērotas statistiski ticamas atšķirības šādos rādītājos: PF = 68,6, $p = 0,01$; RP = 63,6, $p = 0,01$; un BP = 60, $p = 0,01$, kas pierādīja, ka sāpes vairākos reģionos ietekmē fiziskās funkcionēšanas jomu (skriešanu, uzkāpšanu pa trepēm, mazgāšanos un citas aktivitātes), fizisko lomu, kas liecina par samazinātām darbaspējām un iesaistīšanos aktivitātēs, kā arī ķermeņa sāpes, kas saistītas ar ierobežotām aktivitātēm sāpju dēļ [Carol, *et al.*, 2005]

Secinājumi

1. Kontroles grupā pētījuma laikā netika novērotas statistiski nozīmīgas izmaiņas sāpju intensitātes, vizuālās analoga skalas un sāpju apraksta rādītājos.
2. Eksperimentālajā grupā pētījuma beigās sāpju apraksta rādītāju intensitāte visos reģionos statistiski ticami samazinājās.
3. Eksperimentālajā grupā pētījuma beigās sāpju intensitāte kopumā visās sāpju lokalizācijas vietās samazinājās.
4. Eksperimentālajā grupā pētījuma beigās sāpju intensitātes rādītāji pēc vizuālās analoga skalas samazinājās jostas-krustu, plecu un kakla daļā un palika nemainīga pārējos reģionos.
5. Eksperimentālajā grupā pētījuma beigās bija statistiski ticams uzlabojums lielākajā daļā dzīves kvalitātes parametru.

Pateicība

Pētījums "Dzīves kvalitātes un sāpju novērtējums pacientēm ar ārējo krūts protēzi, kuras izmanto speciālu krūts protēzes stiprinājumu" tapis Māzinību fakultātes maģistrantūras studiju programmas ietvaros.



Quality of Life and Pain Assessment Using External Breast Prosthesis and Special Breast Prosthesis Attachment

Abstract

All around the world, also in Latvia, breast cancer is the most common cancer in the women. In Latvia, breast cancer is most common in women aged 35–64 and 35% of breast cancer cases are detected in stage II and III. In 75% of those cases, mastectomy is performed [SPKC]. Mastectomy leaves deep psychological, emotional and social consequences, leading to depression, low self-esteem and incapacity affecting quality of life [Maunsell, *et al.*, 1993]. Quality of life also affected after-mastectomy pain syndrome.

Foreign studies have shown that rehabilitation services including physiotherapy, swimming and massage reduce post-operative pain and improve quality of life, but the availability of these services due to the high cost may be inaccessible to the public. One of the ways to improve the quality of life and reduce post-operative pain is a special breast prosthesis use, during which a woman observes a positive dynamics of pain and quality of life.

The aim of the study was to assess the quality of life and pain intensity using external breast prostheses and a special breast prosthesis mount.

It was made in a quantitative experimental study design, using the author's drawing samples of general characteristics questionnaire by Corlet and Bishop (1976) Body part discomfort subjective grading scale, McGill pain questionnaire and the SF-36 health questionnaire. A total of 60 valid questionnaires were collected. The control and experimental groups were compiled, each of 30 women, where the only difference in the experimental group was specific breast prosthesis mount.

Results of the study showed that in the experimental group, a statistically significant reduction of pain in all pain localisation areas and the quality of life determined statistically significant improvement in dimensions (PF), (RP), (BP), (RE), (MH) and physical and mental health in general.

In the experimental group, at the end of the study, pain intensity in all pain areas decreased and the quality of life in most parameters statistically significantly improved.

Keywords: quality of life, pain mastectomy external breast prosthesis, mastectomy bra, body image changes, rehabilitation after mastectomy.

Literatūra

1. Corlett E. N., Bishop R. P. A technique for measuring postural discomfort // *Ergonomics*, 1976; 19 (2): 175–182.
2. Burckhardt C. S., Jones K. D. Effects of chronic widespread pain on the health status and quality of life of women after breast cancer surgery // *Health and Quality of Life Outcomes*, 2005; 3: 30.
3. Fallowfield L. J., Hall A., Maguire G. P., Baum M. Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial // *British Medical Journal*, 1990; 301 (6752): 575–580.
4. Gondiyavar S.B. Rajiv Handhi University of health sciences Bangalore, Karnataka. Annexure-II. Synopsis proforma for registration of subjects for disertation // www.google.com/search?q=cache:http://www.rguhs.ac.in/cdc/onlinecdc/uploads/05_N010_4507.doc (sk. 04.02.2014.).
5. Gärtner R., Jensen M. B., Nielsen J., et al. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery // *JAMA*, 2009; 302 (18): 1985–1992.
6. Kärki A., Simonen R., Mäkiä E., Selfe J. Impairments, activity limitations and participation restrictions 6 and 12 months after breast cancer operation // *J Rehabil Med*, 2005; 37 (3): 180–188.
7. Kaye B. L. Neurologic changes with excessively large breasts // *South Med J*, 1972; 65 (2): 177–180.
8. Livingston P. M., White V. M., Roberts S. B., et al. Women's satisfaction with their breast prosthesis – What determines a quality prosthesis? // *Eval Rev*, 2005; 29 (1): 65–83.
9. Livingstone K. Beauty bras // <http://www.janicecleghorn.co.nz/bras.htm> (sk. 15.01.2014.).
10. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire // *Pain*, 1987; 30 (2): 191–197.
11. Macdonald L., Bruce J., Scott N. W., et al. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome // *British Journal of Cancer*, 2005; 92 (2): 225–230.
12. Maunsell E., Brisson J., Deschênes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer // *Can J Surg*, 1993, 36 (4): 315–320.
13. Slimību profilakses un kontroles centrs. Krūts vēzis ir galvenais priekšlaicīgas nāves cēlonis 35–64 gadus vecām sievietēm Latvijā, SPKC aicina izmeklēties regulāri // <http://www.spkc.gov.lv/aktualitates/365/kruts-vezis-ir-galvenais-priekslaicigas-naves-celonis-35-64-gadus-vecam-sievietem-latvija-spkc-aicina-izmekleties-regulari> (sk. 13.03.2014.).
14. Schuele K. Schwimmen mit Krebspatienten. Gesund durch Schwimmen. Chancen Risiken und Programme. – Schorndorf: Hofman Verlag. Schüle K, 1998. – Pp. 151–155.
15. Šaboha I. Turpmāk krūšu protēzes sievietēm nodrošinās bez maksas // <http://lportals.lv/skaidrojumi.php?id=245473> (sk. 03.01.2014.).

HLA II klases alēles juvenila idiopātiska artrīta slimniekiem ar temporomandibulāro locītavu artrītu

Zane Dāvidsone, Jeļena Eglīte¹, Sarmīte Dzelzīte², Arina Lazareva,
Ruta Šantere², Dace Bērziņa², Valda Staņēviča

Rīgas Stradiņa universitāte, Pediatrijas katedra, Latvija

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Klīniskās imunoloģijas un imunoģenētikas starpkatedru laboratorija, Latvija

² Bērnu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Temporomandibulāro locītavu (TML) artrīts bērniem ar juvenilu idiopātisku artrītu sastopams 38–87% gadījumu. TML artrīta diagnostikas zelta standarts ir magnētiskās rezonanses izmeklējums (MRI) ar kontrastvielu. Pētījumos pierādīts, ka dažādām HLA II klases alēlēm ir riska vai protektīva nozīme noteiktu JIA tipu attīstībā.

Darba mērķis. Noteikt riska un protektīvās HLA II klases alēles JIA slimniekiem ar TML artrītu.

Materiāls un metodes. Piecdesmit trim JIA slimniekiem, kuriem laikposmā no 2010. līdz 2014. gadam tika veikts MRI TML, tika veikta HLA-DRB; DQB1; DQA1 alēļu genotipēšana, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju ar sekvenču specifiskiem praimeriem. Alēļu asociācija tika noteikta, izmantojot χ^2 testu. Aprēķināta $p < 0,05$ vērtība un izredžu attiecība (*odds ratio* – *OR*), izmantojot *EPI INFO* programmas 6. versiju.

Rezultāti. Analizēti 53 pacienti ar vidējo vecumu $14,7 \pm 1,2$ gadi (no 1,2 līdz 17,9); 39 (73,6%) meitenes un 14 (26,4%) zēni. Vidējais slimības ilgums bija $3,9 \pm 2,2$ gadi (no 0,2 līdz 10,2). JIA slimnieku sadalījums pa tipiem: seronegatīvs poliartrīts – 29 (54,7%) pacientiem, seropozitīvs poliartrīts – 6 (11,3%), progresējošs oligoartrīts – 4 (7,5%), artrīts ar entezītu – 9 (17,0%), nediferencēts – 2 (4,8%) un sistēmisks – 2 (4,8%) pacientiem.

Izvērtējot TML MRI, pacienti tika sadalīti divās grupās: 1. ar aktīvām iekaisuma pazīmēm un / vai strukturālu locītavas bojājumu, 2. bez patoloģiskām izmaiņām vai vieglu sinoviālo apvalku kontrastēšanas. Pirmajā grupā biežāk tika konstatētas alēles DRB1 *16:01 (*OR* 0,90, $p = 0,0001$), *13:01 (*OR* 6,34, $p = 0,001$); DQB1 *02:01–02:02 (*OR* 3,30, $p = 0,001$); DQA1 *02:01 (*OR* 6,39, $p = 0,041$). Otrajā grupā biežāk sastopamas bija DRB1 *11:01 (*OR* 0,17, $p = 0,0001$); DQB1 *03:01 (*OR* 0,30, $p = 0,005$), *05:01 (*OR* 0,40, $p = 0,026$); DQA1 *05:01 (*OR* 0,22, $p = 0,001$).

Secinājumi. 1. JIA slimniekiem ar alēlēm DRB1 *16:01, *13:01; DQB1 *02:01–02:02 un DQA1 *02:01 varētu būt augstāks risks TML artrītam. 2. Alēlēm DRB1*11:01; DQB1 *03:01, *05:01 un DQA1 *05:01, iespējams, ir protektīva nozīme TML artrīta attīstībā.

Atslēgvārdi: temporomandibulāro locītavu artrīts, juvenils idiopātisks artrīts, HLA II klases alēles.

Ievads

Biežākā reimatiskā slimība bērnu vecumā – juvenils idiopātisks artrīts (JIA) – var skart dažādas locītavas, tajā skaitā temporomandibulārās locītavas (TML), kuru iesaiste pēc literatūras datiem ir no 38 līdz 87% pacientu [Cannizzaro, 2011; Küseler, 1998; Stoll, 2012]. Kā sekas TML artrītam var attīstīties

agrīns locītavās ieejošo struktūru bojājums, kā rezultātā attīstās dažādi dentofaciāli morfoloģiski un funkcionāli traucējumi, piemēram, mikrognātija, retrognātija, sejas asimetrija, patoloģisks sakodiens, samazināts mutes atvērums [Fjeld, 2010].

Magnētiskās rezonanses izmeklēšana (MRI) ar kontrastvielu ir informatīvākā metode, lai diagnosticētu TML artrītu [Weiss, 2008; Müller, 2009]. TML artrīta izvērtēšanā liela nozīme ir MRI interpretācijai, uz ko norāda pētījums, kurā MRI TML bērniem veikts kādu citu iemeslu dēļ. Konstatēts, ka viegla sinoviālo apvalku kontrastēšanās ir sastopama arī bērniem un pusaudžiem, kuriem nav artrīta [von Kalle, 2013].

Līdz pat 71% pacientu TML artrīta gadījumā ir raksturīga asimptomātiska norise, tādēļ ir svarīgi noskaidrot riska faktorus, lai noteiktu pacientu grupu, kuriem būtu nepieciešama agrīna diagnostika ar MRI [Weiss, 2008; Müller, 2009]. Ir noskaidrots, ka TML artrīta simptomi ir sāpes TML kustību laikā, grūtības sakošļāt barību, asimetrija maksimāla mutes atvēruma gadījumā, krepitācija, klikšķēšana, kā arī samazināts mutes atvērums. Tomēr šiem simptomiem ir augsta specifitāte, bet zema sensitivitāte [Cannizzaro, 2011; Twilt, 2004]. Ar TML artrīta atradi MRI visbiežāk korelē samazināts mutes atvērums, tomēr, par spīti detalizētai pacienta izmeklēšanai, ko veicis gan reimatologs, gan ortodonts, TML artrītu bieži neizdodas klīniski konstatēt [Müller, 2009].

Līdz šim noskaidrots, ka riska faktori TML artrītam varētu būt poliartikulāra slimības gaita, artrīts augšējās ekstremitātēs, jaunāks vecums slimības sākumā, augstāki iekaisuma rādītāji, savukārt HLA B27 antigēna esamībai līdzšinējos pētījumos bijusi protektīva nozīme [Cannizzaro, 2011]. Nereti TML artrīts var attīstīties izolēti, un ir pētījumi, kuros TML artrīta biežums dažādās JIA grupās būtiski neatšķiras, tādēļ ir svarīgi atrast specifiskākus riska faktorus vai noteiktu faktoru kombināciju [Stoll, 2012].

Ir zināms, ka dažādas HLA alēles asociējas ar risku noteiktām slimības gaitas īpatnībām, kā arī nosaka pacienta vecumu slimības sākumā. Piemēram, alēles HLA DR11 un DR13 asociējas ar slimības sākšanos agrīnā vecumā [Hollenbach, 2010; Murray, 1999]. Learreta un kolēģi veikuši pētījumu par dažādām HLA alēlēm pacientiem ar degeneratīvu TML bojājumu, kurā konstatēts, ka pacientiem ar DR52 alēli ir augstāks risks degeneratīvam procesam TML [Learreta, 2011].

Darba mērķis

Noteikt riska un protektīvās HLA II klases alēles JIA slimniekiem ar TML artrītu.

Materiāls un metodes

Analizēti 53 Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā ārstēti JIA slimnieki, kuriem laikposmā no 2010. līdz 2014. gadam tika veikts MRI TML ar kontrastvielu. Pārsvārā (izņemot trīs no TML puses asimptomātiskus pacientus) MRI veikts tādēļ, ka pacientam bija sūdzības par TML vai vizuālu apakšžokļa asimetriju.

TML izmeklējuma standarts: T1, T2 FS (tauku piesātinājums) koronāri; T1, T2 slīpi sagitāli; pēc kontrastvielas devas (0,2 mmol/kg) T1 slīpi sagitāli, T1 FS aksiāli (8–10 minūtes pēc injekcijas). Atkarībā no MRI atrades pacienti tika sadalīti divās grupās: 1) ar aktīva iekaisuma pazīmēm (sinoviālo apvalku kontrastēšanās, izņemot vieglu pakāpi; efūzija vai *pannus* locītavas somiņā, kaulu tūska) un / vai locītavā ieejošo struktūru bojājumiem (apakšžokļa kaula galviņas saplacinājums, locītavas bedrītes saplacinājums, osteofīti, erozijas); 2) bez aktīva vai hroniska locītavas bojājuma pazīmēm vai ar vieglu sinoviālo apvalku kontrastēšanos, kas vērtējama kā robežstāvoklis ar normu.

Imūnģenētiskie izmeklējumi tika veikti Rīgas Stradiņa universitātes Klīniskās imunoģenētikas un imunoloģijas starpkatedru laboratorijā. HLA genotipēšanu veica ar multipraimeru reāla laika polimerāzes ķēdes reakcijas metodi. HLA II klases DRB1* DQA1* un DQB1* alēļu specifiskuma noteikšana ar reāla laika polimerāzes ķēdes reakciju (RL-PKĶR) un amplifikācija ar sekvenču specifisku praimeru. Pētījuma ietvaros ir veikta DRB1 klases 10 alēļu, DQA1 klases 8 alēļu un DQB1 klases 10 alēļu genotipēšana. To veica, izmantojot praimeru maisījumu, kas ražots “DNA-Technology” (Krievija). Amplificēšana izdarīta

ar daudzkanālu amplifikatoru “DT-Lite” (DNA-Technology, Krievija). Alēļu asociācija tika noteikta, izmantojot χ^2 testu. Aprēķināta $p < 0,05$ vērtība un izredžu attiecība (*odds ratio* – *OR*), izmantojot *EPI INFO* programmas 6. versiju.

Rezultāti

Analizēti 53 JIA slimnieki ar vidējo vecumu $14,7 \pm 1,2$ gadi (no 1,2 līdz 17,9); 39 (73,6%) meitenes un 14 (26,4%) zēni. Vidējais slimības ilgums līdz MRI veikšanai bija $3,9 \pm 2,2$ gadi (no 0,2 līdz 10,2). JIA slimnieku sadalījums pa tipiem bija šāds: seronegatīvs poliartrīts – 29 (54,7%) pacientiem, seropozitīvs poliartrīts – 6 (11,3%), progresējošs oligoartrīts – 4 (7,5%), artrīts ar entezītu – 9 (17%), nediferencēts – 2 (4,8%) un sistēmisks – 2 (4,8%) pacientiem.

Izvērtējot TML MRI, pacienti tika sadalīti divās grupās: 1) ar aktīvām iekaisuma pazīmēm un / vai strukturālu locītavas bojājumu, 2) bez patoloģiskām izmaiņām vai vieglu sinoviālo apvalku kontrastēšanas. Pirmajā grupā biežāk tika konstatētas alēles DRB1 *16:01 (*OR* 0,90, $p = 0,0001$), *13:01 (*OR* 6,34, $p = 0,001$) (sk. 1. tab.); DQB1 *02:01–02:02 (*OR* 3,30, $p = 0,001$) (sk. 2. tab.); DQA1 *02:01 (*OR* 6,39, $p = 0,041$) (sk. 3. tab.). Otrajā grupā biežāk sastopamas bija DRB1 *11:01 (*OR* 0,17, $p = 0,0001$) (sk. 1. tab.); DQB1 *03:01 (*OR* 0,30, $p = 0,005$), *05:01 (*OR* 0,40, $p = 0,026$) (sk. 2. tab.); DQA1 *05:01 (*OR* 0,22, $p = 0,001$) (sk. 3. tab.).

1. tabula. DRB1 alēles JIA slimniekiem ar iekaisuma pazīmēm MRI salīdzinājumā ar pacientiem, kam MRI nav iekaisuma pazīmju TML vai ir viegla sinoviālo apvalku kontrastēšanās

DRB1 alleles in JIA patients with inflammation signs in MRI of TMJ compared with patients who have slight contrast enhancement of TMJ or no other signs of inflammation

DRB1 alēle	Pacienti ar iekaisuma pazīmēm MRI (aktīvām, hroniskām vai abām minētajām) (n = 37)	Pacienti, kuriem nav iekaisuma pazīmju MRI vai arī ir viegla sinoviālo apvalku kontrastēšanās (n = 16)	OR	p vērtība
*01:01	9	8	0,45	0,13
*16:01	16	8	0,90	0,0001
*11:01	7	15	0,17	0,0001
*13:01	21	2	6,34	0,001
*07:01	12	3	2,00	0,24

OR – izredžu attiecība (*odds ratio*), MRI – magnētiskās rezonanses izmeklējums.

2. tabula. DQB1 alēles JIA slimniekiem ar iekaisuma pazīmēm MRI salīdzinājumā ar pacientiem, kam MRI nav iekaisuma pazīmju TML vai ir viegla sinoviālo apvalku kontrastēšanās

DRB1 alleles in JIA patients with inflammation signs in MRI of TMJ compared with patients who have slight contrast enhancement of TMJ or no other signs of inflammation

DQB1 alēle	Pacienti ar iekaisuma pazīmēm MRI (aktīvām, hroniskām vai abām minētajām) (n = 37)	Pacienti, kuriem nav iekaisuma pazīmju MRI vai arī ir viegla sinoviālo apvalku kontrastēšanās (n = 16)	OR	p vērtība
*02:01–02:02	12	2	3,30	0,001
*03:01	11	14	0,30	0,005
*03:02	6	1	3,10	0,266
*03:03	11	3	1,90	0,260
*05:01	12	12	0,40	0,026
*06:02–8	13	3	3,60	0,710

OR – izredžu attiecība (*odds ratio*), MRI – magnētiskās rezonanses izmeklējums.

3. tabula. DQA1 alēles JIA slimniekiem ar iekaisuma pazīmēm MRI salīdzinājumā ar pacientiem, kam MRI nav iekaisuma pazīmju TML vai ir viegla sinoviālo apvalku kontrastēšanās

DQA1 alleles in JIA patients with inflammation signs in MRI of TMJ compared with patients who have slight contrast enhancement of TMJ or no other signs of inflammation

DQA1 alēle	Pacienti ar iekaisuma pazīmēm MRI (aktīvām, hroniskām vai abām minētajām) (n = 37)	Pacienti, kuriem nav iekaisuma pazīmju MRI vai arī ir viegla sinoviālo apvalku kontrastēšanās (n = 16)	OR	p vērtība
*01:01	9	5	0,80	0,001
*01:02	17	9	0,83	0,025
*02:01	12	1	6,39	0,041
*03:01	11	3	1,80	0,295
*05:01	12	16	0,22	0,001

OR – izredžu attiecība (*odds ratio*), MRI – magnētiskās rezonanses izmeklējums.

Diskusija

TMJ artrīta diagnostikas būtiskākā problēma ir tā, ka bieži artrīts šajās locītavās norit asimptomātiski. Locītavā izejošo struktūru bojājums var attīstīties agrīni pēc iniciālajām iekaisuma pazīmēm, kas paliek nepamanītas, pat rūpīgi izmeklējot pacientu. To nosaka TML anatomiskās īpatnības – apakšžokļa kaula augšanas skrimslis atrodas zem fibrozā skrimšļa, kas izklāj locītavu, tādēļ iekaisums agrīni rada augšanas traucējumus [Perttiniemi, 2009]. Ņemot vērā, ka ir svarīgi iekaisumu diagnosticēt agrīnā fāzē un ka tas bieži norit asimptomātiski, ir būtiski noteikt riska faktorus, ar kuru palīdzību varētu atlasīt pacientu grupu, kuriem agrīni jāveic MRI.

Primāri atlase varētu notikt, mērķtiecīgi iztaujājot visus JIA slimniekus par iespējamām subjektīviem simptomiem, kā arī izmantojot standartizētu, praksē vienkārši lietojamu TML objektīvās izmeklēšanas skrīningu. Šāda skrīninga ieviešana, iespējams, atklātu vairāk TML artrīta gadījumu. Tomēr iepriekšējie pētījumi liecina, ka pat rūpīga klīniska izmeklēšana nedod iespēju atklāt visus TML artrīta gadījumus, tādēļ kā papildu skrīnings varētu būt konkrētu HLA II klases riska un protektīvo alēļu vai to kombināciju noteikšana.

Līdz šim nav veikti pētījumi par HLA II klases alēlēm TML artrīta JIA slimniekiem, bet ir pētīta HLA I un II klases alēļu nozīme dažādu JIA tipu attīstībā [Hollenbach, 2010; Murray, 1999], kā arī analizētas HLA II klases alēles deģeneratīvu TML bojājumu gadījumā [Learreta, 2011]. Hollenbahs un kolēģi secinājuši, ka ir DRB1 alēles, kas samazina risku saslimt ar JIA, kā arī alēles, kas samazina risku saslimt ar konkrētiem JIA tipiem (piemēram DRB1*0401 un DRB1*0701). Mūsu pētījumā tika konstatētas gan riska, gan protektīvās HLA II klases DRB1, DQB1 un DQA1 alēles, kuru nozīme jāpārbauda, palielinot pacientu grupu, kā arī meklējot iespējamās alēļu kombinācijas, kas var paaugstināt vai samazināt risku iesaistīties TML. Hollenbaha pētījumā konstatēts, ka ir alēles, kas risku saslimt ar JIA paaugstina tik ļoti, ka samazina spēcīgu protektīvo alēļu nozīmi konkrētam pacientam.

Iespējams, ka konkrētās riska alēles nozīmē to, ka šiem pacientiem kopumā raksturīga destruktīvāka slimības gaita ar agrīnāku arī citu iesaistīto locītavu bojājumu, tādēļ minētās alēles jāizvērtē kontekstā ar citiem slimību raksturojošiem rādītājiem – kā slimības tips, ilgums, imunoloģiskie rādītāji (antinukleārās antivielas, HLA B 27 antigēns, reimatoīdais faktors), iekaisuma rādītāji, kopējais aktīvo locītavu skaits, slimības aktivitāte. Pēdējo gadu pētījumos par JIA konstatēts, ka JIA jēdziens ietver heterogēnu slimību grupu, kam, iespējams, ir vairāk nekā 7 tipi, kā definēts internacionālās reimatologu asociāciju līgas (*International League of Associations for Rheumatology – ILAR*) klasifikācijā [Cassidy, 2011]. Iespējams, šo klasifikāciju varētu pilnveidot, atklājot vairāk sakarību starp HLA II klases alēlēm un slimības gaitas īpatnībām, tai skaitā TML iesaistīšanos.

Secinājumi

1. JIA slimniekiem HLA II klases alēļu DRB1*16:01, *13:01; DQB1*02:01-02:02 un DQA1*02:01 esamība var palielināt risku TML artrītam.
2. Alēlēm DRB1*11:01; DQB1*03:01, *05:01 un DQA1*05:01, iespējams, ir protektīva nozīme TML artrīta attīstībā.

Pateicība

Pētījums veikts Rīgas Stradiņa universitātes doktorantūras studiju programmas medicīnā ietvaros. Pateicība Rīgas Stradiņa universitātes doktorantūras nodaļai par piešķirto studiju grantu HLA II klases alēļu genotipēšanai.



HLA II Class Alleles in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients with Temporomandibular Joint Arthritis

Abstract

Temporomandibular joint (TMJ) arthritis is very often (38–87%) observed in children with juvenile idiopathic arthritis. Contrast enhanced magnetic resonance imaging (MRI) is the golden standard for the diagnosis of TMJ arthritis. Previous studies show that HLA II class alleles may have protective or risk importance in JIA subtypes.

The aim of the study was to identify HLA II class alleles of risk and protection in JIA patients with TMJ involvement.

53 JIA patients in who MRI for TMJ between 2010 and 2014 was performed were genotyped for HLA-DRB1; DQB1; DQA1- using RT-PCR with sequence-specific primers. Associations of DRB1; DQB1; DQA1 alleles in patients were examined individually using the χ^2 test. P-value (< 0.05) and odds ratio were calculated using EPI INFO 6.0 software.

53 JIA patients with mean age of 14.7 ± 1.2 years (range 1.2–17.9 years), 39 (73.6%) girls and 14 (26.4%) boys, were enrolled in the study. The mean duration of the disease was 3.9 ± 2.2 years (range 0.2–10.2 years). JIA subtype was as follows: seronegative polyarthritis 29 (54.7%), seropositive polyarthritis 6 (11.3%), oligoarthritis extended 4 (7.5%), arthritis with enthesitis 9 (17.0%), undifferentiated 2 (4.8%) and 2 (4.8%) for systemic arthritis. 2 groups were separated after TMJ MRI: 1st with signs of active inflammation or any structural damage; 2nd with no pathologic signs or with slight contrast enhancement. In the 1st group, alleles DRB1*16:01 (OR 0.90, $p = 0.0001$), *13:01 (OR 6.34, $p = 0.001$); DQB1*02:01-02:02 (OR 3.3, $p = 0.001$); DQA1*02:01 (OR 6.39, $p = 0.041$) were observed. In the 2nd group, DRB1*11:01 (OR 0.17, $p = 0.0001$); DQB1*03:01 (OR 0.3, $p = 0.005$), *05:01 (OR 0.4, $p = 0.026$); DQA1*05:01 (OR 0.22, $p = 0.001$) were found more frequently.

JIA patients with alleles DRB1*16:01, *13:01; DQB1*02:01-02:02 and DQA1 *02:01 may have higher risk for TMJ involvement. DRB1*11:01; DQB1 *03:01, *05:01 and DQA1 *05:01 alleles are probably protective for TMJ involvement.

Keywords: temporomandibular joint arthritis, juvenile idiopathic arthritis, HLA II class alleles.

Literatūra

1. Cannizzaro E., Schroeder S., Muller L. M., et al. Temporomandibular joint involvement in children with juvenile idiopathic arthritis // The Journal of Rheumatology, 2011 Mar; 38 (3): 510–515.
2. 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.

3. 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.).
4. Hollenbach J. A., Thompson S. D., Bugawan T. L., et al. Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects // *Arthritis & Rheumatism*, 2010; 62 (6): 1781–1791.
5. von Kalle T., Winkler P., Stuber T. Contrast-enhanced MRI of normal temporomandibular joints in children – is there enhancement or not? // *Rheumatology* (Oxford), 2013 Feb; 52 (2): 363–367.
6. Küseler A., Pedersen T. K., Herlin T., et al. Contrast enhanced magnetic resonance imaging as a method to diagnose early inflammatory changes in the temporomandibular joint in children with juvenile chronic arthritis // *The Journal of Rheumatology*, 1998 Jul; 25 (7): 1406–1412.
7. Learreta J. A., Bono A. E., Durst A. C. HLA analysis in patients with degenerative diseases of the temporomandibular joint // *Cranio*, 2011 Jan; 29 (1): 32–37.
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. Murray K. J., Moroldo M. B., Donnelly P., Pahalad S., et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles // *Arthritis & Rheumatism*, 1999 Sep; 42 (9): 1843–1853.
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. Stoll M. L., Sharpe T., Beukelman T., et al. Risk factors for temporomandibular joint arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis // *The Journal of Rheumatology*, 2012 Sep; 39 (9): 1880–1887.
12. Twilt M., Mobers S. M., Arends L. R., et al. Temporomandibular involvement in juvenile idiopathic arthritis // *The Journal of Rheumatology*, 2004 Jul; 31 (7): 1418–1422.
13. 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.

KRAS gēna variantā rs61764370 ietekme uz saslīmšanu ar krūts vēzi un pacienšu dzīvildzi

**Monta Ustinova¹, Dace Bērziņa^{1,2}, Miki Nakazawa-Miklaševiča¹,
Jeļena Maksimenko^{1,2}, Zanda Daneberga¹, Edvīns Miklaševičs^{1,2}**

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Onkoloģijas institūts, Latvija

² Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Kopsavilkums

Ģenētiskie marķieri, to skaitā viena nukleotīda nomainas, ir aktuāls pētījumu objekts krūts vēža patoģenēzē. *KRAS* gēnā lokalizētais sekvenču variants rs61764370 ir jauns biomarķieris, kura klīniskā nozīme audzēju attīstībā pagaidām nav skaidra. Datu par rs61764370 ietekmi uz krūts vēža attīstību un prognozi ir salīdzinoši maz, tāpēc darba mērķis bija noteikt rs61764370 ietekmi uz saslīmšanu ar krūts vēzi un pacientu dzīvildzi.

Pētījumā analizēja 2652 secīgu krūts vēža slimnieču un 861 praktiski vesela brīvprātīgā asins donora DNS paraugus, kas izolēti no venozajām asinīm. Rs61764370 klātbūtni DNS paraugos noteica ar restrikcijas fragmentu garuma polimorfisma (RFLP) metodi, ko verificēja ar Sangera sekvenēšanu. Pieejamos klīniskos un biometriskos datus apkopoja un apstrādāja, izmantojot statistiskās apstrādes un analīzes metodes.

Iegūtie rezultāti liecina, ka rs61764370 pozitīvām sievietēm ir palielināts risks saslimt ar krūts vēzi ($RR = 1,41$; $p = 0,006$), un šis sekvenču variants varētu būt predisponējošs faktors krūts vēža attīstībai saistībā ar hormonālām svārstībām. Starp sekvenču variantā rs61764370 nēsātājiem novēroja tendenci pieaugt trīskārši negatīvu audzēju īpatsvaram, taču šie dati nesasniedza statistisko ticamību. Pētījumā nenovēroja rs61764370 korelāciju ar krūts vēža slimnieču dzīvildzes datiem un atsevišķiem krūts vēža riska faktoriem.

Atslēgvārdi: sekvenču variants rs61764370, *KRAS* gēns, krūts vēzis, miRNS.

Ievads

Latvijā, tāpat kā citur pasaulē, tieši krūts vēzis ir visbiežāk sastopamā audzēja lokalizācija sievietēm [Gardovskis, 2005]. Vadoties pēc Slimību profilakses un kontroles centra sniegtajiem datiem, Latvijā 2013. gadā vien diagnosticēti 1133 jauni krūts vēža gadījumi [SPKC, 2014]. Visbūtiskākie riska faktori saslīmšanai ar krūts vēzi ir dzimums un vecums, taču ir aprakstīti arī citi, piemēram, radiācija, aptaukošanās, augsts estrogēna līmenis, menstruāciju sākšanās agrā vecumā, vēla menopauzes iestāšanās un krūts vēža gadījumi ģimenes vēsturē [Pennery, 2008]. Pārmantotie krūts vēža gadījumi sastāda apmēram 5% no visiem krūts vēža gadījumiem Latvijā, līdzīgi rādītāji ir novēroti arī citās populācijās Eiropā [Gardovskis, 2005].

Zinātnieki ir izcēlušī specifiskas izmaiņas dažādos gēnos, kas ierosina audzēju attīstību normālos audos. Šis gēnu alēles palielina risku saslimt ar vēzi un veicina tā attīstību, izmainot šūnu struktūru un funkcijas [Bunz, 2008]. Visvairāk ir aprakstīta DNS sekvenču izmaiņu ietekme uz krūts vēža attīstību tieši *BRCA1* un *BRCA2* gēnos, taču pastāv arī citi ar slimību saistīti gēni, piemēram, *PTEN*, *TP53*, *CHEK2* un citi [Plakhins, 2011; Berzina, 2013; Olopade, 2008].

Viens no potenciāliem krūts vēža ģenētiskajiem marķieriem ir *KRAS* gēna 3' netranslējamā reģionā lokalizēta viena nukleotīda nomaiņa rs61764370 [Cerne, 2012]. Tā izmaina *KRAS* gēna ekspresiju inhibējošās mikroribonukleīnskābes (miRNS) let-7 saistīšanās sekvenci, tā kavējot let-7 piesaisti, kā rezultātā tiek pārmērīgi ekspresēts *KRAS* gēns [Jančík, 2010]. *KRAS* gēna kodētais proteīns savukārt ir iesaistīts šūnu dalīšanās procesā, augšanas, diferenciācijas, hemotakses un apoptozes regulācijā, to nodrošina proteīna spēja pārraidīt ārējos signālus šūnas kodolam [Zuber, 2000].

Pārmantota viena nukleotīda nomaiņa *KRAS* onkogēna netranslējamā daļā rs61764370 (T>G) ir sastopama reti, šis sekvenču variants gandrīz nemaz nav sastopams Austrumāzijā, reti sastopams Āfrikā un eksistē kā minorā alēle Eiropā (7,6%) [Chin, 2008]. Līdz šim ir aprakstīta šī sekvenču varianta saistība ar plaušu vēža, galvas un kakla vēža, epiteliālā olnīcu vēža un kolorektālā vēža attīstību, bet datu par sekvenču varianta rs61764370 ietekmi uz krūts vēža attīstību un prognozi ir salīdzinoši maz, kas pamato šī pētījuma aktualitāti [Chin, 2008; Ratner, 2010; Pharoah, 2011; Christensen, 2009; Smits, 2011].

Darba mērķis

Noteikt *KRAS* gēna sekvenču varianta rs61764370 ietekmi uz saslimšanu ar krūts vēzi un pacientu dzīvildzi.

Materiāls un metodes

Pētījumā iekļāva 2652 secīgas krūts vēža slimnieces vecumā no 24 līdz 95 gadiem (vidējais vecums $60,05 \pm 12,41$ gadi), kas laika posmā no 2000. gada 7. marta līdz 2013. gada 20. jūnijam reģistrētas Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, Latvijas Onkoloģijas centrā, Daugavpils Onkoloģijas slimnīcā un Liepājas Onkoloģiskajā slimnīcā. Pacientes, kurām ir pierādītas ciltstēva mutācijas (5382 insC, 4153delA, 300T/G) *BRCA1* gēnā vai ģimenes anamnēzes dati liecina par slimības pārmantotību, tika izslēgtas no gadījuma grupas.

Kontroles grupa sastāvēja no 861 praktiski vesela brīvprātīga asins donora vecumā no 18 līdz 92 gadiem (vidējais vecums $47,63 \pm 19,07$ gadi), kas reģistrēti Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā laika posmā no 2008. gada 31. marta līdz 2011. gada 13. oktobrim bez konstatētām onkoloģiskām slimībām pieteikšanās brīdī.

Gan pacientus, gan brīvprātīgos asins donorus iepriekš informēja par pētījuma mērķiem un iespējamajiem riskiem, kas tika rakstiski akceptēti. Pētījumu veica ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisijas atļauju.

Izmantojot reaģentu komplektu *FlexiGene DNA Kit* (Qiagen, Vācija), no pacientu un brīvprātīgo donoru venozo asiņu paraugiem izolēja pētāmo DNS. Rs61764370 noteikšanai izstrādāja metodi, kas balstīta uz restrikcijas fragmentu garuma polimorfisma (RFLP) metodes principa. Veica *Touch-down* polimerāzes ķēdes reakciju (TD-PKĀR), amplificējot rs61764370 saturošu fragmentu *KRAS* gēna 3' netranslējamā reģionā. Amplifikācijā izmantoja specifisku tiešo praimeru ar nukleotīdu secību: 5'-CCTGAGTAGCTGGGATTACA-3' un atgriezenisko praimeru 5'-GGATACCATATACCCAGTGCCTT-3'.

TD-PKĀR veica šādos apstākļos: sākotnējā denaturācija 96 °C 10 minūtes; 20 cikli ar denaturāciju 96 °C 30 sekundes, praimeru hibridizāciju 63 °C 30 sekundes un elongāciju 72 °C 45 sekundes, samazinot praimeru hibridizācijas temperatūru par 0,5 °C katrā ciklā; 20 cikli ar denaturāciju 96 °C 30 sekundes, praimeru hibridizāciju 53 °C 30 sekundes, elongāciju 72 °C 45 sekundes; noslēdzošā fāze 72 °C 10 minūtes. Amplifikācijas produktus sašķēla ar *HinfI* restrikcijas enzīmu, kura saistīšanās reģions atbilst rs61764370 lokalizācijai sekvencē, tā padarot to detektējamu. Pēc restrikcijas sekoja fragmentu vizualizēšana 2% agarozes gēlā, kur pēc iegūtajiem fragmentu garumiem noteica rs61764370 klātbūtni analizētajā DNS.

Izstrādāto metodi verificēja ar Sangera sekvenēšanu ģenētiskajā analizatorā (*Applied Biosystems*, ASV) pēc ražotāja instrukcijām. Iegūtos datus apkopoja un statistiski apstrādāja, izmantojot programmas *R-3.1.0*, *Microsoft Excel 2010* un brīvpieejas programmu *MedCalc*.

Rezultāti

Sekvences variantu rs61764370 konstatēja 312 (11,76%) no 2652 gadījuma grupā iekļautām krūts vēža slimnieceīm un 72 (8,36%) no 861 kontroles grupā iekļautā praktiski veselā brīvprātīgā asins donora. Izmantojot hī kvadrāta testu, nenovēroja statistiski ticamu atšķirību starp vidējo vecumu diagnozes noteikšanas brīdī krūts vēža slimnieceīm ar sekvences variantu rs61764370 (62,73 gadi) un bez tā (60,25 gadi) ($p = 0,802$), taču novēroja pozitīvu sekvences varianta biežuma korelāciju ar krūts vēža slimnieču vecumu (sk. 1. tab.).

Kopējo sekvences varianta rs61764370 varbūtību krūts vēža slimnieču grupā un kontroles grupā noteica, izmantojot gadījuma kontroles pētījumu metodi. Iegūtie rezultāti liecina, ka krūts vēža slimnieceīm kopumā ir 1,48 reizes lielāka iespēja būt sekvences varianta nesējām nekā veselām sievietēm ($OR = 1,48$; 95% TI = 1,12–1,97; hī kvadrāta tests, $p = 0,005$). Šo saistību pārbaudīja arī dažādās vecuma grupās pēc Mentela-Henzela metodes. Apkopojot rezultātus, ieguva, ka statistiski ticami ($p = 0,002$) sievietēm ar krūts vēzi 40–60 gadu vecuma grupā ir lielāka varbūtība būt šī sekvences varianta nēsātājām, salīdzinot ar tāda paša vecuma kontroles grupas veselām sievietēm ($OR = 2,32$; 95% TI = 1,30–4,44). Pārējās vecuma grupās iegūtie dati nesasniedz statistisko ticamību.

Izmantojot *MedCalc* brīvpieejas statistikas programmu un Mentela-Henzela metodi, konstatēja palielinātu krūts vēža saslimšanas relatīvo risku sievietēm, kas ir sekvences varianta rs61764370 nēsātājas ($RR = 1,41$; 95% TI = 1,10–1,80; $p = 0,006$).

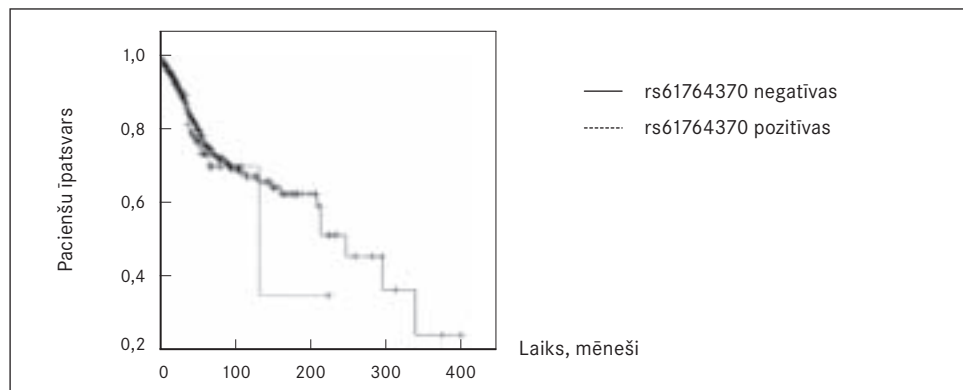
Dzīvildzes dati bija pieejami 2439 (91,97%) no pētījumā iekļautajām krūts vēža slimnieceīm. Balstoties uz šiem datiem, izveidoja Kaplana-Meijera līkni, kas ļauj salīdzināt audzēja specifisko dzīvildzi pacientēm ar sekvences variantu rs61764370 un bez tā 400 mēnešu (33,33 gadi) periodā (sk. 1. att.). Izmantojot *log-rank* testu ($p = 0,501$), nekonstatēja statistiski ticamu atšķirību audzēja specifiskās dzīvildzes rādītājos krūts vēža slimnieceīm ar rs61764370 sekvences variantu un bez tā.

1. tabula. Sekvences varianta rs61764370 biežums dažādās pacientu vecuma grupās diagnozes noteikšanas brīdī
Frequency of sequence variant rs61764370 in different patient groups by age at the moment of diagnosis

Vecuma grupa, gadi	Pacienšu skaits grupā, n	rs61764370 pozitīvo pacienšu skaits	
		n	%
≤ 40	154	17	11,04
41–60	1174	131	11,16
61–80	1191	143	12,01
> 80	133	21	15,79

1. attēls. Kaplana-Meijera līkne, kas raksturo audzēja specifisko dzīvildzi krūts vēža slimnieceīm ar rs61764370 sekvences variantu un bez tā

Kaplan-Meier curve, describing overall survival among sequence variant rs61764370 positive and negative breast cancer patients



Informācija par audzēja molekulāro apakštipu bija pieejama 276 no pētījumā iekļautajām krūts vēža slimniecēm. Izmantojot hī kvadrāta testu, nekonstatēja statistiski ticami ($p = 0,571$) palielinātu kāda audzēja molekulārā apakštipa īpatsvaru starp sekvenču varianta rs61764370 nēsātājām un pacientēm bez šīs alēles, taču novēroja tendenci palielināties trīskārši negatīvā audzēja īpatsvaram un samazināties luminālā B audzēja īpatsvaram rs61764370 pozitīvo pacientu grupā (sk. 2. tab.).

Divsimt septiņām pētāmās grupas krūts vēža slimniecēm bija pieejama papildu informācija par atsevišķiem biometriskajiem datiem no iepriekš sagatavotām un apkopotām anketām. Izmantojot hī kvadrāta testu, nenovēroja statistiski ticamas atšķirības pieejamo biometrisko datu rādītājos pacientēm, kas ir sekvenču varianta rs61764370 nēsātājas, un pacientēm bez šīs alēles.

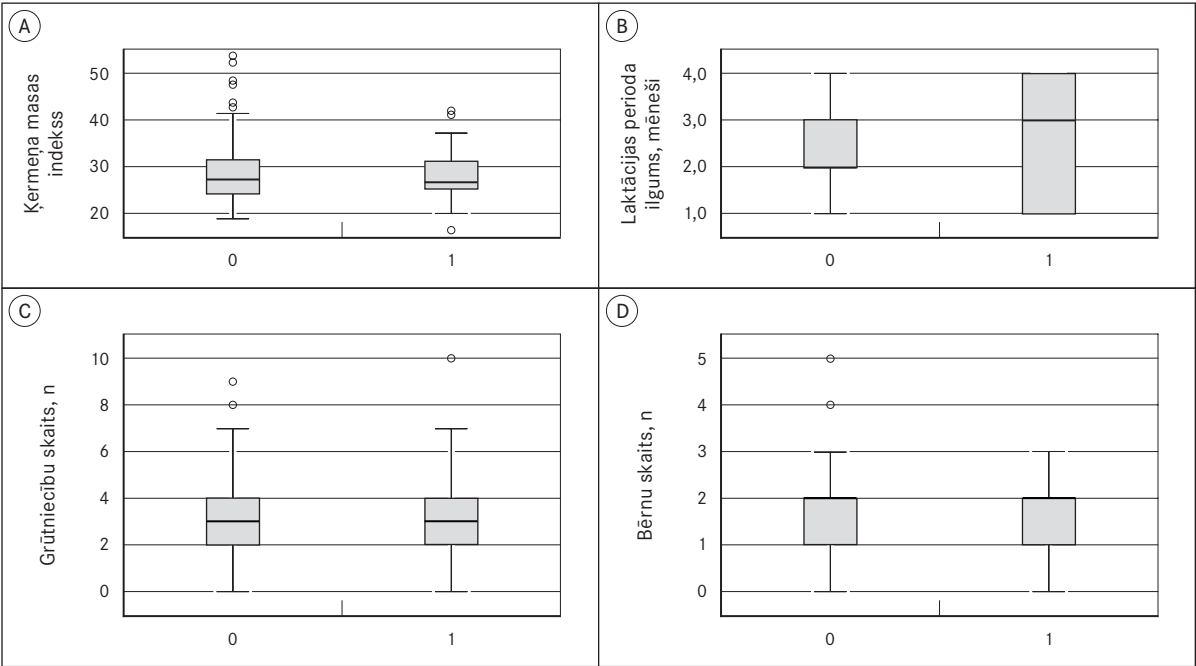
Iegūtie rezultāti (sk. 2. att.) liecina, ka vidējais grūtniecību skaits rs61764370 pozitīvo pacientu vidū ir tāds pats kā rs61764370 negatīvajām krūts vēža slimniecēm – trīs grūtniecības ($p = 0,138$), arī ķermeņa masas indeksa vidējā vērtība krūts vēža slimniecēm ar sekvenču variantu rs61764370 (28,02) neatšķiras no pacientēm bez tā (28,07) ($p = 0,620$).

2. tabula. Audzēju molekulāro apakštipu īpatsvars sekvenču varianta rs61764370 nēsātājām un pacientēm bez šīs alēles

Proportion of molecular subtypes of tumors among sequence variant rs61764370 carriers and patients without this allele

Pacienšu grupa	Audzēju molekulārie apakštipi			
	Luminālais A	Luminālais B	HER-2	Trīskārši negatīvais
rs61764370 pozitīvas, n (%)	14 (34,15)	11 (26,83)	6 (14,63)	10 (24,39)
rs61764370 negatīvas, n (%)	77 (32,77)	83 (35,32)	29 (12,34)	46 (19,57)

2. attēls. Sekvenču varianta rs61764370 saistība ar krūts vēža slimnieču biometriskajiem datiem
Sequence variant rs61764370 association with biometrical data of breast cancer patients



0 – rs61764370 negatīvas pacientes,
1 – rs61764370 pozitīvas pacientes.

Starp abām šīm grupām nenovēroja statistiski ticamu atšķirību bērnu skaitā (vidēji divi bērni abās grupās) un laktācijas perioda ilgumā (2,31 mēneši sekvenču varianta nēsātājām, 2,57 mēneši pacientēm bez sekvenču varianta, $p = 0,925$). Tāpat neatšķirās vecums pirmo menstruāciju laikā ($p = 0,925$), kas sekvenču varianta rs61764370 nēsātāju grupā bija 36% pēc 14 gadu vecuma, 64% – pirms 14 gadu vecuma, bet pacientēm bez sekvenču varianta – 32,78% pēc 14 gadu vecuma, 67,22% – pirms 14 gadu vecuma.

Diskusija

Pēdējās desmitgades laikā vēža izpēte ir fokusējusies uz personalizētu medicīnu. Ir aprakstīti dažādi proteīni un biomarkēri, kas papildina prognostisko informāciju par ļaundabīgo audzēju attīstības gaitu un palīdz izvēlēties visefektīvāko ārstēšanas metodi. Rs61764370 ir jauns ģenētiskais marķieris, kura klīniskā nozīme audzēju attīstībā pagaidām nav skaidra.

Apkopojot šajā pētījumā iegūtos rezultātus, sekvenču variantu rs61764370 konstatēja 11,76% pētāmajā grupā iekļauto krūts vēža slimnieču un 8,36% kontroles grupā iekļauto praktiski veselo brīvprātīgo asins donoru. Aprēķinātais rs61764370 sastopamības biežums kontroles grupā (8,36%) ir līdzīgs literatūrā aprakstītajam sekvenču varianta biežumam Eiropā (7,6%) [Chin, 2008]. Nelielo atšķirību varētu izskaidrot ar dažādu etnisko sastāvu Latvijas populācijā.

Atšķirības sekvenču varianta rs61764370 biežumā novēroja, arī sadalot krūts vēža slimnieces četrās vecuma grupās, kā rezultātā pacientēm vecumā līdz 40 gadiem diagnozes noteikšanas brīdī rs61764370 sastopamības biežums ir ievērojami mazāks (11,04%) nekā pacientēm pēc 80 gadu vecuma diagnozes noteikšanas brīdī (15,52%). Tas liecina, ka sekvenču variantam rs61764370 varētu būt ietekme uz krūts vēža attīstību, turklāt tās efekts izpaužas, palielinoties sievietes vecumam. Tomēr, ņemot vērā nelielo pacientu skaitu šajās vecuma grupās, šādas hipotēzes apstiprināšanai nepieciešami papildu pētījumi, paplašinot pētāmo grupu.

Pētījuma rezultāti liecina, ka sievietēm ar sekvenču variantu rs61764370 ir nedaudz palielināts risks ($RR = 1,41$; 95% TI = 1,10–1,80; $p = 0,006$) dzīves laikā saslimt ar krūts vēzi. Šis apgalvojums ir pretrunā ar cita pētījuma rezultātiem, kurā neatklāja sekvenču varianta saistību ar risku saslimt ar sporādisku vai pārmantotu krūts vēzi [Cerne, 2012]. Līdz šim ir ziņots, ka rs61764370 būtiski palielina risku saslimt ar olnīcu vēzi ($OR = 2,46$; 95% TI = 1,14–5,29; $p = 0,020$), kā arī ar plaušu vēzi tām personām, kuru smēķēšanas apjoms gadā ir mazāks par 41 paciņu ($OR = 2,3$; 95% TI = 1,1–4,6; $p = 0,02$) [Ratner, 2010; Chin, 2008].

Stratificējot pacientus četrās vecuma grupās, vislielāko iespējamību būt par sekvenču varianta rs61764370 nēsātāju konstatēja krūts vēža slimniecēm vecumā no 40 līdz 60 gadiem ($OR = 2,32$; 95% TI = 1,30–4,44; $p = 0,002$), ko asociē ar fizioloģiskām izmaiņām sievietes organismā un menopauzi. Acīmredzamā asociācija starp sekvenču variantu rs61764370 un krūts vēža risku šajā vecumā norāda uz to, ka sekvenču variants varētu būt predisponējošs faktors vēža attīstībai saistībā ar hormonālām svārstībām. Šādai saistībai un potenciālajiem mehānismiem nepieciešama tālāka validēšana populāciju pētījumos vai audzēju iniciācijas modeļos.

Līdz šim jau ir ziņots, ka rs61764370 varētu būt ģenētiskais marķieris palielinātam trīskārši negatīva krūts vēža riskam sievietēm tieši premenopauzes vecumā ($OR = 2,307$; 95% TI = 1,261–4,219; $p = 0,0067$) [Paranjape, 2011]. Jāņem vērā, ka daļa sieviešu menopauzes laikā lieto hormonu aizvietošanas terapiju, kas jau ir aprakstīta kā faktors, kurš palielina risku saslimt ar krūts vēzi ($RR = 1,77$, 95% TI 1,40–2,24; $p = 0,02$) [Bakken, 2011]. Lai noteiktu, vai iepriekšminētā krūts vēža slimnieču vecuma korelācija ar iespējamību būt par sekvenču varianta rs61764370 nēsātāju nav saistīta tieši ar hormonu aizvietošanas terapijas lietošanu, nepieciešams turpināt pētījumus, ievācot detalizētu informāciju par menopauzes laikā lietotajiem medikamentiem, to devām un lietošanas ilgumu.

Ir publicēti dati par statistiski ticami palielinātu risku ($OR = 2,307$; 95% TI = 1,261–4,219; $p = 0,0067$) attīstīties trīskārši negatīvam krūts vēzim rs61764370 pozitīvo premenopauzes vecuma pacienšu grupā [Paranjape, 2011]. Līdzīgi arī mūsu pētījumā novēroja tendenci palielināties trīskārši negatīvā audzēja īpatsvaram rs61764370 pozitīvo pacienšu grupā (24,39%), salīdzinot ar rs61764370 negatīvo krūts vēža

slimnieču grupu (19,57%), taču salīdzinoši mazās pacientu grupas dēļ šie dati nerasniedza statistisko ticamību. Lai apstiprinātu šo hipotēzi, nepieciešams paplašināt to pacientu grupu, kam ir pieejama informācija par audzēja molekulārajiem subtipiem.

Pētījuma rezultāti liecina, ka sievietēm ar sekvenču variantu rs61764370 *KRAS* gēna 3' netranslējamā reģionā ir palielināts risks saslimt ar krūts vēzi un vislielākā iespējamība būt par sekvenču variantā nēsātāju ir pacientēm vecumā no 40 līdz 60 gadiem. Šo secinājumu nepieciešams apstiprināt ar turpmākiem pētījumiem, un pētāmā grupa būtu jāpapildina ar pilnīgiem pacientu slimības vēstures datiem. Informatīva būtu arī analīze par pacientu slimības gaitu – audzēja specifiskajām klīniskajām un patoloģiskajām pazīmēm, atbildes reakciju uz pretvēža medikamentiem, citas lokalizācijas primāro audzēju klātbūtni, audzēja proliferācijas pakāpi, metastāžu attīstību, recidīva risku un citiem parametriem gan rs61764370 nēsātāju grupā, gan pacientēm bez šī sekvenču variantā.

Iegūtie rezultāti veicina izpratni par miRNS darbību kavējošu sekvenču variantu lomu ļaundabīgu audzēju bioloģijā, kam ir atšķirīgas funkcijas nekā vairumam līdz šim aprakstīto ļaundabīgo audzēju ģenētisko marķieru. Lai pārliecinātos par sekvenču variantā rs61764370 ietekmi uz let-7 funkcionalitāti, jāveic padziļināti gēnu ekspresijas pētījumi, kas ļautu izprast šos molekulāros mehānismus un, iespējams, vedinātu uz jaunas terapijas stratēģijas izveidi.

Secinājumi

1. Sievietēm ar sekvenču variantu rs61764370 ir palielināts risks saslimt ar krūts vēzi, jo īpaši vecumā no 40 līdz 60 gadiem ($OR = 2,32$; $p = 0,002$).
2. Sekvenču variantam rs61764370 nav statistiski ticamas ietekmes uz krūts vēža slimnieču dzīvildzi.
3. Starp sekvenču variantā rs61764370 nēsātājām ir tendence pieaugt trīskārši negatīvu audzēju īpatsvaram, taču šie dati nerasniedz statistisko ticamību.
4. Nav statistiski ticamas saistības starp sekvenču variantu rs61764370 un citiem krūts vēža riska faktoriem.

Pateicība

Pētījums izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātes Onkoloģijas institūta Molekulārās ģenētikas laboratorijā Valsts pētījumu programmas "Jaunu profilakses, ārstniecības, diagnostikas līdzekļu un metožu, biomedicīnas tehnoloģiju izstrāde sabiedrības veselības uzlabošanai" projekta Nr. 4 "Pārmantotā un sporādiskā vēža klīnisko, molekulāro un morfoloģisko korelāciju izpēte, agrīnas diagnostikas, terapijas efektivitātes un pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanai" ietvaros.



Effect of *KRAS* Variant rs61764370 on Breast Cancer Morbidity and Patient Survival

Abstract

Genetic markers, including single nucleotide replacements, are topical study objects in breast cancer pathogenesis. Sequence variant rs61764370, localised in *KRAS* gene, is a new biomarker whose clinical significance in tumour development is not yet clear. There are relatively few data about rs61764370 effects on breast cancer development and prognosis; therefore, the aim of the respective study was to determine the rs61764370 sequence variant impact on breast cancer morbidity and patient survival.

DNA from 2652 consecutive breast cancer patients and 861 healthy voluntary blood donors were isolated from venous blood samples and analysed in this study. Presence of sequence variant rs61764370 in DNA samples was detected by RFLP method and verified by Sanger sequencing. Available clinical and biometrical data were collected and processed using statistical analysis methods.

The obtained results suggest that rs61764370 positive patients are at an increased risk of developing breast cancer (RR = 1.41; $p = 0.006$), and this sequence variant may be a predisposing factor for breast cancer development in association with hormonal fluctuations. The research allowed us to notice an upward trend of triple negative breast cancer proportion in rs61764370 positive patient group. No linkage between rs61764370 and patient survival or examined breast cancer risk factors was determined.

Keywords: sequence variant rs61764370, *KRAS* gene, breast cancer, miRNA.

Literatūra

1. Bakken K., Fournier A., Lund E., et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition // *International Journal of Cancer*, 2011; 128 (1): 144–156.
2. Berzina D., Nakazawa-Miklasevica M., Zestkova J., et al. BRCA1/2 mutation screening in high-risk breast / ovarian cancer families and sporadic cancer patient surveilling for hidden high-risk families // *BMC Medical Genetics*, 2013; 14: 61.
3. Bunz F. Principles of cancer genetics. – 1st ed. – New York: Springer Science + Business Media B.V., 2008. – P. 325.
4. Cerne J. Z., Stegel V., Gersak K., Novakovic S. *KRAS* rs61764370 is associated with HER2-overexpressed and poorly-differentiated breast cancer in hormone replacement therapy users: a case control study // *BioMed Central Cancer*, 2012; 12: 105.
5. Chin L. J., Ratner E., Leng S., et al. A SNP in a let-7 microRNA complementary site in the *KRAS* 3' untranslated region increases non-small cell lung cancer risk // *Cancer Research*, 2008; 68 (20): 8535–8540.
6. Christensen B. C., Moyer B. J., Avissar M., et al. A let-7 microRNA-binding site polymorphism in the *KRAS* 3' UTR is associated with reduced survival in oral cancers // *Carcinogenesis*, 2009; 30 (6): 1003–1007.
7. Gardovskis A., Irmejs A., Miklasevics E., et al. Clinical, molecular and geographical features of hereditary breast / ovarian cancer in Latvia // *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 2005; 3 (2): 71–76.
8. Jančík S., Drábek J., Radzioch D., Hajdúch M. Clinical relevance of *KRAS* in human cancers // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010; 2010: 13.
9. Olopade O. I., Grushko T. A., Nanda R., Huo D. Advances in breast cancer: pathways to personalized medicine // *Clinical Cancer Research*, 2008; 14 (24): 7988–7999.
10. Paranjape T., Heneghan H., Lindner R., et al. A 3'-untranslated region *KRAS* variant and triple-negative breast cancer: a case-control and genetic analysis // *The Lancet Oncology*, 2011; 12 (4): 377–386.
11. Pennery M., Speechley V., Rosenfield M. Breast cancer. – London: Class Publishing Ltd, 2008. – P. 188.
12. Pharoah P. D., Palmieri R. T., Ramus S. J., et al. The role of *KRAS* rs61764370 in invasive epithelial ovarian cancer: implications for clinical testing // *Clinical Cancer Research*, 2011; 17 (11): 3742–3750.
13. Plakhins G., Irmejs A., Gardovskis A., et al. Genotype-phenotype correlations among BRCA1 4153delA and 5382insC mutation carriers from Latvia // *BMC Medical Genetics*, 2011; 12: 147.
14. Ratner E., Lu L., Boeke M., et al. A *KRAS*-variant in ovarian cancer acts as a genetic marker of cancer risk // *Cancer Research*, 2010; 70 (16): 6509–6515.
15. Slimību profilakses un kontroles centrs. Onkoloģija. Statistikas dati par pacientu skaitu sadalījumā pa reģioniem, lokalizācijas veidiem, dzimuma un vecuma grupām no 2009. gada līdz 2013. gadam // <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/> (sk. 15.06.2014.).
16. Smits K. M., Paranjape T., Nallur S., et al. A let-7 microRNA SNP in the *KRAS* 3'UTR is prognostic in early-stage colorectal cancer // *Clinical Cancer Research*, 2011; 17 (24): 7723–7731.
17. Zuber J., Tchernitsa O. I., Hinzmann B., et al. A genome-wide survey of RAS transformation targets // *Nature Genetics*, 2000; 24 (2): 144–152.

Morfoloģisko un imūnhistoķīmisko kritēriju korelācija ar klīniski laboratoriskajiem rādītājiem sekretējošas multiplas mielomas gadījumos

Jurijs Nazarovs¹, Sandra Lejniece^{2,3}, Regīna Kleina^{1,4}

¹ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Patoloģijas centrs, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējās slimību katedra, Latvija

³ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Ķīmijterapijas un hematoloģijas klīnika, Latvija

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Patoloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Multiplās mielomas (MM) šūnās imūnhistoķīmiski ir konstatēta vairāku onkogēno un aberanto marķieru ekspresija: p53, ciklīnu D1, CD56, LCA u. c., kuru nozīme literatūrā tiek vērtēta pretrunīgi.

Darba mērķis. Analizēt korelācijas starp kaulu smadzeņu morfoloģisko, imūnhistoķīmisko raksturojumu un laboratoriskiem testiem MM progresēšanas gaitā.

Materiāls un metodes. Tika analizēti 42 pacienti ar MM dažādās tās stadijās. Salīdzinājām klīniski laboratoriskos, kaulu smadzeņu morfoloģiskos un imūnhistoķīmiskos parametrus. Noteicām CD138, CD20, LCA, ciklīna D1, p53, Ki-67, BCL2, kappa / lambda vieglo ķēžu un CD56 ekspresiju. Statistiskā analīze veikta ar *Graph Pad Prism 5* versiju.

Rezultāti. Konstatējām, ka paaugstināts M gradienta un B2 mikroglobulīna līmenis statistiski ticami korelē ar paaugstinātu CD138+ šūnu procentuālo daudzumu, plazmoblastisku diferenciāciju, paaugstinātu celularitāti un paaugstinātu p53 ekspresiju. Paaugstināts B2-mikroglobulīna līmenis asinīs korelē ar izteiktāku ciklīna D1 ekspresiju un CD56 zudumu. Klīniskā stadija pēc *Salmon-Durie* klasifikācijas pozitīvi korelē ar kaulu smadzeņu celularitāti un plazmoblastisko diferenciāciju. Kalcija līmeņa paaugstināšanās asinīs korelē ar paaugstinātu celularitāti, plazmoblastisko MM diferenciāciju un CD56 ekspresijas zudumu. p53 ekspresija, ciklīna D1 pozitivitāte, CD138+ procentuālais daudzums un kaulu smadzeņu celularitāte trešajā stadijā bija statistiski ticami lielāka nekā otrajā.

Paaugstināta kaulu smadzeņu celularitāte, liels plazmocītu skaits, kā arī plazmoblastiska diferenciācija korelē ar B2 mikroglobulīna, M gradienta līmeņa paaugstināšanos un hemoglobīna līmeņa pazemināšanos, kas raksturīgs vēlīnākām MM stadijām.

Secinājumi. CD56 ekspresijas izzušana attīstās paralēli ar slimības progresēšanu un laboratorisko testu pasliktināšanos: kreatinīna un kalcija, B2-mikroglobulīna līmeņa paaugstināšanos un trombocītu skaita samazināšanos. Pastiprināta p53 un ciklīna D1 ekspresija, iespējams, ietekmē MM progresiju.

Atslēgvārdi: multipla mieloma, trepānbiopsija, imūnhistoķīmija, aberanto antigēnu ekspresija, plazmoblastiska diferenciācija.

Ievads

Multiplajai mielomai (MM) kā ļaundabīgai hematoloģiskai slimībai ir raksturīga klonāla plazmocītu proliferācija kaulu smadzenēs, un parasti slimniekiem konstatē monoklonālu paraproteīnu (M gradientu) asinīs un / vai urīnā [Singhal, et al., 2006], bet MM vēlīnās stadijās mielomas šūnas lielā daudzumā parādās perifērajās asinīs. MM gadījumā ir raksturīgi osteolītiski bojājumi, patoloģiski lūzumi, sāpes kaulos, hiperkalcēmija un anēmija [Elaine, et al., 2001].

MM ir daudzpakāpju audzēju ģenēzes process, iesaistot ģēnus, kas kontrolē šūnu attīstības ciklu. Piemēram, p53 akumulācija korelē ar pacienta dzīvildzi, vecumu, klīnisko stadiju un recidīvu biežumu. Ir dati, ka p53 imūnhistoķīmisko ekspresiju atipiskos plazmocītos var izmantot kā prognostisku MM faktoru [Pruneri, et al., 2003]. MM ir maligna B limfocitāras ģenēzes neoplāzija, kas veidojas no folikulāro centru B limfocītiem, kas diferencējas par plazmocītiem [Bergsagel, et al., 2001].

Latvijā gadā tiek reģistrēti ap 100 pacientu ar MM, tas ir, 5 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju. Piecu gadu dzīvildze ir 10–50% gadījumu, tomēr, pateicoties jaunākajiem ārstēšanas paņēmieniem, pacienti dzīvo 10–20 vai pat vairāk gadu [Pildava, 2012; Lejniece u. c., 2014].

MM klīnisko stadiju nosaka, izmantojot M. Durie un S. Salmon 1975. gadā izstrādāto klasifikāciju [Durie, Salmon, 1975], bet kopš 2005. gada – Starptautiskā mielomas fonda (International Myeloma Foundation) MM stadiju klasifikāciju, nosakot β2-mikroglobulīna līmeni [Greipp, et al., 2005]. Izmantojot Salmon–Durie klasifikāciju, nosaka vairākus klīniskus un laboratoriskus parametrus, bet Starptautiskā mielomas fonda klasifikācijā stadiju nosaka pēc β2-mikroglobulīna līmeņa (sk. 1. tab.).

Ļoti svarīga ir agrīna slimības diagnostika, tai skaitā, izmantojot trepānbiosiju imūnhistoķīmiskos izmeklējumus. Kaulu smadzeņu imūnhistoķīmiskā analīzes metode ir ļoti svarīga slimības prognozes noteikšanā, jo var kvalitatīvi un kvantitatīvi izvērtēt svarīgus proteīna biomarķierus [Santra, et al., 2011].

MM gadījumā konstatē vairāku marķieru aberanto ekspresiju mielomas šūnās, piemēram, CD56, LCA (CD45), CD20 u. c. [Harrington, et al., 2009].

1. tabula. Salmon–Durie klasifikācijas un Starptautiskā mielomas fonda multiplās mielomas klasifikācijas kritēriji

Classification of Multiple Myeloma accordingly Salmon-Durie and International Staging System for Multiple Myeloma

Stadija	Salmon–Durie klasifikācija	Starptautiskā mielomas fonda klasifikācija	Dzīvildze, mēneši
I	- Hemoglobīns > 100 g/l - Normāls kalcija līmenis - Nav kaulaudu bojājuma - Zems paraproteīna līmenis: IgA < 50 g/l vai IgG < 30 g/l; Bensa-Džonsa proteīns urīnā < 4 g/dnn	- β2-mikroglobulīna līmenis < 3,5 mg/l - Albumīna līmenis < 35 g/l	62
II	Pazīmes starp I un III stadiju	- β2-mikroglobulīna līmenis 3,5–5,5 mg/l vai < 3,5 g/dl - Albumīna līmenis > 35 g/l	44
III	- Hemoglobīns < 85 g/l - Hiperkalcēmija (> 3 mmol/l) - Vairāk nekā trīs litiski kaulaudu bojājumi - Zems paraproteīna līmenis: IgA > 70 g/l vai IgG > 50 g/l; Bensa-Džonsa proteīns urīnā > 12 g/dnn	β2-mikroglobulīna līmenis > 5,5 mg/l	29

Normāli plazmocīts attīstoties zaudē specifiskus B-limfocītārus marķierus, piemēram, CD19, CD20 un LCA (CD45), un sāk ekspresēt CD138. Aberanta CD56 ekspresija raksturīga atipiskiem plazmocītiem MM gadījumā. Savukārt LCA (CD45) antigēna klātbūtnes bioloģiskā loma mielomas šūnās joprojām ir

strīdīga [Kumar, et al., 2005]. Aberanta BCL2 ekspresija raksturīga MM slimniekiem ar hromosomālu aberāciju t(14;18). BCL2 ir svarīgs ieprogrammētas šūnu nāves inhibīcijas proteīns. BCL2 ekspresiju atrod ap 97% MM gadījumu [Wei, 2003].

Ciklīna D1 ekspresiju nosaka, izmantot imūnhistoķīmisko, kā arī *in situ* hibridizācijas metodi kaulu smadzeņu parafrīna griezumos. MM slimniekiem ciklīna D1 imūnhistoķīmiskā ekspresija atipiskos plazmocītos atbilst FISH pozitivitātei. Pētījumos ir konstatēta statistiski nozīmīga korelācija starp izteiktu ciklīna D1 ekspresivitāti un šūnu malignitātes līmeni, kā arī paaugstinātu mielomas šūnu infiltrāciju kaulu smadzenēs. Ciklīna D1 ekspresija korelē ar augstāku MM histoloģisko stadiju [Athanasίου, et al., 2001].

Normāli CD56 ekspresiju konstatē dabīgajās galētājšūnās (angl. *natural killers, NK cells*) un kaulu smadzenēs osteoblastos, bet 1990. gadā pierādīta aberanta CD56 ekspresija mielomas šūnās. Šo pozitivitāti nosaka, izmantojot imūnhistoķīmisku metodi kaulu smadzeņu parafrīna griezumos un / vai ar plūsmas citometriju kaulu smadzeņu aspirātā vai perifērajās asinīs. Aberantu CD56 ekspresiju mielomas šūnās konstatē 70–80% MM gadījumu [Harrington, et al., 2009]. Aberantā marķiera CD56 ekspresijas, kā arī hromosomālas aberācijas t(11;14) trūkumu mielomas šūnās saista ar plazmoblastisku diferenciāciju mielomas šūnās, augstāku β2-mikroglobulīna līmeni, izteiktāku nieru mazspēju, trombocitopēniju un sliktu MM prognozi, kā arī īsāku dzīvildzi pacientiem, kuri ārstēti ar lielām ķīmijterapijas devām [Hundemer, et al., 2007].

Plazmoblastiskām šūnām ir raksturīga zemāka diferenciācija. Tajās konstatē lielu, visbiežāk centrāli novietotu kodolu ar vairākiem kodoliņiem, palielinātu kodola un citoplazmas attiecību, un ļoti bieži konstatē perinukleārās “halo zonas” zudumu [Athanasίου, et al., 2001].

Pētnieku grupa no Grieķijas ir pierādījusi, ka pRb (retinoblastomas gēna RB1 produkts), p16 (CDKN2A/p16^{INK4a} audzēju supresorgēna produkts) un Ki-67 marķieri vienmēr ekspresējas MM malignajās šūnās, turklāt proporcionāli slimības malignitātes pakāpei. P53 ekspresijas palielināšanos mielomas šūnās saista ar neoplāzijas progresiju. Izteikta P53 pozitivitāte korelē ar vēlīnu MM klīnisko stadiju, histoloģiskās stadijas progresiju un Ki-67 ekspresiju mielomas šūnās vairāk par 10%. Ki-67 ekspresija (> 10% mielomas šūnu) līdzīgi korelē ar MM audzēja stadiju un slimības histoloģiskās stadijas progresiju. P53 un Ki-67 imūnhistoķīmiskie marķieri kaulu smadzenēs var palīdzēt noteikt MM potenciālo agresivitāti [Kanavaros, et al., 2000].

Savukārt citi autori secina, ka p53 mutācija MM gadījumā ir salīdzinoši reta un liecina par ierobežotu tās lomu MM slimības patoģenēzē. Ir pētījumi, kuros neatrod korelāciju starp MM prognozi un ciklīna D1 un p53 pozitivitāti trepanbiopsijās slimniekiem ar MM [Marković, et al., 2004]. Bet Toronto zinātnieku grupa pierādīja, ka p53 proteīna nukleārā ekspresija, nosakot ar standarta imūnhistoķīmiskajām metodēm un FISH metodi, trepanbiopsijās stingri korelē ar TP53 delēciju un nelabvēlīgu klīnisku iznākumu MM slimniekiem [Chang, et al., 2007]. Pacientiem ar paaugstinātu mielomas šūnu proliferācijas indeksu (ar Ki-67 marķētas šūnas > 10%) konstatē īsāku dzīvildzi nekā pacientiem ar zemāku proliferācijas ātrumu [Marković, et al., 2005].

P53 ekspresijas noteikšanu ar imūnhistoķīmisko metodi var lietot kā alternatīvu FISH metodei, kad nosaka del (17p13)(TP53). Imūnhistoķīmiskie izmeklējumi ir lētāki un vienkāršāki to interpretācijā. MM slimniekiem ar FISH metodi ir pierādīta delēcija 15% gadījumu, bet ar imūnhistoķīmisko metodi – 13% gadījumu [Chen, et al., 2012]. Klīniski svarīgi ir noteikt iepriekš aprakstīto marķieru ekspresiju dažādās MM stadijās.

Darba mērķis

Izvērtēt kaulu smadzeņu trepanbiopsiju morfoloģisko un imūnhistoķīmisko raksturojumu un salīdzināt to ar laboratoriskiem testiem pacientiem ar primāri diagnosticētu sekretējošu MM dažādās tās stadijās.

Materiāls un metodes

Retrospektīvā pētījumā tika analizēti 42 multiplā mielomas slimnieku gadījumi, kuriem laika periodā no 2011. gada janvāra līdz 2014. gada martam tika veikta trepānbiosija un diagnoze apstiprināta histoloģiski. Klīniskie un laboratoriskie dati tika iegūti no pacientu ambulatorajām kartēm un slimības vēsturēm.

Tika noteikta klīniskā stadija pēc *Salmon-Durie* klasifikācijas (IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB). Tika ņemts vērā pacientu vecums un dzimums. Pētījumā izvērtējām šādus laboratoriskos datus, kas bija noteikti E. Gulbja laboratorijā (iekavās norādīta norma): β_2 -mikroglobulīns (0–3 mg/l); LDH – laktātdehidrogenāze (125–240 IU/l); albumīns (34–52 g/l); kopējais olbaltumvielu daudzums (64–84 g/l); hemoglobīna līmenis (♂ 126–175 g/l, ♀ 118–161 g/l); trombocītu skaits ($150\text{--}410 \times 10^9$ l); GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums (ml/min); kreatinīns (♂ 62–115 $\mu\text{mol/l}$, ♀ 53–106 $\mu\text{mol/l}$); CRO – C reaktīvais olbaltums (< 8 mg/l); kalcija līmenis (2,2–2,6 mmol/l); kālija līmenis (3,5–5,3 mmol/l); M gradients (N–0 g/l); IgG (800–1800 mg/dl), IgA (40–400 mg/dl). Analizētajā grupā netika ietverti nesekretējošas MM gadījumi.

Kaulu smadzeņu biopātī (trepānbiosijas) tika fiksēti 10% neitrālā (pH = 7) buferētā formalīnā, tie tika dekalcinēti, lietojot *Microdefast* šķidrumu, apstrādāti, izmantojot vakuuma procesoru (*Sakura Tissue-Tek VIP 5*) un ieguldīti parafinā. Morfoloģisko datu izpētē lietojām $\leq 4\text{--}5$ mikronu biezus trepānbiosijas griezumus uz priekšmetstikliem. Tika veiktas šādas rutīnas histoķīmiskās krāsošanas metodes: hematoksilīns un eozīns, perjodskābes-Šifa reakcija (PAS), Gimzas metode, Gordona retikulīna noteikšana.

Mikropreparātos analizējām kaulu smadzeņu šūnu sastāvu, izteiktu procentos, plazmatisko šūnu procentuālo daudzumu, plazmatisko šūnu atipiskumu un citoloģiskās īpatnības (piemēram, plazmoblastiska un / vai limfocitāra diferenciācija); mielopoēzes un eritropoēzes īpatnības; megakariocītu daudzumu un raksturojumu; mielofibrozes esamību un tās pakāpi; kaulaudu trabekulu mikroskopisku bojājumu (mikroosteolīzes fokusi).

Visās trepānbiosijās imūnhistoķīmiski tika izvērtēti šādi marķieri: CD138 (antivielas klons M15, gatava lietošanai, *Dako*), CD20 (antivielas klons L26, gatavs lietošanai, *Dako*), LCA-CD45 (antivielas klons 2B11 + PD7/26, atšķaidījums 1 : 50, *Dako*), ciklīns D1 (antivielas klons SP4, gatavs lietošanai, *Dako*), p53 (antivielas klons Do-7, gatavs lietošanai, *Dako*), Ki-67 (antivielas klons MIB-1, atšķaidījums 1 : 50, *Dako*), BCL2 (antivielas klons 124, gatavs lietošanai, *Dako*), kappa vieglā ķēde (gatavs lietošanai, *Dako*), lambda vieglā ķēde (gatavs lietošanai, *Dako*), CD56 (antivielas klons 123C3, atšķaidījums 1 : 50, *Dako*).

Darbā tika lietota *EnVision* imūnhistoķīmiskā vizualizācijas sistēma uz speciāliem elektrostatiskiem priekšmetstikliņiem – *HistoBond+*. Iegūtos rezultātus interpretējām, lietojot puskvantitatīvo metodi, izvērtējot imūnhistoķīmiskā marķiera ekspresiju neoplastiskās šūnās, izteiktu %, kā arī nosakot reakcijas intensitāti.

Objektīvākai rezultātu interpretācijai imūnhistoķīmisko marķieru ekspresiju iedalījām trīs pakāpēs, modificējot Pruneri puskvantitatīvo histoloģisko citometrijas novērtēšanas metodi [*Pruneri, et al., 2002*]:

- 1) pozitīva marķiera reakcija (imūnreaktivitāte ir pozitīva 30–50% šūnu ar augstu krāsojuma intensitāti);
- 2) vāji pozitīva marķiera reakcija (vājas intensitātes pozitīva imūnreaktivitāte un / vai tās ekspresija 16–30% šūnu);
- 3) ļoti zema marķiera reakcija līdz pat tās zudumam (ekspresija 0–15% maligno šūnu).

CD138, CD20, LCA, BCL2, kappa vieglās ķēdes, lambda vieglās ķēdes un CD56 ekspresiju noteicām citoplazmā un / vai šūnu membrānā (citolemmā), bet p53, Ki-67 un ciklīna D1 reaktivitāti diagnosticējām šūnu kodolos. CD138 pozitīvās šūnas jeb plazmocītus noteicām procentuāli. Pārējos marķierus interpretējām, iegūtos rezultātus sadalot trīs iepriekš aprakstītajās grupās. Kappa, lambda, CD56, BCL2 marķieru ekspresiju interpretējām kā pozitīvu vai negatīvu. Kontroles grupa bija trīs pacientu mugurkaula operācijas materiāls ar diagnozi “deformējošs spondilīts”.

Dati tika apstrādāti ar *Microsoft Excel 2010* un *Graph Pad Prism 5*. versijas programmu. Datu sadalījums normālajam tika pārbaudīts, izmantojot D’agostino–Pīrsona (*D’Agostino–Pearson*) metodi. Rezultāti tika novērtēti kā statistiski ticami, ja $p < 0,05$. Grupas tika salīdzinātas ar Benferoni pēctestu. Korelācija tika vērtēta ar Pīrsona testu.

Rezultāti

Pētījuma grupā bija iekļauti 42 pacienti ar klīniski un histoloģiski apstiprinātu diagnozi “multipla mieloma”. No tiem 22 bija vīrieši un 20 – sievietes. Pacientu vidējais vecums bija $63,6 \pm 10,61$ gadi (tas variēja no 36 līdz 81 gadam).

Mūsu analizētajā slimnieku grupā saslimšanas klīniskās stadijas pēc *Salmon-Durie* bija šādas: IA stadija tika noteikta 5 pacientiem; IIA un IIB stadija tika noteikta 31 pacientam, bet IIIA un IIIB stadija bija 6 pacientiem. Visu noteikto laboratorisko testu, morfoloģisko kritēriju un imūnhistoķīmisko rādītāju rezultāti ir atspoguļoti 2. tabulā.

2. tabula. Laboratorisko, morfoloģisko un imūnhistoķīmisko izmeklējumu raksturojums multiplas mielomas gadījumā

Characteristics of lab tests, morphological and immunohistochemical examinations in multiple myeloma cases

Iegūtie dati	Pētījuma grupa (N = 42)	Stadija pēc <i>Salmon-Durie</i> klasifikācijas, pacientu grupa		
		IA stadija (n = 5)	IIA un IIB stadija (n = 31)	IIIA un IIIB stadija (n = 6)
1	2	3	4	5
Vīriešu / sieviešu skaits, n	22/20	2/3	16/15	4/2
Vecums, gadi	$63,6 \pm 10,61$ (36–81)	$60,8 \pm 9,628$ (52–76)	$65,13 \pm 9,573$ (47–81)	$58 \pm 1,4$ (36–73)
Kreatinīns, $\mu\text{mol/l}$	$93,29 \pm 54,1$ (9–304)	$67,4 \pm 8,112$ (58–76)	$92,06 \pm 56,65$ (9–304)	$121,2 \pm 55,49$ (52–191)
C reaktīvais olbaltums, mg/l	$8,65 \pm 13,11$ (0,2–60,4)	$7,42 \pm 5,356$ (3,2–14)	$6,941 \pm 10,981$ (0,2–44,6)	$17,93 \pm 22,83$ (0,5–60,4)
β_2 -mikroglobulīns, mg/l	$3,467 \pm 2,454$ (1,5–12,63)	$2,923 \pm 0,8095$ (2,03–3,69)	$2,76 \pm 1,138$ (1,5–5,66)	$6,855 \pm 4,424$ (3,28–12,63)
Laktātdehidrogenāze, IU/l	$319,4 \pm 102,3$ (37,2–459)	$382,7 \pm 36,47$ (255–424)	$310,5 \pm 119,9$ (37,2–459)	$305,3 \pm 24,55$ (291–342)
Kālijs, mmol/l	$4,033 \pm 0,9598$ (1,2–5,581)	$4,245 \pm 0,9158$ (3,5–5,58)	$4,033 \pm 1,04$ (1,2–5,3)	$3,862 \pm 0,6965$ (3,03–4,7)
Kalcijs, mmol/l	$2,36 \pm 0,184$ (1,99–3,04)	$2,386 \pm 0,1723$ (2,19–2,6)	$2,341 \pm 0,1537$ (1,99–2,66)	$1,167 \pm 0,3193$ (2,1–3,04)
Paraproteinūrija	n = 29 (69%)	n = 3 (40%)	n = 23 (74%)	n = 3 (50%)
Paraproteīna smagās ķēdes klase	IgG n = 34 (81%) IgA n = 8 (19%)	IgG n = 5 (100%)	IgG n = 24 (77%) IgA n = 7 (23%)	IgG n = 5 (83%) IgA n = 1 (17%)
Albumīns, g/l	$43,54 \pm 31,48$ (20–238)	$43,08 \pm 7,562$ (34–53)	$45,55 \pm 36,29$ (20–238)	$33,53 \pm 5,82$ (26–41,5)
Kopējais OBV daudzums, g/l	$90 \pm 25,3$ (12,6–162)	$124,2 \pm 11,69$ (89–103,7)	$87,86 \pm 19,48$ (44,9–144)	$95,64 \pm 53,29$ (12,6–162)
Trombocīti, $\times 10^9 \text{ l}$	$213 \pm 74,81$ (69–370)	$237 \pm 36,6$ (174–269)	$225,5 \pm 71,82$ (75–370)	$128,3 \pm 61,01$ (69–209)
GFĀ, ml/min	$84,48 \pm 33,34$ (20–150)	$105 \pm 12,59$ (88–122)	$83,19 \pm 29,37$ (20–140)	$74 \pm 56,99$ (25–150)
M gradients serumā, g/l	$28,75 \pm 16,68$ (2,6–75,7)	$29,5 \pm 8,466$ (18–41,9)	$24,75 \pm 12,89$ (2,6–48,4)	$48,83 \pm 25,36$ (5,26–75,7)
Hemoglobīns, g/dl	$106,3 \pm 15,4$ (72–137)	$124,2 \pm 11,69$ (109–137)	$107,7 \pm 10,62$ (90–127)	$84,17 \pm 15,46$ (72–115)
Celularitāte, %	$47,69 \pm 19,43\%$ (15–90%)	$47 \pm 9,747\%$ (35–60%)	$47,69 \pm 19,43\%$ (15–90%)	$73,33 \pm 18,623\%$ (40–90%)

2. tabulas turpinājums

1	2	3	4	5
Plazmocītu daudzums, CD138 (+)	41,33 ± 21,89% (15–85%)	41 ± 27,02% (15–70%)	42,84 ± 17,01% (15–80%)	63,33 ± 24,43% (20–85%)
Kaulu smadzeņu infiltrācijas tips	INT: n = 6 FOK: n = 4 INT + FOK: n = 22 DIF: n = 10	INT: n = 2 INT + FOK: n = 2 DIF: n = 1	INT: n = 4 FOK: n = 4 INT + FOK: n = 18 DIF: n = 5	INT + FOK: n = 2 (33%) DIF: n = 4 (67%)
Plazmoblastiska diferenciācija	10,12 ± 15,68% (0–60%)	5 ± 7,07% (0–15%)	7,06 ± 12,16% (0–40%)	30 ± 23,02% (0–60%)
Limfocitāra diferenciācija	3,929 ± 8,87% (0–40%)	3 ± 6,708% (0–15%)	9,206 ± 3,797% (0–30%)	6,67 ± 16,33% (0–40%)
Vieglās ķēdes klase	Kappa / lambda = 29/13	Kappa / lambda = 4/1	Kappa / lambda = 11/20	Kappa / lambda = 5/1
Mikroskopiska osteolīze	n = 17 (40%)	n = 1 (20%)	n = 13 (42%)	n = 3 (50%)
BCL2	Pozitīvs: n = 35 (83%) Negatīvs: n = 7 (17%)	Pozitīvs: n = 5 (100%)	Pozitīvs: n = 26 (84%) Negatīvs: n = 5 (16%)	Pozitīvs: n = 4 (67%) Negatīvs: n = 2 (33%)
Ciklīns D1	Pozitīvs: n = 23 (55%) Vāji pozitīvs: n = 5 (12%) Negatīvs: n = 14 (33%)	Pozitīvs: 3 (60%) Vāji pozitīvs: 2 (40%)	Pozitīvs: n = 14 (45%) Vāji pozitīvs: n = 3 (10%) Negatīvs: n = 14 (45%)	Pozitīvs: n = 6 (100%)
CD56	Pozitīvs: n = 35 (83%) Negatīvs: n = 7 (17%)	Pozitīvs: n = 5 (100%)	Pozitīvs: n = 26 (84%) Negatīvs: n = 5 (16%)	Pozitīvs: n = 4 (67%) Negatīvs: n = 2 (33%)
CD20	Vāji pozitīvs: n = 5 (12%) Negatīvs: n = 37 (88%)	Vāji pozitīvs: n = 1 (20%) Negatīvs: n = 4 (80%)	Vāji pozitīvs: n = 3 (10%) Negatīvs: n = 28 (90%)	Vāji pozitīvs: n = 1 (17%) Negatīvs: n = 5 (83%)
Ki-67	Pozitīvs: n = 12 (28%) Vidēji pozitīvs: n = 7 (17%) Negatīvs: n = 23 (55%)	Pozitīvs: n = 2 (60%) Negatīvs: n = 3 (40%)	Pozitīvs: n = 10 (31%) Vidēji pozitīvs: n = 6 (21%) Negatīvs: n = 15 (48%)	Vāji pozitīvs: n = 1 (17%) Negatīvs: n = 5 (83%)
p53	Pozitīvs: n = 15 (36%) Vāji pozitīvs: n = 12 (28%) Negatīvs: n = 15 (36%)	Pozitīvs: n = 2 (40%) Vāji pozitīvs: n = 1 (20%) Negatīvs: n = 2 (40%)	Pozitīvs: n = 7 (23%) Vāji pozitīvs: n = 11 (35%) Negatīvs: n = 13 (42%)	Pozitīvs: n = 6 (100%)
LCA (CD45)	Vāji pozitīvs: n = 31 (74%) Negatīvs: n = 11 (26%)	Vāji pozitīvs: n = 3 (60%) Negatīvs: n = 2 (40%)	Vāji pozitīvs: n = 23 (74%) Negatīvs: n = 8 (26%)	Vāji pozitīvs: n = 5 (83%) Negatīvs: n = 1 (17%)

OBV – olbaltumvielas, INT – intersticiāla infiltrācija, FOK – fokāla infiltrācija, DIF – difūza infiltrācija.

Albumīna līmenis MM slimniekiem vidēji bija 43,54 ± 31,48 (tas variēja no 20 līdz 238 g/l), bet 3. stadijā samazinājās līdz 33,53 ± 5,82. Kopējais olbaltumvielu līmenis serumā svārstījās no 126 līdz 152 g/l (vidēji 90 ± 25,3 g/l). Hemoglobīna līmenis slimniekiem bija 106,3 ± 15,4 (72–134) g/dl. Trombocītu

skaits bija $213 \pm 74,8$ ($69-370$) $\times 10^9$ l, bet vēlīnā stadijā samazinājās līdz $128,3 \pm 61,01$. Mielomas slimniekiem glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ) bija $84,48 \pm 33,34$, dažādās slimības stadijās tas variēja no 20 līdz 150 ml/min. Kreatinīna līmenis vidēji bija $93,29 \pm 54,1$ ($9-304$) $\mu\text{mol/l}$, bet III stadijā palielinājās līdz $121,2 \pm 55,49$. Kalcija līmenis MM slimniekiem bija $2,36 \pm 0,184$ ($1,99-3,04$) mmol/l, bet, slimībai progresējot, tas pazeminājās līdz $1,17 \pm 0,32$.

Savukārt M gradients vidēji bija $28,75 \pm 16,68$ ($2,6-75,7$) g/l, bet III stadijas slimniekiem tas palielinājās līdz $48,83 \pm 25,36$. Astoņdesmit vienam procentam ($n = 34$) pacientu paraproteīns bija IgG klases, bet 8 (19%) – IgA klases. Divdesmit deviņiem slimniekiem konstatēja paraproteinūriju (M gradients urīnā).

CRO līmenis bija $8,65 \pm 13,11$ ($0,2-60,4$) mg/l, un tas bija noteikts 40 analizētās grupas pacientiem. β_2 -mikroglobulīna līmenis vidēji bija $3,467 \pm 2,454$ ($1,5-12,63$) mg/l, un tas tika noteikts 30 (71%) pētāmās grupas pacientiem. Pacientiem ar MM III stadiju tas pieauga līdz $6,86 \pm 4,42$. Kālija līmenis bija $4,033 \pm 0,9598$ ($1,2-5,58$) mmol/l, un tas tika izvērtēts 32 (76%) MM grupas pacientiem. LDH līmenis bija $319,4 \pm 102,3$ ($37,2-459$) IU/l, un tas tika noteikts 22 (52%) mielomas slimniekiem.

Trepānbiosiju morfoloģiskie izmeklējumi pierādīja, ka kaulu smadzeņu procentuālā celularitāte svārstījās no 15% līdz 90% (vidēji $47,69 \pm 19,43\%$). Kaulu smadzeņu atipisko plazmocītu (sk. 1. un 2. att.) procentuālais daudzums (visi plazmocīti ekspresē CD138+ marķieri) attiecībā pret visām kaulu smadzeņu nukleārajām šūnām dažādās MM stadijās variēja no 15% līdz 85% (vidēji $41,33 \pm 21,89\%$).

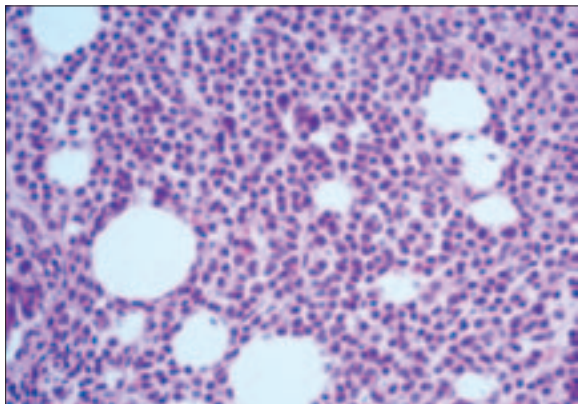
Atipisko plazmocītu ar plazmoblastisku diferenciāciju (sk. 3. att.) daudzums variēja no 0% līdz 60%, vidēji $10,12 \pm 15,68\%$, bet ar limfocitāru diferenciāciju (sk. 4. att.) – no 0 līdz 40%, vidēji $3,929 \pm 8,87\%$. Kaulaudu trabekulu mikroskopisku bojājumu, t. s. mikroosteolīzi (sk. 5. att.), konstatējām 17 gadījumos (40%). Kappa vieglās ķēdes ekspresiju plazmatiskajās šūnās konstatēja 29 (69%) gadījumos, bet lambda vieglās ķēdes ekspresija plazmatiskajās šūnās bija 13 (31%) gadījumos.

Normālam plazmocītam nav raksturīga CD20, LCA (CD45), CD56 ekspresija, bet atipiskos plazmocītos (mielomas šūnās) atrod šo marķieru aberanto ekspresiju. Vāju LCA (CD45) aberanto ekspresiju (sk. 6. att.) plazmatiskajās šūnās konstatēja 31 (74%) gadījumā, bet vāju CD20 aberanto ekspresiju plazmatiskajās šūnās konstatēja 5 (12%) gadījumos. CD56 aberanto ekspresiju plazmatiskajās šūnās (sk. 7. att.) pierādījām 35 (83%) gadījumos.

Ki-67 ekspresiju vairāk par 30–50% mielomas šūnu konstatē 12 (28%) slimnieku trepānbiosijā, bet Ki-67 ekspresiju 16–29% mielomas šūnu – 7 (17%) slimnieku.

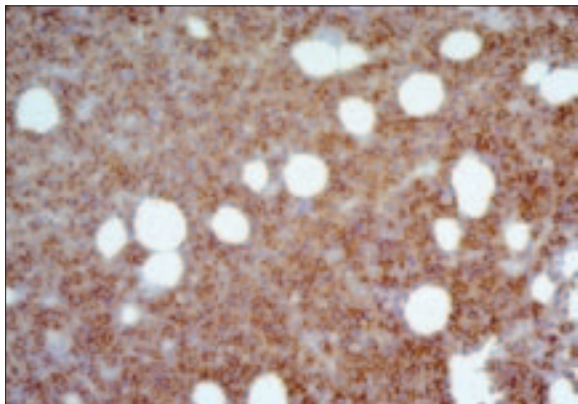
1. attēls. Difūza subtotāla mazu un vidēju atipisko plazmocītu (mielomas šūnu) infiltrācija kaulu smadzenēs. Hematoksilīns un eozīns, $\times 250$

Diffuse subtotal infiltration of bone marrow by small and medium sized atypical neoplastic plasma cells (myeloma cells). H/E, $\times 250$



2. attēls. Subtotāla mielomas šūnu infiltrācija kaulu smadzenēs, CD138 ekspresija citolemmā. EnVision metode, $\times 250$

Bone marrow subtotally infiltrated by neoplastic plasma cells. Immun-expression of CD138 in cytolemma. EnVision method, $\times 250$

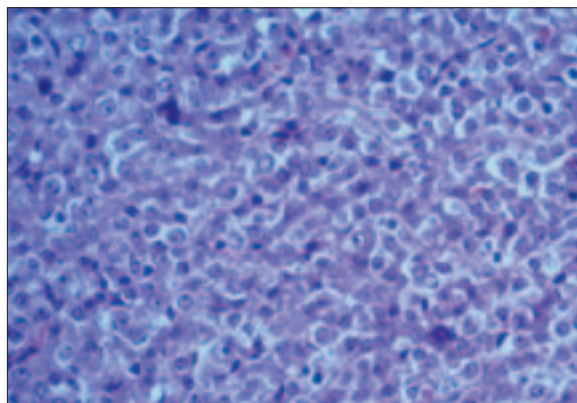


Plazmocītos BCL2 ekspresija bija 35 (83%) gadījumos. Ciklīna D1 ekspresija plazmatiskajās šūnās bija 23 (55%) gadījumos, bet vāju ciklīna D1 pozitivitāti pierādījām 5 (12%) gadījumos. Savukārt p53 ekspresija plazmocītos (sk. 8. att.) konstatēta 15 (36%) gadījumos, bet vāja p53 pozitivitāte – 12 (28%) slimnieku trepanbiopsijā.

Visas izvērtētās korelācijas atspoguļotas 3. tabulā. Konstatējām, ka pazemināts hemoglobīna līmenis asinīs, kā arī paaugstināts M gradienta un $\beta 2$ -mikroglobulīna līmenis statistiski ticami ($p < 0,05$) korelē ar paaugstinātu atipisko plazmocītu procentuālo daudzumu kaulu smadzenēs, ar mielomas šūnu plazmoblastisku diferenciāciju, biežāk sastopamo mielomas šūnu difūzu infiltrācijas tipu, ar paaugstinātu kaulu smadzeņu procentuālo celularitāti un ar paaugstinātu p53 ekspresiju. Noteicām, ka paaugstināts $\beta 2$ -mikroglobulīna līmenis asinīs korelē ar paaugstinātu ciklīna D1 ekspresiju ($Rho = +0,3696$; $p = 0,0444$) un CD56 negativitāti mielomas šūnās ($Rho = -0,4624$; $p = 0,0101$).

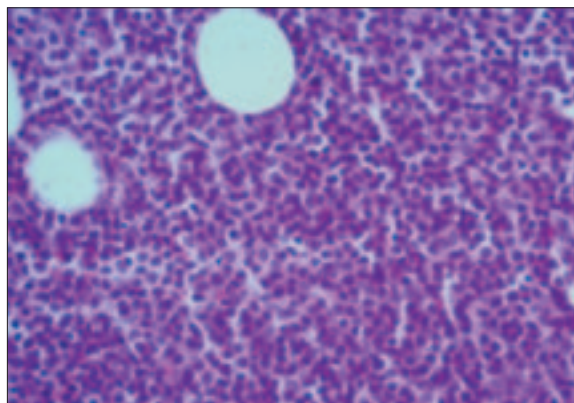
3. attēls. Vidēji un lieli atipiskie plazmocīti (mielomas šūnas) ar plazmoblastisku diferenciāciju kaulu smadzeņu trepanbiopsijā. Hematoksilīns un eozīns, $\times 400$

Bone marrow rich with medium and large sized atypical neoplastic plasma cells (myeloma cells) with plasmoblastic differentiation. H/E, $\times 400$



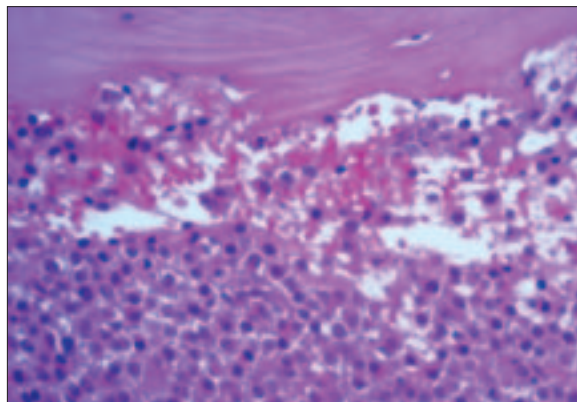
4. attēls. Subtotāla difūza mazu mielomas šūnu ar limfocitāru diferenciāciju infiltrācija kaulu smadzenēs. Hematoksilīns un eozīns, $\times 400$

Bone marrow subtotal diffuse infiltration by small sized atypical plasmocytes with lymphocyte differentiation. H/E, $\times 400$



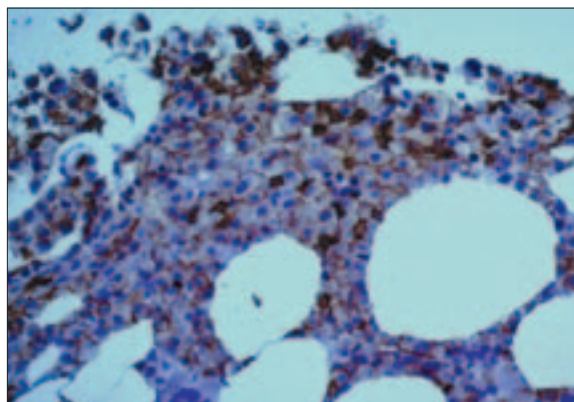
5. attēls. Mikroskopisks osteolīzes perēklis trepanbiopsijā. Hematoksilīns un eozīns, $\times 400$

Microscopic osteolytic focus in bone marrow trepan biopsy. H/E, $\times 400$



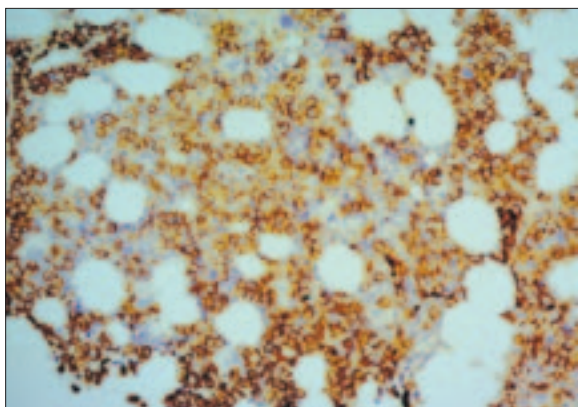
6. attēls. Aberanta LCA-CD45 vājas intensitātes ekspresija mielomās šūnu citolemmā. EnVision metode, LCA-CD45, $\times 400$

Aberrant low positivity of LCA-CD45 in the cytolemma of neoplastic plasma cells. EnVision method, $\times 400$



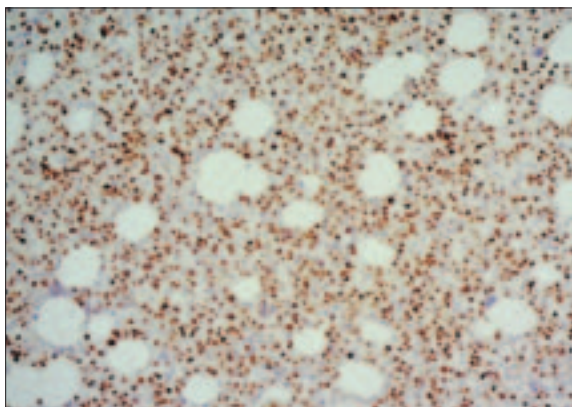
7. attēls. Kaulu smadzeņu intersticiāla un fokāla mielomas šūnu infiltrācija, kuras ekspresē aberanto CD56 marķieri plazmolemmā. EnVision metode, × 250

Bone marrow interstitial and focal infiltration by neoplastic plasmocytes with aberrant CD56 expression in its cytolemma. EnVision method, × 250



8. attēls. Augstas intensitātes p53 intranukleāra pozitivitāte vairumā mielomas šūnu. EnVision metode, × 200

High intensity of p53 intranuclear expression in almost of all neoplastic plasmocytes. EnVision method, × 200



Statistiski ticama pozitīva korelācija ($p < 0,05$) bija starp MM klīnisko stadiju pēc *Salmon-Djurie* klasifikācijas un kaulu smadzeņu procentuālo celularitāti ($Rho = +0,3817$; $p = 0,0126$), kaulu smadzeņu difūzu infiltrācijas tipu ($Rho = +0,3411$; $p = 0,0270$) un mielomas šūnu ar plazmoblastisko diferenciāciju procentuālo skaitu ($Rho = +0,4357$; $p = 0,0039$) un p53 ekspresiju ($Rho = +0,3306$; $p = 0,0325$).

Paaugstināts kalcija līmenis asinīs kaulu smadzenēs morfoloģiski korelē ar paaugstinātu celularitāti ($Rho = +0,3285$; $p = 0,0337$) un ar augstāku atipisko plazmocītu ar plazmoblastisko diferenciāciju procentuālo skaitu ($Rho = +0,5397$; $p = 0,002$), kā arī ar CD56 aberantā marķiera negativitāti ($Rho = -0,4286$; $p = 0,0046$).

Pētāmo pacientu grupā konstatējām statistiski ticamu pozitīvu korelāciju starp M gradienta līmeni un kaulu smadzeņu atipisko plazmocītu procentuālo daudzumu ($Rho = -0,4866$; $p = 0,0011$), mielomas šūnu procentuālu plazmoblastisku diferenciāciju ($Rho = -0,4336$; $p = 0,0041$), mielomas šūnu infiltrācijas tipu, tendenci uz kaulu smadzeņu difūza tipa infiltrāciju ($Rho = -0,4826$; $p = 0,0012$), kaulu smadzeņu procentuālu celularitāti ($Rho = -0,4385$; $p = 0,0037$) un paaugstinātu p53 ekspresiju.

Pētījumā konstatējām negatīvu korelāciju starp CD56 ekspresiju un $\beta 2$ -mikroglobulīna līmeni ($Rho = -0,4624$; $p = 0,0101$), starp CD56 un samazinātu trombocītu daudzumu asinīs ($Rho = -0,3148$; $p = 0,0423$) un paaugstinātu kreatinīna līmeni ($Rho = -0,3562$; $p = 0,0206$), starp CD56 un kalcija līmeni serumā ($Rho = -0,4286$; $p = 0,0046$).

Tomēr starp CD56 ekspresiju un GFĀ ($Rho = +0,3517$; $p = 0,0224$) konstatējām pozitīvu korelāciju. Negatīva korelācija bija starp BCL2 ekspresiju un albumīna līmeni serumā ($Rho = -0,3317$; $p = 0,0319$).

Analizētajā pacientu grupā netika konstatēta korelācija starp mikroskopiskiem osteolīzes perēkļiem, kā arī LCA, CD20 ekspresiju un klīniski laboratoriskiem datiem.

Salīdzinājām slimnieku morfoloģiski imūnhistoķīmiskās atrades dažādu MM klīnisko stadiju (pēc *Salmon-Djurie* klasifikācijas) gadījumā, izmantojot ANOVA sistēmu ar Bonferoni pēctestu. Mūsu analizēto grupu pacientiem konstatējām, ka p53 ekspresija, ciklīna D1 pozitivitāte, atipisko plazmocītu (CD138+) procentuālais daudzums un kaulu smadzeņu trepanbiopsijās noteiktā celularitāte III stadijā bija lielāka nekā II stadijā ($p < 0,05$). Kaut gan netika pierādīta statistiski ticama korelācija, tomēr novērojām tendenci, ka BCL2 un CD56 marķiera zudums mielomas šūnās pieaug vēlīnākās MM stadijās. BCL2 un CD56 ekspresija MM I stadijā bija 100% gadījumu, II stadijā – 84%, bet III – 67% gadījumu.

3. tabula. Laboratorisko datu korelācija ar morfoloģiski imūnhistoķīmiskiem datiem, izmantojot Pīrsona testu
Correlations between lab tests, morphological and immunohistochemical data in myeloma patients

Klīniskie dati	Cellularitāte	Plazmocītu daudzums, CD138	Infiltrācijas tips	Plazmo-blastiska diferenciācija	Kappa / lambda	BCL2	Ciklīns D1	CD56	Ki-67	p53
Kreatinīns, µmol/l	— *	—	—	—	—	—	—	Neg. korelācija Rho = -0,3562; p = 0,0206	—	—
CRO, mg/l	—	—	—	—	—	—	Poz. korelācija Rho = +0,3242; p = 0,0413	—	—	—
β2-mikroglobulīns, mg/l (n = 30)	Poz. korelācija Rho = +0,5719; p = 0,001	Poz. korelācija Rho = +0,5292; p = 0,0026	Poz. korelācija Rho = +0,4222; p = 0,0201	Poz. korelācija Rho = +0,6917; p ≤ 0,0001	—	—	Poz. korelācija Rho = +0,3696; p = 0,0444	Neg. korelācija Rho = -0,4624; p = 0,0101	—	Poz. korelācija Rho = +0,4546; p = 0,0116
Kālijs, mmol/l	Neg. korelācija Rho = -0,4222; p = 0,0161	Neg. korelācija Rho = -0,3554; p = 0,0459	Neg. korelācija Rho = -0,4737; p = 0,0062	—	Neg. / poz. korelācija Rho = -0,3551; p = 0,0461 / Rho = +0,3551; p = 0,0461	—	—	—	—	—
Kalcijs, mmol/l	Poz. korelācija Rho = +0,3285; p = 0,0337	—	—	Poz. korelācija Rho = +0,5397; p = 0,0002	—	—	—	Neg. korelācija Rho = -0,4286; p = 0,0046	—	—
Albumīns, g/l	Poz. korelācija Rho = -0,3237; p = 0,0365	—	—	—	—	Poz. korelācija Rho = -0,3317; p = 0,0319	—	—	—	—
Kopējais olbaltumvielu daudzums, g/l	Poz. korelācija Rho = +0,3396; p = 0,0278	Poz. korelācija Rho = +0,3287; p = 0,0336	—	—	—	—	—	—	—	—
Trombocīti	—	—	—	Neg. korelācija Rho = -0,5570; p = 0,0001	—	—	—	Neg. korelācija Rho = -0,3148; p = 0,0423	Neg. korelācija (Rho = -0,3170; p = 0,0408)	—
Glomerulu filtrācijas ātrums, ml/min	—	—	—	—	—	—	—	Poz. korelācija Rho = +0,3517; p = 0,0224	—	—
M gradients serumā, g/l	Poz. korelācija Rho = +0,4676; p = 0,0018	Poz. korelācija Rho = +0,5178; p = 0,0004	Poz. korelācija Rho = +0,3120; p = 0,0443	Poz. korelācija Rho = +0,5440; p = 0,0002	—	—	—	—	—	Poz. korelācija Rho = +0,3329; p = 0,0312
Hemoglobīns, g/l	Neg. korelācija Rho = -0,4385; p = 0,0037	Neg. korelācija Rho = -0,4866; p = 0,0011	Neg. korelācija Rho = -0,4826; p = 0,0012	Neg. korelācija Rho = -0,4336; p = 0,0041	—	—	—	—	—	Neg. korelācija Rho = -0,3277; p = 0,0341
Klīniskā stadija	Poz. korelācija Rho = +0,3817; p = 0,0126	—	Poz. korelācija Rho = +0,3411; p = 0,0270	Poz. korelācija Rho = +0,4357; p = 0,0039	—	—	—	—	—	Poz. korelācija Rho = +0,3306; p = 0,0325

* “—” korelācija nav konstatēta. Poz. – pozitīva, neg. – negatīva.

Diskusija

Pacientiem ar MM kaulu smadzenes raksturojošie morfoloģiskie parametri un imūnhistoķīmiskais raksturojums mūsu analizētajā pacientu grupā korelē ar vairākiem klīniski laboratoriskiem rādītājiem.

Vēlīnākai MM klīniskajai stadijai pēc *Salmon-Durie* klasifikācijas ir raksturīgs pazemināts hemoglobīna līmenis asinīs un / vai izteikti paaugstināts M gradienta (paraproteīna) līmenis serumā, un / vai paaugstināts kalcija līmenis. Starptautiskā mielomas fonda sistēmas kritēriji ir balstīti uz B2-mikroglobulīna līmeni un albumīna līmeni asinīs [Greipp, et al., 2005]. MM pacientu dzīvildzi *Salmon* un *Durie* saista ar hemoglobīna, M gradienta un kalcija līmeņa izmaiņām [Durie, Salmon, 1975]. Mūsu pētījumā konstatējām, ka, paaugstinoties klīniskajai stadijai pēc *Salmon-Durie* klasifikācijas, kaulu smadzenēs statistiski ticami pieaug celularitāte, pieaug mielomas šūnu procentuālais daudzums, kā arī biežāk konstatē difūzu infiltrācijas tipu un palielinātu p53 ekspresiju. Atradām arī vāju negatīvu korelācijas tendenci ar BCL2 (Rho = -0,2292; p = 0,1443) un CD56 (Rho = -0,2292; p = 0,1443). Kā zināms, BCL2 ir apoptozes regulācijas gēns [Danial, 2007].

LCA, CD20 marķieru ekspresijas loma MM gadījumā literatūrā ir pretrunīga [Kumar, et al., 2005]. Mūsu pētījumā neatradām statistiski ticamu korelāciju starp LCA un CD20 ekspresiju. Iespējams LCA un CD20 nenosaka MM agresivitāti, bet tikai pierāda plazmas šūnu malignitātes potenciālu, jo normā plazmocīts neekspresē CD20 un LCA. Daži autori [Kanavaros, et al., 2000] piedāvā izmantot Ki-67 marķieri MM agresivitātes noteikšanā, tomēr mūsu pētījumā Ki-67 ekspresija korelē tikai ar trombocītu skaitu. Ki-67 marķieri ir grūti interpretēt gadījumos ar zemu mielomas šūnu infiltrācijas procentuālo daudzumu kaulu smadzenēs, jo tas marķē arī citas hemopoētiskās šūnas.

Cetrdesmit procentos gadījumu mikroskopiski noteicām osteolīzi, taču ne šajā slimnieku grupā (n = 42), ne literatūras avotos netika pierādīta statistiski ticama korelācija ar MM stadiju.

Aberanta BCL2 ekspresija raksturīga MM pacientiem ar t(14;18). BCL2 ir svarīgs ieprogrammētas šūnu nāves inhibīcijas proteīns. Pēc Wei, et al. (2003) domām BCL2 ekspresiju atrod ap 97% MM gadījumā.

Mūsu analizētās grupas slimnieku trepānbiosiju morfoloģiskā atrade korelē ar *Pruneri*, et al. (2003), *Harrington*, et al. (2009), *Kanavaros*, et al. (2000) pētījumiem, bet mūsu iegūto rezultātu statistiskā datu apstrāde pierāda, ka jāpalielina izmeklēto pacientu skaits tieši ar I un III MM stadiju.

Savukārt mūsu MM slimnieku imūnhistoķīmisko izmeklējumu rezultāti vairumā gadījumu statistiski ticami korelē gan ar trepānbiosiju morfoloģisko raksturojumu, gan ar laboratoriskajiem rādītājiem. Svarīgi ir pētīt dziļāk mielomas prognostiskos faktorus, jo vairāki autori norāda, piemēram, uz ciklīna D1, p16 un p53 lomu slimības progresēšanas gaitā [Athanasίου, et al., 2001].

Secinājumi

1. Morfoloģiskie trepānbiosiju izmeklējumi pierāda, ka paaugstināta kaulu smadzeņu celularitāte, liels procentuālais plazmocītu skaits un mielomas šūnu plazmoblastiska diferenciācija korelē ar B2-mikroglobulīna, M gradienta līmeņa paaugstināšanos un hemoglobīna līmeņa pazemināšanos asinīs, kas raksturīgs vēlīnākām multiplās mielomas stadijām pēc *Salmon-Durie* klasifikācijas.
2. Mūsu analizētajā multiplās mielomas slimnieku grupā CD56 marķiera ekspresijas izšķiršana attīstās paralēli ar slimības progresēšanu un laboratorisko testu pasliktināšanos: kreatinīna un kalcija, B2-mikroglobulīna līmeņa paaugstināšanos un trombocītu skaita samazināšanos.
3. Imūnhistoķīmiskie izmeklējumi pierādīja, ka audzēja supresorā proteīna (p53) aktivācija un šūnu cikla transkripcijas regulatora – ciklīna D1 – pastiprināta aktivitāte nosaka multiplās mielomas progresiju.



Morphological and Immunohistochemical Criteria and Their Correlation with Clinical-laboratory Parameters in Secreting Multiple Myeloma Cases

Abstract

Malignant plasma cells (Ps) express such aberrant markers as p53, cyclin D1, CD56, LCA, etc., and the role of them in literature is reflected contradictory.

The aim of the study was to analyse morphological and immunohistochemical features of bone marrow in correlation with clinical stages of MM.

In 42 patients with MM of its various stages, bone marrow morphological and immunohistochemical and clinical-laboratory parameters of disease were compared. The study allowed determining CD138, CD20, LCA, cyclin D1, p53, Ki-67, BCL2, Kappa / lambda light chain and CD56 expression. Statistical analysis was performed with Graph Pad Prism 5 version software.

It was defined that increased gradient M and β 2-microglobulin levels were statistically significant that correlated with the expression of CD138, plasmoblastic differentiation, increased cellularity and overexpression of p53. Increased β 2-microglobulin correlates with elevated cyclin D1 expression and loss of CD56. Statistically significant associations were found between MM clinical stage (by Durie, Salmon), and bone marrow cellularity and plasmoblastic differentiation of MM cells.

A positive correlation was found between the calcium level with increased cellularity, plasmoblastic MM differentiation and lack of CD56. Expression of p53, cyclin D1 and increased amount of CD138 labelled cells, and bone marrow cellularity in the third stage was statistically significantly higher than in the second stage of MM.

Increased bone marrow cellularity, mainly plasmoblastic morphology correlated with the increased level of β 2-microglobulin, M-gradient and a decrease in haemoglobin and were mainly found in higher MM stages.

It has been proved that lack of CD56 expression in MM cells has developed parallel to the progression of MM and with the subsequent impairment of such laboratory tests as creatinine, calcium, β 2-microglobulin and amount of platelets. Increased p53 and cyclin D1 expression possibly influence the progression of MM.

Keywords: multiple myeloma, bone marrow immunohistochemistry, aberrant antigen expression.

Literatūra

1. Athanasiou E., Kaloutsis V., Kotoula V., et al. Cyclin D1 overexpression in multiple myeloma // American Journal of Clinical Pathology, 2001; 116: 535-542.
2. Bergsagel P. L., Kuehl W. M. Chromosome translocations in multiple myeloma // Oncogene, 2001; 20 (40): 5611-5622.
3. Chang H., Yeung J., Qi C., Xu W., et al. Aberrant nuclear p53 protein expression detected by immunohistochemistry is associated with hemizygous P53 deletion and poor survival for multiple myeloma // British Journal of Haematology, 2007; 138 (3): 324-329.
4. Chen M. H., Qi C. X., Saha M. N., Chang H. p53 nuclear expression correlates with hemizygous TP53 deletion and predicts an adverse outcome for patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with lenalidomide // American Journal of Clinical Pathology, 2012; 137 (2): 208-212.
5. Durie B. G. M., Salmon S. E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival // Cancer, 1975; (36) 3: 842-854.
6. Grogan T. M., Van Camp B., Kyle R. A., et al. Ed. by Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., Vardiman J. W. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. - 1st ed. - Lyon: IARC Press, 2001. - Pp. 142-154.
7. Greipp P. R., San Miguel J., Durie B. G. M., et al. International staging system for multiple myeloma // Journal of Clinical Oncology, 2005; 23 (15): 3412-6281.
8. Harrington A. M., Hari P., Kroft S. H., et al. Utility of CD56 immunohistochemical studies in follow-up of plasma cell myeloma // American Journal of Clinical Pathology, 2009; 132: 60-66.

9. Hundemer M., Klein U., Hose D., et al. Lack of CD56 expression on myeloma cells is not a marker for poor prognosis in patients treated by high-dose chemotherapy and is associated with translocation t(11;14) // *Bone Marrow Transplantation*, 2007; 40: 1033–1037.
10. Kanavaros P., Stefanaki K., Rontogianni D., et al. Immunohistochemical expression of the p53, p21/Waf-1, Rb, p16 and Ki-67 proteins in multiple myeloma // *Histol Histopathol*, 2001; 16 (4): 1005–1012.
11. Kumar S., Rajkumar S. V., Kimlinger T., et al. CD45 expression by bone marrow plasma cells in multiple myeloma: clinical and biological correlations // *Leukemia*, 2005; 19 (5): 1466–1470.
12. Lejniece S., Trociukas I., Auziņa D. Mielomas slimība un pašreizējās ārstēšanas vadlīnijas // *Latvijas Ārsts*, 2014, jūnijs / jūlijs; 27.–31. lpp.
13. Marković O., Marisavljević D., Cemerikić V., et al. Immunohistochemical analysis of cyclin D1 and p53 in multiple myeloma: relationship to proliferative activity and prognostic significance // *Medical Oncology*, 2004; 21 (1): 73–80.
14. Marković O., Marisavljević D., Cemerikić V., et al. Proliferative activity of myeloma cells determined by Ki-67 antibody: biological and clinical significance, English Abstract // *Војносаниетски преглед*, 2005; (62) 1: 33–38.
15. Danial N. N. BCL-2 family proteins: critical checkpoints of apoptotic cell death // *Clinical Cancer Research*, 2007; 13 (24): 7254–7263
16. Pildava S. Pasaules literatūras apskati: Multiplā mieloma // <http://www.doctus.lv/2012/7/multipla-mieloma> (sk. 24.04.2014.).
17. Pruneri G., Carboni N., Baldini L., et al. Cell cycle regulators in multiple myeloma: prognostic implications of p53 nuclear accumulation // *Human Pathology*, 2002; (34) 1: 41–47.
18. Santra M., Jr Shaughnessy J. D., Bellamy W. T. Expression of multiple myeloma specific markers in bone marrow spicules using a novel immunohistochemical technique // *Biotechnic & Histochemistry*, 2011; 86 (2): 119–123.
19. Singhal S., Mehta J. Multiple myeloma // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2006; 1 (6): 1322–1330.
20. Wei A., Juneja S. Bone marrow immunohistology of plasma cell neoplasms // *Journal of Clinical Oncology*, 2003; 56: 406–411.

Plaukstas muskuļu spēku ietekmējošie faktori Latvijas senioriem

Aija Balode¹, Anita Villeruša², Renārs Erts³, Jānis Vētra¹

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Morfoloģijas katedra,

² Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra,

³ Fizikas katedra

Kopsavilkums

Muskuļu spēka samazinājums senioriem ir nopietna un pieaugoša problēma novecojošā populācijā. Par visa organisma muskuļu spēku var spriest, izmantojot plaukstas muskuļu spēka (PMS) mērījumus ar dinamometru. PMS ir atkarīgs no demogrāfiskiem un antropometriskiem rādītājiem, tomēr tie pilnībā neizskaidro muskuļu spēka samazinājumu senioriem. Meklējam papildu ietekmējošos faktorus.

Pētījumā piedalījās 488 seniori. PMS korelēja ar dzimumu, vecumu un atrašanos aprūpes iestādē ($p < 0,001$), bet korelācijas nebija ar fizisku darbu dzīves laikā, ar pašreizējām fiziskām aktivitātēm un atsevišķu orgānu sistēmu slimībām ($p > 0,05$). Spēka samazinājums vidēji stipri, bet statistiski ticami korelēja ar vecumu un vāji, bet statistiski ticami – ar augšdelma muskuļu apkārtmēru (AMA) abiem dzimumiem.

Ar multifaktoriālās lineāras regresijas modeli spēka samazināšanos spējām izskaidrot par 40%. Regresijas modeli kā nozīmīgs faktors līdzās dzimumam un vecumam AMA darbojās arī sirds asinsvadu slimības. Pētījumā secinājām, ka PMS samazināšanos neatkarīgi no dzimuma ietekmē vecums un AMA. PMS samazināšanos izmantotie rādītāji izskaidro tikai daļēji.

Atslēgvārdi: senioru populācija, plaukstas muskuļu spēks, antropometriskie mērījumi.

Ievads

Muskuļu spēka samazinājums ir nopietna problēma novecojošā sabiedrībā. Pēdējos gados ievērojami pieaudzis pētījumu skaits, kas meklē cēloņus šī rādītāja samazinājumam vecumā un šīs problēmas iespējamās risinājumus. Spēka samazinājums ir viens no iemesliem, kādēļ seniori nevar dzīvot patstāvīgi un tiem vairāku ikdienas aktivitāšu veikšanai ir nepieciešama palīdzība [Taekema, 2010], tādēļ seniori var nokļūt sociālās aprūpes iestādēs.

Muskuļu spēka noteikšanai nav nepieciešams veikt sarežģītus mērījumus, daudzos pētījumos ir pierādīts, ka plaukstas muskuļu spēks (PMS) var būt vienīgais vājuma rādītājs [Syddall, 2003], un tas bieži tiek lietots kā visa ķermeņa spēka raksturotājs [Bohannon, 2001].

PMS atšķiras starp dzimumiem. Vīriešiem visa mūža laikā tas ir lielāks, turpretī spēka samazinājums vecumā vīriešiem ir straujāks nekā sievietēm. Tā kā muskuļu spēka sākumrādītāji sievietēm ir mazāki, bet paredzamais dzīves ilgums lielāks, tad kopumā sieviešu populācijā šī ir nozīmīgāka problēma [Woods, 2011]. Pierādīts, ka vecumam ir saistība ar muskuļu spēku. Spēks ir samērā

konstants no 30 līdz 50 gadu vecumam, bet vēlāk novēro tā samazinājumu no 12 līdz 14% desmitgadē [Roubenoff, 2000]. PMS ik gadu samazinās apmēram par 1%, tādēļ tas ir labs biomarkķieris novecošanas procesa raksturošanai [Rantanen, 2012].

Plaukstas spēka lielums ir atkarīgs arī no vairākiem antropometriskiem rādītājiem, piemēram, ķermeņa masas indeksa (ĶMI), augšdelma apkārtmēra [Sartorio, 2002]. Absolūtos skaitļos muskuļu spēks vecumā pozitīvi korelē ar lielāku ĶMI [Rolland, 2004]. Tomēr joprojām diskutabls ir jautājums par labāko ĶMI vecumā, un ir analizēta arī šo rādītāju savstarpējā saistība ar nopietnu hronisku slimību, piemēram, 2. tipa diabēta, attīstību [Park, 2006].

Daudz nozīmīgāki un informatīvāki spēka paredzēšanai ir antropoloģiskie rādītāji, kas pastarpināti norāda uz muskuļu masu, proti, muskuļu jeb liesās masas samazinājums ir galvenais spēka samazināšanās cēlonis [Rantanen, 2002]. Longitudinālos pētījumos ir pierādīts, ka spēks samazinās straujāk nekā muskuļu masa [Goodpaster, 2006]. Vīriešiem novēro ievērojami lielāku muskuļu masas zudumu vecumā [Janssen, 2000]. Dzīvesveida un aktivitātes ietekme uz PMS ir pierādīta longitudinālos pētījumos [Hughes, 2001], taču rezultāti nav viennozīmīgi, piemēram, apskatot atsevišķi fizisku darbu rūpnīcā, vērojama pat negatīva ietekme uz PMS [Chandra, 2007].

Nav skaidra arī dažādu hronisku slimību ietekme uz PMS. Ir pierādīts, ka, palielinoties slimību skaitam, palielinās rokas vājums [Cheung, 2012] vai atsevišķām slimībām, piemēram, diabētam [Park, 2006] un metabolajam sindromam [Vieira, 2013], ir saistība ar spēka samazināšanos. Lielāks muskuļu spēks var radīt fizioloģiskas un funkcionālas organisma rezerves, kas mazina mirstības risku [Rantanen, 2000]. Līdz ar to zinātnieki uzskata, ka PMS tests var palīdzēt identificēt pacientu veselības stāvokļa pasliktināšanos [Rantanen, 2003].

Spēka samazināšanās vecumā ir arvien lielāka problēma jebkurā novecojošā un mazkustīgā sabiedrībā, un, iespējams, vērību tai vajadzētu pievērst vēl ilgi pirms muskuļu masas un spēka samazināšanās. Joprojām neatbildēts jautājums ir, kas tieši izraisa muskuļu spēka samazināšanos vecumā.

Darba mērķis

Noteikt plaukstas muskuļu spēku un to ietekmējošos faktorus senioriem.

Materiāls un metodes

Darbā analizēti dati par 488 senioriem vecumā no 65 līdz 99 gadiem. Dalībnieki pētījumā tika iekļauti pēc izdevīguma principa no 11 Rīgas un citu Latvijas pilsētu sociālās aprūpes iestādēm, stacionāriem, kā arī no pensionāru biedrībām vai interešu grupām. Izdevīguma princips tika izmantots, jo randomizācija nebija iespējama iekļaušanas kritēriju dēļ. Iekļaušanas kritēriji bija vecums vairāk nekā 65 gadi, spēja piecelties un nostāvēt mērījumu veikšanas laikā un spēja atbildēt uz aptaujas jautājumiem. Kritērijiem atbilda neliela daļa no aprūpes iestāžu un stacionāra senioriem. Atbilstošie seniori tika intervēti un iegūta informācija atzīmēta anketā. Anketā noskaidrojām datus par fizisku darbu dzīves laikā, fiziskām aktivitātēm dzīves laikā un pašreiz un par hroniskām slimībām.

Antropometriskos mērījumus veica īpaši apmācītas medicīnas māsas no Rīgas Stradiņa universitātes Antropoloģijas laboratorijas. Visas mērierīces ir kalibrētas. Garuma mērījumiem izmantojām pārnēsājamo antropometru GPM un garuma mērījumus veicām līdz tuvākam centimetram. Svari – Soehnle Medi Scale, maksimālais mērījums – 150 kg. Svaru mērījām līdz tuvākajam puskilogramam, izmantotie elektroniskie svāri noapaļojumu veica automātiski. Tika izmantots Reister firmas dinamometrs "Dynatest", kas rokas spēku mēra bāros. Maksimālā iespējamā vērtība ir 1 bārs. Tika mērīts spēks abās rokās un atzīmēts rezultāts abām rokām. Ņemot vērā dažādos iemeslus, kāpēc roku spēks atšķirās, datu analīzei izmantojām no abām rokām labāko iegūto rezultātu.

ĶMI aprēķināts pēc formulas: masa (kg) : garums (m²).

Augšdelma muskuļu apkārtmērs aprēķināts pēc formulas: augšdelma apkārtmērs (cm) – ($\pi \times$ tricepsa tauku kroka (cm)) [Gunizey, 1973; Silva, 2013].

Augšdelma apkārtmēru noteicām ar mērlenti – augšdelma vidusdaļā, precizitāte 0,5 cm. Tāukrokas mērijām ar GPM kaliperu ar precizitāti 0,2 cm.

Plaukstas muskuļu spēkam tika meklēta saistība ar dzimumu, vecumu, dzīvesvietu, KMI, augšdelma muskuļu apkārtmēru, fizisku darbu dzīves laikā, fizisku aktivitāti pašreiz, sirds asinsvadu, maņu orgānu, balsta kustību sistēmas slimībām.

Pētījuma rezultātu statistiskā apstrāde veikta, izmantojot *IBM SPSS 20.0* versiju. Pētījumā bija pieņemts statistiskais būtiskuma līmenis $p < 0,05$. Normāli sadalītu datu korelatīvai analīzei izmantots Pīrsona korelācijas koeficients (apzīmē ar r). Par vāju korelāciju uzskatīja r no 0,1 līdz 0,3; par vidēju – no 0,31 līdz 0,69; par ciešu – no 0,7 līdz 0,99. Grupu raksturošanai lietoja vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes.

Divu neatkarīgu grupu raksturošanai izmantoja neatkarīgo izlašu t -testu vai tā neparametrisko analogu. Vienfaktora vai daudzfaktoru lineārā regresija tika izmantota vairāku pazīmju vienlaicīgai analīzei.

Rezultāti

Pētījumā piedalījās 488 seniori pēc 65 gadu vecuma. Vidējais vecums bija $78,49 \pm 7,56$ gadi. Vidējais stiprākās rokas plaukstas spēka stiprums bija $0,24 \pm 0,17$ bāri. No dalībniekiem 376 (77%) bija sievietes ar vidējo vecumu $79,41 \pm 7,5$ gadi un 112 – (23%) vīrieši ar vidējo vecumu $75,42 \pm 7,0$ gadi. Spēka stiprums sievietēm bija $0,19 \pm 0,12$ bāri un vīriešiem – $0,41 \pm 0,18$ bāri, atšķirība bija statistiski ticama ($p < 0,001$).

Statistiski ticami ($p < 0,001$) atšķīrās plaukstas spēks arī starp aprūpes iestādēs un mājās dzīvojošajiem senioriem. Sievietēm, kas dzīvo mājās, spēks bija $0,23 \pm 0,12$ bāri, bet aprūpes iestādēs dzīvojošajām – $0,15 \pm 0,10$ bāri, savukārt vīriešiem mājās – $0,46 \pm 0,18$, bet aprūpes iestādēs – $0,36 \pm 0,16$ bāri. Spēka vidējie rādītāji vecuma grupu ietvaros ir redzami 1. tabulā, kur var vērot statistiski ticamu spēka samazināšanos, pieaugot vecumam.

Izmantojot Pīrsona korelācijas koeficienta analīzi (sk. 1. att.), aprēķināts, ka vīriešiem sakarība starp vecumu un stiprākās rokas plaukstas spēku ir vidēja, negatīva un statistiski ticama ($r = -0,34$; $p < 0,001$). Balstoties uz lineārās regresijas analīzi, secināts, ka starp vecumu un plaukstas spēku ir šāds vienādojums: $PMS = 1,08 - 0,009 \times \text{vecums}$. Lineārā modeļa determinācijas koeficients ir 11%.

Šajā analīzē sievietēm sakarība starp vecumu un stiprākās rokas plaukstas spēku ir vāja, negatīva un statistiski ticama ($r = -0,28$; $p < 0,001$). Balstoties uz lineārās regresijas analīzi, ieguvām rezultātu, ka starp vecumu un plaukstas spēku ir šāds vienādojums: $PMS = 0,55 - 0,005 \times \text{vecums}$. Lineārā modeļa determinācijas koeficients ir 8%.

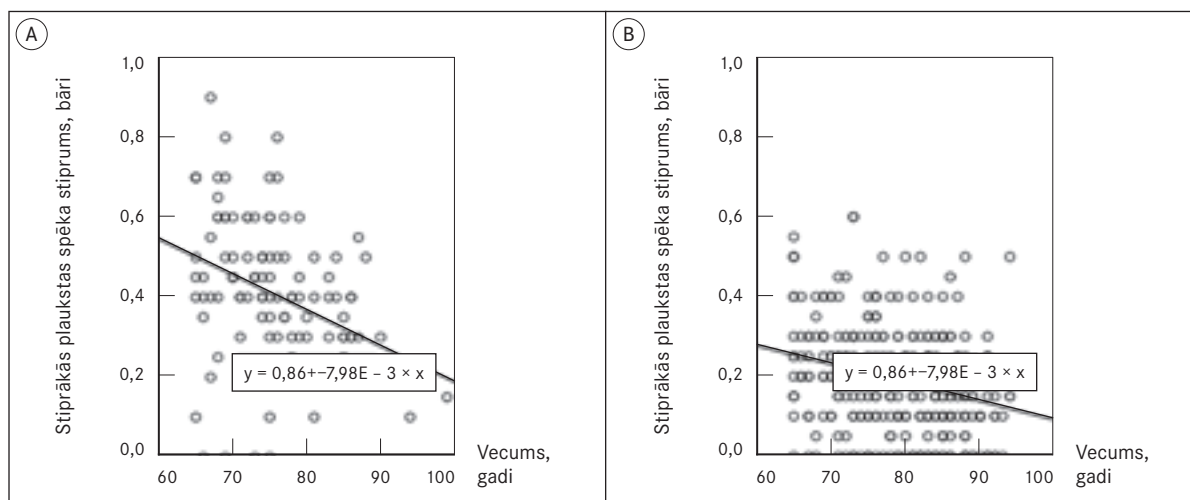
Rokas muskuļu vidējais apkārtmērs vīriešiem bija $25,24 \pm 2,72$ cm un sievietēm – $23,89 \pm 3,51$ cm. Vīriešiem rokas muskuļu apkārtmērs bija statistiski ticami lielāks nekā sievietēm ($p < 0,001$).

1. tabula. Plaukstas muskuļu spēks (bāros) dažādās vecuma grupās mājās un aprūpes iestādēs dzīvojošiem vīriešiem un sievietēm

Hand grip strength (bars) in different age groups for elderly living at home or care homes of both genders

Respondentu grupa	Vecuma grupa, gadi			
	65–74	75–84	> 85	p vērtība
Vīrieši mājās	$0,54 \pm 0,15$	$0,42 \pm 0,19$	$0,34 \pm 0,05$	0,02
Sievietes mājās	$0,29 \pm 0,12$	$0,21 \pm 0,11$	$0,19 \pm 0,12$	< 0,001
Vīrieši aprūpes iestādēs	$0,40 \pm 0,19$	$0,31 \pm 0,14$	$0,31 \pm 0,16$	0,09
Sievietes aprūpes iestādēs	$0,17 \pm 0,11$	$0,15 \pm 0,1$	$0,13 \pm 0,1$	0,03

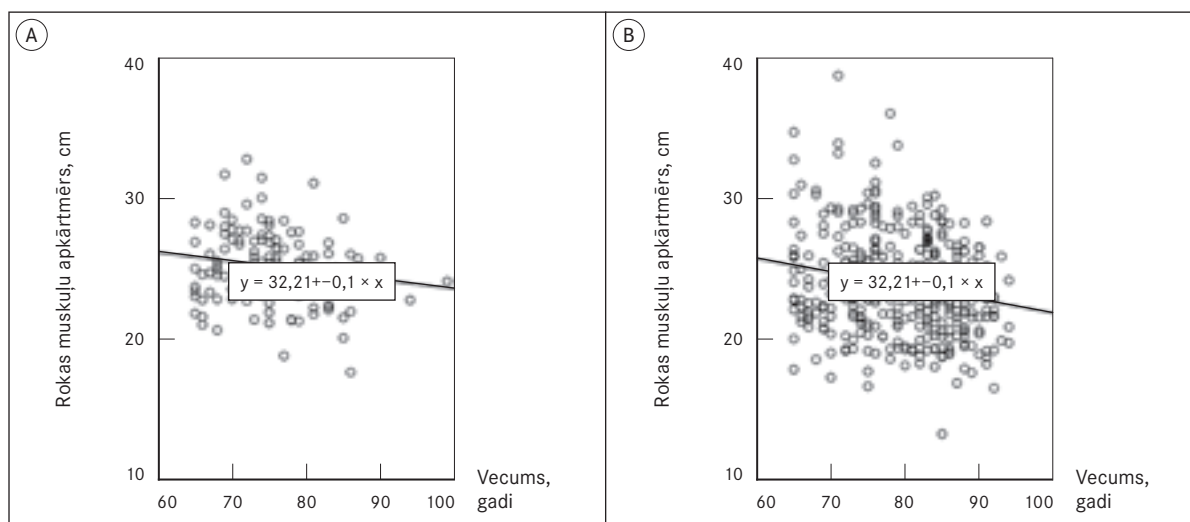
1. attēls. Stiprākās rokas plaukstas spēka (bāros) korelācija ar vecumu (A – vīrietis, B – sieviete)
Correlation of hand grip strength (bars) for stronger hand with an age (A – man, B – woman)



Izmantojot Pīrsona korelācijas koeficienta analīzi (sk. 2. att.), secināts, ka sievietēm sakarība starp vecumu un augšdelma muskuļu apkārtmēru ir vāja, negatīva un statistiski ticama ($r = -0,20$; $p < 0,001$). Izmantojot lineārās regresijas analīzi, secināts, ka starp vecumu un augšdelma muskuļu apkārtmēru (AMA) ir šāds vienādojums: augšdelma muskuļu apkārtmērs = $32,21 - 0,1 \times \text{vecums}$ (gan konstante, gan koeficients ir statistiski ticami, $p < 0,01$).

Šajā analizē vīriešiem sakarība starp vecumu un AMA ir vāja, negatīva un statistiski ticama ($r = -0,16$; $p = 0,04$). Izmantojot lineārās regresijas analīzi, secināts, ka starp vecumu un AMA ir šāds: augšdelma muskuļu apkārtmērs = $32,21 - 0,1 \times \text{vecums}$ (gan konstante, gan koeficients ir statistiski ticami, $p < 0,01$). Analizējot abus Pīrsona korelācijas koeficientus, aprēķinātus starp vecumu un augšdelma muskuļu apkārtmēru, lai noteiktu to statistiski ticamo atšķirību dzimuma starpā, secināts, ka tie statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,35$).

2. attēls. Rokas muskuļu apkārtmēra korelācija ar vecumu abiem dzimumiem (A – vīrietis, B – sieviete)
Correlation of hand muscle circumference with an age (A – man, B – woman)



Daudzfaktoru lineārās regresijas analizē atradām, ka starp stiprākās rokas plaukstas spēku un vecumu un ĶMI vīriešiem ir šāds vienādojums: $PMS = 0,84 - 0,009 \times \text{vecums} + 0,008 \times \text{ĶMI}$ (modeļa konstante un koeficienti ir statistiski ticami ($p < 0,05$)), modeļa $R^2 = 17\%$. Savukārt sievietēm ir šāds vienādojums: $PMS = 0,44 - 0,004 \times \text{vecums} + 0,003 \times \text{ĶMI}$ (modeļa konstante un koeficienti ir statistiski ticami ($p < 0,05$)), modeļa $R^2 = 10\%$. Sievietēm šie rādītāji mazāk ietekmē spēka lielumu nekā vīriešiem.

Mēģinot atrast faktorus, kas vairāk ietekmē plaukstas muskuļu spēku, izveidojām vēl vienu regresijas analīzes modeli (sk. 2. tab.).

Izmantojot daudzfaktoru regresijas analīzi, kurā analizēts PMS kā neatkarīgais mainīgais un mainīgie lielumi – dzimums, vecums, augšdelma muskuļu apkārtmērs un sirds-asinsvadu slimības –, ieguva koeficientus (sk. 2. tab.), kuri visi ir statistiski ticami ($p < 0,05$). Modeļa determinācijas koeficients ir 40%.

2. tabula. Daudzfaktoru lineārās regresijas analīze ar neatkarīgo mainīgo – plaukstas muskuļu spēku
Multifactorial linear regression. Independent variable – hand grip strength

Atkarīgie mainīgie	Koeficients	Standartklūda	p vērtība
Konstante	0,828	0,090	0,000
Dzimums	-0,194	0,014	0,000
Vecums	-0,005	0,001	0,000
Rokas muskuļu apkārtmērs	0,007	0,002	0,000
Sirds-asinsvadu slimības dzīves laikā	-0,026	0,012	0,031

Savukārt anamnēzes dati par fizisku darbu dzīves laikā un fizisku aktivitāti pašreizējā dzīves periodā neuzrādīja korelāciju ar plaukstas spēku ($p > 0,05$). Fiziski smagu darbu dzīves laikā bija strādājusī puse (49,7%) sieviešu un nedaudz vairāk (55,9%) vīriešu. Savukārt pašreiz ar fiziskām aktivitātēm nodarbojās 24,2% sieviešu un 25,9% vīriešu. Pārbaudījām arī, vai atsevišķu sistēmu slimībām ir korelācija ar plaukstas spēku, bet to neatradām ($p > 0,05$). Izmantojot regresijas modeli sirds-asinsvadu slimības, kas skāra 63% respondentu, tās izrādījās nozīmīgs spēku samazinošs faktors.

Diskusija

Muskuļu spēka ietekme uz novecošanas procesu ir plaši pētīta visā pasaulē [Bannerman, 2002], tomēr joprojām nav skaidri visi faktori, kas ietekmē spēka samazināšanos. Mūsu pētījumā centāmies noskaidrot datu salīdzināmību ar citos pētījumos iegūtiem datiem. Absolūtos skaitļos to nevarējām izdarīt, jo lielākajā daļā pētījumu PMS ir izteikts kg vai mm Hg, savukārt mūsu laboratorijas dinamometrs mērījumus veic bāros.

Viszināmākā ir spēka atšķirība starp dzimumiem [Cruz-Jentoft, 2010], un arī mēs ieguvām statistiski ticamu atšķirību ($p < 0,001$). Sakarība bija vērojama arī starp PMS un vecumu – vīriešiem korelācijas koeficients bija $r = -0,34$, un rezultāts bija statistiski ticams. Datus par vidēji stipru ($r = -0,37$) saistību starp vecumu un spēku vīriešiem publicēja Silva, et al., 2013. gadā. Šajā Brazīlijā veiktajā pētījumā statistiski izteiktāka ($p < 0,01$) bija spēka un vecuma korelācija sievietēm ($r = -0,49$) nekā mūsu pētījumā, kur Pīrsona korelācijas koeficients bija tikai $r = -0,29$. Iespējams, rezultātu ietekmēja lielais aprūpes iestādēs dzīvojošo sieviešu skaits mūsu pētījumā, jo PMS statistiski ticami atšķīrās starp mājās un pansionātā dzīvojošajām sievietēm un skaitliski vislielākā atšķirība bija jaunākajā vecuma grupā.

No antropometriskiem rādītājiem pētījumos vecu cilvēku populācijās bieži ir izmantoti garuma, svara, ĶMI, dažādi apkārtmēru un tauku kroku mērījumi [Moreno, 2012; Perissinotto, 2002]. Pētījumos lielāka muskuļu masa ir dokumentēta vīriešiem [Janssen, 2000]. Mūsu dati to apstiprina, $p < 0,001$. Analizējot AMA saistību ar vecumu, korelācija bija vāja, bet statistiski ticama gan sievietēm, gan vīriešiem. Līdzīgos pētījumos saistība ir bijusi izteiktāka [Sayer, 2008], bet spēka samazinājums vienmēr ir

izteiktāks nekā muskuļu masas izmaiņas. Precīzāku ķermeņa kompozīciju iespējams noteikt, izmantojot jutīgākas metodes, piemēram, duālās enerģijas rentgena absorbcimetriju. Pat precīzi nosakot muskuļa apkārtmēru, ir iespējama kļūda, jo vecumā pašā muskulī var būt taukaidu infiltrācija [Song, 2004]. Formula, kuru izmantojām RMA aprēķināšanai, pirmo reizi ir publicēta 1973. gadā [Gunizey, 1973], bet, izmantojot antropometriskas muskuļu masas noteikšanas metodes, tā joprojām tiek lietota [Silva, 2013].

Pēdējos gados ir daudz publikāciju par fiziskas slodzes saistību ar plaukstas muskuļu spēku [Hansen, 2013]. Mums neizdevās atrast sakarību starp fizisku darbu dzīves laikā un plaukstas spēku vecumā, bet, ņemot vērā publicētos datus, ka, pat strādājot fizisku darbu, plaukstas muskuļu spēks nav labāks nekā garīgā darba strādniekiem [Chandra, 2007], rezultāts ir ticams. Savukārt pašreiz esošai fiziskai slodzei fizisko funkciju vajadzētu uzlabot [Rolland, 2004], bet, ņemot vērā to, ka šis ir šķēsgriezuma pētījums un mums nav rādītāju dinamikas, dati neuzrāda sakarību. Iespējams, atsevišķā grupā vajadzēja iedalīt tikai tos, kas ar fiziskām aktivitātēm nodarbojušies visa mūža garumā, bet tādu senioru bija ļoti maz.

Daļa dalībnieku fiziskās aktivitātes bija uzsākuši aprūpes iestādēs fizioterapeita vadībā, un, iespējams, izejas skaitļi bija vēl sliktāki. Izveidojām daudzfaktoru lineārās regresijas modeļus, kas statistiski ticami spētu izskaidrot spēka samazinājumu. Pirmajā modelī apskatījām spēka lieluma ietekmi no vecuma un ĶMI. Rezultātu analīze norādīja, ka statistiskā modeļa kvalitātes rādītājs vīriešiem ir 17% un sievietēm – 10%. Otrajā modelī iekļāvām dzimumu, vecumu, AMA, kā arī sirds asinsvadu slimības un uzlabojām kvalitātes modeļa rādītāju spēka samazinājumam līdz 40%. Iekļaujot modelī sirds asinsvadu slimības un ievērojami uzlabojot modeļa kvalitāti, aktuāls kļūst jautājums, kādēļ, zinot, ka fiziskā spēka lielums ir viens no labākajiem rādītājiem sirds asinsvadu slimību prognozēšanai [Artero, 2012], plaukstas spēks netiek lietots kā rutīnas mērījums.

Secinājumi

1. Plaukstas muskuļu spēka samazināšanos neatkarīgi no dzimuma ietekmē vecums un augšdelma muskuļu apkārtmērs.
2. Plaukstas muskuļu spēku senioriem neietekmē fizisks darbs dzīves laikā.
3. Plaukstas muskuļu spēka samazināšanos var saistīt ar vecumu, dzimumu, ķermeņa masas indeksu, augšdelma muskuļu apkārtmēru un sirds-asinsvadu slimībām, tomēr jānoskaidro vēl papildu ietekmējošie faktori.



Influence Factors of Handgrip Strength for Elderly Population of Latvia

Abstract

Muscle strength reduction for seniors is a serious and growing problem in the aging populations. For whole-body muscle strength, handgrip strength (HGS) measured with a dynamometer can be used. HGS depends on demographic and anthropometric characteristics, but this does not fully explain the decrease in muscle strength for the elderly. The sample included 488 seniors. HGS correlated with gender, age and location of a nursing home ($p < 0.001$), but there was no correlation with physical work of a lifetime, with current physical activity and separate organ system diseases ($p > 0.05$). Power reduction correlation with age was moderate, but statistically significant and the correlation with a hand muscle circumference was weak, but statistically significant for both genders. The multi-factorial linear regression model, which includes gender, age, hand muscle circumference and cardiovascular disease, explained the reduction of muscle strength of 40%. In conclusion, the reduction of HGS, regardless of gender, was affected by the age and hand muscle circumference. However, the reduction of HGS cannot be fully explained by the indicators used in the data analysis.

Keywords: senior population's wrist muscle strength, anthropometric measurements.

Literatūra

1. Artero E. G., Lee D., Lavie C. J. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis // *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 2012; 32 (6): 351–358.
2. Bannerman E., Miller M. D., Daniels L. A., et al. Anthropometric indices predict physical function and mobility in older Australians: the Australian Longitudinal Study of Ageing // *Public Health Nutrition*, 2002; (5): 655–662.
3. Bohannon R. W. Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults // *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 2008; 31 (1): 3–10.
4. Chandra A. M., Ghosh S., Iqbal R., Sadhu N. A comparative assessment of the impact of different occupations on workers' static musculoskeletal fitness // *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*, 2007; 13 (3): 271–278.
5. Cheung C. L., Nguyen U. S., Au E., et al. Association of handgrip strength with chronic diseases and multimorbidity: A cross-sectional study // *Age (Dordr)*, 2012; 35 (3): 929–941.
6. Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People // *Age Ageing*, 2010; 39: 412–423.
7. Goodpaster B. H., Park S. W., Harris T. B., et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study // *Journals of Gerontology: Series A. Biological Sciences and Medical Sciences*, 2006; 61: 1059–1064.
8. Gunizey M. J., Jelliffe D. B. Arm anthropometry in nutritional assessment: nomogram for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas // *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1973; 26: 912–915.
9. Hansen A. W., Beyer N., Flensburg-Madsen T., et al. Muscle strength and physical activity are associated with self-rated health in an adult Danish population // *Preventive Medicine*, 2013; 57 (6): 792–798.
10. Hughes V. A., Frontera W. R., Wood M., et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults // *Journals of Gerontology: Series A. Biological Sciences and Medical Sciences*, 2001; 56 (5): B209–217.
11. Janssen I., Heymsfield S. B., Wang Z., Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 year // *Journal of Applied Physiology*, 2000; 89: 81–88.
12. Moreno H., Ramos B., Parra J. Correlation of anthropometric variables, conditional and exercise habits in active elders // *Colombia Médica*, 2012; 43 (3): 216–221.
13. Park S. W., Goodpaster B. H., Strotmeyer E. S., et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study // *Diabetes*, 2006; 55: 1813–1818.
14. Perissinotto E., Pisent C., Sergi G., et al. Anthropometric measurements in the elderly: age and gender differences // *The British Journal of Nutrition*, 2002; 87 (2): 177–186.
15. Rantanen T., Avlund K., Suominen H., et al. Muscle strength as a predictor of onset of ADL dependence in people aged 75 years // *Aging Clinical and Experimental Research*, 2002; 14: 10–15.
16. Rantanen T., Masaki K., He O., et al. Midlife muscle strength and human longevity up to age 100 years: a 44-year prospective study among a decedent cohort // *Age (Dordr)*, 2012; 34 (3): 563–570.
17. Rolland Y., Lauwers-Cances V., Pahor M., et al. Muscle strength in obese elderly women: effect of recreational physical activity in a cross-sectional study // *American Journal of Clinical Nutrition*, 2004; 79: 552–557.
18. Roubenoff R., Hughes V. A. Sarcopenia: current concepts // *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 2000; 55 (12): 716–724.
19. Sartorio A., Lafortuna C. L., Pogliaghi S., Trecate L. The impact of gender, body dimension and body composition on handgrip strength in healthy children // *Journal of Endocrinological Investigation*, 2002; 25: 431–435.
20. Sayer A. A., Syddall H., Martin H., et al. The developmental origins of sarcopenia // *Journal of Nutrition and Health Aging*, 2008; 12: 427–432.
21. Song M. Y., Ruts E., Kim J., et al. Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women // *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004; 79 (5): 874–880.
22. Syddall H., Cooper C., Martin F., et al. Is grip strength a useful single marker of frailty? // *Age Ageing*, 2003; 32: 650–656.
23. Taekema D. G., Gussekloo J., Maier A. B., et al. Handgrip strength as a predictor of functional, psychological and social health. A prospective population-based study among the oldest old // *Age Ageing*, 2010; 39: 331–337.
24. Vieira D. C., Tibana R. A., Tajra V., et al. Decreased functional capacity and muscle strength in elderly women with metabolic syndrome // *Clinical Interventions in Aging*, 2013; 8: 1377–1386.
25. Woods J. L., Iuliano-Burns S., King S. J., et al. Poor physical function in elderly women in low-level aged care is related to muscle strength rather than to measures of sarcopenia // *Clinical Interventions in Aging*, 2011; 6: 67–76.

Osteoporotisku kaulaudu kvantitatīva imūnhistoķīmiska analīze eksperimenta dzīvniekiem jaunas bifāziskā kalcija fosfātu biokeramikas implantācijas zonā

*Sandris Petronis, Māra Pilmane¹,
Andrejs Skaģers², Vita Zālīte³*

Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, Latvija

¹ *Rīgas Stradiņa universitāte, Anatomijas un antropoloģijas institūts, Latvija*

² *Rīgas Stradiņa universitāte, Stomatoloģijas institūts, Latvija*

³ *Rīgas Tehniskā universitāte, Rūdolfa Cimdīņa Rīgas Biomateriālu
attīstības un inovāciju centrs, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Lai iegūtu detalizētu informāciju par osteoporotisku kaulu reģenerāciju un remodelāciju, kā modelis tiek izmantoti eksperimenta dzīvnieki ar inducētu osteoporozi, kas reprezentē līdzīgu morfoloģiju kā osteoporotisks kauls cilvēkam.

Darba mērķis. Eksperimenta dzīvnieku (trušu) kaulaudu augšanas faktoru, kaulu reģenerācijas marķieru, kaulu pamatvielas proteīnu un šūnu aktivitātes rādītāju analīze sintētiskas bifāziskas kalcija fosfātu biokeramikas implantācijas zonā 3 mēnešus pēc implantācijas.

Materiāls un metodes. Inducēta osteoporoze 7 trušu mātītēm vecumā no 2 līdz 2,8 gadiem, veicot ovariectomiju un ik dienu 8 nedēļas ievadot metilprednizolonu 1 mg/kg. Pēc tam eksperimenta grupā 4 dzīvniekiem ciskas kaulā izveidots defekts, kas aizpildīts ar ar bifāziskā kalcija fosfātu biokeramikas granulām ar izmēru 1 līdz 1,4 mm, kas satur hidroksiapatītu (HAp) un β -trikalcijs fosfātu (β -TCP) attiecībā 90/10, kas izstrādāts Rīgas Tehniskās universitātes Rūdolfa Cimdīņa Rīgas Biomateriālu inovāciju un attīstības centrā. Kontroles grupā bija 3 trušu mātītes, kurām granulā implantācija netika veikta.

Pēc 3 mēnešiem veikta dzīvnieku eitanāzija un kaulaudu paraugu imūnhistoķīmiska analīze šādiem marķieriem: osteokalcīns (OC), osteopontīns (OP), kaula morfoģenētiskais proteīns 2/4 (BMP2/4), transformējošais augšanas faktors beta (TGF β). Kaulaudu aktivitātes marķieri izvērtēti, izmantojot puskvantitatīvo metodi.

Rezultāti un diskusija. Vismazākā atšķirība eksperimenta un kontroles grupās bija TGF β ekspresijā. Aktivāku BMP2/4 ekspresiju osteoporotiskā kaulā bez HAp/TCP ietekmes var skaidrot ar lēnāku osteoģenēzi. OC ekspresija izmeklētajos paraugos ir salīdzinoši vairāk izteikta, kas norāda uz biokeramikas spēju aktivizēt kaulšūnas un veicināt kaulu reģenerāciju. Izmeklētajos paraugos eksperimenta grupā OP pozitīvo šūnu daudzums pret OC pozitīvo šūnu skaitu ir ievērojami mazāks, kas var liecināt par iniciālu kaulaudu remodelāciju, kurā osteoblastu funkcija pārsniedz osteoklastu aktivitāti.

Mūsu pētījumā OPG ekspresija kaulaudos ap HAp/TCP implantācijas vietu osteoporotiskā kaulā ir divas reizes augstāka nekā kontroles grupā bez biokeramikas implantācijas, kas liecina par osteoģenēzes pārsvaru pār kaulaudu resorbciju.

Secinājumi. HAp/TCP biokeramikas implantācija osteoporotiskā kaulā pozitīvi ietekmē kaulaudu kvalitāti un veicina kaulaudu remodelāciju osteogēnēzes veicināšanas virzienā.

Atslēgvārdi: eksperimentāla osteoporoze, eksperimenta dzīvnieki, kalcija biokeramika, osteoporotisks kauls, kaulu reģenerācijas marķieri, kaulu aktivitātes marķieri.

Ievads

Osteoporotisku kaulu lūzumu ārstēšana ārstiem sagādā izaicinājumu. Piemēram, osteoporotiski augšstilba kaula proksimālās daļas lūzumi ir visbiežāk ārstētie lūzumi stacionārā [12, 20] ar salīdzinoši vislielāko mirstību [14]. Mirstību un komplikāciju skaitu varētu mazināt stabila kaulu lūzumu fiksācija un ātra lūzumu sadzīšana, kas palīdz pacientiem ātrāk atgūt mobilitāti. Viens no mēģinājumiem uzlabot kaulaudu reģenerāciju un struktūru ir kalcija biokeramikas lietošana osteoporotiska lūzuma zonā, kas veicina kaulaudu reģenerāciju [7, 13]. Bifāziskā kalcija fosfāta biokeramika, kas satur kalcija fosfātu un hidroksiapatītu, jau tiek lietota gan sejas un žokļu ķirurģijā, gan traumatoloģijā lūzumu ārstēšanā, gan ortopēdijā kaulu defektu aizpildīšanai [9, 11].

Pierādīta bioefektivitāte ir Rīgas Tehniskās universitātes Rūdolfa Cimdiņa Rīgas Biomateriālu un inovācijas un attīstības centrā izstrādātajam materiālam, kas satur kalcija hidroksiapatītu un kalcija fosfātu attiecībā 90/10 [24]. Šī biokeramika ir veiksmīgi izmantota sejas un žokļu ķirurģijā Rīgas Stradiņa universitātes Stomatoloģijas institūtā, kā arī ir pirmie klīniskie rezultāti izmantošanai traumatoloģijā un ortopēdijā Rīgas 2. slimnīcā [18, 21, 24, 26].

Lai varētu spriest par kaulaudu morfoloģiju un proteīnu aktivitāti pēc biokeramikas implantācijas, izmanto imūnhistoķīmijas metodes, kuru lietošanu klīniskajā praksē ierobežo grūtības iegūt standarta materiālu daudzveidīgai morfoloģiskai izmeklēšanai. Tāpēc, lai iegūtu detalizētu informāciju par osteoporotisku kaulu reģenerāciju un remodelāciju, kā modeļi tiek izmantoti eksperimenta dzīvnieki ar inducētu osteoporozi, kas reprezentē līdzīgu morfoloģiju kā osteoporotisks kauls cilvēkam [19].

Darba mērķis

Eksperimenta dzīvnieku (trušu) kaulaudu augšanas faktoru, kaulu reģenerācijas marķieru, kaulu pamatvielas proteīnu un šūnu aktivitātes rādītāju analīze sintētiskas bifāziskas kalcija fosfātu biokeramikas implantācijas zonā 3 mēnešus pēc implantācijas.

Materiāls un metodes

Eksperimentam izmantoti dzīvnieki no Rīgas Stradiņa universitātes Eksperimenta dzīvnieku audzētavas. Dzīvnieku izmantošanai saņemta LR Pārtikas un veterinārā dienesta atļauja. Inducēta osteoporoze eksperimenta dzīvniekiem – septiņām trušu mātītēm vecumā no 2 līdz 2,8 gadiem, veicot ovariektomiju un ik dienu 8 nedēļas ievadot metilprednizolonu 1 mg/kg [3]. Pēc tam eksperimenta grupā četriem dzīvniekiem veikta atkārtota operācija, kuras laikā izveidots kaula defekts augšstilba kaula lielā grozītāja rajonā 3 mm diametrā, kas aizpildīts ar bifāziskā kalcija fosfātu biokeramikas granulām, kas satur hidroksiapatītu (HAp) un β -trikalcija fosfātu (β -TCP) attiecībā 90/10. Kontroles grupā palika trīs trušu mātītes, kurām granulā implantācija netika veikta.

Granulas tika sintezētas Rīgas Tehniskās universitātes Rūdolfa Cimdiņa Rīgas Biomateriālu inovāciju un attīstības centrā, izmantojot ūdens precipitācijas metodi, kur kalcija hidroksīds un fosforskābe tika izmantoti kā izejmateriāls šādai reakcijai:



Iegūtie precipitāti tiek formēti par porozām granulām (porozitāte ap 40%) 1150 °C temperatūrā 2 stundas. Granulas pēc tam tika frakcionētas, un eksperimentam izmantotas no 1 līdz 1,4 mm lielas granulas.

Trīs mēnešus pēc kalcija biokeramikas granulā implantācijas veikta dzīvnieku eitanāzija. Iegūts kaulaudu materiāls, veikta tā fiksācija Stefanini šķīdumā un materiāls nosūtīts imūnhistoķīmiskai

izmeklēšanai. Histoloģisko paraugu sagatavošana un analīze veikta Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūtā. Veikta paraugu dekalcinācija, atūdeņošana, attaukošana un ieguldīšana parafinā un sagatavoti kaulaudu preparāti ar mikrotomu 3–4 mikronu biezumā.

Pēc tam materiāls krāsots ar hematoksīnu un eozīnu un 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. Palielinājumam izmantots mikroskops *Leica* ar palielinājumu $\times 100$, $\times 200$ un $\times 400$.

Kaulaudu aktivitātes marķieri izvērtēti, izmantojot puskvantitatīvo metodi. Paraugi, kuros konstatētas retas pozitīvās šūnas, tika apzīmēti ar 0/+, maz pozitīvo šūnu daudzums apzīmēts ar +, vidēji daudzas pozitīvās šūnas apzīmētas ar ++ un daudzas pozitīvās šūnas apzīmētas ar +++.

1. tabula. Kaulu reģenerācijas marķieru, augšanas faktoru, pamatvielas proteīnu un šūnu aktivitātes rādītāju relatīvā daudzuma kopsavilkums eksperimenta grupas dzīvniekiem ar inducētu osteoporozi trīs mēnešus pēc biokeramikas granulu implantācijas

Relative quantitative summary of bone regeneration markers, growth factors, raw protein and cell activity indicators in experimental group of animals with induced osteoporosis 3 months after bioceramics pellet implantation

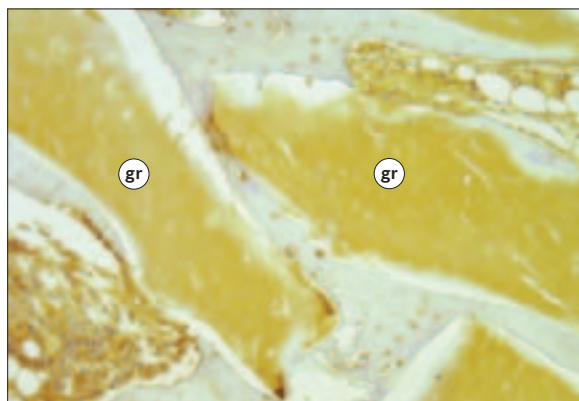
Dzīvnieka Nr.	BMP2/4	TGFβ	OC	OP	OPG
1.	++	++	+++	++	++
2.	+	0/+	++	+	++
3.	+	+	+++	+	++
4.	+	0/+	+	+	+

BMP2/4 – kaulu morfoģenētiskie proteīni / *bone morphogenetic proteins*; TGFβ – transformējošais augšanas faktors / *transforming growth factor*; OC – osteokalcīns / *osteocalcin*; OP – osteopontīns / *osteopontin*; OPG – osteoproteģerīns / *osteoprotegerin*.

0/+ – retas pozitīvās šūnas; + – maz pozitīvo šūnu; ++ – vidēji daudz pozitīvo šūnu; +++ – daudz pozitīvo šūnu.

1. attēls. Eksperimenta grupas dzīvnieku kauls, kurā ap biokeramikas granulām ir vidēji daudz osteokalcīnu saturošo šūnu (OC IMH, $\times 200$)

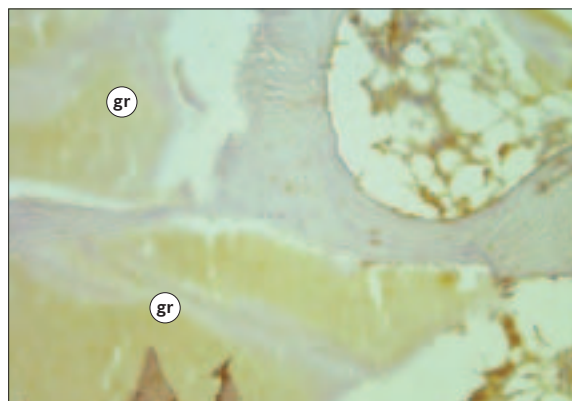
Bone around bioceramic pellets with average number of cells containing osteocalcin in experimental group of animals (OC IMH, $\times 200$)



gr – biokeramikas granulas / *bioceramic pellets*.

2. attēls. Eksperimenta grupas dzīvnieku kauls, kurā ap biokeramikas granulām ir maz kaulu morfoģenētiskos proteīnus saturošo šūnu (BMP2/4 IMH, $\times 400$)

Bone around bioceramic pellets with little number of cells containing bone morphogenetic proteins in experimental group of animals (BMP2/4 IMH, $\times 400$)



gr – biokeramikas granulas / *bioceramic pellets*.

Rezultāti

Rezultātu kopsavilkums eksperimenta grupas dzīvniekiem ar eksperimentālu osteoporozi un biokeramikas implantāciju redzams 1. tabulā. Osteokalcīna (OC) ekspresija kaulaudos bija vērojama visos gadījumos, divos atradām daudz tā saturošu šūnu, vienā vidēji daudz un vienā maz (sk. 1. att.). Savukārt osteopontīns (OP) tika atrasts 3 gadījumos maz šūnās, vienā vidēji daudz. Kaulu reģenerācijas proteīnu (BMP2/4) saturošo šūnu bija maz trīs gadījumos, vidēji daudz – vienā (sk. 2. att.). Transformējošais augšanas faktors beta (TGFβ) tika atrasts tikai retās kaulšūnās trīs gadījumos, nedaudz vairāk, bet arī maz vienā gadījumā, vidēji daudz šūnās vienā gadījumā. Osteoproteģerīnu (OPG) saturēja vidēji daudz šūnu trīs gadījumos, vienā šādu šūnu bija maz.

Rezultātu kopsavilkums kontroles grupas dzīvniekiem ar eksperimentālu osteoporozi bez biokeramikas implantācijas redzams 2. tabulā. Visos gadījumos BMP2/4 tika konstatēts vidēji daudz šūnās (sk. 3. att.). TGFβ bija atrodams divos gadījumos maz un vienā tikai retās šūnās. Līdzīgi rezultāti bija, analizējot OPG pozitīvās šūnas. Savukārt OC divos gadījumos tika atrasts retās šūnās un vienā gadījumā – maz šūnās (sk. 4. att.). Un, visbeidzot, OP konstatēja tikai vienā paraugā maz šūnās.

2. tabula. Kaulu reģenerācijas marķieru, augšanas faktoru, pamatvielas proteīnu un šūnu aktivitātes rādītāju relatīvā daudzuma kopsavilkums kontroles grupas dzīvniekiem ar inducētu osteoporozi bez biokeramikas granulu implantācijas

Relative quantitative summary of bone regeneration markers, growth factors, raw protein and cell activity indicators in experimental group of animals with induced osteoporosis without bioceramics pellet implantation

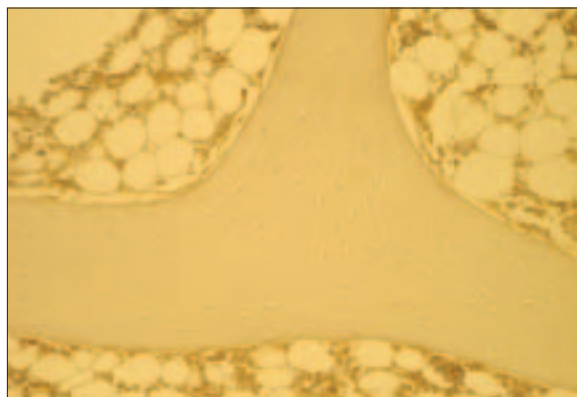
Dzīvnieka Nr.	BMP2/4	TGFβ	OC	OP	OPG
10.	++	+	0/+	0	0/+
12.	++	0/+	0/+	+	+
15.	++	+	+	0	+

BMP2/4 – kaulu morfoģenētiskie proteīni / *bone morphogenetic proteins*; TGFβ – transformējošais augšanas faktors / *transforming growth factor*; OC – osteokalcīns / *osteocalcin*; OP – osteopontīns / *osteopontin*; OPG – osteoproteģerīns / *osteoprotegerin*.

0/+ – retas pozitīvās šūnas; + – maz pozitīvo šūnu; ++ – vidēji daudz pozitīvo šūnu; +++ – daudz pozitīvo šūnu.

3. attēls. Osteoporotisks kontroles grupas dzīvnieku kauls bez granulu implantācijas, kurā ir vidēji daudz kaulu reģenerācijas proteīnu saturošo šūnu (BMP2/4 IMH, × 200)

Bone of control group of animals without bioceramics pellets implantation with moderate amount of bone regeneration protein containing cells (BMP2/4 IMH, × 200)



4. attēls. Kontroles grupas dzīvnieka kauls bez granulu implantācijas, kurā ir maz osteokalcīna pozitīvo šūnu (OC IMH, × 200)

Bone of control group of animals without bioceramics pellets implantation with little amount of osteocalcin positive cells (OC IMH, × 200)



Diskusija

Eksperimentālās osteoporozes modeļiem ir atzīta vieta šīs izplatītās patoloģijas pētījumos, un kā modeļi tiek izmantoti truši, žurkas, arī aitas un citi dzīvnieki. Šīs patoloģijas radīšanā vadošo vietu ieņem ovariektomija, kuras osteoporotiskā efekta veicināšanai pievieno zema kalcija saturs diētā, glikokortikoidos hormonus un citus faktorus. Klasiskās kaulaudu kvalitātes triādes rādītāji, t. i., kaula šūnu un starpšūnu vielas relatīvais apjoms kopējā kaula struktūrā, kaula kā materiāla biomehāniskās īpašības, galvenokārt minerālbūvums un kaulaudu arhitektonika, vairāk vai mazāk ir skarti visos eksperimentālās osteoporozes modeļos.

Mūsu pētījumā izvēlējamies vairāku faktoru modeli, t. i., vecas trušu mātītes, kuru olnīcās, tās histoloģiski izmeklējot, bija cistiska degenerācija un maz aktīvas parenhīmas, ovariektomiju kā radikālu estrogēno hormonu izslēgšanas metodi un metilprednizolona injekcijas maksimāli ilgā no ieteiktajiem laika periodā. Konvencionālā histoloģija ar hematoksilīna / eozīna krāsojumu apstiprināja kaula struktūru samazināšanos un intertrabekulāro telpu palielināšanos galvenokārt uz taukaudu rēķina. Šī raksta uzdevums bija izvērtēt imūnhistoķīmiskos rādītājus osteoporotiskās kaula cilindriskā defektā un ap to trīs mēnešus pēc pildīšanas ar HAp/TCP 90/10 granulām un kontroles dzīvniekiem bez biokeramikas ievadīšanas.

Noteiktie kaulaudu reģenerāciju un remodelāciju raksturojošie funkcionālās morfoloģijas faktori kopumā uzrādīja paaugstinātu ekspresiju kaulaudos ap defektu, kurš bija pildīts ar HAp/TCP granulām, salīdzinot ar osteoporotisku kaulu bez defekta pildījuma.

Vismazākā atšķirība eksperimenta un kontroles grupās bija TGFβ ekspresijā. Ir zināms, ka šiem augšanas faktoriem ir izšķiroša loma mezenhīmālo prekursoru šūnu stimulācijā diferenciācijai hondrocītu, osteoblastu un osteoklastu virzienā, t. i., primārajā osteogēnēzes un kaulaudu remodelācijas indukcijā normālos un osteoporotiskos kaulos [4, 5, 8, 16]. Lūzumu dzīšanas procesā morfoģenētiskie proteīni augstāko aktivitāti sasniedz primārā rumbējuma veidošanās posmā, kuram, pārejot no skrimšļaudiem trabekulārā un pēc tam plātnišu kaulā, šo augšanas faktoru aktivitāte mazinās [5]. Mūsu materiālā trīs mēnešus pēc defekta radīšanas tā zonā pārsvarā vērojams plātnišu kauls ar vidēji daudz BMP2/4 pozitīvu šūnu. Nedaudz aktīvāku BMP2/4 ekspresiju osteoporotiskā kaulā bez HAp/TCP ietekmes var skaidrot ar lēnāku osteogēnēzi.

OC ir osteoblastiski diferencētu šūnu produkts, kurš norāda, ka osteoblastiska diferenciācija ir notikusi. OC, kas tiek sekretēts osteoblastos, norāda uz to aktivitāti un tādējādi ir tieši saistīts ar kaula mineralizāciju un kaulu minerālā blīvuma pieaugumu [17]. OC ekspresija izmeklētajos paraugos ir salīdzinoši vairāk izteikta, kas norāda uz biokeramikas spēju aktivizēt kaulšūnas un veicināt kaulu reģenerāciju. Kontroles grupā, t. i., bez biokeramikas pildījuma, OC ekspresija bija minimāla.

OP ir pamatvielas proteīns, kura funkcija ir daudzveidīga un nav vēl pietiekami izpētīta. OP tiek sintezēts dažādās šūnās, t. sk. fibroblastos, osteoblastos, osteocītos, hondrocītos, mioblastos un citur, regulējot iekaisuma procesus [1, 27, 28]. Attiecībā uz kaulaudiem OP aktivizē osteoklastu funkciju, veicina kaulu remodelāciju [6, 10, 22]. Izmeklētajos paraugos eksperimenta grupā OP pozitīvo šūnu daudzums pret OC pozitīvo šūnu skaitu ir ievērojami mazāks, kas var liecināt par iniciālu kaulaudu remodelāciju, kurā osteoblastu funkcija pārsniedz osteoklastu aktivitāti.

OPG veido sakaru starp mezenhīmas / osteoblastu un hematopoētisko / osteoklastu šūnu līnijām un ir osteoklastu diferenciāciju un funkciju regulējošs faktors, kura trūkums aktivizē kaulaudu resorbciju, bet eksogēna ievadīšana var būt perspektīva osteoporozes ārstēšanā [2, 15]. Mūsu pētījumā OPG ekspresija kaulaudos ap HAp/TCP implantācijas vietu osteoporotiskā kaulā ir divas reizes augstāka nekā kontroles grupā bez biokeramikas implantācijas, kas liecina par osteogēnēzes pārsvaru pār kaulaudu resorbciju.

Šī pētījuma rezultāti var apstiprināt mūsu agrākos secinājumus [21], ka kaulaudu reģenerācijas un kalcija fosfātu biokeramikas implantācijas ietekme pēc funkcionālās morfoloģijas imūnhistoķīmiskajiem rādītājiem eksperimentālo operāciju zonā ir atšķirīga un dažādi traktējama dažādos laika periodos pēc biokeramikas granulā implantācijas, bet kopumā apstiprina citu autoru secinājumus par kalcija fosfātu

biokeramikas materiālu osteoindukcijas spējām, aktivizējot endogēnos augšanas faktorus. Lietotā bifāziskā kompozīcija, t. i., ar lielu hidroksiapatīta pārsvaru pār trikalcijfosfātu, ir lēnas remineralizējošas darbības biokeramikas materiāls, kas domāts ilglaicīgai kaulaudus kvalitatīvi pastiprinošai darbībai līdztekus agrīnākā pēcimplantācijas periodā iegūtajai kaula kvantitatīvai palielināšanai un arī mehāniskajai pastiprināšanai osseointegrācijas ceļā.

Secinājumi

1. Trīs mēnešus pēc sintētisku bifāzisku HAp/TCP granulu implantācijas eksperimentālas osteoporozes kaula defektā osteogēzi inducējošo augšanas faktoru ekspresija, salīdzinot ar osteoporotisku kaulu bez biokeramikas implantācijas, ir duāla: TGFβ ir bez izteiktas atšķirības, savukārt BMP2/4 samazinās.
2. Kaulu pamatvielas proteīnu osteokalcīna un osteopontīna ekspresija osteoporotiskā kaulā ap HAp/TCP implantācijas vietu ir būtiski augstāka nekā ap osteoporotiska kaula defektu bez biomateriāla implantācijas, un tas norāda uz kaula kvalitātes uzlabošanos.
3. Būtisks osteoproteģerīna ekspresijas pieaugums osteoporotiskā kaulā ap HAp/TCP implantācijas vietu apstiprina bifāziskās kalcija fosfātu biokeramikas labvēlīgo ietekmi uz kaulaudu remodelāciju osteogēzes veicināšanas virzienā.



Quantitative Immunohistochemical Analysis of Osteoporotic Bone of Experimental Animals in New Biphasic Calcium Phosphate Bioceramic Implantation Area

Abstract

To obtain detailed information on osteoporotic bone regeneration and remodelling as a model for the use of experimental animals with induced osteoporosis, a similar morphology as osteoporotic human bone was chosen.

Immunohistochemical analysis of experimental animal osteoporotic bone 3 months after implantation of calcium phosphate bioceramic granules was performed.

Experimental osteoporosis was induced in 7 female rabbits, aged 2 to 2.8 years, after ovariectomy followed by administration of 1 mg/kg of methylprednisolone daily for 8 weeks. In the experimental group of 4 animals, bone defect in hip bone was created and filled with a biphasic calcium phosphate bioceramic granules with a size of 1 to 1.4 mm, containing hydroxyapatite (HA) and β-tricalcium phosphate (β-TCP) in proportion of 90/10 developed in RTU Rudolfs Cimdins Riga Biomaterials Innovation and Development Centre. The control group had 3 rabbits without bioceramics implantation. After 3 months, all of the animals were euthanized and bone samples collected and prepared to analyse following immunohistochemistry markers: osteocalcin (OC), osteopontin (OP), bone morphogenetic protein 2/4 (BMP2/4), transforming growth factor beta (TGFβ). Semiquantitative method was used in result evaluation.

The smallest difference in experimental and control groups was in TGFβ expression. Osteocalcin expression in the investigated samples is relatively more pronounced, indicating the ability of bioceramics to improve bone quality. Investigated samples of the experimental group OP positive cells compared to OC positive cells is significantly lower, which may indicate bone remodelling, in which osteoblast function exceeds osteoclast activity. In our study, OPG expression in bone around the HAp/TCP implantation sites is twice as high as in the control group without bioceramic implantation, suggesting osteogenesis dominance over bone resorption.

HA/TCP bioceramic implants in osteoporotic bone have a positive effect on bone quality and promotes bone remodelling towards new bone formation.

Keywords: experimental osteoporosis, calcium phosphate bioceramics, immunohistochemistry.

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. Aubin J. E., Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption // *Osteoporosis Int*, 2000; 11: 905–913.
3. Baofeng L., Zhi Y., Bei C., et al. Characterization of a rabbit osteoporosis model induced by ovariectomy and glucocorticoid // *Acta Orthop*, 2010 Jun; 81 (3): 396–401.
4. Beaudreuil J., Mbalaviele G., Cohen-Solai M., et al. Short-term local injections of transforming growth factor-beta 1 decrease ovariectomy-stimulated osteoclastic resorption in vivo in rats // *J Bone Miner Res*, 1995; 10: 971–977.
5. Bostrom M. P., Asnis P. Transforming growth factor beta in fracture repair // *Clin Orthop Relat Res*, 1998; 355 Suppl.: 124–131.
6. Choil 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. Dorozhkin S. V. Biphasic, triphasic and multiphasic calcium orthophosphates // *Acta Biomaterialia*, 212, 8 (3): 963–977.
8. Fujita T., Matsui T., Nakao Y., et al. Cytokines and osteoporosis // *Ann NY Acad Sci*, 1990; 587: 371–375.
9. Garrido C. A., Lobo S. E., Turibio F. M., et al. Biphasic calcium phosphate bioceramics for orthopedic reconstructions: clinical outcomes // *Int J Biomater*, 2011; 9. doi:10.1155/2011/129727.
10. Giachelli C. M., Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization // *Matrix Biol*, 2000 Dec; 19 (7): 615–622.
11. Holmes R. E., Roser S. M. Porous hydroxyapatite as bone graft substitute in alveolar ridge augmentation: a histometric study // *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1987; 16 (6): 718–728.
12. Kannus P., Parkkari J., Sievänen H., et al. Epidemiology of hip fractures // *Bone*, 1996 Jan; 18 (1 Suppl), 57S–63S.
13. Kolk A., Handschel J., Drescher W. Current trends and future perspectives of bone substitute materials – from space holders to innovative biomaterials // *J Cranio Maxill Surg*, 2012; 40 (8): 706–718.
14. Lee N. K., et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton // *Cell*, 2007 August 10; 130 (3): 456–469.
15. Melton L. J. Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population // *J Bone Miner Res*, 2003 Jun; 18 (6): 1139–1141.
16. Nakamura M., Udagawa N., Matsuura S., et al. Osteoprotegerin regulates bone formation through a coupling mechanism with bone resorption // *Endocrinology*, 2003; 144: 5441–5449.
17. Nanakaris N. K., Petsatodis G., Tagil M., Ginnaoudis P. V. Is there a role for bone morphogenetic proteins in osteoporotic fractures? // *Injury*, 2009; 40 Suppl3, 21–6.
18. Petronis S., Skagers A., Pilmane M., et al. New biphasic calcium phosphate in orthopedic surgery: first clinical results // *International Symposium on Biomedical Engineering and Medical Physics (ISBEMP) Proceedings*, 2012; 38: 174–177.
19. Petronis S., Pilmane M., Skagers A., Immunohistochemical comparative analysis of bone tissue in patients with osteoporotic fractures and animals in experiment // *Baltic Morphology VII Scientific Conference*, 2013.
20. Petronis S., Skagers A., Pilmane M. u. c. Augšstilba kaula proksimālā gala lūzumu statistiskie rādītāji 2007.–2010. gadā Rīgas 2. slimnīcā // *RSU Zinātniskie raksti*, 2012; 337. lpp.
21. Pilmane M., Salms G., Salma I., Skagers A. Time-dependent cytokine expression in bone of experimental animals after hydroxyapatite (Hap) implantation // *International conference functional materials and nanotechnologies 2011*, Institute of Solid State Physics University of Latvia April 5–8. 2011, P. 153.
22. Reinholt F. P., et al., Osteopontin – a possible anchor of osteoblasts to bone // *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990 June; 87 (12): 4473–4475.
23. Salma K., Irbe Z., Jakovlevs D., et al. Advanced materials research, 2011; 222, 255–258. doi:10.4028/www.scientific.net/AMR.222.255.
24. Salma I., Salms G., Pilmane M., et al. Morphological evaluation of bone after implantation of hydroxyapatite and biphasic ceramic bone substitutes // *Symposium Bioceramics and cells for reinforcement of bone*, 18–20.10.2012, Riga, P. 23.
25. Sheng Z. F., Xu K., Ma Y. L., et al. Zoledronate reverses mandibular bone loss in osteoprotegerin-deficient mice // *Osteoporosis Int*, 2009; 20: 151–159.
26. Skagers A., Salma I., Pilmane M., et al. Tripple confirmation for bioactivity of synthetic hydroxyapatite (Hap) in bony environment // *Termin EU 2011 Annual Meeting Tissue Engineering & Regenerative Medicine International Society 7–10 June 2011*, Granada, Spain.
27. 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.
28. Wang K. X. Osteopontin: Role in immune regulation and stress response // *Cytokine Growth Factor Rev*, 2008; 19 (5–6): 333–345.

Autologu mezenhimālo šūnu agrīna ietekme uz bifāziska kalcija fosfātu biokeramikas materiāla integrāciju žokļos trušiem ar eksperimentālu osteoporozi

Aleksandrs Grišūlonoks, Andrejs Skaģers, **Laila Feldmane**¹,
Inese Čakstiņa², Arvīds Jakovļevs¹, Jānis Ločs³

Rīgas Stradiņa universitāte, Mutes, sejas un žokļu ķirurģijas katedra, Latvija

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Patoloģijas katedra, Latvija

² Latvijas Universitāte, Bioloģijas fakultāte, Bioanalītisko metožu laboratorija

³ Rīgas Tehniskā universitāte, Rūdolfa Cimdīņa Rīgas Biomateriālu attīstības un inovāciju centrs, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Kaulaudu veidošana, uzturēšanas un reģenerācijas labošana ietver ciešu savstarpēju saistību starp kaulu smadzenēs esošajiem diviem cilmes šūnu tiptiem: hematoloģisko cilmes šūnu izcelsmes osteoklastiem un mezenhimālo stromas šūnu radītajiem osteoblastiem. Cilmes šūnu un biokeramikas izmantošana, iespējams, var ievērojami uzlabot osteointegrāciju un pacientu dzīves kvalitāti.

Darba mērķis. Noteikt, vai autologas mezenhimālās šūnas ietekmē bifāziska kalcija fosfātu biokeramikas materiāla integrāciju žokļos trušiem ar eksperimentālu osteoporozi.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika izmantota Rūdolfa Cimdīņa Rīgas Biomateriālu inovācijas un attīstības centrā ražota sintētiskā porainā HAp biokeramika HAp/TCP 90/10 ar 61% porainību. Desmit trušu mātītēm pēc ovariectomijas un 8 nedēļu metilprednizolona kursa (1 mg/kg) izveidojās eksperimentāla osteoporoze. Tās pašas ovariectomijas laikā savākti *omentum majus* taukaudi paraugi. Pēc tam apakšžokļa labajā pusē izveidotajā 5 mm diametra caurumā implantētas HAp/TCP 90/10 granulas ar autologām no taukaudiem izaudzētām mezenhimālām šūnām (850 000 šūnu), kreisajā pusē veikta tādu pašu granulu implantācija bez šūnām. Pēc 3 mēnešiem veikta eitanāzija un paņemti paraugi no kaula un mīkstajiem audiem implantācijas vietās.

Rezultāti. Kontaktaudos tieši ap HAp/TCP (90/10) granulām hematoksīna un eozīna krāsojumā vērojama mononukleāru šūnu / plazmocītu un makrofāgu koncentrēšanās. Katru granulu apņem šķiedraini saistaudi. Kontaktā ar HAp granulām novēro makrofāgu reakciju.

Secinājumi.

1. Veicot morfometrisko analīzi osteoporotiska apakšžokļa kaulaudu defektiem, salīdzinot defektu ar autologām mezenhimālām šūnām kopā ar HAp/TCP granulām un granulām bez šūnām, struktūra ir līdzīga, būtiskas morfoloģiskas atšķirības netika konstatētas. Netika konstatētas iekaisuma pazīmes.
2. Žokļu rajona mīkstajos audos pēc HAp/TCP (90/10) implantācijas kaula defektā ar un bez autologu mezenhimālo šūnu pievienošanas pēc trim mēnešiem ir notikusi granulu iekapsulēšanās ar šķiedrainiem saistaudiem, iekaisuma reakcija ir minimāla, būtisku histoloģisku atšķirību starp abām grupām nav.

Atslēgvārdi: eksperimentālā osteoporoze, biokeramika, mezenhimālās šūnas.

Ievads

Osteoporoze ir skeleta sistēmas slimība, kurai ir raksturīgs samazināts kaulu blīvums un mikroarhitektonikas bojājumi, kā rezultātā samazinās kaula stiprība un būtiski palielinās kaula lūzuma risks. Tā ir plaši izplatīta mērenās klimata joslas iedzīvotājiem visā pasaulē un ir tieši saistīta ar vecumu. Datu apkopošana ir laikietilpīga, jo rezultāts parādās lēni, tādēļ izpētes grupas uzturēšana ir sarežģīta pacientu dzīvesvietas maiņas vai nāves dēļ [Pino, 2012].

Dzīvesveids un ar veselību saistīti faktori, piemēram, smēķēšana, alkoholisms un diētas, ir saistīti ar osteoporozes saslimstības palielināšanos. Tik daudzu elementu ietekme uz rezultātiem rada problēmas izveidot homogēnu izpētes grupu. Šo būtisko atšķirību dēļ datos rodas relatīvi lielas pretrunas. Dzīvnieku modeļi nodrošina daudz vienveidīgāku izpētes materiālu un ļauj veikt plašus potenciālo terapijas kursu testus. Rūpīgi izvēlēts, osteoporozes izpētei atbilstošs dzīvnieka modelis samazina ierobežojumus, kuri ir saistīti ar cilvēka slimību izpēti, proti, laika un uzvedības mainīgumu starp izpētes objektiem [Salinas, 2009].

Kaulaudu veidošana, uzturēšanas un reģenerācijas labošana ietver ciešu savstarpēju saistību starp kaulu smadzenēs esošajiem diviem cilmes šūnu tipiem: hematoloģisko cilmes šūnu izcelsmes osteoklastiem un mezenhimālo stromas šūnu radītajiem osteoblastiem. Cēlonis paaugstinātajam kaulu trauslumam un tendencei uz lūzumiem osteoporozes gadījumā ir palielinātā osteoklastoģenēze un nepietiekama osteoblastoģenēze [Cella, 2011].

Osteoporozes gadījumā reciproki nodrošinātais līdzsvars starp diviem diferenciācijas ceļiem ir izmainījies, atvieglojot tauku uzkrāšanos kaulu smadzenēs uz osteoblastu formēšanās rēķina. Tas norāda, ka šī stāvokļa (osteoporozes) gadījumā osteoblastu aktivitāte un mikrovide var būt traucēta [Tokudome, 2011; Bruder, 1994; Jahangiri, 1997].

Osteoporoze ir otrā biežāk sastopamā sistēmiskā slimība uzreiz pēc sirds un asinsvadu slimībām. Pacienti ar osteoporozi bieži cieš no priekšlaicīgas zobu izkrišanas un kaulu masas zuduma. Kvalitatīvi un kvantitatīvi izmainītā žokļu kaulu struktūra ļoti apgrūtinā zobu implantāciju. Cilmes šūnu un biokeramikas izmantošana, iespējams, var ievērojami uzlabot osteointegrāciju un pacientu dzīves kvalitāti [Most, 1997].

Darba mērķis

Noteikt, vai autologas mezenhimālas šūnas ietekmē bifāziska kalcija fosfātu biokeramikas materiāla integrāciju žokļos trušiem ar eksperimentālu osteoporozi.

Materiāls un metodes

Preklīniskā pētījumā par biokeramikas materiālu lietošanas iespējām kaulu stiprināšanai slimniekiem ar osteoporozi un tās komplikācijām tika izmantota Rūdolfa Cimdiņa Rīgas Biomateriālu inovācijas un attīstības centrā ražota sintētiskā porainā HAp biokeramika HAp/TCP 90/10 ar 61% porainību. Granulām ir makroporoza struktūra, poru izmērs ir 50–450 mikroni. Sintēze notika divas stundas 1150 °C temperatūrā. Hidroksiapatīta tīrības fāze tika pētīta, izmantojot difraktometriju un Furjē infrasarkanā spektroskopiju.

Desmit trušu mātītēm pēc ovariectomijas un 8 nedēļu metilprednizolona kursa (1 mg/kg) izveidojās eksperimentāla osteoporoze. Tās pašas ovariectomijas laikā savākti *omentum majus* taukaudu paraugi un ievietoti fizioloģiskajā šķīdumā ar heparīnu. Pēc tam paraugus nomazgāja ar fosfātu buferšķīdumu (*Phosphate Buffered Saline* – *PBS*) un 2–5 stundas 37 °C apstrādāja ar XI tipa kolagenāzi. Šūnas iesēja audu kultūras kolbas Dulbeko modificētajā Īgla vidē (*Dulbecco's Modified Eagle Medium* – *DMEM*) 20% fetālajā teļu serumā (*Fetal Bovine Serum* – *FBS*), tad uz 2 stundām iemērcēja 100% *FBS*, kad tika pievienots *DMEM* / 10% *FBS*. Paraugus vienu dienu inkubēja 37 °C 5% CO₂. Pirms implantācijas paraugi divreiz nomazgāti ar *PBS*.

Pēc tam apakšžokļa labajā pusē izveidotajā 5 mm diametra caurumā implantēja HAp/TCP 90/10 granulas ar autologām no taukaudiem izaudzētām mezenhimālām šūnām (850 000 šūnu), kreisajā pusē veikta tādu pašu granulu implantācija bez šūnām. Pēc 3 mēnešiem notika trušu eitanāzija un paņemti paraugi no implantācijas vietām un mīkstajiem audiem. Pēc tam izgatavoti histoloģiski un imūnhistoķīmiski preparāti, materiāli krāsoti ar hematoksīnu un eozīnu. Defektam pieguļošajiem kaulaudiem veikta datorizēta morfometriska izmeklēšana, lietojot *Image Pro+* programmu, veikta datu izvērtēšana, analīze un statistiska apstrāde.

Divās kontroles grupās bija 4 truši: diviem trušiem – 2–2,5 gadus vecām trušu mātītēm – netika veikta ovariectomy un biokeramikas implantācija, lai novērtētu žokļu kaulu morfoloģiju pirms eksperimentālās osteoporozes radīšanas. Otriem diviem trušiem arī netika veikta ovariectomy, bet izveidotajā caurumā apakšžoklī implantētas HAp/TCP granulas, HAp/TCP granulas un mezenhimālas šūnas, lai vērtētu kaula defekta sadzīšanu bez eksperimentālās osteoporozes.

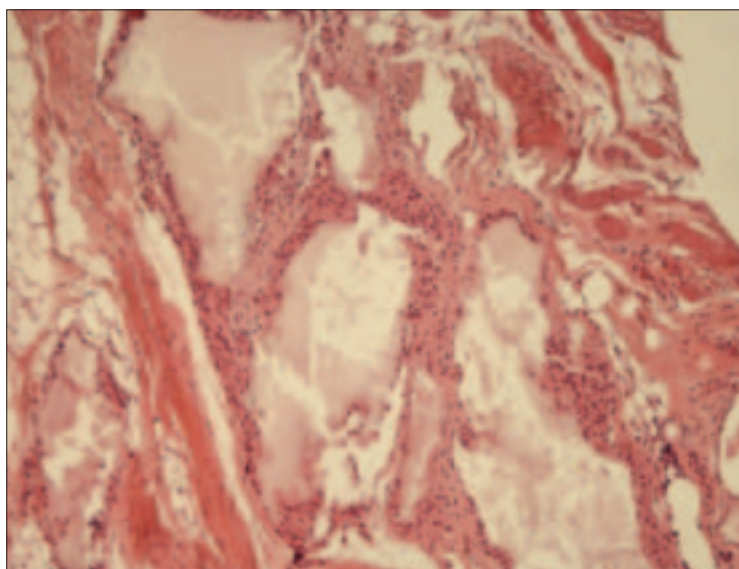
Rezultāti

Visām trušu mātītēm pēc HAp/TCP granulu implantācijas mīksto audu struktūra ir saglabāta granulām ar mezenhimālām šūnām. Katru granulu apņem šķiedraini saistaudi. Kontaktā ar HAp granulām novēro makrofāgu reakciju (sk. 1. un 2. att.).

Tika izvērtēta primāra osteointegrācija ap HAp/TCP granulām. Veicot morfometrijas analīzi, tika konstatēts, ka trabekulārā kaula biezums tikai ap HAp/TCP (90/10) granulām ir 274 mkm, trabekulārā kaula biezums ap granulām ar šūnām – 236 mkm ($p = 0,107$); kortikālā kaula biezums tikai ap HAp/TCP (90/10) granulām ir 739 mkm, kortikālā kaula biezums ap granulām un šūnām – 753 mkm ($p = 0,341$).

1. attēls. Mīksto audu mikrofotogramma trīs mēnešus pēc HAp/TCP 90/10 un šūnu implantācijas apakšžokļa labajā pusē. Mīksto audu struktūra saglabāta. Katru granulu apņem šķiedraini saistaudi. Kontaktā ar HAp granulām novēro makrofāgu reakciju. Hematoksīna un eozīna krāsošanas metode, $\times 10$

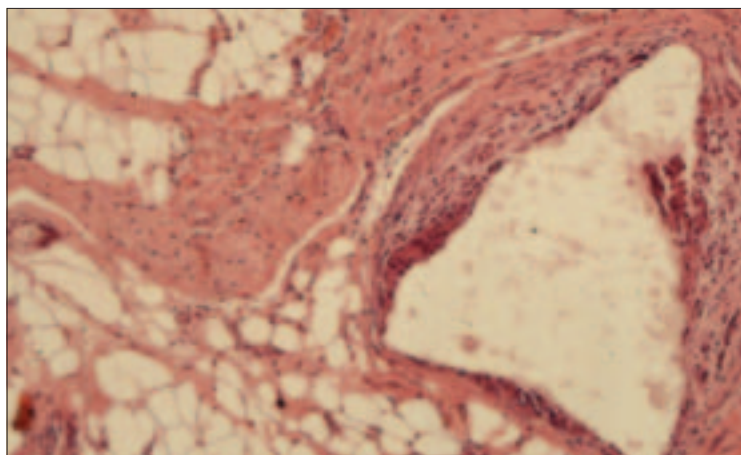
Soft tissues three months after HAp/TCP 90/10 implantation with mesenchymal cells. Soft tissue structure preserved. Each granule surrounded with fibrous connective tissue. Macrophage reaction in contact with HAp granule. Hem/eos dyeing technique, $\times 10$



Kontroles pusē kortikālā kaula biezums bez granulām un šūnām bija 772 mkm, trabekulārā kaula biezums – 255 mkm. Kontroles pusē kortikālā kaula biezums tikai ap granulām bija 729 mkm, ap granulām un šūnām – 563 mkm; trabekulārā kaula biezums tikai ap granulām – 234 mkm, ap granulām un šūnām – 246 mkm (sk. 3. att.).

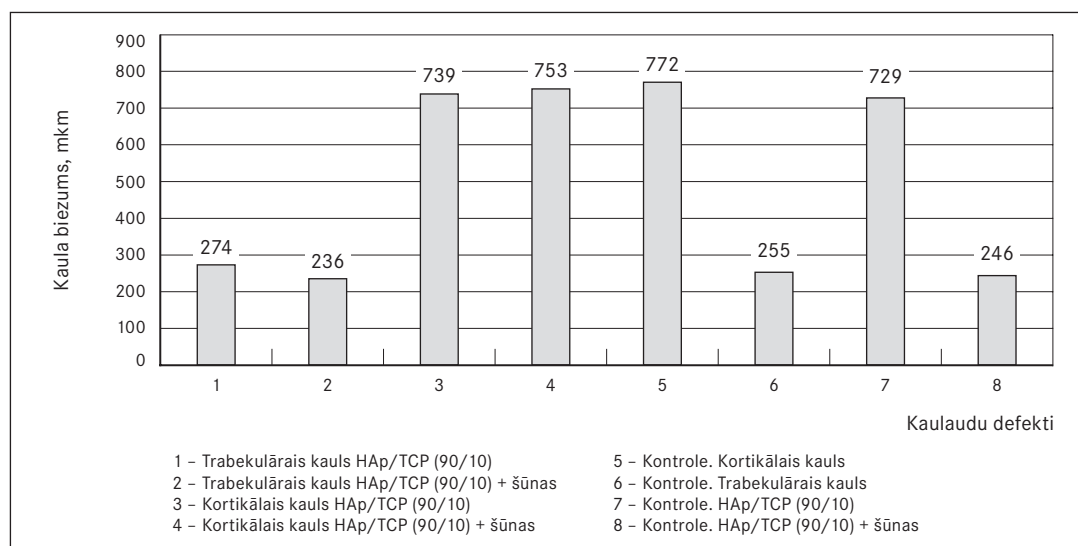
2. attēls. Kontroles puse. Mīksto audu mikrofotogramma trīs mēnešus pēc HAp/TCP 90/10 implantācijas. Saistaudu matricē ietvertas HAp granulas. Ap granulām vērojama makrofāgu reakcija. Hematoksīna un eozīna krāsošanas metode, $\times 10$.

Controle. Soft tissues three months after HAp/TCP 90/10 implantation. HAp granules included connective tissues. Macrophage reaction in contact with HAp granule. Hem/eos dyeing technique, $\times 10$



3. attēls. Žokļu kaulu morfometrijas rādītāji vecām trušu mātītēm bez eksperimentālās osteoporozes protokola lietošanas un trīs mēnešus pēc tā

Old rabbits jaw bone morphometric parameters without experimental osteoporosis protocol and three months after that



Morfometrijas dati ir gandrīz vienādi visās četrās pētījuma grupās, t. i., vecām trušu mātītēm jau pirms eksperimentālās osteoporozes protokola lietošanas ir izteikta osteoporozē, kuru maz ietekmējusi gan ovariectomy un glikokortikoidi, gan arī lēni degradējošs (HAp/TCP 90/10) biokeramikas materiāls “tīrā” veidā vai papildināta ar autologām mezenhimālām šūnām lietošana triju mēnešu laikā.

Diskusija

Osteoporozes izpausmju cēlonis žokļu kaulos ir kaulaudu resorbcijas un depoziācijas balansa traucējumi visā organismā un arī specifiski mutes dobuma apstākļi [Hildebolt, 1997; Jagelavičiene, Kubilius, 2006; Slaidiņa, 2008]. Ir arī uzskats, ka sistēmiskā osteoporoze agrīnāk nekā citos kaulos var izpausties žokļu alveolārajā kaulā [Manzke, 1975]. Osteoporozes patoloģijas un ārstēšanas pētījumos, meklējot vispārējās un lokālās terapijas līdzekļus osteoporotisku kaulu pastiprināšanai, arvien vairāk izmanto eksperimentālās osteoporozes modeļus, visbiežāk trušus un žurkas.

Tiešāko sakaru ar lokālu remineralizāciju un, iespējams, arī reosifikāciju var gaidīt no kalciju un fosforu saturošiem kaulaudus aizvietojošiem biomateriāliem, kas ir arī mūsu pētījumu saturs. Ir pierādīts kaula minerālblīvuma un graužoša spēka pieaugums dzīvniekiem ar eksperimentālo osteoporozi pēc Ca un P jonoforēzes [Pap, 2010; Gomez, 2012].

Tiek turpināti meklējumi kaulaudus aizvietojošo biomateriālu mērķtiecīgas bioaktivitātes pastiprināšanai, pievienojot tiem medikamentus, bioloģiski aktīvas molekulas vai šūnas.

Eksperimentā un klīniskajā praksē ir pierādīta žokļu alveolārā kaula minerālblīvuma pastiprināšanās pēc ekstrakcijas, brūču pildīšanas ar HAp, kas papildināts ar bisfosfonātiem, salīdzinot ar HAp bez bisfosfonātiem [Denissen, 2000]. Cella ar līdzautoriem [Cella, et al., 2011], ievadot autologas kaulu smadzeņu progenitoru šūnas žokļu osteonekrozes perēkļos, kuri radās pēc ilgstošas bisfosfonātu lietošanas, panāca, ka pēc 30 mēnešiem nekrozes perēklis bija izzudis un kaula struktūras bija pilnīgi atjaunojusies.

Mūsu veiktajā eksperimentālajā pētījumā autologas mezenhimālās šūnas tika pievienotas HAp/TCP 90/10 granulām, kuras ievietojām žokļa defektos trušiem ar eksperimentālu osteoporozi. Mūsu pētījumā trīs mēnešus pēc osteoporotiska kaula pastiprināšanas ar bifāziska kalcija fosfātu (HAp/TCP 90/10) granulām morfometriski kontaktējošajos kaulaudos nebija statistiski nozīmīgu izmaiņu, ko var skaidrot ar īsu novērojuma periodu un biomateriāla kompozīciju, kurā 90% ir sintētiska HAp biokeramika ar lēnu biodegradāciju attiecībā pret TCP un atbilstoši lēnu Ca un P jonu izdalīšanu.

Osteoporotiskām žurkām ievadot β -TCP nanodaļiņas ap žokli vienu reizi nedēļā 12 nedēļas ilgā laika periodā, tika iegūts statistiski nozīmīgs minerālblīvuma un kaula mehāniskās stiprības pieaugums [Tokudome, 2011]. TCP salīdzinot ar HAp ir vairākas reizes ātrāka noārdīšanās dzīvajos audos un līdz ar to agrāka Ca un P jonu izdalīšanās.

Literatūrā minētie eksperimentālās osteoporozes modeļi bija salīdzinoši jaunas eksperimentālo dzīvnieku (trušu, žurku) mātītes, kurām, vērtējot pēc dažādiem kritērijiem, tika apstiprināta eksperimentālā osteoporoze, kā arī dažādu ārstniecisku līdzekļu ietekme. Mūsu pētījuma atšķirība ir vecu trušu mātīšu izvēle ar izteiktām olnīcu atrofijas un deģenerācijas pazīmēm un, varētu teikt, izteiktu "pēcmenopauzes" osteoporozi, kuru vairs neietekmēja ne papildu patoģenētiskie faktori, ne lietotā lokālā terapija.

Kaula minerālblīvums un no tā atkarīgās kaula biomehāniskās īpašības remineralizācijas rezultātā var mainīties ātrāk nekā kaulaudu histoloģiskā uzbūve trabekulārā un arī kortikālā kaula struktūru palielināšanās virzienā. Trīs mēnešu laika periods var būt pārāk īss būtiskām osteoporotisku kaulaudu morfoloģiskajām izmaiņām gan pēc "tīra", gan ar autologām mezenhimālām šūnām papildinātas bifāziskas lēni biodegradējošas kalcija fosfātu biokeramikas granulā implantācijas. Izteikta osteoporoze noteiktā tās attīstības stadijā attiecībā pret lokālās terapijas mēģinājumiem varētu būt refraktāra un neatgriezeniska.

Secinājumi

1. Veicot morfometrisku analīzi osteoporotiska apakšžokļa kaulaudu defektiem, salīdzinot defektu ar autologām mezenhimālām šūnām kopā ar HAp/TCP granulām un granulām bez šūnām, struktūra ir līdzīga, būtiskas morfoloģiskas atšķirības netika konstatētas. Netika konstatētas iekaisuma pazīmes
2. Žokļu rajona mīkstajos audos pēc HAp/TCP (90/10) implantācijas kaula defektā ar un bez autologu mezenhimālo šūnu pievienošanas pēc trim mēnešiem notiek granulā iekapsulēšanās

ar šķiedrainiem saistaudiem, ar minimālu iekaisuma reakciju un bez būtiskām histoloģiskām atšķirībām starp abām grupām.

3. Vecām žurku mātītēm ar žokļu osteoporozi literatūrā aprakstītais eksperimentālās osteoporozes modelis ir apšaubāms.

Pateicība

Pētījums veikts ar Valsts pētījumu programmas "Daudzfunkcionālie materiāli un kompozīti, fotonika un nanotehnoloģijas (IMIS²) 4. projekta "Nanomateriāli un nanotehnoloģijas Medicīniskajam pielietojumam apakšprojektā 4.1.2" finansējumu.



Early Influence of Autologous Mesenchymal Cells on Biphasic Calcium Phosphate Bioceramic Material Integration in Rabbits' Jaws with Experimental Osteoporosis

Abstract

Current trend is biologisation of non-organic bioceramic material to be close to natural living bone and the replacement of bone grafting by bioceramics saturated with growth factors or/and potential cells.

The aim of the study was to determine the effect of autologous mesenchymal cells on biphasic calcium phosphate bioceramic material integrated in rabbits' jaws with experimental osteoporosis.

Synthetic porous HAp ceramics HAp/TCP 90/10 with open porosity 61% produced in Rudolfs Cimdins Biomaterials Innovations and Development Centre were used. Granules have macroporous structure with pore size 50–450 µm.

10 Californian rabbits under general anaesthesia with Dormicum and Ketamine experimental osteoporosis by ovariectomy and 8 weeks intramuscularly methylprednisolone 1 mg/kg were developed. During the same surgery fat tissue from *omentum majus* were collected in tubes (Sarstedt) with physiological solution and heparin. Implants loaded with cells on the one side, and pure HAp/TCP on the other side in rabbits' lower jaw hole was inserted. Samples were taken out after three months.

Essential osseointegration of HAp/TCP granules in jaw bone and soft tissues was estimated. No signs of inflammation were detected.

Period of three months may be too short for major osteoporotic bone morphological changes at both "clean" and autologous mesenchymal cells.

Morphometric measurement of osteoporotic bone osseointegrated with HAp/TCP (90/10) granules implanted in rabbits' lower jaw with and without autologous mesenchymal cells after six-month observation period was without statistically significant morphological differences.

In the rabbits' lower jaw soft tissues area after HAp/TCP (90/10) granules implantation with and without autologous mesenchymal cells, after three months observation was granules encapsulation around connective tissue without significant histological differences between two groups.

Keywords: experimental osteoporosis, bioceramics, mesenchymal cells.

Literatūra

1. Pino A. M., Clifford J. R., Rodrigue P. J. In osteoporosis, differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) improves bone marrow adipogenesis // *Biol Res*, 2012; 45: 279–287.
2. Salinas C. N., Anseth K. S. Mesenchymal stem cells for craniofacial tissue regeneration: designing hydrogel delivery vehicles // *Journal of Dental Research*, 2009; 88 (8): 681–692.

3. Cella L., Oppici A., Arbasi M., et al. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw // *Head and Face Medicine*, 2011; 67: 16–20.
4. Tokudome Y., Ito A., Otsuka M. Effect of zinc-containing β -tricalcium phosphate nano particles injection on jawbone mineral density and mechanical strength of osteoporosis model rats // *Biol Pharm Bull*, 2011; 34 (8): 1215–1216.
5. Bruder S. P., Fink D. J., Caplan A. I. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy // *J Cell Biochem*, 1994; 56 (3): 283–294.
6. Jahangiri L., Kim A., Nishimura I. Effect of ovariectomy on the local residual ridge remodeling // *J Prosthet Dent*, 1997; 77 (4): 435–443.
7. Most W., Wee-Pals L., Ederveen A., et al. Ovariectomy and orchidectomy induce a transient increase in the osteoclastogenic potential of bone marrow cells in the mouse // *Bone*, 1997; 20 (1): 27–30.
8. Hildebolt C. F. Osteoporosis and oral bone loss // *Dentomaxillofacial Radiology*, 1997; 26: 3–15.
9. Jagelavičiene E., Kubilius R. The relationship between general osteoporosis of the organism and periodontal disease // *Medicina*, 2006; 42: 613–618.
10. Slaidiņa A., Soboļeva U., Daukste I. u. c. Osteoporozes ietekme uz bezzobu žokļa kaula rentgenoloģiskajiem rādījumiem // *RSU Zinātniskie Raksti*, 2008; 364–371.
11. Pap I., Gomez I. Development of natural calcium- and phosphate-donating microparticles and a new iontophoretic apparatus for the topical treatment of local osteoporosis: in vitro and in vivo studies // *Joint Bone Spine*, 2010; 77: 426–431.
12. Gomez I., Szabo A., Pap L., et al. In vivo calcium and phosphate iontophoresis for the topical treatment of osteoporosis // *Physical Therapy*, 2011; 92: 289–297.
13. Tokudome Y., Ito A., Otsuka M. Effect of zinc-containing β -tricalcium phosphate nano particles injection on jawbone mineral density and mechanical strength of osteoporosis model rats // *Biol Pharm Bull*, 2011; 34 (8): 1217–1218.
14. Denissen H., Montanari C., Martinetti R., et al. Alveolar bone response to submerged bisphosphonate-complexed hydroxyapatite implants // *Journal Periodontol*, 2000; 71: 279–286.
15. Cella L., Oppici A., Arbasi M., et al. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw // *Head and Face Medicine*, 2011; 67: 20–25.

Latvijas jauniešu psihoemocionālo traucējumu saistība ar bērnībā pieredzētu vardarbību ģimenē

Lauma Sprinģe, Kate Vulāne¹, Toms Pulmanis², Anita Villeruša

Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra, Latvija

*¹ Slimību profilakses un kontroles centrs, Pētniecības, statistikas
un veselības veicināšanas departaments, Latvija*

*² Slimību profilakses un kontroles centrs, Infekcijas slimību riska analīzes
un profilakses departaments, Latvija*

Kopsavilkums

Vardarbība ir aktuāla sabiedrības veselības problēma un būtisks riska faktors, kas var atstāt nelabvēlīgas sekas uz indivīda veselību. Personām, kuras bērnībā pieredzējušas vardarbību, tiek ietekmēta turpmākā attīstība, kas izmaina arī viņu uzvedību un emocionālo labklājību. Vairākos pētījumos ir noskaidrota saistība starp bērnībā pieredzētu vardarbību un psihiskās veselības traucējumiem vēlākā dzīves posmā. Lai varētu pieņemt uz pierādījumiem balstītus lēmumus, svarīgi ir noskaidrot, kāda ir dažādu bērnībā pieredzēto vardarbības veidu izplatība Latvijas jauniešu populācijā un kāda ir šīs pieredzes saistība ar jauniešu psihoemocionālo labklājību.

Pētījuma mērķis bija noskaidrot noteiktu psihoemocionālo traucējumu – nomāktības, aizkaitināmības vai sliktas garastāvokļa un bailēm no savām dūsmām – saistību ar bērnībā pieredzētu vardarbību Latvijas jauniešiem vecumā no 18 līdz 25 gadiem.

Darbā izmantoti dati no pētījuma par Latvijas jauniešu bērnībā gūto nelabvēlīgo pieredzi. Kopumā analizētas 1223 anketas. Datu analīzē izmantotas aprakstošās statistikas metodes – biežumu sadalījums, šķērstabulas, hī kvadrāta (χ^2) tests un daudzfaktoru regresijas analīze. Statistiskā ticamība noteikta, balstoties uz 95% ticamības intervālu un p vērtību aprēķiniem, kur par statistiski ticamu tika uzskatīta vērtība, kas mazāka par 0,05.

Visbiežāk jaunieši atzīmēja bērnībā pieredzētu emocionālo vardarbību (31,5%), bet visretāk – seksuālo vardarbību (10,3%). Jebkurš no bērnībā pieredzētajiem vardarbības veidiem, izņemot fizisku atstāšanu novārtā, bija statistiski ticami saistīts ar lielākām izredzēm psihoemocionālo traucējumu attīstībai jauniešu vecumā.

Atslēgvārdi: psihoemocionālie traucējumi, vardarbība, jaunieši.

Ievads

Pēc Pasaules Veselības organizācijas definīcijas vardarbība ir potenciāla vai reāla fiziska spēka vai varas apzināta lietošana pret sevi, citu personu, grupu vai kopienu, kas izraisa vai spēj izraisīt ievainojumus, nāvi, psiholoģisku kaitējumu, attīstības traucējumus vai tiesību atņemšanu [Krug, 2002]. Vardarbība ir būtiska sabiedrības veselības problēma. Jau 1996. gadā Pasaules veselības asamblejā tika norādīts uz nelabvēlīgajām sekām, kuras uz indivīda veselību gan īstermiņā, gan ilgtermiņā atstāj pieredzēta vardarbība, kā arī vardarbības radīto seku būtisko slogu uz veselības aprūpes pakalpojumiem [49th World Health Assembly, 1996].

Vardarbības pieredze bērnībā ir būtisks riska faktors, kas var atstāt nelabvēlīgas sekas uz indivīda veselību turpmākajā dzīvē. Personām, kuras bērnībā ir pieredzējušas vardarbību, tiek ietekmēta turpmākā attīstība, kas izmaina arī viņu uzvedību un emocionālo labklājību [Briere, 2002; Hibbard, 2012]. Pieredzētas vardarbības radītā ilgtermiņa nelabvēlīgā ietekme uz indivīda veselību pētījumos tiek skaidrota ar dažādām izmaiņām cietušā smadzeņu struktūrā un fizioloģijā, kas nākotnē ietekmē cilvēka darbību un uzvedību [Van der Kolk, 2003; Perry, 1998; Anda, 2006].

Literatūrā aprakstītās vardarbības pret bērniem izplatības rādītāju vērtības mēdz būt atšķirīgas. Šo rādītāju variēšanu skaidro arī ar pētījumos izmantotās metodoloģijas atšķirībām – lietoto vardarbības definīciju, izmantotajām datu vākšanas un atlases metodēm. Piemēram, seksuālās vardarbības izplatība pret bērniem un jauniešiem dažādos literatūras avotos variē no 2% līdz 62% [Andrews, 2010]. Smagas emocionālas vardarbības izplatība pret bērniem pētījumos norādīta 4–9% gadījumu [May-Chahal, 2005; Edwards, 2003].

Savukārt bērnu atstāšana novārtā jeb nevērība ir visbiežāk sastopamais vardarbības veids pret bērniem. No kopējā vardarbības gadījumu skaita nevērība pret bērniem veido 60% Amerikas Savienotajās Valstīs, 44% – Lielbritānijā un 38% – Kanādā [Gilbert, 2009]. Ēģiptē, anketējot bērnus par izciestu fizisku vardarbību ģimenē, 37% bērnu ziņoja, ka vecāki ir viņus situši, bet 26% bērnu atzīmēja, ka fiziskās vardarbības rezultātā ir guvuši tādus ievainojumus kā lūzumi, samaņas zudums un paliekoša nespēja [Youssef, 1998]. Savukārt reprezentatīvā ASV jauniešu populācijas pētījumā tika noskaidrots, ka fizisku vardarbību dzīves laikā ir pieredzējuši 9% jauniešu [Finkelhor, 2009].

Lai arī dažādās valstīs rādītāji par vardarbības izplatību pret bērniem variē, pētījumos bieži tiek noskaidrotas arī vardarbības radītās sekas veselībai. Tiek analizēta saistība starp vardarbības pieredzi agrīnā dzīves periodā un tās radītajām sekām uz cietušo psihisko veselību vēlākā dzīves posmā. Vairākos prospektīvi veiktos pētījumos ir novērota saistība starp bērnībā pieredzētu vardarbību un augstāku risku depresijas un depresijas simptomu [Landsford, 2002; Thornberry, 2010; Widom, 2007], kā arī agresijas attīstībai turpmākajos dzīves gados [Landsford, 2002]. Tāpat vairākos epidemioloģiskajos pētījumos ir novērota saistība starp dažādu veidu vardarbības pieredzi bērnībā un tādiem psihoemocionālās veselības traucējumiem pieaugušo vecumā kā trauksmainība [Afifi, 2008; Coid, 2003; Cougle, 2010; Fujiwara, 2011; MacMillan, 2001], pašnāvnieciska uzvedība [Thornberry, 2010; Afifi, 2008; Fergusson, 2008] un panikas lēkmes [Goodwin, 2005].

Metaanalīzē par bērnībā pieredzētās vardarbības (izņemot seksuālo vardarbību) radītajām ilgtermiņa sekām uz cietušo veselību tika apkopoti dati no 285 epidemioloģiskajiem pētījumiem. Autori ieguva vienotus secinājumus, proti, tiem bērniem, kuri pieredzējuši fizisku vardarbību, bija 1,54 reizes lielākas izredzes depresīvu traucējumu attīstībai un 1,51 reizes lielākas izredzes trauksmainības traucējumu attīstībai. Bērnībā pieredzēta emocionālā vardarbība radīja 3,06 reizes lielākas izredzes depresīvu traucējumu attīstībai un 3,21 reizes lielākas izredzes trauksmainībai. Savukārt bērnībā pieredzēta nevērība saistījās ar 2,11 reizes lielākām izredzēm depresīvu traucējumu attīstībai vēlākā dzīves posmā un 1,82 reizes biežāk sastopamai trauksmei cietušo vidū [Norman, 2012]. Apkopotie pētījumu rezultāti uzskatāmi parāda, ka bērnībā pieredzētai vardarbībai ir ilgtermiņa ietekme uz cietušā psihisko veselību.

Psihisko veselību nosaka dažādu psiholoģisko, sociālo un bioloģisko faktoru savstarpēja mijiedarbība. Psihisku traucējumu attīstīšanās saistāma ar sliktākiem dzīves apstākļiem, zemāku izglītības līmeni un zemākiem ienākumiem, nedrošību, sliktu somatisko veselību, atkarību izraisošo vielu lietošanu, kā arī pieredzētu vardarbību [WHO, 2004]. Dažādu slimību attīstībā kā riska marķieris ir personas dzimums – pēc vairākos pētījumos iegūtajiem rezultātiem var secināt, ka sievietēm ir augstāka predispozīcija dažādu psihoemocionālo traucējumu potenciālajai attīstībai. Sievietēm biežāk nekā vīriešiem tiek diagnosticēta depresija un depresīvi traucējumi [Kessler, 2003; Nolen-Hoeksema, 2001], trauksme un garastāvokļa traucējumi [Seedat, 2009]. Arī Latvijas iedzīvotāju veselību ietekmējošo paradumu pētījuma rezultāti liecina, ka sievietēm biežāk nekā vīriešiem ir depresijai raksturīgi simptomi un sūdzības [Pudule, 2013].

Bērna psihoemocionālo labklājību būtiski var ietekmēt vairāki ģimeni raksturojoši faktori. Ģimenēs ar zemāku sociāli ekonomisko statusu psihoemocionālie traucējumi bērniem bija vērojami biežāk nekā ģimenēs, kur sociāli ekonomiskais līmenis ir augstāks [Lund, 2010; Murali, 2004]. Tāpat būtiskas ir vecāku savstarpējās attiecības. Vecāku šķiršanās un konflikti var nelabvēlīgi ietekmēt bērna emocionālo labklājību [Sedlak, 2010]. Riska faktors psihoemocionālo traucējumu attīstībai ir arī pārmērīga atkarību izraisošo vielu lietošana. Metaanalīzē, kurā analizēti attīstīto valstu pētījumi par saistību starp psihiskās veselības traucējumiem un atkarību izraisošo vielu lietošanu, secināts, ka personām, kuras lieto atkarību izraisošās vielas, ir lielāks risks psihisku slimību attīstībai [Jane-Llopis, 2006].

Lai arī vairāku pētījumu rezultāti norāda uz bērnībā pieredzētu vardarbību kā potenciālu riska faktoru psihoemocionālo traucējumu attīstībai turpmākās dzīves laikā, tomēr, lai īstenotu uz pierādījumiem balstītu sabiedrības veselības praksi Latvijā, būtiski ir noskaidrot, kāda ir dažādu bērnībā pieredzētu vardarbības veidu izplatība tieši Latvijas jauniešu populācijā un kāda ir šīs pieredzes saistība ar jauniešu psihoemocionālo labklājību.

Darba mērķis

Pētījuma mērķis bija noskaidrot noteiktu psihoemocionālo traucējumu saistību ar bērnībā pieredzētu vardarbību Latvijas jauniešiem vecumā no 18 līdz 25 gadiem.

Materiāls un metodes

Dati iegūti 2010./2011. gadā veiktā šķērsgrīzuma populācijas pētījumā par Latvijas jauniešu bērnībā gūto nelabvēlīgo pieredzi (turpmāk – BGNP pētījums), kas Latvijā tika īstenots sadarbībā ar Pasaules Veselības organizāciju. Pētījuma mērķa populācija bija vispārīzglītojošo skolu 12. klases skolēni un profesionālo izglītības iestāžu 3. un 4. kursa studenti. BGNP pētījumā tika izmantota mērķtiecīga kvotu atlasē metode, kas tika balstīta uz četriem parametriem: mācību iestādes atrašanās vieta (pilsēta), mācību iestādes tips (vispārīzglītojoša skola / profesionālā izglītības iestāde), mācību valoda (latviešu / krievu) un respondenta dzimums (vīrietis / sieviete). Pētījums tika veikts piecās Latvijas pilsētās.

Pētījuma instruments bija jau iepriekš izstrādāta universāla aptaujas anketa, kas pielāgota BGNP pētījuma vajadzībām Latvijā. Anketa sastāv no divām sadaļām, kas aptver jautājumus par ģimenes veselības vēsturi un fiziskās veselības izvērtējumu. Vīriešiem un sievietēm tika veidotas atšķirīgas anketas.

Darbā kā atkarīgie mainīgie tika analizēti psihoemocionālie traucējumi. To noskaidrošanai izmantoti šādi jautājumi:

- *“Cik bieži pēdējo sešu mēnešu laikā Tev ir bijušas šādas sūdzības: nomāktība un aizkaitināmība vai slikts garastāvoklis?”* Atbildes tika dihotomizētas: “Jā” gadījumos, kad respondents uz jautājumu atbildēja *“Gandrīz katru dienu”*, *“Biežāk nekā reizi nedēļā”* vai *“Gandrīz katru nedēļu”*; “Nē”, ja respondents atbildēja *“Gandrīz katru mēnesi”* vai *“Reti vai nekad”*.
- *“Vai Tev kādreiz ir bijušas vai tagad ir bailes no savām dusmām, jo vari zaudēt kontroli pār sevi?”* Atbildes tika iedalītas divās kategorijās: “Jā” un “Nē”.

Kā neatkarīgie mainīgie darbā tika analizēti vairāki mainīgie lielumi.

- Dzimums.
- Ģimenes sociāli ekonomiskā stāvokļa noskaidrošanai izmantota Ģimenes pārticības skala (angl. – *Family Affluence Scale*) [Boyce, 2006].
- Vecāku šķiršanās vai dzīvošana atsevišķi noskaidrota, uzdodot respondentiem jautājumu *“Vai Tavi vecāki jebkad ir dzīvojuši šķirti vai bijuši šķirušies?”*, kur respondentu atbildes tika iedalītas dihotomi kā “Jā” un “Nē”.

- Atkarību izraisošo vielu lietošanas problēmas ģimenē noskaidrotas pēc respondentu atbildēm uz jautājumiem: “*Vai Tu kādreiz esi dzīvojis kopā ar kādu, kuram ir bijušas ar alkohola lietošanu saistītas problēmas vai kurš bijis alkoholiķis?*” un “*Vai Tu esi dzīvojis kopā ar kādu, kurš lietoja narkotikas?*”. Par pozitīviem gadījumiem tika uzskatīti tie, kuros vismaz uz vienu jautājumu respondents bija atbildējis apstiprinoši.
- Jauniešu pārmērīga alkohola lietošana noskaidrota pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “*Cik reizi pēdējo 30 dienu laikā Tu esi bijis piedzēries?*”. Par pārmērīgu alkohola lietošanu uzskatīti tie gadījumi, kad respondents ir bijis piedzēries vismaz reizi pēdējā mēneša laikā.
- Narkotiku lietošana jauniešu vidū noskaidrota pēc respondentu atbildēm uz jautājumu “*Vai Tu kādreiz esi lietojis narkotikas?*”. Respondentu atbildes tika iedalītas dihotomi kā “Jā” un “Nē”.
- Fiziskā un emocionālā vardarbība. Šo jautājumu noskaidrošanai izmantoti jautājumi no Konfliktu taktikas skalas (angl. – *Conflict Tactics Scale*) [Straus, 1998].
- Seksuālās vardarbības pieredzes noskaidrošanai izmantoti jautājumi no Wyatt pētījuma [Wyatt, 1985].
- Fiziska un emocionāla atstāšana novārtā. Šo mainīgo lielumu noskaidrošanai izmantota Bērības trauma skala (angl. – *Childhood Trauma Questionnaire*) [Bernstein, 1994].

Lai novērtētu jebkuru no bērībā pieredzētajiem vardarbības veidiem, tika izmantota bērībā gūtās nelabvēlīgās pieredzes skala (angl. – *Adverse Childhood Experience Score*). Ja respondents atbildēja apstiprinoši vismaz uz vienu no jautājumiem par konkrēto vardarbības veidu, tad tika uzskatīts, ka respondents bērībā bijis pakļauts šim vardarbības veidam [Velika, 2012].

Kopumā analizē tika iekļautas 1223 pilnībā aizpildītas anketas. Respondentu vecums bija no 18 līdz 25 gadiem. No visiem respondentiem 50,3% (n = 615) bija vīrieši un 49,7% (n = 608) – sievietes. Vidusskolā mācījās 59,3% (n = 725) respondentu, bet profesionālajā vidusskolā – 40,7% (n = 498) respondentu. Pēc tautības 65,3% (n = 799) bija latvieši, 27,0% (n = 330) bija krievu tautības jaunieši, bet 7,7% (n = 94) – citu tautību pārstāvji.

Datu analīzei lietotas aprakstošās statistikas metodes – biežumu sadalījums, šķērstabulas un hī kvadrāta (χ^2) tests, lai noteiktu statistisko ticamību atšķirībām kategoriskajiem mainīgajiem. Lai analizētu bērībā pieredzētās vardarbības saistību ar psihoemocionālajiem traucējumiem vēlākā jauniešu vecumā, izmantota daudzfaktoru regresijas analīze. Katram no darbā aplūkotajiem vardarbības veidiem ir veikta atsevišķa daudzfaktoru regresijas analīze, kas ir samērota pēc tādiem mainīgajiem kā respondentu dzimums, ģimenes sociāli ekonomiskais stāvoklis, vecāku šķiršanās vai dzīvošanas atsevišķi, atkarību izraisošo vielu lietošanas problēmas ģimenē, jauniešu pārmērīga alkohola lietošana un jauniešu narkotiku lietošana. Statistiskā ticamība noteikta, balstoties uz 95% ticamības intervālu un p vērtību aprēķiniem, kur par statistiski ticamu tika uzskatīta vērtība, kas mazāka par 0,05.

Rezultāti

Visbiežāk jaunieši atzīmēja bērībā pieredzētu emocionālo vardarbību – 31,5% respondentu, bet visretāk pret sevi vērstu seksuālo vardarbību, ko pieredzējuši 10,3% respondentu. Sievietes biežāk nekā vīrieši pieredzējušas visus vardarbības veidus, izņemot emocionālo atstāšanu novārtā, kur prevalence ir līdzīga abiem dzimumiem – 24,0% vīriešiem un 23,5% sievietēm. Sievietes statistiski ticami biežāk nekā vīrieši ir atzīmējušas emocionālās vardarbības pieredzi bērībā – 35,1% (p < 0,001) no visām sievietēm – un seksuālās vardarbības pieredzi – 13,7% (p < 0,05) sieviešu (sk. 1. tab.).

No darbā analizētajiem psihoemocionālajiem traucējumiem visbiežāk jaunieši atzīmējuši aizkaitināmību un sliktu garastāvokli – 41,1% no visiem respondentiem. Sievietes statistiski ticami biežāk nekā vīrieši norāda uz nomāktību (31,5% sieviešu) un aizkaitināmību vai sliktu garastāvokli (45,7% sieviešu). Savukārt nav prevalences atšķirību dzimumu grupās attiecībā uz bailēm no savām dusmām, jo var zaudēt kontroli pār sevi, – šādus traucējumus ir izjutuši 22,1% vīriešu un 19,8% sieviešu (sk. 2. tab.).

1. tabula. Pieredzēto vardarbības veidu prevalence dzimumu grupās
Prevalence of experienced types of violence by gender

Vardarbības veids	Vīrieši, n (%)	Sievietes, n (%)	Kopā, n (%)	p vērtība
Fiziska vardarbība	90 (14,9)	108 (17,9)	198 (16,4)	0,16
Emocionāla vardarbība	170 (28,0)	212 (35,1)	382 (31,5)	< 0,05
Seksuāla vardarbība	36 (6,8)	74 (13,7)	110 (10,3)	< 0,001
Fiziska atstāšana novārtā	155 (26,1)	165 (28,0)	320 (27,0)	0,47
Emocionāla atstāšana novārtā	144 (24,0)	141 (23,5)	385 (23,8)	0,89

2. tabula. Psihoemocionālo traucējumu prevalence dzimumu grupās
Prevalence of psychoemotional disorders by gender

Psihoemocionālo traucējumu veids	Vīrieši, n (%)	Sievietes, n (%)	Kopā, n (%)	p vērtība
Bailes no savām dūsmām, jo var zaudēt kontroli pār sevi	133 (22,1)	119 (19,8)	252 (21,0)	0,34
Aizkaitināmība vai slikts garastāvoklis	211 (36,6)	272 (45,7)	485 (41,1)	< 0,001
Nomāktība	102 (17,7)	186 (31,5)	288 (24,7)	< 0,001

3. tabula. Daudzfaktoru regresijas analīze: saistība starp bērnībā pieredzētu vardarbību ģimenē un psihoemocionālajiem traucējumiem jauniešu vecumā¹

Multifactorial regression analysis: association between childhood violence experience and psychoemotional disorders²

Vardarbības veids	Psihoemocionālo traucējumu veids					
	Bailes no savām dūsmām, jo var zaudēt kontroli pār sevi		Aizkaitināmība vai slikts garastāvoklis		Nomāktība	
	OR	95% TI	OR	95% TI	OR	95% TI
Fiziska vardarbība (0 = nav; 1 = ir)	2,2	1,6-3,1	2,6	1,8-3,6	2,4	1,7-3,4
Emocionāla vardarbība (0 = nav; 1 = ir)	2,7	2,0-3,8	2,1	1,6-2,7	2,7	2,0-3,6
Seksuāla vardarbība (0 = nav; 1 = ir)	1,6	1,0-2,5	1,2	0,8-1,9	1,8	1,1-2,98
Fiziska atstāšana novārtā (0 = nav; 1 = ir)	1,2	1,0-1,7	1,1	0,8-1,5	1,2	0,9-1,7
Emocionāla atstāšana novārtā (0 = nav; 1 = ir)	2,2	1,6-3,1	2,2	1,6-2,9	2,7	2,0-3,6

OR – izredžu attiecība (odds ratio).

¹ Katra no daudzfaktoru regresijas analīzēm ir samērota pēc respondenta dzimuma, ģimenes sociāli ekonomiskā līmeņa, vecāku šķiršanās vai dzīvošanas atsevišķi, atkarību vielu lietošanas ģimenē, jauniešu pārmērīgas alkohola lietošanas un jauniešu narkotiku lietošanas.

² Each multifactorial regression analysis is adjusted by gender, socioeconomic factors of family, parental divorce or living separately, substance abuse in the family, alcohol abuse in young adults and drug abuse in young adults.

Lai varētu noteikt saistību starp bērnībā pieredzētu vardarbību un psihoemocionāliem traucējumiem jauniešu vecumā, katram no vardarbības veidiem tika veikta daudzfaktoru regresijas analīze, samērojot to pēc respondenta dzimuma, ģimenes sociāli ekonomiskā stāvokļa, vecāku šķiršanās vai dzīvošanas atsevišķi, atkarību izraisīto vielu lietošanas ģimenē, jauniešu pārmērīgas alkohola lietošanas un jauniešu narkotiku lietošanas.

Iegūtie rezultāti liecina, ka gandrīz visi no darbā iekļautajiem psihoemocionālajiem traucējumiem ir statistiski ticami saistāmi ar kādu no pieredzētajiem vardarbības veidiem, izņemot fizisko atstāšanu novārtā. Tiem jauniešiem, kuri bērnībā ir pieredzējuši emocionālu vardarbību un emocionālu atstāšanu novārtā, ir vērojamas 2,7 reizes lielākas izredzes piedzīvot nomāktību vismaz reizi nedēļā pēdējo sešu mēnešu laikā. Nedaudz mazāka nomāktības iespējamība ir pieredzētas fiziskas vardarbības gadījumā ($OR = 2,4$) un seksuālās vardarbības gadījumā ($OR = 1,8$).

Aizkaitināmība vismaz reizi nedēļā pēdējo sešu mēnešu laikā 2,6 reizes biežāk vērojama jauniešiem, kuri pieredzējuši fizisku vardarbību, salīdzinot ar tiem, kur šāda veida vardarbību nav pieredzējuši. Savukārt emocionālo vardarbību un emocionālo atstāšanu novārtā pieredzējušajiem jauniešiem izredzes piedzīvot aizkaitināmību bija aptuveni divas reizes lielākas nekā tiem, kuri šos vardarbības veidus nebija pieredzējuši.

Bailes no savām dusmām 2,7 reizes biežāk sastopamas jauniešiem, kuri bērnībā ir cietuši no emocionālas vardarbības (sk. 3. tab.).

Diskusija

Bērnībā pieredzēta vardarbība ir izplatīts fenomens Latvijas jauniešu populācijā. Kopumā no visiem aptaujātajiem respondentiem 16,4% bija atzīmējuši bērnībā pieredzētu fizisku vardarbību. Salīdzinot datus ar citu valstu pētījumiem, var secināt, ka šie rādītāji ir augstāki nekā ASV jauniešu populācijas pētījumā [Landsford, 2002], kur pret sevi vērstu fizisku vardarbību atzīmēja tikai 9% jauniešu, bet zemāki nekā pētījumā, kas veikts Ēģiptē, kur pret sevi vērstu fizisku vardarbību no vecāku puses atzīmēja 37% aptaujāto jauniešu [Finkelhor, 2009].

Seksuālās vardarbības pieredzi atzīmējuši 6,8% aptaujāto vīriešu un 13,7% sieviešu, kas ir vairāk nekā līdzīgā pētījumā ASV. Šajā pētījumā seksuālās vardarbības prevalence vīriešiem bija 2,4%, bet sievietēm – 12,7% [Elliot, 2006]. Kopumā pētījumos bērnībā pieredzētās seksuālās vardarbības prevalence vīriešiem variē no 1% gadījumā, kad kā seksuālā vardarbība ir definēti piespiedu vai ar spēku veikti seksuālie kontakti [Pedersen, 1996], līdz 19%, kad ir lietota plašāka seksuālās vardarbības definīcija [Goldman, 1997]. Sievietēm bērnībā piedzīvotā seksuālā vardarbība variē no 0,1% gadījumā, kad kā seksuālā vardarbība ir definēta izvarošana [Choquet, 1997], līdz 45% gadījumu, kad ir lietota plašāka seksuālās vardarbības definīcija, kas ietver arī bērnu kailfotografēšanu, pieaugušā dzimumorgānu atkailināšanu bērna priekšā, bērnu glāstīšanu vai skūpstīšanu seksuālā veidā un bērnu piespiešanu aizskart pieaugušā dzimumorgānus [Goldman, 1997].

Tā kā Latvijā veiktajā pētījumā iekļauti jautājumi ne tikai par izvarošanu vai izvarošanas mēģinājumu, bet arī bērnu glāstīšanu vai skūpstīšanu seksuālā veidā un bērnu piespiešanu aizskart pieaugušā dzimumorgānus, šie prevalences rādītāji ir augstāki nekā pētījumos, kur kā seksuāla vardarbība ir definēti izvarošanas gadījumi. Savukārt, ja salīdzina ar pētījumu datiem, kur izmantota plašāka seksuālās vardarbības pret bērniem definīcija, tad Latvijas rādītāji ir zemāki.

Latvijā pastāv dzimumatšķirības pret bērnu vērsta emocionālās vardarbības prevalencē. Sievietes to ir pieredzējušas biežāk nekā vīrieši, attiecīgi 35,1% no visām sievietēm un 28,0% no aptaujātajiem vīriešiem. Lai gan tiek uzskatīts, ka zēni un meitenes ir vienādi pakļauti emocionālās vardarbības riskam [Iwaniec, 2006], citos pētījumos, kuros tiek veikta pieaugušo aptauja par bērnībā pieredzēto vardarbību, sievietes, līdzīgi kā Latvijā, par emocionālo vardarbību bērnībā ziņo biežāk nekā vīrieši [Dube, 2006; Anda, 1999]. Kā būtiska problēma pētījumos, kuros noskaidro pagātnes notikumus, jāatzīmē tas, ka pētījuma rezultātu pareizību var ietekmēt arī respondentu atceršanās kļūda, proti, respondents neatceras vispār vai neatceras precīzi notikumus no savas bērnības [Pedersen, 1996; Dube, 2006].

Kā liecina citu pētījumu rezultāti, bērnu atstāšana novārtā ir visbiežāk sastopamais vardarbības veids [Youssef, 1998]. Arī šajā darbā bērna atstāšana novārtā bija viens no biežāk sastopamajiem vardarbības veidiem. Fizisku atstāšanu novārtā bija pieredzējuši 27,0% respondentu, bet emocionālu atstāšanu novārtā bija pieredzējuši 23,8% respondentu, tomēr šīs vardarbības formas bija sastopamas retāk nekā jau aprakstītā bērnībā pieredzētā emocionālā vardarbība – 31,5%.

Darbā tika analizēti arī tādi psihoemocionālās veselības traucējumi kā bailes no savām dusmām, jo var zaudēt kontroli pār sevi, ko atzīmēja 20,1% respondentu. Šī traucējuma izplatībā statistiski ticamas atšķirības starp dzimumiem netika novērotas. Tomēr atšķirības dzimumu grupās bija vērojamas attiecībā uz nomāktību vismaz reizi nedēļā pēdējo sešu mēnešu laikā. To bija izjutušas 31,5% no aptaujātajām sievietēm, bet vīriešu vidū šis rādītājs bija 17,7%. Līdzīgi arī aizkaitināmība vai slikts garastāvoklis bija biežāk sastopams sieviešu populācijā, – to vismaz reizi nedēļā pēdējo sešu mēnešu laikā ir izjutušas 45,7% sieviešu un 36,6% vīriešu. Arī citu pētījumu rezultāti parāda, ka personas dzimums ir uzskatāms par riska marķieri dažādu psihoemocionālo traucējumu attīstībā un lielāka iespēja šādu traucējumu attīstībai ir sieviešu populācijā [Kessler, 2003; Nolen-Hoeksema, 2001; Seedat, 2009; Pudule, 2013].

Bērnībā pieredzētā vardarbība paaugstina izredzes vismaz reizi nedēļā būt nomāktiem. Citviet veiktajos pētījumos pierādīta saistība starp bērnībā pieredzētu vardarbību un depresijas un depresijas simptomu attīstību vēlākā dzīves periodā [Landsford, 2002; Thornberry, 2010; Widom, 2007]. Jau iepriekš aprakstītajā metaanalīzes pētījumā [Norman, 2012] secināts, ka tiem jauniešiem, kuri pieredzējuši fizisku vardarbību, ir 1,54 reizes lielākas izredzes depresīvu traucējumu attīstībai. Latvijā izredzes izjust nomāktību ir 2,4 reizes lielākas jauniešiem, kuri pieredzējuši fizisku vardarbību, nekā tiem, kuri fizisku vardarbību nav pieredzējuši. Interpretējot iegūtos rezultātus un to atšķirības ar citiem pētījumu rezultātiem, jāņem vērā, ka Latvijā veiktajā pētījumā ir iekļauts tikai viens no depresijas simptomiem – nomāktība, nevis depresijas novērtēšanas skala, kā tas bija citviet. Tas var būt atšķirību cēlonis prevalences rādītājos.

Datu analīze apstiprināja zinātniskajā literatūrā atrodamo sakarību, ka tiem jauniešiem, kuri pieredzējuši fizisku un emocionālu vardarbību un emocionālu atstāšanu novārtā ir vairāk nekā divas reizes lielākas izredzes būt aizkaitinātiem vai sliktā garastāvoklī vismaz reizi nedēļā. Arī Normana un līdzautoru metaanalīzes pētījumā tika novērota sakarība starp vardarbības pieredzi un trauksmainību vēlākā dzīves periodā [Norman, 2012].

Tāds psihoemocionālais traucējums kā bailes no savām dusmām, jo var zaudēt kontroli pār sevi, ir saistāms ar agresīvu uzvedību. Pēc datu analīzes rezultātiem redzams, ka vardarbību, izņemot fizisko atstāšanu novārtā, pieredzējušajiem jauniešiem ir lielākas dusmu lēkmju izredzes. Šie rezultāti atbilst arī citā pētījumā atrastajai sakarībai starp pieredzētu vardarbību un vēlāku agresīvu uzvedību [Landsford, 2002].

Analizējot Latvijas jauniešu vidū veiktās aptaujas datus, kopumā tika iegūtas līdzīgas sakarības kā citās valstīs veiktajos pētījumos. Taču būtiski ir norādīt arī uz atsevišķiem šī pētījuma ierobežojumiem. Viens no rezultātu pareizību ietekmējošiem faktoriem varētu būt saistāms ar respondentu spēju vai vēlmi atcerēties bērnības notikumus. Kā zināms, atcerēšanās kļūdu nevar izslēgt pētījumos, kuri ir veikti retrospektīvi [Szklo, 2012].

Otrs trūkums, kas jāņem vērā, interpretējot pētījumā iegūtos rezultātus, saistāms ar psihoemocionālo traucējumu noskaidrošanas metodiku. Šajā darbā netika analizēti klīniski apstiprināti psihisko traucējumu gadījumi, bet gan respondentu pašvērtējums par to, kā viņi ir izjutuši dažādus psihoemocionālos traucējumus, piemēram, nomāktību, aizkaitināmību vai sliktu garastāvokli un bailes no savām dusmām. Ja tiktu apkopoti tikai klīniski apstiprinātie psihisko traucējumu gadījumi, iegūtie prevalences rādītāji, visticamāk, būtu zemāki.

Neskatoties uz to, iegūtā pašu ziņotā informācija par dažāda rakstura psihoemocionālajiem traucējumiem var būt indikators potenciāli iespējamai psihiskai slimībai nākotnē, tādēļ to apkopošana un analīze ir ne mazāk būtiska dažādu preventīvu pasākumu plānošanā.

Secinājumi

1. Gandrīz katrs trešais jauniešs bērnībā ir pieredzējis emocionālu vardarbību (31,5%) un fizisku atstāšanu novārtā (27,0%), bet visretāk jaunieši bērnībā ir pieredzējuši seksuālu vardarbību.
2. Lielākas izredzes pieredzēt bailes no savām dusmām ir tiem jauniešiem, kuri bērnībā ir piedzīvojuši emocionālu vardarbību ($OR = 2,7$), fizisku un emocionālu atstāšanu novārtā ($OR = 2,2$) un seksuālu vardarbību ($OR = 1,6$).
3. Tie jaunieši, kuri bērnībā pārcietuši fizisku vardarbību, emocionālu vardarbību un emocionālu atstāšanu novārtā, vairāk nekā divas reizes biežāk izjuta aizkaitināmību vai sliktu garastāvokli.
4. Izredzes nomāktībai bija gandrīz trīs reizes lielākas tiem, kuri pieredzējuši emocionālu vardarbību un emocionālu atstāšanu novārtā ($OR = 2,7$), bet nedaudz retāk pieredzētas fiziskas vardarbības gadījumā ($OR = 2,4$) un seksuālās vardarbības gadījumā ($OR = 1,8$).
5. Sievietes biežāk nekā vīrieši atzīmējušas nomāktību un aizkaitināmību vai sliktu garastāvokli, savukārt bailes no savām dusmām, jo var zaudēt kontroli pār sevi, vienlīdz bieži pieredzējuši abi dzimumi.



Relationship between Experienced Childhood Violence and Psycho-emotional Disorders in Latvian Youth

Abstract

Violence is an important public health problem and an essential risk factor that can leave devastating consequences on one's health. Experiencing childhood violence affects the further development of an individual, and it can lead to changes in behaviour and emotional wellbeing of the victim. Many studies have revealed the relationship between childhood violence and disorders of mental health in the later period of life. It is very important to assess the prevalence of experienced childhood violence in young adults of Latvia and its relationship with the psycho-emotional wellbeing in order to make evidence-based decisions.

The aim of the study was to determine the association between a certain psycho-emotional disorders as depression, irritability and being scared of one's own anger and the experience of childhood violence in Latvian youth aged 18–25 years.

In the paper, data from the study of adverse childhood experiences of young adults in Latvia was used. In total, 1223 questionnaires were included. Statistical methods as frequency distribution, cross tables, Chi square test and multifactorial regression analysis were used. Statistical significance was based on 95% confidence intervals and p-values. Value below 0.05 was considered as statistically significant.

Emotional violence (31.5%) was the most frequently experienced type of violence, but sexual violence (10.3%) was the least. Any of the experienced type of violence, except for physical neglect, was related to higher odds of psycho-emotional disorders in young adults.

Keywords: psycho-emotional disorders, violence, young adults.

Literatūra

1. Afifi T. O., Enns M. W., Cox B. J., et al. Population attributable fractions of psychiatric disorders and suicide ideation and attempts associated with adverse childhood experiences // American Journal of Public Health, 2008; 98 (5): 946–952.
2. Anda R. F., Croft J. B., Felitti V. J., et al. Adverse childhood experiences and smoking during adolescence and adulthood // JAMA, 1999; 282: 1652–1658.
3. Anda R. F., Felitti V. J., Bremner J. D. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2006; 256 (3): 174–186.

4. Andrews G., Corry J., Slade T., et al. Child sexual abuse // Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factor / Ed. by Ezzati M., Lopez A. D., Rodgers A., et al. – Switzerland: World Health Organization, 2004. – Pp. 1851–1940.
5. Bernstein D. P., Fink L., Handelsman L., et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect // American Journal of Psychiatry, 1994; 151: 1132–1136.
6. Boyce W., Torsheim T., Currie C., et al. The family affluence scale as a measure of national wealth: validation of an adolescent self-report measure // Social Indicators Research, 2006; 78: 473–487.
7. Briere J. Treating adult survivors of severe childhood abuse and neglect: Further development of an integrative model // The APSAC Handbook on Child Maltreatment / Ed. by Briere L., Berliner C., Bulkey C., Reid T. – Newbury Park, California: Sage Publications, 2002. – Pp. 2–9.
8. Choquet M., Darves-Bornoz J. M., Ledoux S., et al. Self-reported health and behavioural problems among adolescent victims of rape in France: results of a cross-sectional survey // Child Abuse & Neglect, 1997; 21 (9): 823–832.
9. Coid J., Petruckevitch A., Chung W.-S., et al. Abusive experiences and psychiatric morbidity in women primary care attenders // The British Journal of Psychiatry, 2003; 182: 332–339.
10. Cogle J. R., Timpano K. R., Sachs-Ericsson N., et al. Examining the unique relationships between anxiety disorders and childhood physical and sexual abuse in the National Comorbidity Survey-Replication // Psychiatry Research, 2010; 177: 150–155.
11. Dube S. R., Jacqueline W. M., Brown D. W., et al. Adverse childhood experiences and the association with ever using alcohol and initiating alcohol use during adolescence // Journal of Adolescent Health, 2006; 38: 444.e1–444.e10.
12. Edwards V. J., Holden G. W., Felitti V. J., et al. Relationship between multiple forms of childhood maltreatment and adult mental health in community respondents: results from the adverse childhood experiences study // American Journal of Psychiatry, 2003; 160 (8): 1453–1460.
13. Elliot K., Urquiza A. Ethnicity, culture, and child maltreatment // Journal of Social Issues, 2006; 62 (4): 787–809.
14. Fergusson D. M., Boden J. M., Horwood L. J. Exposure to childhood sexual and physical abuse and adjustment in early adulthood // Child Abuse & Neglect, 2008; 32: 607–619.
15. Finkelhor D., Turner H., Ormrod R., et al. Violence, abuse, and crime exposure in a national sample of children and youth // Pediatrics, 2009; 124 (5): 1411–1423.
16. Forty-ninth World Health Assembly WHA 49.25. Prevention of violence: a public health priority. 1996 // http://www.who.int/violence_injury_prevention/resources/publications/en/WHA4925_eng.pdf (sk. 17.06.2014.).
17. Fujiwara T., Kawakami N., World Mental Health Japan Survey Group. Association of childhood adversities with the first onset of mental disorders in Japan: Results from the World Mental Health Japan, 2002–2004 // Journal of Psychiatric Research, 2011; 45 (4): 481–487.
18. Gilbert R., Widom C. S., Browne K., et al. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries // Lancet, 2009; 373 (9657): 68–81.
19. Goldman J. D., Padayachi U. K. The prevalence and nature of child sexual abuse in Queensland, Australia // Child Abuse & Neglect, 1997; 21 (5): 489–498.
20. Goodwin R. D., Fergusson D. M., Horwood L. J. Childhood abuse and familial violence and the risk of panic attacks and panic disorder in young adulthood // Psychological Medicine, 2005; 35: 881–890.
21. Hibbard R., Barlow J., MacMillan H. Psychological maltreatment // Pediatrics, 2012; 130 (2): 372–378.
22. Iwaniec D., Larkin E., Higgins S. Research review: risk and resilience in cases of emotional abuse // Child and Family Social Work, 2006; 11: 73–82.
23. Jane-Llopis E., Matysina I. Mental health and alcohol, drugs and tobacco: a review of the comorbidity between mental disorders and the use of alcohol, tobacco and illicit drugs // Drug and Alcohol Review, 2006; 25: 515–536.
24. Kessler R. Epidemiology of women and depression // Journal of Affective Disorders, 2003; 74: 5–13.
25. Krug E. G., Dahlberg L. L., Mercy J. A., et al. World report on violence and health. – Geneva: World Health Organization, 2002. – P. 5.
26. Landsford J. E., Dodge K. A., Pettit G. S., et al. A 12-year prospective study of the long-term effects of early child physical maltreatment on psychological, behavioral, and academic problems in adolescence // Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 2002; 156 (8): 824–830.
27. Lund C., Breen A., Fisher A. J., et al. Poverty and common mental disorders in low and middle income countries: Asystematic review // Social Science & Medicine, 2010; 71: 517–528.
28. MacMillan H. L., Fleming J. E., Streiner D. L., et al. Childhood abuse and lifetime psychopathology in a community sample // The American Journal of Psychiatry, 2001; 158: 1878–1883.
29. May-Chahal C., Cawson P. Measuring child maltreatment in the United Kingdom: a study of the prevalence of child abuse and neglect // Child Abuse & Neglect, 2005; 29 (9): 969–984.

30. Murali F., Oyeboode F. Poverty, social inequality and mental health // *Advances in Psychiatric Treatment*, 2004; 10: 216–224.
31. Nolen-Hoeksema S. Gender differences in depression // *Current Directions in Psychological Science*, 2001; 10: 173–176.
32. Norman R. E., Byambaa M., De R., et al. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis // *PLOS Medicine*, 2012; 9 (11): e1001349.
33. Pedersen W., Skrandal A. Alcohol and sexual victimization: a longitudinal study of Norwegian girls // *Addiction*, 1996; 91 (4): 565–581.
34. Perry B. D., Pollard R. Homeostasis, stress, trauma, and adaption. A neurodevelopmental view of childhood trauma // *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 1998; 7 (1): 33–51.
35. Pudule I., Grinberga D., Velika B., et al. Latvijas iedzīvotāju veselību ietekmējošo paradumu pētījums, 2012. – Rīga: Slimību profilakses un kontroles centrs. – 2013. – 13. lpp.
36. Sedlak A. J., Mettenburg J., Basena M., et al. Fourth National Incidence Study of Child Abuse and Neglect (NIS-4): Report to Congress, Executive Summary. – Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Administration for Children and Families, 2010. – P. 14.
37. Seedat S., Scott K. M., Angermeyer M. C., et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the WHO World Mental Health Surveys // *Archives of General Psychiatry*, 2012; 66 (7): 785–795.
38. Straus M. A., Hamby S. L., Finkelhor D., et al. Identification of child maltreatment with the Parent-Child Conflict Tactics Scales: development and psychometric data for a national sample of American parents // *Child Abuse & Neglect*, 1998, 22: 249–270.
39. Szklo M., Nieto F. J. *Epidemiology. Beyond the basics.* – 3rd ed. – Burlington, Massachusetts: Jones & Bartlett Learning, 2012. – P. 121.
40. Thornberry T. P., Henry K. L., Ireland T. O., et al. The causal impact of childhood-limited maltreatment and adolescent maltreatment on early adult adjustment // *Journal of Adolescent Health*, 2010; 46 (4): 359–365.
41. Van der Kolk B. A. The neurobiology of childhood trauma and abuse // *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 2003; 12 (2): 293–317.
42. Velika B., Pudule I., Grinberga D., Sprinģe L. Pētījums par Latvijas jauniešu bērnībā gūto nelabvēlīgo pieredzi. Pētījuma ziņojums. – Rīga: Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012. – 12.–16. lpp.
43. Widom C. S., DuMont K., Czaja S. J. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up // *Archives of General Psychiatry*, 2007; 64: 49–56.
44. World Health Organization. *Promoting Mental Health. Concepts. Emerging evidence. Practice. Summary report.* – Geneva: World Health Organization, 2004. – Pp. 10–13.
45. Wyatt G. E. The sexual abuse of Afro-American and White-American women in childhood // *Child Abuse & Neglect*, 1985; 9: 507–519.
46. Youssef R. M., Attia M. S., Kamel M. I. Children experiencing violence I: parental use of corporal punishment // *Child Abuse & Neglect*, 1998; 22 (10): 959–973.

Jodsāls īpatsvara novērtējums Latvijas grūtnieču un skolēnu uzturā kā indikators nodrošinājumam ar jodu populācijā

*Lolita Neimane¹, Māra Grundmane¹, Ieva Strēle²,
Matīss Apinis⁴, Vija Veisa⁶, Aivars Lejnieks^{3,5},
Ilze Konrāde^{3,5}*

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Sporta un uztura katedra, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra, Latvija

³ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, studiju programma "Uzturs", Latvija

⁵ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējo slimību katedra, Latvija

⁶ Rīgas Stradiņa universitāte, Dzemdniecības un ginekoloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Jods ir absolūti nepieciešams vairogdziedzera hormonu sintēzei. Nepietiekams nodrošinājums ar jodu pasaulē joprojām rada ievērojamus veselības traucējumus. Lai gan joda deficīts ar tādām patoloģijām kā vairogdziedzera mezglu autonoma funkcija, agresīvākas vairogdziedzera vēža formas var manifestēties jebkurā vecumā, visbūtiskākās sekas tam ir tieši grūtniecības laikā un bērna vecumā, kad jods ir nepieciešams nervu audu attīstībai. Pēc Starptautiskās Joda deficīta izraisīto traucējumu kontroles padomes (*The International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders – ICCIDD*) secinātā, joda deficīts uzskatāms par galveno novēršamo garīgas atpalicības cēloni pasaulē [Al-Khafaji, 2005].

Pasaules Veselības organizācija (PVO) 9–13 gadus veciem skolēniem rekomendē uzņemt 120 µg/joda dienā; turpmākajā dzīves laikā vajadzība pēc joda pieaug līdz 150 µg/d, bet vislielākā tā ir grūtniecības un zīdīšanas laikā, sasniedzot 250 µg/d [WHO, 2007]. Latvijā, veicot apsekojumu par nodrošinājumu ar jodu 9–12 gadus vecu skolēnu vidū, vidējā pret kreatinīnu standartizētā jodūrija ar 107,3 µg/gCr atbilst normas intervāla apakšējai robežai, tomēr jodūrijas rādītāji pavasarī visā valstī (78,3 µg/gCr), kā arī Vidzemē (96 µg/gCr) un Latgalē (95 µg/gCr) liecina par vieglu joda deficītu. Vēl satraucošāki ir jaundzimušo TSH reģistra rādītāji, kur jaundzimušo TSH proporcija ar > 5 mIU/l pieļaujamo 3% vietā ir 8,7%, liecinot par jaundzimušo joda deficītu [Konrade, 2012, 2014].

Par vienu no vieglāk un lētāk realizējamām stratēģijām joda deficīta novēršanai pasaulē uzskatāma universāla sāls jodēšana, un šādas programmas efektīvi darbojas Dānijā, Polijā un arī citās pasaules valstīs. Lai gan Veselības ministrijas izstrādātā "Mātes un bērna veselības uzlabošanas plāna 2012.–2014. gadam" autori uzsver, ka "mātes un bērna veselība ir viena no būtiskākajām sabiedrības veselības jomām un vesels bērns ir veselas sabiedrības priekšnoteikums" [LR Veselības ministrija, 2012], Latvijā jodēta sāls lietošana joprojām ir brīvprātīga.

Lai novērtētu jodsāls lietošanu Latvijā, tika apjautāti bērnu vecāki un grūtnieces par jodu saturošu produktu īpatsvaru ikdienas ēdienkartē. Gan grūtnieces, gan ģimenes, kurās ir 9–12 gadu veci bērni,

uzturā jodsāli lieto reti, attiecīgi tikai 8,8% un 10,1% gadījumu to lieto gandrīz vienmēr. Mazāk jodsāli lieto skolēnu ģimenes, kurās vecākiem ir zemāks izglītības līmenis un kuras dzīvo laukos, Vidzemē un Latgalē. PVO vadlīnijās ir noteikts, ka ilgtspējīga joda deficīta novēršanai jodsāls jāizmanto > 90% mājsaimniecību [WHO / UNICEF / ICCIDD, 2007].

Lai gan Latvijas iedzīvotāju vidū joda deficīts ir neliels un tam ir sezonāls raksturs, vismaz apdraudētākajās grupās – bērniem un grūtniecēm – jodsāls lietošana būtu efektīva stratēģija joda deficīta novēršanai. Savukārt šādas programmas efekta un iespējamo autoimūno slimību pieauguma monitorēšanai realizējamas efekta kontroles programmas.

Atslēgvārdi: jodsāls, jods, grūtnieces, skolēni, uzturs.

Ievads

“Viena tējkarote joda ir viss, kas cilvēkam nepieciešams dzīves laikā, un kritisks tā deficīts auglim un agrā bērnībā joprojām ir viens no būtiskākajiem un novēršamajiem garīgas atpalicības cēloņiem pasaulē,” jau 1999. gadā ir teikts Pasaules Veselības organizācijas (PVO) progresa ziņojumā par joda deficīta izraisīto traucējumu izskaušanu. Jau tolaik joda deficīta problēmas risinājums tika balstīts uz divām galvenajām stratēģijām – jodu saturošiem uztura bagātinātājiem, ko ieteica lietot grūtniecības un laktācijas laikā, un produktu jodēšanu; galvenā no šīm metodēm ir sāls jodēšana [WHO, 1999]. Sāls jodēšana kā galvenā joda deficīta izraisītu traucējumu novēršanas stratēģija tika pieņemta Pasaules veselības asamblejā 1993. gadā un nostiprināta ANO Ģenerālās asamblejas īpašajā bērniem veltītajā sesijā 2002. gadā [WHO, 2007].

Jods ir absolūti nepieciešams vairogdziedzera hormonu sintēzei. Jods kā mikroelements aptuveni 10–20 mg daudzumā sastopams cilvēka ķermenī, un 70–80% no tā atrodas vairogdziedzerī. Jods ir nepieciešams vairogdziedzera hormonu sintēzei [Helds, 2002; Melse-Boonstra, 2010; Zimmermann, 2011]. PVO 9–13 gadus veciem skolēniem rekomendē uzņemt 120 µg joda dienā, turpmākajā dzīves laikā vajadzība pēc joda pieaug līdz 150 µg/d, bet vislielākā tā ir grūtniecības un zīdīšanas laikā, sasniedzot 250 µg/d [WHO, 2007].

Apkārtējā vidē jods (kā jodīds) ir izplatīts nevienmērīgi. Daudzos reģionos augsnes virskārta jodu ir zaudējusi šļūdoņu, plūdu izraisītas erozijas rezultātā, savukārt visvairāk joda ir okeānos. Jodīda joni jūras ūdenī oksidējas par jodu, kurš atmosfērā iztvaiko un kopā ar lietu atgriežas augsnē, noslēdzot ciklu. Tomēr daudzos reģionos cikls norit lēni un nepilnīgi, nenodrošinot augsni un dzeramo ūdeni ar pietiekamu joda piesātinājumu. Tā rezultātā šajos reģionos izaudzētajā labībā ir zema joda koncentrācija un tās patērētāji cieš no joda deficīta [Zimmermann, 2010].

Grūtniecības laikā vairogdziedzera hormonu sekrēcija pieaug, lai nodrošinātu ar hormoniem augli un kompensētu palielināto metabolismu, ekskrēciju ar urīnu. Turpretī, ja vairogdziedzera funkcionālās iespējas ierobežo joda deficīts un vairogdziedzera hormonu trūksts, cieš nervu šķiedru mielinizācija un sinapšu veidošanās, kā rezultātā jaundzimušā intelektuālais potenciāls var pazemināties par 10–15 intelekta koeficienta (IQ) punktiem [Glinoer, 2004; Glinoer, 2001; ICCIDD, 2013].

Tā kā grūtniecības laikā nepieciešamība pēc joda pieaug, pētījumu rezultāti pierāda joda nepietiekamību grūtniecēm arī tajos reģionos, kur joda statuss bērniem atzīts par optimālu [Gowachirapant, 2009; Pessah-Pollack, 2014]. Pētnieki secina, ka jaunu pētījumu daudzums par joda uzņemšanu grūtniecēm ir ierobežots, tādēļ joprojām nav iespējams globāli izvērtēt joda deficīta prevalenci grūtniecēm [Andersson, 2010].

Apkopojot Apvienoto Nāciju Starptautiskā Bērnu fonda (UNICEF) un Starptautiskās joda deficīta izraisīto traucējumu kontroles padomes (*The International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders – ICCIDD*) līdz 2012. gadam iegūtos datus par mājsaimniecību nodrošinājumu ar adekvāti jodētu sāli un joda koncentrācijas mērījumiem urīnā (kas ir balstīti uz skolas vecuma bērnu analīžu rezultātiem), tika konstatēts, ka globāli 29,8% (246 miljoni) skolas vecuma bērnu neuzņem jodu pietiekamā daudzumā [Zimmermann, 2012].

Publikācijas “*Global iodine nutrition – where do we stand in 2013?*” autori atzīst, ka kopš 1990. gada, kad Apvienoto Nāciju galotņu konferencē par bērnu veselību tika noteikts mērķis novērst joda deficītu pasaulē, ir sasniegts ievērojams progress – galvenokārt ar universālā sāls jodēšanas programmu palīdzību. Autori lēš, ka pašlaik ap 70% pasaules mājsaimniecību ir pieejams adekvāti jodēts sāls [Pearce, Andersson, Zimmermann, 2013]. Šo pieņēmumu apstiprina 2010. gada 15. aprīlī Pasaules Veselības asamblejas (WHA) sēdē Ženēvā “Progresā ziņojumā” minētais: pasaulē ir 36 valstis, kurās vismaz 90% mājsaimniecību patērē adekvāti jodētu sāli, salīdzinot ar 33 valstīm 2006. gadā un 28 valstīm 2004. gadā [WHO, 2010].

Vērtējot sasniegumus joda deficīta novēršanā, 2013. gadā pētnieki E. N. Pearce, M. Andersson un M. Zimmermann atzīst, ka, kaut arī pēdējās desmitgadēs vērojams būtisks progress, joda deficīts kā nozīmīga veselības problēma joprojām pastāv visā pasaulē [Pearce, Andersson, Zimmermann, 2013].

Līdz šim brīdim Latvijā universālā sāls jodēšanas programma nav pieņemta, lai gan Latvijā FINBALT veiktajos pētījumos ir konstatēti jodsāls lietošanas paradumi pieaugušo populācijā (2003. gadā – 13,1%; 2006. gadā – 14,4%; 2008. gadā – 13,5%, 2012. gadā jau tikai 10% mājsaimniecību lieto jodsāli). Jodsāls lietošanas paradumi līdz šim nav pētīti grūtnieču un skolēnu grupās, kaut gan mātes un bērna veselība ir viena no būtiskākajām sabiedrības veselības jomām un nepieciešamība pēc joda grūtnieču uzturā pieaug 1,5 reizes.

Darba mērķis

Izpētīt Latvijas grūtnieču un ģimeņu, kurās aug 9–12 gadus veci bērni, jodsāls lietošanas paradumus.

Materiāls un metodes

Darbā tika analizēti divi Valsts pētījumu programmas ietvaros veikti apsekojumi – šķērsgrīzuma pētījumi ar grupveida atlasī. Dalība pētījumos bija brīvprātīga, parakstot informēta pētījuma dalībnieka piekrišanas veidlapu. Respondentu personas dati ir konfidenciāli.

2010. gadā veiktā apsekojumā 9–12 gadu vecu skolēnu populācijā, izmantojot klāsteru atlases metodi un par vienu vienību ņemot vienu skolu, tika iesaistītas nejauši atlasītas 46 skolas Latvijas pilsētās un laukos. Aptaujas anketas par joda līmeni ietekmējošiem faktoriem – jodēta sāls, jūras zivju, vitamīnu lietošanu – aizpildīja 923 skolnieku vecāki 5 Latvijas reģionos – Rīgā un Pierīgā, Vidzemē, Kurzemē, Latgalē un Zemgalē. Anketās tika uzdots jautājums: “Vai ēdienu gatavošanai un sāļīšanai mēdzat lietot jodētu sāli”, uz kuru iespējamās atbildes ir šādas: gandrīz vienmēr; dažreiz; nekad; nezinu, nepievēršu tam uzmanību. Tika uzdoti jautājumi arī par vecāku izglītību, nodarbošanos un mājsaimniecības galvenajiem iztikas līdzekļu avotiem.

Lai noskaidrotu Latvijas grūtnieču nodrošinājumu ar jodu un saistībā ar to izdibinātu viņu uztura paradumus, 2013. gadā tika veikts apsekojums, izmantojot klāsteru atlases metodi un par vienu vienību ņemot vienu ginekologa praksi. Aptaujas anketas par joda nodrošinājumu ietekmējošiem faktoriem – jodēta sāls, jūras zivju, vitamīnu lietošanu – aizpildīja 746 grūtnieces Rīgā un Rīgas rajonā, Vidzemē, Kurzemē, Latgalē un Zemgalē.

Datu statistiskā apstrāde tika veikta ar IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) Statistics (20. versija) programmu. Jodsāls lietošanas procentuālajam īpatsvaram tika aprēķināts 95% ticamības intervāls (TI). Divu proporciju salīdzināšanai tika izmantots hī kvadrāta (χ^2) tests.

Rezultāti

Skolēnu apsekojuma laikā 2010. un 2011. gadā aptaujas anketas par joda līmeni ietekmējošiem faktoriem (jodēta sāls, jūras zivju, vitamīnu lietošanu), kā arī par vecāku sociāldemogrāfiskajiem rādītājiem (izglītību, nodarbošanos un ienākumiem) aizpildīja 923 skolēnu vecāki (sk. 1. tab.).

1. tabula. Jodsāls lietošanas saistība ar dzīvesvietu un vecāku izglītību Latvijas skolēniem 2010.–2011. gadā
Iodized salt usage by place of residence and parents' education in Latvian schoolchildren 2010–2011

Faktors	Jodsāls lietošanas biežums, %			
	Gandrīz vienmēr (95% TI)	Dažreiz (95% TI)	Nekad (95% TI)	Nezina (95% TI)
Reģions:				
Rīga un Pierīga (n = 216)	13,0 (9,1–18,1)	48,1 (41,6–54,8)	30,1 (24,4–36,5)	8,8 (5,7–13,3)
Vidzeme (n = 180)	3,9 (1,9–7,8)	41,1 (34,2–48,4)	39,4 (32,6–46,7)	15,6 (11,0–21,6)
Kurzeme (n = 203)	12,3 (8,5–17,5)	39,4 (32,9–46,3)	32,5 (26,5–39,2)	15,8 (11,4–21,4)
Zemgale (n = 170)	12,3 (8,2–18,1)	45,9 (38,6–53,4)	31,2 (24,7–38,5)	10,6 (6,8–16,1)
Latgale (n = 154)	7,8 (4,5–13,1)	52,0 (44,1–59,7)	30,5 (23,8–38,2)	9,7 (6,0–15,4)
Dzīvesvieta:				
pilsēta (n = 522)	12,6 (10,1–15,8)	47,1 (42,9–51,4)	30,3 (26,5–34,3)	10,0 (7,7–12,8)
lauki (n = 401)	6,7 (4,7–9,6)	42,4 (37,7–47,3)	35,9 (31,4–40,7)	15,0 (11,8–18,8)
Vecāku izglītības līmenis:				
pamata (n = 101)	4,0 (1,6–9,7)	31,7 (23,4–41,3)	47,5 (38,1–57,2)	16,8 (10,8–25,3)
vidējā vispārējā (n = 126)	6,4 (3,3–12,0)	44,4 (36,1–53,2)	34,1 (26,4–42,8)	15,1 (9,9–22,4)
vidējā speciālā (n = 278)	12,6 (9,2–17,0)	41,4 (35,7–47,2)	32,7 (27,5–38,5)	13,3 (9,8–17,8)
augstākā (n = 417)	11,0 (8,4–14,4)	51,1 (46,3–55,8)	28,5 (24,4–33,1)	9,4 (6,9–12,5)
Kopā (n = 923)	10,1 (8,3–12,2)	45,1 (41,9–48,3)	32,7 (29,8–35,8)	12,1 (10,2–14,4)

Analizējot jodsāls lietošanas biežumu, vērojamas diezgan atšķirīgas atbildes; visvairāk to lieto Rīgas un Pierīgas rajonos dzīvojošie, proti, gandrīz katru dienu jodsāli lieto 13% (n = 28; 95% TI 9,1–18,1%), nedaudz mazāk Zemgalē 12,3% (n = 21; 95% TI 8,2–18,1%) un Kurzemē 12,3% (n = 25; 95% TI 8,5–17,5%) dzīvojošie, Latgalē attiecīgi tie ir 7,8% (n = 12; 95% TI 4,5–13,1%). Savukārt Vidzemē tikai 3,9% (n = 7; 95% TI 1,9–7,8%) ģimeņu tiek lietots jodsāls gandrīz vienmēr. Šīs atšķirības ir statistiski ticamas starp Vidzemi un Rīgu / Pierīgu (p = 0,002), Vidzemi un Kurzemi (p = 0,003), kā arī Vidzemi un Zemgali (p = 0,004). Dažreiz jodsāli lieto no 39,4% (95% TI 32,9–46,3%) Kurzemē līdz 52,0% (95% TI 44,1–59,7%) Latgalē (p = 0,018). Nekad jodsāli nelieto vidēji 30% ģimeņu, salīdzinoši daudz ir arī respondentu, kuri nezina, vai un cik bieži uzturā lieto jodēto sāli – no 8,8% (95% TI 5,7–13,3%) Rīgā un Pierīgas rajonā līdz 15,8% (95% TI 11,4–21,4%) Kurzemē (p = 0,029).

Pilsētās dzīvojošās ģimenēs gandrīz vienmēr jodsāli lieto gandrīz divas reizes lielāks respondentu īpatsvars nekā laukos dzīvojošajās ģimenēs: attiecīgi 12,6% (n = 66; 95% TI 10,1–15,8%) un 6,7% (n = 27; 95% TI 4,7–9,6%), p = 0,003.

Savukārt, analizējot jodsāls lietošanas paradumus saistībā ar vecāku izglītības līmeni, vismazāk to lieto vecāki ar pamata izglītību (gandrīz vienmēr – 4%; 95% TI 1,6–9,7%), bet visvairāk – vecāki ar vidējo speciālo (12,6%; 95% TI 9,2–17,0%) un augstāko izglītību (11,0%; 95% TI 8,4–14,4%). Šīs atšķirības ir statistiski ticamas starp vecākiem ar pamata izglītību un vecākiem ar vidējo speciālo izglītību (p = 0,014),

kā arī starp vecākiem ar pamata izglītību un vecākiem ar augstāko izglītību ($p = 0,031$). Par jodsāls lietošanas biežumu nezina 16,8% ($n = 17$; 95% TI 10,8–25,3%) vecāku ar pamatskolas izglītību un tikai 9,4% ($n = 39$; 95% TI 6,9–12,5%) vecāku ar augstāko izglītību ($p = 0,030$).

Grūtnieču apsekojuma laikā 2013. gadā anketas par joda nodrošinājumu ietekmējošiem faktoriem aizpildīja 829 grūtnieces, taču analizē tika iekļautas tikai 746 anketas, jo uz jautājumu par jodsāls lietošanu 83 no aptaujātajām nebija atbildējušas (sk. 2. tab.).

2. tabula. Jodsāls lietošanas saistība ar dzīvesvietu grūtniecēm Latvijā 2013. gadā

Iodized salt usage by place of residence among pregnant women in Latvia 2013

Reģions	Jodsāls lietošanas biežums, %			
	Gandrīz vienmēr (95% TI)	Dažreiz (95% TI)	Nekad (95% TI)	Nezina (95% TI)
Rīga un Pierīga ($n = 288$)	10,8 (7,7–14,9)	39,5 (34,1–45,3)	33,7 (28,5–39,3)	16,0 (12,2–20,6)
Vidzeme ($n = 66$)	3,0 (0,8–10,4)	37,9 (27,1–49,9)	31,8 (21,8–43,8)	27,3 (18,0–39,0)
Kurzeme ($n = 122$)	9,0 (5,1–15,4)	36,9 (28,8–45,7)	28,7 (21,4–37,3)	25,4 (18,5–33,8)
Zemgale ($n = 142$)	9,8 (6,0–15,9)	28,2 (21,4–36,1)	33,1 (25,9–41,2)	28,9 (22,1–36,8)
Latgale ($n = 128$)	6,3 (3,2–11,8)	35,9 (28,1–44,5)	37,5 (29,6–46,1)	20,3 (14,3–28,1)
Kopā ($n = 746$)	8,9 (7,0–11,1)	36,2 (32,8–39,7)	33,2 (30,0–36,7)	21,7 (18,9–24,8)

Apkopojot izvēlētos atbilžu variantus, tika noskaidrots, ka 8,9% grūtnieču izvēlējušas atbilžu variantu, ka lieto jodsāli gandrīz vienmēr, 36,2% lieto dažreiz, bet 33,2% jodsāli nelieto nekad. Savukārt 21,7% grūtnieču atbildēja, ka nezina, nepievērš tam uzmanību – vai / cik bieži uzturā lieto jodsāli.

Analizējot jodsāls lietošanas reģionālās atšķirības (sk. 2. tab.), redzama tendence, ka grūtnieces Rīgā un Pierīgā jodsāli gandrīz vienmēr lieto vairāk nekā grūtnieces Vidzemē un Latgalē, tomēr šīs atšķirības nav statistiski ticamas (atbilstošās p vērtības ir 0,051 un 0,145). Savukārt to grūtnieču īpatsvars, kas nezina, vai un cik bieži uzturā lieto jodsāli, Rīgas un Pierīgas reģionā ir statistiski ticami mazāks nekā Vidzemē ($p = 0,031$), Kurzemē ($p = 0,025$) un Zemgalē ($p = 0,002$).

Diskusija

Pirmoreiz sāls jodēšana kā šķīļa profilaksei tika lietota 20. gadsimta 20. gados Šveicē un ASV [Purnentu, 2008]. Savukārt pirmo visaptverošo pārskatu par joda nepietiekamību pasaulē PVO sniedza 1960. gadā [Andersson, 2010]. 20. gadsimta 90. gadu sākumā pasaulē notika vairākas nozīmīgas konferences un samiti, kuru rezultātā PVO un UNICEF apņēmās līdz 2000. gadam gandrīz pilnībā izskaust joda deficīta izraisītas slimības. Briselē 1992. gadā notiekošajā starptautiskajā seminārā “*Iodine deficiency in Europe: a continuing concern*” tika secināts, ka joda nepietiekamība tiek kontrolēta tikai piecās valstīs: Austrijā, Somijā, Norvēģijā, Zviedrijā un Šveicē.

1997. gadā notikušajā sanāksmē “*Elimination of iodine deficiency disorders (IDD) in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States, and the Baltic States*” tika sniegts pārskats par joda nepietiekamības izraisītu slimību izplatību, kontroles programmām un sāls bagātināšanu šīs pasaules daļas 28 valstīs. Pēc šīs sanāksmes valstīs ar pierādītu joda deficītu sākās plaši mēģinājumi ieviest vai atsākt sāls jodēšanas programmu īstenošanu, galvenokārt ar organizāciju UNICEF un Kiwanis International atbalstu [Delange, 2002]. Pirms plašas sāls jodēšanas programmu īstenošanas potenciālie zaudējumi, kas var rasties joda nepietiekamības dēļ, jaunattīstības valstīs ir 35,7 miljardi USD, savukārt sāls jodēšana gadā izmaksā 0,5 miljardus USD, t. i., izmaksu attiecība ir 70 : 1 [Zimmermann, 2008].

PVO un *UNICEF* kopš 1993. gada visām valstīm rekomendē ieviest universālo sāls jodēšanu ar jodu saistīto slimību novēršanai. Universālā sāls jodēšana tiek definēta kā visa pārtikā un lopbarībā lietotā sāls jodēšana noteiktā koncentrācijā. Šī koncentrācija var nedaudz atšķirties, taču PVO / *UNICEF* / *ICCIDD* rekomendē joda koncentrāciju 20–40 mg/kg sāls. Šāda koncentrācija ir rekomendēta, balstoties uz aptuveno sāls patēriņu 10 g/dienā, tādējādi, ņemot vērā joda zudumus ražošanas un gatavošanas procesā, tas nodrošina aptuveni 150 µg joda diennaktī – daudzumu, kādu PVO iesaka uzņemt diennaktī pieaugušiem cilvēkiem. Kā viens no efektīvas sāls jodēšanas programmas īstenošanas indikatoriem ir jodētā sāls lietošana vairāk nekā 90% mājsaimniecību.

Tiek rekomendēts sāli papildināt ar kālija jodīdu (KI), taču nereti tiek lietots arī kālija jodāts (KIO_3) [*UNICEF*, 2009; *WHO*, 2007]. Sāls jodēšanas programma šobrīd ir ieviesta daudzās valstīs, tas ir lētākais veids, kā bagātināt kādu produktu ar jodu (izmaksas ir tikai 0,014–0,036 eiro uz vienu cilvēku gadā). Taču rodas arī diskusijas par citiem iespējamajiem joda nodrošināšanas veidiem, jo visā pasaulē paralēli cenšas ierobežot sāls lietošanu uzturā tā kardiovaskulāro efektu dēļ. Tā PVO rekomendē uzņemt < 5 g sāls dienā [*WHO*, 2006]. Tādēļ dažkārt dažādu sabiedrības veselības organizāciju sniegtie padomi un informācija var šķist pretrunīga vai mulsinoša, jo, no vienas puses, sāls lietošanu rekomendē ierobežot, taču līdz ar to palielinās iespēja, ka varētu samazināties joda daudzums uzturā, kas īpaši bīstami ir grūtniecēm un bērniem. Tādēļ kā iespējamie risinājumi tiek ieteikta joda daudzuma palielināšana sāli, eļļas jodēšana (kas gan ir daudz dārgāka), minerālūdens ar jodu, minerālmēslu ar jodu lietošana tomātu un citu lauksaimniecības kultūru audzēšanā.

Šobrīd jodsāls ir pieejams divām trešdaļām pasaules populācijas. Valstu skaits, kurās joda nepietiekamība ir uzskatāma par valsts mēroga sabiedrības veselības problēmu, ir samazinājies no 110 valstīm 1993. gadā līdz 47 valstīm 2007. gadā [*Andersson*, 2010].

Noteikumi, kas nosaka prasības pārtikā lietojamam jodsālim, kā arī tā izplatīšanai un izmantošanai pārtikas ražošanā, dažādās Eiropas valstīs krasi atšķiras. Dānijā jodsāls izmantošana ir obligāta tikai maizes ražošanas nozarē. Itālijā valdība ir noteikusi prasību, ka visos veikalos, kuros tiek pārdots sāls, obligāti jābūt arī sālim ar jodu, savukārt Nīderlandē, ja maize tiek cepta bez jodsāls, tas ir obligāti jānorāda ar speciālu marķējumu, taču šāds marķējums prasa papildu finanses, līdz ar to gandrīz visām maizēm tiek pievienots sāls ar jodu.

Tomēr daudzās valstīs likumdošanā nemaz nav prasību attiecībā uz jodētā sāls lietošanu, jo joda deficīts netiek uztverts kā prioritāra problēma. Tikai 13 Eiropas valstīs no 30, par kurām ir pieejama informācija, ir izveidoti stingri noteikumi, kas nosaka, ka iedzīvotājiem jodsāls uzņemšana ir obligāta. Jāņem vērā, ka 80% no uzņemtā sāls daudzuma cilvēki saņem jau ar gataviem produktiem, kas nopērkami veikalos (maize, desa, konservi, ātri pagatavojamā pārtika u. c.), tādēļ, ja nav noteikumu šo produktu ražošanai, ir grūti sabiedrību nodrošināt ar nepieciešamo joda dienas devu.

Faktori, kas ietekmē sāls jodēšanas programmu efektivitāti Eiropā:

- ne visu Eiropas valstu likumdošanā joda lietošana ir stingri noteikta – patērētāji var izvēlēties, kādu sāli lietot, savukārt pārtikas produktu ražotāji, lai nesadārdzinātu produkta pašizmaksu, izvēlas neizmantojot jodsāli;
- neskaidra valdību un atbildīgo valsts institūciju nostāja šajā jautājumā;
- standartu ieviešana attiecībā uz joda daudzumu sāli atvieglotu tirdzniecību starp Eiropas valstīm.

Vēsturiski atskatoties uz paveikto Latvijā, lai novērstu nepietiekamu nodrošinājumu ar jodu, Latvijas valdība, saskaņā ar ANO Ģenerālās asamblejas īpašajā sesijā nolemtu, līdz 2005. gadam apņēmās novērst joda trūkumu. Labklājības ministrijas paspārnē tika izveidota Joda deficīta novēršanas komisija (izveidota ar Labklājības ministrijas 04.04.2002. rīkojumu Nr. 73), kura sagatavoja grozījumus likumā “Pārtikas aprites uzraudzības likums” un izstrādāja Ministru kabineta noteikumus par jodsāls lietošanu ražošanā un tirdzniecībā “Obligātās nekaitīguma, kvalitātes, higiēnas un marķējuma prasības pārtikā lietojamam sālim un prasības sāls izplatīšanai un izmantošanai pārtikas ražošanā”. 06.11.2003. likuma redakcijā, kas stājās spēkā 10.12.2003., 11.¹ pantā ir teikts, ka “Ministru kabinets nosaka, kādā kārtībā izplata jodēto sāli un kādos gadījumos to izmanto pārtikas ražošanā” [www.likumi.lv].

Pašreiz sāls apriti Latvijā tiesiski regulē 2005. gada 5. jūlijā pieņemtie Ministru kabineta noteikumi Nr. 488 "Obligātās nekaitīguma, kvalitātes, higiēnas un marķējuma prasības pārtikā lietojamam sālīm un prasības sāls izplatīšanai un izmantošanai pārtikas ražošanā", kur 9. punkts nosaka, ka "Latvijā var izplatīt gan jodēto, gan neiodēto sāli", bet 12., 12.1., 12.2. punkts nosaka: "Pārtikas sāls jodēšanai izmanto nātrija jodīdu (NaI), kālija jodīdu (KI) vai kālija jodātu (KIO₃), galda jeb vārāmajā sāli joda jonu saturs ir 0,002–0,005%, pārtikas ražošanas sāli joda jonu saturs ir 0,004–0,01%" [www.likumi.lv].

Joda deficīta novēršanas pasākumi ir iekļauti arī 2001. gada 6. martā pieņemtajā Sabiedrības veselības stratēģijā, 04.09.2003. Ministru kabineta rīkojumā Nr. 556 "Par pamatnostādnēm "Veselīgs uzturs (2003.–2013.)". 2005. gadā par jodsāli tika izrādīta pastiprināta interese (Labklājības ministrijas izveidotā Joda deficīta novēršanas komisija), bet vēlākajos gados, samazinoties informācijai par tā nepieciešamību, samazinājās gan patērētāju, gan tirgotāju interese, par ko liecina Latvijas iedzīvotāju veselību ietekmējošo paradumu pētījuma dati par mājās lietotā vārāmā sāls veidiem, kur secināts, ka jodsāls lietošana, kas jau tā ir nepietiekama, ir vēl vairāk samazinājusies: 2002. gadā kopumā to lietojuši 13,1% respondentu, bet 2010. gadā – tikai 10,3%, savukārt parastā rupjā vārāmā sāls lietošana ir palielinājusies, attiecīgi 56,4% un 68,4% [Pudule, 2003, 2011].

Ja salīdzinām FINBALT monitoringa rezultātus Latvijā, Lietuvā un Igaunijā 2006. un 2010. gadā, šobrīd Latvijas mazumtirdzniecības veikalos jodētā sāls piedāvājums ir vairākkārt samazinājies, salīdzinot ar 2005. gadu, kad par jodētā sāls nepieciešamību uzturā tika aktīvi diskutēts. Nav mazsvarīgi arī tas, ka jodētais sāls ir dārgāks par parasto vārāmo sāli. Vārāmā sāls vidējā cena kilogramā ir 0,18 EUR, bet jodētā sāls cenu amplitūda svārstās no 0,23 līdz pat 9,40 EUR. Vidēji jodsāls ir 2–3 reizes dārgāks par parasto vārāmo sāli, un tas nerodina patērētājus iegādāties dārgāku produktu, ja nav pietiekamas informācijas par tā nepieciešamību. Iepriekš veiktie apsekojumi parādīja joda deficīta sezonālītāti, kā arī to, ka joda deficīts ir izteiktāks Latgalē un Vidzemē, tādēļ plašāka jodsāls izmantošana mājāsaimniecībās, izglītības iestāžu ēdnīcās un rūpnieciski ražotos produktos būtu optimāls risinājums adekvātai joda uzņemšanai [Konrade, 2012; Selga, 2000].

FINBALT pētījumos respondentiem, sadalot tos pēc dzimuma un vecuma, tika uzdoti jautājumi par sāls pievienošanu gatavam ēdienam, par to, vai respondenti, ēdot gatavu ēdienu, nepievieno sāli, par mājās lietoto vārāmā sāls veidu un par respondentu informētību par nepieciešamību lietot jodēto sāli. Uzdotot šos jautājumus, netika analizēti respondentu ienākumi vai izglītības līmenis, kā tas tika darīts skolas vecuma bērnu apsekojumā, kur parādījās statistiski ticama saistība ar vecāku izglītības līmeni un jodsāls patēriņa biežumu: jo augstāks izglītības līmenis, jo biežāk tika lietota jodsāls uzturā un, jo zemāks izglītības līmenis, jo zemāks bija jodsāls patēriņš.

Analoģiski secinājumi tika iegūti arī pētījumā, kurš veikts Turcijā 2003. gadā, apsekojot 1573 skolēnus. Izmantojot anketēšanas datus, kas attiecas uz sociāldemogrāfiskiem rādītājiem un jodsāls lietošanu un nosakot joda ekskrēciju urīnā, tika noteikta korelācija starp joda deficītu un to veicinošiem riska faktoriem. Joda deficīta izplatība bija ievērojami augstāka jaunākiem (≤ 10 gadi) bērniem un bērniem ar mazāk izglītotiem mātēm un tēviem, kā arī ģimenēm ar zemākiem ienākumiem ($p < 0,01$, $p < 0,01$ un $p < 0,001$) [Gür, 2003]. Grūtniecēm paredzētajā anketā netika noskaidrots izglītības līmenis, taču citās valstīs veiktu pētījumu pieredze rāda, ka joda uzņemšana grūtniecēm ir visnotaļ saistīta ar sabiedrības veselības stratēģijām un informācijas pieejamību par joda nepieciešamību [Charlton, 2010].

Ja salīdzinām FINBALT monitoringa rezultātus Latvijā, Lietuvā un Igaunijā 2006. un 2010. gadā par pārtikā lietotā sāls veidu, varam secināt, ka kaimiņvalstīs jodsāls patēriņš ir nedaudz pieaudzis, bet Latvijā ir vērojama ievērojama patēriņa samazināšanās (sk. 1. att.).

Kā ļoti veiksmīgu piemēru var minēt mūsu tuvāko kaimiņvalsti Baltkrieviju, kur deviņu gadu laikā no valsts, kurā bija vērojams joda deficīts, kļuva par valsti, kurā ir optimāls joda nodrošinājums.

Baltkrievijā no 1997. līdz 1999. gadam Pasaules Veselības organizācijas un Apvienoto Nāciju Starptautiskā Bērnu fonda atbalstītajos pētījumos tika konstatēts, ka skolas vecuma bērniem joda ekskrēcijas urīnā mediāna ir tikai 44 $\mu\text{g/l}$. 2001. gadā Baltkrievijas valdība pieņēma nacionālo stratēģiju, kas ietvēra obligātu sāls jodēšanu ($40 \pm 15 \text{ mg/kg K jodāta}$), obligātu jodsāls izmantošanu pārtikas ražošanā un sabiedriskajā ēdināšanā, kā arī jodsāls pieejamību mazumtirdzniecībā. Šajā pašā gadā nacionālās

stratēģijas ietvaros notika izglītojošas, masīvas kampaņas visos masu medijos. Pateicoties šai stratēģijai, jodsāls lietotāju skaits Baltkrievijas populācijā pieauga no 36% 2001. gadā līdz 75% 2008. gadā. Atsevišķos lauku rajonos jodsāls tika lietots piesardzīgi, valdot uzskatam, ka jods ietekmē mājās gatavotu konservu kvalitāti. Var pieņemt, ka arī Latvijas lauku iedzīvotāju jodsāls lietošanas paradumi var būt saistīti ar šo iemeslu. Iespējams, to nosaka arī slikta jodsāls pieejamība tirdzniecības vietās (Latvijā nav veikti apsekojumi par jodsāls piedāvājumu pilsētu un lauku veikalos) un zemāks lauku iedzīvotāju ienākumu līmenis.

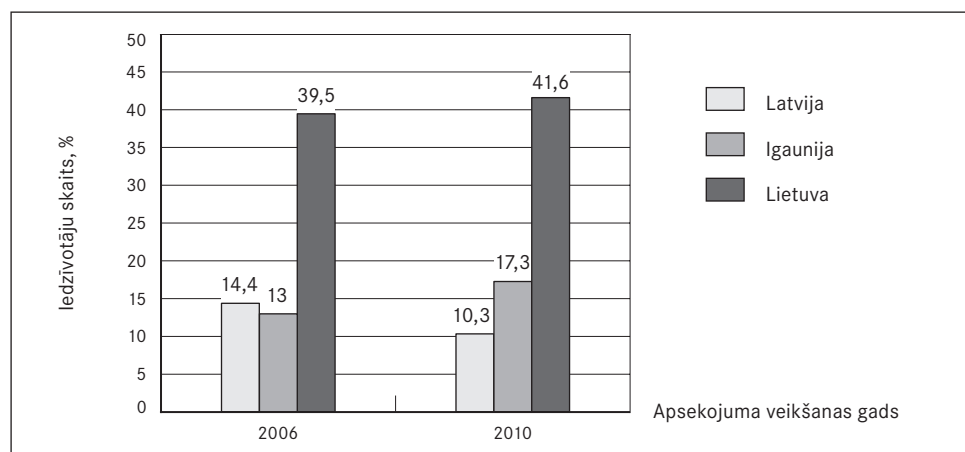
Baltkrievijā lielāks jodsāls lietotāju īpatsvars bija pilsētu iedzīvotāju vidū ar augstāku izglītības līmeni, kas tieši atbilst arī mūsu pētījuma rezultātiem [Van der Haar, 2011].

Tomēr zināms, ka, uzņemot vairāk joda, populācijā pieaug autoimūno slimību biežums. Tā Dānijā 2000. gadā tika uzsākta “DanThyr” programma, kas noteica mājāsaimniecībās lietot tikai jodētu sāli un izmantot zemas jodācijas pakāpes sāli (13 ppm) arī maizes ražošanā. Piecpadsmit gadu laikā jodūrijas dati liecina par optimālu joda uzņemšanu ar uzturu, tomēr statistiski ticami pieaug cilvēku proporcija ar paaugstinātām antivielām pret vairogdziedzera autoantigēniem – tireoperoksidāzi un tireoglobulīnu, lai gan kopējais vairogdziedzera patoloģiju biežums nozīmīgi samazinās [Pedersen, 2011].

Ja Latvijā tiktu turpināta sabiedrības izglītošana un realizēta sāls jodēšanas politika, iespējams, situācija ar joda nodrošinājumu būtu labāka, tomēr to nevar realizēt bez mērķtiecīga efektivitātes un drošības monitoringa.

1. attēls. Jodsāls patēriņš Baltijas valstīs [Pudule, 2006, 2010; Grabauskas, 2006, 2010; Tekkel, 2006, 2010]

Consumption of iodised salt in Baltic states



Secinājumi

Gan grūtnieces, gan ģimenes, kurās ir 9–12 gadus veci bērni, uzturā jodsāli lieto reti, attiecīgi tikai 8,9% un 10,1% gadījumu to lieto gandrīz vienmēr.

Mazāk jodsāli lieto tajās skolēnu ģimenēs, kurās vecākiem ir zemāks izglītības līmenis, kā arī ģimenēs, kuras dzīvo laukos, Vidzemē un Latgalē.



Low Proportion of Iodised Salt in Diets of Pregnant Women and School Children in Latvia – Risk Factor for Insufficient Iodine Provision

Abstract

Iodine is necessary for thyroid hormone synthesis; however, there is still an insufficient amount of iodine in human nutrition around the world, which poses significant health problems. Iodine deficiency is linked to abnormalities, such as autonomic thyroid nodules or other more aggressive forms of thyroid cancers that can manifest at any age. The most significant concerns are during pregnancy and childhood when iodine is necessary for the development of nerve tissues. According to the International Iodine Deficiency Control Council for Interference (ICCIDD), iodine deficiency is considered the leading cause of preventable mental retardation worldwide [Al-Khafaji, 2005].

One of the easiest and most cost-effective strategies for iodine deficiency prevention is considered universal salt iodisation. The Ministry of Health developed the “Maternal and Child Health Improvement Plan 2012 to 2014”. The authors stress that “Maternal and child health is one of the most important areas of public health and a healthy baby is a prerequisite for a healthy community. Promotion of maternal and child health leads not only to better reproductive and child health, but also improves overall health of the entire society” [Ministry of Health, 2012]. In Latvia, iodised salt usage remains voluntary.

A study done in Latvia in 2010 shows that there is moderate iodine deficiency among 9 to 12-year-olds, especially in the autumn season.

Another Latvian study done in 2013 aimed at identifying dietary habits and iodine-containing product consumption in everyday diets of pregnant women. The results show that the intake of iodine is inadequate, which can affect pregnancy and childbirth.

Both pregnant women and families with 9 to 12-year-old children rarely use iodised salt in their diet, only 8.8% and 10.1% of cases use it regularly. Less iodised salt is used in those families where parents have a lower level of education, as well as in families living in rural regions of Latvia – Vidzeme and Latgale.

Although iodine deficiency in the Latvian population is negligible and is of seasonal nature, at least in risk groups, such as children and pregnant women, iodised salt usage could be an effective strategy for preventing severe iodine deficiency. In turn, the effect of such a policy and a possible increase in autoimmune diseases should be monitored by appropriate control programmes.

Keywords: iodised salt, iodine, iodine deficiency, pregnant women, schoolchildren, nutrition.

Literatūra

1. Al-Khafaji F., Wiltshire M., Fuhrer D., et al. Biological activity of activating thyrotrophin receptor mutants: modulation by iodide // *Journal of Molecular Endocrinology*, 2005; 34: 209.
2. Andersson M., de Benoist B., Rogers L. Epidemiology of iodine deficiency: salt iodisation and iodine status // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010; 1 (24): 1–11.
3. Delange F. Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update // *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging*, 2002; 8 (29): 404.
4. Glinier D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 18 (2): 133–149.
5. Glinier D. Pregnancy and iodine // *Thyroid*, May 2001; 11 (5) // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11396705> (sk. 05.06.2014.).
6. Gür E., Ercan O., Can G., et al. Prevalence and risk factors of iodine deficiency among schoolchildren // *J Trop Pediatr*, 2003 Jun; 49 (3): 168–171.
7. Helds A. *Kliniskā endokrinoloģija*. – Rīga: REVI-2, 2002. – 36.–43. lpp.

8. Horton S., Miloff A. Iodine status and availability of iodized salt: an across-country analysis // Food And Nutrition Bulletin, 2010; 2 (31): 214–220.
9. Charlton K., Gemming L., Yeatman H., et al. Suboptimal iodine status of Australian pregnant women reflects poor knowledge and practices related to iodine nutrition // Nutrition, 2010 (26): 963–968.
10. Gowachirapant S., Winichagoon P., Wyss L., et al. Urinary iodine concentrations indicate iodine deficiency in pregnant Thai women but iodine sufficiency in their school-aged children // J Nutr, 2009; 139: 1169–1172.
11. Grabauskas V., Klumbienė J., Petkevičienė J., et al. Suaugusių Lietuvos žmonių gyvensenos tyrimas, 2006 // <https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/78297/2007b07.pdf?sequence=1> (sk. 20.04.2014.).
12. Grabauskas V., Klumbienė J., Petkevičienė J., et al. Suaugusių Lietuvos žmonių gyvensenos tyrimas, 2010 // http://www.ntakd.lt/files/leidiniai/tyrimas/gyvensenos_tyrimas_2010.pdf (sk. 20.04.2014.).
13. Konrade I., Dambrova M., Makrecka M., et al. A nation-wide survey on the seasonality of iodine intake and iodine-deficiency status in Latvia // Thyroid, 2012; 22 (10): 1088–1089.
14. Konrade I., Neimane L., Makrecka M., et al. A cross-sectional survey of urinary iodine status in Latvia // Medicina, 2014; 50 (2): 124–129.
15. LR Ministru kabinets. Obligātās nekaitīguma, kvalitātes, higiēnas un marķējuma prasības pārtikā lietojamajam sālim un prasības sāls izplatīšanai un izmantošanai pārtikas ražošanā // <http://www.likumi.lv/doc.php?id=112120> (sk. 28.01.2012.).
16. LR Ministru kabinets. Sabiedrības veselības pamatnostādnes 2011.–2017. gadam // <http://polsis.mk.gov.lv/view.do?id=3768> (sk. 28.01.2012.).
17. LR Veselības ministrija. Mātes un bērna veselības uzlabošanas plāns 2012.–2014. gadam (informatīvā daļa) // <http://www.vm.gov.lv> (sk. 10.05.2014.).
18. Veselības ministrijas Komunikācijas nodaļa. Par pietiekamu joda daudzumu pārtikā // Latvijas Vēstnesis, 2003; Nr. 142, 5. lpp.
19. LR Saeima. Grozījumi Pārtikas aprites uzraudzības likumā // <http://www.likumi.lv/doc.php?id=81407> (sk. 28.01.2012.).
20. Melse-Boonstra A., Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010; 1 (24): 29–38.
21. New ICCIDD Global Network Website. Press Release, posted in February 22, 2013 // <http://www.thyroid.org/new-iccidd-global-network-website/> (sk. 20.03.2014.).
22. Pearce E. N., Andersson M., Zimmermann M. Global Iodine Nutrition – Where do we stand in 2013? // Thyroid, 2013 May; 23 (5): 523–528.
23. Pedersen I. B., Knudsen N., Carlé A., et al. A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population // Clin Endocrinol (Oxf), 2011 Jul; 75 (1): 120–126.
24. Pessah-Pollack R., Eschler D. C., Pozharny Z., Davies T. Apparent insufficiency of iodine supplementation in pregnancy // J Womens Health (Larchmt), 2014; 23: 51–56.
25. Pudule I., Grinberga D., Villeruša A. u. c. Latvijas iedzīvotāju veselību ietekmējošo paradumu pētījums, 2002 // http://sabves.spkc.gov.lv/ZinojumuDokumenti/Z_138/latvia_finbaltreport2002.pdf (sk. 10.04.2014.).
26. Pudule I., Villeruša A., Grinberga D. u. c. Latvijas iedzīvotāju veselību ietekmējošo paradumu pētījums, 2010 // <http://vec.gov.lv/uploads/files/4d00dc0a5c7a1.pdf> (sk. 10.04.2014.).
27. Pudule I., Villeruša A., Grinberga D. u. c. Latvijas iedzīvotāju veselību ietekmējošo paradumu pētījums, 2006 // <http://www.spkc.gov.lv/veselibu-ietekmejoso-paradumu-petijumi/> (sk. 12.04.2014.).
28. Purnentü K. D., Yining L. V., Jason D. Iodine nutrition: iodine content of iodized salt in the United States // Environmental Science & Technology, 2008; 42 (4): 1315–1323.
29. Selga G., Sauka M., Gerasimov G., et al. Status of iodine deficiency in Latvia reconsidered: results of nation-wide survey of 587 Schoolchildren in the year 2000 // http://www.ceecis.org/iodine/03_country/lat/lat_com_health_IDDNewsletter_2000.doc (sk. 19.12.2013.).
30. Tekkel M., Veideman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring, 2010 // <http://www.tai.ee/et/terviseandmed/uuringud?start=20> (sk. 23.04.2014.).
31. Tekkel M., Veideman T., Rahu M. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring, 2006 // <http://www.tai.ee/et/terviseandmed/uuringud?start=110> (sk. 23.04.2014.).
32. United Nations Children's Fund. Universal salt iodization in Central and Eastern Europe and the commonwealth of independent states, 2009 // http://www.unicef.org/ceecis/UNICEF_USI_Strategies_Report_summary_E_print.pdf (sk. 30.11.2013.).

33. WHO. Sixty-Third World Health Assembly, A63/27 Progress reports – Sustaining the elimination of iodine deficiency disorders // <http://www.who.int> (sk. 12.12.2013.).
34. World Health Organisation, United Nations Children's Fund & International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination // http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595827_eng.pdf (sk. 01.12.2013.).
35. World Health Organisation. Reducing salt intake in populations report of a WHO forum and technical meeting // http://www.who.int/dietphysicalactivity/Salt_Report_VC_april07.pdf (sk. 01.12.2013.).
36. World Health Organization. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. 2007 // http://www.who.int/nutrition/publications/VMNIS_Iodine_deficiency_in_Europe.pdf (sk. 12.02.2014.).
37. World Health Organization. Progress towards the elimination of iodine deficiency disorders (IDD) // WHO/NHD, 1999; 3, 26.
38. Zimmermann M. B., Andersson M. Update on iodine status worldwide // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012 Oct; 19 (5): 382–387.
39. Zimmermann M. B. Symposium on 'Geographical and geological influences on nutrition' Iodine deficiency in industrialised countries // *Proceedings of the Nutrition Society*, 2010; 69 (1): 133–143.
40. Zimmermann M. B. The role of iodine in human growth and development // www.elsevier.com (sk. 06.04.2014.).
41. Zimmermann M. B., Jooste P. L., Pandav C. S. Iodine deficiency disorders // *The Lancet*, 2008; 9645 (372): 1251–1262.
42. Van der Haar F., Gerasimov G., Qahoush Tyler V., et al. Universal salt iodization in the Central and Eastern Europe, Commonwealth of Independent States (CEE / CIS) Region during the decade 2000–09: experiences, achievements, and lessons learned // *Food Nutr Bull*, 2011; 32 (4): 175–294.

Dzemes kakla vēža saslimstības rādītāju izmaiņas Latvijā no 1983. līdz 2013. gadam

Una Kojalo¹, Ģirts Briģis²

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Statistikas laboratorija,

² Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra

Kopsavilkums

Saslimstība ar dzemes kakla vēzi sievietēm ir cieši saistīta ar organizētu veselības aprūpes līmeni valstī. Vairākās attīstītās valstīs ir panākts būtisks saslimstības samazinājums, pateicoties organizētām savlaicīgas vēža atklāšanas programmām.

Pētījuma mērķis ir aprēķināt vecuma standartizētos saslimstības rādītājus dzemes kakla vēža gadījumā un parādīt, kādas izmaiņas saslimstības rādītājos notikušas saistībā ar dzemes kakla vēža savlaicīgās atklāšanas programmām Latvijā pēdējo trīsdesmit gadu laikā. Saslimstības aprēķiniem izmantoti dati no Latvijas Vēža slimnieku reģistra.

Saslimstības tendenču noteikšanai tika aprēķināts ikgadējais izmaiņas procents un noteikti periodi, kad saslimstība būtiski mainās. Saslimstībai ar dzemes kakla vēzi Latvijā tendences ir mainījušās divreiz: 1990. gadā (95% TI: 1988–1993) un 1993. gadā (95% TI: 1992–1998), iedalot saslimstības rādītājus trīs periodos: no 1983. līdz 1990. gadam saslimstība ir samazinājusies, no 1990. līdz 1993. gadam tā ir strauji palielinājusies, savukārt no 1993. līdz 2013. gadam saslimstība ar dzemes kakla vēzi turpina pieaugt ar ikgadējo izmaiņas procentu 3,8% (95% TI: 3,1–4,6). Par dzemes kakla vēža saslimstības rādītāju izmaiņām saistībā ar savlaicīgās vēža atklāšanas programmu, kura Latvijā tika ieviesta 2009. gadā, šobrīd runāt vēl ir pārāgi.

Atslēgvārdi: dzemes kakla vēzis, saslimstība, skrīnings.

Ievads

Dzemes kakla vēzis ir trešā biežāk sastopamā vēža forma sievietēm pasaulē un ceturtā biežākā vēža forma, no kuras sievietes mirst [Jemal, 2011]. Tajā pašā laikā dzemes kakla vēzis ir viena no tām vēža formām, kurām var laikus noteikt pirmsvēža stāvokli vai agrīnu stadiju un to veiksmīgi ārstēt.

Saslimstība ar dzemes kakla vēzi krasi atšķiras valstīs ar dažādu attīstības līmeni. Attīstītās valstīs saslimstība ar šo vēža formu ir desmitajā vietā un mirstība neparādās pat pirmajā desmitniekā – galvenokārt pateicoties organizētām savlaicīgās dzemes kakla vēža atklāšanas programmām valsts līmenī, kuras darbojas vairākus gadu desmitus, kā arī vakcinēšanai pret cilvēka papilomas vīrusa (*human papilloma virus* – HPV) infekciju [Jemal, 2011; Vaccarella, 2014].

Vēl esot Padomju Savienības sastāvā, Latvijā 1983. gadā tika ieviestas obligātas regulāras profilaktiskās apskates sievietēm un citoloģiskie izmeklējumi, kuri tika fiksēti elektroniski. Savukārt 1989. gadā pirms neatkarības atgūšanas šī programma tika pārtraukta politisku un ekonomisku apsvērumu dēļ.

[Viberga, 2013]. Latvijas neatkarības atjaunošanas periodā valstī darbojās t. s. oportunistiskais dzemdes kakla vēža skrīnings, kam ir raksturīga zema aptvere un atkarība no sociālekonomiskā statusa, pašas sievietes iniciatīvas un kopējās informētības [Miller, 2002].

Šobrīd Latvijā ir liels procents vēlīni atklāto vēža gadījumu. Mūsu valsts ir to Eiropas valstu vidū, kurās saslimstība un mirstība no dzemdes kakla vēža ir viena no augstākajām [Arbyn, 2007, 2010; SPKC, 2014]. Dzemdes kakla vēzis Latvijā sievietēm 2013. gadā ieņēma sesto vietu pēc krūts, ādas, kolorektālā, dzemdes un olnīcu vēža [SPKC, 2014].

Kopš 2009. gada Latvijā ir ieviesta dzemdes kakla vēža savlaicīgas atklāšanas programma sievietēm vecumā no 25 līdz 70 gadiem, kuras ietvaros sievietes reizi trijos gados ar vēstuļu palīdzību tiek aktīvi aicinātas veikt citoloģisku izmeklējumu. Atsaucība savlaicīgas dzemdes kakla vēža atklāšanas programmai 2013. gadā bija 27,4%.

Darba mērķis

Darba mērķis ir aprēķināt vecuma standartizētos saslimstības rādītājus dzemdes kakla vēža slimniecēm no 1983. līdz 2013. gadam un izpētīt, kādas izmaiņas saslimstības rādītājos notikušas saistībā ar dzemdes kakla vēža savlaicīgas atklāšanas programmām.

Materiāls un metodes

Pētījumā retrospektīvi tika iekļauti dati par 5890 sievietēm no “Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistra par pacientiem, kuri slimo ar onkoloģiskajām slimībām”, kurām laika periodā no 1983. līdz 2013. gadam tika diagnosticēts un histoloģiski apstiprināts dzemdes kakla vēzis. Pētījumā tika iekļauti dati par slimības stadiju, atklāšanas veidu un diagnozes noteikšanas datumu, kā arī demogrāfiskie rādītāji.

Saslimstības aprēķiniem tika ņemti gadījumi, kad vēzis konstatēts pirmo reizi vai apstiprināts pēc nāves. Atsevišķi tika izdalītas četras sieviešu vecuma grupas: no 20 līdz 39 gadiem, no 40 līdz 59 gadiem, no 60 līdz 69 gadiem un vecākas par 70 gadiem. Ņemot vērā Latvijas mazo iedzīvotāju skaitu, lai precīzāk attēlotu saslimstības tendences vecumgrupās, tika aprēķināta vidējā saslimstība 5 gadu posmos: no 1983. līdz 1987. gadam; no 1988. līdz 1992. gadam; no 1993. līdz 1997. gadam; no 1998. līdz 2002. gadam; 6 gadu posmā no 2003. līdz 2008. gadam un pēdējo 5 gadu periodā – no 2009. līdz 2013. gadam.

Vecuma standartizētie rādītāji tika aprēķināti, izmantojot pasaules vecuma standartpopulācijas: 1983.–1999. gadam tika izmantota pasaules standartpopulācija, kuru ieviesis Segi (1960) un modificējis Doll, et al. (1966) [dos Santos Silva, 1999; Bray, 2002], savukārt, aprēķinot saslimstību 2000.–2013. gadam, tika izmantota jaunā pasaules standartpopulācija 2000.–2025. gadam [Ahmad, 2001]. Aprēķiniem tika izmantota tiešā standartizācijas metode.

Dati tika apstrādāti, izmantojot MS Excel 2010 un IBM SPSS 20.0 programmu.

Saslimstības izmaiņas tika noteiktas ar savienojuma punktu regresijas metodi, izmantojot NCI (National Cancer Institute) bezmaksas programmu Joinpoint Software 4.1.0 [NCI, 2014]. Savienojumu punktu regresija (joinpoint regression) ir metode, kas tiek izmantota, analizējot izmaiņas laikā. Ar aprēķiniem tiek noteikti laika periodi, kad rādītāji mainās lineāri, kā arī laika punkti (joinpoints), kuros minētie periodi mainās [Kim, 2000]. Katram aprēķinātajam periodam tiek noteikts ikgadējais izmaiņas procents (IIP) un tā 95% ticamības intervāls.

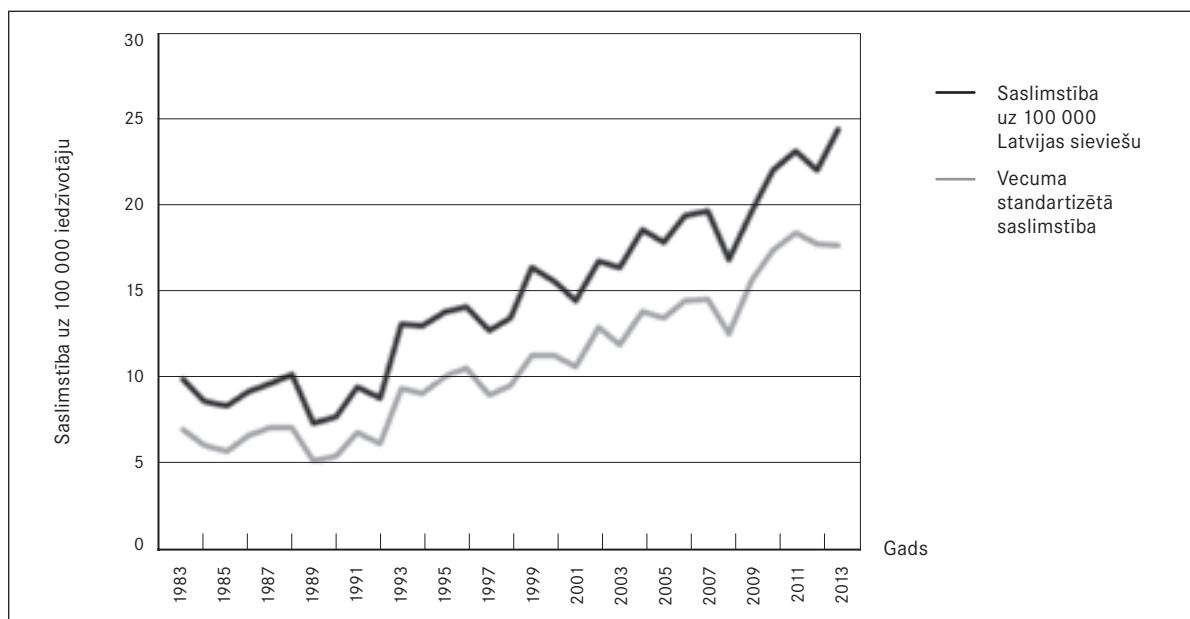
Rezultāti

No 1983. gada līdz 1989. gadam saslimstība ar dzemdes kakla vēzi Latvijā ir samazinājusies no 9,9 līdz 7,4 gadījumiem uz 100 000 sieviešu (jeb no 7,1 līdz 5,2 pēc vecuma standartizēšanas), vēlāk saslimstība pakāpeniski pieaug līdz 24,4 gadījumiem uz 100 000 sieviešu (17,7 standartizētie rādītāji). Pirmajā attēlā var novērot relatīvu plato fāzi no 1989. līdz 1993. gadam, savukārt laika posmā no 2008. līdz 2013. gadam saslimstības pieaugums ir visstraujākais.

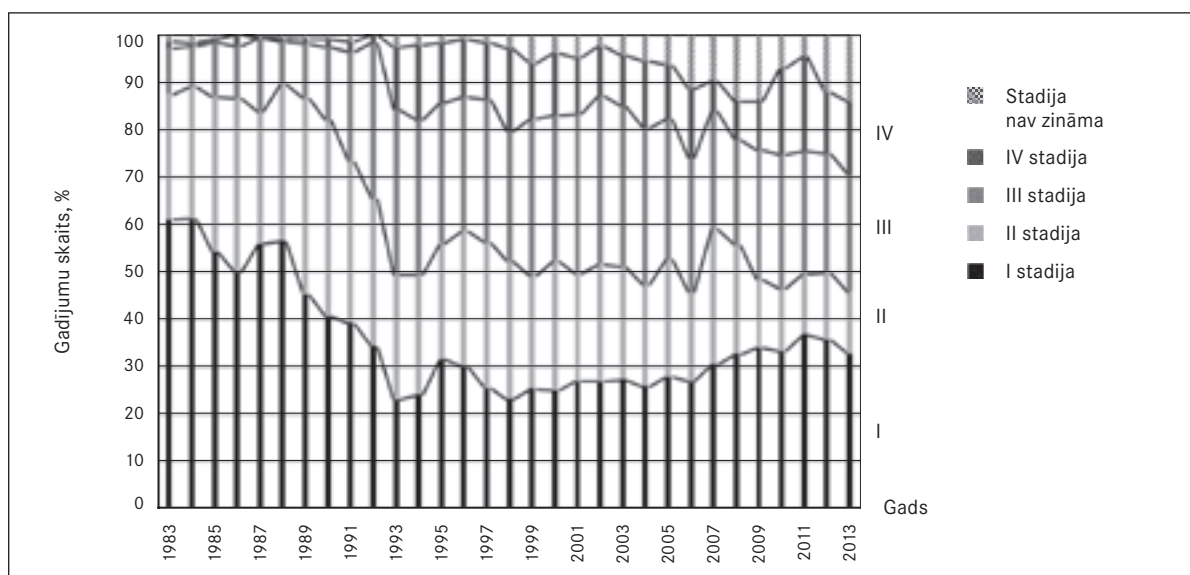
Analizējot jaunatklāto vēža gadījumu skaitu pēc slimības atklāšanas stadijas, proporcijas ļoti atšķiras dažādos laika periodos. Līdz 1993. gadam jaunatklāto agrīno vēža gadījumu skaita proporcija veido 88–90%, bet vēlāk mazinās līdz līmenim, kad nesasniedz pat pusi no visiem atklātajiem vēža gadījumiem: 46% 2010. gadā un 2013. gadā. Vairāk nekā puse vēža gadījumu ir atklāti novēloti vai stadija nav zināma 1993., 1994., 1999., 2004. un 2006. gadā, kā arī laika periodā no 2009. līdz 2013. gadam (sk. 2. att.). Tomēr laika posmā no 1999. līdz 2011. gadam jaunatklāto I stadijas dzemdes kakla vēža gadījumu skaits pieaug no 25% līdz 37%.

1. attēls. Saslimstība ar dzemdes kakla vēzi Latvijā no 1983. līdz 2013. gadam uz 100 000 Latvijas sieviešu un vecuma standartizētie rādītāji

Cervical cancer incidence in Latvia in 1983– 2013. Per 100 000 latvian woman population and age-standardized



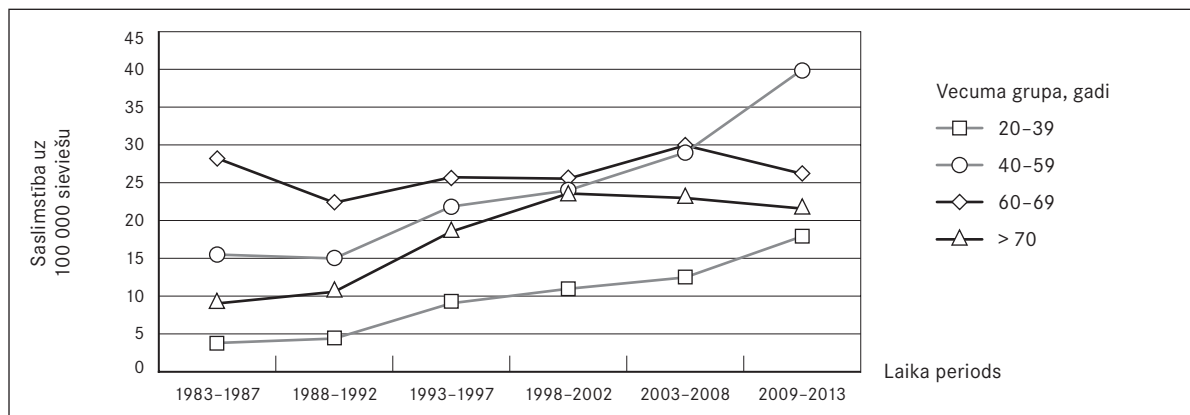
2. attēls. Jaunatklāto dzemdes kakla vēža gadījumu skaita sadalījums pa stadijām no 1983. līdz 2013. gadam
Distribution of the diagnosed cervical cancer cases according to the stage of the disease in 1983–2013



Tika analizēta saslimšana ar dzemdes kakla vēzi arī pa vecuma grupām. Straujākais saslimstības pieaugums vērojams 40–59 gadu vecumgrupā un mazāk izteikts 20–39 gadu vecumgrupā. Pēdējo trīsdesmit gadu periodā 60 līdz 69 gadus vecām sievietēm Latvijā saslimstība ar dzemdes kakla vēzi ir relatīvi nemainīga, savukārt gados vecākām sievietēm pēc 70 gadu vecuma, sākot ar 1992. gadu, vērojams saslimstības pieaugums (sk. 3. att.).

3. attēls. Dzemdes kakla vēža saslimstības rādītāju izmaiņas dažādās vecumgrupās no 1983. līdz 2013. gadam

Cervical cancer incidence in Latvia among the age groups in 1983–2013



Lai noskaidrotu, vai saslimstības rādītāju izmaiņas ir būtiskas un saslimstības pieaugums vai mazināšanās pakļauts noteiktai likumsakarībai, tika aprēķināti periodi, kad saslimstība pieaug vai mazinās, kā arī noteikts gads, kad notika izmaiņas saslimstības tendencēs un aprēķināts ikgadējais izmaiņas procents (IIP) ar tā 95% ticamības intervālu, izmantojot savienojuma punktu regresijas analīzi.

Saslimstības tendences vecuma standartizētiem rādītājiem trīsdesmit gadu periodā ir parādītas 4. attēlā un 1. tabulā. Ceturtajā attēlā ar punktiem atzīmēti standartizētie saslimstības rādītāji un ar līnijām tie apvienoti periodos ar noteiktu saslimstības tendenci, savukārt 1. tabulā ir redzami savienojumu punktu analīzes rezultāti.

Laika periodā no 1983. līdz 2013. gadam ir trīs periodi, kad var runāt par saslimstības rādītāju izmaiņām: no 1983. līdz 1990. gadam (95% TI: 1988–1993) ir novērojama saslimstības mazināšanās ar negatīvu ikgadējo izmaiņas pieaugumu, –2,5% (95% TI: –5,9–1,0); no 1990. līdz 1993. gadam (95% TI: 1992–1998) bija straujš saslimstības pieaugums ar ikgadējo izmaiņas pieaugumu 14,9% (95% TI: –11,7–49,4); un laika periods no 1993. līdz 2013. gadam, kad ikgadējais izmaiņas pieaugums saslimstībai ir 3,8% (95% TI: 3,1–4,6).

Tika analizēta saslimstības tendence, sadalot datus šādi: agrīni atklātie vēža gadījumi (I un II stadija), novēloti atklātie vēža gadījumi (III un IV stadija) un nezināmā stadijā atklātie gadījumi. Agrīni atklāto vēža gadījumu saslimstībai ir divi būtiski periodi: līdz 1992. gadam (95% TI: 1989–1995) saslimstība ir kritusies par 3,2% gadā (95% TI: –5,5 – –0,8), savukārt pēc 1992. gada saslimstība ar neinvazīvām dzemdes kakla vēža formām pieaug par 2,7% gadā (95% TI: 2,0–3,4).

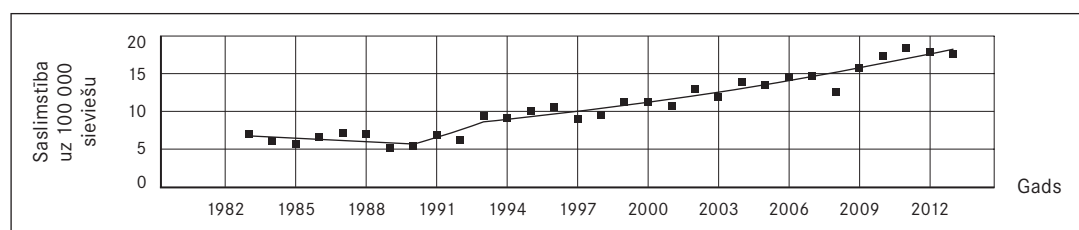
Savukārt vēlīni atklātām vēža formām saslimstībai līdz 1989. gadam (95% TI: 1989–1991.) nav tendences mainīties, IIP ir –0,2 (95% TI: –8,3–4,7). Tad ir periods līdz 1993. gadam (95% TI: 1992–1995.), kurā ļoti strauji palielinās vēlīni atklāto vēža gadījumu skaits, ikgadējais pieaugums: 51,6% (95% TI: 24,6–84,4). Un trešais periods no 1993. līdz 2013. gadam, kurā turpina pieaugt saslimstība ar invazīvām dzemdes kakla vēža formām, ikgadējais pieaugums: 3,8% (95% TI: 2,7–4,9) (sk. 5. att., 1. tab.).

Saslimstības tendences tika analizētas dažādās vecuma grupās. Laika periodā no 1983. līdz 2013. gadam vienmērīgs saslimstības pieaugums vērojams sievietēm vecumgrupā no 20 līdz

39 gadiem, IIP 6,3% (95% TI: 5,3–7,2). Ne tik straujš pieaugums bija vecuma grupā no 40 līdz 59 gadiem, IIP 3,8% (95% TI: 3,1–4,5). Vecuma grupā no 60 līdz 69 gadiem vērojami augsti, bet laika periodā nemainīgi saslimstības rādītāji, IIP 0,3% (95% TI: –0,4–1,0). Tikai vecākajā sieviešu grupā (70 un vairāk gadu) var novērot divus periodus: līdz 2000. gadam saslimstības rādītājiem ir tendence pieaugt, IIP 7,0% (95% TI: 4,8–9,2), savukārt pēc 2000. gada tā paliek nemainīga, IIP –0,8% (95% TI: –3,8–2,3) (sk. 6. att., 1. tab.).

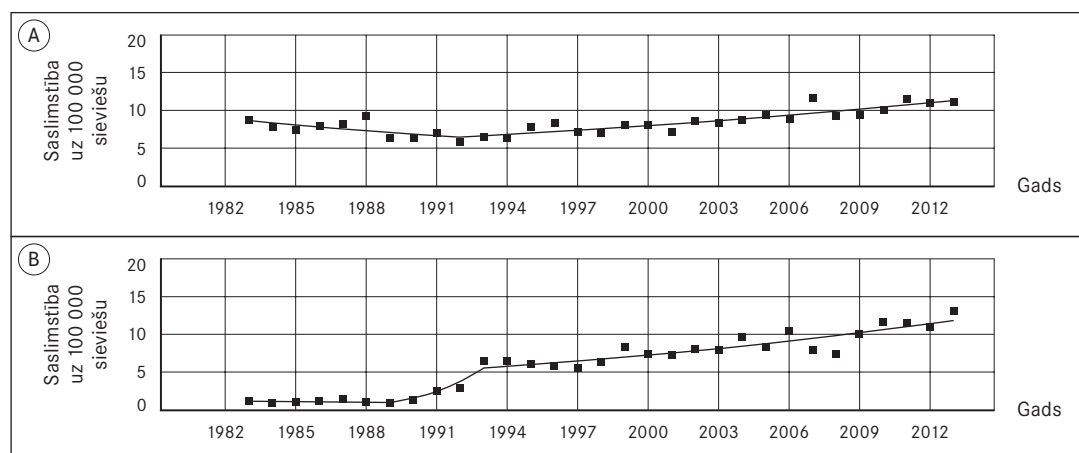
4. attēls. Saslimstības tendences ar dzemdes kakla vēzi Latvijā no 1983. līdz 2013. gadam, vecuma standartizētie rādītāji

Trends of cervical cancer incidence in Latvia in 1983–2013, age standardized



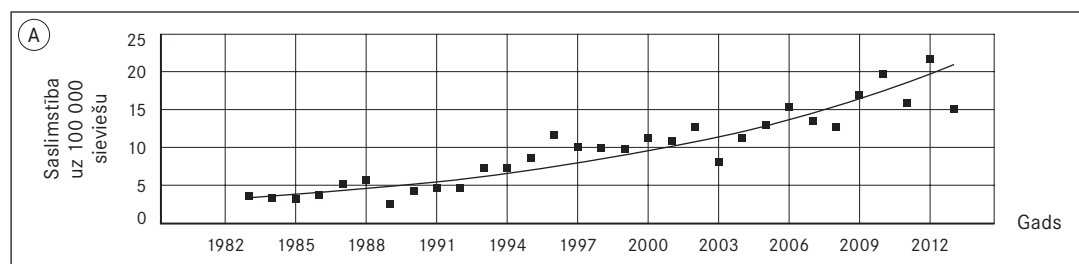
5. attēls. Saslimstības tendences pacientēm ar dzemdes kakla vēzi Latvijā no 1983. līdz 2013. gadam, salīdzinot I, II stadijā atklātos ar III, IV stadijā un nezināmā stadijā atklātajiem gadījumiem (A – I un II stadija, B – III un IV stadija un nezināmā stadija)

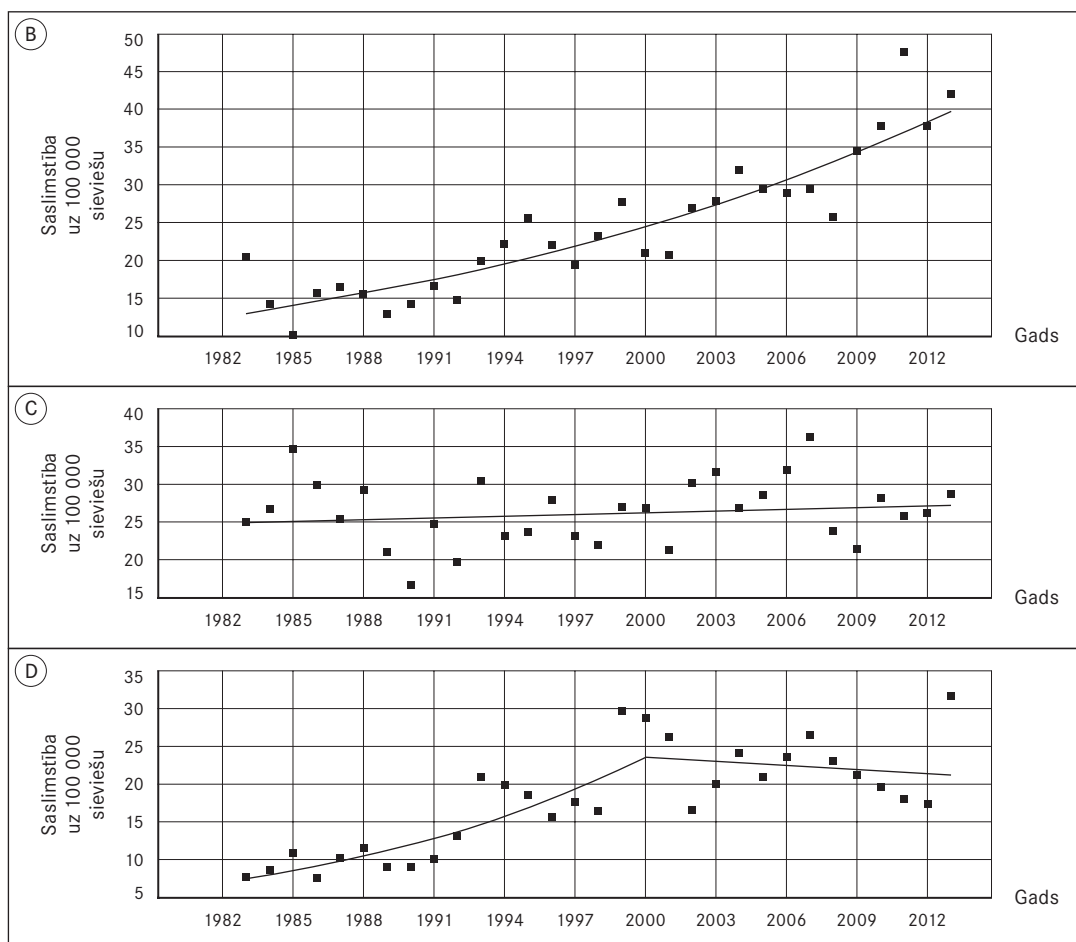
Trends of cervical cancer incidence in Latvia in 1983–2013, among the disease stage I and II comparing to disease stage III, IV and unknown (A – stages I and II, B – stages III, IV and unknown)



6. attēls. Saslimstības tendences pacientēm ar dzemdes kakla vēzi Latvijā no 1983. līdz 2013. gadam dažādās vecuma grupās (A – 20–39 gadi, B – 40–59 gadi, C – 60–69 gadi, D – > 70 gadu)

Trends of cervical cancer incidence in Latvia among the age groups in 1983–2013 (A – 20–39 years, B – 40–59 years, C – 60–69 years, D – > 70 years)





1. tabula. Savienojuma punkti (gads) periodiem, kuros mainās saslimstības tendences (ieskaitot 95% TI novērotajam gadam) un ikgadējās izmaiņas procents (IIP) katrā segmentā ar 95% TI

Joinpoints (year) for time periods were slopes of trends changes (including 95% CI around the year) and the annual percentage of change (APC) in each segment and its 95% CI

Saslimstības datu šķērsgriezums	Savienojuma punktu skaits	Savienojuma punkts, gads (95% TI)	IIP (95% TI)	p vērtība
Vecuma standartizētie dati, visi	2	1990 (1988–1993) 1993 (1992–1998)	-2,5 (-5,9–1,0) 14,9 (-11,7–49,4) 3,8 (3,1–4,6)	0,1 0,3 < 0,05
Stadija:				
I, II	1	1992 (1989–1995)	-3,2 (-5,5--0,8) 2,7 (2,0–3,4)	< 0,05 < 0,05
III, IV	2	1989 (1988–1991) 1993 (1992–1995)	-2,0 (-8,3–4,7) 51,6 (24,6–84,4) 3,8 (2,7–4,9)	0,5 < 0,05 < 0,05
Vecuma grupa, gadi				
20–39	0	—	6,3 (5,3–7,2)	< 0,05
40–59	0	—	3,8 (3,1–4,5)	< 0,05
60–69	0	—	0,3 (-0,4–1,0)	0,4
≥ 70	1	2000 (1994–2003)	7,0 (4,8–9,2) -0,8 (-3,8–2,3)	< 0,05 0,6

Diskusija

Latvijas Vēža slimnieku reģistrā visagrīnākie ieraksti par vēža slimniekiem ir veikti vēl 20. gadsimta 40. gados, jo par pamatu datorizētam ievadam tika ņemtas t. s. iedzīvotāju dispanserizācijas kartes. Vispārēja dispanserizācija toreiz darbojās visā Padomju Savienības teritorijā, t. sk. Latvijā. Iedzīvotāju iesaiste profilaktiskajās apskatēs Latvijā uzsākta 1948. gadā, un kopš 1951. gada onkoloģisko slimnieku uzskaitē ir bijusi obligāta. Attīstoties informācijas tehnoloģijām, 1979. gadā Medicīnas statistikas birojā tika izveidota datu bāze onkoloģisko slimnieku uzskaitē un ar datorizētu informācijas ievadu. Sākot ar 1980. gadu, onkoloģisko slimnieku datus var uzskatīt par ticamiem.

Latvijā, vēl esot Padomju Savienības sastāvā, citoloģiskos izmeklējumus sievietēm veica regulāri, jau sākot ar 1970. gadu [Viberga, 2010]. Kopš 1983. gada tika ieviestas obligātas regulāras profilaktiskās apskates ar citoloģisko izmeklējumu sievietēm. Pirms neatkarības atgūšanas profilaktisko apskašu programma tika pārtraukta politisku un ekonomisku apsvērumu dēļ [Viberga, 2013]. Nav ziņu par precīzu aptveri, cik liela sieviešu populācijas daļa tika regulāri izmeklēta līdz 1989. gadam. Iepriekš publicētie dati informē par saslimstības samazināšanos kopš 1963. gada, kad uz 100 000 sieviešu tika atklāti 26,5 dzemdes kakla vēža gadījumi [Viberga, 2013]. 1983. gadā saslimstība jau sarukusi līdz 9,9, un 1989. gadā tā sasniedza zemākos rādītājus – 7,4 gadījumi uz 100 000 sieviešu (nestandartizētie rādītāji).

Pētījumā aprēķinātais ikgadējais izmaiņas procents laika periodam no 1983. līdz 1989. gadam ir –2,5%, tomēr 95% ticamības intervāls ir plašs. Acīmredzot pētījumā iekļautais laika intervāls ir pārāk īss, lai ar statistikas metodi pierādītu noteiktu saslimstības tendenci. Tomēr ir kāds gads, kad saslimstības tendence acīmredzami mainījusi virzienu, – kopš 1990. gada saslimstība ar dzemdes kakla vēzi strauji pieaug. Laika posmā līdz 1993. gadam tā pieaug par 14,9% gadā, parādot, kā politiskās un ekonomiskās izmaiņas ietekmē populācijas veselības tendences.

Dzemdes kakla vēža incidences pētījumā, kurš veikts Lietuvā 2002. gadā, ir iekļauti dati kopš 1978. gada, un tajā ir konstatētas līdzīgas tendences, lai gan kopējā saslimstība ar dzemdes kakla vēzi Lietuvā ir augstāka [Aleknavičiene, 2002]. Laika periodā, kad Latvijā darbojas oportūnistisks dzemdes kakla vēža skrīnings, saslimstība ar to turpina pieaugt ar tendenci 3,8% gadā. Turpmāk tā nemainās periodā, kurā Latvijā ir uzsākts organizēts dzemdes kakla skrīnings (no 2009. gada).

Somijā organizēts dzemdes kakla vēža skrīnings uzsākts 1963. gadā, stabilu populācijas aptveri pakāpeniski sasniedzot tikai 1982. gadā un saslimstību samazinot no 15 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju 60. gadu sākumā līdz 2,8 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju 1991. gadā [Anttila, 1999, 2000]. Nīderlandē organizētā skrīninga aptvere ir 65%, un saslimstība ar dzemdes kakla vēzi ir mazinājusies, sākot no 12 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju 1970. gadā līdz 3,6 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju 2003. gadā [van der Aa, 2008]. Dzemdes kakla vēža skrīninga aptvere tā darbības pirmajos gados ir bijusi no 14,9% 2009. gadā līdz 27,4% 2013. gadā, un tas nozīmē, ka runāt par programmas efektivitāti ir pārāgri. EU rekomendācijas atbilstoši programmas kvalitātei nosaka vismaz 70% mērķa populācijas aptveri [IARC, 2008].

Salīdzinot tendences saslimstībai ar neinvazīvu dzemdes kakla vēzi, to atklājot I vai II stadijā, ar vēlīni atklātām vēža formām vai nezināmu stadiju, var secināt, ka saslimstība ar vēlīni atklātām vēža formām pieaug daudz straujāk nekā ar neinvazīvām vēža formām. Visu stadiju vēža gadījumi samazinās līdz 1992. gadam un pieaug no 1993. gada līdz 2013. gadam, tomēr vēlīni atklāto vēža proporcijas visstraujāk pieaug politiski un ekonomiski visgrūtākajā laikā Latvijas neatkarības pastāvēšanas laikā. Daļēji tas var būt izskaidrojams ar onkoloģijas statistikas reģistrēšanas izmaiņām – 1993. gadā tika dibināts Latvijas Vēža slimnieku reģistrs un ieviestas jaunas slimnieku reģistrēšanas tradīcijas. Tomēr agrīni un vēlīni reģistrēto vēža gadījumu skaits pamatā skaidrojams ar profilaktisko apskašu programmas izjukšanu, ekonomisko pagrimumu 20. gadsimta 90. gados un veselības aprūpes pieejamības mazināšanos.

Straujākās izmaiņas saslimstības rādītājos ir novērojamas jaunākajā vecuma grupā (no 20 līdz 39 gadiem), kas varētu būt izskaidrojams ar seksuālās uzvedības izmaiņām sabiedrībā kombinācijā ar zudušām ikgadējās profilaktiskās apskates praksēm. Līdzīgi iemesli varētu būt arī nākamajā vecuma

grupā (no 40 līdz 59 gadiem), kurā arī ir vērojama saslimstības pieauguma tendence. Nekādu izmaiņu saslimstības rādītājos nav vecumgrupā no 60 līdz 69 gadiem, bet vecākajām sievietēm straujš saslimstības kāpums ir līdz 2000. gadam, vēlāk tas ir nemainīgs.

Līdzīgi novērojumi ir arī citos pētījumos. Bulgārijā un Rumānijā saslimstība pieaug visās vecuma grupās [Arbyn, 2010]. Jāpiebilst, ka analizējot saslimstības tendences vecumgrupās netika ņemtas vērā populācijas izmaiņas vecuma sastāvā. Trīsdesmit gadu garumā vecuma sastāvs Latvijas iedzīvotājiem ir mainījies, vecāka gada gājuma sieviešu proporcija ir augusi, tādēļ ir grūti salīdzināt vienu un to pašu vecuma grupu dažādos laika periodos. Ir nepieciešama padziļināta analīze, ņemot vērā dzimšanas kohortas efektu [dos Santos Silva, 1999; Arbyn, 2010].

Secinājumi

Saslimstībai ar dzemdes kakla vēzi Latvijā tendences ir mainījušās: 1990. gadā (95% TI: 1988–1993) no saslimstības mazināšanās uz strauju tās pieaugumu līdz 1993. gadam un 1993. gadā (95% TI: 1992–1998) uz mazāk strauju saslimstības pieaugumu.

Šobrīd ir pārāgri runāt par dzemdes kakla vēža saslimstības rādītāju izmaiņām, tā kā 2009. gadā Latvijā tika ieviesta savlaicīgas vēža atklāšanas programma.



Trends in Cervical Cancer Incidence in Latvia in 1983–2013

Abstract

Cervical cancer incidence for woman is closely linked to the quality of health care system in the country. Various developed countries have reached a significant reduction in the cervical cancer incidence with well-organised cancer screening programmes.

The aim of the study is to calculate age standardised cervical cancer incidence rates and to show the incidence time trends as indicators of different screening programmes in Latvia during past thirty years.

Data from the Latvian Cancer Registry were used to calculate age standardised incidence rates. Joint-point regression was used to study incidence time trends. Cervical cancer incidence trends changes twice, in 1990 (95% CI: 1988–1993), and 1993 (95% CI: 1992–1998) divided incidence trend into 3 periods: in the period from 1983 to 1990 the incidence was initially decreasing, in 1990–1993 increased dramatically and in 1993–2013 continues increasing with an annual percentage of 3.8% (95% CI: 3.1–4.6). Incidence trends do not show any changes since organised screening programme started in Latvia in 2009.

Keywords: cervical cancer, incidence, screening.

Literatūra

1. Ahmad O. B., Boschi-Pinto C., Lopez A. D., et al. Age standardization of rates: a new WHO standard // <http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf> (sk. 30.06.2014.).
2. Aleknavičienė B., Smailyte G., Elaawar B., Kurtinaitis J. Cervical cancer: recent trends of incidence and mortality in Lithuania // *Medicina (Kaunas)*, 2002; 38 (2): 223–230.
3. Anttila A., Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland // *European Journal of Cancer*, 2000; 36 (17): 2209–2214.
4. Anttila A., Pukkala E., Soderman B., et al. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963–1995: recent increase in cervical cancer incidence // *International Journal of Cancer*, 1999; 83 (1): 59–65.

5. Arbyn M., Antoine J., Valerianova Z., et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in Bulgaria, Estonia, Latvia, Lithuania and Romania // *Tumori*, 2010; 96 (4): 517–523.
6. Arbyn M., Anttila A., Jordan J., et al. International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. – International Agency for Research on Cancer, 2008. – 291.
7. Arbyn M., Autier P., Ferlay J. Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004 // *Annals of Oncology*, 2007; 18 (8): 1423–1425.
8. Bray F. Age-standardization // *Cancer incidence in five continents*, 2002; 8: 87–89.
9. dos Santos Silva I. *Cancer epidemiology: principles and methods*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1999.
10. Jemal A., Bray F., Center M. M., et al. Global cancer statistics // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2011; 61 (2): 69–90.
11. Kim H. J., Fay M. P., Feuer E. J., Midthune D. N. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates // *Statistics in Medicine*, 2000; 19 (3): 335–351.
12. Miller A. B. The (in)efficiency of cervical screening in Europe // *European Journal of Cancer*, 2002; 38 (3): 321–326.
13. Nacional Cancer Institute. Joinpoint Regression Program // <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/> (sk. 30.06.2014.).
14. Slimību kontroles un profilakses centrs. Onkoloģija. Statistikas dati par pacientu skaitu sadalījumā pa reģioniem, lokalizācijas veidiem, dzimuma un vecuma grupām no 2009. gada līdz 2013. gadam // <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/> (sk. 30.06.2014.).
15. Vaccarella S., Franceschi S., Engholm G., et al. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence // *British Journal of Cancer*, 2014; 111 (5): 965–969.
16. van der Aa M. A., Pukkala E., Coebergh J. W., et al. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands // *International Journal of Cancer*, 2008; 122 (8): 1854–1858.
17. Viberga I., Engele L., Baili P. Past, present and future of the cervical cancer screening in Latvia // *Tumori*, 2010; 96 (4): 529–537.
18. Viberga I., Poljak M. Cervical cancer screening in Latvia: a brief history and recent improvements (2009–2011) // *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2013; 22 (1): 27–30.

Temporomandibulārās locītavas osteoartrīts pieaugušajiem

Evija Ņikitina, Anda Slaidiņa, Una Soboļeva, Daina Spūle¹

Rīgas Stradiņa universitāte, Zobu protezēšanas katedra, Latvija

*¹ SIA Rīgas Stradiņa universitāte, Stomatoloģijas institūts,
Zobu protezēšanas klīnika, Latvija*

Kopsavilkums

Ievads. Osteoartrīts (OA) ir hroniska deģeneratīva un multifaktoriāla locītavu slimība kuru bieži novēro roku, kāju locītavās, mugurkaulā, kā arī temporomandibulārajā locītavā (TML). TML OA ir bieži izplatīta slimība vecāku cilvēku, īpaši sieviešu, vidū, un rada TML traucējumus un diskomfortu.

Darba mērķis. Apkopot un salīdzināt jaunākos literatūras datus par TML OA etioloģiju, epidemioloģiju, patoģenēzi, diagnostikas un ārstēšanas metodēm.

Materiāls un metodes. Literatūras meklēšana tika veikta *PubMed*, *EBSCO* datubāzēs. Tika iekļauti zinātniskie raksti, kuri nav vecāki par 1990. gadu. Meklēšanas valoda – angļu.

Rezultāti. Pavisam tika atrasti 100 zinātniskie raksti angļu valodā. Pēc iegūto datu analīzes literatūras apskatā tika iekļauti 66 zinātniskie raksti. Šajā rakstā apkopoti un analizēti literatūras dati par TML OA pieaugušajiem.

Secinājumi. TML OA ir bieži sastopama slimība. Osteoartrīta attīstība un smaguma pakāpe temporomandibulārajā locītavā palielinās līdz ar vecumu. Tā etioloģija un patoģenēze joprojām nav pilnīgi skaidra. Osteoartrīta diagnosticēšanas biežums temporomandibulārajā locītavā ir atkarīgs no izmeklēšanas metodes, diagnozes kritērijiem, vecuma, pacientu atlases.

Atslēgvārdi: temporomandibulārā locītava, osteoartrīts, etioloģija, epidemioloģija, patoģenēze, diagnostika.

Ievads

Osteoartrīts (OA) ir hroniska deģeneratīva un multifaktoriāla locītavu slimība kuru bieži novēro roku, kāju locītavās, mugurkaulā, kā arī temporomandibulārajā locītavā (TML).

OA tiek iedalīts divās grupās: 1) primārais OA – nav iepriekšēju patoloģiju un cēlonis ir nezināms; 2) sekundārais OA – bijušas iepriekšējas traumas, stress vai patoloģija locītavā. Sekundārais OA biežāk ir sastopams vidējā vecuma un vecākiem cilvēkiem, biežāk sievietēm pēc 50 gadu vecuma, parasti tas ir asimptomātisks [Zarb, 1999; de Grandmont, 2009; Vos, 2012; Ferrazzo, 2013].

Ortopēdijas literatūrā termins “osteoartroze” ir sinonīms vārdam “osteoartrīts”, šis termins ir sastopams arī literatūrā par TML. Zobārstniecības literatūrā ar terminu ‘osteoartroze’ tiek saprasta arī TML diska nepareiza pozīcija vai neveiksmīga adaptācija uz mehāniskiem spēkiem, kā rezultātā notiek TML traucējumi. Osteoartrozei un osteoartrītam pamatā ir viena etioloģija un patoloģija [Mercuri, 2008].

TML OA ir biežāk sastopamais artrīta veids un atdalīta forma no citiem TML traucējumiem [Kang, 2007; Su, 2013], kas biežāk skar tikai vienu locītavu [Gynther, 1996]. TML OA raksturīga progresīva locītavu destrukcija un skrimšļa zudums, kurš kļūst mīksts, nodilis un plāns, novēro arī remodelēšanos un osteofītu veidošanos uz locītavas malām, subartikulārās cistas, kas saistītas ar subhondrālā kaula sabiezējumu [Zarb, 1999; Mercuri, 2008; Vernal, 2008; Xiao, 2012; de Souza, 2012; Rando, 2012 Ferrazzo, 2013]. TML OA gadījumā novēro arī samazinātu sinoviālā šķidruma daudzumu, kurš lubricē locītavas, kas savukārt rada sāpes un locītavas funkcijas zudumu [Israel, 1997].

TML OA biežums vecāka gadagājuma cilvēku populācijā sastopams 8,9–36% gadījumu, bet pacientu populācijā – 38–65% gadījumu [Rando, 2012]. OA diagnosticēšanas biežums TML ir atkarīgs no izmeklēšanas metodes, diagnozes kritērijiem, vecuma un pacientu atlasē [Sato, 1996]. TML OA ir izplatīta slimība vecāku cilvēku, īpaši sieviešu, vidū, kas rada TML traucējumus un diskomfortu.

Darba mērķis

Eiropas populācija noveco, un pieejamie dati par TML OA ir pretrunīgi. Darba mērķis ir apkopot un salīdzināt jaunākos literatūras datus par TML OA epidemioloģiju, etioloģiju, patoģenēzi, diagnostikas un ārstēšanas metodēm.

Materiāls un metodes

Literatūras meklēšana tika veikta *PubMed*, *EBSCO* datubāzēs. Pētījumā tika iekļauti zinātniskie raksti, kuri nav vecāki par 1990. gadu. Meklēšanas valoda – angļu. Meklēšanas vārdi: TML traucējumi (*temporomandibular disorders*), osteoartrīts (*osteoarthritis*), etioloģija (*etiology*), epidemioloģija (*epidemiology*), patoģenēze (*pathogenesis*), diagnostika (*findings*).

Rezultāti

Pavisam tika atrasti 100 zinātnisko rakstu angļu valodā. Pēc iegūto datu analīzes literatūras apskatā tika iekļauti 66 zinātniskie raksti. Neiekļautajiem rakstiem bija vāja saistība ar TML OA pieaugušajiem vai šīs saistības nebija.

1. Temporomandibulārās locītavas osteoartrīta epidemioloģija. Interese par temporomandibulārās locītavas (TML) traucējumu epidemioloģiju aizsākās Skandināvijā un Ziemeļeiropā 20. gadsimta 70. gados. Helkimo ir viens no pirmajiem, kurš aizsāka TML epidemioloģiju. 20. gadsimta 80. gados ASV parādījās ļoti liela interese par TML epidemioloģiju un citiem TML traucējumiem [Carlsson, 1999].

Biežāk lietotie termini epidemioloģijā ir “izplatība” un “biežums” – dažkārt šos terminus lieto nekorekti. Izplatība norāda iedzīvotāju populācijas daļu ar slimību pašreizējā laikā posmā, bet biežums – uz slimības iestāšanās ātrumu noteiktā laika posmā [Carlsson, 1999].

Eiropas populācijā 2003. gadā OA izplatība bija apmēram 12% iedzīvotāju vecumā no 25 līdz 50 gadu vecumam un 95% vecumā virs 60 gadiem [Broussard, 2005]. Klīniskajos pētījumos TML OA novēro no 8 līdz 16% iedzīvotāju populācijā [Ferrazzo, 2013].

Jaunākajos epidemioloģiskajos pētījumos tika novērots, ka TML traucējumu pazīmes un simptomus daudz biežāk un smagāk novēro sievietēm nekā vīriešiem [Hiltunen, 2003; Wang, 2013], arī rentģenoloģiskajos izmeklējumos TML izmaiņas biežāk tiek novērotas sievietēm nekā vīriešiem [Sato, 1996; Zarb, 1999; Vernal, 2008; Ioi, 2008; Alexiou, 2009]. Sievietes biežāk atzīmē sāpes un trokšņus TML, savukārt vīrieši biežāk sūdzas par mutes atvēršanas ierobežojumiem un košļāšanas problēmām [Johansson, 2003]. Biežākais izskaidrojums ir dzimuma uzvedības atšķirības, psihosociālie, hormonālie un citi parametri [Carlsson, 1999; Hiltunen, 2003].

Tomēr ir arī pētījums, kurā atšķirības starp dzimumiem TML OA gadījumā netiek konstatētas [Schmitter, 2010]. Pētījumā tika izmeklēti 30 nejauši izvēlēti pacienti vecumā no 73 līdz 75 gadiem, no kuriem 15 pacienti bija sievietes un 15 vīrieši, kas nevar sniegt pārliecinošu pierādījumu. Citā pētījumā

tika minēts, ka rentgenoloģiskajos izmeklējumos kondiļa izmaiņām nav statistiski nozīmīgas atšķirības starp dzimumiem, bezzobu pacientiem un pacientiem ar zobiem [Soikkonen, 1996]. Šajā pētījumā diagnoze tika noteikta ar ortopantomogrammas izmeklējumu, kas mūsdienās vairs netiek uzskatīts par precīzāko izmeklējuma veidu.

Kā viena no būtiskākajām klīniskajām pazīmēm OA gadījumā ir krepitācija, kuru novēro 1–24%. TML krepitācijas biežums palielinās līdz ar vecumu [Broussard, 2005].

Radiogrāfiskos izmeklējumos izmaiņas novēro 14–44% gadījumu, makroskopiskas degeneratīvas izmaiņas autopsijas materiālos – 22–84% gadījumu, līdzīgu biežumu novēro arī mikroskopisku izmaiņu gadījumos [Carlsson, 1999]. Vairākos autopsijas pētījumos tika atklāts, ka morfoloģiskas locītavas izmaiņas 56% gadījumu ir vecākiem cilvēkiem, bet 28% gadījumu – jauniem cilvēkiem [Pereira, 1994]. Citi autori min, ka autopsijās OA biežumu novēro no 22 līdz 38% [Zarb, 1999]. Viens no skaidrojumiem varētu būt, ka dažreiz ir grūti vai bieži neiespējami redzēt atšķirības starp adaptīvām locītavas izmaiņām, funkcionālo remodelēšanos un degeneratīvām izmaiņām TML.

Pēc literatūras datiem apmēram 40% pacientu ar TML OA ir pēc 40 gadu vecuma, vidējais vecums – 48,17 gadi [Alexiou, 2009]. OA biežāk novēro vecākiem indivīdiem, kas norit bez simptomiem [Hiltunen, 2003; Sano, 2004; Yajima, 2007; Schmitter, 2010]. Ir pētījums, kurš parāda, ka līdz ar vecumu samazinās subjektīvie simptomi, bet pieaug objektīvie simptomi [Schmitter, 2010]. TML OA pazīmes un simptomus biežāk novēro pieaugušajiem nekā bērniem [Carlsson, 1999; Sano, 2008].

Bernhardt novēroja, ka 18,2% pacientu ar OA ir sāpes. Rentgenoloģiskajos pētījumos pacientiem bez simptomiem TML OA novēro 14–44% gadījumu [Abubaker, 2006]. Gandrīz pusei asimptomātisku TML OA pacientu ir rentgenoloģiskas izmaiņas [Zarb, 1999], savukārt magnētiskās rezonanses pētījumos OA novēro 52% simptomātisku pacientu un 10% asimptomātisku pacientu [Lamot, 2013]. Daudziem OA slimniekiem nav sāpju un vienīgās sūdzības ir trokšņi locītavā [Nah, 2012; Boeddinghaus, 2013].

2. Temporomandibulārās locītavas osteoartrīta etioloģija. TML OA etioloģija nav skaidri noteikta, bet uzrāda sistēmisku un lokālu faktoru iesaistišanos [Zarb, 1999; Ferrazzo, 2013].

Vecākas teorijas liecina, ka OA veidošanās cēlonis ir okluzālā disharmonija, galvas un kakla pozīcijas attiecības, mikrotraumas un makrotraumas [Ioi, 2008; Greene, 2001]. Jaunākajā literatūrā tiek minēta hibrīdteorija – pacientu biopsihosociālo, multifaktoriālo iemeslu kopums. Biopsihosociālie iemesli ir sāpes katru dienu (īpaši hroniskiem slimniekiem), psiholoģiskās uzvedības sekas un sociālā situācija. Multifaktoriālie iemesli ir pacienta fiziskie un psiholoģiskie faktori – gan pacienta uzvedība, iekļaujot stresu, nemieru, attiecības ar citiem, gan orālie ieradumi, locītavas anatomija, slodze, muskuļu fizioloģija [Greene, 2001].

Kā biežākais etioloģijas cēlonis tiek minēta arī locītavas galviņas pārslodze. Kad notiek aktīvas kaula izmaiņas, tās bieži norit ar sāpēm un izraisa OA [Ioi, 2008].

Locītavas skrimšļi veido viena tipa speciāla šūna – hondrocīts – un ekstracelulārā matrice. OA gadījumā starp hondrocītu anabolo un katabolo procesu veidojas disbalanss, kā rezultātā notiek degenerācija ekstracelulārajā matricē, kas saistīts ar sekundāro iekaisuma faktoru [Xiao, 2012; Rando, 2012]. OA ar zemas pakāpes iekaisumu sākas locītavas virsmas matricē, kur tiek iesaistīts arī subhondrālais kauls un kapsula. Pacientiem ar zemas pakāpes iekaisuma OA ir zems leukocītu daudzums sinoviālajā šķidrumā un laboratoriskie izmeklējuma rezultāti uzrāda zemu iekaisuma aktivitāti un slimajā locītavā attēldiagnostikā novēro fokālu degenerāciju [Mercuri, 2008].

OA progresē trijos veidos: notiek enzīmu, skrimšļaudu sabrukšana un kaulaudu iekaisuma atbilde. Savukārt kaulaudu struktūru atbildes reakcija ir papildu kaulaudu producēšana, kas mēģina stabilizēt locītavu, radot morfoloģiskas īpatnības, kuras novērojamas kā jaunu kaulaudu veidošanās uz locītavas malām un virsmas, slāpošanās uz locītavas malām vai porozitāte (dažreiz saistīta ar subhondrālo cistu), notiek locītavas kontūru pārveidošanās (galviņas saplacināšanās un paplašināšanās), eburnācija. Dažkārt TML ir redzams noplūts kauls, ko rada tiešs kontakts kaulam pret kaulu [Rando, 2012].

Visbiežāk klīniski OA tiek diagnosticēts, fiziski vai rentgenoloģiski izmeklējot pacientu. Klīniskie simptomi ir krepitācija pie kustībām, ierobežotas kustības, sāpes, locītavas nestabilitāte, sejas deformācija [Mercuri, 2008; Sano, 2008; Rando, 2012; de Souza, 2012]. Ierobežotu kustību gadījumā notiek osteofītu

proliferācija uz locītavas sienām [Rando, 2012]. Locītavu sāpes ir vieglas no rītiem, bet palielinās vakarā pēc dienas aktivitātēm [Ferrazzo, 2013]. Sāpes rada mīkstie audi ap skarto locītavu, jo tie ir nospriegoti un košļāšanas muskuļi darbojas reflektori pret vilkšanas spēkiem. Nervs, kurš inervē locītavu, inervē arī muskuļus, kuri piedalās locītavas kustībās, arī ādu virs locītavas.

Šis pašsaglabāšanās fizioloģiskais reflekss nodrošina traumētās locītavas aizsardzību, ko izraisa muskuļu reflektorās kontrakcijas, kas mēģina aizsargāt no tālākiem bojājumiem. Sāpes var radīt arī locītavas subhondrālā kaula destrūkcijas [Mercuri, 2008]. Jaunākajos pētījumos secināts, ka statistiski nav ievērojama atšķirība starp OA pacientiem ar sāpēm un bez tām [Sano, 2004]. Ir autori, kuri pie klīniskiem simptomiem min arī pietūkumu [Ferrazzo, 2013].

Mehāniskie faktori var izraisīt arī TML struktūras izmaiņas [Zarb, 1999; Tanaka, 2008; Mejersjö, 2008]. Biežākie mehāniskie stresa izraisītie faktori ir šādi: okluzālā kariesa ārstēšana, funkcionālā pārslodze, parafunkcija, mikrotrauma, makrotrauma, nestabila oklūzija, iekšējais stress jeb palielināta locītavas berze [Mercuri, 2008; Tanaka, 2008]. Bruksisms un vienpusēja košļāšana rada locītavas mikrotraumas, kas izraisa OA [Mejersjö, 2008].

Tomēr kā galveno OA veidošanās cēloni min pārslodzi, kā arī molāro zobu zaudējumu [Sato, 1996]. Autopsijas pētījumos konstatēta cieša korelācija starp molāru zobu atbalsta zudumu un TML OA, īpaši indivīdiem pēc 40 gadu vecuma [Zarb, 1999]. Ir autori, kuri norāda, ka sānu zobu zaudējums izraisa TML pārslodzi, kā rezultātā notiek degeneratīvas izmaiņas. Bezzobu pacientiem, kuri nenēsā totālās zobu protēzes, TML traucējumi ir retāk nekā pacientiem, kuri nēsā totālās zobu protēzes [Hariman, 1990]. Citi autori atzīmē, ka TML traucējumu etioloģijā oklūzijas loma ir maza [Soikkonen, 1996; Greene, 2001].

Citu autoru pētījumos rentgenoloģiskās izmaiņas TML pacientiem ar aizvietotiem sānu zobiem un pacientiem ar neaizvietotiem sānu zobiem netiek novērotas, tāpat nenovēro atšķirības starp pacientu dzimumu un vecumu. Jāatzīmē, ka TML OA sastopamības biežums ir atkarīgs no valsts, kurā tiek veikti iedzīvotāju populācijas pētījumi, jo ir atšķirības starp dažādu valstu iedzīvotāju dentālo statusu. Šīs atšķirības ir saistītas ar diētas izmaiņām cilvēkiem ar zobu trūkumu un izņemamām zobu protēzēm, šie cilvēki uzturā vairāk lieto mīkstu pārtiku [Hiltunen, 2002].

Dažos pētījumos ir konstatēta vāja korelācija starp apakšžokļa kondiļa izmaiņām ortopantomogrammas izmeklējumos un klīniskām pazīmēm un simptomiem [Sato, 1996; Soikkonen, 1996; de Grandmont, 2009; Falconet, 2012].

Ir pieņemts uzskatīt, ka TML diska pārvietošanās var izraisīt OA [Larheim, 2005].

Liela nozīme tiek pievērsta pacienta adaptīviem faktoriem, ko ietekmē vecums, sistēmiskas slimības [Kang, 2006; Mercuri, 2008]. Vecums tiek uzskatīts par predispozīcijas faktoru, jo saslimšanas biežums un slimības smaguma pakāpe palielinās līdz ar vecumu [Zarb, 1999]. Ir pētījumi, kuros vecums tiek uzskatīts par vienu no TML OA etioloģijas cēloņiem, jo kalcija saturs locītavas diskā palielinās līdz ar vecumu.

Novecošanās rada palielinātu kalcifikāciju vai izmainītu mehānisko stresu, tāpat disku ietekmē vecums un locītavas skrimslis, arī hialuronskābes molekulas svars samazinās līdz ar vecumu. Hialuronskābe ietilpst locītavas skrimšļa sastāvā, un tai ir liela nozīmīga viskozitātes saglabāšanā [Tanaka, 2008]. Sistēmiskās slimības, tādas kā autoimūnās slimības, endokrīnās slimības, uztura izraisītas slimības, metaboliskās un infekcijas slimības, arī var ietekmēt skrimšļa metabolismu TML. Vairākos pētījumos atzīmē TML OA sāpju saistību ar hormoniem, īpaši estrogēna receptoru α [Kang, 2007]. Hormonālie faktori arī var atstāt ietekmi uz apakšžokļa kondiļa remodelēšanos [Tanaka, 2008] Augstam estrogēna līmenim ir nozīmīga loma TM OA patoloģijā; TML skrimslis ir jutīgi reaģē uz estrogēna līmeņa izmaiņām un ietekmē tā biežumu. Estrogēna ietekme uz TML skrimslis un subhondrālo kaulu joprojām tiek pētīta [Wang, 2013].

Pētījumā ar pelēm tika atklāts, ka patoloģiska apakšžokļa kondiļa subhondrālā kaula remodelēšanos izraisa augstas koncentrācijas aktivāciju TGF- β 1, kas ietekmē skrimslis, un TGF- β 1 ir nozīmīgs TML OA etioloģijā [Jiao, 2013].

3. Temporomandibulārās locītavas osteoartrīta patoģenēze. Literatūrā tiek minēti trīs galvenie OA patoģenēzes jēdzieni, kuri balstīti uz skrimšļaudiem un papildu faktoriem. Pirmie divi faktori ir saistīti ar skrimšļa faktoru. Pirmais faktors ir mehāniskā pieeja, kas apzīmē pārslodzi. Absolūto pārslodzi

novēro, kad nenormāla un / vai atkārtota mehāniskā slodze pārsniedz normālu locītavas skrimšļa adaptīvo kapacitāti, kas var izraisīt ekstracelulārās matricēs bojājumu un / vai hondrocītu traumēšanu. Biomateriālu, īpaši kologēna šķiedru vai proteīnu, bojājums var izraisīt saistošā šķidruma palielināšanos un proteoglikānu zudumu. Hondrocītu traumēšana var izraisīt palielinātas proteāzes aktivāciju, rezultātā samazinās proteāzes inhibitori.

Otrs faktors ir saistīts ar hondrocītu kontrolētu iekšējās remodelēšanās sistēmas bojājumiem. Tas izjauc balansu starp ekstracelulārās matricēs sintēzi un sabrukšanu. Trešais koncepts ir balstīts uz ārēju skrimšļa faktoru, kas var izraisīt skrimšļa sabrukšanu. Šis faktors iekļauj kvalitatīvu un / vai kvantitatīvu sinoviālā šķidruma samazināšanos, izmaiņas sinoviālajā membrānā, subhondrālā kaula mikrotraumas un asinsvadu izmaiņas [Dijkgraaf, 1995].

OA ir raksturīgi divi patoloģijas mehānismi: deģeneratīvais un iekaisuma [Stegenga, 2001]. OA var būt lokalizēts, parasti ir traumatiska rakstura (makrotrauma vai atkārtota mikrotrauma), bet var būt infekcijas artrītiska slimība [Broussard, 2005].

OA ir raksturīgas morfoloģiskās izmaiņas – tādas kā skrimšļa zudums. TML skrimšļa sabrukšana tiek sadalīta četrās grupās: 1) sākuma vai atgriezeniskā stadija; 2) agrīnā stadija; 3) starpposma vai vidējā stadija; 4) vēlīnā OA stadija [Dijkgraaf, 1995].

Augstas TML sloģošanas gadījumā notiek nepareiza locītavas lubricēšana, rezultātā locītavas virsma sabrūk, kas izraisa OA [Broussard, 2005]. Ilglaicīgas kompresijas spēku palielināšanās sekas ir sabiezējums, šūnu nekroze, intracelulārās matricēs sabrukšana un perforācija [Zarb, 1999]. Šķidrums, kas lubricē un aizsargā locītavas virsmu, ar vecumu mainās. Novērojot samazinās sinoviālā šķidruma uzkrāšanās un mazinās proteoglikānu sintēze, kas satur mazāk ūdens, līdz ar to samazinās pretestība kompresijai un notiek locītavas virsmas sabrukšana. Šis process palielina keratīna sulfātu un samazina hondroitīna sulfātu saturu sinoviālajā šķidrumā.

Šīs izmaiņas daļēji izraisa ūdens satura samazināšanos un skrimšļa proteoglikānu izmaiņas, notiek locītavas skrimšļa zudums, kas tiek uzskatīts par vienu no pirmajām izmaiņām OA gadījumā. Pētījumā, kurā sinoviālajā šķidrumā tika noteikta hondroitīna 6-sulfāta (C6S), hondroitīna 4-sulfāta (C4S) un hialuronskābes koncentrācija veseliem indivīdiem dažādās vecuma grupās (20–79 gadi), tika atklāts, ka CS un hialuronskābes koncentrācija variē ar vecumu – C6S un C4S proporcijas ir ievērojami zemākas 60–70 gadu vecuma grupā nekā 20–30 gadu vecuma grupā. Multiplās regresijas analīze uzrādīja ciešu vecuma korelāciju ar C6S koncentrāciju un proporcijas starp C6S un C4S. Locītavas izmaiņu pasliktināšanās biežāk novērojama vecākiem cilvēkiem, jo tās attīstās lēnāk un progresē dzīves laikā, kā arī norit ar mazāk izteiktām sāpēm, salīdzinot ar akūtām traumām jauniem cilvēkiem [Broussard, 2005].

OA akūtajā fāzē novēro sāpes un traucētu TML funkciju, iekaisums tiek apstiprināts sinoviālā šķidruma analīzēs. Iekaisuma gadījumā sinoviālajā šķidrumā novērojama augsta pirofosfātu koncentrācija. Pirofosfāti kombinācijā ar kalciju veido kristālus, kuri var izraisīt akūtu iekaisuma atbildi [Zarb, 1999]. Simptomi var attīstīties, jo turpinās locītavas skrimšļa sabrukšana un traucēta proteoglikānu un proteoglikānu enzīmu izdalīšanās sinoviālajā šķidrumā, kas izraisa tālāku degradāciju un rada sekundāru iekaisumu [Mejersjö, 2008]. Tiek uzskatīts, ka locītavas sāpes un stīvums, kā arī ierobežotas kustības ir sekundārā iekaisuma rezultāts locītavas audos [Zarb, 1999].

TML OA gadījumā novēro dažādus iekaisuma mediatorus, ar kaulu destrukciju saistītos citokīnus un proteīnāzi, kuri aktivizē OA, ieskaitot arī interleikīnus, interferonu-gamma, audzēja nekrozes faktoru-alfa, prostaglandīnu un citus, bet to koncentrācija bojājumā ne vienmēr ir izteikti augsta, tomēr atstāj ietekmi [Vernal, 2008]. Fibroblasti un sinoviālās šūnas aktivē matricēs metālproteīnāzi un kaula saistītos citokīnus, kuri kontrolē locītavas skrimšļa un kaula veidošanos un destrukciju un nosaka klīniskās TML OA pazīmes. TML OA patogēnēze molekulārajā līmenī joprojām nav skaidra [Vernal, 2008]. OA gadījumā sinoviālajā šķidrumā novērojama augsta pirofosfātu koncentrācija. Pirofosfāti kombinācijā ar kalciju veido kristālus, kuri var izraisīt akūtu iekaisuma atbildi [Zarb, 1999].

Hipoksijas perfūzijas teorija ir viena no teorijām, kas ierosina izskaidrot dažus patofizioloģiskos procesus, kas saistīti ar TML OA. Literatūras pētījumos tika atrastas četras publikācijas, kurās šis mehānisms ir saistīts ar OA citās locītavās (ceļa un pleca), bet nav tiešu pierādījumu, kas apliecina hipoksijas perfūzijas traumatisko mehānisma iedarbību uz TML OA.

Pētījumā ar dzīvniekiem tika atklāts, ka ekstracelulārās matricēs biglikāna un fibromodulīna proteīnu trūkums izjauc balansu starp ekstracelulārās matricēs veidošanos un sabrukšanu un sekmē TML OA attīstību [Embree, 2010].

Strukturālās izmaiņas ir kā kaskādes sērijas notikumu rezultāts, kas iekļauj neuropeptīdu sintēzi un atbrīvošanos, brīvo radikāļu ģenerēšanos, citokīnu sintēzi, palielinātu arahidona skābes metabolismu, matricu sabrukšanas enzīmu aktivāciju, proteāzes inhibitoru inhibīcijas un / vai sintēzes samazināšanos un pārveidotas šūnu ekstracelulārās matricēs mijiedarbību [Zarb, 1999].

Rentgenoloģiski novēro kaula izmaiņas un locītavas spraugas sašaurināšanos [de Souza, 2012]. Izvērtējot ortopantomogrammas uzņēmumus, TML galviņas virsmas saplacinājums, erozija un skleroze biežāk novērojama vecākiem pacientiem vecuma grupā no 41 līdz 60 gadiem un vecākiem [Mathew, 2011]. TML OA slimniekiem konusa stara datortomogrāfijā novēro samazinātu kondiļa galviņas, kondiļa un augšžokļa zara augstumu slimajā locītavā [Cho, 2009; Matsumoto, 2010], kas rada apakšžokļa viduslīnijas nobīdi [Matsumoto, 2010]. Tika konstatēts, ka nav pilnīgas korelācijas starp mikroskopiskiem, makroskopiskiem un radioloģiskiem izmeklējumiem vienā un tajā pašā locītavā. Šie atklājumi ilustrē neskaidrību starp remodelēšanās un deģeneratīviem procesiem [Zarb, 1999].

4. Temporomandibulārās locītavas osteoartrīta diagnostika. Ļoti nozīmīga OA izplatības noteikšanai ir diagnozes metode. Radioloģiskās pazīmes TML OA ir šādas: subhondrālā kaula skleroze, erozija, saplacināta / neregulāra vai deformēta kondiļa virsma, osteofīti un sašaurināta locītavas sprauga [Gynther, 1996; Sato, 1996; Soikkonen, 1996; Sano, 2008; Alexiou, 2009; Rando, 2012]. Sāpes un mutes atvēršanas grūtības biežāk novēro izmainītas TML kondiļa galviņas gadījumā rentgenoloģiskajos izmeklējumos. Pacientiem ar trokšņiem locītavā biežāk novēro rentgenoloģiskas izmaiņas TML kondiļa virsmā [Sato, 1996].

Datortomogrāfija. Datortomogrāfijas (DT) attēlos biežākās OA pazīmes ir samazināta locītavas sprauga, locītavas virsmas remodelēšanās un saplacinājums, kortikālā skleroze un sabiezējums, subkortikālās cistas, osteofīti un kalcificēti locītavas ķermeņi. Bieži šīs izmaiņas nekorelē ar simptomiem [Nah, 2012; Boeddinghaus, 2013]. Būtisks DT trūkums ir lielā starojuma deva, liels attēla izkropļojuma risks, kas saistīts ar projekcijas ģeometrijas īpatnībām un attēla iegūšanas ātrumu [Palmo, 2008].

Konusa stara datortomogrāfija. Konusa stara datortomogrāfija (KSDT) tiek uzskatīta par alternatīvu izmeklēšanas metodi deģeneratīvu izmaiņu gadījumā TML. KSDT uzskata par uzticamāko TML kaulaudu komponentu izmeklēšanas metodi [Ioi, 2008; Alexiou, 2009; Ferrazzo, 2013]. Šī metode ir viegli veicama, reproducējama un tiek veikta ar relatīvi zemu starojuma devu. KSDT ir skaidra trīsdimensionāla TML vizualizācija bez anatomisko blakusstruktūru iesaistīšanas [Alexiou, 2009]. Izmantojot KSDT metodi, ir iespējams diagnosticēt patoloģijas smagumu [Ferrazzo, 2013], bet nav iespējams novērtēt mīkstos audus [Ioi, 2008; Alexiou, 2009; Ferrazzo, 2013].

Magnētiskā rezonanse. Magnētisko rezonansi (MR) lieto gadījumos, kad, izmantojot klīniskos izmeklējumus un citas izmeklēšanas metodes, nevar noteikt skaidru diagnozi [Bas, 2011; Souza, 2012]. Ir autori, kuri uzsver, ka ir maza saistība OA klīniskajām pazīmēm un magnētiskās rezonanses diagnostikas metodei, un atzīmē to, ka primārā diagnostikas metode ir rentgenoloģiskā izmeklēšana [Gynther, 1996; Rando, 2012].

MR attēlos ir iespējams novērtēt gan mīkstos, gan cietos TM audus [Sano, 2008]. Šī metode ir visprecīzākā un neinvazīvākā, lai vizualizētu diska un kondiļa attiecības, tomēr tā ir dārga metode. Daudzās ārstniecības iestādēs MR lieto TML mīksto audu patoloģiju izmeklēšanai. MR attēlos tiek labi vizualizēta diska pozīcija, morfoloģija un kaula struktūras. MR ar kontrastvielu ievadīšanu ļauj diferencēt locītavas iekšējos traucējumus ar un bez iekaisuma pazīmēm [Larheim, 2005]. MR ir kontrindicēta pacientiem ar kardiostimulatoriem, intrakraniāliem asinsvadu klipšiem un metāla daļiņām acīs vai citās vitāli svarīgās orgānu struktūrās. To neiesaka pacientiem ar klaustrofobiju, aptaukošanos un nespēju atrasties nekustīgiem vairākas minūtes. Minēto iemeslu dēļ šī metode nevar tik iekļauta kā rutīnas izmeklēšanas metode [Manfredini, 2009; Bas, 2011].

Ultrasonogrāfija. Ultrasonogrāfija (USG) ir neinvazīva, lēta un viegli veicama metode, kura vizualizē diska un kondiļa attiecības. Galvenā metodes priekšrocība ir spēja attēlot locītavas struktūras dinamiku, īpaši diska un kondiļa attiecības. Pirmie USG TML lietoja Nabeih un Speculand 1991. gadā.

Kā USG trūkumi tiek minēta nepietiekama tehnika, lai noteiktu diska nobīdi laterāli vai mežiāli, sāniskas vai rotācijas sastāvdaļas. Vēl tiek minēta arī tehnikas precizitāte, kura ir atkarīga no operatora iemaņām [Manfredini, 2009; Bas, 2011]. Daudzi dati apliecina, ka USG novērtējums cieto audu patoloģijai ir mazāk precīzs nekā mīkstiemi audi [Manfredini, 2009].

Klīniskie izmeklējumi. TML traucējumu noteikšanai plaši tiek izmantotas trīs klasifikācijas: zinātniskie diagnostikas kritēriji (RDC / TMD) *Axis I* un *Axis II*. *Axis I* uzrāda fiziskos traucējumus, bet *Axis II* – apakšžokļa funkcijas pasliktināšanos un pacientu psihosociālo stāvokli [Dworkin, 1992]. Wilkes klasifikāciju iekšējiem TML traucējumiem un Amerikas Orofaciālo sāpju akadēmijas klasifikāciju klīniskajā praksē lieto visbiežāk [Dimitroulis, 2013]. Šīs metodes pieļauj lietot vairākas kaulaudu struktūru novērtēšanas iespējas, kuras saistītas ar OA. TML cieto audu komponentos, apakšžokļa kondilī un locītavas bedrītē / eminencē ir noteiktas pazīmes, kuras izraisa remodelēšanos vai deģeneratīvas kaulu izmaiņas. Pēc pilnīgas TML izmeklēšanas diagnoze var būt – normāla locītava, nenoteikta vai OA ietekmēta [Ahmad, 2009].

Klīniskai izmeklēšanai lieto dažādus izmeklēšanas testus, kuri iekļauj aktīvu žokļu kustību, pasīvu žokļa atvēršanu un palpāciju. Aktīvas žokļu kustības tests iekļauj mutes atvēršanu, aizvēršanu, laterālās un protruzīvās kustības, ko veic pats pacients. Pasīvo mutes atvēršanu veic operators – samazina apakšžokļa atvēršanu, pēc tam veic aktīvu atvēršanas kustību. Palpācija ietver bilaterālu *m. masseter* un *m. temporalis* palpāciju [Zarb, 1999].

Laboratoriskie izmeklējumi. TML sinoviālā šķidruma laboratoriskie izmeklējumi ir ierobežoti, jo tie nav rutīnas izmeklējumi, tā kā tiek iegūts ļoti mazs sinoviālā šķidruma daudzums [Ferrazzo, 2013]. Deģeneratīvu TML izmaiņu gadījumā sinoviālajā šķidrumā nenovēro augstāku 1. tipa kolagēna (CTX-I) koncentrāciju [Vos, 2012].

TML OA gadījumā nav noteikti specifiski laboratoriski testi, kuri nosaka skaidru OA diagnozi. Veicot laboratoriskos izmeklējumus, rezultāti neuzrāda reimatoīdā faktora, antinukleārās antivielas un eritrocītu grimšanas palielināšanos. Šos izmeklējumus veic tikai, lai izslēgtu citas diagnozes [Ferrazzo, 2013].

TML skrimšļa novērtēšanai tiek izmantoti specifiski laboratoriski testi. *Tanimoto* TML OA diagnostikai lieto pirolidīna un deoksipiridolīna marķierus. Šo marķieru daudzums tika noteikts urīna analīzēs un mērīts ar augstas izšķirtspējas hromatogrāfiju. Rezultāti uzrādīja, ka šo marķieru koncentrācija OA slimniekiem ir ievērojami augstāka. Salīdzinot ar klasiskām radioloģiskām izmeklēšanas metodēm, specifisko marķieru noteikšana ļauj ātrāk diagnosticēt locītavas patoloģijas un kalpo kā informācijas avots terapeitiskam efektam. Diemžēl šie marķieri ir jutīgi, bet nav specifiski. Specifisku informāciju par TML iekaisumu var iegūt, bioķīmiski izmeklējot aspirētu sinoviālo šķidrumu [Kostrzewa-Janicka, 2013].

5. Temporomandibulārās locītavas osteoartrīta ārstēšana. TML OA ārstēšana tiek iedalīta neinvazīvā, minimāli invazīvā un invazīvā vai ķirurģiskā [Mercuri, 2008; Souza, 2012; Zarb, 1999].

Neinvazīva iejaukšanās ir medikamentu lietošana – nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi, kortikosteroīdi īslaicīgai lietošanai (5–7 dienu kurss), muskuļu relaksanti, orālās palīgierīces (muskuļu relaksācijas kapes, šinas), fizikālā terapija, kas ietver ekstraorālās aplikācijas uz sāpošās locītavas (sildīšana, aukstuma aplikācijas), terapeitiski vingrinājumi (aktīvas un pasīvas žokļu kustības), ultra skaņa, elektrogālvāniska stimulācija, masāžas, ķermeņa stājas koriģēšana [Mercuri, 2008; Souza, 2012]. OA ārstēšana primāri sastāv no miera terapijas (ierobežotas žokļa kustības) [Machon, 2011].

TML OA terapeitiskā ārstēšana tiek iedalīta: 1) simptomātiskajā ārstēšanā, 2) predispozīcijas faktoru kontrolē vai samazināšanā, 3) patoloģisko komplikāciju ārstēšanā.

Pētījumā, kurā veica šinēšanu kopā ar artrocentēzi, konstatēti uzlabojumi 86% gadījumu; locītavas skalošanas rezultāti ievērojami samazina sāpes, bet šinēšana palīdz izvairīties no locītavas pārslodzes [Mejersjö, 2008; Machon, 2011]. Šī ārstēšanas metode ir veiksmīga tieši primārās ārstēšanas pacientiem ar TML OA [Machon, 2011]. Kvalitatīvi sistemātiski raksti uzrāda, ka šinēšana ir efektīvāka pacientiem ar muskuļu sāpēm, kas saistītas ar TML. Okluzālās šinas iesaka OA slimniekiem ar ilgstošām sāpēm TML. Hroniskas TML sāpes ir 83% pacientu, un Ekbergs un Nilner norāda, ka stabilizācijas kapes samazina subjektīvās TML traucējumu izraisītās sāpes [Badel, 2011]. Diklofenaksa (nesteroidais pretiekaisuma medikaments) lietošana samazina sāpes pie žokļu kustībām un jutīgumu pie palpācijas [Mejersjö, 2008].

Minimāla invazīva iejaukšanās ir intraartikulāras injekcijas – hialuronskābe, kortikosteroīdi, artrocentrēze, artroskopiskā ķirurģija.

Kortikoidu injekcijas palīdz pie jebkura veida iekaisuma TML. Biežāk lietojamais kortikosteroīds ir *Triamcinolone*. Medikamentu parasti ievada 10–20 mg katrā locītavā. Kortikosteroīdus parasti sajauc vienādā daudzumā ar lokālu anestētisku līdzekli, kas injekciju padara mazāk sāpīgu. Vispārējās vadlīnijas nosaka, ka injekcijas var veikt ne vairāk kā divas reizes 12 mēnešos [Broussard, 2005].

Veicot atsevišķas kortikosteroīdu injekcijas, tiek iegūti labi īslaicīgi un ilglaicīgi rezultāti sāpju samazināšanai un tiek normalizēta locītavas funkcija [Zarb, 1999; Bjørnland, 2007]. Kortikosteroīdiem novēro blakusparādības, piemēram, locītavu slimības progresiju [Bjørnland, 2007].

Ir pētījumi, kuri parāda, ka OA uzlabošanas novēro vairāk nekā trešdaļai TML pacientu, kuriem veiktas nātrija hialuronāta vai kortikosteroīdu injekcijas [Møystad, 2008]. Nātrija hialuronātam novēro mazāk blakusparādību, un šis preparāts arī uzrāda ievērojamu simptomātisko sāpju un pazīmju samazināšanos TML OA [Zarb, 1999; Bjørnland, 2007].

Steroīdus neiesaka lietot kā rutīnas procedūru zema iekaisuma OA. To biežāk lieto akūta OA gadījumā. Biežāk lietotais ir prednizolona trimetilacetāts (25 mg), ko injicē ne biežāk kā 2 reizes 6 mēnešos [Mercuri, 2008].

Hialuronskābes (HS) injekcijas uzlabo un atjauno normālu lubricēšanu locītavā. HS injekcijas locītavā uzrāda efektīvus ārstēšanas rezultātus vecāka gadagājuma pacientiem ar iekaisuma degeneratīviem traucējumiem [Guarda-Nardini, 2009]. HS ir lineāri nesazarots polisaharīds, kas sastāv no atkārtotām disaharītu vienībām un ir no glikozamīnglikāna grupas. HS ir normāla sinoviālā šķidrums sastāvā [Guarda-Nardini, 2009; Manfredini, 2009]. HS locītavā ražo hondrocīti un sinoviocīti. Pacientiem ar OA tie depolimerizējas, rezultātā samazinās molekulas svars un viskoelasticitāte [Guarda-Nardini, 2007].

Eksogēnā HS stimulē endogēnās HS sintēzi no sinoviocītiem OA skartajā locītavā, samazinot berzes koeficientu un riska bojājumu locītavā [Guarda-Nardini, 2009; Manfredini, 2009]. OA skartajā locītavā HS koncentrācija un molekulas svars sinoviālajā šķīdumā ir samazināts. HS un artrocentēzes ārstēšanas rezultāti liecina, ka augstāka ārstēšanas efektivitāte un stāvokļa uzlabošanās novērojama vecāka gadagājuma pacientiem (> 65 gadi) [Guarda-Nardini, 2009].

TML OA HS kopā ar artrocentēzes ārstēšanu uzrāda uzlabojumus 6 mēnešus pēc ārstēšanas [Manfredini, 2009; Su, 2013] vai arī gadu pēc cikliskām HS injekcijām, kuras veiktas uzreiz pēc artrocentēzes. Tāpat novēro ārstēšanas efektivitāti objektīviem un subjektīviem parametriem [Guarda-Nardini, 2007].

Ārstējot pacientus ar HS injekcijām, HS molekulas svaram nav nozīmes, jo uzlabojumi novērojami pie dažādu HS molekulas svara [Guarda-Nardini, 2007]. Ārstējot pacientus ar HA injekcijām un perorāli lietojot glikozamīnu, uzlabojumus novēro vienādi gan sievietēm, gan vīriešiem. Šai terapijai ir labi un stabili rezultāti dzīves kvalitātes uzlabošanā TML OA slimniekiem 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas [Su, 2013].

Glikozamīns (GA) ir laba alternatīva nesteroidiem pretiekaisuma medikamentiem, jo tas ir sastopams locītavas skrimšļa sastāvā. Ir pētījumi, kuri parāda, ka GA samazina sāpes locītavā, tomēr citos GA nesamazina locītavas sāpes. Pētījumā secināts, ka, salīdzinot GA un nesteroidos pretiekaisuma medikamentus, sāpes samazinās, lietojot abas vielas. Nguyen un citi autori atzīmē, ka nenovēro sāpju mazināšanos pēc 12 nedēļu ārstēšanas ar glikozamīna hidrohlorīdu un hondroitīna sulfātu. GA neatbrīvo no TML OA pazīmēm un simptomiem [Johansson, 2011].

GA iesaka lietot, lai atbrīvotu no simptomiem pacientus, kuri cieš no OA, jo tas piegādā vielas, kuras piedalās skrimšļa atjaunošanā, atvieglo sāpes un atjauno funkcijas [Su, 2013].

Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērots, ka pārveidotais augšanas faktors β (TGF- β) mikroskopiskā līmenī ievērojami samazina locītavas skrimšļa sabrukšanu izraisa TML OA. TGF- β ir 25-kDa disulfīda saistītais dimēriskais proteīns, kas hondrocītos stimulē proteoglikānu paaugstināšanos un II tipa kolagēna veidošanos. TGF- β var veicināt bojātās locītavas skrimšļa atjaunošanas procesu, un tam ir nozīmīga loma locītavas patoloģijas vides uzlabošanā [Man, 2009].

Invazīva ķirurģiska iejaukšanās ir kaula un locītavas procedūras, osteotomija, artroplastika, alloplastiska hemiartroplastika, autogēna hemiartroplastika [Mercuri, 2008; Souza, 2012]. Pie invazīvās vai ķirurģiskās iejaukšanās tiek minēta artroplastika (izlīdzina locītavas galviņas virsmu, likvidējot osteofītus, eroziju un nelīdzenumus) [Souza, 2012]. Atvērtā ķirurģija (artroplastika) un TML aizvietošana kā ārstēšanas metode tiek lietota tikai tajos gadījumos, kad citas terapeitiskās ārstēšanas metodes ir bijušas neveiksmīgas [Machon, 2011].

Wolford un citi publicē kritērijus TML protētiskai rekonstrukcijai: 1) iepriekšējas multiplas operācijas, 2) iepriekšēju alloplastisku implantu zaudējums, 3) OA, 4) iekaisuma vai resorbcijas artrīts, 5) saistaudu vai autoimūnas slimības, 6) ankiloze, 7) audu trūkums vai deformētas struktūras. Autors uzsver, ka ir tikai viena absolūta indikācija ķirurģiskai TML ārstēšanai – fokālas locītavas sāpes ievērojami skar dzīves kvalitāti un noteikts anatomisks, patoloģisks bojājums, kuru iespējams novērst ar ķirurģisku iejaukšanos. Pēc daļējas locītavas atjaunošanas ar metāla endoprotēzi sāpes samazinās apmēram 80% pacientu, kā arī uzlabojas locītavas funkcija [Baltali, 2008]. Wolford un citi uzrāda labus vai veiksmīgus rezultātus 86% pacientu un sliktus rezultātus 14% pacientu pēc totālas locītavas rekonstrukcijas.

6. Temporomandibulārās locītavas osteoartrīta saistība ar osteoporozi. Epidemioloģiskie pētījumi liecina, ka kaula veidošanās aģentiem ir pozitīva ietekme uz OA. Sievietēm, kuras pēcmenopauzes periodā lieto hormonu aizstājterapiju, novēro mazākas strukturālās izmaiņas locītavās nekā sievietēm, kuras nelieto estrogēnu [Roux, 2012]. Pēcmenopauzes osteoporozes gadījumā, samazinoties estrogēna līmenim asinīs, palielinās osteoklastu daudzums un novēro straujāku kaula noārdīšanos [Riggs, 2005]. Klīniskajos pētījumos ar alendronātu un stroncija ranelātu sievietēm pēcmenopauzes vecumā ar osteoporozi rentgenoloģiski konstatēts, ka šī ārstēšana samazina OA pazīmes mugurkaulājā. Savukārt citos pētījumos ar risedronātu rentgenoloģiski ievērojami nesamazinās OA. Kaula veidošanās aģentu medikamentiem nav stipri izteikta efekta uz OA attīstību [Roux, 2012].

Subhondrālā kaula resorbciju novēro OA attīstības sākumstadijā un klīniskajos pētījumos novēro saistību starp kaula veidošanās marķieriem un resorbciju, skrimšļa zudumu. Kaula bojājumi magnētiskās rezonanses izmeklējumos uzrāda arī kaula smadzeņu bojājumus, kas ir riska faktors to struktūras bojājumiem. Šie kaula smadzeņu bojājumi saistīti ar lokālas slodzes palielināšanos (tie palielina kaula blīvumu). Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka kaula antiresorbtīviem medikamentiem ir ietekme uz OA. Tiek minēts, ka *Pamidronate disodium* lietošana ietekmē skrimšļa metabolismu un samazina OA. Savukārt alendronāta lietošanas rezultātā tiek kavēts locītavas kaula zudums un samazinās skrimšļa degradācija. Posttraumatiska OA gadījumā alendronāts samazina osteofītu veidošanos [Roux, 2012]. Samazināts kaulu minerālblīvums un palielināta kaulu aprite ir OA sākumstadija ceļu locītavā [Jiao, 2013].

TML kondiļa spongiozā kaula blīvums un tilpums ir zemāks bezzobu pacientiem nekā pacientiem ar zobiem. Novēro arī morfoloģiskas spongiozā kaula izmaiņas TML starp bezzobu pacientiem un pacientiem ar zobiem [Giesen, 2004]. TML OA gadījumā novēro arī kvantitatīvas un kvalitatīvas kaula izmaiņas, kuras izraisa remodelēšanās veids locītavas kaulaudu komponentos [Krisjane, 2012].

Secinājumi

TML ir unikāla locītava, tā piedalās gan pie košļāšanas, gan pie runāšanas funkcijas. TML OA gadījumā standarta diagnostikas metodes un ārstēšanas nav, jo nav īsti skaidrs šūnu un molekulārais darbības pamats pie TML bioloģijas un patoloģijas. TML apakšžokļa kondiļa skrimslis ir atšķirīgs no citām locītavām, un tam piemīt īpašas morfoloģiskās, funkcionālās, biomehāniskās un bioloģiskās īpašības [Embree, 2010].

Svarīga ir arī ģenētiskā predispozīcija, traumas, dentālās morfoloģijas defekti [Zarb, 1999]. Pacientiem ar TML OA novēro apakšžokļa rotāciju uz mugurpusi, retroinklinētus incīsius un samazinātu sejas mugurējās daļas augstumu, bet netiek novērota saistība starp TML OA, galvas pozīciju un dento-faciālo morfoloģiju [Ioi, 2008].

Atpūta un žokļu vingrinājumi tiek uzskatīti par nozīmīgu uzlabojumu stratēģiju OA TML [Zarb, 1999].

Osteoartrīts netiek uzskatīts par neatgriezenisku slimību, tā pazīmes un simptomi svārstās, tie ar laiku mēdz samazināties un bieži pat izzūd [Zarb, 1999].

Formas korespondence – 3D virsmas kartografēšanas tehnika, lietojot konusa stara datortomogrāfijas attēlus, – ir attīstīta, lai precīzi lokalizētu un noteiktu apakšžokļa kondiļa resorbtīvās izmaiņas. Šī izmeklēšanas metode uzrāda statistiski pozitīvu korelāciju starp lokalizāciju un kondiļa resorbciju, sāpju intensitāti un ilgumu [Cevdanes, 2010].

TML OA biežāk novēro vecākiem cilvēkiem, īpaši sievietēm pēcmēnopauzes periodā. Būtiskākā TML OA pazīme ir krepitācija un sāpes. Sāpes TML OA slimniekiem samazinās līdz ar vecumu. Liela nozīme ir TML OA diagnostikas metodei.

Pašlaik viena no precīzākajām diagnostiskās metodēm ir MR, jo tā ļauj novērtēt gan mīkstos, gan cietos audus, kā arī diska un kondiļa attiecības.

Vēl joprojām nav pilnībā skaidra TML OA etioloģija un patoģenēze, tādēļ tiek veikti arvien jauni laboratoriski un klīniski pētījumi.



Temporomandibular Joint Osteoarthritis in Adults

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a chronic, multifactorial and degenerative disease, characterised by degradation of joints. OA commonly affects hands, feet, spine, hips and knees. OA can also occur in temporomandibular joint (TMJ), usually in women older than 50 years of age.

The aim of the study was to summarise and compare the most recent literature about aetiology, epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment methods of OA in TMJ.

A literature search was conducted using PubMed and EBSCO databases. The search was limited to articles published in the English language since 1990, indicating OA of TMJ in adults.

A total of 100 scientific papers were reviewed, from which 66 were included and analysed within the study.

OA of TMJ is a serious degenerative disorder and most severe cases develop with aging of the patients. The aetiology and pathogenesis of OA in TMJ are still not clearly defined. However, the incidence of OA in TMJ depends on the diagnostic criteria, examination methods and patient selection.

Keywords: osteoarthritis, temporomandibular joint disorders, aetiology, epidemiology, pathogenesis.

Literatūra

1. Abubaker A. O. Temporomandibular disorders: An evidence-based approach to diagnosis and treatment. – Quintessence, 2006. – Pp. 234–341.
2. Ahmad M., Hollender L., Anderson Q., et al. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD): Development of image analysis criteria and examiner reliability for images // Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009; 107: 844–859.
3. Alexiou K. E., Stamatkisi H. C., Tsiklaksi K. Evaluation of the severity of temporomandibular joint osteoarthritic changes related to age using cone beam computed tomography // Dentomaxillofac Radiol, 2009; 38: 141–147.
4. Badel T., Lovko S. K., Podoreski D., et al. Anxiety, splint treatment and clinical characteristics of patients with osteoarthritis of temporomandibular joint and dental students pilot study // Med Glas (Zenica), 2011 Feb; 8 (1): 60–63.
5. Baltali E., Keller E. E. Surgical management of advanced osteoarthritis of the temporomandibular joint with metal fossa-eminence hemijoint replacement: 10-year retrospective study // J Oral Maxillofac Surg, 2008 Sep; 66 (9): 1847–1855.
6. Bas B., Yılmaz N., Gökce E., Akan H. Diagnostic value of ultrasonography in temporomandibular disorders // J Oral Maxillofac Surg, Med and Pathol, 2011 May; 69 (5): 1304–1310.

7. Bjørnland T., Gjaerum A. A., Møystad A. Osteoarthritis of the temporomandibular joint: An evaluation of the effects and complications of corticosteroid injection compared with injection with sodium hyaluronate // *J Oral Rehabil*, 2007 Aug; 34 (8): 583–589.
8. Boeddinghaus R., Whyte A. Computed tomography of the temporomandibular joint // *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 2013 Aug; 57 (4): 448–454.
9. Broussard J. S. Jr. Derangement, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis of the temporomandibular joint: Implications, diagnosis, and management // *Dental Clinic of North America*, 2005 Apr; 49 (2): 327–342.
10. Carlsson G. E. Epidemiology and treatment need for temporomandibular disorders // *J Orofac Pain*, 1999 Fall; 13 (4): 232–237.
11. Cevdanes L. H., Hajati A. K., Paniagua B., et al. Quantification of condylar resorption in temporomandibular joint osteoarthritis // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2010 Jul; 110 (1): 110–117.
12. Cho B. H., Ahn Y. W., Jung Y. H. Comparison of mandibular morphology between patients with temporomandibular joint osteoarthritis and asymptomatic normal subjects // *Quintessence Int*, 2009 Sep; 40 (8): 49–54.
13. De Grandmont P. Osteoarthrosis/osteoarthritis in the temporomandibular joints // *Int J Prosthodont*, 2009 Sep-Oct; 22 (5): 530–532.
14. De Souza R. F., Lovato da Silva C. H., Nasser M., et al. Interventions for the management of temporomandibular joint osteoarthritis // *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Apr 18; 4: CD007261. doi: 10.1002/14651858.CD007261.pub2. Review.
15. Dijkgraaf L. C., de Bont L. G., Boering G. The structure, biochemistry, and metabolism of osteoarthritic cartilage: A review of the literature // *J Maxillofac Oral Surg*, 1995 Oct; 53 (10): 1182–1192.
16. Dimitroulis G. A new surgical classification for temporomandibular joint disorders // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2013 Feb; 42 (2): 218–222.
17. Dworkin S. F., LeReche L. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Review, criteria, examinations and specifications, critique // *J Craniomandib Disord*, 1992; 6: 301–355.
18. Embree M. C., Kilts T. M., Ono M., et al. Biglycan and fibromodulin have essential roles in regulating chondrogenesis and extracellular matrix turnover in temporomandibular joint osteoarthritis // *Am J Speech Lang Pathol*, 2010 Feb; 176 (2): 812–826.
19. Ferrazo K. L., Osório L. B., Ferrazo V. A. CT images of a severe TMJ osteoarthritis and differential diagnosis with other joint disorders // *Case Report Dent*, 2013: 242685.
20. Greene Ch. S. The etiology of temporomandibular disorders: Implication of treatment // *J Orofac Pain*, 2001; 15 (92): 93–116.
21. Guarda-Nardini L., Manfredini D., Stifano M., et al. Intra-articular injection of hyaluronic acid for temporomandibular joint osteoarthritis in elderly patients // *Stomatologija*, 2009; 11 (2): 60–65.
22. Guarda-Nardini L., Stifano M., Brombin C., et al. A one-year case series of arthrocentesis with hyaluronic acid injections for temporomandibular joint osteoarthritis // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007 Jun; 6: 14–22.
23. Gynther G. W., Tronje G., Holmlund A. B. Radiographic changes in the temporomandibular joint in patients with generalized osteoarthritis and rheumatoid arthritis // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1996 May; 81 (5): 613–618.
24. Hariman L. P., Snowdon D. A., Messer L. B., et al. Temporomandibular joint dysfunction and selected health parameters in the elderly // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1990; 70 (40): 40613.
25. Hiltunen K., Peltola J. S., Vehkalahti M. M., et al. A 5-year follow-up of signs and symptoms of TMD and radiographic findings in the elderly // *Int J Prosthodont*, 2003; 16 (6): 631–634.
26. Ioi H., Matsumoto R., Nishioka M., Goto T. K., et al. Relationship between head posture and dentofacial morphology in patients with TMJ osteoarthritis / osteoarthrosis // *World J Orthod*, 2008 winter; 9 (4): 329–336.
27. Israel H. A., Diamond B., Saed Nejad F., Ratcliffe A. Correlation between arthroscopic diagnosis of osteoarthritis and synovitis of the human temporomandibular joint and keratan sulfate levels in the synovial fluid // *J Oral Maxillofac Surg*, 1997; 55 (3): 210–217.
28. Jiao K., Zhang M., Niu L., et al. Overexpressed TGF- β in subchondral bone leads to mandibular condyle degradation // *J Dent Res*, 2014 Feb; 93 (2): 140–147.
29. Johansson A., Unell L., Carlsson G. E., et al. Gender difference in symptoms related to temporomandibular disorders in a population of 50-year-old subjects // *J Orofac Pain*, 2003; 17 (1): 29–35.
30. Johansson C. B., Dahlström C. L. No effect of glucosamine sulfate on osteoarthritis in the temporomandibular joints – a randomized, controlled, short-term study // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2011; 112: 760–766.
31. Kang S. C., Lee D. G., Choi J. H., et al. Association between estrogen receptor polymorphism and pain susceptibility in female temporomandibular joint osteoarthritis patients // *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2007 May; 36 (5): 391–394.

32. Kostrzewa-Janicka J., Mierzwinska-Nastalska E., Jurkowski P., et al. Assessment of temporomandibular joint disease // *Adv Exp Med Biol*, 2013; 788: 207–211.
33. Krisjane Z., Urtane I., Krumina G., et al. The prevalence of TMJ osteoarthritis in asymptomatic patients with dentofacial deformities: A cone-beam CT study // *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2012; 6: 690–695.
34. Lamot U., Strojjan P., Šurlan Popović K. Magnetic resonance imaging of temporomandibular joint dysfunction-correlation with clinical symptoms, age, and gender // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2013; 116 (2): 258–263.
35. Larheim T. A. Role of magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of the temporomandibular joint // *Cells Tissues Organs*, 2005; 180 (1): 6–21.
36. Man C., Zhu S., Zhang B., Hu J. Protection of articular cartilage from degeneration by injection of transforming growth factor-beta in temporomandibular joint osteoarthritis // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009 Sep; 108 (3): 335–340.
37. Machon V., Hirjak D., Lukas J. Therapy of the osteoarthritis of the temporomandibular joint // *J Craniomaxillofac Surg*, 2011 Mar; 39 (2): 127–130.
38. Manfredini D., Bonnini S., Arboretti R., Guarda-Nardini L. Temporomandibular joint osteoarthritis: An open label trial of 76 patients treated with arthrocentesis plus hyaluronic acid injections // *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2009 Aug; 38 (8): 827–834.
39. Manfredini D., Guarda-Nardini L. Ultrasonography of the temporomandibular joint: A literature review // *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2009 Dec; 38 (12): 1229–1236.
40. Mathew A. L., Sholapurkar A. O., Pai K. M. Condylar changes and its association with age, TMD, and dentition status: A cross-sectional study // *Int J Dent*, 2011; Article ID 413639, 1–7.
41. Mejersjö C., Wenneberg B. Diclofenac sodium and occlusal splint therapy in TMJ osteoarthritis: A randomized controlled trial // *J Oral Rehabil*, 2008 Oct; 35 (10): 729–738.
42. Mercuri L. G. Osteoarthritis, osteoarthrosis, and idiopathic condylar resorption // *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2008 May; 20 (2): 169–183.
43. Møystad A., Mørk-Knutsen B. B., Bjørnland T. Injection of sodium hyaluronate compared to a corticosteroid in the treatment of patients with temporomandibular joint osteoarthritis: A CT evaluation // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008 Feb; 105 (2): 53–60.
44. Nah K. S. Condylar bony changes in patients with temporomandibular disorders: A CBCT study // *Imaging Sci Dent*, 2012; 42 (4): 249–253.
45. Palconet G., Ludlow J. B., Tyndall D. A., Lim P. F. Correlating cone beam CT results with temporomandibular joint pain of osteoarthritic origin // *Dentomaxillofac Radiol*, 2012; 41 (20): 126–130.
46. Palmo J. M., Ruch E., Amberman B. D., et al. Image distortion and spiral resolution of a commercially available cone-beam computed tomography machine // *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2008; 134: 573–582.
47. Pereira F. J. Jr., Lundh H., Westesson P. L. Morphologic changes in the temporomandibular joint in different age groups. An autopsy investigation // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1994; 78 (3): 279–287.
48. Rando C., Waldron T. TMJ osteoarthritis: A new approach to diagnosis // *Am J Phys Anthropol*, 2012; 148: 45–53.
49. Riggs B. L., Parfitt A. M. Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodelling // *J Bone Miner Res*, 2005; 20 (2): 177–184.
50. Roux C., Richette P. Impact of treatments for osteoporosis on osteoarthritis progression // *Osteoporos Int*, 2012 November; 23 (8): 881–883.
51. Sato H., Osterberg T., Ahlqvist M., et al. Association between radiographic findings in the mandibular condyle and temporomandibular dysfunction in an elderly population // *Acta Odontol Scand*, 1996 Dec; 54 (6): 384–390.
52. Soikkonen K., Hiltunen K., Ainamo A. Radiographic condylar findings and occlusal imbalance in old people // *J Oral Rehabil*, 1996 December; 23 (12): 856–859.
53. Sano T., Yajima A., Otonari-Yamamoto M., et al. Interpretation of images and discrepancy between osteoarthritic findings and symptomatology in temporomandibular joint // *Japanese Dental Science Review*, 2008; 44: 83–89.
54. Sano T., Yamamoto M., Okano T., et al. Common abnormalities in temporomandibular joint imagines // *Curr Probl Diagn Radiol*, 2004; 33: 16–24.
55. Schmitter M., Essig M., Seneadza V., et al. Prevalence of clinical and radiographic signs of osteoarthrosis of the temporomandibular joint in an older persons community // *Dentomaxillofac Radiol*, 2010; 39 (4): 231–234.
56. Souza R. F., Silva C. H. L., Nasser M., et al. Interventions for the management of temporomandibular joint osteoarthritis // *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 4.
57. Stegenga B. Osteoarthritis of the temporomandibular joint organ and its relationship to disc displacement // *J Orofac Pain*, 2001 summer; 15 (3): 193–205.

58. Su N., Yang X., Liu Y., et al. Evaluation of arthrocentesis with hyaluronic acid injection plus oral glucosamine hydrochloride for temporomandibular joint osteoarthritis in oral-health-related quality of life // *J Craniomaxillofac Surg*, 2014; 1–6.
59. Tanaka E., Detamore M., Mercuri L. G. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment // *J Dent Res*, 2008 Apr; 87 (4): 296–307.
60. Vernal R., Velásquez E., Gamonal J., et al. Expression of proinflammatory cytokines in osteoarthritis of the temporomandibular joint // *Arch Oral Biol*, 2008 Oct; 53 (10): 910–915.
61. Vos L. M., Kuijjer R., Huddleston S. J. J., Stegenga B. Alteration of cartilage degeneration and inflammation markers in temporomandibular joint osteoarthritis occurs proportionally // *J Oral Maxillofac Surg*, 2013; 71 (10): 1659–1664.
62. Wang X. D., Kou X. X., Meng Z., et al. Estrogen aggravates iodoacetate-induced temporomandibular joint osteoarthritis // *J Dent Res*, 2013; 92 (10): 918–924.
63. Xiao D., Hu J., Chen K., et al. Protection of articular cartilage by intra-articular injection of NEL-like molecule 1 in temporomandibular joint osteoarthritis // *J Craniofac Surg*, 2012 Jan; 23 (1): 55–58.
64. Yajima A., Sano T., Otonari-Yamamoto M., Otonari T., et al. MR evidence of characteristics in symptomatic osteoarthritis of the temporomandibular joint: increased signal intensity ratio on proton density-weighted images of bone marrow in the mandibular condyle // *J Craniomandibular Practice*, 2007 Oct; 25 (4): 250–256.
65. Zarb G. A., Carlsson G. E. Temporomandibular disorders: Osteoarthritis // *J Orofac Pain* 1999 Fall; 13 (4): 295–306.

Temporomandibulārās locītavas trokšņu kritisks novērtējums atgriezeniska diska pārvietojuma diagnozes gadījumā: literatūras apskats

Daina Spūle, Una Soboļeva, Evija Ņikitina

Rīgas Stradiņa universitāte, Zobu protezēšanas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Zobārstniecības praksē nākas saskarties ar pacientu sūdzībām par trokšņiem temporomandibulārā locītavā (TML). Ilgu laiku pētnieki uzskatīja, ka klikšķis ir galvenā pazīme, kas liecina par atgriezenisku TML diska pārvietojumu. Tomēr trokšņi locītavā var būt dzirdami arī indivīdiem, kuriem var būt un var arī nebūt temporomandibulāro traucējumu (TMT) raksturīgie simptomi (sāpes, funkcijas ierobežojumi).

Darba mērķis. Analizējot zinātnisko literatūru, novērtēt saistību starp TML trokšņiem un TML diska pārvietojumu, izvērtējot klīnisko izmeklējumu apstiprinājumu ar magnētiskās rezonanses (MR) un datortomogrāfijas (DT) izmeklējumiem.

Materiāls un metodes. Literatūra tika meklēta gan manuāli, gan elektroniski *PubMed*, *EBSCO*, *DynaMed* datu bāzēs, iekļaujot publikācijas angļu valodā no 1992. līdz 2014. gadam.

Rezultāti. Pavisam tika atrasti 72 raksti, no kuriem literatūras apskatā iekļauti 59. Šajā rakstā apkopoti un analizēti literatūras dati par trokšņiem TML saistībā ar TML diska pārvietojuma diagnozi. Klīniski noteiktai diska pārvietojuma diagnozei rezultātu sakritība ar MR ir 37–95% un ar DT – 40–67%.

Secinājumi. Troksnis TML ne vienmēr norāda uz atgriezenisku diska pārvietojumu. Tas var būt saistīts arī ar diska virsmas bojājumu, morfoloģiskām izmaiņām locītavas galviņā un / vai locītavas paugurā.

Atslēgvārdi: temporomandibulārie traucējumi, iekšējais bojājums, atgriezenisks diska pārvietojums, zinātniski pamatoti kritēriji temporomandibulārās locītavas izmaiņu diagnosticēšanai, klikšķēšana, attēldiagnostika, magnētiskā rezonanse, datortomogrāfija.

Ievads

Temporomandibulārie traucējumi ir kopējs termins klīniskām problēmām, kas ietver košļāšanas muskuļus, temporomandibulāro locītavu vai abus [Okeson, 1996]. Raksturojošie simptomi un pazīmes ir sāpes košļāšanas muskuļos un / vai TML, kas pastiprinās pie funkcijas, trokšņi TML, apakšžokļa kustību ierobežojums un nobīde [Dworkin, LeResche, 1992; Okeson, 1996; McNeill, 1997].

Vesela TML nodrošina artikulāciju starp kustīgu apakšžokli un fiksētu temporālo kaulu. Tā ir ļoti komplicēta locītava ar augstām adaptācijas spējām, kas veic eņģes un slīdēšanas kustības [Pellizoni, 2006] un tās apraksta kā klusas.

Zobārstniecības praksē nākas saskarties ar pacientu sūdzībām par trokšņiem TML pie funkcijas. Ir dažādi trokšņu klasifikācijas veidi, kurus var iedalīt pēc rakstura, laika, intensitātes, etioloģijas,

atvēršanas cikla. Zinātniskajā literatūrā par to runā dažādi, tomēr pamatā izmanto klasifikāciju pēc paša trokšņa rakstura, diferencējot klikšķi (skaidrs, īss troksnis ar skaidru sākumu un beigām) un krepitāciju (ass, griezīgs vai gurkstošs troksnis).

Daudzos gadījumos TML klikšķis ir bez sāpēm vai disfunkcijas [Okeson, 2005], tāpēc TML varētu nosaukt par sociāla rakstura locītavu, jo dzirdamais troksnis uztrauc gan pašu cilvēku, gan apkārtējos. Šie pacienti vēršas pie ārsta, tomēr daļa pacientu, ja troksnim nepievienojas sāpes vai funkcijas ierobežojumi, to uzskata par nenozīmīgu un ignorē.

Epidemioloģiskos pētījumos TML trokšņu izplatība populācijā pusaudžiem ir no 9 līdz 26% un pieaugušiem – no 14 līdz 65%; sievietēm tā ir augstāka nekā vīriešiem [Pharaboz, 1993; Glass, 1993; Goulet, 1995; Le Resche, 1997; List, 1998].

Klikšķis TML ir viens no raksturīgākajiem simptomiem un pazīmēm ar neskaidru attīstību [Gossi, 2004]. 20. gadsimta 80. gados ilgu laiku pētnieki uzskatīja, ka klikšķis ir galvenā un pirmā pazīme, kas liecina par TML atgriezenisku diska pārvietojumu [Isberg-Holm, 1982; Schwartz, 1984; Eriksson 1985; Wilkes, 1989; Dolwick, 1995].

Atgriezenisks diska pārvietojums ir viens no klikšķa cēloņiem – pārsvarā recīprokālām klikšķim: aizvērtas mutes pozīcijas gadījumā diska aizmugurējās saites ir novietotas kondiļa priekšpusē, bet normālas diska un kondiļa attiecības izveidojas, ja ir maksimāli atvērta mute. Pirmais klikšķis veidojas, kad kondilis šķērso diska aizmugurējās saites un atgriežas normālā stāvoklī ar disku. Otrs klikšķis ir dzirdams, aizverot muti, kad diska aizmugurējās saites slīd uz priekšu pa kondili. Aizvēršanas klikšķis ir daudz maigāks nekā atvēršanas [Huddleston, 2004], un to sastop, pirms kondilis atgriežas TML bedrē [Huddleston, 2002]. Ir pieņemts, ka TML trokšņi veidojas berzes rezultātā starp artikulējošiem audiem, pārvarot kādu šķērsli kondiļa kustības laikā [Prinz, 1998; Nitzan, 2001; Milam, 2005].

Tā kā klīniskajā praksē klikšķis ir viena no galvenajām pazīmēm, ar ko bieži nākas saskarties, tad, attīstoties attēldiagnostikas metodēm, tika apšaubīts, ka klikšķis ir galvenā pazīme, kas liecina par atgriezenisku diska pārvietojumu.

Darba mērķis

Analizēt zinātnisko literatūru, novērtējot saistību starp trokšņiem TML un TML atgriezenisku diska pārvietojumu, izvērtējot klīnisko izmeklējumu apstiprinājumu ar MR un DT izmeklējumiem.

Materiāls un metodes

Tika veikta literatūras atlase angļu valodā PubMed, EBSCO, DynaMed datu bāzēs, ar atslēgvārdiem *temporomandibular disorders, internal derangement, disc displacement, RDC / TMD, clicking, diagnostic imaging, magnetic resonance, cone beam*. Pēc atlases analīzei tika izmantoti 59 raksti, kas publicēti no 1992. līdz 2014. gadam: 7 pārskata raksti, 49 kontrolētie pētījumi, 3 metaanalīzes pētījumi.

Rezultāti

Pavisam tika atrasti 72 raksti angļu valodā. Pēc iegūto datu analīzes literatūras apskatā tika iekļauti 59 raksti. Neiekļautajiem 13 rakstiem bija zema ticamība (ekspertu viedokļi vai gadījuma analīzes), vai arī tie nebija saistīti ar šajā literatūras apskatā aplūkotajiem parametriem.

Pētījumi rāda, ka klīniski noteiktai atgriezeniskai diska pārvietojuma diagnozei rezultātu sakritība ar MR ir tikai no 37 līdz 95%, vidēji 65% (sk. 1. tab.).

Savukārt, izmeklējot asimptomātiskus indivīdus ar MR, atrada 30–35% indivīdu ar izmainītu diska pozīciju (sk. 2. tab.).

Salīdzinot klīnisko diagnozi ar DT, diska pārvietojumu apstiprināja no 40 līdz 67% gadījumu.

1. tabula. Klīniskās diagnozes “atgriezenisks diska pārvietojums” sakritība ar magnētiskās rezonanses izmeklējumu

Confirmation of clinical diagnosis by magnetic resonance imaging

Autors	Pacientu skaits, %
<i>Roberts</i> , 1991	66
<i>Paesani</i> , 1992	37
<i>Paesani</i> , 1993	43
<i>Marguelles-Bonnet</i> , 1995	57
<i>Ribeiro</i> , 1997	86
<i>Barclay</i> , 1999	53,8
<i>Üsümez</i> , 2004	72
<i>Huddleston</i> , 2004	79
<i>Manfredini</i> , 2008	45,6–48,9
<i>Fujiwara</i> , 2012	53,4–95

2. tabula. Asimptomātiskiem indivīdiem ar magnētisko rezonansi konstatētais atgriezeniskais diska pārvietojums

Detection of disc displacement with reduction in asymptomatic volunteers with magnetic resonance imaging

Autors	Pacientu skaits, %
<i>Drace</i> , 1990	30
<i>Tallent</i> , 1993	30
<i>Morrow</i> , 1996	30
<i>Ribeiro</i> , 1997	34
<i>Westeson</i> , 1998	33
<i>Barclay</i> , 1999	30
<i>Larheim</i> , 2001	35
<i>Haiter-Neto</i> , 2002	34
<i>Larheim</i> , 2005	33
<i>Manfredini</i> , 2008	33,9
<i>Zhang</i> , 2009	30
<i>Peroz</i> , 2011	33,3

Diskusija

Aptuveni ceturtdaļai pacientu ar klikšķi TML MR rāda normālu diska pozīciju [Davant, 1993]. Un pretēji – apmēram vienai trešdaļai asimptomātisku indivīdu ir diska pārvietojums [Tallents, 1993; Davant, 1993; Katzberg, 1996; Tasaki, 1996].

Atgriezeniska diska pārvietojuma gadījumā TMT klīniskā novērtēšana nodrošina relatīvi ierobežotu informāciju. Pētījumi rāda, ka klīniski noteiktai diska pārvietojuma diagnozei rezultātu sakritība ar MR apstiprinājās vidēji 65% gadījumu, kur MR tiek lietota kā “zelta standarts” [Emshoff, 2002]. Tas diezgan skaidri norāda, ka TML klikšķim var būt arī cits cēlonis. MR nosaka gan mīkstos, gan cietos audus, un tā pakāpeniski aizvieto citas attēlu tehnikas, izmeklējot TMT. MR ir visprecīzākā metode, lai novērtētu diska pozīciju [Tasaki, 1993; Liedberg, 1996]. Tomēr precīzas diagnozes noteikšanai ir nepieciešama kompleksa izmeklēšana, kura ietver gan anamnēzi, gan klīnisko izmeklēšanu, gan attēlu novērtēšanu.

Autopsijas rezultāti parāda, ka, lai izveidotos atgriezenisks diska pārvietojums, ir nepieciešama diska aizmugurējo saišu deformācija kopā ar stipri iestieptiem retrodiskālajiem audiem [Eriksson, 1992].

Interesants ir *Wilkinson* un *Crowley* atklājums, ka, locītavas galviņai pārvietojoties, audu spiediens ir līdzsvarā ar asins kustību iekšā un ārā no venozā pinuma, kas atrodas retrodiskālajos audos. Tas izplešas apmēram 4–5 reizes vairāk, salīdzinot ar sākotnējo apjomu, atverot muti, un negatīvais spiediens ieplūst iekšā. Šis “sūkņa” mehānisms ir ļoti svarīgs locītavas barošanai un lubricēšanai un saglabājas pat tad, ja ir notikusi diska pārvietošanās, tādēļ neveidojas dziļāks bojājums [Wilkinson, 1994].

Sāpošās un klikšķošās TML glikozamīna glikāna koncentrācija saglabājas gan diskā, gan retrodiskālos audos bez jebkādam deģenerācijas pazīmēm (glikozamīna glikāna koncentrācijas samazināšanās ir agrīna osteoartrīta pazīme) [Paegle, 2003]. No tā var secināt, ka TML audi, ja ir sāpes un klikšķēšana, ir līdzīgi audiem normālā locītavā [Paegle, 2003], kas netieši norāda, ka atgriezeniska diska pārvietojuma gadījumā nav deģeneratīvu izmaiņu.

Tomēr nevar noliegt, ka diska pārvietojums var būt svarīgs etioloģisks faktors deģeneratīviem locītavas traucējumiem. Atgriezenisks diska pārvietojums var daudzus gadus neprogresēt, bet tas var arī attīstīties neatgriezeniskā diska pārvietojumā (nav trokšņa, bet ir ierobežota mutes atvēršana), lai arī to konstatē relatīvi reti [De Leeuw, 1995] pavisam nelielam skaitam pacientu [Könönen, 1996], vai pat atgriezeniskais diska pārvietojums var palikt nemainīgs [Lancet, 1996]. Pēc 3 gadu pētījuma secināts, ka tikai 9% trokšņu TML progresēja līdz priekšējam neatgriezeniskam diska pārvietojumam [Widmer, 1989]. Šis diska bojājuma progress norāda ne tikai uz diska pozīciju, bet arī izmaiņu smagumu.

Citi klīniskie pētījumi rāda, ka TML atgriezenisks diska pārvietojums ar normālu kondiļa kortikālo kaulu var stabili pastāvēt pat desmitgades, tomēr nav ilgtermiņa garenvirziena pētījumu par miksto audu izmaiņām, lai par to spriestu objektīvāk [De Leeuw, 1995]. *Sato* savā pētījumā atklāja, ka neārstēta atgriezeniskā diska pārvietojuma gadījumā ar laiku kustību amplitūda pat palielinājās, sāpes bija periodiskas un klikšķēšana palika nemainīga [Sato, 2003].

Salīdzinot klīnisko diagnozi ar DT, diska pārvietojumu apstiprināja 40–67% gadījumu [Vilanova, 2007; Alkhader, 2010; Barghan, 2012]. To pamatā apstiprina ar kondiļa aizmugurējo vai aizmugurēji augšējo pozīciju bedrītē [Ren, 1995; Kurita, 2001; Gökalp, 2003; Incesu, 2004; Gateno, 2004]. Tomēr starp autoriem nav vienotības, apskatot diska pārvietojumu, ja to vērtē pēc kondiļa atrašanās vietas locītavas bedrītē [Arayasantiparb, 2010; Badel, 2013].

Populācijas pētījumos 1/3 asimptomātisku pacientu bez trokšņiem atrod atgriezenisku diska pārvietojumu [Tallents, 1993; Katzberg, 1996, 2005; Tasaki, 1996; Ribeiro, 1997; Larheim, 2001; Emshoff, 2002; Zhang, 2009], un disks var būt pārvietojies dažādos virzienos [Tasaki, 1996]. *Larheim* aprakstīja pat 10 dažādas pozīcijas, kādās var atrasties disks asimptomātiskiem indivīdiem. Šiem pacientiem kondilis slīd uz un no diska bez jebkāda klikšķa [Isberg, 2001]. Retrodiskālie audi uzrāda dabiskas adaptācijas spējas un remodelēšanu, veidojot pseidodisku. *Manzione* un *Tallent* 1992 nāca klajā ar terminu “pseudodisks” – aizmugurējās diska saites iztur adaptīvas izmaiņas, kam raksturīga saistaudu hialinizācija [Paesani, 1993]. Līdz ar to šādu situāciju var uzskatīt par normu [De Leeuw, 1995; Stegenga, 2001].

Ribeiro pētījumā ar asimptomātiskiem 6–11 gadus veciem bērniem atrada atgriezenisku diska pārvietojumu un izskaidroja to ar iedzimtību [Ribeiro, 1997]. Tāpat arī *De Bont*, pētot asimptomātiskus indivīdus, atrada diska pārvietojumu un saistīja to ar iedzimtu normālu anatomisko variantu [De Bont, 1997].

Adaptīvās atbildes dabiskums un apjoms ir atkarīgs no diska biomehāniskajām īpašībām un spēku iedarbības uz diska molekulāro struktūru [Molinari, 2007]. Tādēļ, kopš TML klikšķi ir izplatīti asimptomātiskiem indivīdiem populācijā, šis simptoms atspoguļo bioloģisko TML mainīgumu (nepastāvību) un ir apšaubāms kā slimības indikators [Koh, 2009].

Koncepciju, ka atgriezenisks diska pārvietojums var pievienoties citādi veselai TML un to salīdzināt kā normālu variāciju, atbalsta daudzi autopsijas, klīniskie un attēlagnostikas pētījumi asimptomātiskiem indivīdiem un pacientiem bez TMT [Tallents, 1993; Romanelli, 1993; Pereira, 1994; Tallents, 1996; Morrow, 1996].

Klikšķim locītavā var būt arī citi cēloņi. Tas var būt saistīts ar diska virsmas bojājumu, diska adhēziju, morfoloģiskām izmaiņām locītavas galviņā un / vai locītavas paugurā [Prinz, 1998; De Leeuw, 2008]. Šie klikšķi atšķiras no atgriezeniska diska pārvietojuma klikšķa. Tie veidojas citos translācijas cikla punktos, atverot un aizverot muti [De Leeuw, 2008].

1992. gadā *Dworkin* un *LeResche* piedāvāja zinātniski pamatotus kritērijus TML izmaiņu diagnosticēšanai, kuru mērķis ir diferencēt miofasciālas sāpes, diska pārvietojumu, artralģiju, artrītu un artrozi. Zinātniski pamatotie kritēriji ietver vadlīnijas un procedūras, kas atļauj ārstam sasniegt akceptējamu ticamības līmeni ar diagnostiskiem kritērijiem, izmeklējot muskuļu sāpes, diska pārvietojumus un TML deģeneratīvās izmaiņas.

Klasiski pēc *Dworkin* un *LeResche* vadlīnijām atgriezeniska diska pārvietojuma gadījumā ir vai nu reciprokāls klikšķis, kur interincizālā distance līdz klikšķim atvēršanas laikā ir vismaz par 5 mm garāka nekā aizverot muti un to izslēdz ar protrūzīvu atvēršanas kustību, atkārtojams vismaz 2 no 3 mēģinājumiem, vai arī klikšķis kādā no laterālajām vai protrūzijas kustībām un atkārtojams vismaz 2 no 3 mēģinājumiem.

Tomēr TML klikšķu klīniskā nozīme kā patoloģiska pazīme ir apšaubīta [Mueller-Leisse, 1996], ņemot vērā vājo saistību ar sāpēm un žokļu funkciju ierobežojumiem, kas ir galvenie cēloņi, kad pacienti meklē ārstu. Šie apsvērumi liecina, ka varētu būt nepieciešama jauna klikšķu novērtēšana [Manfredini, 2008].

2014. gada februārī *Schiffman* ar kolēģiem pilnveidoja un izstrādāja uz pierādījumiem balstītus kritērijus, kas pamatojas uz *Dworkina* un *LeResche* vadlīnijām. Tie ir piemēroti gan klīniskiem, gan zinātniskiem nolūkiem, skaidri nosakot, ka, ja ir diagnoze “diska pārvietojums”, ir nepieciešama attēldiagnostika, jo klikšķu esamība vai trūkums ir nepietiekams kritērijs, lai uzskatītu, ka ir atgriezenisks diska pārvietojums [Bisi, 2010].

Secinājumi

Troksnis temporomandibulārajā locītavā ne vienmēr ir saistīts ar diska pārvietojumu, un to nevar uzskatīt par galveno pazīmi diagnozei “atgriezenisks diska pārvietojums”. Diagnozes precizēšanai ir nepieciešama attēldiagnostika, lai pamatotu klīniskās izmeklēšanas rezultātus un atvieglotu klīniskā slēdziena veidošanu. Magnētiskā rezonanse ir visprecīzākā metode, lai novērtētu diska pozīciju.

Ir būtiski atcerēties, ka trokšņu esamība var būt saistīta arī ar diska virsmas bojājumu, morfoloģiskām izmaiņām locītavas galviņā un / vai locītavas paugurā.

Vienai trešdaļai asimptomātisku indivīdu bez trokšņiem atrod diska pārvietojumu, kas liecina par temporomandibulārās locītavas augsto spēju adaptēties.



Critical Assessment of Temporomandibular Joint Sounds at Anterior Disc Displacement Diagnosis: A Literature Review

Abstract

Dentists are facing patients' complaints about sounds of temporomandibular joint. For a long time researchers considered clicking as the main indication of disc displacement with reduction. However, clicking of temporomandibular joint could be observed in subjects who may or may not have typical symptoms of temporomandibular disorders (pain, functional restrictions).

Based on the analysis of scientific articles, the aim of the study was to evaluate the relation between the clicking of temporomandibular joint and disc displacement with reduction comparing clinical diagnosis with magnetic resonance imaging (MR), and computed tomography (CT).

Literature were sought both manually and electronically – in PubMed, EBSCO, and DynaMed databases, including publications in English between 1992–2014.

Altogether 72 articles were found, of which 59 are included in the literature review. In this study, literature findings on clicking of temporomandibular joint have been summarised and analysed regarding disc displacement with reduction. It was found that clinical diagnosis is confirmed by MR in 37–95% cases and by CT in 40–67% cases.

Clicking of temporomandibular joint is not always related to disc displacement with reduction. Presence of clicking could be caused by damaged disc surface as well as by morphological changes of condyle and/or articular eminence.

Keywords: temporomandibular disorders, internal derangement, disc displacement, RDC/TMD, clicking, diagnostic imaging, magnetic resonance, cone beam.

Literatūra

1. Alhader M., Ohbayashi N., Tetsumura A., et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for detecting osseous abnormalities of the temporomandibular joint and its correlation with cone beam computed tomography // *Dentomaxillofac Radiol*, 2010; 39: 270–276.
2. Badel T., Pavicin I. S., Jakovac M., et al. Disc and condylar head position in the temporomandibular joint with and without disc displacement // *Coll Antropol*, 2013; 3: 901–906.
3. Barclay P., Hollender L. G., Maravilla K. R., et al. Comparison of clinical and magnetic resonance imaging diagnoses in patients with disk displacement in the temporomandibular joint // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1999; 88: 37–43.
4. Bisi M. A., Chaves K. D. B., Puricelli E., et al. Relationship between sounds and disc displacement of the temporomandibular joint using magnetic resonance imaging // *Rev Odonto Ciênc*, 2010; 25 (1): 37–41.
5. Davant T. S., Greene C. S., Perry H. T., Lautenslager E. P. A quantitative computer-assisted analysis of disc displacement in patients with internal derangement using sagittal view magnetic resonance imaging // *J Maxillofac Surg*, 1993; 51: 974–979.
6. De Bont L. G., Dijkgraaf L. C., Stegenga B. Epidemiology and natural progression of articular temporomandibular disorders // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1997; 83: 72–76.
7. De Leeuw R., Boering G., Stegenga B., de Bont L. G. TMJ articular disc position and configuration 30 years after initial diagnosis of internal derangement // *J Maxillofac Surg*, 1995; 53: 234–241.
8. De Leeuw R. Orofacial pain. Guidelines for classification, assessment and management – 4th ed. – Chicago: Quintessence, 2008. – Pp. 132.
9. Drace J. E., Enzmann D. R. Defining the normal temporomandibular joint: Closed, partially open and open-mouth MR imaging of asymptomatic subjects // *Radiology*, 1990; 177: 67–71.
10. Dworkin S. F., LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Review, criteria, examinations and specifications, critique // *J Craniomandib Disord*, 1992; 6: 302–310.
11. Emshoff R., Innerhofer K., Rudisch A., et al. Clinical versus magnetic resonance imaging findings with internal derangement of the temporomandibular joint: An evaluation of anterior disc displacement without reduction // *J Maxillofac Surg*, 2002; 60: 36–41.
12. Eriksson L., Westesson P. L., Macher D., et al. Creation of disc displacement in human temporomandibular joint autopsy specimens // *J Maxillofac Surg*, 1992; 50: 869–873.
13. Gateno J., Anderson P. B., Xia J. J., et al. A comparative assessment of mandibular condylar position patients with anterior disc displacement of the temporomandibular joint // *J Maxillofac Surg*, 2004; 62: 39–43.
14. Gökalp H. Magnetic resonance imaging assessment of positional relationship between the disk and condyle in asymptomatic young adult mandibular prognathism // *Angle Orthod*, 2003; 73: 550–555.
15. Haiter-Neto F., Hollender L., Barclay P., et al. Disk position and the bilaminar zone of temporomandibular joint in asymptomatic young individuals by magnetic resonance imaging // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002; 94: 372–378.
16. Huddleston Slater J. J., Lobbezoo F., Naeije M. Mandibular movement characteristics of an anterior disc displacement with reduction // *J Orofac Pain*, 2002; 16: 135–142.
17. Huddleston Slater J. J., Lobbezoo F., Chen Y. J., et al. A comparative study between clinical and instrumental methods for the recognition of internal derangements with a clicking sound on condylar movement // *J Orofac Pain*, 2004; 18: 138–147.

18. Incesu L., Taskaya-Yilmaz N., Ogutcen-Toller M., et al. Relationship of condylar position to disc position and morphology // *Eur J Radiol*, 2004; 51: 269–273.
19. Isberg A. Temporomandibular joint dysfunction: A practitioner's guide. – Oxford: Isis Medical Media, 2001. – P. 56.
20. Katzberg R. W., Westesson P. L., Tallents R. H., et al. Orthodontics and temporomandibular joint disorders // *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1996; 109: 515–520.
21. Katzberg R. W., Tallents R. H. Normal and abnormal temporomandibular joint disc and posterior attachment as depicted by magnetic resonance imaging in symptomatic and asymptomatic subjects // *J Oral Maxillofac Surg*, 2005; 63 (8): 1155–1161.
22. Koh K. J., List T., Pettersson A., et al. Relationship between clinical and magnetic resonance imaging diagnoses and findings in degenerative and inflammatory temporomandibular joint diseases: A systematic literature review // *J Orofac Pain*, 2009; 23: 123–139.
23. Könönen M., Waltimo A., Nyström M. Does clicking in adolescence lead to painful temporomandibular joint locking? // *Lancet*, 1996; 347: 1080–1081.
24. Kurita H., Ohtsuka A., Kobayashi H., et al. Resorption of the lateral pole of the mandibular condyle in temporomandibular disc displacement // *Dentomaxillofac Radiol*, 2001; 30: 88–91.
25. Larheim T. A., Katzberg R. W., Westesson P. L., et al. MR evidence of temporomandibular joint fluid and condyle marrow alterations: Occurrence in asymptomatic volunteers and symptomatic patients // *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2001; 30: 113–117.
26. Larheim T. A., Westesson P. L., Sano T. Temporomandibular joint disk displacement: Comparison in asymptomatic volunteers and patients // *Radiology*, 2001; 218: 428–432.
27. Larheim T. A. Role of magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of the temporomandibular joint // *Cells Tissues Organs*, 2005; 180: 6–21.
28. Liedberg J., Panmekiate S., Petersson A., et al. Evidence-based evaluation of three imaging methods for the temporomandibular disc // *Dentomaxillofac Radiol*, 1996; 25: 234–241.
29. Manfredini D., Basso D., Salmaso L., et al. Temporomandibular joint click sound and magnetic resonance-depicted disk position: Which relationship? // *J Dent*, 2008; 36: 256–260.
30. Marguelles-Bonnet R., Carpentier P., Yung J. P., et al. Clinical diagnosis compared with findings of magnetic resonance imaging in 242 patients with internal derangement of the TMJ // *J Orofac Pain*, 1995; 9: 244–252.
31. McNeill C. Management of temporomandibular disorders: Concepts and controversies // *J Prosthet Dent*, 1997; 77: 510–522.
32. Milam S. B. Pathogenesis of degenerative temporomandibular joint arthritides // *Odontology*, 2005; 93: 7–15.
33. Molinari F., Manicone P. F., Raffaelli L., et al. Temporomandibular joint soft-tissue pathology, 1: disc abnormalities // *Semin Ultrasound CT MR*, 2007; 28: 192–204.
34. Morrow D., Tallents R. H., Katzberg R. W., et al. Relationship of other joint problems and anterior disc position in symptomatic TMD patients and in asymptomatic volunteers // *J Orofac Pain*, 1996; 10: 15–20.
35. Mueller-Leisse C., Augthun M., Bauer W., et al. Anterior disc displacement without reduction in the temporomandibular joint: MRI and associated clinical findings // *J Magn Reson Imaging*, 1996; 6: 769–775.
36. Nitzan D. W. The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular joint disc displacement: A theoretical concept // *J Maxillofac Surg*, 2001; 59: 36–45.
37. Okeson J. P. Orofacial pain. Guidelines for assessment, diagnosis and management. – Chicago, IL: Quintessence, 1996. – P. 141.
38. Okeson J. P. Bell's orofacial pains. – 6th ed. – Chicago: Quintessence, 2005. – P. 101.
39. Paegle D. I., Holmlund A., Hjerpe A. Matrix glycosaminoglycans in the temporomandibular joint in patients with painful clicking and chronic closed lock // *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2003; 32: 397–400.
40. Paesani D., Westesson P. L., Hatala M. P., et al. Accuracy of clinical diagnosis for TMJ internal derangement and arthrosis // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1992; 73: 360–367.
41. Paesani D., Westesson P. L. MR imaging of the TMJ: Decreased signal from retrodiscal tissue // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1993; 76: 631–635.
42. Pereira F. J. Jr., Lundh H., Westesson P. L., et al. Clinical findings related to morphologic changes in TMJ autopsy specimens // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1994; 78: 288–295.
43. Prinz J. F. Physical mechanisms involved in the genesis of temporomandibular joint sounds // *J Oral Rehabil*, 1998; 25: 706–714.
44. Ren Y. F., Isberg A., Westesson P. L. Steepness of the articular eminence in the temporomandibular joint: Tomographic comparison between asymptomatic volunteers with normal disc position and patients with disc displacement // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1995; 80: 258–266.

45. Ribeiro R. F., Tallents R. H., Katzberg R. W., et al. The prevalence of disc displacement in symptomatic and asymptomatic volunteers aged 6 to 25 years // *J Orofac Pain*, 1997; 11: 37–47.
46. Roberts C., Katzberg R. W., Tallents R. H., et al. The clinical predictability of internal derangements of the temporomandibular joint // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1991; 71: 412–504.
47. Romanelli G. G., Harper R., Mock D., et al. Evaluation of temporomandibular joint internal derangement // *J Orofac Pain*, 1993; 7: 254–262.
48. Sato S., Goto S., Nasu F., et al. Natural course of disc displacement with reduction of the temporomandibular joint: Changes in clinical signs and symptoms // *J Maxillofac Surg*, 2003; 61: 32–34.
49. Schiffman E., Ohrbach R., Truelove E. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: Recommendations of the international RDC/TMD consortium network and orofacial pain special interest group // *J Oral Facial Pain Headache*, 2014; 28 (1): 6–26.
50. Stegenga B. Osteoarthritis of the temporomandibular joint organ and its relationship to disc displacement // *J Orofac Pain*, 2001; 15: 193–205.
51. Tallents R. H., Hatala M., Katzberg R. W., et al. Temporomandibular joint sound in asymptomatic volunteers // *J Prosthet Dent*, 1993; 69: 298–304.
52. Tallents R. H., Katzberg R. W., Murphy W., et al. Magnetic resonance imaging findings in asymptomatic volunteers and symptomatic patients with temporomandibular disorders // *J Prosthet Dent*, 1996; 75: 529–533.
53. Tasaki M. M., Westesson P. L. Temporomandibular joint: Diagnostic accuracy with sagittal and coronal MR imaging // *Radiology*, 1993; 186: 723–729.
54. Tasaki M. M., Westesson P. L., Isberg A. M., et al. Classification and prevalence of temporomandibular joint disc displacement in patients and symptom-free volunteers // *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 1996; 109: 249–262.
55. Üsümez S., Öz F., Gürey E. Comparison of clinical and magnetic resonance imaging diagnoses in patients with TMD history // *J Oral Rehabil*, 2004; 31: 52–56.
56. Vilanova J. C., Barcelo J., Puig J., et al. Diagnostic imaging: magnetic resonance imaging, computed tomography, and ultrasound // *Semin Ultrasound CT MR*, 2007; 28 (3): 184–191.
57. Westesson P. L., Larheim T. A., Tanaka H. Posterior disc displacement in the temporomandibular joint // *J Maxillofac Surg*, 1998; 56: 1266–1273.
58. Widmer C. G. Temporomandibular joint sounds: Critique of techniques for recording and analysis // *J Cranio Mand Dis Facial Oral Pain*, 1989; 3: 213–219.
59. Wilkinson T. M., Crowley C. M. A histologic study retrodiscal tissues of the human temporomandibular joint in the open and closed position // *J Orofac Pain*, 1994; 8: 7–17.

Augšžokļa mugurējās daļas pastiprināšanas risku faktoru diagnoze un klīniskā kontrole

Ilze Dobeļe¹, Pēteris Apse²

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Ķirurģijas katedra,

² Zobu protezēšanas katedra

Kopsavilkums

Augšžokļa dobuma mugurējās daļas pastiprināšana – *sinus lift* – ir droša metode ar paredzamu labu rezultātu, tomēr kā jebkurai ķirurģiskās ārstēšanas metodei tai ir iespējamās komplikācijas. Savlaicīga risku faktoru noteikšana un ārstēšana mazina implantāta un / vai augmentācijas materiāla zaudēšanas iespēju.

Mūsu darba mērķis bija literatūrā noskaidrot *sinus lift* risku faktorus un izstrādāt anketu izvērtējamam skaidrojumam pacientiem – *sinus lift* kandidātiem.

Analizējot pēdējos desmit gados publicēto literatūru, izveidota anketa pacientiem – *sinus lift* kandidātiem, lai noskaidrotu informāciju par pacientu vispārējo veselības stāvokli, lietotajiem medikamentiem, kaitīgajiem ieradumiem. Izveidota informatīva tabula pacientiem par pēcoperācijas komplikācijas pazīmēm un algoritms ārstiem rinosinusīta diagnosticēšanai un ārstēšanai.

Ar mutes veselību saistītās pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanai nepieciešamas klīniskās vadlīnijas vesela augšžokļa dobuma kritērijiem un izvērtējamam skaidrojumam par operācijas nepieciešamību, veidu, iespējamām komplikācijām un alternatīvām ārstēšanas metodēm.

Atslēgvārdi: rinosinusīts, implantāts, *sinus lift*, komplikācijas, risku faktori.

Ievads

Zobi ir svarīga gremošanas sistēmas daļa – lai nodrošinātu pilnvērtīgu ēdiena sakošļāšanu, nepieciešams vismaz desmit zobu kontakts. Zaudējot zobus, atrofējas (nodilst) žokļa kauls, palielinās slodze uz esošajiem zobiem un cieš estētiskā funkcija. Mūsdienu zobārstniecībā trūkstošo zobu aizvietošana ar implantātiem kļūst arvien populārāka. Pētījumos pierādīts, ka implantāti ir droša neesošo zobu aizvietošanas metode un nodrošina dabīgajiem zobiem līdzīgu funkcionālo un estētisko rezultātu [Wallace, 2003; Nkenke, 2009].

Implantātus var izmantot kā balstu kronim viena zoba aizvietošanai, tiltam, kas aizvieto vairākus zobus un pat totālai zobu protēzei. Ja augšžokļa kaula apjoms implantāta/-u ievietošanai ir nepietiekams, kaulaudu pastiprināšanai sānu zobu rajonā nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās – augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšana un kaulaudus un / vai tos aizvietojošu materiālu ievietošana – *sinus lift* [Jensen, 1998]. Protezēšanas risku faktoru noteikšana pirms *sinus lift* mazinātu iespējamo komplikāciju skaitu un uzlabotu pacientu ar mutes veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Darba mērķis

1. Literatūrā noskaidrot *sinus lift* riska faktorus, iespējamās komplikācijas un to ietekmi uz implantātu ievietošanas rezultātu. Pamatojoties uz iegūtajiem literatūras datiem, izstrādāt izvērstu skaidrojumu pacientiem par *sinus lift*, kurā izstāstīta manipulācijas būtība, riska faktori, iespējamās komplikācijas un alternatīvas ārstēšanas metodes.
2. Apkopot uz pierādījumiem balstītas medicīnas ieteikumus un izveidot algoritmu rinosinusīta diagnostikai un klīniskajai kontrolei *sinus lift* pacientiem.

Materiāls un metodes

Tika veikta meklēšana *MEDLINE* datu bāzē, izmantojot meklēšanas vietni *PubMed* un meklēšanas rīku *Entrez*. Veicot meklējumu datu bāzēs, noteikti filtri: pēdējos 10 gados publicētie raksti medicīnas un zobārstniecības žurnālos angļu un vācu valodā, pētījumos iekļauti pieaugušie no 19 gadu vecuma, pēc pētījumu veida – klīniskie, metaanalīzes, randomizēti klīniskie pētījumi.

Meklēšanai tika izmantoti atslēgvārdi dažādās kombinācijās: *maxillary sinus, bone graft, foreign body, augmentation complications, implant failure, sinus lift, CBCT, dental implants, odontogenic sinusitis*.

Rezultāti

Veicot elektronisko meklēšanu, atradām 92 avotus. Sākotnēji, analizējot rakstu virsrakstus un kopsavilkumus, atlasījām 65 rakstus; sīkāk analizējot rakstu atbilstību, mūsu darbam ieguvām 27 pilnus rakstus.

Ārstēšanas rezultātu ietekmē pacienta individuālie faktori – vispārējais veselības stāvoklis, trūkstošo zobu skaits, žokļa kaula apjoms un kvalitāte. Ārstēšanas prognozi ietekmē arī lietotie medikamenti, asins recēšanas traucējumi, deguna blakusdobumu slimības un smēķēšana. Rinosinusīts ir viens no implantācijas neveiksmes riska faktoriem.

Klīniski rinosinusītu iedala vieglā, vidējā un smagā, simptomus vērtējot pēc vizuāli analogās skalas (VAS) robežās no 0 līdz 10. Pacientam lūdz novērtēt deguna blakusdobumu simptomu ietekmi uz ikdienas aktivitātēm [Fokkens, 2012]: netraucē; sliktāk nevaru iedomāties; viegls rinosinusīts, VAS = 0–3; vidēji smags rinosinusīts, VAS = 3–7; smags rinosinusīts, VAS = 7–10.

Pēc slimības ilguma rinosinusītu (RS) iedala akūtā (ARS) un hroniskā (HRS). ARS simptomi pilnībā izzūd 12 nedēļu laikā, savukārt HRS pacientiem tie saglabājas ilgāk par 12 nedēļām, pilnībā neizzūd. Radioloģiskā izvēles metode augšžokļa dobuma anatomisko īpatnību, patoloģijas noteikšanai un ķirurģiskas ārstēšanas plānošanai ir konusa stara datortomogrāfija (KSDT) sejas žokļu rajonam [Harris, 2002; Guerra, 2006].

Patoloģisko izmaiņu novērtēšanai nepieciešama gan radioloģiska, gan klīniska augšžokļa dobuma izmeklēšana. Radioloģiskajā augšžokļa dobuma izmeklēšanā novērtē dobuma gļotādu patoloģisko saturu, dabīgo atveri, kas atrodas augšžokļa dobuma augšējā mediālajā stūrī osteomeatālā kompleksa rajonā [Fatterpekar, 2008]. Slēgta dobuma dabīgā atvere un morfoloģiskās izmaiņas dobumā liecina par rinosinusītu [Carmelli, 2011] (sk. 1. att.).

Smēķētājiem ir lielāks risks zaudēt implantātu sliktākas brūces dzīšanas dēļ [Lambert, 2000; Hinode, 2006; Strietzel, 2007]. Literatūrā publicēti žokļa kaulu avaskulāras osteonekrozes gadījumi pacientiem, kuri lieto bisfosfonātus neatkarīgi no medikamenta ievadīšanas veida – intravenozi vai perorāli [De Ponte, 2012]. Bisfosfonātu grupas medikamentiem ir atšķirīgas lietošanas indikācijas: osteoporozes profilakse un ārstēšana, Pedžeta slimība un dažas ļaundabīgas slimības to vidū metastātisks kaulu vēzis un multipla mieloma [Ruggeiro, 2009].

Eiropas Zāļu aģentūras Zinātniskā komisija 2009. gadā secinājusi, ka būtiskākie žokļa osteonekrozes riska faktori ir konkrētā bisfosfonāta iedarbības stiprums, devas lielums un lietošanas ilgums. Bisfosfonātu grupas medikamenti mazina metabolo bojājumu radīto kaulaudu zudumu, lūzumu risku

un sāpes. Uzskata, ka bisfosfonāti nomāc kaulaudu resorbciju jeb sabrukšanu, nomācot osteoklastu darbību. Audzēju metastāzes kaulos veidojas multiplas mielomas, nieru šūnu karcinomas, krūts, plaušu un priekšdziedzera vēža slimniekiem [Rosen, 2001]. Ilgstoša šo medikamentu lietošana novājina imūnsistēmu, samazina jutību pret vīrusu, bakteriālām un sēnīšu ierosinātām infekcijām.

Žokļu osteonekrozes risks palielinās, vienlaikus lietojot bisfosfonātus un kortikosteroīdus [Zadik, 2012]. Kortikosteroīdu lietošana ir osteoporozes un osteopēnijas riska faktors, kas jāievēro, plānojot augšžokļa dobuma augmentāciju. [Froum, 2010].

Pamatojoties uz literatūrā iegūto datu analīzi, izstrādāta aptaujas anketa, kurā plānots dokumentēt pacienta vispārējo veselības stāvokli un noskaidrot iespējamās operācijas riska faktoros pirms *sinus lift*. Aptaujā pacients sniedz atbildes uz vienpadsmit jautājumiem, anketā atzīmējot pareizo atbildi. Visi ir "jā" / "nē" tipa jautājumi, uz deviņiem jautājumiem atbildot "jā", pacients precīzē papildu informāciju (sk. 1. tab.).

Laikus diagnosticējot un uzsākot pēcoperācijas komplikāciju ārstēšanu, iespējams samazināt implantācijas neveiksmes – kaulaudus aizvietojoša materiāla un / vai implantāta zaudēšanu [Chen, 2013] (sk. 2. att.).

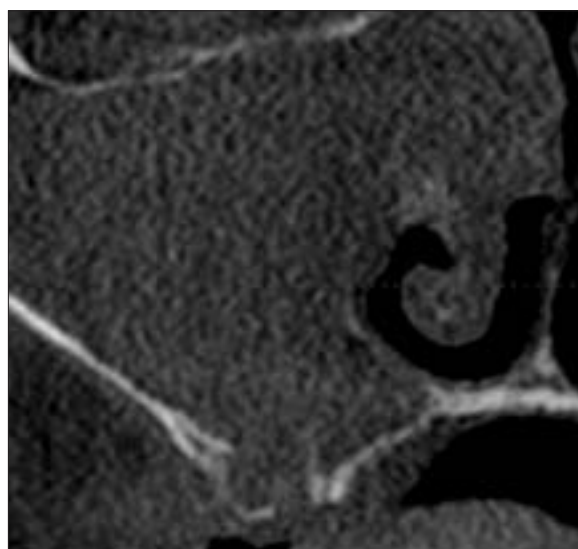
Pacientiem izveidota informatīva rakstura tabula (sk. 2. tab.), kurā nosauktas astoņas pēcoperācijas komplikāciju pazīmes. Ja ir kāda no minētajām pazīmēm, steidzami nepieciešama ārsta konsultācija, neatkarīgi no iepriekš plānotās vizītes datuma.

Rinosinusīta diagnozi pirms *sinus lift* nosaka klīniskā un radioloģiskā izmeklēšana. Pirms operācijas, diagnosticējot rinosinusīta pazīmes, nepieciešama slimības klīniskā kontrole [Torretta, 2013]. Ar implantātu ievietošanu saistīta rinosinusīta cēloņi ir augmentācijas materiāla inficēšanās, implantāta migrācija augšžokļa dobumā, Šneidera membrānas perforācija, bloķēta augšžokļa dobuma dabīgā atvere [Doud Galli, 2001; Anavi, 2008; Manor, 2010].

Pamatojoties uz literatūras datiem, izstrādāts algoritms rinosinusīta diagnosticēšanai un klīniskajai kontrolei pirms *sinus lift*, kā arī pēcoperācijas periodā (sk. 3. att.).

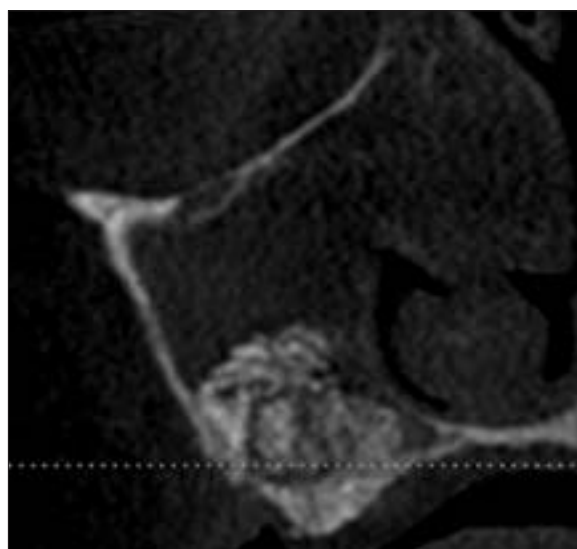
1. attēls. Konusa stara datortomogrāfijas izmeklējums (koronārā plakne). Pilnībā aizēnots augšžokļa dobums, slēgts osteomeatālais komplekss, oroantrāla komunikācija

Cone beam computed tomography (coronal view). Total maxillary sinus opacification, osteometal complex obstruction, oroantral communication



2. attēls. Konusa stara datortomogrāfijas izmeklējums (koronārā plakne). Pilnībā aizēnots augšžokļa dobums, augmentācijas materiāls dobumā, slēgts osteomeatālais komplekss

Cone beam computed tomography (coronal view). Total maxillary sinus opacification, augmentation material in the sinus



1. tabula. Jautājumi izvērstajam skaidrojumam par *sinus lift*Informed consent questions about *sinus lift*

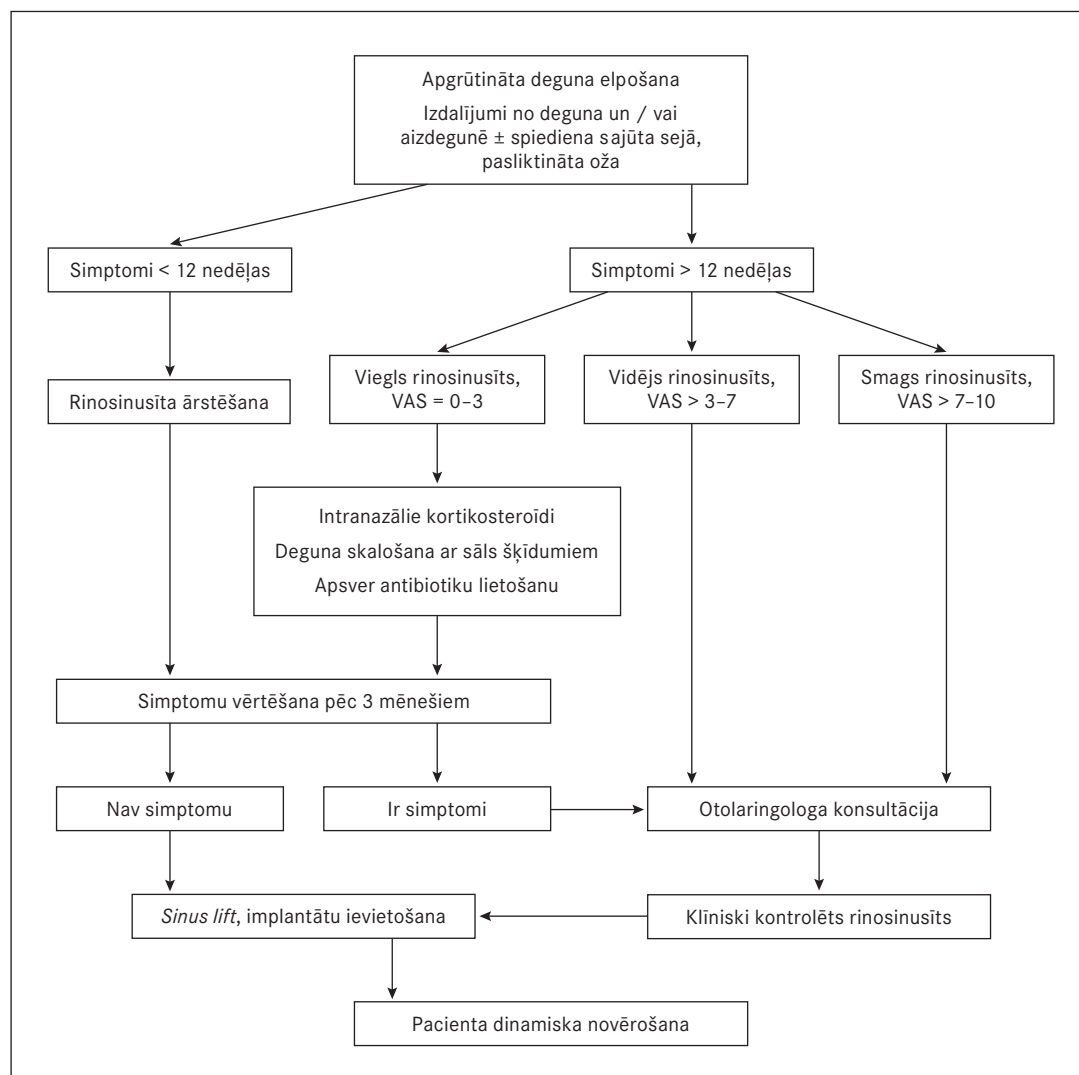
Jautājums	Atbilde	
	Jā	Nē
Vai Jums kādreiz ir novērota alerģiska reakcija pret medikamentiem?	☐ Medikaments (-i)	☐
Vai Jums ir diagnosticētas hroniskas slimības, kuru ārstēšanā regulāri lietojat medikamentus?	☐	☐
Vai Jums ir cukura diabēts?	☐ Insulinējams / neinsulinējams	☐
Vai Jums pēdējo 12 nedēļu laikā pastāvīgi ir kādi no deguna blakusdobumu iekaisuma simptomiem – aizlikts deguns, izdalījumi no deguna / aizdegunē, spiediena sajūta sejā, ožas pasliktināšanās)?	☐ Lūdzu, novērtējiet simptomu ietekmi uz Jūsu ikdienu (mācību un / vai darba kavējumus, brīvā laika aktivitāšu ierobežojumus, miega traucējumus) pēc vizuāli analogās skalas (VAS) robežās no 0 līdz 10 VAS =	☐
Vai Jums ir bijušas deguna un / vai deguna blakusdobumu operācijas?	☐ Operācijas nosaukums	☐
Vai Jūs pēdējā pusgada laikā esat lietojis antiagregantus?	☐ Aspirīns, <i>Clopidogrel (Plavix)</i> , <i>Ticagrelor, Blivic</i>	☐
Vai Jūs pēdējā pusgada laikā esat lietojis antikoagulantus?	☐ Varfarīns, <i>Dabigatran (Pradaxa)</i> , <i>Rivaroxaban (Xarelto)</i> , <i>Apixaban (Eliquis)</i>	☐
Vai Jūs pēdējā pusgada laikā esat lietojis sistēmiskos (perorāli, injekcijās) kortikosteroīdus	☐ Prednizolons, medrols	☐
Vai pēdējā pusgada laikā esat lietojis deguna aerosolus?	☐ <i>Nasonex, Rhinocort, Flixonase, Dymista, Avamys</i>	☐
Vai Jūs kādreiz esat lietojis bisfosfonātus?	☐ <i>Fosavance, Melenor, Risendros, Ribidron, Bonviva, Ibandronic Acid Teva, Osagrand, Aclasta, Ossica</i>	☐
Vai Jūs smēķējat?	☐ Cik cigarešu dienā Cik ilgi, gadi	☐

2. tabula. *Sinus lift* komplikāciju pazīmes

Sinus lift complication indications

Jautājums	Atbilde	
	Jā	Nē
Alerģiska reakcija pret kādu no ievadītajiem medikamentiem un / vai kaulaudus aizvietojošiem materiāliem	☐	☐
Pulsējošas sāpes operētā dobuma rajonā, brūces atvēršanās	☐	☐
Sāpes, pietūkums operācijas brūces vietā un / vai vaigā ilgāk par 10 dienām	☐	☐
Asiņošana, tīrot zobus, operācijas brūces rajonā un / vai no deguna	☐	☐
Sāpes, spiediena sajūta operētajā sejas pusē	☐	☐
Strutaini, gļotaini izdalījumi no deguna (operētajā pusē)	☐	☐
Kustīgas fiksētās zobu protēzes	☐	☐
Nepatikama garšas un / vai smaržas sajūta	☐	☐

3. attēls. Rinosinusīta diagnozes un ārstēšanas algoritms *sinus lift* kandidātiem
Rhinosinusitis diagnosis and management for sinus lift candidates



VAS – vizuāli analogā skala.

Diskusija

Darba autori uzskata, ka šī darba novitāte ir klīnisko rekomendāciju izstrādāšana, kas veidotu modeli pacientu izmeklēšanai un sagatavošanai, implantātu un uz tiem balstītu protēžu ievietošanai augšžoklī. Vadlīnijas veicinātu pacientu mutes dobuma mūsdienīgu rehabilitāciju, protēzistu, sejas, mutes un žokļu ķirurģu un otolaringologu efektīvu sadarbību. Pašreizējais pacientu izmeklēšanas plāns pirms augmentācijas implantātu ievietošanas augšžoklī nepietiekami precīzi definē nepieciešamās augšžokļa dobuma izmeklēšanas metodes un to izvērtēšanu.

Elektroniska datu bāze, kurā apkopota informācija par pacientu vispārējo veselības stāvokli, deguna blakusdobumu slimībām un ikdienā lietotiem medikamentiem pirms *sinus lift*, palīdzētu laikus noskaidrot *sinus lift* riska faktorus, mazinātu operācijas komplikāciju skaitu un uzlabotu ar mutes veselību saistīto dzīves kvalitāti. Aptaujā iegūto datu analīze norādītu turpmāko pētījumu virzienu *sinus lift* komplikāciju mazināšanai un implantātu stabilitātes nodrošināšanai.

Secinājumi

Ir nepieciešama rūpīga pacientu atlase un sagatavošana *sinus lift* operācijai, kas tiek uzskatīta par drošu manipulāciju ar paredzamu labu rezultātu. Galvenais sekmīga rezultāta kritērijs ir stabila implantāta oseointegrācija, kuras priekšnoteikumi ir tehniski precīzi veikta manipulācija un vesels augšžokļa dobums.

Ar mutes veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanai nepieciešamas klīniskās vadlīnijas "vesela" augšžokļa dobuma definēšanai un izvērsti skaidrojums pacientiem par operācijas nepieciešamību, veidu un iespējamām komplikācijām. Ārstam, nosakot *sinus lift* riska faktorus plānošanas posmā pirms implantātu ķirurģijas, iespējams paredzēt rezultātu un samazināt pēcoperācijas komplikācijas.



Sinus Lift Compromising Factors, Detection and Management

Abstract

The aim of this study was to review literature in order to determine risk factors for sinus lift and their consequences on prosthetic result. In addition, the study aimed at creating the algorithm for rhinosinusitis diagnosis, management and questionnaire gathering information about general medical condition for patients – sinus lift candidates.

A systemic search of MEDLINE/PubMed articles published in the last decade was performed and the information analysed. The search included the following limits: articles published in English or German, meta-analysis, clinical trials, randomised clinical trials and reviews.

The electronic search identified 92 articles. Manual search did not uncover other relevant studies. Screening of titles and abstracts led to rejection of 65 irrelevant articles, the full text of the remaining 27 articles was then obtained. Sinus lift compromising factors include blood clotting disorders, uncontrolled diabetes, maxillary sinus disease, deficiencies in immune system and smoking. Authors developed the questionnaire consisting of 11 questions for sinus lift candidates and informative message of 8 signs – complication predictors, based on the data from the literature survey. Implementing evidence-based medicine suggestions, the algorithm for the diagnosis and treatment of rhinosinusitis in sinus lift patients was created.

Sinus lift is a safe procedure with good and predictable results; however, surgical complications can occur. The guidelines to provide insight on how to identify, avoid and handle the problems are necessary. The use of the questionnaire survey helps to gathered data suitable in identification of sinus lift compromising factors possibly resulting in implant failure. Early identification and management of risk factors implant increases the rate of implant survival and predicts good prosthetic results.

Keywords: maxillary sinus, bone graft, foreign body, augmentation complications, implant failure, sinus lift, CBCT, dental implants, odontogenic sinusitis.

Literatūra

1. Anavi Y., Allon D., Avishai G., Calderon S. Complications of maxillary sinus augmentations in a selective series of patients // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008; 106: 34–38.
2. Carmelli G., Artzi Z., Kozlovsky A., et al. Antral computerized tomography pre-operative evaluation: Relationship between mucosal thickening and maxillary sinus function // Clin Oral Impl Res, 2001; 22: 78–82.
3. Chen Y. W., Huang C., Chang P. H., Ching-Wen Chen. The characteristics and new treatment paradigm of dental implant-related chronic rhinosinusitis // American Journal of Rhinology & Allergy, 2013; 27: 237–244.
4. Del Fabbro M., Rosano G., Taschieri S. Implant survival rates after maxillary sinus augmentation // European Journal of Oral Sciences, 2008; 116: 497–506.
5. De Ponte F. S. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. A multidisciplinary approach. – New York: Springer Science and Business Media, 2012. – Pp. 155–181.

6. Doud Galli S. K., Lebowitz R. A., Giacchi R. J., et al. Chronic sinusitis complicating sinus lift surgery // *American Journal of Rhinology*, 2001; 15: 181–186.
7. Fatterpekar G. M., Delman B. N. Imaging the paranasal sinuse: Where we are and where we are going // *Anat Res*, 2008; (Suppl. 4): 1564–1572.
8. Fokkens W. J., Lund V. J., Mullol J., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // *Rhinology*, 2012; 50 (Suppl. 23): 1–298.
9. Guerro M. E., Jacobs R., Loubele M., Schutyser F. State of the art on cone beam CT imaging for preoperative planning of implant placement // *Clin Oral Investi*, 2006; 10: 1–7.
10. Froum S. J. (ed.) *Dental implant complications. Etiology, prevention and treatment.* – Wiley-Blackwell, 2010. – Pp. 16–37.
11. Harris D., Buser D., Dula K., et al. E.A.O. guidelines for the use of diagnostic imaging in implant dentistry // *Clin Oral Implants Res*, 2002; 3: 566–570.
12. Hinode D., Tanabe S., Yokoyama M., et al. Influence of smoking on osseointegrated implant failure: A meta-analysis // *Clin Oral Impl Res*, 2006; 17: 473–478.
13. Jensen O. T., Shulman L. B., Block M. S., Iacono V. J. Report of the sinus consensus conference of 1996 // *IJO MI*, 1998; 13: 11–45.
14. Lambert P. M., Mooris H. F., Ochi S. The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants // *Annals of Periodontology*, 2000; 5: 79–89.
15. Manor Y., Mardinger O., Bietlitum I. Late signs and symptoms of maxillary sinusitis after sinus augmentation // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2010; 110: e1–e4.
16. Nkenke E., Stelzle F. Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: A systematic review // *Clinical Oral Implants Research*, 2009, 20 (Suppl. 4): 124–133.
17. Pjetursson B. E., Tan W. C., Zwahlen M., Lang N. P. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation // *Journal of Clinical Periodontology*, 2008; 35: 216–240.
18. Rosen L. S., Gordon D., Kaminski M., et al. Long term pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: A phase III double blind, comparative trial // *Cancer*, 2001; 7: 377–383.
19. Rugeiro S. L., Dodson T. B., Assael L. A., et al. American Association of Oral and Maxillofacial Position Paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Guidelines for diagnosis, staging and management // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009, 102; 433–441.
20. Strietzel F. P., Reichart P. A., Kale A., et al. Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: A systematic review and meta-analysis // *J Clin Periodontology*, 2007; 34: 523–544.
21. Torretta S., Mabtovani M., Testori T., et al. Importance of ENT assessment in stratifying candidates for sinus floor elevation: A prospective clinical study // *Clin Oral Impl Res*, 2013; (Suppl. A100): 57–62.
22. Wallace S. S., Froum S. J. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systemic review // *Annals of Periodontology*, 2003; 8: 328–343.
23. Zadik Y., Abu-Tair J., Yarom N., et al. The importance of a thorough medical and pharmacological history before dental implant placement // *Aust Dent J*, 2012; 31: 388–392.

Ozona lietošana okluzālā kariesa ārstēšanā: 18 mēnešu rezultāti

Jūlija Kalniņa, Rūta Care

Rīgas Stradiņa universitāte, Terapeitiskās stomatoloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Ozons iznīcina kariozās baktērijas, tā novēršot vienu no galvenajiem kariesa etioloģiskajiem faktoriem. Ozona terapija ir viena no jaunajām koncepcijām zobārstniecībā.

Darba mērķis. Noteikt ozona lietošanas efektivitāti, izvērtējot zoba audu mineralizācijas izmaiņas 18 mēnešu laikā bērniem pastāvīgo molāru agrīnā okluzālā emaljas kariesa ārstēšanā.

Materiāls un metodes. Pētījumā iekļauti 49 bērni, kuru vecums bija no 9 līdz 11 gadiem un kuriem ar lāzerfluorescences ierīci (*DIAGNOdent*, *KaVo*) 89 pastāvīgo molāru okluzālajās virsmās diagnosticēts agrīnais emaljas kariess (*DIAGNOdent* rādītājs – 11–20). Pacienti tika iedalīti 3 grupās. Pirmajā grupā – 17 bērni, otrajā – 17 un trešajā grupā – 15 bērni. Kopā tika pētīti 89 zobi: pirmajā grupā – 27, otrajā – 33, trešajā – 29.

Pirmās grupas bērniem molārus pārklāja ar fluorīdus saturošu laku, otrās grupas bērniem molārus 6 sekundes apstrādāja ar ozonu. Kontroles grupas bērniem molārus atstāja neskartus. Ik pēc 6 mēnešiem ar lāzerfluorescences ierīci *DIAGNOdent* noteica izmaiņas zobu audos, veica atkārtotu izmeklēšanu un ārstēšanu. Bērniem tika pārbaudīts mutes veselības stāvoklis, nosakot KPE indeksu pastāvīgajiem zobiem un virsmām, kp indeksu piena zobiem un virsmām un vienkāršoto *Green-Vermillion* mutes higiēnas indeksu.

Rezultāti. Salīdzinot visu trīs grupu kariesa iepriekšējo pieredzi, netika atrastas būtiskas atšķirības ne KPE / kp zobiem, ne KPE / kp virsmām, nedz arī *Green-Vermillion* indeksā ($p > 0,05$). Pēc 18 mēnešiem netika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības *DIAGNOdent* rādījumos starp pirmo (lakas) un otro (ozona) testa grupu ($p > 0,05$). Bet starp testa un kontroles grupām atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības *DIAGNOdent* rādījumos ($p < 0,05$).

Secinājumi. Astoņpadsmit mēnešu ozona terapija un fluorīdus saturošas lakas aplikācija ir efektīva agrīnā pastāvīgo molāru okluzālā emaljas kariesa ārstēšanas metode bērniem.

Atslēgvārdi: kariess, ozons, bērni.

Ievads

Kariess ir baktēriju izraisīta slimība, kam raksturīga zoba virsmas demineralizācija, kas var izraisīt kavitātes izveidošanos, diskomfortu, sāpes un pat zoba zaudēšanu [Almaz, 2013]. Tā ir viena no galvenajām mutes dobuma veselības problēmām, kas skar 60–90% skolas vecuma bērnu [Müller, 2007]. Nozīmīga loma kariesa izraisīšanā un tā progresēšanā ir baktērijām [Polydorou, 2012].

Viena no kariesa profilakses stratēģijām ir samazināt kariesu izraisošo baktēriju skaitu zoba aplikumā, tā novēršot kariesa veidošanos un attīstību [Johansson, 2009]. Lai apturētu kariesa progresiju, tiek lietoti dažādi antibakteriālie līdzekļi, kas mehāniski un / vai ķīmiski samazina zoba

biofilmas attīstību un palikušo baktēriju daudzumu [Polydorou, 2012]. Pasaulē pēdējo gadu laikā aizvien populārāka kļūst farmaceitiska kariesa profilakse un ārstēšana. Šāda pieeja paver iespēju ārstēt kariesu bez urbšanas.

Ozona terapija ir viena no jaunajām koncepcijām zobārstniecībā [Castillo, 2008]. Ozonu plaši lieto, pateicoties tā pretmikrobu, dezinficējošām un dziedējošām īpašībām [Nogales, 2008]. Ozons iznīcina kariozās baktērijas, novēršot vienu no galvenajiem kariesa etioloģiskajiem faktoriem [Azarpazhooh, 2008]. Baysan ziņoja, ka, lietojot ozona aplikācijas 10–20 sekundes, efektīvi samazinājās mikroorganismu skaits kariozā zobā (> 99% mikrobu tika iznīcināti pēc 10 sekunžu ozona terapijas) [Baysan, 2000]. Tiek uzskatīts, ka ozona aplikācijas spēj apturēt kariesa progresiju, tādēļ to varētu uzskatīt par vienu no alternatīvām metodēm zoba urbšanai un plombēšanai [Richard, 2004].

Darba mērķis

Noteikt ozona lietošanas efektivitāti, izvērtējot zoba audu mineralizācijas izmaiņas 18 mēnešu laikā pastāvīgo molāru agrīnā emaljas kariesa ārstēšanā bērniem.

Materiāls un metodes

Pētījumā iekļauti 49 bērni, kuru vecums bija 9–11 gadi un kuri apmeklēja SIA “RSU Stomatoloģijas institūtu” pētījuma par Latvijas bērnu sejas augšanu ietvaros. Iekļaušanas kritēriji: agrīnais emaljas kariess pastāvīgo molāru okluzālajās virsmās, kas diagnosticēts ar lāzerfluorescences ierīci (*DIAGNOdent*, *KaVo*), *DIAGNOdent* rādījums – no 11 līdz 20. Izslēgšanas kritērijs: bronhiālā astma pacienta medicīniskajā anamnēzē.

Pētījuma metodika bija saskaņota ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisiju.

DIAGNOdent lāzerfluorescences ierīci lieto, lai noteiktu zobu emaljas patoloģiskās izmaiņas – sākotnējo kariesu (demineralizāciju), fisūru kariesu [Goel, 2009]. Ar to var viegli sekot kariesa attīstības dinamikai, iespējams noteikt pat ļoti nelielas zoba audu mineralizācijas izmaiņas. Pirms katra mērījuma tiek veikta kalibrācija katram zobam atsevišķi. Tika reģistrēts katra zoba lielākais rādījums, ko izmantoja datu statistiskajai analīzei.

Bērniem tika noteikts mutes veselības stāvoklis, nosakot KPE indeksu zobiem un virsmām, kp indeksu zobiem un virsmām, vienkāršoto *Green–Vermillion* mutes higiēnas indeksu. Dati tika reģistrēti apskates kartēs (*WHO Oral Health Assessment Form*).

Pacienti tika iedalīti 3 grupās. Pirmajā grupā – 17 bērni, otrajā – 17, trešajā grupā – 15 bērni. Kopā tika pētīti 89 zobi: pirmajā grupā – 27 zobi, otrajā grupā – 33, trešajā – 29 zobi. Pirmās grupas bērniem molārus pārklāja ar fluorīdus saturošu laku (*Fluocal Solute*, *Septodont*, Francija), otrās grupas bērniem molārus 6 sekundes apstrādāja ar ozonu (*Prozone*, *W & H*, Austrija). Kontroles grupas bērniem molārus atstāja neskartus. Ik pēc 6 mēnešiem ar lāzerfluorescences ierīci (*DIAGNOdent*, *KaVo*, Vācija) noteica izmaiņas zobu audos, veica atkārtotu izmeklēšanu un ārstēšanu. Pacientu instruēja par mutes dobuma higiēnu, kas iekļāva obligātu zobu tīrīšanu divas reizes dienā ar fluoru saturošu zobu pastu.

Zobu ozonēšanai lietoja *ProZone* (*W & H*, Austrija) ģeneratoru, kas ražo ozonu. Šī ierīce ir droša, tā nerada risku ne pacientiem, ne apkārtējai videi [Millar, 2007; Reddy, 2013].

Pētījuma rezultātu statistiskai analīzei izmantota *SPSS* un *Microsoft Excel* datu apstrādes programma.

Rezultāti

Pētījuma dalībnieku dzimums, vecums un iepriekšējā kariesa pieredze ir apkopota 1. tabulā. Salīdzinot visu trīs grupu kariesa iepriekšējo pieredzi, netika atrastas būtiskas atšķirības ne KPE un kp zobiem, ne KPE un kp virsmām ($p > 0,05$). Arī analizējot mutes dobuma higiēnu (*Green–Vermillion* indekss), pētījuma sākumā netika atrastas statistiski ticamas atšķirības starp grupām ($p > 0,05$).

Vidējais *DIAGNOdent* rādījums ir parādīts 2. tabulā. Sākotnējais *DIAGNOdent* rādījums starp grupām neatšķirās. Tāda pati situācija tika novērota arī pēc 6 un 12 mēnešiem. Taču pēc 18 mēnešiem starp testa un kontroles grupām *DIAGNOdent* rādījumos parādījās atšķirības (sk. 1. att.). Starp grupu, kuras molāri tika pārklāti ar laku, un kontroles grupu tika novērota statistiski ticama atšķirība ($p < 0,05$), tāpat kā starp grupu, kuras molāri tika apstrādāti ar ozonu, un kontroles grupu ($p < 0,01$). Kontroles grupā novēroja būtiskas demineralizācijas pazīmes. Netika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības *DIAGNOdent* rādījumos starp pirmo (lakas) un otro (ozona) testa grupu ($p > 0,05$).

1. tabula. Pacientu skaits, vecums, dzimums, pētāmo zobu skaits, kariesa intensitāte (KPEz / kpz / KPEv / kpv)
Patients profile regarding number, gender, age, number of teeth, caries experience in the past (DMFT/dft/DMFS/dfs)

Raksturlielums	Pirmā testa grupa	Otrā testa grupa	Kontrolgrupa
Pacientu skaits, n	17	17	15
Meiteņu skaits, n (%)	7 (41)	7 (41)	9 (60)
Zēnu skaits, n (%)	10 (59)	10 (59)	6 (40)
Vecums, gadi	9,76±0,44	9,88±0,33	100,0
Zobu skaits, n	27	33	29
KPEz, vid.	0,71	1,05	1,87
kpz, vid.	3,54	3,82	4,58
KPEv, vid.	1,53	1,88	2,2
Kpv, vid.	5,92	7,73	8,92
Green-Vermillion indekss	2,31	1,94	1,63

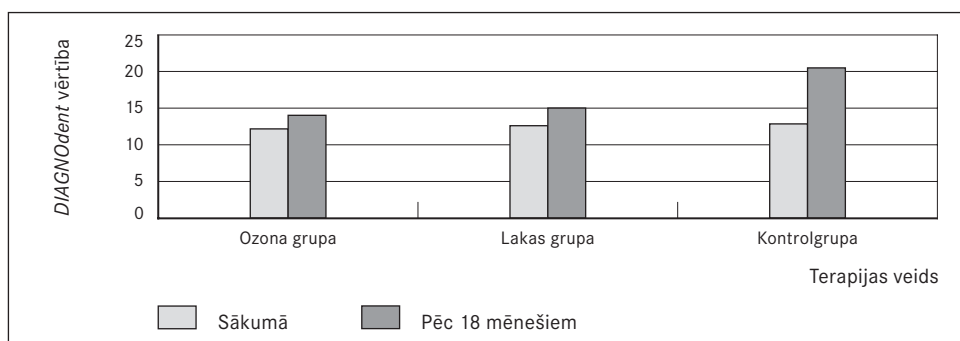
K - kariozs, P - plombēts, E - ekstrahēts, k - kariozs piena zobs, p - plombēts piena zobs, z - zobs, v - virsma.

2. tabula. *DIAGNOdent* dati
DIAGNOdent readings

Pacientu grupa	DR sākumā		DR pēc 18 mēnešiem		Izmaiņas DR
	Vidējais	SN	Vidējais	SN	
Lakas grupa	12,56	2,04	15,11	8,83	2,55
Ozona grupa	12,15	2,18	14,00	8,54	1,85
Kontrolgrupa	12,86	2,18	20,48	6,41	7,62

DR - vidējais *DIAGNOdent* rādījums, SN - standartnovirze.

1. attēls. Izmaiņas *DIAGNOdent* rādījumos pēc 18 mēnešiem
Changes of *DIAGNOdent* readings over 18-month period



Diskusija

Vecumā no 7 līdz 14 gadiem, kad bērniem ir maiņas sakodiens, notiek premolāru un molāru šķīlšanās. Šo zobu bedrītes un rievīņas uzreiz pēc šķīlšanās ir pakļautas kariesa riskam, bet, uzlabojot mutes dobuma higiēnu kopā ar ozona terapiju un speciāliem mutes dobuma kopšanas līdzekļiem, var nodrošināt vislielāko aizsardzību no kariesa.

Slimību profilakse vienmēr ir tikusi uzskatīta par visefektīvāko līdzekli jebkurā veselības aprūpes sistēmā [Featherstone, 2006]. Bērniem un pusaudžiem tieši okluzālais kariess pastāvīgajos molāros ir sastopams 80% gadījumu no visiem kariozajiem bojājumiem [Huth, 2005]. Tāpēc tieši molāri tika izvēlēti mūsu pētījumam. Mūsdienu zobārstniecībā arvien biežāk tiek uzsvērts minimālās iejaukšanās nozīmīgums. Jo saudzīgāk tiek veikta kariesa ārstēšana, jo vairāk zoba veselo audu tiek pasargāts.

Kariesa attīstība ir cieši saistīta ar dažādiem faktoriem, ieskaitot mikrobu skaita samazināšanu un ozona kā oksidanta iedarbību uz kariozo bojājumu. Ozons ir pasaulē spēcīgākais oksidants, kas izraisa baktēriju šūnu bojāeju [Bocci, 2009] un dod iespēju kalcija un fosfāta joniem difundēt kariozā bojājumā, rezultātā notiek zoba audu remineralizācija. Ozons iznīcina mikroorganismus bojājumā, oksidējot pirovīnskābi un CO₂, tā palielinot pH, kas rada demineralizēto audu remineralizāciju ar siekalu minerālu vai remineralizējošo šķidrumu palīdzību [Dähnhardt, 2006]. To apliecina arī mūsu pētījuma rezultāti – pēc 18 mēnešu ārstēšanas netika novērota kariozā procesa strauja progresēšana, salīdzinot ar kontroles grupu.

Attīstoties tehnikai un tehnoloģijām, ir iespējams novērtēt remineralizācijas procesa dziļumu. Izmantojot *DIAGNOdent*, ir iespējams novērtēt kariozo bojājumu attīstību ilgā laika periodā [Oliveira, 2006], tā novēršot iespējamo konservatīvo iejaukšanos.

Ir ļoti svarīgi atklāt un ārstēt kariesu tā sākuma stadijā. Ņemot vērā pētījumā iegūtos datus, var secināt, ka ozons ne tikai pasargā zobu audus no invazīvās tehnikas lietošanas, lai izņemtu kariozos audus, bet arī ierosina kariesa apturēšanu un zobu audu remineralizāciju. Mūsu pētījumā, tāpat kā Holmes, 2003 pētījumā, novērojama kariesa samazināšanās un remineralizācija, izmantojot ozonu.

Sākotnējs okluzālais kariess ir novēršams un ārstējams, jo ir iespēja mainīt aplikuma biofilmas aktivitāti, saglabājot veselās zoba audu struktūras. Profilaktiskie un farmaceitiskie pasākumi ir virzīti uz pacienta individuālajām vajadzībām. Samazinot patoloģiskos faktorus un izmainot aizsargājošos faktorus, samazinās kariesa risks. Par fluorīdu lielo nozīmi kariesa profilaksē runā jau sen [Petersen, 2014]. Ir ieteicamas lokālās fiziskās barjeras, piemēram, silanti, topikālie fluorīdi, hlorheksidīna lakas vai to kombinācijas. Arī mūsu pētījumā ir pierādīta fluorīdu lakas efektivitāte sākotnējā emaljas kariesa profilaksē un ārstēšanā. Ozons un fluorīdus saturoša laka vai to kombinācija ir ieteicams līdzeklis kariesa profilaksē un ārstēšanā.

Pētījums tiek turpināts, lai noteiktu ozona lietošanas efektivitāti okluzālā kariesa ārstēšanā ilgākā laika periodā.

Secinājumi

Astoņpadsmit mēnešu ozona terapija un fluorīdus saturošas lakas aplikācija ir efektīva metode pastāvīgo molāru agrīna okluzālā emaljas kariesa profilaksē un ārstēšanā bērniem.



Ozone Treatment of Occlusal Carious Lesions: 18-month Results

Abstract

Ozone can substantially reduce the numbers of bacteria, thus eliminating one of the major caries aetiological factors. Ozone therapy is one of the new concepts in dentistry.

The aim of the study was to determine the efficacy of ozone in assessing tooth tissue mineralisation changes in children early enamel occlusal caries treatment of permanent molars in 18 months.

The study included nine to eleven year-old 49 children, who, with the laser fluorescence device (DIAGNOdent, KaVo) in 89 permanent molars occlusal surfaces, were diagnosed with early enamel caries (DIAGNOdent score: 11 to 20). Patients were divided in 3 groups: the first group – 17 children, in the second group – 17 and the third group – 15 children. 89 teeth were included in technical research (in the first group – 27, second – 33, in the third – 29). In the first group, the molars were covered with fluoride varnish, molars in the second group were treated with ozone for 6 seconds. In the control group, molars were left untouched. Every 6 months laser fluorescence value was re-measured, further investigations carried out and treatment performed. Children's oral health status was determined in defining DMF index for permanent teeth and surfaces, df index of milk teeth and surfaces, simplified Green-Vermillion oral hygiene index.

Comparing the three groups of caries past experience showed no significant differences in DMF/df teeth or DME/df surfaces indices, nor in Green-Vermillion index ($p > 0.05$). After 18 months, the results showed no statistically significant difference in DIAGNOdent values between the first (varnish) and second (ozone) test groups ($p > 0.05$). A statistically significant difference in DIAGNOdent value between the test and control groups was found ($p < 0.05$).

Ozone therapy and fluoride varnish application is effective in children at an early enamel occlusal caries treatment of permanent molars in 18-months period.

Keywords: caries, ozone, children.

Literatūra

1. Almaz M. E., Sönmez I. S. Ozone therapy in the management and prevention of caries // Journal of the Formosan Medical Association, 2013 // <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2013.06.020>
2. Azarpazhooh A., Limeback H. The application of ozone in dentistry: A systematic review of literature // Journal of Dentistry, 2008; 36: 104–116.
3. Baysan A., Whaley R. A., Lynch E. Antimicrobial effect of a novel ozone-generating device on micro-organisms associated with primary root carious lesions in vitro // Caries Research, 2000; 34 (6): 498–501.
4. Bocci V., Borrelli E., Travagli V., Zanardi I. The ozone paradox: Ozone is strong oxidant as well as a medical drug // Medical Research Review, 2009; 29 (4): 646–682.
5. Castillo A., Galindo-Moreno P., Avila G., et al. In vitro reduction of mutans streptococci by means of ozone gas application // Quintessence International, 2008; 39: 827–831.
6. Dähnhardt J. E., Jaeggi T., Lussi A. Treating open carious lesions in anxious children with ozone. A prospective controlled clinical study // American Journal of Dentistry, 2006; 19 (5): 267–270.
7. Featherstone J. D. Caries prevention and reversal based on caries balance // Journal of Paediatric Dentistry, 2006; 28: 128–132.
8. Goel A., Chawla H. S., Gauba K., et al. Comparison of validity of DIAGNOdent with conventional methods for detection of occlusal caries in primary molars using the histological gold standard: An in vivo study // Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, 2009; 27 (4): 227–234.
9. Holmes J. Clinical reversal of occlusal pit and fissure caries using ozone lesions // Journal of Dental Research, 2003; 82: C-535.
10. Huth K. C., Paschos E., Brand K., Hickel R. Effect of ozone on non-cavitated fissure carious lesions in permanent molars: A controlled prospective clinical study // American Journal of Dentistry, 2005; 18: 223–228.
11. Johansson E., Claesson R., van Dijken J. W. Antibacterial effect of ozone on cariogenic bacterial species // Journal of Dentistry, 2009; 37: 449–453.
12. Khullar S., Mittal M., Kumar M., et al. Ozone therapy in pediatric dentistry: An alternative approach // The Internet Journal of Dental Science, 2012; 10 (2) DOI: 10.5580/2bab
13. Millar B. J., Hodson N. Assessment of the safety of two ozone delivery systems // Journal of Dentistry, 2007; 35: 195–200.
14. Müller P., Guggenheim B., Schmidlin P. R. Efficacy of gasiform ozone and photodynamic therapy on a multispecies oral biofilm in vitro // European Journal of Oral Sciences, 2007; 115: 77–80.

15. Nogales C. G., Ferrari P. H., Kantorovich E. O., et al. Ozone therapy in medicine and dentistry // *Journal of Contemporary Dental Practice*, 2008; 9: 1–9.
16. Oliveira E. F., Carminatti G., Fontanella V., Maltz M. The monitoring of deep caries lesions after incomplete dentine caries removal: Results after 14–18 months // *Clinical Oral Investigations*, 2006; 10: 134–139.
17. Petersen P. E., Lennon M. A. Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: The WHO approach // *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2014; 32: 319–321.
18. Polydorou O., Halili A., Wittmer A., et al. The antibacterial effect of gas ozone after 2 months of in vitro evaluation // *Clinical Oral Investigations*, 2012; 16: 545–550.
19. Reddy S. A., Reddy N., Dinapadu S., et al. Role of ozone therapy in minimal intervention dentistry and endodontics: A review // *Journal of International Oral Health*, 2013; 5 (3): 102–108.
20. Rickard G. D., Richardson R., Johnson T., et al. Ozone therapy for the treatment of dental caries // *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004: CD004153.

Deguna elpošanas funkcijas salīdzinājums starp pacientiem ar vienpusēju caurejošu lūpas, alveolārā izauguma un aukslēju šķeltņi un kontroles grupu

Ieva Bāgante, Ilze Akota

Rīgas Stradiņa universitāte, Mutes, sejas un žokļu ķirurģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Ievads. Vienpusēja caurejoša lūpas, alveolārā izauguma un aukslēju šķeltne (UCLP – *Unilateral Cleft Lip Palate*) ir iedzimta patoloģija, kuras gadījumā novēro izteiktu deguna deformāciju. Tās korekcija ir komplikēta, un joprojām nav vienotas pieejas par deguna korekcijas laiku un metodiku.

Darba mērķis bija novērtēt deguna elpošanas funkciju bērniem ar UCLP, salīdzinot ar kontroles grupu.

Materiāls un metodes. Šķērsgriezuma pētījumā tika veikta datu analīze pacientiem ar caurejošu nesindromisku UCLP, kuri dzimuši no 1994. līdz 2002. gadam un kuriem veikta ķirurģiska ārstēšana Lūpu, aukslēju un sejas šķeltņņu centrā. No 35 pacientiem 14 atnāca uz kontroli, vidējais vecums – 15 gadi (robežās no 10 līdz 18 gadiem). Kontroles grupā iesaistīti 35 veseli bērni 10 gadu vecumā. Abām grupām tika veikta priekšēja rinomanometrija, bērniem ar UCLP vismaz 6 mēnešus pēc operācijas (bez un ar dekongestantu pēc vispārējiem standartiem).

Datu statistiskai apstrādei tika izmantots t-tests ar statistiskās ticamības intervālu $p < 0,05$.

Rezultāti. Vidējā deguna elpošanas plūsma bērniem ar UCLP pēc dekongestanta lietošanas caur veselo nāsi bija $343,1 \text{ cm}^3/\text{s}$, caur šķeltņnes pusi – $211,3 \text{ cm}^3/\text{s}$ pie 150 Pa, $p < 0,05$. Kontroles grupā vidējā deguna elpošanas plūsma caur labo nāsi bija $308,4 \text{ cm}^3/\text{s}$, caur kreiso nāsi – $330,4 \text{ cm}^3/\text{s}$ pie 150 Pa pēc dekongestanta lietošanas, $p > 0,05$. Atšķirība starp deguna elpošanu caur šķeltņnes pusi pacientiem ar UCLP un starp kontroles grupas labo / kreiso nāsi bija statistiski ticama, $p < 0,05$.

Secinājumi. Elpošanas plūsma kontroles grupā un pacientiem ar UCLP caur veselo pusi bija labāka nekā caur šķeltņnes pusi. Rinomanometriju ieteicams veikt kā rutīnas izmeklējumu pirms un pēc deguna ķirurģiskas ārstēšanas, lai noteiktu operācijas apjomu un rezultātu pacientiem ar UCLP.

Atslēgvārdi: rinomanometrija, vienpusēja lūpas un aukslēju šķeltne, deguna elpošana.

Ievads

Lūpu un aukslēju šķeltņnes ir biežākā iedzimtā patoloģija sejas rajonā. Vidēji tās biežums Eiropā ir 1 : 500 līdz 1 : 700 [Peterka, et al., 2000]. Vienpusēja caurejoša lūpas, alveolārā izauguma un aukslēju šķeltne (UCLP) vienmēr ir ar izteiktu deguna deformāciju [Kim, et al., 2004] (sk. 1. att.). Deguna deformācijas korekcija pie UCLP ir komplikēta; joprojām nav vienotas pieejas par korekcijas laiku un metodiku, lai panāktu gan labu funkcionālu, gan estētisku rezultātu.

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]. Aprakstītas daudzas deguna primārās plastikas metodes, bet neviena no tām nav pilnīga [Gubisch, 1995].

Bērnā augot, nereti saglabājas deguna elpošanas funkcijas traucējumi, kurus nepieciešams laikus novērtēt un novērst. Parasti rinomanometrija ir tā tehnika, kuru lieto, lai noteiktu deguna kvantitatīvo funkciju [Fukushiro, Trindade, 2005].

1. attēls. Bērns viena mēneša vecumā ar iedzimtu caurejošu lūpas, alveolārā izaugumu un aukslēju šķeltni
One-month-old child with complete unilateral cleft lip, alveolus and palate



Darba mērķis

Novērtēt deguna elpošanas funkciju bērniem ar UCLP, salīdzinot ar kontroles grupu.

Materiāls un metodes

Šķērsriezuma pētījumā tika veikta datu analīze pacientiem ar caurejošu nesindromisku UCLP, kuri dzimuši no 1994. līdz 2002. gadam un kuriem veikta ķirurģiska ārstēšana, tajā skaitā sekundāra rinoplastika Rīgas Stradiņa universitātes Stomatoloģijas institūta Lūpu, aukslēju un sejas šķeltnu centrā. No 35 pacientiem uz kontroli atnāca 14, vidējais vecums – 15 gadi (robežās no 10 līdz 18 gadiem). Kontroles grupā iesaistīti 35 veseli bērni 10 gadu vecumā. Abām grupām tika veikta priekšēja rinomanometrija ar *RHINO-SYS Otopront* (Vācija) rinometru, bērniem ar UCLP vismaz 6 mēnešus pēc operācijas (bez un ar dekongestantu (*Xymelin* 0,1%) pēc vispārējiem standartiem).

Pētījumam saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisijas atļauja.

Datu statistiskai apstrādei tika izmantots t-tests ar statistiskās ticamības intervālu $p < 0,05$.

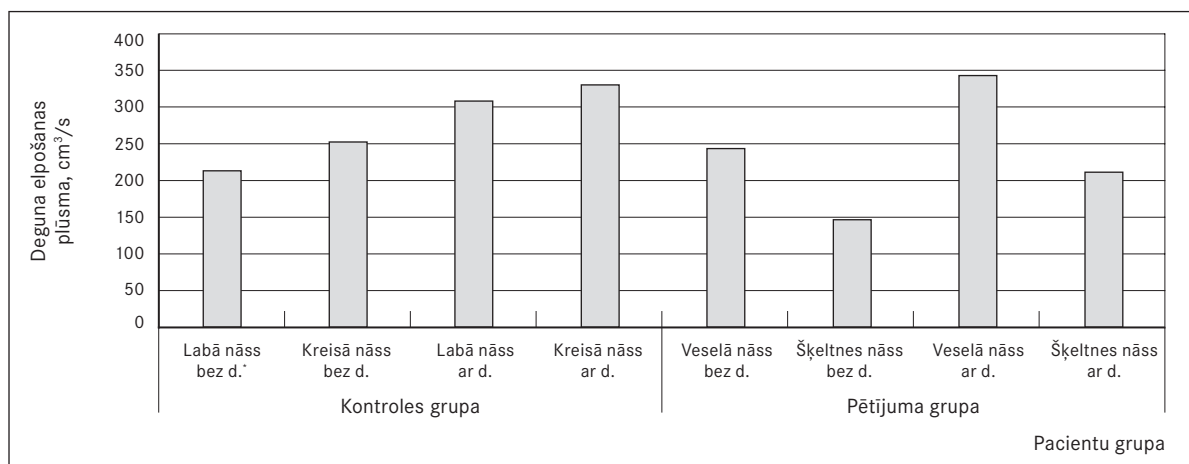
Rezultāti

Visu grupu elpošanas plūsmas rādītāju atšķirība pirms un pēc dekongestantu lietošanas nebija statistiski ticama, tāpēc salīdzinājumam tika izmantotas vērtības tikai pēc dekongestācijas. Vidējā deguna elpošanas plūsma bērniem ar UCLP pēc dekongestanta lietošanas caur veselo nāsi bija $343,1 \text{ cm}^3/\text{s}$, caur šķeltnes pusi – $211,3 \text{ cm}^3/\text{s}$ pie 150 Pa , $p < 0,05$. Visu pacientu elpošanas plūsma iekļāvās diapazonā no vieglas līdz vidējai obstrukcijai pēc *Bachmann* standarta [Bachmann, 1983].

Kontroles grupā pēc dekongestanta lietošanas caur labo pusi elpošana bija 308,4 cm³/s, caur kreiso pusi – 330,4 cm³/s pie 150 Pa, arī šī atšķirība nebija statistiski ticama, $p > 0,05$. Atšķirība starp deguna elpošanu caur šķeltnes pusi pacientiem ar UCLP un starp kontroles grupas labo / kreiso pusi bija statistiski ticama, $p < 0,05$ (sk. 2. att.). Akustiskās rinomanometrijas dati uzrāda statistiski ticamas atšķirības starp šķeltnes pusi un veselo pusi, kā arī salīdzinājumā ar kontroles grupu.

2. attēls. Vidējie elpošanas plūsmas rādītāji pētījuma un kontroles grupā pie 150 Pa

Mean nasal flow velocity in cleft patients and control group at 150 Pa



* d. – dekongestants (*Xymelin* 0,1%).

Diskusija

Mūsu pētījuma rezultāti saskanēja ar literatūrā aprakstītajiem pētījumiem, kuros salīdzināta šķeltnu pacientu elpošana ar kontroles grupu [Kunkel, et al., 1997; Fukushima, Trindade, 2005; Mani, et al., 2010]. Rinomanometrija parasti lieto, lai noteiktu deguna kvantitatīvo funkciju, mērot deguna rezistenci un minimālo deguna šķērsriezuma laukumu [Fukushima, Trindade, 2005]. Augšējo elpošanas ceļu objektīvās novērtēšanas starptautiskā komiteja ir izstrādājusi vadlīnijas rinomanometrijas mērījumiem, lai objektīvi un kvantitatīvi noteiktu deguna eju obstrukciju un elpošanas plūsmu [Clement, 1984].

Dekongestantu lietošana sniedz iespēju diferencēt istu mehānisku deguna eju obstrukciju no gļotādas tūskas radītas obstrukcijas. Mūsu pētījuma rezultātos atšķirība pirms un pēc dekongestantu lietošanas nebija statistiski ticama, kas skaidrojama ar mehānisku deguna eju nosprostoju, piemēram, starpsienas deviācija, palielinātas konhas. Savukārt Andre, et al., analizējot uz pierādījumiem balstītus rakstus, secināja, ka joprojām nav pierādīta korelācija starp rinomanometriju un indivīda subjektīvo elpošanas traucējumu sajūtu [Andre, et al., 2009].

Lai gan šajā jomā nav vienotas nostājas, tomēr vairāki autori rinomanometriju veica pacientiem pirms un pēc deguna korekcijas vai arī tikai pēc deguna korekcijas, secinot, ka rinomanometrija ir samērā objektīva metode, lai kvantitatīvi noteiktu deguna elpošanas funkciju [Wahlman, et al., 1998; Rautio, et al., 2002; Fukushima, Trindade, 2005; Trindade, et al., 2009; Huempfer-Hierl, et al., 2009]. Duskova, et al. noteica deguna elpošanas funkciju šķeltnu pacientiem pirms sekundāras deguna korekcijas un salīdzināja tos ar Bachmann noteiktajiem standartiem [Dusková, et al., 2002]. Mani, et al. uzsver, ka svarīgi ir ne tikai objektīvie mērījumi, bet arī indivīda subjektīvās sūdzības [Mani, et al., 2010].

Pastāv dažādi uzskati par ķirurģijas laiku un tehniku UCLP deguna deformācijas gadījumā. Primāras deguna korekcijas gadījumā deguns nav pietiekami liels ķirurģiskai operācijai un skrimslis nav nobriedis. Šo iemeslu dēļ ķirurģijas tehnikas ir grūtas un ne vienmēr tiek saniegtas vēlamais rezultāts, kā arī joprojām nav skaidra primārās ķirurģijas ietekme uz skrimšļa tālāku attīstību [Gubisch, 1995]. Aprakstītas daudzas tehnikas, lai atrisinātu šo problēmu, kas norāda, ka neviena nav nevainojama.

Deguna deformācijas ir saistītas ne tikai ar iedzimtu defektu, bet arī ar deformācijām, kas radušās pēc ķirurģiskajām operācijām. Deguna deformācijai ir tieksme samazināt deguna dobuma dimensiju, palielināt deguna rezistenci gaisa plūsmai un samazināt deguna funkciju. Tas viss veicina kompensatoru mutes elpošanu un var kavēt kraniofaciālo augšanu un attīstību, zemāko elpceļu funkciju un runas attīstību [Fukushiro, Trindade, 2005]. Sandham un Murray pēc rinomanometrijas un tiešas starpsienas vizuālas priekšējas rinoskopijas secināja, ka starpsienas deviācija ne uz šķeltnes pusi kavē degungala skrimšļainās daļas augšanu [Sandham, Murray, 1993]. Jakobsone, *et al.* savā pētījumā secināja, ka deguna elpošanas funkcijai ir svarīga loma sakodiena un sejas skeleta attīstībā, bet deguna starpsienas deviācijas ietekmei nav specifiskas ietekmes uz augšžokļa augšanu, tā ir atkarīga no deguna funkcijas traucējumiem [Jakobsone, *et al.*, 2006].

Pēc rinomanometrijas rezultātiem bērniem ar elpošanas traucējumiem, iespējams, ir jāveic papildu deguna elpošanu koriģējošas operācijas.

Secinājumi

1. Elpošanas plūsma kontroles grupā un pacientiem ar vienpusēju caurejošu lūpas, alveolārā izauguma un aukslēju šķeltni caur veselo pusi bija labāka nekā caur šķeltnes pusi.
2. Rinomanometriju ieteicams veikt kā rutīnas izmeklējumu pirms un pēc deguna ķirurģiskas ārstēšanas, lai noteiktu operācijas apjomu un rezultātu pacientiem ar vienpusēju caurejošu lūpas, alveolārā izauguma un aukslēju šķeltni.



Nose Appearance in Patients with Unilateral Complete Cleft Lip and Palate

Abstract

Correction of nasal deformity in patients with complete unilateral cleft lip and palate (UCLP) is challenging, and there is no single option for the nasal correction timing and methods to achieve good functional and aesthetic results.

The aim of the study was to compare nasal function of patients with UCLP with noncleft controls.

In this cross-sectional study, consecutive patients born between 1994–2002 with non-syndromic complete UCLP were included. All patients had treatment in Rīga Cleft Lip and Palate Centre. Out of 35 patients, 14 came for control at mean age of 15 years (range 10–18). In control group, 35 non-cleft participants at 10 years of age were included. In both groups to assess nasal respiration, active anterior rhinomanometry was performed at least 6 months postoperatively (according to international standards). For statistical analysis, paired t test and two samples t test was used. Statistical significance level of $p < 0.05$ was chosen.

In patients with UCLP mean value of nasal flow with decongestant in non-cleft side was $343.1 \text{ cm}^3/\text{s}$, and in cleft side $211.3 \text{ cm}^3/\text{s}$ at 150 Pa, $p < 0.05$. In the control group, mean value of nasal flow with decongestant in right side was $308.4 \text{ cm}^3/\text{s}$, and in left side $330.4 \text{ cm}^3/\text{s}$ at 150 Pa, $p > 0.05$. Difference in nasal flow between UCLP patients' cleft side and either left or right side in non-cleft participants was statistically significant $p < 0.05$.

In the control group and in non-cleft side of UCLP patients, nasal flow was better than in cleft side. Rhinomanometry could be suggested as routine examination before and after secondary nose corrections.

Keywords: rhinomanometry, unilateral cleft lip and palate, nasal breathing.

Literatūra

1. Ahuja R. B. Primary definitive nasal correction in patients presenting for late unilateral cleft lip repair // *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2002; 110: 17–24.
2. Andre R. F., Vuyk H. D., Ahmed A., et al. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence // *Clinical Otolaryngology*, 2009; 34: 518–525.
3. Bachmann W. Clinical functional diagnosis of obstructed nasal respiration // *HNO*, 1983; 31 (9): 320–326.
4. Clement P. A. R., Committee report on standardization of rhinomanometry // *Rhinology*, 1984; 22: 151–155.
5. Dusková M., Kristen M., Hronková K., Rákosník P. Rhinomanometry in patients with a cleft deformity of the nose // *Acta Chirurgiae Plasticae*, 2002; 44: 124–128.
6. Fukushima A. P., Trindade I. E. K. Nasal airway dimensions of adults with cleft lip and palate: Differences among cleft types // *The Cleft Palate-craniofacial Journal*, 2005; 42: 396–402.
7. Gubisch W. Functional and aesthetic nasal reconstruction in unilateral CLP-deformity // *Facial Plastic Surgery*, 1995; 11: 159–168.
8. Guyuron B. MOC-PS(SM) CME article: Late cleft lip nasal deformity // *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2008; 121: 1–11.
9. Huempfer-Hierl H., Hemprich A., Hierl T. Results of a prospective anthropometric and functional study about aesthetics and nasal respiration after secondary rhinoplasty in cleft lip and palate patients // *The Journal of Craniofacial Surgery*, 2009; 20 (2): 1863–1875.
10. Jakobsone G., Urtane I., Terauds I. Soft tissue profile of children with impaired nasal breathing // *Stomatologija*, 2006; 8: 39–43.
11. 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 // *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2004; 114 (6): 1373–1381.
12. Kunkel M., Wahlmann U., Wagner W. Nasal airway in cleft-palate patients: Acoustic rhinometric data // *Journal of Cranio-maxillo-facial Surgery*, 1997; 25 (5): 270–274.
13. Mani M., Morén S., Thorvardsson O., et al. Editor's choice: Objective assessment of the nasal airway in unilateral cleft lip and palate – A long-term study // *The Cleft Palate-craniofacial Journal*, 2010; 47 (3): 217–224.
14. Peterka M., Peterková R., Tvrdek M., et al. Significant differences in the incidence of orofacial clefts in fifty-two Czech districts between 1983 and 1997 // *Acta Chirurgiae Plasticae*, 2000; 42: 124–129.
15. Rautio J., Vento S., Malmberg H. Rhinoplasty and nasal function in patients with cleft lips // *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 2002; 36: 268–272.
16. Sandham A., Murray J. A. Nasal septal deformity in unilateral cleft lip and palate // *Cleft Palate Craniofac J*, 1993; 30: 222–226.
17. Trindade I. E. K., Bertier C. E., Sampaio-Teixeira A. C. M. Objective assessment of internal nasal dimensions and speech resonance in individuals with repaired unilateral cleft lip and palate after rhinoseptoplasty // *The Journal of Craniofacial Surgery*, 2009; 20 (2): 308–314.
18. Wahlmam U., Kunkel M., Wagner W. Preoperative assessment of airway patency in the planning of corrective cleft nose surgery // *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie: MKG*, 1998; 2 (10): 153–157.

Bailes no zobārsta un to saistība ar pirmās vizītes iemesliem un bērna sagatavošanas veidu zobārsta apmeklējumam

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, Psiholoģijas nodaļa

Kopsavilkums

Ievads. Vadošās bērnu zobārstniecības organizācijas iesaka pirmo vizīti pie zobārsta veikt laikā no pirmā zoba izšķīlšanās līdz viena gada vecumam. Tomēr bērnu pirmā vizīte pie zobārsta nereti notiek novēloti, un tās iemesls parasti ir kariozi bojājumi, kā arī zobu sāpes. Zobārsta kabinetā vecāki nereti “aplipina” bērnus ar trauksmi, neveic atbilstošu sagatavošanu un baida bērnu ar zobu ārstēšanu.

Darba mērķis ir noskaidrot, vai ir atšķirības bērnu baiļu no zobārsta līmenī atkarībā no bērna pirmās vizītes pie zobārsta iemesla un veida, kādā vecāki bērnu sagatavo vizītei.

Materiāls un metodes. Pētījumā tika iesaistīti 260 bērni (127 zēni un 133 meitenes) vecumā no 4 līdz 12 gadiem. Bērnu vecāki aizpildīja anketu, kurā tika noteikts bērnu baiļu līmenis un jautāts, kāds bija bērna pirmās vizītes iemesls un kā bērnu sagatavoja vizītei pie zobārsta (tika piedāvāta iespēja atzīmēt vairākus atbilstošu variantus).

Dati tika apstrādāti ar *SPSS 19.0* programmu, veicot aprēķinus ar ANCOVA metodi (vecums bija kovariējošais faktors).

Rezultāti. Galvenais bērna pirmās vizītes iemesls bija apskate; šiem bērniem bija zemāks baiļu no zobārsta līmenis nekā pārējiem bērniem – $M = 30,50$ ($SD = 10,40$) vs. $M = 33,40$ ($SD = 11,22$); $F_{(1,260)} = 6,09$; $p = 0,01$. Bērniem, kuru vecāki bija atzīmējuši atbildi “nekā īpaši negatavoju”, bija statistiski nozīmīgi mazākas bailes no zobārsta nekā pārējai grupai – $M = 27,37$ ($SD = 7,59$) vs. $M = 33,34$ ($SD = 11,40$); $F_{(1,260)} = 10,64$; $p = 0,001$. Bērniem, kuru vecāki izvēlējās citas sagatavošanas metodes, bija augstāks vidējais baiļu līmenis nekā bērniem, kuru vecāki neizmantoja šīs sagatavošanas metodes.

Secinājumi. Bērniem, kuriem pirmās vizītes iemesls bija apskate, bija zemāks baiļu līmenis nekā pārējiem respondentiem. Bērniem, kuru vecāki “nekā īpaši negatavoja” vizītei, bija statistiski nozīmīgi zemāks baiļu līmenis nekā pārējiem bērniem. Visos citos testā norādītajos variantos, kā vecāki bērnus sagatavo vizītei pie zobārsta, bērnu baiļu no zobārsta līmenis bija augstāks.

Atslēgvārdi: bailes no zobārsta, pirmā vizīte pie zobārsta, vecāku paskaidrojumi.

Ievads

Pasaules vadošās bērnu zobārstniecības organizācijas, piemēram, Amerikas Bērnu zobārstu akadēmija (*American Academy of Pediatric Dentistry - AAPD*), pirmo vizīti pie zobārsta iesaka veikt laikā no pirmā zoba izšķīlšanās līdz viena gada vecumam [*AAPD* 2013 / 2014]. Šāda agrīna vizīte ļauj laikus

novērtēt bērna mutes dobuma kopšanas paradumus un kariesa risku, kā arī iepazīties ar vecākiem un pārrunāt radušās problēmas. Līdz viena gada vecuma bērna pirmā vizīte pie zobārsta veicina vecāku iesaistīšanos bērna zobu aprūpē [Yeap, Slack-Smith, 2013]. Ja vizīte pie zobārsta līdz viena gada vecumam nav notikusi, bērna otrajā dzīves gadā strauji pieaug kariesa risks un bojāto zobu skaits [Poulsen, 2003].

Pirmās vizītes laikam ir apgriezta saistība ar bailēm no zobārsta, proti, jo agrīnākā vecumā bērns nonāk pie zobārsta, jo mazākas ir bērna bailes no zobārsta [Welly, et al., 2011]. Optimālā gadījumā pirmajā vizītē pie zobārsta būtu jāveic zobu apskate un jāsniedz konsultācijas par bērna zobu kopšanu un ēšanas paradumiem, aplikuma kontroli, fluorīdu aplikācijām [Draidi, et al., 2012], savukārt ārstēšana jāuzsāk pakāpeniski – no vieglākās procedūras (apskate, zobu higiēna) uz grūtāko (plombēšana, ekstrakcija) [Chadwick, Hosey, 2003]. Tomēr vairāku publikāciju dati liecina, ka bērnu pirmā vizīte pie zobārsta notiek novēloti, un tās iemesls nereti ir ievērojami kariozi bojājumi, kā arī zobu sāpes, ārstēšana nav atliekama un jāveic nekavējoties [Meera, et al., 2008; Mileva, Kondeva, 2010; Draidi, et al., 2012].

Pārskatot literatūru, netika atrasti raksti tieši par bērna pirmās vizītes iemesliem un to saistību ar bērnu bailēm no zobārsta. Tomēr Locker un kolēģi 1999. gadā, pētot, kādā vecumā parasti sākas bailes no zobārsta, secināja, ka tās visbiežāk izraisa tieši agrīna un / vai traumatiska zobu ārstēšanas pieredze līdz 5 gadu vecumam [Locker, et al., 1999]. Davey pētījumā uzsvērts, ka bailes no zobārsta parasti izveidojas, ja zobu ārstēšana notiek epizodiski, bet ir plaša un / vai traumatiska [Davey, 1989]. Jaunāka pētījuma autori pievienojas šim secinājumam un piebilst, ka biežas, regulāras un netraumējošas vizītes var ievērojami samazināt bērnu bailes [De Menezes Abreu, et al., 2011]. Tāpat ir atrasta saistība, ka bērna bailes no zobārsta pirmajā vizītē ar laiku samazinās tiem, kuri vēlāk zobārstu apmeklē regulāri, un bērniem, kam bijušas četras un vairāk vizītes [Rantavuori, et al., 2002].

Viena no atpazīstamākajām teorijām par baiļu no zobārsta izcelsmi pieder Rachman, kas atzīmē 3 veidus, kā izveidojas bērnu bailes: 1) nosacījuma refleksa veidošanās caur traumatisku pieredzi pie zobārsta, 2) aizstājošā pieredze (iemācītas bailes jeb modelēšana), 3) draudīga, bailes izraisoša informācija [Rachman, 1990]. Klaasen, et al. pētījumā tika apstiprināta tēze par nosacījuma refleksa, kā arī zobārstu, bērnu un vecāku savstarpējās komunikācijas lomu baiļu no zobārsta attīstībā, savukārt modelēšanas un sagatavojošās informācijas nozīme neapstiprinājās [Klaasen, et al., 2007].

Autori tomēr atsaucas uz citu pētījumu, kurā minēts, ka vecāki var iemācīt trauksmainu uzvedību ar uzvedības modelēšanas, informācijas pārneses (*transfer*), kā arī izvairīgas / trauksmainas uzvedības pastiprināšanu [Klaasen, et al., 2007; Fisak Jr., Grills-Tauchel, 2007]. Autori gan atzīst, ka informācijas pārneses loma vēl nav pienācīgi izpētīta. Citi autori min, ka vecāki zobārsta kabinetā nereti “aplīpina” bērnus ar trauksmi, pārnesot savas izjūtas (“Tu tikai neuztraucies”), tāpat veic labi domātu, bet neatbilstošu sagatavošanu (“Tev nekas nesāpēs”, “Tev neko nedarīs”), diskutē par zobārstniecības negatīvajām lietām, dzirdot bērnam, kā arī baida bērnu ar zobu ārstēšanu [Chadwick, Hosey, 2003].

Rachman teoriju papildina arī Armfilda teorija par kognitīvo ievainojamību – tās pamatā ir četras sastāvdaļas – zobu ārstēšanas procesa nekontrolējamība, neparedzamība, bīstamība un pretīgums [Armfield, 2006, 2008]. Vairāki pētījumi pierāda, ka pirms nepatīkamām procedūrām, tajā skaitā zobu ārstēšanas, ekstrakcijas, medicīniskām manipulācijām vai ausu caurduršanas, sniegta sagatavojoša informācija samazina bailes no šīs procedūras [Inzana, et al., 1996; Spafford, et al., 2002; Ng, et al., 2004], savukārt citi autori nav atraduši atšķirības bērnu baiļu līmenī un to, kāda sagatavojoša informācija tika sniegta [Olumide, et al., 2009].

Bērnu bailes visbiežāk ir saistītas arī ar vecāku bailēm no zobārsta [Rantavuori, et al., 2009]. Trauksmes gadījumā ievērojami samazinās kognitīvās spējas gan vecākiem, gan bērniem, kas apgrūtina spēju gan sniegt saprotamu informāciju, gan arī saprast sniegtos paskaidrojumus. Ja pirmā vizīte saistīta ar zobu sāpēm un bērns pirms tam pie zobārsta nav bijis, tad kopā ar satrauktiem vecākiem un nepiemērotu sagatavošanu no vecāku puses ievērojami palielinās risks bērna bailēm no zobārsta.

Darba mērķis

Noskaidrot, vai ir atšķirības bērnu baiļu no zobārsta līmenī atkarībā no bērna pirmās vizītes pie zobārsta iemesla un veida, kādā vecāki bērnu sagatavo vizītei.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika iesaistīti 260 bērni (127 zēni un 133 meitenes) vecumā no 4 līdz 12 gadiem. Bērnu vidējais vecums bija 7,94 gadi, $SD = 2,60$. Pētījums tika veikts Rīgas Stradiņa universitātes Stomatoloģijas institūta Bērnu nodaļā un saskaņots ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteju.

Bērnu bailes no zobārsta tika novērtētas ar Bērnu baiļu pārskata Zobārstniecības apakšskalas vecāku formu, ko 2008. gadā latviešu valodā adaptējusi Kroniņa (angļu valodā – *Children Fear Survey Schedule – Dental Subscale* jeb *CFSS-DS*, Cuthbert, Melamed, 1982). Šī anketa sastāv no 15 apgalvojumiem, kas bija jānovērtē Likerta skalā no 1 (nemaz nebaidās) līdz 5 (ļoti stipri baidās), punktu skaits katram respondentam varēja variēt no 15 līdz 75.

Vizītes iemesli tika noteikti zobārsta uzgaidāmajā telpā tieši pirms vizītes vai tās laikā, vecākiem aizpildot autoru izveidoto anketu. Anketā tika jautāts, kāds bija bērna pirmās vizītes iemesls un kā bērnu sagatavoja vizītei pie zobārsta (tika piedāvāta iespēja atzīmēt vairākus atbilstošos variantus, sk. 1. un 2. tab.). Tā kā autoru izveidotajā anketā uz katru jautājumu bija iespējamas vairākas apstiprinošas atbildes, tad, veicot statistisko analīzi, pie katras atbildes respondenti tika sadalīti 2 grupās – tie, kas atzīmēja doto atbilstošo variantu (Jā) un pārējā grupa – tie, kas to neatzīmēja (Nē). Turpmāk tika salīdzināts bērnu baiļu līmenis (vidējais aritmētiskais) “Jā” un “Nē” grupām katram atbilstošam variantam.

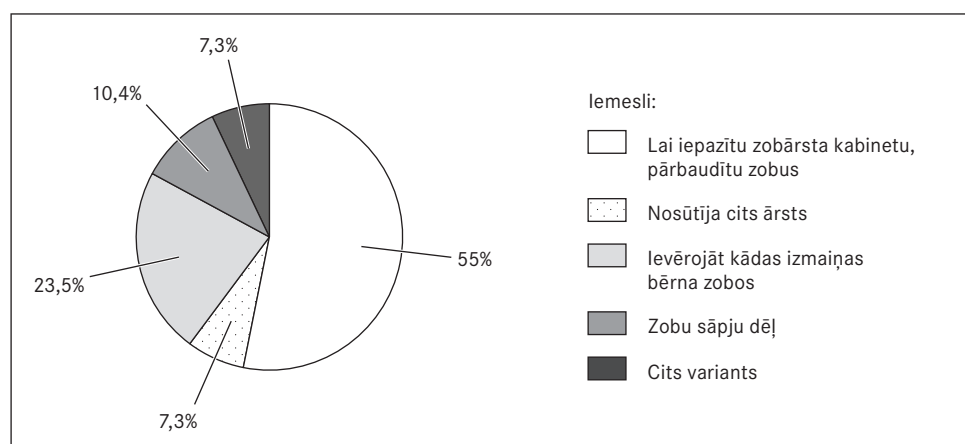
Dati apstrādāti ar *SPSS 19.0* programmu, veicot aprēķinus ar ANCOVA metodi. Apstrādājot datus, tika ņemtas vērā vecuma atšķirības (vecums bija kā kovariējošais faktors), savukārt netika analizētas atšķirības starp zēniem un meitenēm.

Rezultāti

Visizplatītākais bērna pirmās vizītes iemesls bija apskate (55,0%), savukārt apmēram ceturtdaļa vecāku norādīja, ka ir ievērojuši izmaiņas bērnu zobos (23,5%). Aptuveni desmitā daļa norādīja, ka pie zobārsta nākuši, jo bērnam sāpējis zobs (10,4%), pārējie vecāki norādīja, ka viņus pie zobārsta nosūtījis cits ārsts (7,3%) vai arī ir bijis cits iemesls (7,3%), piemēram, trauma, ortodontiski apsvērumi, atnākuši līdzīgi vecākiem brāļiem vai māsām (sk. 1. att.).

1. attēls. Iemesli bērna pirmajai vizītei pie zobārsta

The reasons for the first dental visit



Saskaņā ar ANCOVA bērniem, kas ieradušies uz pirmo vizīti, lai pārbaudītu zobus, tika konstatētas statistiski nozīmīgi mazākas bailes no zobārsta nekā pārējai grupai: $M = 30,50$ ($SD = 10,40$) vs. $M = 33,40$ ($SD = 11,22$); $F_{(1,260)} = 6,09$; $p = 0,01$, kontrolējot vecumu. Pārbaudot pārējos iemeslus, netika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības starp “Jā” un “Nē” grupām (sk. 1. tab.).

Analizējot atbildes uz jautājumu, kā vecāki sagatavo bērnus, tiem bērniem, kuru vecāki bija atzīmējuši atbildi “nekā īpaši negatavoju”, bija statistiski nozīmīgi mazākas bailes no zobārsta nekā grupai, kas šo atbildi neizvēlējās – $M = 27,37$ ($SD = 7,59$) vs. $M = 33,34$ ($SD = 11,40$); $F_{(1,260)} = 10,64$; $p = 0,001$. Gan bērniem, kuriem teica, ka neko nedarīs un nekas nesāpēs, gan tiem, kam vecāki stāsta par savu pieredzi pie zobārsta, gan arī tiem, kam piesola balvas par labu uzvedību pie zobārsta, bija statistiski nozīmīgi augstāks vidējais baiļu līmenis nekā bērniem, kuru vecāki neizmanto šīs sagatavošanas metodes (sk. 2. tab.). Arī bērniem, kuriem vecāki lasīja priekšā bērnu grāmatas par zobārstniecību vai ņēma bērnu līdzi pie sava zobārsta, bija augstāks baiļu no zobārsta līmenis, tomēr šīs atšķirības nebija statistiski nozīmīgas.

Visbeidzot tika veikta datu statistiskā apstrāde ar t-testu, izmantojot atbildes variantu “nekā īpaši negatavoju” kā kontroles grupu pret katru grupu, kas atzīmēja citu atbildi variantu, izslēdzot tos variantus, kur bija atzīmēti vairāki sagatavošanas veidi. Visos gadījumos tika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības bērnu baiļu no zobārsta līmenī grupai, kas netika īpaši gatavota, pret grupām, kas tika kaut kādā veidā gatavotas vizītei pie zobārsta (sk. 3. tab.).

1. tabula. Bērnu baiļu no zobārsta līmeņa atšķirības atkarībā no tā, kāds bijis iemesls bērna pirmajai vizītei pie zobārsta

Differences in level of dental anxiety related to reasons for the child's first dental visit

Iemesls	Atbildes	CFSS-DS, M (SD)	ANCOVA F	p vērtība
Lai iepazītu zobārsta kabinetu, pārbaudītu zobus	Jā (n = 143)	30,50 (10,40)	$F_{(1,260)} = 6,09^*$	0,01
	Nē (n = 117)	33,40 (11,22)		
Nosūtīja cits ārsts	Jā (n = 19)	35,26 (13,17)	$F_{(1,260)} = 3,07$	0,08
	Nē (n = 241)	31,53 (10,64)		
Ievērojāt kādas izmaiņas bērna zobos	Jā (n = 61)	31,92 (10,25)	$F_{(1,260)} = 0,004$	0,95
	Nē (n = 199)	31,77 (11,06)		
Zobu sāpes	Jā (n = 27)	33,96 (10,26)	$F_{(1,260)} = 2,34$	0,13
	Nē (n = 233)	31,55 (10,91)		
Cits iemesls	Jā (n = 19)	36,37 (13,85)	$F_{(1,260)} = 2,25$	0,14
	Nē (n = 241)	31,44 (10,53)		

* $p < 0,01$.

CFSS-DS – Children Fear Survey Schedule – Dental Subscale (Bērnu baiļu pārskata Zobārstniecības apakšskala), M – vidējais līmenis, SD – standartdeviācija.

2. tabula. Bērnu baiļu no zobārsta līmeņa atšķirības atkarībā no tā, kā vecāki sagatavo bērnu vizītei pie zobārsta

Differences in level of dental anxiety depending on how parents prepare the child for a dental visit

Vecāku paskaidrojumi	Atbildes	CFSS-DS, M (SD)	ANCOVA F	p vērtība
Apskatot un lasot priekšā bērnu grāmatas par šo tēmu, pārrunājat redzēto un lasīto	Jā (n = 44)	34,68 (12,04)	$F_{(1,260)} = 0,86$	0,36
	Nē (n = 216)	31,22 (10,53)		
Mierinot, ka zobārsts tikai apskatīs zobus, neko nedarīs un nekas nesāpēs	Jā (n = 61)	36,07 (11,88)	$F_{(1,260)} = 8,86^*$	0,003
	Nē (n = 199)	30,50 (10,20)		
Stāstot par savu pieredzi pie zobārsta	Jā (n = 67)	34,99 (10,53)	$F_{(1,260)} = 6,89^*$	0,009
	Nē (n = 193)	30,70 (1,77)		
Ņemot bērnu līdzi, ejot pie sava zobārsta	Jā (n = 34)	34,79 (13,94)	$F_{(1,260)} = 2,86$	0,09
	Nē (n = 226)	31,35 (10,27)		
Apsolot balvu par labu uzvedību pie zobārsta	Jā (n = 45)	38,02 (11,46)	$F_{(1,260)} = 14,20^{**}$	0,000
	Nē (n = 215)	30,50 (10,28)		
Nekā īpaši nesagatavoja	Jā (n = 67)	27,37 (7,59)	$F_{(1,260)} = 10,64^*$	0,001
	Nē (n = 193)	33,34 (11,40)		

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

CFSS-DS – Children Fear Survey Schedule – Dental Subscale (Bērnu baiļu pārskata Zobārstniecības apakšskala), M – vidējais līmenis, SD – standartdeviācija.

3. tabula. Bērnu baiļu no zobārsta vidējā līmeņa salīdzinājums atkarībā no dažādiem bērna sagatavošanas veidiem zobārsta vizītei, salīdzinot ar kontroles grupu

Comparison of an average level of dental anxiety depending on different ways of children's preparing to dental visit, comparing to a control group

Sagatavošanas veids	CFSS-DS, M (SD)	Respondentu skaits, n	ANOVA F (pret kontroles grupu)	p vērtība
Apskatot un lasot priekšā bērnu grāmatas par šo tēmu, pārrunājat redzēto un lasīto	34,68 (12,04)	44	6,38*	0,01
Mierinot, ka zobārsts tikai apskatīs zobus, neko nedarīs un nekas nesāpēs	36,07 (11,88)	61	12,76**	0,001
Stāstot par savu pieredzi pie zobārsta	34,99 (10,53)	67	19,98***	0,000
Ņemot bērnu līdzi, ejot pie sava zobārsta	34,79 (13,94)	34	9,67**	0,002
Apsolot balvu par labu uzvešanos pie zobārsta	38,02 (11,46)	45	27,84***	0,000
Kontroles grupa: nekā īpaši nesagatavojat	27,37 (7,59)	67	—	—

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

CFSS-DS – Children Fear Survey Schedule – Dental Subscale (Bērnu baiļu pārskata Zobārstniecības apakšskala),
M – vidējais līmenis, SD – standartdeviācija.

Diskusija

Bērniem, kas pirmajā vizītē pie zobārsta ieradās, lai pārbaudītu zobus, bija zemāks baiļu līmenis nekā pārējiem bērniem. Lai gan literatūrā netika atrasti salīdzināmi dati (pirmās vizītes iemeslu saistība ar bērnu bailēm no zobārsta), bērni, kas ieradušies pie zobārsta pirms sūdzību parādīšanās (izmaiņas zobos vai zobu sāpes) un kam nebija nepieciešama zobu ārstēšana jau pirmajā vizītē, bija mazāk bailīgi. Diemžēl nebija iespējams noteikt, vai šīs bailes palielinās vai mazinās līdz ar apmeklējumu biežumu un regularitāti, jo pētījuma ietvaros netika noteikts zobārsta apmeklējumu skaits.

Bērniem, kurus vecāki pirms vizītes “nekā īpaši negatavoja”, bija mazākas bailes no zobārsta nekā pārējai grupai. Šis rezultāts ir visai pārsteidzošs un ir pretrunā ar literatūras datiem, kuros norādīts, ka sagatavojoša informācija mazina trauksmi un bailes pirms invazīvām un / vai sāpīgām manipulācijām. Tomēr citu autoru pētījumos tika salīdzināts precīzas informācijas efekts uz bailēm no manipulācijas. Mūsu pētījumā piedāvātajos atbilžu variantos nebija norādes, ka bērnam tiek precīzi pateikts, kādām manipulācijām gatavoties apmeklējuma laikā. Arī atbilde – “nekā īpaši negatavoju” – var būt samērā plaši interpretējama un nebūt nenozīmē, ka bērns vispār netiek gatavots un nekas netiek teikts.

Iespējams, neviena no piedāvātajām atbildēm vai sagatavošanas veidiem nav ideāli, lai mazinātu bērnu bailes no zobārsta. Gluži otrādi, dažas no piedāvātajām atbildēm varētu atbilst Rahmana minētajai draudīgajai, bailes izraisošajai informācijai (piemēram, “tev neko nedarīs un nekas nesāpēs” vai stāstu par savu pieredzi pie zobārsta) vai Armfilda minētajai zobu ārstēšanas procesa neprognozējamībai (balvu piesolīšana par labu uzvedību). Šāda “sagatavošana” varētu pat palielināt bērnu bailes un trauksmi, ko apliecina arī pētījums. Līdzīgi, bērns, ja vecāki ņem viņu līdzi pie sava zobārsta, vecākiem veiktās procedūras var interpretēt kā bīstamas vai pretīgas (pēc Armfilda teorijas) un bailes no zobārsta var palielināties.

Cita iespējama interpretācija ir, ka trauksmainākiem un bailīgākiem bērniem vispār nepieciešams vairāk skaidrot gaidāmo situāciju un ne abstraktas grāmatiņas par zobārstniecību, ne vecāku stāstītais par savu pieredzi, ne citi varianti nepalīdz bērnam saprast, uz ko gatavoties. Savukārt bērniem, kam ir nelielas bailes no zobārsta, iespējams, ir lielāka drošība un pašāvēība savstarpējās attiecībās ar vecākiem.

Viens no galvenajiem jautājumiem, kas rodas pēc pētījuma rezultātiem, ir, kā īsti vecākiem jā sagatavo bērni pirms vizītes pie zobārsta, ja piedāvātie varianti palielina bērna bailes no zobārsta. Vislabāk bailes mazinātu precīza informācija par gaidāmo procedūru. Tā kā vairāki literatūras avoti apstiprina, ka precīza sagatavojoša informācija pirms procedūras samazina bailes no zobārsta, iespējams, vecākiem pirms vizītes vajadzētu iespējami precīzāk paskaidrot bērnam, kas tiks darīts vizītes laikā. Vecākiem noteikti palīdzētu zobārstu sagatavoti bukleti ar informāciju, kā sniegt skaidrojumus bērnam saprotamā valodā. Tāpat bailes no zobārsta mazinātu regulāri un nesāpīgi zobārsta apmeklējumi, piemēram, apskates.

Secinājumi

1. Kā galveno iemeslu bērna pirmajai vizītei vecāki norādīja apskati, iepazīšanos ar zobārstu. Šai grupai bija nedaudz zemāks baiļu līmenis nekā pārējiem respondentiem.
2. Bērniem, kurus vecāki "nekā īpaši negatavoja" vizītei, bija statistiski nozīmīgi zemāks baiļu līmenis nekā pārējiem bērniem.
3. Bērniem, kuriem teica, ka neko nedarīs un nekas nesāpēs, kam vecāki stāsta par savu pieredzi pie zobārsta un kam piesola balvas par labu uzvedību pie zobārsta, bija statistiski nozīmīgi augstāks vidējais baiļu līmenis nekā bērniem, kuru vecāki neizmanto šīs sagatavošanas metodes.



Dental Anxiety Related to Reasons for Child's First Dental Visit and Way of Child Preparedness before It

Abstract

The aim of the study is to analyse reasons for child's first dental visit, clarify ways of child preparedness for an appointment and to estimate their relationship to dental anxiety.

Parents of 260 children (127 boys, 133 girls, mean age was 7.94, SD = 2.60) evaluated their children's dental anxiety (CFSS-DS parental version). Parents were asked about the reason of the first dental visit and what explanations they gave to their child before dental appointment (more than one answer possible). ANCOVA was performed to compare dental anxiety to each reason and way of children's preparedness to dental appointment (age was covariate factor).

The main reason for the first dental visit was a check-up (55.0%), 23.5% parents noticed changes in teeth, 10.4% of children had toothache, 7.3% were referred to a dentist by another doctor, 7.3% had another reason. Dental anxiety was lower for children who came for a check-up than all others ($m = 30.50$ (SD = 10.40) and $m = 33.40$ (SD = 11.22), respectively; $F_{(1,260)} = 6.09$; $p = 0.01$). Dental anxiety was significantly lower for children becoming "no particular preparation", ($m = 27.37$ (SD = 7.59) and $m = 33.34$ (SD = 11.40); $F_{(1,260)} = 10.64$; $p = 0.001$). Using explanations "telling it won't hurt", "telling about my own dental experience" and "promising a gift", children's dental anxiety (CDA) was statistically significantly higher. "Reading children's books about dentists" and "taking with me to my dentist" has no statistically significant differences in CDA.

The main reason for the first dental visit was a check-up. Children whose parents were not particularly preparing them for the dental appointment had lower dental anxiety than any other proposed preparation sentence. Probably, anxious children demand more explanations or proposed explanations are inappropriate.

Keywords: dental anxiety, first dental visit, parental explanations.

Literatūra

1. AAPD guideline on periodicity of examination, preventive dental services, anticipatory guidance / counseling, and oral treatment for infants, children, and adolescents // *Clinical guidelines: Reference manual*, 2013/2014; 35 (6): 114–122.
2. Armfield J. M. Cognitive vulnerability: a model of the etiology of fear // *Clinical Psychology Review*, 2006; 26: 746–768.
3. Armfield J. M., Slade G. D., Spencer A. J. Cognitive vulnerability and dental fear // *BMC Oral Health*, 2008; 8 (2): 1–11.
4. Chadwick B., Hosey M. T. *Child taming: how to manage children in dental practice* – London: Quintessence Publishing, 2003. – Pp. 30–31, 48–49.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Draidi Y. M. A., Al-Olaimat A. F. M., Othman E. F. H., Guzman M. M. T. Mean age and chief complaint of the Jordanian children on their first dental visit // *Pakistan Oral & Dental Journal*, April 2012; 1: 71–74.
9. Fisak B., Jr., Grills-Tauchel A. E. Parental modeling, reinforcement, and information transfer: Risk factors in the development of child anxiety // *Clinical Children's and Family Psychology Review*, 2007. 10 (3): p. 213–231.
10. Inzana C. M., Driskell J. E., Salas E., Johnston J. H. Effects of preparatory information on enhancing performance under stress // *Journal of Applied Psychology*, 1996; 81 (4): 429–435.
11. Klaasen M. A., Veerkamp J. S., Hoogstraten J. Dental fear, communication and behavioural management problems in children referred for dental problems // *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2007; 17: 469–477.
12. Klaasen M. A., Veerkamp J. S., Hoogstraten J. Parents' dental learning history of (fearful) children // *Doctoral thesis by M. A. Klaasen*, 2007, Chapter 9: 83–91 // www.dare.uva.nl/document/164983
13. Locker D., Liddell A., Dempster L., Shapiro D. Age of onset of dental anxiety // *Journal of Dental Research*, 1999; 78 (3): 790–796.
14. Meera R., Muthu M. S., Phanibabu M., Rathnaprabhu V. First dental visit of a child // *Journal of the Indian Society of Pedodontics & Preventive Dentistry*, 2008: 68–71.
15. Mileva S. P., Kondeva V. K. Age at and reasons for the first dental visit // *Folia Medica*, 2010; 52 (4): 56–61.
16. Milsom K. M., Tickle M., Humphris G. M., Blinckhorn A. S. The relationship between anxiety and dental treatment experience in 5-year-old children // *British Dental Journal*, 2003; 194: 503–506.
17. Ng S. K. S., Chau A. W. L., Leung W. K. The effect of pre-operative information in relieving anxiety in oral surgery patients // *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2004; 32 (3): 227–235.
18. Olumide F., Newton J. T., Dunne S., Gilbert D. B. Anticipatory anxiety in children visiting the dentist: lack of effect of preparatory information // *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2009; 19 (5): 338–342.
19. Poulsen S. The child's first dental visit // *International Journal of Paediatric Dentistry* 2003; 13: 264–265.
20. Rachman S. *Fear and courage*. – 2nd ed. – New York: Freeman, 1990.
21. Rantavuori K., Zerman N., Ferro R., Lahti S. Relationship between children's first dental visit and their dental anxiety in the Veneto Region of Italy // *Acta Odontologica Scandinavica*, 2002; 60 (5): 297–300.
22. 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.
23. Spafford P., von Baeyer C. L. Expected and reported pain in children undergoing ear piercing: A randomized trial of preparation by parents // *Behaviour Research and Therapy*, 2002; 40 (3): 251–266.
24. Welly A., Lang H., Welly D., Kropp P. Impact of social status and time of the first dental visit on children behaviour and dental chart // *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2011; 21 (1): 1–272 [abstract].
25. Yeap C. K., Slack-Smith L. M. Internet information on child oral health and the first dental visit // *Australian Dental Journal* 2013; 58: 278–282.

Pacientu līdzestības trūkuma cēloņi antihipertensīvās terapijas laikā farmaceita skatījumā

*Inga Urtāne, Kristīne Spalva¹, Kristīne Puķe¹,
Aija Šolmane, Silvija Bērziņa, Dace Bandere*

*Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas ķīmijas katedra, Latvija
¹ Latvijas Universitāte, Iekšējo slimību katedra*

Kopsavilkums

Arteriālās hipertensijas gadījumā zāļu lietošanas līdzestības trūkums pacientiem var radīt smagas sekas un pat invaliditāti. Noskaidrojot neatbilstošas zāļu lietošanas biežākos cēloņus, iespējams uzlabot farmaceitisko aprūpi, sekmēt antihipertensīvās terapijas efektivitāti un drošību, gan uzsākot terapiju, gan ilgtermiņā.

Darba mērķis bija noskaidrot faktorus, kas ietekmē pacienta līdzestību antihipertensīvās terapijas laikā.

Laikposmā no 2013. gada decembra līdz 2014. gada janvārim tika veikts kvantitatīvs pētījums. Tajā iekļāva pacientus ar diagnosticētu arteriālo hipertensiju, kuri iegādājās antihipertensīvās zāles SIA "Silvine" Neretas aptiekā.

Pētījumā apkopoti dati par 52 pacientiem (vidējais vecums $61,4 \pm 10,7$ gadi), kuru vidējais antihipertensīvās terapijas ilgums bija $9,7 \pm 2,4$ gadi. Vairākums pacientu zināja zāļu lietošanas iemeslu ($n = 42$; 80,8%), tomēr daļai pacientu tas nebija skaidrs ($n = 10$; 19,2%), biežāk – pacientiem ar divu vai trīs vienlaikus lietotu zāļu terapiju, salīdzinot ar pacientu grupu, kuri saņēma lielāku zāļu skaitu ($n = 9$; 17,3%; $p = 0,063$). No pētījumā iesaistītajiem pacientiem zāļu lietošanas instrukcijas vienmēr izlasa tikai 9 (17,3%) pacienti, 33 pacienti (63,5%) tās lasa reti vai nelasa vispār ($n = 10$; 19,2%), kā iemeslu norādot to sarežģīto saturu ($n = 14$; 32,6%). Aptuveni trešdaļa pacientu ($n = 15$; 28,8%) atzina, ka nav informēti par saņemto zāļu blakusparādībām.

Neskaidrs zāļu lietošanas iemesls ir viens no biežāk novērotajiem pacientu līdzestības trūkuma cēloņiem. Šī tendence pieaug kombinētās antihipertensīvās terapijas laikā. Pacienta individuālās antihipertensīvās terapijas medikamentu atpazīstamības veicināšana, ārsta parakstītās devas atgādināšana un zāļu instrukciju izskaidrošana farmaceitiskās aprūpes laikā var veicināt pacientu līdzestību.

Atslēgvārdi: arteriālā hipertensija, zāļu terapija, līdzestība.

Ievads

Arteriālās hipertensijas gadījumā nepareiza un neregulāra zāļu lietošana pacientiem var radīt smagas sekas un pat invaliditāti [Lemstra, 2014]. Pētījumos par līdzestības ietekmi uz ilgtermiņa medikamentozu terapiju tiek ziņots, ka pacientiem ar arteriālu hipertensiju atbilstīga terapija par 30–43% samazina insulta risku un par 15% miokarda infarkta risku, vienlaikus aizkavējot arī citu hronisku

slimību progresu [Gordon, 2007; Gaziano, 2009]. Līdzestības trūkums tiek minēts kā viens no svarīgākajiem iemesliem nekontrolēta arteriāla asinsspiediena gadījumā, kā dēļ pat 50% pacientu netiek sasniegts mērķa arteriālais asinsspiediens atbilstīgi terapijas vadlīnijām [Chrostowska, 2010]. Visus līdzestību ietekmējošos faktorus iedala trīs grupās:

- 1) ar pacientu saistītie faktori (piemēram, vecums, dzimums, ģimenes un ekonomiskais stāvoklis);
- 2) ar ārstu saistītie faktori (piemēram, ārsta komunikācijas prasmes, valodas zināšanas, prasme radīt uzticību, izskaidrot medicīniskus jautājumus);
- 3) ar veselības aprūpes sistēmu saistītie faktori (piemēram, attālums līdz ārsta praksei, aptiekai, zāļu iegādes nosacījumi, kā arī zāļu kompensācijas sistēma) [Alsabbagh, 2014; Chapman, 2008; Chrostowska, 2010].

Sadarbība visos līmeņos starp veselības aprūpē iesaistītiem speciālistiem (ārstiem, medicīnas māsām, farmaceitiem) tiek minēta kā viens no veidiem, lai veicinātu pacientu izpratni par savu slimību, atbilstīga terapijas plāna ievērošanu, tā samazinot arī nelabvēlīgo kardiovaskulāro notikumu skaitu nākotnē [Gordon, 2007; Ram, 2013].

Darba mērķis

Noskaidrot faktorus, kas ietekmē pacientu līdzestību antihipertensīvās terapijas laikā.

Materiāls un metodes

Laikposmā no 2013. gada decembra līdz 2014. gada janvārim tika veikts kvantitatīvs pētījums. Tajā tika iekļauti pacienti ar diagnosticētu arteriālo hipertensiju, kas iegādājās antihipertensīvās zāles SIA "Silvine" Neretas aptiekā.

Medikamentu pircēji pētījumā pieteicās brīvprātīgi, aizpildot aptaujas anketu aptiekas apmeklējuma laikā. Par katru pacientu tika reģistrēti pamatdati: dzimums, vecums, izglītība. Papildus tika atzīmēta saņemta terapija, lietoto zāļu skaits, lietošanas regularitāte, informētība par lietotajiem medikamentiem un to iespējamām blakusparādībām. Iegūtie dati statistiski analizēti, izmantojot SPSS un Microsoft Excel programmu.

Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 52 pacienti ar vidējo vecumu $61,4 \pm 10,7$ gadi. Pacienti saņēma antihipertensīvu terapiju, 31 (59,6%) no pētījumā iekļautajiem pacientiem bija sieviete. Vidējais antihipertensīvās terapijas ilgums bija $9,7 \pm 2,4$ gadi. Visbiežāk pētījumā iekļauto pacientu antihipertensīvā terapija bija divas vai trīs vienlaikus parakstītas zāles – 31 (59,6%) pacientam, retāk tika parakstītas tikai viena vai četras un vairāk zāles, attiecīgi 15 (28,8%) un 6 (11,5%) pacientiem.

Lietotās zāles un to devas precīzi nosauca 33 (63,5%) pacienti, uz šo jautājumu kļūdaini atbildēja 15 (28,8%) pacienti, no kuriem 9 (17,3%) statistiski ticami biežāk saņēma divas vai trīs antihipertensīvos līdzekļus, retāk vienu vai četrus un vairāk šīs grupas medikamentu, attiecīgi 1 (1,9%) un 5 (9,6%) ($p = 0,003$). Zāļu lietošanas iemeslu zināja 42 (80,8%) pacienti, tomēr 10 (19,2%) pacientiem tas nebija skaidrs – biežāk pacientiem, kuri vienlaikus lietoja divas vai trīs zāles (sk. 1. tab.).

Informāciju par zāļu lietošanu no farmaceita bija saņēmuši 38 (72,2%) pacienti, no kuriem 22 (41,8%) bija sievietes, bet 16 (30,4%) – vīrieši. Salīdzinoši retāk informāciju par medikamentu lietošanu pacienti saņēmuši no ārsta un citiem informācijas avotiem, attiecīgi 21 (39,9%) un 9 (17,1%) (sk. 1. att.).

No pētījumā iesaistītajiem pacientiem zāļu lietošanas instrukcijas vienmēr izlasa tikai 9 (17,3%) pacienti, 33 (63,5%) pacienti tās lasa reti, bet 10 (19,2%) pacienti nelasa vispār. Zāļu lietošanas instrukcijas saturu kā sarežģītu norādījuši 14 (32,6%) pacienti.

Farmaceits sniedzis pietiekamu informāciju par izsniegtajiem medikamentiem 43 (82,7%) pacientiem, taču informāciju par antihipertensīvo līdzekļu blakusparādībām nav saņēmuši 15 (28,8%) pacienti.

Ievērojot ārsta norādījumus, antihipertensīvo terapiju regulāri lietoja 32 (60,8%) pacienti, no kuriem 21 (39,9%) bija sieviete. Pēc individuālas vajadzības šīs zāles lietoja 20 (38,0%) pacienti, turklāt vīrieši, salīdzinot ar sievietēm, asinsspiedienu pazeminošos līdzekļus biežāk lietoja neregulāri (sk. 2. att.).

Mazāku antihipertensīvo zāļu devu, nekā to norādījis ārsts, izvēlējās lietot septiņi pacienti, bet lielāku – viens pacients. Sievietes biežāk nekā vīrieši dodas pie ārsta, līdzko parādās pirmās slimības pazīmes, attiecīgi 9 (29,0%) un 2 (9,5%). Savam ārstam uzticas 6 (28,6%) vīrieši un 19 (61,3%) sievietes. Īpašu atgādināšu zāļu lietošanas sistēmu neveido 28 (53,8%) pacienti.

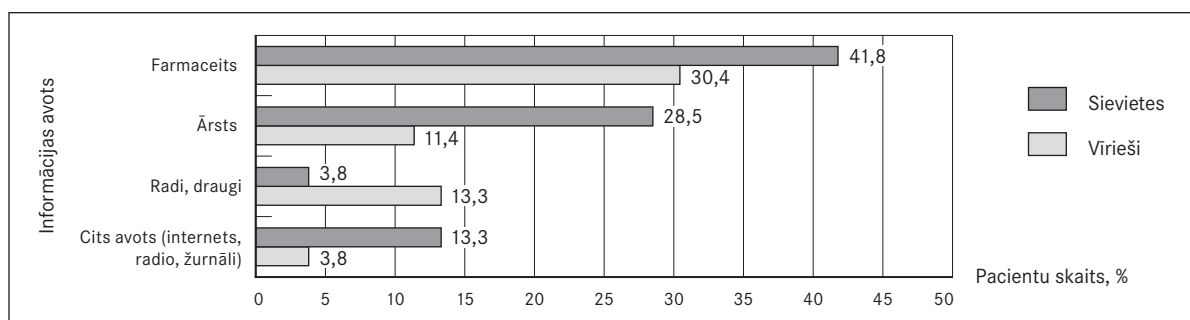
1. tabula. Zāļu lietošanas izpratne atkarībā no to skaita

Understanding of the use of medications depending on their number

Lietošanas indikācijas izpratne	Vienlaikus lietoto antihipertensīvo līdzekļu skaits			p vērtība
	Viens	Divi vai trīs	Četri un vairāk	
Zina, n (%)	15 (28,8)	22 (42,3)	5 (9,6)	0,063
Daļēji zina, n (%)	0	9 (17,3)	1 (1,9)	

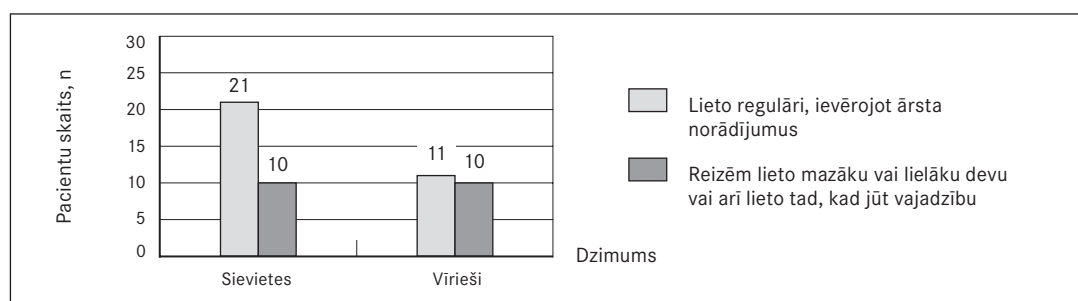
1. attēls. Informācijas avoti par zāļu lietošanu

Sources of information on the use of medications



2. attēls. Zāļu lietošanas paradumu raksturojums atkarībā no pacientu dzimuma

Characteristics of the use of medications depending on sex of patient



Diskusija

Mūsu pētījuma dati liecina, ka neskaidrs zāļu lietošanas iemesls veicina līdzestības pieaugumu antihipertensīvās terapijas laikā. Arī citu autoru veiktajos pētījumos zināšanu trūkums par slimības attīstību, sekām, kā arī zāļu darbību tiek klasificēts kā faktori, kas ievērojami samazina pacienta izpratni par slimības kontroles nepieciešamību [Chrostowska, 2010]. Īpaši tas tiek akcentēts ilgtermiņa pētījumos, kuru dati apliecina, ka ilgtermiņa terapijas laikā līdzestība samazinās, par spīti iespējamam slimības progresam [Chapman, 2008; Chrostowska, 2010].

Arī mūsu pētījumā iekļautie pacienti zāles arteriālās hipertensijas terapijai jau lietoja ilgstoši, kas izskaidro gūtos rezultātus, ka abi dzimumi vienlīdz bieži mēdz paši koriģēt devas – lieto mazāku, lielāku zāļu devu vai lieto tās tikai tad, kad jūt nepieciešamību. Šāda rīcība bez ārsta ziņas var sekmēt mērķa arteriālā asinsspiediena uzturēšanas problēmas, kuru dēļ var tikt palielināts zāļu skaita terapijas efektivitātes veicināšanai.

Kā redzams no mūsu pētījuma datiem, jau šobrīd lielākā daļa pacientu saņem divas vai trīs zāles arteriālās hipertensijas terapijai. Palielinot zāļu skaitu, pieaug risks, ka pacients pats veidos savu terapijas shēmu un nelietos kādu no parakstītajiem līdzekļiem. Pētījumos iegūtā informācija apstiprina, ka zemākā līdzestība asociējas ar vienlaikus parakstītiem vairākiem medikamentiem [Coleman, 2012], kas visbiežāk ir raksturīga diurētisko līdzekļu un betaadrenoblokatoru, retāk sastopama angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru un angiotenzīna II receptoru blokatoru lietotājiem [Kronish, 2011]. To sekmē arī zāļu pieejamība tirgū un laba panesamība [Evans, 2013]. Jāpiebilst, ka pētījumos iegūtie dati liecina, ka pacientu līdzestība antihipertensīvās terapijas laikā uzlabojas, lietojot zāles, kurām vienā tabletē ir divu vai trīs aktīvo vielu kombinācija [Ram, 2013; Neutel, 2008].

Ārvalstu zinātnieku grupas (Alsabbagh, et al.) veiktajā pētījumā līdzestības trūkums antihipertensīvās terapijas laikā korelē ar pacienta sociālekonomiskiem apstākļiem [Alsabbagh, 2014]. Mūsu pētījumā netika apkopota informācija par šo faktoru ietekmi, lai gan jāuzsver, ka līdzmaksājums par antihipertensīvās terapijas zālēm ir pietiekami augsts, kas var provocēt daļēju parakstīto zāļu iegādi. Kaut gan aptiekās ir pieejami lētāki analogi izrakstītajām zālēm, ne vienmēr pacienti piekrīt šādam piedāvājumam, baidoties no iespējamām blakusparādībām, kā arī šauboties par farmaceita piedāvāto zāļu līdzvērtīgo efektivitāti.

Lai gan mūsu veiktajā pētījumā pacienti atzīst, ka visbiežāk sev nepieciešamo informāciju par zālēm gūst no farmaceita un zāļu lietošanas instrukciju kā informācijas avotu izvēlas reti, tomēr prakse aptiekā liecina, ka zāļu aizvietošanas gadījumā pārliecinoši dominē ārsta ieteikums, kā arī informācijas salīdzināšana savstarpēji aizvietojamu zāļu lietošanas instrukcijās. Tomēr situācija, kad pacients saņem jaunas zāles ar identisku aktīvo vielu un devu, rada papildu nedrošības sajūtu un veicina līdzestības samazinājumu [Lenahan, 2013].

Tādēļ pacientu izglītošana ir efektīvs un izmaksu ziņā pieejams mehānisms, kas veicina līdzestības pieaugumu terapijas laikā. Arī citur veiktajos pētījumos neziņa un informācijas trūkums tiek minēts kā līdzestību kavējošs faktors [Cutler, 2010; Elliott, 2009]. Kā risinājumi tiek piedāvāti: saprotamu terapijas shēmu izveide, informācijas sniegšana par zālēm un sagaidāmā efekta attīstību, kā arī iespējamām blakusparādībām [Traynor, 2009].

Jāuzsver, ka vīrieši, īpaši gados vecāki, gan pēc mūsu, gan citu pētījumu datiem pieder pacientu grupai ar sagaidāmu zemāku līdzestību parakstītajai terapijai [Osterberg, 2005]. Kā viens no risinājumiem šādos gadījumos tiek ieteikts izvēlēties zāles ar garāku eliminācijas pusperiodu, kas ļautu arī šiem pacientiem sasniegt vēlamu terapeitisko efektivitāti samazinātas līdzestības gadījumā [Ingersoll, 2008].

Citā pētījumā apstiprinājās, ka pacientu līdzestība ievērojami pieaug, ja viņi tiek motivēti kontrolēt arteriālo asinsspiedienu ikdienā mājas apstākļos [Marquez-Contreras, 2006]. Arī farmaceitiskās aprūpes standarti Latvijā paredz asinsspiediena mērīšanas pakalpojumu pieejamību aptiekās, kas atvieglo pacientu antihipertensīvās terapijas uzraudzību. Tādējādi farmaceitam tiek dota iespēja iesaistīties terapijas veicinošo pasākumu kompleksā un atkārtoti informēt pacientus par terapijas nepieciešamību, sniegt rekomendācijas atbilstīgi savai kompetencei un atbildēt uz neskaidriem jautājumiem.

Kā mūsu pētījuma trūkumu var minēt nelielo pacientu skaitu, lai gan jāpiebilst, ka tie bija aptiekas apmeklētāji ar ilgstošu antihipertensīvo terapiju, kas skaitliski atbilst pētījuma apdzīvotās vietas demogrāfiskajai situācijai.

Secinājumi

1. Neskaidrs medikamentu lietošanas iemesls ir viens no cēloņiem, kas samazina līdzestību.
2. Gandrīz trešdaļa pacientu nezina lietotos medikamentus un to devas, turklāt visbiežāk viņi saņēma divus vai trīs antihipertensīvos līdzekļus.

3. Visbiežāk informāciju par medikamentiem pacients gūst no farmaceita, retāk – no lietošanas instrukcijas.
4. Vīrieši biežāk nekā sievietes medikamentus lieto neregulāri un novēloti vēršas pie ārsta.
5. Pacienta individuālās antihipertensīvās terapijas zāļu atpazīstamības veicināšana, ārsta parakstītās zāļu devas atgādināšana un zāļu instrukciju izskaidrošana farmaceitiskās aprūpes laikā var veicināt pacientu līdzestību.



Causes of Lack of Patient Compliance when Taking Antihypertensive Therapy from a Pharmacist's Perspective

Abstract

Compliance of medication in patients with arterial hypertension may cause severe consequences and even disability. If we know the most frequent causes of inappropriate taking of medicine, possible improvements within pharmaceutical care could be performed, promoting safety and efficacy of antihypertensive therapy both when starting the treatment and for the benefit of a long term effect.

The aim of the study was to find the factors affecting patient compliance when taking antihypertensive therapy. In the period from December 2013 to January 2014, the quantitative study was performed including patients with diagnosed arterial hypertension, who visited SIA SILVINE pharmacy in Nereta to get the antihypertensive therapy.

Data obtained from 52 patients (median age 61.4 ± 10.7 years) with the mean antihypertensive treatment duration of 9.7 ± 2.4 years were included in the study. Most patients were fully aware of the use of the medication ($n = 42$, 80.8%); yet it was unclear for some patients ($n = 10$, 19.2%); more frequently with the use of 2 or 3 drugs at the same time, compared with patients who received more medications ($n = 9$, 17.3%; $p = 0.063$). Only 9 (17.3%) patients always read the instructions of medications, a more frequent response was obtained when asked if such instructions are read on regular basis ($n = 33$, 63.5%) or not at all ($n = 10$, 19.2%), due to the complex content of them ($n = 14$; 32.6%). About one-third of the patients ($n = 15$, 28.8%) said that they were not informed about the adverse reactions of medications.

An unclear reason for taking medicine is one of the most common causes of the lack of patient compliance. This tendency is increasing during the time of taking antihypertensive therapy. Awareness of antihypertensive therapy for individual patient, reminders of prescribed medicines and dosage instructions in the time of pharmaceutical care may contribute to patient compliance.

Keywords: arterial hypertension, drug therapy, compliance.

Literatūra

1. Alsabbagh M. H., Lemstra M., Eurich D., et al. Socioeconomic status and nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis // *Value Health*, 2014; 17 (2): 288–296.
2. Chapman R. H., Petrilla A. A., Benner J. S., et al. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study // *Drugs Aging*, 2008; 25 (10): 885–892.
3. Chrostowska M., Narkiewicz K. Improving patient compliance with hypertension treatment: mission possible? // *Curr Vasc Pharmacol*, 2010; 8 (6): 804–807.
4. Coleman C. I., Limone B., Sobieraj D. M., et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease // *J Manag Care Pharm*, 2012; 18 (7): 527–539.
5. Cutler D. M., Everett W. Thinking outside the pillbox – medication adherence as a priority for health care reform // *N Engl J Med*, 2010; 362 (17): 1553–1555.
6. Elliott W. J. Improving outcomes in hypertensive patients: focus on adherence and persistence with antihypertensive therapy // *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2009; 11 (7): 376–382.

7. Evans C. D., Eurich D. T., Lu X., et al. The association between market availability and adherence to antihypertensive medications: an observational study // *Am J Hypertens*, 2013; 26 (2): 180–190.
8. Gaziano T. A., Bitton A., Anand S., Weinstein M. C. The global cost of nonoptimal blood pressure // *J Hypertens*, 2009; 27 (7): 1472–1477.
9. Gordon K., Smith F., Dhillon S. Effective chronic disease management: patients' perspectives on medication-related problems // *Patient Educ Couns*, 2007; 65 (3): 407–415.
10. Ingersoll K. S., Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature // *J Behav Med*, 2008; 31 (3): 213–224.
11. Kronish I. M., Woodward M., Sergie Z., et al. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives // *Circulation*, 2011; 123 (15): 1611–1621.
12. Lemstra M., Alsabbagh M. W. Proportion and risk indicators of nonadherence to antihypertensive therapy: a meta-analysis // *Patient Prefer Adherence*, 2014; 8: 211–218.
13. Lenahan J. L., McCarthy D. M., Davis T. C., et al. A drug by any other name: patients' ability to identify medication regimens and its association with adherence and health outcomes // *J Health Commun*, 2013; 18 (1): 31–39.
14. Marquez-Contreras E., Martell-Claros N., Gil-Guillen V., et al. Efficacy of a home blood pressure monitoring programme on therapeutic compliance in hypertension: the EAPACUM-HTA study // *J Hypertens*, 2006; 24 (1): 169–175.
15. Neutel J. M. Prescribing patterns in hypertension: the emerging role of fixed-dose combinations for attaining BP goals in hypertensive patients // *Curr Med Res Opin*, 2008; 24 (8): 2389–2401.
16. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication // *N Engl J Med*, 2005; 353 (5): 487–497.
17. Ram C. V. Fixed-dose triple-combination treatments in the management of hypertension // *Manag Care*, 2013; 22 (12): 45–55.
18. Traynor K. Health reform stakeholders push medication adherence // *Am J Health Syst Pharm*, 2009; 66 (17): 1515–1516.

Eduards Zariņš – augstākās farmaceitiskās izglītības pamatlicējs Latvijā XX gadsimta pirmajā pusē

*Venta Šidlovska, Inta Kuļiņenko, Baiba Mauriņa,
Sabīne Lauze, Dzintra Bernāte*

Rīgas Stradiņa universitāte, Zāļu formu tehnoloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

1919. gadā dibinot Latvijas Augstskolu, profesors Eduards Zariņš (1876–1947) bija pirmais, kas norādīja uz Farmācijas nodaļas nepieciešamību augstskolas sastāvā. Fakti par viņa darbību Latvijas Universitātes un Farmācijas nodaļas izveidošanā rodami gandrīz visās publikācijās. Cits ceļš, kā izzināt Eduarda Zariņa personību, ir izpētīt tās vietas, kurās viņš darbojies, apzināt attiecīgā laika perioda notikumus un to ietekmi uz E. Zariņa izvēli, rīcību un darbiem. Tāpēc darba mērķis ir apkopot publicētos un nepublicētos avotos pieejamo informāciju par Eduardu Zariņu, viņa personīgo dzīvi un darba veikumu, it īpaši apskatot viņa ieguldījumu augstākās farmaceitiskās izglītības izveidē Latvijā. Mēs izmantojam informāciju no Raunas baznīcas grāmatām, Priekuļu pagasta bibliotēkas, Latvijas Valsts vēstures arhīva materiālus, kā arī no XX un XXI gadsimta laikā izdotajiem literatūras avotiem.

Eduards Zariņš ir dzimis 1876. gada 19. novembrī Jaunraunas pagasta Šautuvu mājās. Pēc Cēsu reālskolas absolvēšanas 1896. gadā viņš uzsāka aptiekāra mācekļa gaitas aptiekā Astraņā. Aptiekāra palīga diplomu E. Zariņš saņēma 1899. gadā Kazaņas Universitātē. 1902. gadā viņš iestājās Tērbatas Universitātē un provizora diplomu ieguva 1904. gadā. Viņš vēlējās specializēties analītiskajā ķīmijā, kā arī uztura un baudvielu ķīmijā, tāpēc devās uz Vīsbādeni, kur mācījās un strādāja pie slavenā ķīmiķa Karla Remigija Frezeniusa. 1907. gadā E. Zariņš atgriezās Krievijā, apmetās Pēterburgā un palika tur līdz pat 1919. gadam. 1908. gadā viņš aizstāvēja farmācijas maģistra disertāciju.

1919. gada aprīlī E. Zariņam izdevās izkļūt no Padomju Krievijas un ierasties Rīgā. Te viņš iesaistījās Latvijas Augstskolas organizatoriskajos darbos. Jau 1919. gadā viņš darbojas kā dekāns gan Medicīnas, gan arī Veterinārmedicīnas fakultātē, bet vēlāk pārgāja strādāt uz Ķīmijas fakultāti. Kopā ar saviem Farmācijas nodaļas apakškomisijas biedriem E. Zariņš panāca Farmācijas nodaļas atvēršanu pie Ķīmijas fakultātes. Tika izveidota Uztura un baudvielu ķīmijas katedra, Farmakognoziņas katedra, Farmācijas ķīmijas katedra un vēlāk arī Praktiskās farmācijas katedra. E. Zariņš gādāja arī par labāko mācībspēku piesaistišanu farmaceitu apmācībai, par saviem kolēģiem izvēloties Eduardu Svirlovski (1871–1936), Jāni Kupci (1871–1936), Jāni Maizīti (1883–1950), Dāvi Blūmentālu (1871–1937), un kopā ar viņiem izstrādāja mācību programmas farmācijas studijām. Pēc E. Zariņa iniciatīvas 1923. gadā tika atvērta Latvijas Universitātes aptieka, kuru viņš vadīja līdz izceļošanai uz Vāciju.

Darbs Krievijā, kur E. Zariņš strādāja par privātdocentu Pēterpils Sieviešu medicīnas institūtā, vēlāk kā profesors un arī Ķīmiski farmaceitiskās fakultātes sekretārs Petrogradas II Universitātē, deva viņam milzīgu pieredzi akadēmiskajā un organizatoriskajā darbā. Vēlāk E. Zariņš visas šīs uzkrātās

zināšanas izmantoja, lai veiksmīgi un produktīvi pirmo reizi vēsturē izveidotu kodolu augstākajai farmaceutiskai izglītībai Latvijā. Viņš bija izvirzījis to par savas dzīves galveno uzdevumu strādāja pie tā vairāk nekā divdesmit sava mūža gadus.

Atslēgvārdi: farmācija, augstākā farmaceitiskā izglītība, pārtikas un baudvielu ķīmija, Tērbatas Universitāte, Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātes Farmācijas nodaļa.

Ievads

Latvijas augstākās farmaceitiskās izglītības pamatus veidoja un attīstīja četri Tērbatas Universitātes absolventi, Latvijas Universitātes profesori: Eduards Zariņš (1876–1947), Eduards Svirlovskis (1871–1936), Jānis Kupcis (1874–1949) un Jānis Maizīte (1883–1950). Visi četri profesori darbojās farmācijas jomā XX gadsimta pirmajā pusē, un viņu ieguldītajā darbā sakņojas Latvijas farmaceitiskā izglītība. Kā pirmo vienmēr min E. Zariņu, jo viņš 1919. gadā aizsāka darbu ne tikai pie augstākās farmaceitiskās izglītības izveidošanas, bet arī aktīvi piedalījās Latvijas Universitātes radišanas procesā, ieguldot milzīgu darbu universitātes dibināšanā un turpmākajā darbībā.

Diemžēl profesora E. Zariņa ieguldījums mūsdienās nav objektīvi novērtēts. Lai arī E. Zariņš ir bieži pieminēts, interneta vietnēs un citur sastopamajos materiālos informācija par profesoru nereti ir fragmentāra un neprecīza.

Darba mērķis

Apkopot publicētos un npublicētos avotos pieejamo informāciju par profesora E. Zariņa dzīves gājumu, ģimeni un darbību farmaceitiskās izglītības un zinātnes jomā.

Materiāls un metodes

Pētījums par profesora E. Zariņa dzīves gājumu un darbu ir retrospektīvs. Informācija tika meklēta Raunas baznīcas grāmatās un atsevišķos rakstos, kas bijuši publicēti Latvijas Farmaceitu Žurnālā XX gadsimta 20. un 30. gados, Latvijas Valsts vēstures arhīva fondos, piemēram, 235. un 7427. fondā, kā arī dažās interneta vietnēs.

Rezultāti

Eduards Zariņš ir dzimis Jaunraunas muižas apkārtnē. Informācija par Jaunraunas muižas vēsturi nav viegli pieejama, tomēr Priekuļu pagasta bibliotēka laipni piekrita padalīties ar viņiem vien pieejamajām ziņām un avotiem. Mums radās lieliska iespēja ielūkoties Jaunraunas muižas pagātnē un pavērt vēstures lappuses, ar kurām bijis saistīts profesors E. Zariņš.

Priekuļu pagasta teritorijā XIX gadsimtā atradās trīs muižas – Priekuļu muiža (*Freudenberg*), kas dibināta 1862. gadā, Jāņmuiža (*Johannenhof*), kuru 1777. gadā izveidoja Cēsu pilsmuižas īpašnieks barons Karls Ādams Volfs (*Carl Adam Wolf*, ?–1785), un Jaunraunas muiža (*Ronneburg-Neuhof*) jeb Raunas Jaunā muiža. Sākotnēji Jaunraunas pusmuiža piederēja Raunas pilsmuižas īpašniekam, kurš no 1625. gada bija Zviedrijas valsts padomnieks Svante Banners (*Svante Banér*, 1584–1628). 1684. gadā pēc muižu redukcijas Jaunraunas muiža nonāca Zviedrijas valsts īpašumā. Ziemeļu karš (1700–1721) maz skāra šo muižu, taču pamatīgi nopostīja apkārtējos ciematus.

1744. gadā Krievijas cariene Elizabete Petrovna Romanova (*Елизавета Петровна Романова*, 1709–1762) uzdāvināja Jaunraunas muižu ģenerālprokuroram un vēlākajam ģenerālfeldmaršalam Ņikitam Trubeckojam (*Никита Трубецкой*, 1699–1767). Muižas ēkas šajā laikā bija atjaunotas un uzturētas labā stāvoklī. 1775. gadā Ņ. Trubeckoja dēls ģenerālleitnants Sergejs Trubeckojs (*Сергей Трубецкой*, 1731–1812) muižu pārdeva baronam Karlam Ādamam Volfam.

Turpmākajos 50 gados muiža tika vairākas reizes ieķīlāta un pārdota, līdz 1828. gadā tā atkal nonāca Volfu ģimenes īpašumā. Šoreiz to iegādājās barons Johans Otto Gotlībs fon Volfs (*Johann Otto Gottlieb von Wolf*, 1804–1859). 1856. gadā viņš savukārt Jaunraunas muižu pārdeva gvardes leitnantam Augustam Joahimam Panderam (*August Joachim Pander*, ?–1896). Pēc tēva nāves muižu mantoja dēls Nikolajs fon Panders (*Nikolaus von Pander*, ?–?). Pēdējais muižas īpašnieks bija Nikolaja dēls Ernsts fon Panders (*Ernst von Pander*, ?–?). Pēc XX gadsimta 20. gadu agrārās reformas Jaunraunas muižas zemi sadalīja sešās jaunsaimniecībās, bet centru ar XIX gadsimta pirmajā pusē veidoto apbūvi nodeva pagasta rīcībā. Padomju laikā muižas centrā iemitināja Priekuļu selekcijas staciju [1–7].

1820. gadā tika izveidots Jaunraunas pagasts, kura robežas sakrita ar muižas robežām. Jau XVIII gadsimta laikā muižas teritorijā tika izveidotas divas – Kārļukalna un Katrīnkalna – pusmuižas, Lankas dzirnavas un 14 jaunsaimniecības, bet XIX gadsimta otrajā pusē – pusmuiža Pētermuiža ar alus brūzi un spirta dedzinātavu. 1860. gadā sākās zemnieku māju izpirkšana. Visas 60 Jaunraunas zemnieku saimniecības Augusts Panders ļāva izpirkt māju nomniekiem par samērīgām cenām, prasot sākumā tikai nelielu iemaksu. Turklāt viņš dāvināja zemi un naudu skolas ierīkošanai, zemi pagastnamam un kapsētai, 500 rubļu kapsētas zvana iegādei, atbalstīja vietējo kori, pagasta nabagus un skolas bērnus.

XIX gadsimta otrajā pusē Vidzemē, tāpat kā visā Latvijā, izplatītākais skolu tips laukos bija pagastskola. Tās vajadzēja uzturēt zemniekiem, taču līdz XIX gadsimta 60. gadu beigām viņi to nespēja līdzekļu trūkuma dēļ, tāpēc ievērojamu izdevumu daļu sedza muižnieki. Laukos galvenokārt bija trīsgadīgās pagastskolas, kuras bez maksas bija jāapmeklē bērniem vecumā no 10 līdz 13 gadiem. Likumdošana par pagastu skolām paredzēja, ka skolās jā mācā ticības mācība, lasīšana, rakstīšana, rēķināšana un dziedāšana, uzmanību pievēršot garīgām dziesmām. Reālajā dzīvē pagastskola reti aprobežojās ar to, jo parasti otrajā un trešajā klasē mācīja arī krievu valodu, ģeogrāfiju, dabas mācību, vēsturi, lika rakstīt domrakstus. Šie mācību priekšmeti nebija obligāti, un, visticamāk, blakus priekšmetu pasniegšana bija atkarīga no skolotāja, viņa izglītības, spējām un algas.

Par Jaunraunas skolu ir atsevišķs stāsts. 1861. gada rudenī muižas īpašnieks pēc vienošanās ar pagasta saimniekiem atvēra pagasta skolu visiem pagasta bērniem pagastam piederīgā brāļu draudzes lūgšanu namā Šautuvēs. Par skolotāju ievēlēja Jaunraunas pagasta locekli, Vidzemes skolotāju semināra absolventu, literātu Jūliju Vīstuci (1839–1909), kurš bija strādājis par apkārtceļojošu skolotāju. Šādi skolotāji, saukti katehēti, Vidzemē darbojās XIX gadsimta 50.–70. gados. Viņi gāja no mājas uz māju un mācīja bērniem lasīšanu un Bībeli, atbrīvojot no šī grūtā pienākuma vecākus. Pirmajā gadā Jaunraunas pagastskolā skolotājam nācās mācīt 49 skolēnus – 28 zēnus un 21 meiteni. No muižas īpašnieka skolēni saņēma kā dāvinājumu skolas grāmatas, rakstāmpapīru un tāfeles.

1863. gadā Augusts fon Panders dāvāja pagasta skolas ierīkošanai Piekūnu Nagliņas māju ar visām saimniecības ēkām un apmēram 60 pūrvietas zemes skolas vajadzībām. Māja izrādījās skolai nepiemērota, tāpēc tika nolemts celt jaunu skolas ēku. Celtniecībai muižas īpašnieks dāvāja pagastam 200 rubļu skaidrā naudā, kā arī nepieciešamos būvmateriālus. Skolas ēka tika uzcelta 1864. gada laikā, un rudenī jau varēja sākties mācības. Skolas ēku pilnībā pabeidza 1865. gada rudenī, un tad A. Panders skolai uzdāvināja ērgelītes. 1871. gadā J. Vīstucis pameta Jaunraunu un aizgāja strādāt par skolotāju uz Lēdurgu. Par Jaunraunas pagastskolas skolotāju ievēlēja Trikātas draudzes Tiepeles pagasta skolotāju J. Bērziņu, kurš palika Jaunraunā 10 gadus.

1882. gadā J. Bērziņa vietā par skolotāju ievēlēja Jēkabu Dzirkali (?–?) no Smiltenes. Viņš nostrādāja skolā 25 gadus. Viņa laikā pagasts vecajai skolas ēkai uzcēla jaunu divstāvu piebūvi. Tādējādi skolas ēka kļuva divas reizes lielāka. Jauno piebūvi iesvētīja 1901. gada 28. oktobrī. Vietējā Dziedāšanas biedrība (dibināta 1879. gadā) uz iesvētībām skolai uzdāvināja jaunas ērgelītes. 1907. gadā J. Dzirkalis skolotāja darbu atstāja. Viņa vietā nāca skolotājs Kārlis Dievabērns (1884–1948) no Rankas pagasta Lutera skolas.

1919. gadā skolu pārvērtā par I pakāpes pamatskolu ar četrām nodaļām un latviešu mācību valodu un pieņēma darbā arī otru skolotāju Antoniju Prunti no Cēsu-Pils pagasta. Skolēnu skaits gadu gaitā pieauga. Pirmajā un otrajā gadu desmitā skolā mācījās 40–50 bērnu, savukārt trešajā un ceturtajā gadu desmitā – jau 50–60 bērnu, bet piektajā un sestajā gadu desmitā bērnu skaits sasniedza 60–70. Šādā skolā ar bagātu vēsturi un labiem skolotājiem savas skolas gaitas uzsāka E. Zariņš [7–9].

Eduarda Zariņa dzimtajās mājās vai to tuvumā atradās Brāļu draudzes lūgšanu nams. Brāļu draudzes XVIII gadsimtā būtiski ietekmēja Vidzemes latviešu sadzīvi un kultūru. Brāļu draudzes jeb hernhūtieši (latīņu val.: *Unitas Fratrum*, vācu val.: *Herrnhuter Brüdergemeine*, angļu val.: *Moravian Church*) ir piētismā balstīts kristietības novirziens. Piētisms (no latīņu val. *pietas* – godbijība, dievbijība) izveidojās XVII gadsimtā kā luterānisma reformu kustība, kas vērsās pret dogmatisku sastingumu un Baznīcas pievēršanos pasaulīgām lietām, bet uzsvēra reliģisko jūtu nozīmi. Brāļu draudzes mācībai bija vispārēja evaņģēliska ievirze un tās darbības pamatā bija vienkāršība un pašizliedzība.

Hernhūtiešu kustībai nostiprinoties, tā pievērsās savas mācības izplatīšanai, turklāt vislabāk tai veicās ar latviešiem un igauņiem. Tam, ka Vidzemes zemnieki pievērsās brāļu draudzēm, bija vairāki iemesli. Zviedru valdīšanas laikos XVII gadsimtā vidzemnieki bija izjutuši zināmu brīvību. XVIII gadsimtā, nonākot Krievijas pakļautībā, zemnieki tika pārvērsti par beztiesiskiem dzimtļaudīm, kas pilnībā bija atkarīgi no saviem dzimtkungiem. Luterāņu mācītāji atbalstīja muižnieku tiesības un savos sprediķos runāja par paklausību un padevību. Tā ietekmē Hernhūtiešu kustība vērsās plašumā, un tas biedēja varas iestādes, tāpēc 1743. gadā brāļu draudžu kustība tika aizliegta, un turpmākos 30 gadus tā darbojās slepeni. Tikai ap 1770. gadu brāļu draudzes atkal varēja darboties legāli.

XVIII un XIX gadsimta mijā kustība strauji vērsās plašumā. Drīz Latvijā un Igaunijā bija 44 draudzes ar 31 000 brāļu. Tas satrauca Luterāņu baznīcu, un ar 1832. gada Baznīcas likumu tā panāca, ka brāļu draudzes tika pakļautas Luterāņu baznīcai. Tādējādi brāļu draudžu kustība XIX gadsimta beigās lēni sāka panīkt, tomēr turpināja eksistēt arī XX gadsimtā [10, 11].

Hernhūtisma ietekme uz latviešu dzīvi bija neapstrīdama. Pozitīvais, ko atnesa sev līdzī Brāļu draudžu pārstāvji, bija garīgums reliģijā, tieksme pēc izglītības, tikumīgas dzīves izpratne un aktīva sabiedriskā dzīve. Hernhūtiešu ietekmē skolas gaitas uzsāka daudzi tūkstoši latviešu zemnieku bērnu. Lasītprasme kļuva par Vidzemes iedzīvotāju vairākumam raksturīgu pazīmi. Hernhūtiešu saietos daudz laika tika veltīts dziedāšanai. Spēja dziedāt daudz balsīgi un spēlēt dažādus instrumentus bagātināja zemnieku ikdienu, taču hernhūtieši centās ar savām melodiskajām un saturā bagātajām dziesmām izskaust latviešu tautas dziesmas, piespiest tautu novērsties no tām. Tas viņiem neizdevās, tomēr latvieši kļuva par dziedātāju tautu.

Garīgās atmodas kustība Vidzemē bija sākums latviešu nacionālajai atmodai, jo tā radīja pamatus nacionālās inteliģences attīstībai. Sākumā tie bija lauku skolu skolotāji un saiešanu vadītāji, bet drīz vien starp viņiem parādījās arī mācītāju palīgi, literāti, mācību iestāžu vadītāji. Pirms tam latviešiem un igauņiem nebija savas nacionālās inteliģences, bez kuras nav iespējama neviena atmoda. No Vidzemes Brāļu draudzēm nākusi liela daļa latviešu kultūras darbinieku. Atmodas kustība kļuva par pamatu tam, ko tagad saucam par latvisko identitāti. Brāļu draudzei varam pateikties gan par Dziesmu svētkiem un latviešu lielo ziedu mīlestību, gan par kapu svētkiem un daudzām citām tautas dvēseles izpausmēm. Arī Jaunraunas apkārtnē, E. Zariņa dzimtajās mājās tuvumā XX gadsimta 60. gados minēts Brāļu draudzes saietu nams, tātad tās ietekme uz Zariņu ģimenes garīgās attīstības līmeni vairākās paaudzēs bija neapšaubāma [10, 11].

E. Zariņš (*Eduard Otto Sarriņ*) piedzima 1876. gada 19. novembrī Šautuvu mājās Jēkaba Zariņa (*Jehkab Sarriņ*, 1849–1922) un Karlīnes Bušas (*Karlīne Busch*, dzim. *Trehpiht* (Trēzīte), 1851–?) ģimenē [12, 355]. To apliecina ieraksts Raunas draudzes baznīcas grāmatā. Tēvs bija lauksaimnieks, māju īpašnieks Jaunraunas pagasta teritorijā. Iepazīstoties ar dokumentu, kas atrasts Jaunraunas pagastnama pamatos un rakstīts 1887. gadā, mēs varam secināt, ka 1872. gadā J. Zariņš ir nopircis mājas Šautuvi (*Schautull Dave*) par 3060 rubļiem. Šautuvos ir atradies Brāļu draudzes saiešanu kambaris. Māju nosaukums ir visai savdabīgs – Šautuvi vai Šautuves. Tā izcelsmi noskaidrot neizdevās, taču ir zināms, ka Šautuvos laikā no 1861. līdz 1863. gadam darbojās pagasta skola, kas izmantoja mācībām Brāļu draudzes lūgšanu telpas.

Eduarda Zariņa māte Karlīne Trēzīte 1870. gada 22. martā apprecējās ar Dāvi Bušu (*Dahwis Busch*, ?–1872), par ko liecina ieraksts Raunas Baznīcas grāmatā [14, 4]. Bušu dzimtai piederēja mājas Šautuvi (*Schautull Dahw*). Dāvim un Karlīnei 1871. gada februārī Šautuvos piedzima meita Olga Marija Buša (*Olga Maria Busch*) [15, 18]. 1872. gada februārī D. Bušs (*Dahw Busch*) [16, 9] saslima ar tīfu un nomira.

1872. gada 30. aprīlī Jēkabs Zariņš apņēma par sievu atraitni Karlīni Bušu, dzimušu Trēzīti [17, 38], un uzņēmās rūpes par mājām. 1873. gada novembrī Zariņu ģimenē piedzima meita Matilde (*Mathilde Sarrin*) [18, 110], un kā dzimšanas vieta Baznīcas grāmatā ir norādīta māja Šautuvi (*Schautull Dahw*). Zariņu ģimene turpināja augt. 1875. gada novembrī piedzima pirmais dēls Emils (*Emil Sarrin*) [19, 180.], pēc tam 1876. gada novembrī – otrais dēls Eduards [12, 355], un 1879. gada aprīlī ģimene sagaidīja trešo dēlu Oskaru Vilhelmu (*Oskar Wilhelm Sarrins*) [20, 88]. Visi trīs dēli piedzima Šautuvos (*Schautull Dahw*). Pēc vairākiem gadiem piedzima vēl divas meitas. 1883. gada decembrī – Zelma (*Selma Sarrin*) [21, 242], 1886. gada februārī – Elfrīda (*Elfrieda Sarrin*) [22, 316]. Abas māsas arī piedzima Šautuvos.

Ziņas par vecākiem ir ļoti skopas, taču mēs varam secināt, ka tēvs bija tiem laikiem izglītots cilvēks. Netiešs pierādījums tam ir Brāļu draudzes lūgšanu telpa Šautuvos. Ja tēvs bija saistīts ar brāļu draudzi, tad noteikti viņš bija guvis izglītību un varēja ieaudzināt saviem bērniem mīlestību pret dabu, garīgumu, alkas pēc izglītības. Jaunraunas saimnieku vidū viņš bija pietiekami populārs, jo viņš bija viens no pagasta vecākā vietniekiem. Tāpat viņš parakstīja dokumentu nākamajām paaudzēm, kuru iemūrēja pagastnama pamatos. Pēc viņa paraksta var spriest, ka rakstīšana viņam nesagādāja grūtības [12–22].

Vienā no pēdējām profesora E. Zariņa publicētajām biogrāfijām ir mazā Eduarda ģimenes un bērnības apraksts, diemžēl autors nenorāda avotus, no kuriem ir šīs ziņas, tāpēc jācītē autora teiktais:

“Tēvs Jēkabs Zariņš no barona Augusta Joahima fon Pandera 1872. gadā iepērk Lejas Šautuvu mājas (nominatīvā – Lejas Šautuvi) un tajā pašā gadā apņēma par sievu Kalna Šautuvju saimniecei – atraitni Karlīni Trēziņu-Bušu. Tēvs Jēkabs Zariņš, izpirkdams mājas, iekļūst pagasta gruntnieku kārtā. Viņš bija Jaunraunā populārs un tam laikam izglītots saimnieks – hernhūtiešu brāļu draudzes loceklis un runas vīrs, saiešanas namā “Šautuvos” lasīja sprediķus, kā arī bija viens no diviem pagasta priekšstāvjiem pagastskolā. Ilgus gadus viņš bija pagasta vecākā vietnieku pulkā. Viņš ir arī priekšzīmīgs saimnieks savā saimniecībā.

Nav lieki piebilst, ka mazais Eduards, bieži būdams bišu dravā un ābeļdārzā, mācījās saprast dabu un darba tikumus. Vēlāk dzīvē atzinis, ka sevišķu pateicību par dzīves gudrībām ārpus skolas priekšmetiem, kas palīdzējis izprast dzīves jēgu un ietekmējuši raksturu, ir viņa vecāki, sevišķi tēvs. Māte Karlīne vadīja saimniecību un apkopa bērnu pulciņu.

Mazais Eduards ir zinātkārs, apveltīts ar labu atmiņu, visu uztver un ātri apgūst tēva sniegtās gudrības. Brīvā laikā arī pats, dzīvodamies pa Šautuvu gravu, Kārļa kalnu, Tālītes krastiem un vērodams ūdensdzirnavu darbu, vēro dabas pārvērtības un apgūst dzīves pieredzi” [23, 25].

Mums neizdevās rast apstiprinājumu visiem faktiem, kas minēti šajā citātā. Par Brāļu draudzes darbību Jaunraunā, lūgšanu kambari Šautuvos tagad informācija nav atrodamā. Vienā no kartēm mums izdevās ieraudzīt vietu ar divu māju nosaukumiem – Šautuves un Vecšautuves. Māja, kurā E. Zariņš bija pavadījis bērnību un skolas gadus, no kuras viņš bija devies pasaulē un kurā vēlāk bija atgriezies, pavadījis savus brieduma gadus un no kuras viņš atvadījās, uz visiem laikiem pametot savu tēvu zemi, ir skaista un neparasta, kaut arī novecojusi, tomēr tā ir saglabājusies, un par to mums bija liels prieks un gandarījums.

E. Zariņš uzauga kuplā ģimenē. Par ģimenes savstarpējām attiecībām tiešu liecību nav, taču iespējams, ka īpaši siltu attiecību starp brāļiem un māsām nebija. Par to varētu liecināt fakts, ka E. Zariņš nevienā dokumentā ne ar vārdu nepiemin savus brāļus un māsas. Kurā gadā Eduards sāka skolas gaitas, nevienā literatūras avotā vai dokumentā atrast neizdevās, bet, iespējams, kā toreiz pieņemts, – ap 10 gadu vecumu. Jaunraunas pagasta skola jau darbojās no 1861. gada, un kopš 1882. gada tajā strādāja Jēkabs Dzirkalis – ļoti pieredzējis skolotājs, kurš varēja bērniem dot daudz plašākas zināšanas, nekā tas bija paredzēts skolas programmā. Tam noteikti bija nozīme mazā Eduarda zināšanu pamatu veidošanā.

Izglītoties E. Zariņš turpināja Cēsu reālskolā, kuru 1892. gadā bija atvēris tautskolotājs Kārlis Millers (Zariņu Kārlis, 1844–1911) – pirmais akadēmiski izglītais latviešu valodnieks, skolotājs un žurnālists. Reālskolas bija vidējās mācību iestādes, kurās mācīja dabas zinātnes, matemātiku un

jaunās svešvalodas (angļu, vācu, franču). Millera reālskola bija viena no vecākajām latviešu privātajām reālskolām un deva pamatīgu izglītības bāzi. E. Zariņš mācības skolā beidza 1895. gada beigās vai 1896. gada sākumā, jo jau 1896. gadā viņš uzsāka aptiekāra mācekļa gaitas aptiekā [24–27].

Nav iespējams uzzināt, kāpēc Eduards izvēlējās kļūt par aptiekāru, bet domājams, ka iemesls tam bija tradicionāls – aptiekāra māceklim par apmācību nebija jāmaksā un pēc tam bija iespēja iegūt šajā specialitātē augstāko izglītību. Jāpiemin, ka E. Zariņš rīkojās tradicionāli, par mācību vietu izvēloties aptieku tālu no mājām. Viņš devās uz Astrahaņu un kļuva par mācekli pilsētas lielākajā un labākajā aptiekā. Tā bija izcilā aptiekāra Karla Osses (*Карл Иванович Оссе*, 1804–1874) aptieka, kura bija dibināta XIX gadsimta 30. gados un darbojās ļoti veiksmīgi.

Karls Osse pilsētā bija ļoti populārs cilvēks, plaši nodarbojās ar labdarību, bija daudzu valdības apbalvojumu īpašnieks. Viņam bija trīs dēli, kas visi bija studējuši Tērbatas Universitātē. Vecākais dēls Ernsts (1846–?) bija jurists. Viņš darbojās savā jomā Astrahaņā un vēlāk kļuva par Astrahaņas pilsētas galvu. Vidējais dēls Otto (1848–1874) no 1871. līdz 1872. gadam studēja farmāciju un ieguva provizora grādu, taču maģistra disertāciju aizstāvēt nepaspēja, jo agri nomira. Jaunākais dēls Peters (1851–?) bija matemātiķis. Aptiekā pēc vecāteva nāves esot saimniekojis viens no mazdēliem. E. Zariņš nonāca intelligentu cilvēku sabiedrībā. Viņam bija iespēja iepazīties ar tradīcijām bagātas aptiekas darbību, viņš varēja tajā iesaistīties, apgūt prasmes un gūt zināšanas. Aptiekā visi darbi tika veikti *lege artis*, un tas deva iespēju E. Zariņam kļūt par labu aptiekāru. Vai E. Zariņš visus trīs gadus palika Astrahaņā, precīzu ziņu nav.

1899. gadā E. Zariņš saņēma aptiekāra palīga diplomu Kazaņas Universitātē, kurā farmaceitiskā izglītība tolaik bija labā līmenī. 1865. gadā Kazaņas Universitātē (dibināta 1804.) no Medicīnas fakultātes tika atdalīta Farmācijas fakultāte. Tās katedru uzdevumos ietilpa aptiekāru palīgu sagatavošana eksāmeniem, un pēc trīs gadu darba aptiekā aptiekāra palīgi varēja kļūt par klausītājiem provizoru kursos, kas darbojās pie Medicīnas fakultātes. Provizori pēc divu līdz trīs gadu darba aptiekā varēja kārtot eksāmenus un iegūt augstāko farmaceitisko grādu “aptiekārs”. Arī E. Zariņam pēc aptiekāra palīga diploma iegūšanas nācās vēl pastrādāt aptiekā, lai varētu sākt studijas. Kurās aptiekās viņš praktizēja, noskaidrot neizdevās, taču līdz studiju sākumam pagāja trīs gadi [27–31].

Farmācijas studijām Zariņš izvēlējās Tērbatas Universitāti. Viņš raksta, ka studējis farmāciju Mētrainē. Tā latvieši XIX gadsimta beigās un XX gadsimta sākumā sauca Tērbatu. Patiesībā tolaik, kad E. Zariņš mācījās Tērbatā, gan pilsēta, gan universitāte bija zaudējušas savus nosaukumus. Rusifikācijas politikas dēļ 1893. gadā Tērbatu pārdēvēja par Jurjevu un Tērbatas Universitāte 1893. gada 27. februārī ieguva nosaukumu Jurjevas Universitāte (*Universitas Jurjevensis*). Par mācību valodu kļuva krievu valoda un ārzemju mācībspēkus nomainīja krievu tautības mācībspēki, kuru kvalifikācija ne vienmēr atbilda ieņemamajam amatam. XIX gadsimta 90. gados Tērbatas–Jurjevas Universitātes zinātniskais un mācību darba līmenis diezgan strauji pazeminājās. Tas attiecās arī uz Medicīnas fakultātes Farmācijas institūtu.

1894. gada 9. decembrī Farmācijas institūts zaudēja savu ilggadējo direktoru un farmācijas profesoru Georgu Noelu Dragendorfu (*Georg Noel Dragendorff*, 1836–1898) – zinātnieku un pedagogu ar pasaules vārdu. Viņa vietā 1895. gada 1. februārī par farmācijas profesoru un Farmācijas institūta direktoru tika iecelts ķīmijas maģistrs Ivans Lavrenjevičs Kondakovs (1857–1931), kura specialitāte bija organiskā ķīmija. Mācību kvalitātes kritums izraisīja studentu nemierus, un Kondakova attiecības ar studentiem vienmēr bija sarežģītas. Pārbaudījumos viņš bija ļoti stingrs, it īpaši pret maģistrantiem un doktorantiem. Daļa farmācijas studentu pārgāja studēt uz citām Krievijas augstskolām. Kā atceras E. Zariņš, šāda bija situācija Mētrainē, kad viņš 1902. gadā sāka farmācijas studijas [36, 17, 18].

Studiju laikā viņš aktīvi iesaistījās studentu sabiedriskajā dzīvē un jau 1902. gada otrajā semestrī iestājās farmācijas studentu korporācijā *Lettgallia*, kur kļuva par vienu no vadošajiem korporācijas locekļiem. 1904. gada jūnijā E. Zariņš saņēma provizora diplomu, taču strādāt pie maģistra darba Tērbatā viņš nevēlējās, iespējams, Kondakova negatīvās attieksmes dēļ [37, 132]. Īsu laiku E. Zariņš uzturējās dzimtajā pusē un laikā no 1905. gada aprīļa līdz augusta vidum pārvaldīja daktera Zēberga aptieku Džērbenē [23, 27, 32–38].

Papildināt zināšanas un gatavoties maģistra grāda iegūšanai E. Zariņš devās uz Maskavas Universitāti, kur 1905. gada decembrī nokārtoja visus nepieciešamos pārbaudījumus maģistra grāda iegūšanai, taču disertāciju neiesniedza. Maskavā E. Zariņš kādu laiku strādāja Staroņikoļskas aptiekā. Šāda izvēle bija ļoti laba, jo aptieka kopš 1832. gada piederēja Ferreinu ģimenei un vairāku pārbūvju dēļ XIX gadsimta pēdējos gadu desmitos tā bija izaugusi par lielāko un labāk aprīkoto aptieku Eiropā. Lai turpinātu izglītošanos sev vēlamajā virzienā, E. Zariņš no Maskavas devās uz Vīsbādeni (*Wiesbaden*) pie slavenā analītiskās ķīmijas speciālista Karla Frezeniusa (*Carl Remigius Fresenius*, 1818–1897). K. Frezenius studēja ķīmiju Bonnas Universitātē, pēc tam Gissenē (*Gießen*) specializējās pie slavenā ķīmiķa Justusa Libiga (*Justus von Liebig*, 1803–1873) un 1843. gadā kļuva par ķīmijas, fizikas un tehnoloģijas profesoru Lauksaimniecības institūtā Vīsbādenes tuvumā.

1848. gadā K. Frezenius Vīsbādenē nodibināja savu ķīmijas laboratoriju (*Chemischen Laboratorium Fresenius Wiesbaden*), kur veica pētījumus un mācīja ķīmiju, savukārt 1862. gadā izveidoja farmaceitisko mācību iestādi (*Pharmaceutischen Lehranstalt*), kur mācīja farmaceitus. 1868. gadā viņš sāka pasniegt arī agroķīmiju un ekoloģiju. Mācību iestādē bija ļoti apmeklēta un skolēnu K. Frezeniusam nekad netrūka. E. Zariņš vēlējās specializēties analītiskajā ķīmijā un uztura un baudvielu ķīmijā, tāpēc viņš uzturējās Vīsbādenē laikposmā no 1905. līdz 1906. gadam. Sākumā viņš bija tikai praktikants, bet jau 1906. gadā strādāja pie K. Frezeniusa kā asistents.

Vīsbādenē E. Zariņš 1906. gada 30. septembrī salaulājās ar Annu Treifeldi (1878–1963) no Cesvaines. V. Lediņš savā publikācijā [23, 26] abu jauno cilvēku iepazīšanos apraksta šādi: “*Atrazdamies Maskavā, būdams klasiskās mūzikas cienītājs, viņš bieži apmeklē Maskavas mūziķu priekšnesumus un iepazīstas ar Maskavas Konservatorijas studenti – vokālisti no Cesvaines Annu Treifeldi (1878–1962)*”. Laulības tika reģistrētas ārzemēs, tāpēc 1938. gadā ir sastādīts apliecinājums, kuru parakstīja Latvijas Universitātes profesors Dr. Eduards Svirlovskis un Tautas Labklājības ministrijas Farmācijas pārvaldes analītiskās laboratorijas pensionēts vadītājs Mag. Rūdolfs Vaits (1862–1939). Viņi ar parakstu apliecināja, ka Latvijas Universitātes profesors E. Zariņš 1906. gada 30. septembrī salaulājās Vīsbādenē ar Annu Zariņš, dzimusi Treifeld, no Cesvaines [23, 27, 34, 36–41, 42, 50].

1907. gada rudenī Zariņu ģimene atgriezās no ārzemēm Krievijā un apmetās uz dzīvi Pēterburgā. E. Zariņš sāka strādāt Sergijevas aptiekā (*Сергиевская аптека*), kura atradās Sergijevas ielas (*ул. Сергиевская*) un Ļiteinija prospekta (*Литейный проспект*) krustojumā. Līdztekus darbam aptiekā Zariņš pētīja bišu enzīmus un medus nogatavošanos, un iespējams, ka tas notika Pēterburgas Kara medicīnas akadēmijas farmācijas laboratorijā. 1908. gada 17. janvārī Zariņu ģimenē piedzima meita Edīte. 1908. gada 13. decembrī E. Zariņš Pēterburgas Kara medicīnas akadēmijā aizstāvēja farmācijas maģistra disertāciju “Par galeniskiem preparātiem, kas pagatavoti no dažādām baldriāna sakņu šķirnēm” (*О галеновых препаратах из различных сортов валерианы*), viņa farmācijas maģistra diploms datēts ar 1909. gada 12. janvāri.

Jau 1908. gada vidū E. Zariņš pieņēma Zemkopības ministrijas piedāvājumu uzņemties Lauksaimniecības departamenta bakterioloģijas laboratorijas direktora palīga pienākumus un vadīt laboratorijas ķīmijas nodaļu. Šajā darbavietā Zariņš strādāja līdz 1918. gadam. Viņš vairākas reizes devās zinātniskos komandējumos uz Vāciju, Holandi un Zviedriju, veica zinātniskus pētījumus, kas bija veltīti uzturvielu kvalitātes noteikšanai. 1916. gadā E. Zariņu ievēlēja par privātdocentu Pēterpils Sieviešu medicīnas institūtā, kurā viņš nostrādāja līdz 1919. gadam. 1917. gadā viņu ievēlēja par docentu uzturvielu un tiesu ķīmijā Psihoneiroloģiskajā institūtā Pēterburgā.

1918. gadā Psihoneiroloģiskais institūts pārtapa par Petrogradas II Universitāti, kurā E. Zariņu ievēlēja par profesoru un pēc tam arī par Ķīmiski farmaceitiskās fakultātes sekretāru. Līdztekus tam no 1918. gada oktobra beigām E. Zariņš strādāja par laborantu Pēterburgas Kara medicīnas akadēmijas Farmakognozijas un farmācijas katedrā. Viņa zinātnisko pētījumu lokā bija dažādu produktu falsifikācijas noteikšanas metožu izstrāde. Viņš pētīja medus, bišu vaska, piena tauku falsifikācijas noteikšanas iespējas, vārāmā sāls sastāvu dažādās Krievijas vietās, un viņš bija gandrīz piecdesmit publikāciju autors.

Sākoties Pirmajam pasaules karam, aktuāla kļuva latviešu bēgļu problēmu risināšana, kurā aktīvi darbojās arī Zariņš. Viņš piedalījās arī Krievijas Sarkanā Krusta darbā, kurā viņu noteikti iesaistīja Dāvis Blūmentāls (1871–1937) – viens no *Lettgallia* dibinātājiem un viens no Krievijas Sarkanā Krusta vadošajiem darbiniekiem. Daudzus gadus vēlāk D. Blūmentāls un E. Svirlovskis ar parakstu apstiprināja, ka E. Zariņš tiešām strādāja Pēterburgā Zemkopības resorā, jo viņi abi arī toreiz dzīvoja Pēterburgā un bija pazīstami ar E. Zariņu. Apstiprinājuma dokuments datēts ar 1933. gada 8. janvāri [23, 27, 34, 35, 37, 41, 43–46].

1919. gada aprīlī E. Zariņš tika nosūtīts zinātniskajā komandējumā uz Rīgu. Komandējuma apliecība izrakstīta 1919. gada 15. aprīlī. Tajā teikts, ka komandējuma ilgums ir divas nedēļas – no 20. aprīļa līdz 5. maijam un pēc tam jāatgriežas Pēterburgā. Komandējumu parakstīja Pēterburgas II Universitātes rektors. Atvaļinājumu no 18. aprīļa līdz 15. maijam un atļauju apmeklēt jebkuru Padomju Krievijas pilsētu šajā laikā E. Zariņam izsniedza arī Pēterburgas Kara medicīnas akadēmija. Ja vēl pirms pusgada komandējums uz Rīgu nebija iespējams, jo pēc Brestas miera līguma, kuru noslēdza 1918. gada 3. martā, Latvija vairs nebija Krievijas sastāvā, tad tagad apstākļi bija mainījušies. Brestas miera līgums tika laužts 1918. gada 13. novembrī. Ar to brīdi Padomju Krievija centās atgūt zaudētās teritorijas un nodibināt tur padomju varu.

1918. gada 4. decembrī Maskavā tika izveidota Pētera Stučkas (1865–1932) vadītā Latvijas Pagaidu padomju valdība. Sarkanā armija devās uzbrukumā Latvijas teritorijai, un 1919. gada 3. janvārī sarkanie latviešu strēlnieki ienāca Rīgā. Armijai pa pēdām sekoja P. Stučkas valdība, un 15. janvārī Latvija jau bija kļuvusi par Latvijas Sociālistisko Padomju Republiku. Pēc pirmās eiforijas iedzīvotāji ļoti drīz saprata, ko nozīmē padomju vara, un atbalsts P. Stučkas valdībai strauji samazinājās. Aprīļa vidū vēl neviens nevarēja paredzēt, ka padomju varas eksistence Latvijā bija nopietni apdraudēta, tāpēc E. Zariņš saņēma komandējumu uz Rīgu un devās ceļā. 1919. gada 22. maijā Sarkanā armija atstāja Rīgu, pēc tam Vidzemi, un tikai līdz 1920. gada sākumam tā vēl aizkavējās Latgalē. E. Zariņš atbrauca uz Rīgu 1919. gada aprīlī un palika Latvijā, jo te viņu gaidīja plašs darba lauks [45, 47].

E. Zariņš bija atgriezies dzimtenē, kur tieši tobrīd viņa zināšanas un pieredze pedagogiskajā, zinātniskajā un administratīvajā darbā bija ļoti nepieciešamas. Lielgabali vēl dunēja pavisam netālu, kad sapni par savu nacionālo augstskolu Latvijas inteliģence sāka realizēt dzīvē. Šis sapnis, iecere radās jau XIX gadsimta beigās, kad augstāko izglītību dažādās Krievijas augstskolās bija guvuši pirmie latviešu jaunekļi. Pirmo reizi runas par Latviešu Augstskolas nepieciešamību skaļi izskanēja Rīgā Tērbatas latviešu skolotāju kongresā 1917. gada 13. jūnijā, kad tika pieņemta rezolūcija un izveidota Augstskolas Komiteja. 1917. gada beigās vēl pie Latviešu Izglītības biedrības tika nodibināta Augstskolas sekcija, kas domāja un plānoja, kā realizēt latviešu sapni par savu augstāko izglītību. Realitātē 1919. gada 6. jūlijā, kad Latvijas Pagaidu valdība atgriezās Rīgā, tās izglītības ministrs Kārlis Kasparsons (1865–1962), Tērbatas Universitātes absolvents, publicists, ārsts un filologs, saskatīja bijušajā Rīgas Politehniskajā institūtā pamatus nākamai Latvijas Augstskolai.

Rīgas Politehniskais institūts bija darbojies gan kā Baltijas Tehniskā augstskola (*Baltische Technische Hochschule*), gan kā Padomju Latvijas augstskola. Kasparsons iesaistīja darbā latviešu izcelsmes ķīmiķi, Rīgas Politehniskā institūta absolventu Paulu Valdenu (1863–1957) un latviešu izcelsmes filozofu, Maskavas Universitātes absolventu Paulu Dāli (1889–1968), lai izveidotu Rīgas Politehniskā institūta reorganizācijas komisiju. Diemžēl Pauls Valdēns drīz aizbrauca uz Vāciju. Pauls Dāle turpināja vadīt augstskolas dibināšanas procesu. 1919. gada 1. septembrī reorganizācijas komisiju pārdēvēja par Latvijas Augstskolas organizācijas komisiju, un tajā darbojās visu astoņu fakultāšu subkomisiju locekļi. Šajā laikā no dažādām Krievijas augstskolām Rīgā sāka ierasties nākamie augstskolas mācībspēki, bet E. Zariņš jau kopš aprīļa bija Rīgā un aktīvi piedalījās visos augstskolas organizatoriskajos darbos, gan Politehniskā institūta reorganizācijas komisijā, gan Latvijas Augstskolas organizācijas komisijā, kā arī Latvijas Augstskolas Satversmes sagatavošanas komisijā.

1919. gada 1. septembrī E. Zariņš kļuva par Latvijas Augstskolas profesoru, Medicīnas un Veterinārmedicīnas fakultātes pagaidu dekānu. 1919. gada 28. septembrī notika Latvijas Augstskolas atklāšanas akts Augstskolas aulā un pēc tam Nacionālajā operā. 29. septembrī deviņās fakultātēs mācības sāka

940 studenti, no tiem 24 bija Farmācijas nodaļas studenti, un lekcijas pasniedza aptuveni 110 mācībspēki. Bermonta karaspēka ienākšana Pārdaugavā 1919. gada 9. oktobrī diemžēl lika uz laiku (no 8. oktobra līdz 22. novembrim) pārtraukt mācības augstskolā, tāpēc pirmais semestris beidzās tikai 1920. gada 29. februārī, bet mācību gads – 22. jūnijā. Par pirmo rektoru 1920. gadā ievēlēja latviešu izcelsmes mākslas vēsturnieku, Tērbatas Universitātes absolventu Ernestu Felsbergu (1866–1928), kurš šo amatu ieņēma no 1920. līdz 1922. gadam un no 1922. līdz 1923. gadam [27, 45, 47, 48].

Medicīnas fakultātes dekāna amatā E. Zariņš bija tikai no 1919. līdz 1920. gadam, taču darba apjoms, kuru vajadzēja veikt šajā laikā, bija milzīgs. Trūka mācībspēku, nebija nekādu mācību līdzekļu un grāmatu, trūka telpas nodarbībām, bet pilsēta bija pamatīgi papostīta karos, turklāt valsts bija tikai gadu veca. Veterinārmedicīnas fakultāti, kurai tajā gadā nebija vēl pat apakškomisijas, vajadzēja veidot līdztekus Medicīnas fakultātei, un to vajadzēja darīt E. Zariņam. 1920. gadā viņš atteicās no Veterinārmedicīnas fakultātes dekāna amata un nodeva pilnvaras Tērbatas Veterinārā institūta absolventam, docentam Voldemāram Brencēnam (1887–1938.).

E. Zariņš izveidoja Medicīnas fakultātes darbības pamatus: meklēja un aicināja darbā mācībspēkus no malu malām, organizēja Pareizticīgo semināra ēkas pārbūvi un pielāgošanu anatomikuma vajadzībām 1920. gadā, kā arī mācību procesu. Vēlāk E. Zariņš pameta Medicīnas fakultāti un pārgāja strādāt uz Ķīmijas fakultāti. Arhīvā ir saglabāties dokuments, kurā teikts, ka ar 1921. gada 5. aprīli E. Zariņam alga jāizmaksā kā Ķīmijas fakultātes darbiniekam [45, 85]. Ķīmijas fakultātes veidošana veicās nedaudz vieglāk, jo Rīgas Politehniskajā institūtā bija ļoti labi izveidota ķīmijas nodaļa, kurā savulaik bija darbojušies tādi slaveni ķīmiķi kā Vilhelms Ostvalds (1853–1932) un Karls Adams Bišofs (1855–1908), reorganizācijas laikā Latvijā atradās Pauls Valdēns un strādāja Maksimilians Glazenaps (1845–1923). No bijušā Politehniskā institūta jaunā Ķīmijas fakultāte varēja mantot ķīmijas ēku Kronvalda bulvārī 4 ar visām iekārtotajām laboratorijām, daļu mācībspēku un akadēmiskās tradīcijas. Reorganizācijas apakškomisijas vadību uzņēmās ķīmiķis Valdemārs Fišers (1881–1934).

E. Zariņš Ķīmijas fakultātes reorganizācijā un veidošanā piedalījās salīdzinoši maz, jo viņam bija risināms cits ļoti svarīgs uzdevums – farmaceitiskās izglītības radīšana Latvijā. Tomēr drīz viņu ievēlēja par Ķīmijas fakultātes dekānu, un šajā amatā viņš darbojās ilgstoši: no 1922. līdz 1924. gadam, no 1926. līdz 1928. gadam, no 1928. līdz 1929. gadam, no 1931. līdz 1933. gadam, no 1935. līdz 1937. gadam, no 1939. līdz 1940. gadam un no 1941. līdz 1944. gadam. Dažādos laikposmos E. Zariņš bija arī fakultātes pārstāvis Universitātes padomē [45, 48, 49, 50].

Līdztekus Ķīmijas fakultātes organizatoriskajam darbam tika veidota Farmācijas nodaļa. Tās apakškomisijā darbojās profesors E. Zariņš no Organizācijas komisijas, farmācijas maģistrs Eduards Svirlovskis no Veselības departamenta un provizors Mārtiņš Pusbarnieks no I Latvijas Farmaceitu kongresa biroja. E. Svirlovskis bija Tērbatas Universitātes absolvents, kurš līdz 1919. gadam strādāja Krievijā, rediģēja farmācijas žurnālu, vadīja Pēterburgas Farmaceitu biedrības bakterioloģisko laboratoriju, praktizējās mikroķīmijā pie slavenā farmakognoziņas profesora Aleksandra Čirha (*Wilhelm Oswald Alexander Tschirch*, 1856–1939) Bernē, audzēja opija magones Vidusāzijā. 1919. gadā Latvijas Veselības departaments uzaicināja viņu vadīt departamenta ķīmijas laboratoriju.

1920. gadā E. Svirlovski ievēlēja par Latvijas Universitātes docentu un 1924. gadā viņš kļuva par profesoru. Mārtiņš Pusbarnieks (1880–1952) arī bija Tērbatas Universitātes absolvents, provizors. Pārradies Latvijā, M. Pusbarnieks no 1920. līdz 1923. gadam strādāja Tautas labklājības ministrijas aptieku pārvaldē par revidentu, no 1923. līdz 1934. gadam bija Farmācijas pārvaldes priekšnieks un pēc tam aptieku īpašnieks Torņakalnā un Jelgavā. Farmācijas nodaļas apakškomisija nebija gluži oficiāli izveidota, jo par Farmācijas nodaļas nepieciešamību sākumā interesējās faktiski tikai E. Zariņš, pēc tam viņam pievienojās E. Svirlovskis, tomēr Farmācijas apakškomisija darbojusies ļoti aktīvi, un jau 1919. gada 2. septembrī Latvijas Augstskolas Organizācijas komisijas sēdē E. Zariņš ziņoja par Farmācijas nodaļas apakškomisijas darbu. Paveiktā darba apjoms bija neaptverami liels un ļoti rezultatīvs.

1919. gada 18. septembrī izglītības ministrs izdeva rīkojumu par Farmācijas nodaļas atvēršanu pie Ķīmijas fakultātes. Par augstākās farmaceitiskās izglītības jautājuma aktualitāti Latvijā un par Farmācijas nodaļas apakškomisijas padarītā darba kvalitāti liecina arī tas, ka I Latvijas farmaceitu kongress, kas

notika 1919. gadā no 24. līdz 26. septembrim Rīgā, akceptēja Latvijas Augstskolā izstrādāto programmu farmaceitu augstākajai izglītībai. Pēc tās pie Ķīmijas fakultātes vajadzēja nodibināt Farmācijas nodaļu ar trīs speciālām katedrām. E. Zariņam bija izdevies panākt, ka farmācijas studijas ilgs četrus gadus, kaut gan Krievijā un Rietumeiropā farmāciju studēja tikai divus gadus. Zariņš uzsvēra, ka izglītota farmaceita vieta var būt ne tikai aptiekā, bet arī ķīmiskajā, farmaceitiskajā un pārtikas rūpniecībā, kā arī dažādās laboratorijās [34, 35, 48, 51, 52].

Jau 1919. gada 10. septembrī Latvijas Augstskolas Dekānu padomes sēdē tika izlemts, kādi vispārīgie priekšmeti būtu jāapgūst farmācijas studentiem, tomēr reāli Farmācijas nodaļa darbu sāka tikai 1920. gadā. Pirmajos pastāvēšanas gados grūtības radīja ne tikai pasniedzēju, bet arī aparatūras un piemērotu telpu trūkums. Sākumā Farmācijas nodaļa atradās Ķīmijas mājā Kronvalda bulvārī 4. Farmakognozijas katedra pirmajos darbības gados mitinājās Anatomikumā, Kronvalda bulvārī 9. 1925. gadā Finanšu ministrija iegādājās dzīvojamo māju Baznīcas ielā 5. Uz jaunām telpām pārvietoja Farmakognozijas un Farmācijas ķīmijas katedru, bet Praktiskās farmācijas un Uztura un baudvielu katedra vēl palika Ķīmijas mājā. Mācību programmas studiju priekšmetiem pilnveidoja katru semestri, mēģinot atrast labāko variantu, un visus šos procesus vadīja E. Zariņš.

Pasniedzēju trūkums daļēji tika atrisināts 1920. gada nogalē, kad kā mācībspēki pieteicās Jānis Kupcis (1871–1936), Jānis Maizīte (1883–1950) un Dāvis Blūmentāls (1871–1937), kurus E. Zariņš pazina personīgi no Tērbatas laikiem un uzaicināja strādāt Latvijas un farmācijas labā. Pamazām veidojās Farmācijas nodaļas mācībspēku kodols, kas spēja balstīt speciālo katedru darbu. Uztura un baudvielu ķīmijas katedru, kurā mācīja uzturvielu ķīmiju un farmācijas ķīmiju, vadīja pats profesors E. Zariņš. Farmakognozijas katedru, kurā studenti apguva mikroskopiju un farmakognozi, vadīja profesors E. Svirlovskis. Farmācijas ķīmijas katedru, kurā galvenie mācību priekšmeti bija farmācijas vēsture, ievads praktiskajā farmācijā, ārstniecības vielu izmeklēšanas metodes un receptūra, vadīja profesors J. Maizīte. Praktiskās farmācijas katedru, kuras kompetencē bija ārstniecības vielu pagatavošana, tiesu ķīmija, klīniskās analīzes metodes, vadīja profesors J. Kupcis.

E. Zariņš lasīja lekcijas farmācijas ķīmijā un uzturvielu un baudvielu ķīmijā, kā arī vadīja uzturvielu un baudvielu ķīmijas laboratoriju no 1919. līdz 1940. gadam un no 1941. līdz 1943. gadam. Pēc E. Zariņa iniciatīvas 1923. gada 23. februārī Elizabetes ielā 63 uzsāka darbu Latvijas Universitātes aptieka. Tajā ne tikai gatavoja un izsniedza zāles, bet to izmantoja arī kā prakses vietu Farmācijas nodaļas studentiem. Katram studentam prakse ilga divus mēnešus, bet aptiekā vienlaikus varēja praktizēties tikai četri studenti. Aptiekā bija šāds farmaceitiskais personāls: pārvaldnieks, pieci līdz septiņi speciālisti ar augstāko izglītību, proti, farmācijas kandidāti vai maģistri, divi līdz pieci aptiekas asistenti ar aptiekāra palīga grādu un pāris aptiekas praktikanti. Latvijas Universitātes aptiekā no pirmās dienas strādāja provizors Hugo Freijs (1887–1960), kurš no 1928. gada 14 gadus bija šīs aptiekas pārvaldnieks. Profesors E. Zariņš bija aptiekas vadītājs no 1924. gada 1. aprīļa līdz savai aizceļošanai uz Vāciju. 1923. gada 25. aprīlī E. Zariņa maģistra grāds tika pielīdzināts doktora grādam, un par izciliem nopelniem 1929. gada 28. septembrī Latvijas Universitāte viņam piešķīra goda doktora nosaukumu – *Doctor pharmaciae honoris causa*.

XX gadsimta 20. gadu vidū aptiekās ienāca jaunie speciālisti ar Latvijas Universitātes diplomu, kurā bija rakstīts “farmācijas kandidāts”. No 1939./40. mācību gada vārdu “kandidāts” aizstāja ar vārdu “maģistrs”. Visus iepriekšminētos profesionālos nosaukumus varētu pielīdzināt kopīgam apzīmējumam – augstākā izglītība [23, 45, 48, 52–55].

Savu jomu zinātnē E. Zariņš izvēlējās jau tad, kad izlēma specializēties analītiskajā ķīmijā K. Frezeniusa laboratorijā Vīsbādenē. Uzturvielu ķīmija tobrīd bija jauna zinātnes nozare, radusies tikai XIX gadsimta otrajā pusē. Līdztekus darbam pie maģistra disertācijas Zariņš jau pievērsās dažu uzturvielu sastāva pētījumiem. Darbs Krievijas Zemkopības ministrijas Lauksaimniecības departamenta bakterioloģijas laboratorijas ķīmijas nodaļā pavēra viņam plašas iespējas.

Šķiet, ka pārtikas produktu falsificēšana tolaik bija aktuāla problēma, kuru vajadzēja nopietni risināt. Laikā no 1908. līdz 1917. gadam E. Zariņš publicēja 42 darbus, kuru tematika bija ļoti plaša, sākot no bišu medus un vaska sastāva noteikšanas un salīdzināšanas un beidzot ar viltojumu iespējām

un to atklāšanu. Līdzīgi tika pētīts piens, sviests, cukurs, sāls, augļu un ogu vīni. Īpaši aktuāla pārtikas produktu viltošana kļuva Pirmā pasaules kara laikā (1914–1918), jo pārtikas trūka, vajadzēja apgādāt armiju, un E. Zariņš pētīja piena kondensēšanas iespējas. Strādājot Latvijā, E. Zariņš savus pētījumus veica Farmācijas nodaļas Uztura un baudvielu laboratorijā, kā arī savā personīgajā laboratorijā. Viņa pētījumu loks paplašinājās – E. Zariņš pētīja Latvijas kviešu ķīmisko sastāvu, kviešu miltus, kviešu maizes rūgšanas intensitāti atkarībā no miltu kvalitātes. Turklāt viņš pievērsās vitamīnu problēmām un strādāja pie B, C un A vitamīna noteikšanas dažādos pārtikas produktos un augos, pētīja taukus un tauku eļļas, tabaku, dzeramā ūdens, Rīgas jūras līča un Baltijas jūras ūdens ķīmisko sastāvu.

Laikā no 1921. līdz 1943. gadam viņš publicēja 109 darbus, tai skaitā arī grāmatas un brošūras. Par līdzīgiem tematiem E. Zariņš vadīja arī studentu diplomdarbus. Laikposmā no 1930. līdz 1944. gadam viņš bija vadītājs 39 diplomdarbiem. Par darbu “Pētījumi par Rīgas jūras līča un Baltijas jūras ūdens ķīmisko sastāvu Latvijas piekrastē” E. Zariņš kopā ar farmācijas kandidātu Jāni Ozoliņu (1902–?) 1935. gadā saņēma Krišjāņa Barona prēmiju. Profesora darba turpinātāji un asistenti bija Teodors Lejiņš (1889–1961), kurš strādāja pie profesora laikā no 1921. līdz 1926. gadam, Irina Robežniece (1887–1972) – no 1926. līdz 1941. gadam, Elmārs Brēmanis (1914–?) – no 1939. līdz 1944. gadam, Cecīlija Putniņa (1899–?) – no 1926. līdz 1939. gadam un Jānis Blūmbergs (1912–1980) – no 1941. līdz 1944. gadam.

Profesors E. Zariņš piedalījās zinātniskajos pasākumos arī ārpus Latvijas robežām. Latvijas Valsts vēstures arhīvā ir saglabājusies komandējuma apliecība, kas izrakstīta 1929. gada 11. aprīlī braucienam uz starptautisku Uztura un būvvielu kongresu Parīzē [23, 48, 52, 54].

Profesora E. Zariņa sabiedriskās aktivitātes arī bija ievērojamas. Viņš vienmēr atrada laiku, lai pabūtu kopā ar jaunatni, lai piedalītos studentu korporācijas *Lettgallia* un tās filistru biedrības pasākumos. Tāpat E. Zariņš aktīvi piedalījās sabiedrisko un profesionālo biedrību darbā. E. Zariņš bija Rīgas Farmaceitu biedrības goda biedrs, 1803. gadā dibinātās Vācu farmaceitu biedrības goda biedrs, Latvijas Ķīmijas biedrības biedrs un priekšsēdētājs no 1926. līdz 1932. gadam, Latvijas Sarkanā Krusta Galvenās valdes loceklis, Latvijas Tuberkulozes apkarošanas biedrības padomes loceklis, Francijas Ķīmijas savienības, Vācu Ķīmiķu biedrības Berlīnē, Latvijas Bioloģijas biedrības biedrs, Starptautiskās ķīmijas savienības uzturvielu sekcijas loceklis, Romas Starptautiskā lauksaimniecības institūta bioķīmijas sekcijas loceklis, Filistru biedru Savienības loceklis un tās priekšsēdis, Rīgas Latviešu biedrības biedrs, Latvijas Zinātņu komitejas loceklis [45, 60].

Par ieguldījumu Latvijas augstākās izglītības veidošanā 1926. gada 16. novembrī E. Zariņš tika apbalvots ar IV šķiras Triju Zvaigžņu ordeni un 1929. gada 28. septembrī sakarā ar Latvijas Universitātes desmit gadu jubileju saņēma III šķiras Triju Zvaigžņu ordeni [45, 24, 25, 74]. E. Zariņš bija arī Sarkanā Krusta I šķiras Goda krusta, Latvijas aizsargu Goda krusta un skautu “Svastikas”, Francijas Goda Leģiona kavaliera krusta un Beļģijas Sarkanā Krusta I šķiras Goda krusta īpašnieks [23, 35, 45, 48, 54, 56].

Padomju varas vīriem, kas ar 1940. gada 17. jūniju sāka saimniekot Rīgā, profesors E. Zariņš nebija vēlams. 1940. gada 1. septembrī profesoru E. Zariņu atbrīvoja no Ķīmijas fakultātes dekāna amata [45, 56] un viņa vietā iecēla ķīmiķi, profesoru Alfrēdu Ieviņu (1897–1975). Zariņa vadīto Uztura un baudvielu katedru pagaidām pārņēma asistente Irina Robežniece, bet E. Zariņš tika iecelts par katedras profesoru [45, 57, 60]. Farmācijas nodaļu uzticēja vadīt J. Maizītem, un 1940./41. mācību gadā viņš E. Zariņa vietā lasīja farmācijas ķīmiju farmaceitiem.

1940. gada 1. oktobrī E. Zariņš tika atbrīvots arī no Latvijas Universitātes aptiekas vadītāja amata, viņa vietā iecēla profesoru J. Maizīti. Tā kā katedru vadība iepriekšējo profesoru vietā pārsvarā tika uzticēta mācībspēkiem, kas bija asistenti vai privātdocenti, tad jau septembra vidū viņi tika paaugstināti. Tā asistente I. Robežniece tika ievēlēta par docenta vietas izpildītāju. Jaunajos apstākļos no Farmācijas nodaļas mācībspēkiem profesors E. Zariņš cieta visvairāk. Viņu atlaida pat no aptiekas konsultanta vietas, jo viss darbs tika uzticēts J. Maizītem.

Otrā pasaules kara laikā vācu karaspēks ienāca Rīgā jau 1941. gada 1. jūlijā. Tad E. Zariņš tika atjaunots Ķīmijas fakultātes dekāna amatā. Viņš atkal atguva katedru un savu laboratoriju, kurā tik daudzus gadus bija kopā ar saviem studentiem pavadījis laiku zinātniskos pētījumos. Darbs Universitātē tolaik ritēja savu gaitu, kaut arī apkārt plosījās karš [45, 52–54].

1919. gada aprīlī, kad E. Zariņš devās no Pēterburgas uz Rīgu, viņš bija saņēmis zinātnisku komandējumu no Pēterburgas II Universitātes [45, 4], bet no Pēterburgas Kara medicīnas akadēmijas – atvaļinājumu [45, 70]. Tas nozīmēja, ka Zariņš uz Latviju brauca kopā ar savu ģimeni – sievu Annu un meitu Edīti. Rīgā 1919. gadā viņi apmetās uz dzīvi namā Stabu ielā 13, 2. dzīvoklī un dzīvoja šajā vietā arī 1920. gadā [45, 78]. 1921. gadā Zariņi pārvācās uz dzīvi greznā īres namā Nikolaja ielā 27/29, 13. dzīvoklī. Šīs ielas nosaukums vairākas reizes mainījies, un tagad mēs to pazīstam kā Krišjāņa Valdemāra ielu [45, 86]. Plašajā astoņu istabu dzīvoklī Zariņš kopā ar savu kolēģi profesoru J. Kupci atvēra laboratoriju, kurā varēja veikt dažādas analīzes. Laboratoriju slēdza 1932. gadā, kad profesora Zariņa ģimene pārcēlās uz jaunu dzīvesvietu, bet Kupcis bija atvēris aptieku Gogoļa ielā 11. Iespējams, ka laboratoriju pārcēla uz telpām blakus aptiekai. Pēdējā Zariņu ģimenes dzīvesvieta Rīgā bija Elizabetes iela 57, 28. dzīvoklis [45, 115] [23, 45, 57].

Par profesora E. Zariņa ģimenes locekļiem zināms ļoti maz. Jau minēts, ka Anna Treifelde (1878–1963) kļuva par E. Zariņa dzīvesbiedri 1906. gada 30. septembrī. 1908. gada 17. janvārī Zariņu ģimenē piedzima meita Edīte. 1920. gada 17. augustā pasaulē nāca Zariņu otra meita [45, 82], kura diemžēl nodzīvoja pavisam īsu laiku un jau 1920. gada 7. novembrī aizgāja mūžībā [45, 83]. LR Tieslietu ministrijas Dzimtsarakstu departamenta arhīva izsniegtā izziņa sniedz pilnīgu ieskatu šajā Zariņu ģimenes dzīves traģiskajā lappusē. Zariņu otra meita piedzima 1920. gada 17. augustā pulksten 24.00 Rīgā. Bērnu 1920. gada 24. oktobrī kristīja Rīgas Doma (Miera) draudzes mācītājs Edgars Bergs (1873–1968) un deva viņai vārdu Anna Dzintra. Krusttēvi bija Oskars Liepiņš, lauksaimnieks Pauls Zeltiņš (E. Zariņa māsas vīrs), Vecbebru aptiekas īpašnieks, farmaceits Aleksandrs Treifelds. Krustmātes: Austrā Dzirkale, Elfrīda Zeltiņa (E. Zariņa jaunākā māsa), Anna Kalniņa. Mazā meitiņa nomira 2,5 mēnešu vecumā 1920. gada 4. novembrī pulksten 9.00 no elpošanas orgānu slimības un tika apglabāta 7. novembrī. Zariņu ģimenē vairāk bērnu nebija.

Par vecāko Zariņu meitu Valsts arhīvā ir saglabājusies apliecība, kas izrakstīta 1924. gada 15. februārī un apstiprina, ka Edīte Zariņa ir Rīgas II vidusskolas 11. reālģimnāzijas klases skolniece [45, 96]. Vēlāk Edīte studēja filoloģiju Latvijas Universitātē un ieguva filoloģijas maģistra grādu. Studiju gados viņa darbojās studenšu korporācijā *Imeria*. 1935. gada 3. augustā Edīte apprecējās ar Kārli Buliņu (1906–1993). Viņš uzauga strādnieku ģimenē Rīgā, mācījās Pilsētas elementārskolā un 1922. gadā pabeidza Rīgas pilsētas I ģimnāziju. Pēc tam no 1922. līdz 1932. gadam K. Buliņš studēja Latvijas Universitātes Mehānikas fakultātē un ieguva inženiera tehnologa diplomu. Studiju laikā viņš iestājās studentu korporācijā *Lettgallia*. Darba gaitas K. Buliņš uzsāka 1932. gadā Liepājas drāšu fabrikā, no 1932. līdz 1935. gadam viņš vadīja Rīgas pilsētas ūdens sūkņu staciju, no 1937. līdz 1944. gadam viņš vadīja sākumā Jelgavas pilsētas ūdens un elektrības uzņēmumu, kuru vēlāk pārņēma Valsts elektrības uzņēmuma *Ķegums* Jelgavas rajons. 1936. gadā Buliņu ģimenē piedzima meita Ilze un 1937. gadā – meita Valda.

1940. gads atnesa ģimenei daudz satraukuma un baiļu. Padomju vara varēja kuru katru brīdi izrēķināties ar nevēlamo profesoru, bet tad sākās karš. Vācu okupācija profesoram E. Zariņam ne ar kādām represijām nedraudēja, taču karš ievilkās un situācija kļuva arvien draudīgāka. Profesoram tuvojās septītais gadu desmits, un viņš sāka interesēties par pensiju. Latvijas Valsts vēstures arhīvā ir saglabājušies dokumenti, kuri bija nepieciešami pensijas piešķiršanai un kurus profesors bija savācis [45, 71, 130], taču saņemt pensiju par padarīto darbu Latvijā viņam nebija lemts.

Ar 1944. gada 20. septembri datētais iesniegums rektoram atklāj rūgto patiesību. Profesors nevarēja palikt Latvijā, viņš lūdza pabalstu izbraukšanai uz Vāciju. Kaujas jau norisinājās Latvijas teritorijā, Sarkanā armija tuvojās Rīgai. Profesors ar kundzi bēgļu gaitās devās 1944. gada 23. septembrī. Viņi nonāca Vācijā, Britu okupācijas zonā Lādē (*Lahde*) netālu no Minsteres. Meitas ģimene sākumā apmetās Hannoverē, jo no 1944. līdz 1945. gadam znotam tur bija darbs kā projektēšanas inženierim. Ģimenes apvienojās 1945. gadā, kad profesora E. Zariņa meita ar ģimeni apmetās latviešu bēgļu nometnē Lādē. Profesors E. Zariņš bez darba dzīvot nevarēja. Būdam svešumā, viņš iesaistījās Lādes latviešu komitejas darbā un bija vietējās latviešu skolas direktors un skolotājs, kurš visām klasēm pasniedza dabaszinības. 1946. gada 19. novembrī profesors nosvinēja savu 70 gadu jubileju. Tad vēl nekas neliecināja, ka drīz viņa tuvinieki un draugi varētu viņu zaudēt, taču tas notika jau 1947. gada 23. jūlijā Lādē. Profesoru E. Zariņu apbedīja vietējā kapsētā [23, 35, 45, 54].

Pēc profesora E. Zariņa nāves ģimene diezgan drīz pameta Vāciju un devās uz Kanādu, kur K. Buliņš 1948. gadā atrada darbu kā inženieris firmā *Bowater's Newfoundland Pulp & Paper Mills* Kornebrūkā (*Corner Brook*), Ņūfaundlendā. No 1959. līdz 1970. gadam viņš bija šī uzņēmumā galvenais inženieris. 1970. gadā Buliņu ģimene pārcēlās dzīvot uz Vilovdeilu (*Willowdale*) Toronto. Profesora atraitne A. Zariņa kopā ar meitas ģimeni arī pārcēlās uz Kanādu. Viņa nomira 1963. gadā Ņūfaundlendā. K. Buliņš nomira 1993. gadā Toronto, un viņa pelni ir apbedīti Jorkas (*York*) kapsētas latviešu nodaļā [35].

Diskusija

Kad sākām vākt informāciju par profesora E. Zariņa dzīvi un darbu, šķita, ka par šo tematu ir uzrakstīts samērā daudz, taču izrādījās, ka tā gluži nav. Sausie fakti par viņa darbu Latvijas Universitātes tapšanas gaitā un pēc tam par Farmācijas nodaļas izveidošanu un tās darbību rodami gandrīz visās publikācijās. Mēs izvēlējāmies citu ceļu, kā kaut nedaudz izzināt E. Zariņa personību, – izpētīt tās vietas, kurās viņš bija darbojies, apzināt tā laikposma notikumus un to ietekmi uz E. Zariņa izvēli, rīcību un darbiem.

Profesora dzīve bija it kā sadalīta noteiktos posmos, un katrā posmā viņš gan apzināti, gan neapzināti gatavojās nākamajam savas dzīves posmam, lai varētu paveikt lielus darbus. Visspilgtāk tas redzams jaunības posmā. Zariņš pabeidz augstskolu, dodas uz Maskavu papildināt zināšanas, pēc tam – uz Vīsbādeni un tad ir gatavs izstrādāt zinātnisku darbu. Viņš atgriežas Pēterburgā, iegūst maģistra grādu, viņam ir visas iespējas zinātniskajam darbam. Tomēr viņš iesaistās vēl divu augstskolu darbā un krāj pieredzi pedagoģiskajā un administratīvajā darbā, kas vēlāk lieti noder Latvijas Augstskolas un īpaši Farmācijas nodaļas dibināšanā.

Secinājumi

Tikai XX gadsimta 20. gados Latvijai radās iespēja veidot savu augstāko izglītību. Tas bija grūts un atbildīgs uzdevums, kas noritēja līdztekus Latvijas kā valsts veidošanai un izaugsmei. Lai paveiktu šo grūto darbu, bija vajadzīgi cilvēki ar milzīgām darba spējām, atbildības sajūtu, vēlēšanos likt lietā visas savas zināšanas un pieredzi.

Vajadzēja radīt iespējas farmaceitiem dzimtajā valodā iegūt ne tikai vidējo, bet arī augstāko farmaceutisko izglītību. E. Zariņš bija izvirzījis to par savas dzīves galveno uzdevumu, strādāja pie tā vairāk nekā divdesmit sava mūža gadus, līdztekus dodot lielu ieguldījumu Latvijas Augstskolas izveidošanā. Profesora E. Zariņa mūža devums farmācijas kā specialitātes veidošanā Latvijā ir nenovērtējams.



Eduards Zarins – A Founder of Higher Pharmaceutical Education in Latvia in the First Half of the Twentieth Century

Abstract

In year 1919 when Latvian Higher Education institution was founded, Professor Eduard Zarins (1876–1947) was the first who referred about the need of Pharmaceutical Division's at the university. Facts about his activities within the Latvian University and the Pharmaceutical Division can be found in almost all publications. Another way how to explore Eduards Zariņš personality, is to explore the places where he worked, to identify the period of the events and their effects on E. Zarins choices, actions and deeds. Therefore, the aim of this work is to summarize the published and unpublished sources of information available about Eduard Zarins, his personal life and work performance, especially considering his contribution to the creation of higher pharmaceutical education in Latvia. We used information from Rauna church books, Priekuli Parish Library, State History Archive of Latvia, as well as the XX and XXI century literary sources.

Professor Eduards Zarins was born in the family of Janis Zarins and Karline Busa on November 19, 1876. The location of the event was a parish of Jaunrauna in the house called "Šautuves". After the school graduation in Cēsis in 1896, he began his apprenticeship course at a pharmacy in Astrakhan. In 1899, Zarins received a pharmacist diploma from the University of Kazan. In 1902, he joined the University of Tartu, and in 1904, he was already awarded a diploma in pharmacy. Zarins wanted to particularly specialise in analytical chemistry, as well as nutrition chemistry, and due to that reason went to Wiesbaden. There he studied and worked at the famous chemist Fresenius. In 1907, Eduards Zarins arrived in Russia, settled in St. Petersburg and remained there until 1919. In 1908, he defended his Master's thesis in pharmacy.

In April of 1919, Zarins managed to flee the Soviet Russia and he arrived in Riga. There he became involved in organisational work at the University of Latvia. Already in 1919, he worked as a Dean at the Faculty of Veterinary Medicine, and later he operated in the Faculty of Chemistry. Cooperating with his colleagues from subcommittee, Eduards Zarins succeeded in opening the Division of Pharmacy under the Faculty of Chemistry. This included the creation of four departments: originally the Department of Nutritional Chemistry, Department of Pharmacognosy, Department of Pharmaceutical Chemistry and later the Department of Practical Pharmacy. Eduards Zarins also took care to find the best teaching staff. As a result, he chose the best of his own colleagues – pharmacists, such as Eduards Svirlovskis (1871–1936), Janis Kupcis (1871–1936), Davis Blumentals (1871–1937), Janis Maizite (1883–1950). Their cooperation resulted in the development of a curriculum for pharmaceutical studies.

After Eduards Zarins initiative, in 1923 pharmacy of the University of Latvia was opened, which he managed himself until his emigration to Germany. Working in Russia, where Zarins operated as the Assistant Professor at the St. Petersburg Women's Medical Institute, and later as a professor and secretary at the University II of Petrograd, gave him a wealth of experience in academic and organisational work. Therefore, later on Eduards Zarins all of his accumulated knowledge used to create the core of higher pharmaceutical education in Latvia.

He raised this task as the main of his life and worked on it for more than twenty years of his life.

Keywords: pharmacy, higher pharmaceutical education, nutritional chemistry, University of Tartu, Division of Pharmacy of Faculty of Chemistry at the University of Latvia.

Literatūra

1. Jaunrauna // Latvijas PSR Mazā enciklopēdija. I sējums. Rīga: Zinātne, 1967, 695. lpp.
2. Jaunraunas pagasts // Latviešu konversācijas vārdnīca. VII sējums. Rīga: A. Gulbja apgādībā, 1931–1932. 14211–14212.
3. Jaunraunas muiža // Latvijas enciklopēdija. 3. sējums. Rīga: SIA "Valērija Belokoņa izdevniecība", 2005, 160.–161. lpp.
4. Jaunraunas muižas kungu māja // <http://zudusilatvija.lv/objects/object/19452/> (sk. 27.11.2013.).
5. Priekuļu pagasts // <http://www.priekuli.lv/home/par-novadu/pagastu-vesture/priekulu-pagasts> (sk. 27.11.2013.).
6. Jaunraunas muiža. Priekuļu pagasta bibliotēkas materiāli no A. Dimbeles privātā krājuma.
7. Uzziņas par Jaunraunas muižu. Priekuļu pagasta bibliotēkas materiāli no A. Dimbeles privātā krājuma.
8. Vēsturiskas ziņas par Jaunraunas pagasta I pakāpes pamatskolu 1862.–1923. // LVVA 1927. fonds, 1. apraksts, 3. lieta.
9. Izglītība 19. gs. // <http://www.raunai.lv/content/izgliitiiba/izgliitiiba19.gs> (sk. 27.11.2013.).
10. Avotiņa A., Blūma D., Līdaka A., Ņefedova I., Šmite E. Latvijas kultūras vēsture. Rīga: Zvaigzne ABC, 2003, 120.–127. lpp.
11. Lielā atmoda Vidzemē // <http://www.bdm.lv/index.php/bralu-draudzes-vesture> (sk. 07.12.2013.).
12. Raunas draudzes Baznīcas grāmata, 1876. gads // LVVA 235. fonds, 7. apraksts. 516. lieta, 1870.–1876. latviešu, vācu dzimušie, 355. lp.
13. Jaunraunas pagastnama pamatos atrasts 1887. gadā rakstīts dokuments par pagasta vēsturi. Priekuļu pagasta bibliotēkas materiāli.
14. Raunas draudzes Baznīcas grāmata, 1870. gads, latviešu, vācu laulātie, mirušie, 4 lp. // <http://www.lvva-raduraksti.lv> (sk. 27.11.2013.).

15. Raunas draudzes Baznīcas grāmata, 1871. gads // LVVA 235. fonds, 7. apraksts. 516. lieta, 1870.–1876. latviešu, vācu dzimušie, 18. lp.
16. Raunas draudzes Baznīcas grāmata, 1872. gads // LVVA 235. fonds, 4. apraksts. 2034. lieta, latviešu, vācu laulātie, mirušie, 9. lp. // <http://www.lvva-raduraksti.lv> (sk. 27.11.2013.).
17. Raunas draudzes Baznīcas grāmata, 1872. gads // LVVA 235. fonds, 4. apraksts. 2034. lieta, latviešu, vācu laulātie, mirušie, 38. lp.
18. Raunas draudzes Baznīcas grāmata, 1873. gads // LVVA 235. fonds, 7. apraksts. 516. lieta, 1870.–1876. latviešu, vācu dzimušie, 110. lp.
19. Raunas draudzes Baznīcas grāmata, 1875. gads // LVVA 235. fonds, 7. apraksts. 516. lieta, 1870.–1876. latviešu, vācu dzimušie, 180. lp. // <http://www.lvva-raduraksti.lv> (sk. 27.11.2013.).
20. Raunas draudzes Baznīcas grāmata, 1879. gads // LVVA 235. fonds, 7. apraksts. 517. lieta, 1877.–1891. latviešu, vācu dzimušie, 88. lp. // <http://www.lvva-raduraksti.lv> (sk. 27.11.2013.).
21. Raunas draudzes Baznīcas grāmata, 1883. gads // LVVA 235. fonds, 7. apraksts. 517. lieta, 1877.–1891. latviešu, vācu dzimušie, 242. lp. // <http://www.lvva-raduraksti.lv> (sk. 27.11.2013.).
22. Raunas draudzes Baznīcas grāmata, 1886. gads // LVVA 235. fonds, 7. apraksts. 517. lieta, 1877.–1891. latviešu, vācu dzimušie, 316. lp. // <http://www.lvva-raduraksti.lv> (sk. 27.11.2013.).
23. Lediņš V. Profesors Eduards (Otto) Zariņš (1876–1947) – zinātnieks, pedagogs un sabiedriskais darbinieks // Scientific Journal of Riga Technical University. The Humanities and Social Science History of Science and Higher Education, 2012; 19: 25–32.
24. Vēsturiskas ziņas par Jaunraunas pagasta I pakāpes pamatskolu 1862.–1923. // LVVA 1927. fonds, 1. apraksts, 3. lieta.
25. Tautskolotājs Kārlis Millers (1844.–1911.) // <http://news.lv/Druva/2001/11/17/tautskolotajs-karlis-millers-1844-1911> (sk. 26.12.2013.).
26. Reālskola // Enciklopēdiskā vārdnīca. 2. sējums. Rīga: Latvijas enciklopēdiju redakcija, 1991, 130. lpp.
27. Prof. Eduards Zariņš – sešdesmitgadnieks // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1936, Nr. 11, 448.–450. lpp.
28. Аптека им. К. И. Осце // <http://www.youtube.com/watch?v=10TVwuOH40> (sk. 26.12.2013.).
29. Album Academicum der Keiserlichen Universität Dorpat. Bearbeitet A. Hasselblatt und Dr. G. Otto. Dorpat, 1889. 1007 S.
30. История Казанского университета в фактах // <http://history-kazan.ru/2010/05/istoriya-kazanskogo-universiteta-v-faktax/> (sk. 17.01.2012.).
31. История фармацевтического образования в Казани // <http://kgmu.kcn.ru/content/> (sk. 17.01.2012.).
32. Петухов, Е. В. Императорский Юрьевский, бывший Дерптский, университет. (1865.–1902.). С.-Петербург, 1906, 211 стр.
33. Maizīte J. Prof. I. Kondakovs. Nekrologs // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1931, Nr.12, 420.–424. lpp.
34. Prof. Eduarda Zariņa 50 gadu dzimšanas diena // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1926, Nr. 10/12, 268.–270. lpp.
35. Eduards Zariņš // Lettgallijas ģenerālsapulce. Biogrāfiju kopojums 1899-I līdz 1990-I. Studentu korporācija Lettgallija, 16 VIII 1996, 12. lpp.
36. Dienesta gaitu apraksts // LVVA 7427. fonds, 13. apraksts, 1974. lieta, 17.–18. lp.
37. Конduitный список фармацевтической практики // LVVA 7427. fonds, 13. apraksts, 1974. lieta, 132. lp.
38. Materiāli no S. Ergardes privātarhīva. 2010. gads.
39. Аптека Феррейна // http://ecology-mef.narod.ru/mos/villa/apteka_ferreina.htm (sk. 29.12.2013.).
40. Strube W. Carl Remigius Fresenius // http://www.chemiedidaktik.uni-oldenburg.de/download/Carl_Remigius_Fresenius.pdf (sk. 29.12.2013.).
41. Carl Remigius Fresenius // http://dbpedia.org/page/Carl_Remigius_Fresenius (sk. 29.12.2013.).
42. Apliecinājums // LVVA 7427. fonds, 13. apraksts, 1974. lieta, 50 lp.
43. Aptaujas lapa // LVVA, 7427. fonds, 13. apraksts, 1974. lieta, 60.–61. lp.
44. Eduards Zariņš // Vīksna A. Latviešu ārsti, Latvijas armijas ārsti un Latvijas Universitātes mācībspēki, kas Pēterburgas Kara medicīnas akadēmijā studējuši, papildinājuši zināšanas, strādājuši vai aizstāvējuši disertācijas līdz 1918. gadam. Acta Medico-historica Rigensia. Volumen IV (XXIII). Rīga: Pauli Stradini Museum historiae medicinae, 1999, 308. lpp.
45. Latvijas Universitāte. Profesora Eduard Zariņa Jēkaba dēla personāl-akts // LVVA, 7427. fonds, 13. apraksts, 1974. lieta, 137 lp.
46. Apliecinājums // LVVA 7427. fonds, 13. apraksts, 1974. lieta, 41 lp.
47. Stučkas valdība 1918–1920 // <http://www.letonika.lv/groups/?title=Stu%C4%8Dkas%20vald%C4%ABba/32545> (sk. 30.12.2013.).

48. Latvijas Universitāte divdesmit gados 1919–1939. I un II daļa. Rīga: Latvijas Universitāte, 1939. I daļa, 920 lpp., II daļa, 667 lpp.
49. Grosvalds I., Alksnis U., Meirovics I., Ruplis A. Ķīmija Latvijas Universitātē (1919–1944). Rīga: Latvijas ķīmijas vēstures muzejs, 2005. 166 lpp.
50. Vīgestāne R. Augstākās farmaceitiskās izglītības sākotne Latvijā // Rp.: Informatīvs un zinātniski praktisks farmācijas žurnāls. Nr. 1, 1995. 13.–18. lpp.
51. Vīgestāne, R. Latvijas Universitātes profesora Eduarda Zariņa dzīve un darbs // Latvijas Medicīnas augstskola: ģrskstu kopojums 75 gadu jubilejā. Rīga: AML, 1995. 122.–124. lpp.
52. Mauriņa B. Augstākā farmaceitiskā izglītība: Tērbatas Universitāte, Latvijas Universitāte, Latvijas Valsts universitāte, Rīgas Medicīnas institūts : promocijas darbs / Baiba Mauriņa; zin. vad. Dr. pharm. Venta Šidlovska; Rīgas Stradiņa universitāte. Zāļu formu tehnoloģijas katedra. Rīga, 2008. 155 lpp.: tab., att. Lit.: 145.–152. lpp.
53. Grosvalds I., Alksnis U., Ruplis A., Meirovics I. Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātes Farmācijas nodaļa (1919–1950) // Medico-historica Rigensia. Volumen V (XXIV). Rīga: Pauli Stradini Museum historiae medicinae, 2000, 203.–221. lpp.
54. Grosvalds I., Alksnis U., Meirovics I. Eduards Zariņš – augstākās farmaceitiskās izglītības un uzturvielu pētniecības pamatlicējs Latvijā // Medico-historica Rigensia. Volumen V (XXIV). Rīga: Pauli Stradini Museum historiae medicinae, 2000, 223.–236. lpp.
55. Dr. pharm., hon. C. E. Zariņš // Latvijas Farmaceitu Žurnāls, 1929, Nr. 10. 379.–380. lpp.
56. Kazerovskis K. Profesoru Dr. pharm. Eduardu Zariņu pieminot // Universitas, 1962, Nr. 9, 58.–61. lpp.
57. Jānis Kupcis – A. Kupcis aptieka // LVVA, 4958. fonds, 1. apraksts, 504. lieta.

Milda Dūmiņa – ilggadēja Rīgas Medicīnas institūta Farmācijas ķīmijas katedras vadītāja (1950–1970) un jaunās paaudzes farmaceitu audzinātāja

Sabīne Lauze, Venta Šidlovska, Baiba Mauriņa

Rīgas Stradiņa universitāte, Zāļu formu tehnoloģijas katedra, Latvija

Kopsavilkums

Rīgas Stradiņa universitātes Farmācijas fakultāte tika izveidota kā nodaļa Latvijas Augstskolas Ķīmijas fakultātes sastāvā 1919. gadā. Arī šobrīd, tāpat kā dibināšanas brīdī, viena no Farmācijas fakultātes katedrām ir Farmācijas ķīmijas katedra. Milda Dūmiņa (dzimusi Labsvīrs) visu savu darba mūžu strādājusi Farmācijas ķīmijas katedrā, no 1950. gada līdz 1970. gadam viņa bija šīs katedras vadītāja.

Farmācijas ķīmija bija un ir būtisks studiju kurss topošajam farmācijas speciālistam, tāpēc darba mērķis ir apkopot publicētos un nepublicētos avotos atrodamo informāciju par Mildu Dūmiņu, par viņas darba un personīgās dzīves gaitām, kā arī par ieguldījumu farmaceitiskajā izglītībā. Pētījuma tapšanā izmantota informācija no Smiltenes baznīcas grāmatām, Latvijas Valsts Vēstures Arhīva materiāli un 20. gadsimta laikā izdotie literatūras avoti.

Milda Dūmiņa piedzima 1900. gada 28. janvārī Vecbilskas muižas mājā, Smiltenes novadā. 1910. gadā Labsvīru ģimene pārcēlās dzīvot uz Smiltēni, kur Milda uzsāka izglītības gaitas. Pabeigusi Smiltenes Tirdzniecības skolu 1916. gadā, viņa devās uz Valmieras vidusskolu un jau 1919. gada rudenī iestājās tikko nodibinātajā Latvijas Augstskolā. Sākumā viņa uzsāka studijas Ķīmijas fakultātē, bet 1920. gadā lūdza pārcelt uz Ķīmijas fakultātes Farmācijas nodaļu. Milda jau studiju laikā 1923. gadā sāka strādāt Jāņa Maiziša izveidotajā un vadītajā ārstniecības vielu izmeklēšanas laboratorijā. 1927. gada 25. maijā viņa ar vērtējumu “ļoti sekmīgi” beidza Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātes Farmācijas nodaļas pilnu kursu un ieguva farmācijas kandidāta grādu.

Līdzās asistentes darbam laboratorijā viņa iesaistījās arī zinātniskajā darbā un pētīja dažādu zāļu vielu noteikšanas metodes, sila priedes skuju eļļu, vīrusus. 1948. gadā Milda Dūmiņa Maskavā aizstāvēja disertāciju “Par sila priedes terpentīnēļas autoksidācijas produktiem” un ieguva farmācijas zinātņu kandidāta grādu. 1949. gadā Mildu Dūmiņu ievēlēja par vecāko lektori, un 1950. gadā viņa kļuva par Farmācijas ķīmijas katedras vadītāju.

Farmācijas fakultātes studentiem docente Dūmiņa lasīja lekcijas un vadīja praktiskos darbus farmācijas ķīmijā, strādāja pie dažādām zinātniskām tēmām, kā arī bija noorganizējusi un vadīja studentu zinātnisko pulciņu. Nostrādājusi savā vienīgajā darba vietā 47 gadus, Milda Dūmiņa aizgāja pensijā 1970. gadā.

Milda Dūmiņa bija viena no pirmajām farmācijas studentēm Latvijā un arī pirmā Farmācijas ķīmijas katedras vadītāja – sieviete. Viņa bija izcila speciāliste farmācijas ķīmijā un lieliska pasniedzēja. Milda Dūmiņa visu darba dzīvi veltīja Farmācijas ķīmijas katedrai, galvenokārt cenšoties zināšanas nodot nākamajiem speciālistiem.

Atslēgvārdi: farmācija, Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātes Farmācijas nodaļa, ārstniecības vielu izmeklēšanas laboratorija, Rīgas Medicīnas institūta Farmācijas ķīmijas katedra.

Ievads

Rīgas Stradiņa universitātes Farmācijas fakultāte tika izveidota kā nodaļa Latvijas Augstskolas Ķīmijas fakultātes sastāvā 1919. gadā. Arī šobrīd, tāpat kā dibināšanas brīdī, viena no Farmācijas fakultātes katedrām ir Farmācijas ķīmijas katedra. Ilgus gadus Farmācijas ķīmijas katedru vadīja profesors Jānis Maizīte (1883–1950), būdams šajā amatā no 1921. līdz pat 1950. gadam. Jāņa Maizītes izveidotajā un vadītajā ārstniecības vielu izmeklēšanas laboratorijā jau studiju laikā 1923. gadā par subasistenti sāka strādāt Milda Dūmiņa. Visu savu darba mūžu strādājusi Farmācijas ķīmijas katedrā, viņa kļuva par Jāņa Maizītes pēcteci un 1950. gadā stājās katedras vadītājas amatā, kur nostrādāja līdz 1970. gadam, kad devās pensijā.

Darba mērķis

Darba mērķis ir apkopot publicētos un nepublicētos avotos atrodamo informāciju par Mildu Dūmiņu, dzimušu Labsvīrs, par viņas darba un personīgās dzīves gaitām, kā arī par ieguldījumu farmaceitiskajā izglītībā.

Materiāls un metodes

Pētījums par docenti Mildu Dūmiņu ir retrospektīvs. Darbā izmantota informācija no Smiltenes baznīcas grāmatām, Latvijas Valsts Vēstures arhīva materiāli (7427. fonds) un 20. gadsimta laikā izdotie literatūras avoti.

Rezultāti

Ilggadējā Rīgas Medicīnas institūta Farmācijas ķīmijas katedras vadītāja, farmācijas zinātņu kandidāte, docente Milda Dūmiņa piedzima visai kuplā un krietnā ģimenē, kurā visas atvases tika audzinātas ar lielu atbildību, un to pilnībā apstiprina šo cilvēku dzīvesstāsti. Viņas vectēvs Jānis Labsvīrs bija tēvs pieciem bērniem: Robertam Labsvīram (1883–1934), Voldemāram Labsvīram (?–?), Pēterim Labsvīram (?–?), Kristīnei Labsvīrai un Mildas tēvam Kārlim Labsvīram (1868–1934). Kārlis Labsvīrs par sievu apņēma Kristīni, dzimušu Ozoliņu. Ģimenē pasaulē nāca pieci bērni, no kuriem trīs bija meitas un divi dēli. 1898. gadā piedzima pirmā atvase – meita Elza Labsvīrs (1898–1985). Precīzu Elzas dzimšanas vietu neizdevās uzzināt, jo Smiltenes baznīcu grāmatās ieraksta par viņas kristībām un dzimšanu nebija. 1900. gada 28. janvārī Vecbilskas muižas pilī, Bilskas pagastā, Smiltenes novadā pasaulē nāca otrā meita Milda Paulīna Labsvīrs (1900–1992) [1, 2].

Bilska tagad ir Bilskas pagasta centrs, un tās liktenī atspoguļojas visi Vidzemes vēstures līkloči. 16. un 17. gadsimtā šeit saimniekoja poļi un zviedri. Sākumā Bilskas muiža netika dalīta, bet vēlāk, tai nonākot kroņa īpašumā, muižu sadalīja. Lielākajā teritorijā izveidojās Jaunbilskas muiža (*Neu-Bilsk*) ar pagastu, bet pārējā daļa kļuva par Vecbilskas (*Alt-Bilsk*) muižu ar pagastu. Par muižas īpašniekiem zināms, ka pēc Ziemeļu kara (1700–1721) muiža bija ievērojamās zviedru muižnieku Lilienfeldu (*Lilienfeld*) dzimtas īpašums. Lilienfeldi bija zviedru izcelsmes muižnieki un Livonijā saimniekoja kopš 17. gadsimta. Vairums viņu īpašumu atradās tagadējās Igaunijas teritorijā. Vecbilskas muižas īpašnieks bija Magnuss Lilienfelds (*Magnus von Lilienfeld*; 1799–1874). Viņš bija mācīts vīrs, jo no 1816. līdz 1817. gadam bija studējis jurisprudenci Tērbatas Universitātē. Pēc tam viņš dienēja armijā, bet mūža nogali pavadīja savā muižā un esot apbedīts Smiltenes kapsētā.

Magnusam Lilienfeldam nebija vīriešu kārtas pēcnācēju, tāpēc muižu viņš atstāja mantojumā meitai. Domājams, ka tā bija Elizabete Torklusa (*Elisaabeth Konstanze Natalie von Torklus*, dzimusi *von Lilienfeld*; ?–?), jo šī dāma ir minēta Livonijas muižu vēstures aprakstā Tammes muižas pirkšanas sakarā. Torklusu dzimta muižu pārvaldīja līdz 1901. gadam, vēlāk līdz 1927. gadam Vecbilskas muižā saimniekoja Hanzenu dzimta, un tad Vecbilskas muiža kļuva par Bilskas pagasta īpašumu. Pagasts muižas ēkā ierīkoja Bilskas pagasta četrgadīgo, bet vēlāk sešgadīgo pamatskolu, kas pastāvēja līdz 1986. gadam [3, 4, 5, 6].

Mildas Labsvīrs piedzimšanas gadā viņas tēvs Kārlis Labsvīrs strādāja muižā par sargu. 1901. gadā turpat Vecbilskas muižā piedzima Labsvīru trešā meita Eiženija Sofija (1901–?). Pēc tam piedzima Mildas brāļi: 1905. gada 4. janvārī pasaulē nāca Pauls Voldemārs Labsvīrs (1905–1946). Piektais bērns, ģimenes pastarītis, 1907. gada 13. martā piedzima Jānis Mārtiņš Labsvīrs (1907–2002). 1910. gadā Labsvīru ģimene pārcēlās dzīvot uz Smilteni. Tur Kārlis Labsvīrs no zemes īpašnieka firsta Paula Livena (1875–1953) īrēja māju Atmodas ielā, tolaik Nr. 5. Kad jaunā Latvijas Republikas valdība atsavināja visas privāto muižu zemes, Kārlis Labsvīrs 1929. gadā izpirka un ieguva savā īpašumā lielu zemes gabalu un māju [1, 2, 3, 7].

Labsvīru ģimene vēlējās, lai bērni iegūtu labu izglītību. Vecākai meitai tēvs bija vēlējis kļūt par aptiekāru, jo viņam pašam interesēja ārstniecības augu vākšana un patika aptiekas smarža. Lai varētu kļūt par aptiekas mācekli, Elza nokārtoja latīņu valodas eksāmenu Pleskavā un 1916. gadā sāka strādāt provizora Eižena Bergmaņa aptiekā Smiltē. Eižens Bergmanis (*Eugen Bergman*; 1857–1934) farmāciju studēja Tērbatas Universitātē no 1879. līdz 1880. gadam un 1881. gadā atvēra normālapteiku Smiltē, ko izvietoja savā privātmājā Dārza ielā 5. No 1917. līdz 1923. gadam Bergmaņa aptieku nomāja vācu tautības provizors Viktors Kempels (1887–?), kurš diplomu specialitātē saņēma 1916. gadā Tērbatas Universitātē. Aptiekas kolektīvs bija neliels, un Elza Labsvīrs nostrādāja šajā aptiekā trīs gadus. Pēc tam viņa devās uz Rīgu mācīties un 1920. gada 15. decembrī nokārtoja aptiekāra palīga eksāmenus Latvijas Augstskolas Ķīmijas fakultātes Farmācijas nodaļā. Ziņas par to, kādas bija viņas turpmākās gaitas, neizdevās atrast.

20. gadsimta 20. gadu beigās vai 30. gadu sākumā Elza apprecējās. Viņas vīra uzvārds bija Krišjansons, taču viņa vārdu un ziņas par viņa dzīves gājumu noskaidrot neizdevās. Laulībā viņiem piedzima divi dēli: Zigurds Krišjansons (1931–1946) un Ilmārs Krišjansons (1934–1996). 1943. gadā pēc tēva Kārļa Labsvīra nāves Elza saņēma mantojumā dzimtas māju Smiltē, Atmodas ielā. 1946. gadā Elza atgriezās darbā Bergmaņa aptiekā, kas tobrīd jau bija nosaukta par Smiltēnes Veco aptieku. Par viņas darba gaitām laikā no 1919. līdz 1946. gadam atrast informāciju neizdevās, taču viņas 56 gadus ilga darba stāžs farmācijā apliecina, ka viņa visu mūžu nostrādāja aptiekās. Farmaceita darbu Elza Krišjansone atstāja 1972. gadā, kad viņai ritēja jau 74. dzīves gads. Pēc tam viņa nodzīvoja vēl vairāk nekā 10 gadu un nomira 1985. gadā 87 gadu vecumā. Pēc Elzas nāves īpašumu Smiltē mantoja viņas dēls Ilmārs. Viņš šo īpašumu sadalīja un pārdeva pa daļām [2, 7, 8, 9, 23].

Brālis Pauls Labsvīrs sekoja māsu pēdās un arī gatavojās studijām. Viņš iestājās Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē un 1931. gadā saņēma ārsta diplomu. Kopš 1938. gada viņš strādāja par ārstu Jēkabpilī, bija Jēkabpils apriņķa ārsts un vēlāk arī Zasas rajona ārsts. Ārsts Pauls Labsvīrs nomira 1946. gadā [2, 10].

Jaunākais brālis Jānis Labsvīrs piedzima Bilskas pagastā un pirmo izglītību, tāpat kā viņa māsa, ieguva Smiltēnes tirdzniecības skolā, kuru beidza 1916. gadā, bet pēc tam no 1921. gada līdz 1924. gadam mācījās Smiltēnes vidusskolā. 1924. gadā viņš iestājās Latvijas Universitātes Tautsaimniecības un tiesību zinātņu fakultātē. 1930. gadā Jānis Labsvīrs absolvēja šo fakultāti, iegūstot maģistra grādu. Pēc fakultātes beigšanas, viņš strādāja par skolotāju Ventpils arodskolā, Gulbenes komercskolā un Jelgavas tehnikumā. 1936. gadā Jānis pārcēlās uz dzīvi Rīgā, kur strādāja dažādos amatos: Darba kamerā, Krišjāņa Barona Tautas augstskolā, un 1937. gadā Jānis saņēma uzaicinājumu strādāt Sabiedrisko lietu ministrijā, kuras uzdevumā piedalījās dažādu sabiedrisko pasākumu organizēšanā.

1944. gadā Jānis Labsvīrs pameta Latviju un devās bēgļu gaitās uz Vāciju. Tur viņš darbojās Starptautiskajā bēgļu organizācijā. 1950. gadā viņš no Vācijas aizceļoja uz ASV, kur 1956. gadā Batlera Universitātē Indianapolisā ieguva maģistra grādu vēsturē, bet vēlāk, 1959. gadā, Indianas Universitātē – vēstures doktora grādu. Pēc tam viņš tika ievēlēts par Indianas Universitātes tautsaimniecības profesoru un šajā amatā nostrādāja līdz 1973. gadam, kur pēc tam saglabāja emiritētā profesora nosaukumu. Vēlāk 1985. gadā Jānis Labsvīrs tika ievēlēts par Latviešu akadēmisko spēku un zinātnieku savienības vicepriekšsēdētāju. Viņš aktīvi publicējās dažādos trimdas preses izdevumos, rakstīja arī grāmatas, kas veltītas Latvijas vēsturei, un 1997. gadā izdeva grāmatu “Kārlis Ulmanis”. 1993. gadā Latvijā Jānis Labsvīrs tika ievēlēts par Latvijas Vēstures institūta Goda locekli, un 1994. gadā viņam piešķīra

Latvijas Zinātņu akadēmijas Goda doktora nosaukumu vēsturē. 1995. gada 12. aprīlī Jānis Labsvīrs tika apbalvots ar IV šķiras Triju Zvaigžņu ordeni. Jānis Labsvīrs nomira 95 gadu vecumā 2002. gada 27. jūnijā Indianapolisā. Urna ar viņa mirstīgajām atliekām tika pārvesta uz Latviju un apbedīta viņa dzimtajā pilsētā Smiltēnē – Smiltēnes evaņģēliski luteriskās draudzes kapsētā.

Savā testamentā Jānis Labsvīrs novēlēja naudas līdzekļus Tukuma E. Birznieka-Upīša 1. pamatskolai, kuru viņš vācu okupācijas laikā kādu laiku vadīja, un Smiltēnes ģimnāzijai, kurā viņš guva savu pirmo izglītību. 75 000 ASV dolāru viņš atstāja Latvijas Zinātņu akadēmijai, lai tā izveidotu balvu, kas būtu veltīta Kārļa Ulmaņa piemiņai. Latvijas Zinātņu akadēmija izpildīja viņa vēlēšanos un izveidoja balvu par sasniegumiem Latvijas tautsaimniecībā un valsts vēstures izpētē. Turklāt tika izveidota arī ikgadēja stipendija ar Jāņa Labsvīra vārdu, kas tiek pasniegta par sasniegumiem vēstures specialitātes studentiem. Kārļa Ulmaņa balvu pasniedz no 2003. gada, bet Jāņa Labsvīra stipendiju – kopš 2004. gada [11, 12].

Milda Labsvīrs mācību gaitas uzsāka Smiltēnē, kur viņa 16 gadu vecumā – tātad 1916. gadā – beidza tirdzniecības skolu. Mēs mēģinājām noskaidrot, kāpēc Milda Labsvīrs izvēlējās šādu izglītības ceļu, taču ziņas par izglītības sistēmu Latvijas mazpilsētās ir neiedomājami skopas. Pētot Krievijas izglītības sistēmu 19. gadsimta laikā, mēs secinājām, ka tirdzniecības skola bija labākā izglītības iespēja mazpilsētā. Domājams, ka pirmo gadu M. Labsvīrs mācījās Smiltēnes draudzes skolā, tad trīs gadus tirdzniecības skolā, un tālāk viņai vajadzēja rast iespēju iegūt vidējo izglītību. Viņa izvēlējās Valmieras 1. vidusskolu, jo, visticamāk, citas izvēles nemaz nebija. Vidusskolai tolaik bija četras klases, tāpēc 1919. gada 21. jūnijā M. Labsvīrs saņēma izglītības dokumentu par pabeigtu vidusskolas 8. klasi ar pilnu kursu.

1919. gada rudenī viņa devās uz Rīgu, lai iestātos tikko nodibinātajā Latvijas Augstskolā. 23. septembra iesniegumā rektoram M. Labsvīrs lūdza uzņemt viņu Latvijas Augstskolas Ķīmijas fakultātē kā hospitanti, un tas nozīmēja, ka Valmieras 1. vidusskolai nebija vēl piešķirts vajadzīgais statuss vidējās izglītības reformas ietvaros, tāpēc tās absolventi nevarēja kļūt par pilntiesīgiem studentiem. Iespējams, ka tiem būtu bijis jākārtos vēl kāds papildu eksāmens. 1920. gadā Izglītības ministrija pieņēma lēmumu, ka Valmieras 1. vidusskolu var pielīdzināt ģimnāzijai, tādēļ M. Labsvīrs varēja kļūt par pilntiesīgu studentu. Pirmais mācību gads augstskolā izrādījās pārdomu bagāts; 1920. gada 24. augustā Milda Labsvīrs iesniedza lūgumu pārcelt viņu no Ķīmijas fakultātes uz Ķīmijas fakultātes Farmācijas nodaļas otro kursu. Viņa bija izlēmusi izmantot iespēju iegūt farmaceitisko izglītību Latvijā. Tā M. Labsvīrs nonāca pirmo farmācijas studentu skaitā. Iespējams, ka tas bija vecākās māsas Elzas iespaidā, kura ap šo laiku arī ieradās Rīgā, lai iegūtu aptiekāra palīga apliecību, acīmredzot tēva iespaidā interese par aptieku bija abām māsām [7, 13, 14, 15, 16].

Jaunā Latvijas Augstskola darbu uzsāka ļoti smagos apstākļos. Sākums bija patiešām grūts, taču tie, kuri gribēja mācīties, to veiksmīgi darīja, un starp tiem bija arī Milda Labsvīrs. Pirmajā mācību gadā viņa cītīgi studēja, sekmīgi un ļoti sekmīgi beidza tādu priekšmetu studijas kā augstākā matemātika, fizika, neorganiskā ķīmija, botānika, zooloģija, anatomija, mineraloģija, ģeoloģija un mikroskopija. Otrajā mācību gadā mācības jau kļuva specifiskākas: M. Labsvīrs apguva analītisko ķīmiju, fizioloģisko ķīmiju, fizikālo un elektroķīmiju, farmakognoziju un aptiekas stādu kultūru, farmaceitisko ķīmiju, farmakopejas metodes, fizioloģiju, kā arī farmācijas vēsturi. Trešajā mācību gadā tika apgūti tādi priekšmeti kā farmaceitiski ķīmiskā tehnoloģija, bakterioloģija, radioloģija un matērijas uzbūve, higiēna, pirmā palīdzība nelaimes gadījumos, klīniskās analīzes, farmaceitiskā praktika ar receptūru, farmaceitiskā propedeitika un galēniskie preparāti un citi. Pirmajos Farmācijas nodaļas pastāvēšanas gados ceturtais kurss tika veltīts diplomdarbam un praksēm, taču jau 1924. gadā programmas sāka mainīties, jo bija paredzēts farmaceitiem pāriet uz piecu gadu apmācību, tāpēc ceturta un piektā mācību gada priekšmetu sadalījums turpmākos gados bija mainīgs.

Ķīmijas fakultātes auditorijas un laboratorijas tajā laikā atradās tagadējā Kronvalda bulvārī 4. Tur mitinājās arī Farmācijas nodaļas studenti un pasniedzēji. Jau 1923. gadā M. Labsvīrs paralēli mācībām sāka strādāt par subasistenti profesora Jāņa Maizītes (1883–1950) vadītajā ārstniecības vielu izmeklēšanas laboratorijā turpat Ķīmijas fakultātē, jo vajadzēja nopelnīt iztiku, tomēr viņa meklēja

iespējas piedalīties arī sabiedriskajā dzīvē. 1923. gada 29. novembrī Rīgā tika nodibināta korporācija "Gundega". M. Labsvīrs iestājās šajā korporācijā līdz ar tās dibināšanu, kurā piedalījās vēl 23 studentes, tostarp arī Alise Dūmiņa, kura vēlāk kļuva par viņas vīra māsu.

1927. gada 25. maijā M. Labsvīrs ar vērtējumu "ļoti sekmīgi" beidza Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātes Farmācijas nodaļas pilnu kursu un ieguva farmācijas kandidāta grādu. 1927. gada rudenī pēc studiju beigšanas viņu ievēlēja par jaunāko asistenti ārstniecības vielu izmeklēšanas laboratorijā, kur viņa turpināja strādāt arī turpmāk. No 1928. līdz 1937. gadam viņa bija asistente un pēc tam no 1937. gada – vecākā asistente Farmācijas ķīmijas katedrā. 1925. gadā laboratorija no Kronvalda bulvāra 4 bija pārcēlusies uz Baznīcas ielas 5. nama 1. dzīvokli. Šo namu Finanšu ministrija nopirka Farmācijas nodaļas vajadzībām, un farmaceiti šajā namā mita līdz 1995. gadam [13, 15, 16, 17].

1932. gada 15. maijā Milda Labsvīrs salaulājās ar Artūru Dūmiņu un no tā brīža kļuva par Mildu Dūmiņu. Artūrs Dūmiņš piedzima 1897. gada 18. februārī Palsmanes pagastā, lauksaimnieka Jūlija un viņa sievas Minnas ģimenē. Pirms brīvības cīņām, iespējams, 1918. gada vasarā, viņš bija iestājies Baltijas Tehniskajā augstskolā. Tā bija Rīgas Politehniskā institūta daļa, kura bija paspējusi 1918. gada maijā–jūnijā atgriezties no Pirmā pasaules kara bēgļu gaitām un mēģināja atsākt darbu dzimtenē, taču vācu okupācijas vara to pārdēvēja par Baltijas Tehnisko augstskolu ar vācu mācību valodu. Dūmiņš gan paguva iestāties augstskolā un saņemt studenta apliecību, taču uzsākt mācības viņam, visticamāk, neizdevās, jo notikumi dramatisējās un viņam nācās doties karā. Dūmiņš piedalījās brīvības cīņās Armijas virspavēlnieka štāba Izlūkošanas nodaļas sastāvā.

Pēc gada – 1919. gada septembrī – Dūmiņš atgriezās pie nodoma studēt un rakstīja lūgumu Latvijas Universitātes rektoram atjaunot viņu studentu skaitā Mehānikas fakultātē. Mācības viņam veicās labi, un Latvijas Valsts vēstures arhīva fondos ir saglabājušās vairākas apliecības, kuras izsniegtas Dūmiņam par veiksmīgi nostrādātu prakses laiku Pasta un telegrāfa virsvaldes Galvenajā darbnīcā 1922. un 1926. gadā, kā arī Korķu preču rūpnīcā 1926. gadā. 1927. gada maijā Artūrs Dūmiņš saņēma pagaidu apliecību par to, ka viņš sekmīgi ir beidzis Latvijas Universitātes Mehānikas fakultāti un saņēmis inženiera tehnologa grādu. Pēc studijām 1927. gadā Dūmiņš uzsāka darbu rūpniecības uzņēmumā VEF kā kabeļu nodaļas vadītājs.

Dūmiņu ģimenē piedzima divi dēli: 1933. gada 7. martā pasaulē nāca pirmais dēls Rolands Vītauts Dūmiņš, bet pēc trim gadiem – 1936. gada 27. oktobrī – otrs dēls Ivars Vilis Dūmiņš. Par Rolanda Dūmiņa dzīves ceļu zināms pavisam maz. Viņš mācījās Rīgas 1. vidusskolā, un, kā atceras viņa klases biedri, viņš bija kluss zēns ar izcilām matemātiķa spējām. Par viņa studijām un darba gaitām uzzināt neko neizdevās. Otrs brālis Ivars Dūmiņš 1961. gadā pabeidza Rīgas Politehnisko institūtu un saņēma diplomu elektrotehnikas specialitātē. 1969. gadā viņš aizstāvēja disertāciju un ieguva inženierzinātņu doktora grādu. Kopš 1969. gada Ivars Dūmiņš bija docētājs Rīgas Politehniskajā institūtā, kuru 1990. gadā pārdēvēja par Rīgas Tehnisko universitāti. Kopš 2000. gada Ivars Dūmiņš ir Elektrotehnikas un elektronikas katedras asociētais profesors un savā specialitātē ļoti aktīvi darbojas vēl šodien [2, 10, 18, 19, 20].

Milda Dūmiņa līdzās asistenta darbam un ģimenes rūpēm iesaistījās arī zinātniskajā darbā. Viņa pētīja dažādu zāļu vielu noteikšanas metodes, sila priedes skuju eļļu, viršus. 1937. gadā viņa saņēma iespēju doties zinātniskā komandējumā un laiku no 1. augusta līdz 1. novembrim pavadīja Stokholmā, kur iepazīna daudzkomponentu zāļu līdzekļu analīzes metodes. Komandējuma laikā Dūmiņa devās arī uz Oslo, kur viņas interesi piesaistīja zivju eļļas ražošana, bioloģiskās un ķīmiskās zivju eļļas novērtēšanas metodēs. Dūmiņas zinātnisko pētījumu rezultātus atspoguļo viņas zinātniskās publikācijas.

Mainoties varām, Latvijas Universitātei mainījās nosaukumi un uzstādījumi, taču vecākā asistente Milda Dūmiņa turpināja strādāt. Karš gāja uz beigām, un tad bez vēsts pazuda vīrs Artūrs Dūmiņš. Milda Dūmiņa palika viena ar diviem nepilngadīgiem bērniem. Par vīru nekas nebija zināms. Kolēģi sprieda, ka viņš ir devies uz Rietumiem, lai glābtu savu dzīvību un neapdraudētu ģimeni, tomēr draudi ģimenei saglabājās. Ja nāktu gaismā ziņa, ka vīrs devies prom kopā ar vāciešiem, tad Mildas Dūmiņas un viņas dēlu turpmāko likteni būtu grūti prognozēt. Mildai Dūmiņai turpmāk vienai pašai vajadzēja gādāt par ģimeni, un viņa turpināja čakli strādāt. Mācību procesu nācās pilnībā reorganizēt atbilstoši "norādījumiem no augšas", jau gandrīz sagatavoto darbu zinātniskā grāda iegūšanai arī vajadzēja pielāgot

valdošā režīma prasībām. Zinātniskajā darbā tika atspoguļoti terpentīna eļļas pētījumu rezultāti, to frakcionējot un uzglabājot dažādos apstākļos un tad pārbaudot dažādu terpentīna eļļas frakciju iedarbību uz sliekām [13, 15, 16, 19, 21, 23].

1948. gadā Milda Dūmiņa Maskavā aizstāvēja disertāciju “Par sila priedes terpentīneļļas autoksidācijas produktiem” un ieguva farmācijas zinātņu kandidāta grādu. Pārmaiņas Farmācijas nodaļā turpinājās. 1949. gadā Farmācijas ķīmijas katedru pievienoja Latvijas Valsts universitātes Medicīnas fakultātei, lai jau 1950. gadā uz bijušās LU Medicīnas fakultātes un Ķīmijas fakultātes Farmācijas nodaļas bāzes nodibinātu Rīgas Medicīnas institūtu (RMI). Atkal sākās lielo pārmaiņu laiki, kas vecākās paaudzes docētājiem bija ļoti grūti pieņemami, jo viņi bija stāvējuši pie šīs izglītības struktūras radīšanas un veidošanas. Farmācijas ķīmijas katedru ilgu laiku – no 1921. līdz 1950. gadam – vadīja profesors Jānis Maizīte, taču Latvijas Universitātes reorganizācija un Farmācijas nodaļas likvidēšana kļuva viņam liktenīga, un viņš 1950. gadā nomira.

Mildu Dūmiņu jau 1949. gadā ievēlēja par vecāko lektori, jo viņa bija ieguvusi zinātnisko grādu, un viņai nācās stāties sava skolotāja vietā un uzņemties jaunizveidotās RMI Farmācijas fakultātes Farmācijas ķīmijas katedras vadību. 1951. gadā viņu ievēlēja par docenti, un līdz 1970. gadam viņa veiksmīgi vadīja katedru. Farmācijas fakultātes studentiem docente Dūmiņa lasīja lekcijas un vadīja praktiskos darbus farmācijas ķīmijā, strādāja pie dažādām zinātniskām tēmām, kā arī bija noorganizējusi un vadīja studentu zinātnisko pulciņu. Nostrādājusi savā vienīgajā darba vietā 47 gadus, Milda Dūmiņa aizgāja pensijā 1970. gadā. Viņas turpmākā dzīve pagāja pašas celtajā mājā Bergos kopā ar jaunākā dēla Rolanda ģimeni.

Milda Dūmiņa nodzīvoja ilgu mūžu un līdz pat 90 gadu vecumam bija enerģiska un darbīga. Milda Dūmiņa nomira 1992. gada 30. decembrī 92 gadu vecumā un ir apglabāta sava vīra dzimtajā pusē – Palsmanes kapos, Smiltenes novadā [13, 15, 16, 19, 21, 23].

Diskusija

Daudzi no vecāka gada gājuma farmaceitiem vēl šodien atceras Mildu Dūmiņu, viņas attieksmi pret studentiem un studijas viņas vadībā. Jāatzīmē, ka Milda Dūmiņa bija viena no pirmajām farmācijas studentēm Latvijā un arī pirmā Farmācijas ķīmijas katedras vadītāja – sieviete. Turklāt viņas rakstura īpašības pilnībā atbilda tik īpaša studiju kursa vadišanai kā farmācijas ķīmija, kas prasa no mācībspēka īpašu talantu.

Secinājumi

Milda Dūmiņa visu darba dzīvi veltīja Farmācijas ķīmijas katedrai. Īpaši jāatzīmē viņas ieguldījums Farmācijas ķīmijas katedras attīstībā, pārņemot vadību sarežģītajā Rīgas Medicīnas institūta izveides posmā pēc profesora Maizītes nāves. Viņas devums farmaceitiskās izglītības jomā ir nepārvērtējams, jo farmācijas ķīmija bija un ir būtisks studiju priekšmets topošajam farmācijas speciālistam.



**Milda Dumina – Long Term Head of the Department
of Pharmaceutical Chemistry of Riga Medical Institute and
Teacher of a New Generation of Pharmacists**

Abstract

Faculty of Pharmacy of Riga Stradins University was established as a department of the Latvian University Faculty of Chemistry, composed in 1919. Also today, like at the time of establishing one of the departments of the Faculty of Pharmacy is Department of Pharmaceutical Chemistry. Milda Dūmiņa (born. Labsvīrs) throughout their working life worked at the Department of Pharmaceutical Chemistry,

and from year 1950 to 1970 she was Head of the Department. Pharmaceutical Chemistry was and is an important study course for the new pharmacists, so the main aim of this work is to summarize the published and unpublished sources of information about Milda Dūmiņa, about her work and personal life, as well as her given investment in pharmaceutical education. We used information from Smiltene church books, State History Archive of Latvia and XX century literary sources.

Milda Dumina was born on January 28, 1900 in a manor house in Vecbilska, Smiltene region. The Labsvirs family moved to Smiltene in 1910, where Milda also launched her own education process. In 1916, she graduated Trade School of Smiltene. Then she went to secondary school in Valmiera and after the graduation in 1919, she began studies at the newly-founded University of Latvia. Initially she started studies at the Faculty of Chemistry, but after one year studying she asked to be transferred to the Division of Pharmacy, which was under the Faculty of Chemistry. During her studies in 1923, she started to work as a sub-assistant in a laboratory of pharmaceutical substance investigation, which was founded and managed by Janis Maizite. On May 25, 1927 scoring excellence, she graduated the Division of Pharmacy. In addition to the assistant work in the laboratory, M. Dumina was also involved in scientific work and she studied a variety of detection methods of pharmaceutical substances. She also researched chemical composition of needle oil from *Pinus sylvestris* and chemical composition of *Calluna vulgaris*. In 1949, she was elected as a senior lecturer and in 1950, she became the Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry. Assistant Professor Milda Dumina lectured and managed the practical course in the pharmaceutical chemistry and worked on various scientific topics. She also organised and led student research group. In 1970, Milda Dumina retired after a 47-year-long work as in her only occupation. Milda Dūmiņa was one of the first Latvian pharmaceutical students and also the first head of the Department of Pharmaceutical Chemistry – female. Milda Dumina devoted her entire working life to the Department of Pharmaceutical Chemistry, focusing on the passing of the best knowledge to her students.

Keywords: pharmacy, Division of Pharmacy of the Faculty of Chemistry at the University of Latvia, laboratory of pharmaceutical substances investigation, Department of Pharmaceutical Chemistry of Rīga Medical Institute.

Literatūra

1. Baznīcu grāmatas, Smiltēnes (Smiltēn) evaņģēliski luteriskās draudzes (1900–1901) latviešu, vācu val. Dzimušie. Lulātie. Mirušie, 5., 59. lpp. // <http://www.lvva-raduraksti.lv/> (sk. 27.02.2013.).
2. Murnieks. Gibson: Index of individuals // <http://familytreemaker.genealogy.com/users/l/a/b/Janis-Labsvirs-Milnthorpe/WEBSITE-0001/UHP-Index.html> (sk. 25.01.2013.).
3. Bilskas pagasts // <http://www.vietas.lv/index.php?p=11&id=104> (sk. 26.03.2013.).
4. Deutschbaltisches biographisches Lexikon. – Berlin-Wien, 1970. – 931 S.
5. Album Academicum der Keiserlichen Universität Dorpat / Bearbeitet A. Hasselblatt und Dr. G. Otto. – Dorpat, 1889. – 1007 S.
6. Tammen. Materialien zu einer Geschichte der Landgüter Livlands. – 2. sēj. – 94. lpp. // http://books.google.lv/books?id=3vNKAACAAJ&pg=PA259&lpg=PA259&dq=Torklus+Friedrich&source=bl&ots=_cvb8pY3N8&sig=FlxheUmB85YiwW46ycbf8AOQPw&hl=lv&sa=X&ei=yOdRUeJyNaLk4QT0qYGgBA&sqi=2&redir_esc=y#v=onepage&q=Torklus%20Friedrich&f=false (sk. 27.03.2013.).
7. Zušmanis J. Smiltene. Laiki un likteņi. – Smiltene, 2004. – 472 lpp.
8. Vecā aptieka Smiltēnē (1920. g. – 1939. g.) // LVVA 4958. fonds, 1. apraksts, 777. lieta.
9. Labsvirs Elza. – LU Farmaceitu apliecības un diplomu noraksti // Sējums I. Sākta 1919. gada 26. aprīli. Beigta 1938. gada 16. novembrī // LVVA 7427. fonds, 5. apraksts, 63. lieta.
10. Es viņu pazīstu: latviešu biogrāfiska vārdnīca / red. Ž. Unāms. – 2. izd. – Rīga: MULTINEO, 2006. – 84., 561. lpp. Faksimilizdevums pēc Es viņu pazīstu. – Rīga: Biogrāfiskā arhīva fonds, 1939.
11. Jānis Labsvirs // http://lv.wikipedia.org/wiki/J%C4%81nis_Labsv%C4%ABrs (sk. 27.03.2013.).
12. Jānis Labsvirs // <http://nekropole.info/lv/Janis-Labsvirs> (sk. 27.03.2013.).
13. Vīģestāne R. Farmaceutiskai izglītībai veltīts mūžs // *Materia Medica*, 2002; 8: 22–24.

14. Guļevskis H. Izglītības tiesiskie pamati Krievijā un Baltijas guberņās XVIII gadsimtā un XIX gadsimta pirmajā pusē // Scientific Journal of Riga Technical University. The Humanities and Social Science. History of Science and Higher Education, 2011; 18: 29.
15. Labsvīrs Milda. / Latvijas Universitātes studentu personīgās lietas // 7427. fonds, 1. apraksts, 931. lieta.
16. Latvijas Universitāte 20 gados 1919–1939. – I daļa. – Rīga: Latvijas Universitāte, 1939. – 920 lpp.
17. Gundega (studenšu korporācija) // [http://lv.wikipedia.org/wiki/Gundega_\(studen%C5%A1u_korpor%C4%81cija\)](http://lv.wikipedia.org/wiki/Gundega_(studen%C5%A1u_korpor%C4%81cija)) (sk. 27.03.2013.).
18. Latvijas Universitātes Mācībspēku un darbinieku personīgo lietu apraksts (1919–1944) // LVVA 7427. fonds, 13. apraksts, 405. lieta.
19. Dūmiņš Artūrs / Latvijas Universitātes studentu personīgās lietas // LVVA 7427. fonds, 1. apraksts, 393./400. lieta.
20. Dūmiņš Ivars // Latvijas Enciklopēdija. – 2. sējums. – Rīga: SIA Valērija Belokoņa izdevniecība, 2003. – 292. lpp.
21. Dūmiņa Milda // Latvijas Enciklopēdija. – 2. sējums. – Rīga: SIA Valērija Belokoņa izdevniecība, 2003. – 292. lpp.
22. No universitātes līdz universitātei. Rīgas Stradiņa universitātes darbības vēsture dokumentos un atmiņās. – Rīga: RSU, 2010. – 333.–344. lpp.
23. Belēvičs G., Sluka D., Eihenbaums V., Viksma A. Latvijas aptiekas 1357–2002. Daugavpils rajons. – Rīga: Latvijas aptiekāru asociācija, 2006. – 24 lpp.

Zāļu terapijas uzraudzības pakalpojuma nepieciešamības izpēte Latvijas aptiekās

Inga Sīle, Elita Ardava, Oskars Onževs¹

Rīgas Stradiņa universitāte, Zāļu formu tehnoloģijas katedra, Latvija

¹ Biznesa augstskola "Turība", Komerccdarbības katedra, Latvija

Kopsavilkums

Pētījuma darba mērķis bija izpētīt zāļu terapijas uzraudzības teorētiskos aspektus, izanalizējot pacientu ieguvumus, un veikt Latvijas aptieku klientu aptauju, lai noskaidrotu viņu attieksmi pret šāda pakalpojuma ieviešanu aptiekās.

Citu valstu pētījumos ir konstatēts, ka cilvēkiem, kuri vēršas pie farmaceita pēc zāļu terapijas uzraudzības pakalpojuma, ir retāk sastopamas ar zāļu lietošanu saistītās problēmas, viņiem ir labāka izpratne par zāļu lietošanu, viņi labāk kontrolē savu veselības stāvokli. Pēc literatūras analīzes datiem vienota pacientu reģistra izveidošana un ārsta, farmaceita un pacienta sadarbības uzlabošana ir obligāts priekšnosacījums mērķa sasniegšanai.

Pētījuma ietvaros tika veikta aptieku klientu anketēšana. Apkopojot anketu rezultātus, tika pētīti četri faktori: 1) informācijas sniegšanas biežums; 2) informācijas sniegšanas apstākļi; 3) zāļu terapijas uzraudzības nepieciešamība; 4) ieinteresētība saņemt zāļu terapijas uzraudzības pakalpojumu un samaksas kārtība.

No veiktā pētījuma izriet, ka pacientu līdzestība zāļu lietošanas procesā ir vidēja, kā arī aptieku klientiem reti tiek sniegta informācija par zāļu mijiedarbības iespējām un iespējamām blakus-efektiem. Iespēja aptiekā saņemt konfidenciālu informāciju tiek vērtēta kā maza. Aptaujātie aptieku klienti zāļu uzraudzības pakalpojuma ieviešanas iespēju vērtē pārsvarā pozitīvi. Cilvēki, kuri lieto vairākas zāles hronisku slimību ārstēšanai, ir ieinteresēti saņemt šādu pakalpojumu. Cilvēki, kuriem zāļu terapijas uzraudzība nav nepieciešama, būtu ieinteresēti apmaksāt šo pakalpojumu saviem radniekiem.

Atslēgvārdi: zāļu terapijas uzraudzība, Latvija.

Ievads

Vairākos starptautiskos pētījumos ir konstatēts, ka lielai daļai pacientu zāles tiek izrakstītas, izsniegtas vai tās tiek lietotas nepareizi. Zāļu pārmērīga, nepietiekama vai ļaunprātīga lietošana nodara kaitējumu cilvēkiem un veicina neracionālu resursu izmantošanu.

Pasaulē vairāk nekā 50 valstīs netiek īstenota veselības politika, kas veicinātu racionālu zāļu lietošanu.

Daudzi pacienti katru dienu ir pakļauti ar zāļu lietošanu saistītām problēmām, rezultātā netiek ievērota optimāla zāļu terapija, tā samazinot dzīves kvalitāti, kā arī paaugstinot veselības aprūpes izmaksas [*Medicines: Rational use of medicines*, 2011].

Zāļu terapijas uzraudzība ir īpaši nepieciešama pacientiem, kuri nav sasnieguši terapeitisko mērķi, kuriem ir sarežģīts zāļu lietošanas režīms, kuriem nesen diagnosticēta slimība, un tiem, kuriem ir jautājumi vai bažas par viņu lietotajām zālēm. Šāds pakalpojums būtu nepieciešams arī pacientiem, kuriem nepieciešams vairāk laika (nekā tiem spēj veltīt ārsts), lai apspriestu viņu zāļu lietošanu [Cipolle, et al., 2012].

Galvenais zāļu terapijas uzraudzības procesā ir pacients, kuram tiek nodrošināta efektīva un droša zāļu lietošana, ietaupīti līdzekļi nevajadzīgu zāļu iegādei un palielināta pacienta līdzestība ārstēšanas laikā [Cipolle, et al., 2012; Oliveira, et al., 2012].

Amerikas Savienotajās Valstīs un Eiropā, tai skaitā arī Latvijā, ar katru gadu kļūst svarīgāk attīstīt un pilnveidot farmaceitisko aprūpi un uzlabot trīspusējo ārstu, farmaceita un pacienta sadarbību.

Lai noskaidrotu aptiekas klientu viedokli par farmaceita sniegtajām konsultācijām un gatavību zāļu terapijas uzraudzības pakalpojuma saņemšanai un apmaksai, no 2013. gada janvāra līdz 2014. gada aprīlim tika veikts pētījums.

Darba mērķis

Izpētīt zāļu terapijas uzraudzības teorētiskos aspektus, izanalizējot pacientu ieguvumus, un veikt Latvijas aptieku klientu aptauju, lai noskaidrotu viņu attieksmi pret šāda pakalpojuma ieviešanu aptiekās.

Materiāls un metodes

Pētījumā tika izmantotas kvalitatīvās un kvantitatīvās metodes – monogrāfiskā jeb aprakstošā, socioloģisko pētījumu metodes – anketēšana, datu statistisko pētījumu metodes – salīdzināšana, relatīvo un vidējo rādītāju analīze. Izmantojot *Microsoft Excel*, tika veikti aprēķini un datu apstrāde.

Pētījums tika veikts, izmantojot anketēšanu. Mērķauditorija bija aptieku klienti.

Atbilžu varianti lielākoties tika atspoguļoti Likerta skalā 5 ballu sistēmā. Tā ir viena no biežāk izmantotajām metodēm, lai noteiktu respondentu attieksmi [Mārtinsone, Pipere, 2011]. Jautājumu vērtējuma skala attēlota 1. tabulā.

1. tabula. Jautājumu vērtējumu skala

Question evaluation scale

Skaitliskais vērtējums	1	2	3	4	5
1. atbilžu variants	Loti reti vai nekad	Reti	Vidēji bieži	Bieži	Ļoti bieži
2. atbilžu variants	Ļoti maza	Maza	Vidēja	Liela	Ļoti liela
3. atbilžu variants	Ļoti reti	Reti	Vidēji bieži	Bieži	Ļoti bieži

Anketā tika apkopoti vairāki faktori: informācijas sniegšanas biežums, informācijas sniegšanas apstākļi, zāļu terapijas uzraudzības nepieciešamība, ieinteresētība saņemt zāļu terapijas uzraudzību un šī pakalpojuma samaksas kārtība.

Rezultāti

I Teorētiskais pētījums

Tika izpētīti zāļu terapijas uzraudzības teorētiskie aspekti.

1. Farmaceita loma zāļu terapijas uzraudzībā, tās definīcija

Farmaceits, sniedzot farmaceitisko aprūpi, uzņemas atbildību par pacienta zāļu terapijas uzraudzību un uzlabošanu.

Farmaceits nodrošina, ka

- pacients lieto indikācijām atbilstošas zāles;
- tiek izmantota visefektīvākā zāļu terapija;
- tiek lietota pēc iespējas drošākā zāļu terapija;
- pacients ir spējīgs un vēlas lietot zāles atbilstoši ārsta norādījumiem.

Farmaceits identificē, atrisina un novērš ar zāļu lietošanu saistītās problēmas.

Prasības, lai kļūtu par farmaceitiskās aprūpes speciālistu, ir šādas:

- saprast un izpildīt praktizējošā farmaceita pienākumus;
- iemācīties izveidot terapeitiskās attiecības ar pacientu;
- iegūt specifisku zināšanu bāzi;
- attīstīt klīniskās domāšanas prasmes;
- saprast un lietot profesionālās aprūpes standartus un ievērot ētiskos principus.

Zāļu terapijas uzraudzība ir racionālas domāšanas process, ko izmanto farmaceitiskās aprūpes speciālists, lai pieņemtu lēmumus par pacienta ārstēšanu [Cipolle, et al., 2004].

Amerikas Farmaceitu asociācija (*American Pharmacists Association*) zāļu terapijas uzraudzību definē kā terminu, kas apraksta plašu veselības aprūpes klāstu, ko veic farmaceiti un citi veselības aprūpes speciālisti. Vienota definīcija, kuru pieņēma Amerikas Savienoto Valstu (turpmāk ASV) farmācijas profesionāļi 2004. gadā, zāļu terapijas uzraudzību definē kā pakalpojumu vai pakalpojumu grupu, kas uzlabo farmakoterapeitiskos rezultātus individuāliem pacientiem. Farmaceiti īsteno zāļu uzraudzības pakalpojumu, lai palīdzētu pacientiem gūt labākus rezultātus no lietotajām zālēm, regulāri sekojot līdzi zāļu terapijai, identificē, novērš un atrisina ar zāļu lietošanu saistītās problēmas. Galvenais zāļu uzraudzības mērķis ir pārliecināties, ka pacients lieto savam veselības stāvoklim atbilstošas zāles un ārstējot tiek sasniegti labākie rezultāti [A Program Guide for Public Health, 2012].

Termiņš “zāļu terapijas uzraudzība” pirmo reizi tika lietots 2003. gadā, lai gan farmaceiti līdzīgu pakalpojumu ir snieguši, kopš 1990. gadā radies termins “farmaceitiskā aprūpe” [Oliveira, et al., 2010].

Septiņus gadus ilgušais pētījums (no 2000. gada janvāra līdz 2006. gada decembrim) ASV rāda, ka zāļu terapijas uzraudzības pakalpojums ir attīstījies galvenokārt no pacientu izglītošanas par zālēm akūtu slimību ārstēšanai līdz konsultācijas veida pakalpojumam hronisku slimību gadījumā. Šī izmaiņa tika saistīta ar paaugstinātu atmaksas summu un paredzamo izmaksu ietaupījumu [Barnett, et al., 2009].

Pacienta aprūpes procesā tiek izmantota pacienta novērtējuma anketa, lai identificētu zāļu terapijas problēmas un tās cēloņus, kā arī tiek izveidots aprūpes plāns, kas sastāv no terapijas mērķiem un paveiktā rezultāta izvērtējuma. Aprūpes procesā visi pieņemtie lēmumi tiek dokumentēti un ierakstīti pacientu reģistrā.

Farmaceits uzņemas atbildību par pacienta zāļu terapiju – neatkarīgi no tā, vai tās ir recepšu vai bezrecepšu zāles, alternatīvā vai tradicionālā medicīna, lai sasniegtu pēc iespējas labāku rezultātu un uzlabotu pacienta dzīves kvalitāti.

Farmaceita uzdevums ir noteikt, vai pacientam ir ar zāļu lietošanu saistītas problēmas. Ir jāpārliecinās, ka lietotās zāles ir pacientam atbilstošas, efektīvas, drošas un pacients ir līdzestīgs zāļu lietošanā.

Farmaceita atbildība ir pārliecināties, ka tiek sasniegti terapijas mērķi, izveidojot aprūpes plānu un uzraugot to ievērošanu vai neievērošanu.

Šāda farmaceitiskā aprūpe ir izveidota, lai papildinātu pacientu aprūpes prakses un padarītu zāļu lietošanu vēl efektīvāku un drošāku. Farmaceits neaizvieto ārstu vai kādu citu veselības aprūpes speciālistu.

Nepieciešamība pēc šāda aprūpes speciālista ir saistīta ar:

- pacientu došanos pie vairākiem ārstiem. Bieži, speciālistiem nekomunicējot vienam ar otru, tiek izrakstītas vienāda sastāva zāles vienam un tam pašam pacientam;
- lielo zāļu skaitu, ko pacienti lieto, un lielo informācijas daudzumu par zālēm, kas mūsdienās ir pieejama pacientiem;
- aizvien aktīvāku pacientu lomu zāļu izvēlē un lietošanā;
- paaugstinātu sarežģītību zāļu lietošanā;

- aizvien biežāku pašārstēšanos;
- augsto saslimšanas un mirstības līmeni, kas rada būtisku cilvēku skaita samazināšanos un finansiālas izmaksas.

Farmaceitam ir jāprot atbildēt uz diviem galvenajiem jautājumiem.

1. Vai pacienta veselības problēmas ir izraisījuši zāļu lietošana?
2. Vai pacienta veselības problēmas var tikt atrisinātas ar zālēm?

Pēcdiploma mācību programmai ir jāattīstās, lai sagatavotu farmaceitus, kas spētu sniegt pacientiem atbilstošu farmaceitisko aprūpi un kuri iegūtu zināšanas par zāļu terapijas uzraudzības sniegšanas procesu [Cipolle, et al., 2012].

2. Zāļu terapijas uzraudzības procesa secība

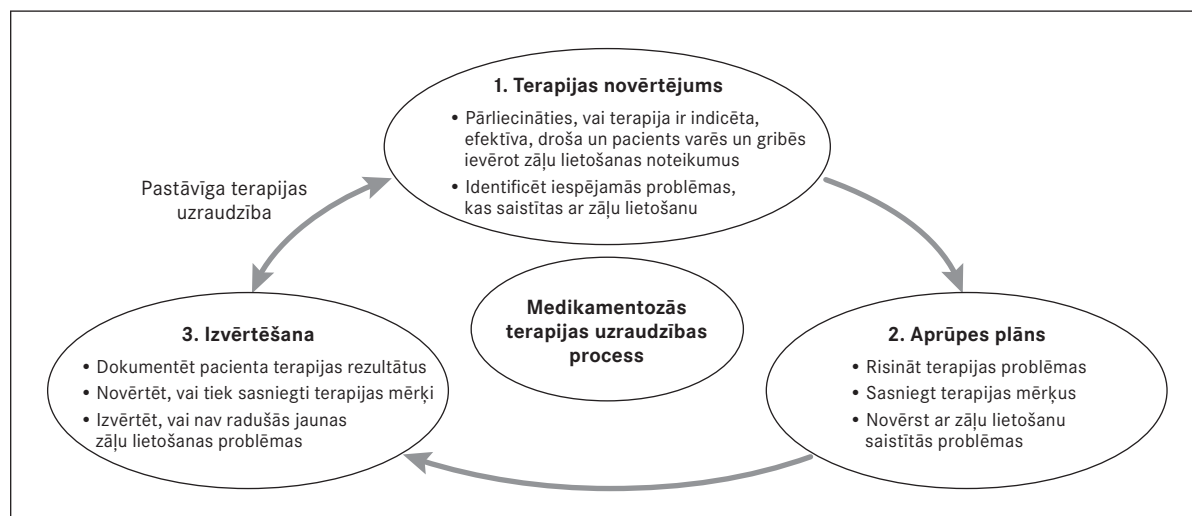
Pacienta uzraudzības procesā ir trīs galvenie soļi.

1. Pacienta terapijas novērtējums – satikt pacientu, izveidot ar viņu terapeitiskās attiecības, noskaidrojot zāļu lietošanas pieredzi un sīkāku informāciju par pašu pacientu. Noskaidrot, vai ir zāļu lietošanas problēmas, identificēt problēmas, pieņemt lēmumu par racionālu zāļu terapiju. Katra novērtējuma laikā farmaceits apkopo informāciju un pieņem lēmumus, balstoties uz pacienta personīgajiem datiem, zāļu lietošanas pieredzi, imunizācijas vēsturi, alerģijām un blakusparādību vēsturi, pašreizējām slimībām un zāļu terapiju.
2. Aprūpes plāns – izvirzīt terapijas mērķus, kā arī izvēlēties piemērotu pieeju, lai novērstu un / vai atrisinātu zāļu terapijas problēmu, sasniegtu terapijas mērķus, iepļānotu pēcpārbaudes novērtējumu, apspriestu un vienotos par farmakoterapijas ilgumu, apsvērtu terapeitiskās alternatīvas, izveidotu pacientam individuālu farmakoterapiju, rosinātu pacientu apsvērt dzīvesveida maiņu, izglītotu pacientu.
3. Uzraudzības izvērtēšana – apkopo klīniskos un / vai laboratoriskos datus par pacientu, salīdzina tos ar terapijas mērķiem, lai noteiktu zāļu terapijas efektivitāti; apkopo klīniskos un / vai laboratoriskos datus par nelabvēlīgajiem efektiem (blaknēm), lai noteiktu zāļu terapijas drošumu; informē pacientus par jebkuru jaunu zāļu terapijas problēmu; tiek saplānota nākamā uzraudzības novērtējuma reize (novērtē farmakoterapijas efektivitāti, farmakoterapijas drošumu, iegūst pacienta uzticību, pieņem lēmumu par pacienta zāļu terapiju, identificē jaunas zāļu terapijas problēmas un to cēloņus, nodrošina nepārtrauktu aprūpi).

Visu soļu ievērošana ir nepieciešama, lai veiktu kvalitatīvu farmaceitisko aprūpi un zāļu lietošanas laikā pacienti sasniegtu pozitīvu rezultātu [Cipolle, et al., 2004] (sk. 1. att.).

1. attēls. Zāļu terapijas uzraudzības process [Cipolle, et al., 2012]

Process of medication therapy management [Cipolle, et al., 2012]



Nav šaubu, ka lielākajā daļā gadījumu ārsts ir atbildīgs par lēmuma pieņemšanu, kas skar izmaiņas pacienta ārstēšanā. Zāļu terapijas uzraudzība no farmaceita neprasa noteikt diagnozi, veikt prognozes vai parakstīt ārstēšanu. Farmaceita loma ir izteikt klīnisku spriedumu par pacienta stāvokli, ja zāles rada bažas, un par šo pacienta stāvokli ziņot ārstam. Tātad ārsts var balstīt savus lēmumus uz labākām zināšanām par pacienta stāvokli un redzēt, vai viņa pacientam ir kāda no zāļu terapijas problēmām [Sabater, et al., 2005].

3. Zāļu terapijas problēmas

Lai noteiktu, vai pacientam ir kāda no zāļu lietošanas problēmām, ir svarīgi atbildēt uz četriem jautājumiem.

1. Vai pacienta lietotās zāles atbilst indikācijai un vai pacienta slimības ārstēšanai tiek lietotas atbilstošas zāles?
2. Vai zāles ir pietiekami efektīvas, lai ārstētu slimību?
3. Vai tiek izmantotas visdrošākās zāles slimības ārstēšanā?
4. Vai pacients spēj un vēlas lietot zāles, kā tās ir izrakstījis ārsts?

Kad farmaceits ir apkopojis informāciju par pacientu, slimībām un zālēm, viņš var pieņemt lēmumu, vai ir ar zāļu lietošanu saistītas problēmas. Ja pacientam ir zāļu terapijas problēmas, tās var klasificēt kādā no septiņām kategorijām:

- saistītas ar indikācijām:
 - 1) nevajadzīgu zāļu lietošana;
 - 2) vajadzīga papildu zāļu terapija;
- saistītas ar zāļu efektivitāti:
 - 3) neefektīvu zāļu lietošana;
 - 4) deva par mazu;
- saistītas ar zāļu drošumu:
 - 5) nelabvēlīga reakcija (blaknes);
 - 6) deva par lielu;
- saistītas ar uzticību zālēm:
 - 7) netiek ievērots noteiktais zāļu lietošanas režīms (līdzestības trūkums).

Pirmās sešas problēmas ir saistītas ar zāļu iedarbību uz pacienta organismu, bet septītā – ar pacienta attieksmi pret zālēm un to lietošanu [Cipolle, et al., 2004; Sabater, et al., 2005; Oliveira, et al., 2012].

Lai sasniegtu rezultātu, farmaceitiem ir jāizprot katrs pacients un tas, kādu nozīmi viņš/-a piešķir savam veselības stāvoklim un zālēm [Oliveira, et al., 2012].

4. Kāpēc būtu jātiecas uz šādu aprūpes sniegšanas veidu?

Ir vairāki punkti, kas ļauj novērtēt zāļu terapijas nepieciešamību:

- galvenais aprūpes procesā ir pacients;
- tiek nodrošināta efektīvu un drošu zāļu lietošana;
- tiek ietaupīti līdzekļi nevajadzīgu zāļu iegādei;
- palielinās pacienta līdzestība;
- elektronisks pacientu reģistrs ļauj jebkuram medicīnas speciālistam uzzināt par pacietā zāļu lietošanas pieredzi un rezultātiem [Cipolle, et al., 2004].

5. Zāļu terapijas uzraudzības vizītes norise

Singapūrā (tāpat kā ASV) pieteikties zāļu uzraudzības pakalpojumam var, sarunājot to ar savu ārstu vai farmaceitu vai zvanot uz noteiktu telefona numuru. Katra tikšanās reize ilgst no 30 minūtēm līdz 1 stundai.

Tikšanās laikā farmaceits pārskata pacienta pašlaik lietotās zāles, ieskaitot bezrecepšu zāles un uztura bagātinātājus, lai palīdzētu viņam labāk orientēties to lietošanā. Ja tiek atrastas ar zāļu lietošanu saistītas problēmas, farmaceits strādā ar pacientu un viņa veselības aprūpes sniedzējiem, lai palīdzētu risināt šīs problēmas. Pēc tikšanās pacients saņem pilnu lietoto zāļu uzskaiti un rīcības plānu. Pacienti ir aicināti ņemt līdzi savu zāļu uzskaites sarakstu, dodoties vizītē pie ārsta [Cipolle, et al., 2012; Medication Therapy Management, 2013].

Ja farmaceits ir iepazinies un izprot pacienta zāļu lietošanas pieredzi, tad viņš var risināt ar zāļu lietošanu saistītās problēmas, lai uzlabotu terapijas rezultātu un novērstu nevēlamus notikumus. Lai to veiksmīgi īstenotu, vizītes laikā farmaceitam noteikti jāveic iegūtās informācijas dokumentēšana [Ramalho-de Oliveira, et al., 2012].

6. Zāļu terapijas uzraudzības dokumentācija

Sniegtās aprūpes dokumentācija ir nepieciešama visiem speciālistiem. Tā kā farmakoterapija un medicīniskie pakalpojumi kļūst aizvien sarežģītāki, būtiski ir izveidot efektīvu reģistru par pacientu zāļu lietošanu un tās rezultātiem. Visaptveroša dokumentācija ir nepieciešama un ietver klīnisko informāciju par pacientu, zāļu terapijas problēmām, ierakstus par zālēm, terapijas mērķiem un nākamajām apmeklējuma reizēm [Cipolle, et al., 2004].

Farmaceitam ir jādokumentē katrs pacients, ar kuru viņš sastopas. Dokumentācijā jāiekļauj šāda informācija (bet ne tikai): 1) informācija par pacientu: vārds, uzvārds, adrese, telefona numurs, izārstētās slimības, alerģijas, ģimenes (galvenais) ārsts un tā kontaktinformācija u. c.; 2) cita informācija: ierakstu veikšanas datums dokumentācijai, recepšu un bezrecepšu zāļu saraksts ar atbilstošām indikācijām, saraksts ar zāļu devām un to plānoto lietošanu, alkohola un tabakas lietošanas vēsture, identificētās zāļu lietošanas problēmas un cita informācija, kas noder gan farmaceitam, gan ārstam [Medication Therapy Management Services, 2014].

Dokumentēšana ir viena no zāļu terapijas uzraudzības sastāvdaļām, kas galvenokārt tiek fiksēta elektroniski. Vadoties pēc sastādītās dokumentācijas, pacienta lietoto medikamentu un konstatēto problēmu skaita, tiek noteikta samaksa par pakalpojumu [Cipolle, et al., 2012].

7. Samaksa par zāļu terapijas uzraudzību

Lai gan aptiekās strādājošiem farmaceitiem vēsturiski galvenokārt ir maksāts par zāļu izsniegšanu, zāļu terapijas uzraudzības pakalpojums, kas attīstījās 1990. gadā, tika veidots kā līdzeklis farmaceitiem, lai tie palīdzētu ārstiem un pacientiem uzlabot ārstēšanas rezultātus, pakalpojuma kvalitāti un samazinātu izmaksas [Barnett, et al., 2009].

ASV farmācijas, medicīnas un apdrošināšanas organizācijas 2007. gadā ir izveidojušas zāļu terapijas uzraudzības vadlīnijas, kas neiekļauj citas aptieku darbības. Zāļu terapijas uzraudzība atšķiras no vienkāršas pacientu konsultēšanas, jo tā tiek sniegta neatkarīgi no zāļu izsniegšanas un ietver sadarbību starp pacientiem un pakalpojuma sniedzējiem [Pellegrino, et al., 2009].

Zāļu terapijas uzraudzība ir maksas pakalpojums, kas ļauj farmaceitiem sniegt farmaceitisko aprūpi, izmantojot sistemātisku uzskaites procesu, kas ir izstrādāts, lai identificētu un atrisinātu zāļu terapijas problēmas [Isetts, Buffington, 2007].

Samaksa balstās uz pacienta vajadzībām, kas ir iedalītas piecos līmeņos, kur katram atbilst savs CPT (*Current Procedural Terminology*) kods. To nosaka:

- zāļu skaits, ko pacients pašlaik lieto;
- zāļu terapijas problēmu skaits, ar kurām pacients sastopas;
- slimību skaits, kas tiek ārstētas.

Samaksa atšķiras pacientiem, kas pirmo reizi izmanto šādu pakalpojumu, no pacientiem, kas atkārtoti vēršas pie farmaceita [Cipolle, et al., 2012; Medication Therapy Management Services, 2014].

Kanādā Ontario provincē valdība farmaceitiem maksā papildu atalgojumu par zāļu terapijas uzraudzības sniegšanu pacientiem, kuri lieto 3 vai vairāk zāles. Pirms tam tika veikts pētījums, lai noskaidrotu, vai zāļu terapijas uzraudzību vajag atdalīt no zāļu izsniegšanas. No 2012. gada 4. aprīļa līdz 27. jūlijam pētījumā piedalījās 336 pacienti, kuri saņēma apmaksātu zāļu uzraudzības pakalpojumu. Tika identificētas 2,08 ar zāļu lietošanu saistītas problēmas uz vienu pacientu. Pacienti bija ļoti apmierināti (100%) ar pakalpojumu, un tika secināts, ka farmaceits, kurš sniedz tikai zāļu terapijas uzraudzības pakalpojumu, rada pietiekamus ienākumus, lai saņemtu algu par šāda pakalpojuma sniegšanu. Farmaceits var strādāt pilnu slodzi, sniedzot zāļu terapijas uzraudzību pacientiem [Riley, 2013].

Lai gan zāļu terapijas uzraudzība ir maksas pakalpojums, tomēr ir pierādīts, ka, sniedzot šādu pakalpojumu, tiek samazinātas kopējās ārstēšanās izmaksas, jo tiek ievērota efektīvāka zāļu terapija [Cipolle, et al., 2012].

8. Izmaksu samazināšana, sniedzot zāļu terapijas uzraudzību

Pareiza zāļu lietošanas ievērošana ir nozīmīga problēma. Pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem attīstītajās valstīs tikai 50% pacientu, kas slimo ar hroniskām slimībām, ievēro ārsta parakstīto terapiju. Piemēram, ASV tikai 51% pacientu, kas lieto zāles pret paaugstinātu asinsspiedienu, ievēro pareizu zāļu lietošanu. Tikai 40–70% pacientu, kas lieto antidepresantus, ievēro pareizu terapiju [Dodson, 2012; *Community Pharmacy*, 2013].

Nepareiza zāļu lietošana ik gadu izmaksā 290 miljonus dolāru. Pareiza zāļu lietošana īpaši svarīga ir pacientiem ar hroniskām slimībām, kuriem ir pastāvīgi jālieto zāles. Pavirša zāļu lietošana paātrina slimības progresu, samazina funkcionālās spējas, pazemina dzīves kvalitātes līmeni un izraisa priekšlaicīgu nāvi.

Pētījumi ir skaidri apliecinājuši, ka uz aptiekām balstīts zāļu terapijas uzraudzības pakalpojums, ko sniedz farmaceiti, uzlabo veselības aprūpes rezultātus un samazina izdevumus [Dodson, 2012; *Community Pharmacy*, 2013].

Ešvilas Projekts (*The Asheville Project*) Ziemeļkarolinā, kas tika izveidots pilsētas darbiniekiem, kas slimo ar cukura diabētu, parādīja, ka farmaceitu sniegtā aprūpe piecu gadu periodā parādīja, ka kopējās ārstēšanas izmaksas samazinājās no 1622 līdz 3356 dolāriem katru gadu par vienu pacientu, par 50% samazinājās izmaksas par slimības lapām, tā katru gadu ietaupot 18 000 dolāru [Cranor, et al., 2003; Smith, et al., 2010].

9. Farmaceitiskās aprūpes apraksts pa valstīm

Lai noskaidrotu zāļu terapijas uzraudzības attīstību Eiropā, tika izvēlētas valstis, kuras par šo pakalpojumu ir uzzinājušas un pieredzi smēlušas galvenokārt no ASV un mēģinājušas ieviest pārmaiņas farmācijas nozarē.

ASV. 2003. gadā ASV tika pieņemts likums *Medicare Modernization Act of 2003*, kurš aprakstīja zāļu terapijas uzraudzību (*Medication Therapy Management – MTM*) kā pakalpojumu, ko sniedz kvalificēts veselības aprūpes speciālists. Tas noteica farmaceitiem šī pakalpojuma sniegšanu no 2006. gada [Cook, Mburia-Mwalili, 2009].

Lai apmācītu farmaceitus un veicinātu viņu lomas palielināšanu, nepārtraukti tiek strādāts pie farmācijas mācību programmām, kā arī valsts farmaceitu asociācijās [Christensen, Farris, 2006].

2009. gada pētījumā tika uzsvērts, ka zāļu terapijas uzraudzība ir vairāk piemērota un vieglāk īstenojama ķēžu aptiekās nevis privātajās aptiekās, to skaidrojot ar vienoto datorsistēmu [Cook, Mburia-Mwalili, 2009].

Kalifornijā *Western University of Health Sciences* studenti tiek mācīti sniegt zāļu terapijas uzraudzību. Divus gadus ilgajā pētījumā, kurā piedalījās 47 studenti, tika sniegta uzraudzība 509 pacientiem. Tika identificētas 704 ar zāļu lietošanu saistītas problēmas (vidēji 1,4 problēmas uz vienu pacientu). Aptuveni 53% pacientu pēc studentu ieteikuma vērās pie sava ārsta, un 205 (75%) ārsti atbalstīja šos ieteikumus. Pēc studentu sniegtā pakalpojuma 88% pacientu ziņoja, ka jūtas labāk [Hata, et al., 2012].

Tā kā pieaug recepšu un bezrecepšu zāļu lietošana, farmācijas programmas pasniedzējiem ir jāuzņemas atbildība par studentu mācīšanu tik svarīgā jomā kā zāļu terapijas uzraudzība [Begley, et al., 2011].

2013. gadā *IMS Health (Intercontinental Marketing Services Health)* – organizācija, kas sniedz informāciju, tehnoloģijas un pakalpojumus, kas vērsti uz veselības aprūpes sistēmas uzlabošanu, – publicēja ziņojumu, kurā norādīts, ka ASV veselības aprūpes sistēmā rodas vairāk nekā 200 biljonu dolāru lielas izmaksas nepareizas zāļu lietošanas dēļ. Šie dati tiek uzskatīti par spēcīgu un pārliecinošu pamatojumu arī citās valstīs, lai palielinātu farmaceita lomu zāļu uzraudzības procesā.

No 2014. gada 1. janvāra Kalifornijā stājās spēkā likums, kas piešķir farmaceitiem primārās veselības aprūpes sniedzēja statusu.

Līdz 2012. gadam lielākie šķēršļi zāļu uzraudzības pakalpojuma īstenošanā bija apdrošināšanas kompāniju trūkums, kas maksātu par šo pakalpojumu, laika trūkums šī pakalpojuma veikšanai, kā arī pārāk zemā samaksa. Kā mazāk svarīgi šķēršļi tika minēta pacientu neieinteresētība vai atteikšanās no

šāda pakalpojuma, nepietiekama sadarbība ar pacientu ārstiem, neregulāri ārstu apmeklējumi, sarežģīta dokumentācija, tehnoloģiskās barjeras, nespēja piekļūt pacienta informācijai u. c. [*Medication Therapy Management Digest*, 2014].

Par spīti šķēršļiem, ar kuriem ir nācies saskarties un ir jāsaskaras vēl joprojām, farmaceiti tiek atalgoti par šī pakalpojuma sniegšanu. Farmaceiti apgalvo, ka viņiem ir atbilstošas zināšanas, pieredze un piekļuve informācijai, kas ir vajadzīga, lai nodrošinātu pakalpojumu. Savukārt farmācijas studenti uzskata, ka zāļu terapijas uzraudzība ir svarīga, lai attīstītu viņu izvēlēto profesiju un nodrošinātu pacientus ar augstākā līmeņa aprūpi.

Ārsti atbalsta farmaceitus zāļu terapijas pielāgošanā pacientiem un viņu izglītošanā par zāļu lietošanu, tomēr terapijas izvēle ir ārsta ziņā. Visbeidzot pacienti norāda, ka ir nepieciešams vairāk skaidrot pakalpojuma ieguvumus, lai tas viņiem liktos pievilcīgāks [*Oladapo, Rascati*, 2012].

Nīderlande. Līdz 1990. gada sākumam Nīderlandē uz pacientu balstīta farmaceitiskā aprūpe vēl netika īstenota tādā mērā kā mūsdienās. Vairāku Pasaules farmaceitu kongresu laikā farmaceiti tika iepazīstināti ar farmaceitiskās aprūpes praksi, kādu to saredz Čārlzs Heplers un Linda Stranda (ASV, Minesotas Universitāte). Daudzi Nīderlandes farmaceiti guva iedvesmu no gūtajām zināšanām un sāka radīt apstākļus, lai tiktu veidota speciāla programmatūra jaunam, uz pacientu vērstam ārstēšanas modelim. Tika izveidota elektroniska dokumentācija, lai reģistrētu ar zālēm saistītās problēmas, zāļu lietošanas novērtējumu, veiktās izmaiņas zāļu lietošanā.

2010. gadā tika pieņemts lēmums par samaksu farmaceitiem, kuri veic farmaceitisko aprūpi. Nīderlandes Karaliskā farmaceitu biedrība izstrādāja vadlīnijas, kas ļauj farmaceitiem slēgt līgumus ar veselības apdrošināšanas kompānijām, lai sniegtu pacientiem farmaceitisko aprūpi.

Līgumā ierosināto aktivitāšu atlīdzināšana par farmaceitiskās aprūpes pakalpojuma sniegšanu:

- 1) zāļu terapijas uzraudzība pacientiem ar hronisku slimību;
- 2) zāļu terapijas uzraudzība pacientiem, kuri ir tikko izrakstīti no slimnīcas;
- 3) mājas vizītes, kas ietver iepriekš minētās situācijas.

Pašlaik galvenās farmaceitiskās aprūpes sastāvdaļas Nīderlandes aptiekās ir šādas:

1. Zāļu terapijas uzraudzība un pacienta apmācība. Ar datorsistēmas palīdzību Nīderlandes aptiekās tiek uzraudzīta pacientu farmakoterapija: dienas deva, mijiedarbības, (pseido-) dubultmedikācija, kontrindikācijas un alerģijas, kā arī pacientu līdzestība terapijai. Ar pacientu un / vai zāļu ordinētāju farmaceits pārrunā un risina konstatētās zāļu terapijas problēmas.
2. Zāļu terapijas analīze, balstoties uz indikatoriem. Tā kā visu aptieku datorsistēmās ir informācija par konkrēta pacienta zāļu patēriņu, ir ieviesti vienkārši uz indikatoriem balstīti algoritmi, kā noteikt, vai zāļu patēriņš atšķiras no pieņemtās normas.
3. Īpaša instrukcija, ko parasti izsniedz farmaceita asistents un kas ir daļa no konsultācijas, kādu patients saņem, pirmoreiz sākot lietot jaunas zāles. Galvenie šīs konsultēšanas mērķi ir: patients zina, ko var gaidīt, lietojot šīs zāles, patients precīzi zina, kā lietot šīs zāles, pacientam ir iespēja uzdot jautājumus speciālistam.
Aptuveni 90% Nīderlandes aptieku pašlaik sniedz ne tikai šādu pirmreizēju konsultāciju par zālēm, bet arī apmāca savus klientus lietot īpašas ierīces un zāļu iesaiņojumus (piemēram, inhalatorus, autoinjektorus).
4. Pašārstēšanās un konsultācijas par bezrecepšu zālēm. Šādu konsultāciju sniegšana arī ir standartizēta, lai nodrošinātu to kvalitāti. Aptiekas darbinieka pienākums ir uzdot noteiktus jautājumus un nepieciešamības gadījumā nosūtīt pacientu pie ārsta. Ieteicamās zāles biežāko kaitu pašārstēšanai parasti nosaka nacionālās vadlīnijas, ko arī izstrādā Nīderlandes Karaliskā farmaceitu biedrība (*De Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie – KNMP*).

Farmaceutiskās aprūpes kvalitāti apliecina aptiekai piešķirts sertifikāts par atbilstību *KNMP* noteiktajiem standartiem. Aptieku atbilstību šiem standartiem ik pēc diviem gadiem pārbauda ārējs auditors [*Cipolle, et al.*, 2004; *Blumfelde, Pirsko*, 2013].

Vienas no pirmajām *KNMP* vadlīnijām bija aptiekas darbības kvalitātes standarts (Laba aptieku prakse), kas pielīdzināms ISO kvalitātes standartam, bet pielāgots aptieku darbībai. Šādas kvalitātes sistēmas ieviešana bija brīvprātīga, un sākotnēji to ieviesušo aptieku skaits bijis salīdzinoši neliels (20–30%), taču, kopš apdrošinātāji, slēdzot līgumus, ir sākuši raudzīties, vai šī kvalitātes sistēma ir ieviesta, to aptieku daudzums, kurās *KNMP* vadlīnijas tiek ievērotas, ir sasniedzis 80–90% [Ārvalstu prakses izpētes apkopojums, 2014].

Vācija. 2009. gadā Martins Šulcs un citi analizēja ar zāļu lietošanu saistītās problēmas un to sastopamības biežumu Vācijas aptiekās. Šī pētījuma secinājumi:

- gandrīz katrs piektais pacients, kurš ikdienā piekopj pašārstēšanos, bija saistīts ar kādu no zāļu lietošanas problēmām;
- 72% gadījumu ar zāļu lietošanu saistītās problēmas pavada šādas indikācijas: sāpes, elpošanas traucējumi, kuņģa un zarnu trakta problēmas un ādas problēmas;
- 75% gadījumu tiek novērota neatbilstoša pašārstēšanās, nepareiza zāļu izvēle, nepareiza deva un neatbilstošs zāļu lietošanas ilgums (pārāk ilgi lietotas zāles);
- ievērojami vairāk zāļu mijiedarbību un nepareizas zāļu devas varētu identificēt, ja aptiekās būtu pieejams pacientu reģistrs;
- 90% gadījumu ar zāļu lietošanu saistītās problēmas varētu tikt atrisinātas aptiekā.

2009. gadā Velbertas pilsētā notika pieredzes apmaiņa ar Minesotas Universitāti, lai sniegtu ieskatu ASV farmaceitiskajā aprūpē. Šīs sadarbības rezultātā tika iegūta pieredze, kā sniegt zāļu terapijas uzraudzību Vācijas aptiekās.

Šobrīd Vācijā ir jau pieejama datorizēta zāļu mijiedarbību programmatūra, taču tā vēl ir attīstības līmenī. Nav vēl īstenots zāļu terapijas uzraudzības pakalpojums un netiek uzskaitīti visi pacienta lietotie medikamenti.

Vācijai ir jāatrod savs veids, kā īstenot zāļu terapijas pakalpojuma ieviešanu, pielāgojot to savai pieredzei un vajadzībām [Cipolle, et al., 2012].

Dānija. Kopš 2004. gada jūlija katram pacientam, kurš lieto recepšu zāles, ir elektronisks profils, kurā var atrast informāciju par lietotajām zālēm. Šajā profilā tiek uzrādītas visas recepšu zāles, kuras ir izrakstījis ārsts un kuras pacients ir iegādājies aptiekā pēdējo divu gadu laikā. Pieeja šim profilam ir ārstējošajam ārstam un pacientam. Aptiekā farmaceits redz šādu informāciju: pamatinformāciju par pacientu, ārstu, vai pacients ir apmierināts ar devu, vai ir nepieciešams veikt korekcijas, piemēram, mainot devu, pārtraucot ārstēšanu vai uzsākot jaunu zāļu lietošanu [PGEU Statement, 2010].

Spānija. 1999. gadā neliela grupa spāņu farmaceitu devās uz Minesotas Universitāti, lai apmeklētu farmaceitiskās aprūpes kursus. Atgriežoties Spānijā, viņi nolēma uzsākt zāļu terapijas uzraudzības pakalpojuma ieviešanu – Dadera programmu. Tika izveidots prakses apraksts, kas balstījās uz darbu un zināšanām, kas tika iegūtas Minesotas Universitātē, lai farmaceits tiktu iekļauts zāļu terapijas uzraudzības procesā. Pateicoties Dadera programmai, vairāk nekā 500 farmaceitu iesaistījās šajā praksē. Taču vairāku iemeslu dēļ viņi sāka atteikties no šīs prakses: papildu darbs, paaugstināta atbildība un samaksas trūkums par paveikto darbu bija galvenie iemesli, lai neiesaistītos Dadera programmā [Cipolle, et al., 2012].

2010. gadā Amerikas Farmaceitu asociācija (*American Pharmacists Association – APhA*) arī paziņoja lielākos šķēršļus zāļu terapijas uzraudzības ieviešanai, par galveno minot laika trūkumu. Farmaceiti, kuri nesniedza šo pakalpojumu, ziņoja, ka ne tikai laika trūkums, bet arī nepietiekams darbinieku skaits un apjomīgais medikamentu izsniegšanas daudzums bija šķērslis šī pakalpojuma attīstībai aptiekās [Hata, et al., 2012].

Dadera programmas pamatā tiek izmantota pacienta novērtējuma anketa. Savukārt intervija ar pacientu tiek dalīta trīs daļās. Pirmajā daļā tiek uzdoti atvērta tipa jautājumi, kuru mērķis ir noskaidrot, kādas veselības problēmas satrauc pacientu. Otrajā intervijas daļā farmaceits uzdod slēgta tipa jautājumus (ir iespējami noteikti atbilžu varianti, parasti “Jā” vai “Nē”) par visām pacienta lietotajām zālēm, lai uzzinātu, vai pacients zina, kā lietot visas zāles un vai tiek ievērota pareiza to lietošana. Trešajā intervijas daļā farmaceitam jācenšas ievākt vairāk informācijas par pacienta veselības problēmām, par kurām viņš nav sniedzis pietiekami daudz informācijas pirmajā intervijas daļā.

Negatīvi ārstēšanās rezultāti, nepareizi lietojot zāles, ir pamats bažām visas pasaules sabiedrības veselībai. Tiek lēsts, ka katrs trešais pacients, kuram nepieciešama neatliekama palīdzība, cieš no zāļu terapijas sekām. 75% no šiem pacientiem no tā varētu izvairīties, ja tiktu veikta zāļu terapijas uzraudzība [Pharmaceutical Care Research Group, 2006].

Spānijā tika veikts randomizēts, kontrolēts pētījums, lai pārbaudītu Dadera programmas efektivitāti farmaceutiskajā aprūpē. Mērķa grupa bija kardiovaskulāro slimību pacienti ar augstu vai vidēju sirds un asinsvadu slimību risku, kuriem ir paaugstināts asinsspiediens un / vai kopējais holesterīna līmenis.

Pētījumā piedalījās 25–74 gadus veci cilvēki, kuri apmeklēja aptieku ar vismaz vienu izrakstītu recepti kardiovaskulāro slimību ārstēšanai. Pacienti tika iedalīti divās grupās: viena (356 pacienti) saņēma farmaceutiskās aprūpes konsultācijas no speciāli apmācīta farmaceita, kas sadarbojās ar pacienta ārstu, otra – kontroles grupa (358 pacienti) saņēma parastu ikdienas aprūpi, pacientam izsniedzot zāles pie letes.

Pēc 8 mēnešu ilgas novērošanas bija vērojamas statistiski nozīmīgas atšķirības un rādītāju uzlabojums par labu pacientu grupai, kuru uzraudzīja speciāli apmācīts farmaceits. Rezultātā tika pierādīts, ka farmaceitu sniegtā farmaceutiskā aprūpe, kas ir vērsta uz pacienta novērtēšanu un terapijas uzraudzību, sadarbībā ar pacienta ārstu uzlaboja asinsspiediena un / vai kopējā holesterīna rādītājus [Amariles, et al., 2012]. Līdzīgos pētījumos tika novērota veselības stāvokļa uzlabošanās cukura diabēta un hipertensijas pacientiem [Brummel, et al., 2013; Planas, et al., 2009].

Argentīnas aptiekās tika veikts aprakstošs pētījums par pacientu zāļu terapijas uzraudzību, kura mērķis bija analizēt Dadera programmas rezultātus. Pētījumā piedalījās farmaceiti, kuru uzdevums bija novērst zāļu lietošanas problēmas. Pētījums ilga vienu gadu, tajā piedalījās 38 farmaceiti, 280 pacienti, no kuriem 218 ar zāļu lietošanu saistītās problēmas tika atrisinātas. 25% gadījumu ar zāļu lietošanu saistītās problēmas tika atrisinātas, sadarbojoties pacientam un farmaceitam, un 75% problēmu tika atrisinātas ar ārsta līdzdalību.

Rezultātā tika atrisināts procentuāli liels daudzums ar zāļu lietošanu saistīto problēmu. Ārsti atbalstīja un novērtēja farmaceitu paveikto darbu, kas liecina par iespēju aptiekās strādājošos farmaceitus iekļaut mediķu komandā un, izmantojot zāļu terapijas uzraudzības programmu, ievērojami mazināt dažādu slimību izplatību un pacientu mirstību [Armando, 2005].

Šobrīd Spānijā nav pieejama programma, pēc kuras apmācīt farmaceitus. Taču ir pieejami nedēļu ilgi kursi. Pirmās 3 dienas students vēro, kā jāveic šāds pakalpojums, un nākamajās 2 dienās sniedz atbilstošu farmaceutisko aprūpi brīvprātīgajam pacientam. Studentam ir jāizveido aprūpes plāns un jāizstrādā biznesa plāns, lai attīstītu šo pakalpojumu. Taču tā tiek uzskatīta par neformālu apmācību.

Formāli zāļu terapijas uzraudzības Spānijā nav. Ir vairāki šķēršļi šī pakalpojuma realizēšanai [Cipolle, et al., 2012].

Latvija. 2010. gada 23. martā saskaņā ar Farmācijas likuma 5. panta 1. punktu ir izdoti Ministru kabineta noteikumi Nr. 288 "Aptieku darbības noteikumi". Šo noteikumu 4. nodaļa apraksta farmaceutiskās aprūpes sniegšanu, kurā ietilpst farmaceita pienākums nodrošināt kvalitatīvu apmeklētāja farmaceutisko aprūpi.

Farmaceits sniedz apmeklētājam nepieciešamās konsultācijas, nodrošinot zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzību, informē apmeklētājus par zālēm un to lietošanu, sniedz farmakoterapeitiskās konsultācijas, informē par to, ko darīt ar nederīgām zālēm, izplata zāles un citus veselības aprūpes produktus, kā arī propagandē ar veselības veicināšanu un slimību profilaksi saistītos pasākumus, pamatojoties uz jaunākajiem zinātnes sasniegumiem un ievērojot patērētāju intereses, sniedz informāciju par zāļu uzglabāšanas noteikumiem, kā arī padomus par to pareizu un drošu lietošanu u. c. [Aptieku darbības noteikumi, 2013].

Lai uzlabotu primārās veselības aprūpes (PVA) pieejamību, PVA pakalpojumu kvalitāti un drošību, kā arī nodrošināt pacientu informēšanu un līdzestības veicināšanu, 2013. gadā tika izstrādāts Primārās veselības aprūpes attīstības plāns 2014.–2016. gadam. Pacientu informēšanas nodrošināšanai

un līdzestības uzlabošanai paredzēts pilnveidot pacientiem pieejamo informāciju par tuvākajiem PVA pakalpojumu sniedzējiem, organizējot sabiedrības informēšanas pasākumus un izstrādājot rekomendācijas un organizējot izglītojošus pasākumus pacientu mērķa grupām par veselības veicināšanas un slimību profilakses tēmām.

Lai stiprinātu farmaceitiskās aprūpes sadarbību ar PVA, ir plānots nodrošināt klīniskā farmaceita konsultācijas zāļu terapijas jautājumos ārstniecības iestādē un noteikt farmaceitiskās aprūpes lomu atbalsta sniegšanā pacientiem pašaprūpes veikšanai (nosakot, kādus eksprestestus un citus pašaprūpes atbalsta veidus atļauts veikt aptiekās un obligātās prasības to veikšanai).

Tāpat plāna ietvaros tiek uzsvērts, ka ir nepieciešams attīstīt un stiprināt klīnisko farmaceitu institūciju un to iesaistišanos lēmumu pieņemšanā par zāļu izvēli un lietošanu stacionārajā posmā, nodrošinot arī zāļu terapijas uzraudzību un nepieciešamības gadījumos arī zāļu lietošanas pēctecību ambulatorajā posmā [Primārās veselības aprūpes attīstības plāns 2014–2016, 2013].

II Latvijas aptieku klientu aptauja

Lai noskaidrotu aptieku klientu viedokli par farmaceita sniegtajām konsultācijām un viņu gatavību zāļu terapijas uzraudzības pakalpojuma saņemšanai un apmaksai, no 2013. gada janvāra līdz 2014. gada aprīlim tika veikts pētījums, aptaujājot aptieku klientus Ogres aptiekā. Lai iegūtu datus no citviet Latvijā dzīvojošiem aptieku klientiem, aptauja tika izvietota arī sociālajos tīklos internetā un sadarbojoties ar Latvijas Diabēta federāciju. Kopumā tika aizpildītas 179 aptaujas anketas.

Faktora “Informācijas sniegšanas biežums” analīze Latvijā parāda, cik bieži un kādu informāciju farmaceits sniedz aptieku klientiem par zālēm un to lietošanu (sk. 2. att.).

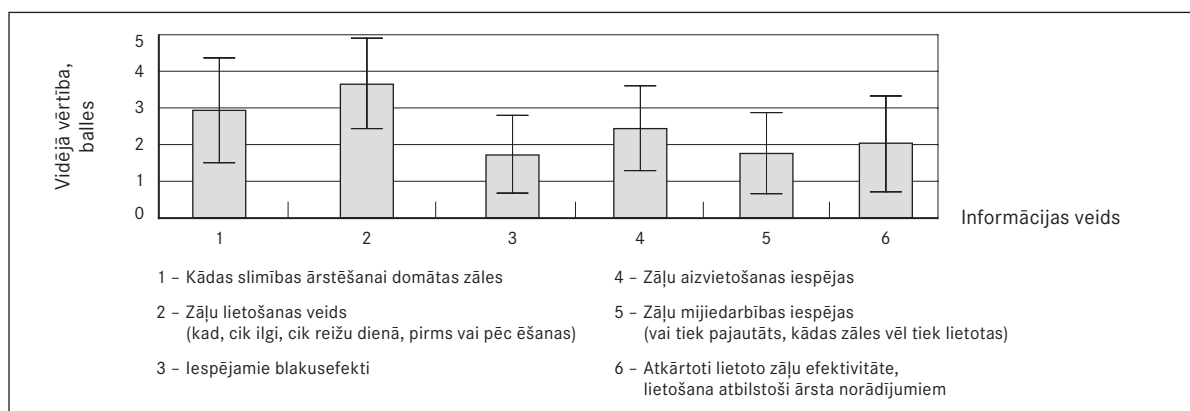
Informācijas sniegšanas biežums par to, kādas slimības ārstēšanai zāles domātas, tika novērtēts ar 2,93 ballēm un informācija par zāļu lietošanas veidu – ar 3,66 ballēm. Informācija par to, kādas slimības ārstēšanai zāles domātas, un par zāļu lietošanas veidu tiek sniegta vidēji bieži.

Informācijas sniegšanas biežums par zāļu aizvietošanas iespējām tiek vērtēts ar 2,44 ballēm. Aptieku klientiem reti tiek piedāvāta iespēja iegādāties lētākas zāles, kas ir farmakoloģiski ekvivalentas. Farmaceiti reti (2,03 balles) uzdod klientiem jautājumus par atkārtoti lietoto zāļu efektivitāti un par to, vai viņi lieto zāles atbilstoši ārsta norādījumiem.

Viszemāko vērtējumu ieguva informācijas sniegšanas biežums par iespējamajiem blakusefektiem un zāļu mijiedarbību (1,73 un 1,75 balles). Vidēji bieži tiek sniegta informācija par zāļu lietošanu un kādas slimības ārstēšanai zāles domātas (3,66 un 2,93 balles).

2. attēls. Faktora “Informācijas sniegšanas biežums” vidējā vērtība un standartnovirze

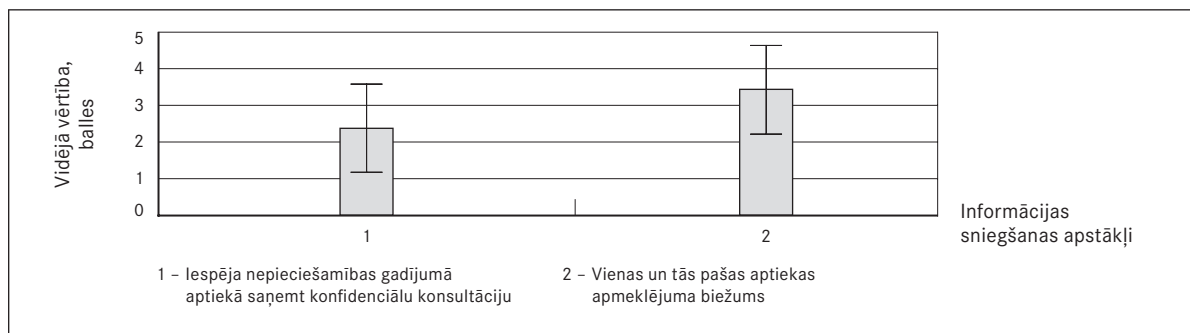
Mean values and standard deviation of factor “The frequency of given information”



Faktora “Informācijas sniegšanas apstākļi” analīze. Tika izvērtēts, vai šī brīža apstākļi Latvijas aptiekās ir piemēroti, lai veiktu zāļu terapijas uzraudzību. Respondentiem tika uzdoti šādi jautājumi: Vai aptiekās ir iespējams saņemt konfidenciālu konsultāciju? Vai Jūs bieži apmeklējat vienu un to pašu aptieku? Kāds ir vidējais pacienta konsultēšanas ilgums par zālēm un to lietošanu? (Sk. 3. un 4. att.)

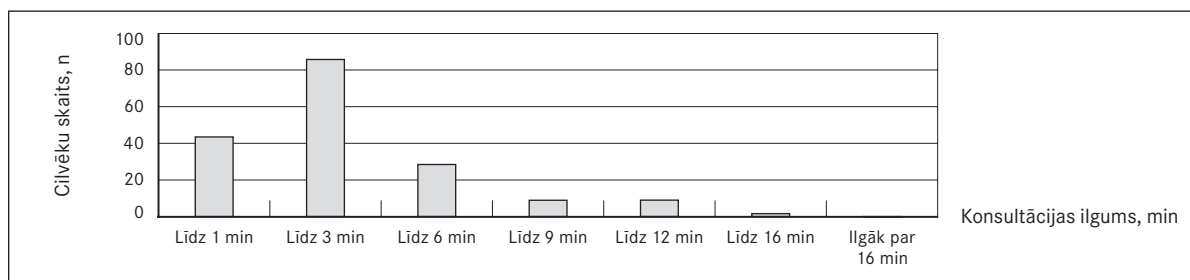
3. attēls. Faktora "Informācijas sniegšanas apstākļi" vidējās vērtība un standartnovirze

Mean values and standard deviation of factor "The conditions of place where information is given"



4. attēls. Vidējais pacienta konsultēšanas ilgums par zālēm un to lietošanu

An average amount of time pharmacists counseling patients about medication and their uses



Uz jautājumu, cik bieži respondenti apmeklē vienu un to pašu aptieku, atbilžu vidējā vērtība bija 3,44 balles. Atbilžu varianti svārstījās no ļoti reti līdz ļoti bieži.

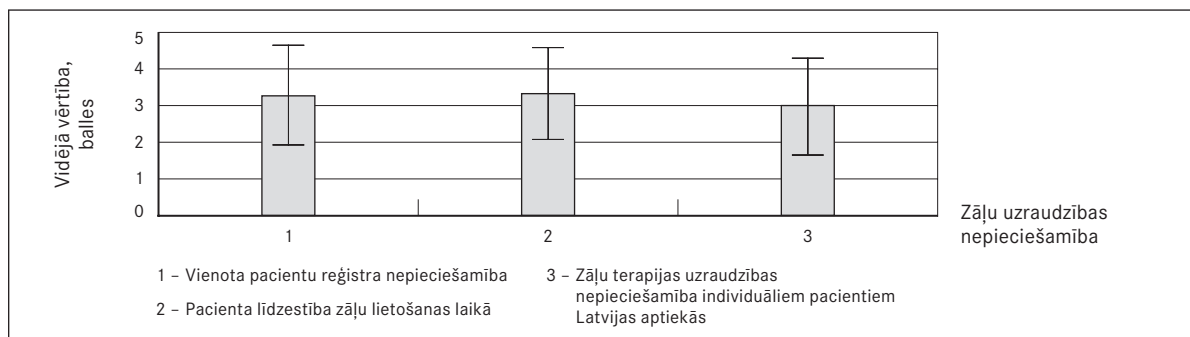
Iespēju nepieciešamības gadījumā aptiekā saņemt konfidenciālu konsultāciju, lai to nedzird citi aptiekas apmeklētāji, respondenti atzina kā mazu (2,37 balles).

Laiks, ko farmaceits velta klientu konsultēšanai, svārstās no 1 līdz 16 minūtēm: 44 respondenti tiek konsultēti līdz 1 minūtei, 86 - līdz 3 minūtēm, 29 - līdz 6 minūtēm, 9 - līdz 9 minūtēm un 12 minūtēm un 2 respondenti - līdz 16 minūtēm. Gados jaunākiem cilvēkiem laiks ir īsāks nekā gados vecākiem cilvēkiem, kuri hronisku slimību ārstēšanai lieto divus vai vairāk medikamentus.

Faktora "Zāļu uzraudzības nepieciešamība" analīze. Lai ieviestu jaunu pakalpojumu, ir svarīgi zināt cilvēku viedokli, vai, viņuprāt, tas ir nepieciešams (sk. 5. att.).

5. attēls. Faktora "Zāļu uzraudzības nepieciešamība" vidējā vērtība un standartnovirze

Mean values and standard deviation of factor "Necessity of medication therapy management"



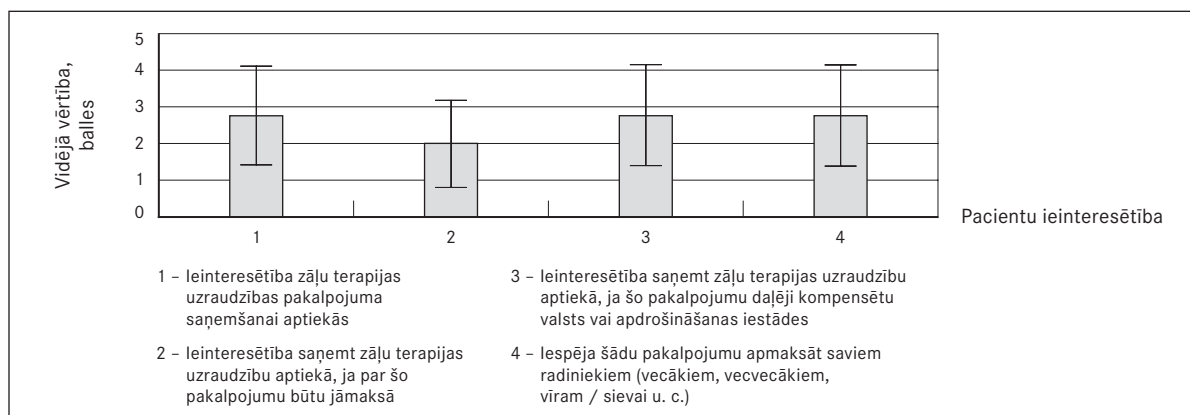
Respondentiem tika paskaidrots zāļu terapijas uzraudzības jēdziens. Nepieciešamību pēc šāda pakalpojuma respondenti novērtēja kā vidēju (2,99 balles). Taču respondenti, kuri lieto zāles hronisku slimību ārstēšanai, to novērtēja augstāk. Līdzestību zāļu lietošanā un nepieciešamību pēc vienota pacientu reģistra aptaujātie novērtēja vidēji (3,34 un 3,30 balles).

Faktora “Ieinteresētība saņemt zāļu terapijas uzraudzību un šī pakalpojuma samaksas kārtība” analīze. Svarīgi ir zināt, kādai daļai respondentu zāļu terapijas uzraudzība būtu nepieciešama. Vai viņi būtu gatavi maksāt par šo pakalpojumu? Vai situācijā, ja cilvēks ikdienā zāles nelieto, viņš būtu gatavs šādu pakalpojumu apmaksāt saviem radniekiem? (Sk. 6. att.)

Respondenti nepieciešamību pēc zāļu terapijas uzraudzības novērtēja ar 2,76 ballēm. Pēc standartnovirzes var redzēt, ka bija respondenti, kas nepieciešamību pēc šī pakalpojuma novērtēja augstāk. Tiem, kuriem nav nepieciešams šāds pakalpojums un kuri ikdienā nelieto zāles, būtu gatavi šādu pakalpojumu apmaksāt saviem radniekiem, kuriem tas būtu nepieciešams (2,77 balles). 31% respondentu iespēju apmaksāt šo pakalpojumu novērtēja kā vidēju un 30% – kā lielu. Respondentu, kuri nelieto zāles, procentuālo iespēju apmaksāt zāļu terapijas uzraudzību saviem radniekiem var skatīt 7. attēlā.

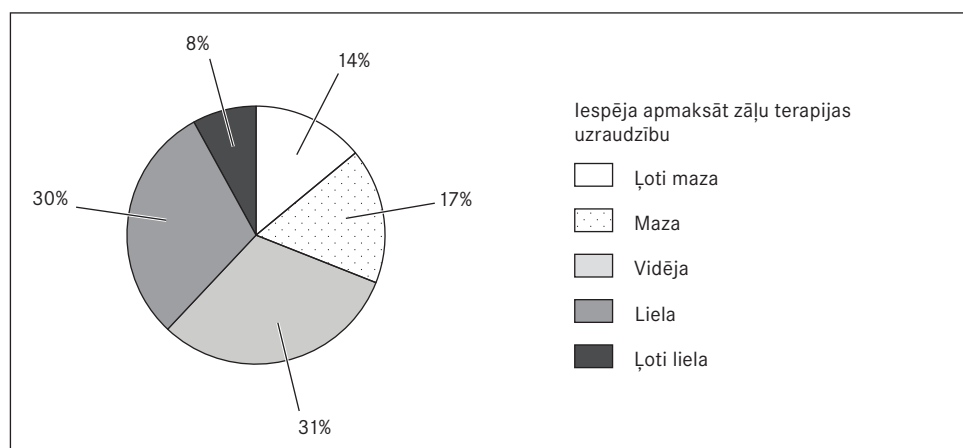
6. attēls. Faktora “Ieinteresētība saņemt zāļu terapijas uzraudzību un šī pakalpojuma samaksas kārtība” vidējā vērtība un standartnovirze

Mean values and standard deviation of factor “Customers interest to receive medication therapy management and its payment procedure”



7. attēls. Respondentu, kuri nelieto zāles, iespēja apmaksāt zāļu terapijas uzraudzību saviem radniekiem

Percentage of respondents who do not use medication ability to pay for medication therapy management for their relatives



Ja par šo pakalpojumu būtu jāmaksā tikai pašiem, tad respondentu ieinteresētība pēc šāda pakalpojuma ir tuvu vidējai (2,76 balles). Ja šis pakalpojums būtu valsts vai apdrošināšanas kompāniju apmaksāts, tad vēlme saņemt zāļu terapijas uzraudzību būtu tuvu vidējai (2,78 balles).

Diskusija

Pēc Farmācijas likuma norādes, farmaceitam ir jāsniedz minimālā informācija par zāļu devu, lietošanas biežumu un lietošanas nosacījumiem, lai nodrošinātu pareizu un drošu zāļu lietošanu [Farmācijas likums, 2013]. Taču aptieku klienti šādu informāciju no farmaceitiem saņem vidēji bieži.

Tā kā reti tiek piedāvāta iespēja aptieku klientiem iegādāties farmakoloģiski ekvivalentas lētākas zāles, pieaug klientu veselības aprūpes izmaksas. Taču pētījumi ir skaidri apliecinājuši, ka aptiekās veikts zāļu terapijas uzraudzības pakalpojums, ko sniedz farmaceiti, uzlabo veselības aprūpes sniegtos rezultātus un samazina izdevumus [Dodson, 2012; *Community Pharmacy*, 2013].

Ir situācijas, kad aptieku klienti paši nosaka zāļu lietošanas biežumu vai devu, par to neinformējot ārstu. Ja farmaceits jautā klientam, kā viņš lieto zāles, tad ir iespēja norādīt, kāpēc ir svarīgi lietot zāles atbilstoši ārsta ieteikumiem un kā tas ietekmē cilvēka veselību, tāpēc farmaceitiem būtu biežāk jāuzdod klientiem jautājumi par atkārtoti lietoto zāļu efektivitāti un to, vai viņi lieto zāles atbilstoši ārsta norādījumiem.

Informācijas sniegšana par iespējamajiem blakusefektiem un zāļu mijiedarbību zāļu terapijas uzraudzības procesā ir svarīga, taču iemesli, kāpēc šādi jautājumi tiek uzdoti ļoti reti, varētu būt laika trūkums nepietiekama darbinieku skaita dēļ, farmaceitu zināšanu trūkums, kā arī bailes, ka, piemēram, izstāstot par zāļu blakusparādībām cilvēki atteiksies tās lietot.

2010. gadā Amerikas Farmaceitu asociācija (*American Pharmacists Association - APhA*) arī paziņoja galvenos šķēršļus zāļu terapijas uzraudzības ieviešanai, par galveno minot laika trūkumu. Farmaceiti, kuri nesniedza šo pakalpojumu, ziņoja, ka ne tikai laika trūkums, bet arī nepietiekams darbinieku skaits un apjomīgais medikamentu izsniegšanas daudzums bija šķērslis šī pakalpojuma attīstībai aptiekās [Hata, et al., 2012].

Zāļu terapijas uzraudzības pakalpojuma ieviešanai būtu nepieciešama speciālistu izglītošana par zāļu mijiedarbības iespējām un blakusparādībām.

Iemesls, kāpēc daļa cilvēku bieži apmeklē vairākas aptiekas, nevis paliek uzticīgi vienai, ir tas, ka daudzās aptiekās ir atlaižu kartes un ikmēneša akcijas. Tādēļ klienti ir spiesti apmeklēt aptiekas, kurās cenas viņiem ir izdevīgākas, iegādājoties bezrecepšu zāles, uztura bagātinātājus, kosmētiku, higiēnas preces u. c. Labāka situācija ir vērojama valsts kompensējamām zālēm, jo cena, ko maksā pircējs, visās aptiekās ir vienāda. Tādēļ cilvēkiem nav jāmeklē aptieka, kurā par zemāku cenu nopirkt sev nepieciešamās zāles. Jo biežāk cilvēki apmeklē vienu aptieku, jo veiksmīgāk var veikt farmaceitisko aprūpi.

Lielu daļu laika, ko klients pavada aptiekā, aizņem kompensējamo recepšu ievadīšana datorā (ja viņam ir nepieciešamas kompensējamās zāles), tāpēc patiesais konsultēšanas ilgums cilvēkiem, kuri lieto vairākas zāles, varētu būt krietni īsāks, nekā viņi to ir norādījuši aptaujas anketā. Taču zāļu terapijas uzraudzība atšķiras no vienkāršas klientu konsultēšanas, jo tā tiek sniegta neatkarīgi no zāļu izsniegšanas, tāpēc laiks, kas tai tiek veltīts, ir ilgāks, jo tiek veikta cilvēka lietoto zāļu novērtēšana un pacienta izglītošana par viņa lietotajām zālēm.

Tā kā iespēja aptiekā saņemt konfidenciālu konsultāciju tiek vērtēta kā maza, tas nozīmē, ka, lai sniegtu zāļu terapijas uzraudzību, aptiekas varētu rasties problēma nodrošināt atsevišķu telpu šī pakalpojuma sniegšanai. Pēc Farmācijas likuma aptiekai nepieciešamības gadījumā ir jānodrošina sarunu konfidencialitāte, bet nekas nav teikts par atsevišķu telpu, tikpat labi konsultācija varētu notikt aptiekas vadītāja kabinetā.

Lai farmaceits varētu aptiekā veikt zāļu terapijas uzraudzību, tajā ir jābūt atbilstošam privātumam un telpu prasībām [Medication Therapy Management Services, 2014]. Jāsecina, ka šī brīža apstākļi nav piemēroti, lai veiktu kvalitatīvu zāļu terapijas uzraudzību.

Respondenti, kuri lieto zāles hronisku slimību ārstēšanai, nepieciešamību pēc zāļu terapijas uzraudzības pakalpojuma novērtēja augstāk nekā vidēji respondenti kopumā. Tas parāda, ka, jo vairāk zāļu ir jālieto, jo sarežģītāks ir zāļu lietošanas režīms; ja cilvēkiem ir jautājumi vai bažas par viņu lietotajām zālēm, šāds pakalpojums, kurš palīdz izvairīties no zāļu terapijas problēmām, ir jo nozīmīgāks.

Viens no galvenajiem pamatnoteikumiem zāļu terapijas uzraudzības procesā ir pacientu līdzestība. Lai zāļu terapija būtu veiksmīga, cilvēkiem ir jāsaprot, kam zāles domātas, kā tās jālieto, cik ilgi u. tml. Bieži terapija nav efektīva, jo cilvēki neievēro pareizu zāļu lietošanas režīmu. Var būt situācija, ka zāles ir izvēlētas un izsniegtas pareizi, bet pacienta līdzestības trūkuma dēļ terapija nav efektīva, tāpēc svarīgi būtu veicināt pacientu līdzestību.

Pacientu reģistrs ir nepieciešams, jo nodrošina elektroniskas informācijas pieejamību gan ārstiem, gan farmaceitiem par pacienta lietotajām receptu un bezreceptu zālēm. Ir pierādīts, ka ievērojami vairāk zāļu mijiedarbību un nepareizu zāļu devas varētu identificēt, ja aptiekās būtu pieejams pacientu reģistrs [Cipolle, et al., 2012].

Lai arī sabiedrības informētība par šo pakalpojumu ir niecīga, tomēr nepieciešamība pēc šāda pakalpojuma tiek vērtēta pozitīvi. Tāpat tiek pozitīvi novērtēta ideja par vienota pacientu reģistra izveidošanu. Sistēmā tiktu apkopoti galvenie pacienta veselības dati, tostarp informācija par pacientam diagnosticētajām slimībām un regulāri lietotajām zālēm.

Lielākā daļa (40,8%) aptaujāto bija vecuma grupā līdz 29 gadiem, jo vairākums datu tika iegūti, aizpildot anketas internetā, tādēļ iegūtā vidējā vērtība par nepieciešamību pēc zāļu terapijas uzraudzības ir pašsaprotama. Aptieku klientiem, kas lieto vienu, divus vai vairāk medikamentus, ir lielāka vēlme saņemt šādu pakalpojumu. Gados jauni cilvēki novērtē zāļu terapijas uzraudzības pakalpojuma nepieciešamību, un, viņuprāt, ir iespēja, ka viņu radnieki to varētu izmantot, lai uzlabotu savas dzīves kvalitāti un izpratni par zālēm.

Iegūtie rezultāti apstiprina, ka šis pakalpojums tiek vērtēts kā nozīmīgs cilvēkiem, kuri saskaras ar zāļu lietošanas problēmām.

Interesants ir šāds fakts – ja par šo pakalpojumu būtu jāmaksā tikai pašiem, tad respondentu ieinteresētība pēc šāda pakalpojuma ir tuvu vidējai. Vēlme saņemt zāļu terapijas uzraudzību pieaug, ja tiek piedāvāts, ka šis pakalpojums būtu daļēji valsts vai apdrošināšanas kompāniju apmaksāts, kā tas ir, piemēram, ASV [Christensen, Farris, 2006].

Ieinteresētība saņemt valsts vai apdrošināšanas sabiedrību apmaksātu zāļu terapijas uzraudzību pārsniedz vispārējo interesi saņemt šo pakalpojumu. No šiem datiem izriet, ka ir vērojama vispārēja tendence saņemt arī tādus apmaksātus pakalpojumus, kurus neuzskata par lietderīgiem. Tajā pašā laikā zāļu iegāde mūsdienās prasa lielus līdzekļus, arī vizītes pie speciālistiem. Tas varētu būt iemesls, kāpēc daļa respondentu nevēlētos maksāt par šo pakalpojumu.

Lai gan ir pierādīts, ka zāļu terapijas uzraudzība sniedz pozitīvu ieguldījumu cilvēku veselības stāvokļa uzlabošanā un samazina veselības aprūpes izmaksas, tomēr ir vairāki šķēršļi, kāpēc šī brīža apstākļos nevarētu veikt šādu pakalpojumu. Galvenie ir laika trūkums, nepietiekams darbinieku skaits, apjomīgais medikamentu izsniegšanas daudzums, tehnoloģiskās barjeras, sadarbības trūkums ar pacientu ārstiem u. c.

Ir jāstrādā ne tikai pie klientu informēšanas par šādu pakalpojumu, bet arī pie farmaceitu izglītošanas, pie darba vides pielāgošanas, kā arī jāveic izmaiņas Farmācijas likumā un jānodrošina, ka valsts vai veselības apdrošinātāji šo pakalpojumu apmaksā vismaz daļēji.

Tā kā daļa respondentu vēlas saņemt šādu pakalpojumu, tad viņiem nevajadzētu liegt tādu iespēju, pat ja sākotnēji ne valsts, ne apdrošināšanas kompānijas par to nevēlētos maksāt.

Būtu ieteicams uzsākt zāļu terapijas uzraudzības pilotprojektu dažās Latvijas aptiekās, lai novērtētu, kā šī sistēma darbojas, kas ir jāuzlabo un cik lielu labumu tā dod aptieku apmeklētājiem. Sarunu konfidencialitātes nodrošināšanai šāda pakalpojuma veikšanai sākotnēji varētu izmantot aptiekas vadītāja kabinetu.

Secinājumi

1. Pētījumos ir konstatēts, ka cilvēkiem, kuri vēršas pie farmaceita pēc zāļu terapijas uzraudzības pakalpojuma, ir retāk sastopamas ar zāļu lietošanu saistītas problēmas, viņiem ir labāka izpratne par zāļu lietošanu, viņi labāk kontrolē savu veselības stāvokli.
2. Pēc literatūras analīzes datiem vienota pacientu reģistra izveidošana un savstarpējās ārsta, farmaceita un pacienta sadarbības uzlabošana ir obligāts priekšnosacījums mērķa sasniegšanai.
3. No veiktā pētījuma datiem izriet, ka:
 - a) pacientu līdzestība zāļu lietošanas procesā ir vidēja (3,34 balles). Līdzestības trūkums mazina zāļu terapijas efektivitāti, tāpēc ir nepieciešams to uzlabot;
 - b) aptieku klientiem reti tiek sniegta informācija par zāļu mijiedarbības iespējām un iespējamiem blakusefektiem (1,73 un 1,75 balles). Abi minētie punkti ir svarīgi zāļu terapijas uzraudzības procesa veikšanai, taču iemesli, kāpēc netiek uzdoti šādi jautājumi, varētu būt laika trūkums, ko izraisa nepietiekams darbinieku skaits aptiekā, farmaceitu zināšanu trūkums u. c.;
 - c) iespēja aptiekā saņemt konfidenciālu informāciju tiek vērtēta kā maza (2,37 balles). Tas ir būtisks šķērslis, lai veiktu zāļu terapijas uzraudzību;
 - d) aptaujātie aptieku klienti zāļu uzraudzības pakalpojuma ieviešanas iespēju vērtē pārsvarā kā pozitīvu un nepieciešamu viņu ārstēšanas procesam (2,99 balles). Jo vairāk zāļu pacientiem ir jālieto, jo sarežģītāks ir zāļu lietošanas režīms, jo vairāk viņiem ir jautājumu vai bažas par viņu lietotajām zālēm, jo nozīmīgāks viņiem ir šāds pakalpojums;
 - e) cilvēki, kuri lieto vairākas zāles hronisku slimību ārstēšanai, ir ieinteresēti saņemt šādu pakalpojumu. Cilvēki, kuriem zāļu terapijas uzraudzība nav nepieciešama, būtu ieinteresēti apmaksāt šo pakalpojumu saviem radniekiem (2,77 balles).
4. No literatūras un veiktā pētījuma datiem var secināt, ka, lai ieviestu zāļu terapijas uzraudzības pakalpojumu, ir jāizglīto ne vien pacienti, bet arī ārsti, farmaceiti un farmācijas studenti.



Medication Therapy Management and Research of its Necessity in Selected Community Pharmacies of Latvia

Abstract

The aim of the research was to explore theoretical aspects of medication therapy management, make analysis of patient benefits, thus conducting a survey of Latvian pharmacy customers to determine their attitude of the introduction of such service in pharmacies.

A survey was designed for pharmacy customers. In other countries, researchers have found that people who turn to pharmacists for medication therapy management service have less common medication-related problems, they have a better understanding of medication they are using; they had better control of their health condition. After the analysis of the literature data, the creation of a united healthcare patient record and improving co-operation of doctors, pharmacists and patients are an obligatory precondition for achieving the goal. Summing up the results of the survey, research was made of the four factors: 1) Frequency of the given information; 2) Conditions of place where the information is given; 3) Necessity of medication therapy management; 4) Customers' interest in receiving medication therapy management and its payment procedure. The survey data show that patients' compliance with the prescribed medication therapy is average. Also rarely pharmacy customers receive information about possible medication interaction and side effects. The possibility to receive confidential information is evaluated to be insignificant. The survey of pharmacy customers shows that the implementation of medication management service is mainly evaluated as positive. People who take several medications to treat chronic diseases are interested in receiving such service. People who do not need medication therapy management are interested in paying for such service for their relatives.

Keywords: medication therapy management, Latvia.

Literatūra

1. Aptieku darbības noteikumi. MK noteikumi Nr. 288, 23.03.2010, Rīga: Ministru kabinets, 2010 // <http://likumi.lv/doc.php?id=207397> (sk. 18.03.2014.).
2. Ārvalstu prakses izpētes apkopojums: Nīderlandes un Vācijas farmaceitu profesionālo organizāciju pieredze lēmumu pieņemšanā // <https://www.farmaceutubiedriba.lv/lv/esf-projekti> (sk. 16.07.2014.).
3. Blumfelde K., Pirsko V. LFB pieredzes apmaiņas vizītes Nīderlandē un Vācijā // *Materia Medica*, 2013; 7-8: 42-46.
4. Farmācijas likums // <http://likumi.lv/doc.php?id=43127> (sk. 18.03.2014.).
5. Mārtinsone K., Pipere A. Ievads pētniecībā: stratēģijas, dizains, metodes. – Rīga: Raka, 2011. – 163. lpp.
6. Primārās veselības aprūpes attīstības plāns 2014.–2016. gadam // http://www.vm.gov.lv/lv/aktualitates/preses_relizes/4359_izstradats_primaras_veselibas_aprupes_attistibas_plans_20142/ (sk. 18.03.2014.).
7. A Program guide for public health: Partnering with pharmacists in the prevention and control of chronic diseases // http://www.cdc.gov/dhdsr/programs/spha/docs/pharmacist_guide.pdf (sk. 15.03.2014.).
8. Amariles P., Sabater-Hernández D., García-Jiménez E., et al. Effectiveness of Dader method for pharmaceutical care on control of blood pressure and total cholesterol in outpatients with cardiovascular disease or cardiovascular risk: EMDADER-CV randomized controlled trial // *J Manag Care Pharm*, 2012; 18 (4): 311-323.
9. Armando P., Semería, N., Tenllado, M., Sola, N. Pharmacotherapeutic follow-up of patients in community pharmacies // *Aten Primaria*, 2005; 36 (3): 129-134.
10. Barnett M. J., Frank J., Wehring H., et al. Analysis of pharmacist-provided medication therapy management (MTM) services in community pharmacies over 7 years // *J Manag Care Pharm*, 2009; 15 (1): 18-31.
11. Begley K. J., Coover K. L., Augustine S. C. Medication therapy management training using case studies and the MirixaPro platform // *Am J Pharm Educ*, 2011; 75 (3): 49.
12. Brummel A. R., Soliman A. M., Carlson A. M., De Oliveira, D. R. Optimal diabetes care outcomes following face-to-face medication therapy management services // *Popul Health Manag*, 2013; 16 (1): 28-34.
13. Christensen D. B., Farris K. B. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in the US // *Ann Pharmacother*, 2006; 40 (7-8): 1400-1406.
14. Cipolle R. J., Strand L. M., Morley P. C. Pharmaceutical care practice: The clinician's guide. – 2nd ed. – New York: McGraw-Hill, 2004. – P. 624.
15. Cipolle R. J., Strand L. M., Morley P. C. Pharmaceutical care practice: The patient-centered approach to medication management. – 3rd ed. – University of Minnesota, McGraw-Hill, 2012. – P. 672.
16. Community pharmacy, the accessible local healthcare resource // <http://www.pgeu.eu/en/library/224-annual-report-2013.html> (sk. 16.03.2014.).
17. Cook D. M., Mburia-Mwalili A. Medication therapy management favors large pharmacy chain and creates potential conflicts of interest // *JMCP*, 2009; 15 (6) 495-500.
18. Cranor C. W., Bunting B. A., Christensen D. B. The Asheville Project: Long-term clinical and economic outcomes of a community pharmacy diabetes care program // *J Am Pharm Assoc*, 2003; 43 (2): 173-184.
19. Dodson S. E., Ruisinger J. F., Howard P. A., Hare S. E., et al. Community pharmacy-based medication therapy management services: Financial impact for patients // *Pharmacy Practice*, 2012; 10 (3): 119-124.
20. Hata M., Klotz R., Sylvies R., Hess K., et al. Medication therapy management services provided by student pharmacists // *Am J Pharm Educ*, 2012; 76 (3): 51.
21. Isetts B. J., Buffington D. E. Pharmacist services technical advisory coalition. CPT code-change proposal: National data on pharmacists' medication therapy management services // *J Health Syst Pharm*, 2007; 64 (23): 1642-1646.
22. Medication Therapy Management (MTM) // <http://goo.gl/TqoeJD> (sk. 15.03.2014.).
23. Medication therapy management digest: The pursuit of provider status to support the growth and expansion of pharmacists' // http://www.pharmacist.com/sites/default/files/MTM%20Digest_2014%20FINAL.pdf (sk. 17.03.2014.).
24. Medication Therapy Management Services (MTMS). Minnesota Department of Human Services // <http://goo.gl/sA5TE7> (sk. 16.03.2014.).
25. Medicines: Rational use of medicines // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/> (sk. 12.01.2013.).
26. Oladapo A. O., Rascati K. L. Review of survey articles regarding medication therapy management (MTM) services/ programs in the United States // *J Pharm Pract*, 2012; 25 (4): 457-470.
27. Oliveira D. R., Brummel A. R., Miller D. B. Medication therapy management: 10 years of experience in a large integrated health care system // *J Manag Care Pharm*, 2010; 16 (3): 185-195.
28. Oliveira D. R., Shoemaker S. J., Ekstrand M., Alves M. R. Preventing and resolving drug therapy problems by understanding patients' medication experiences // *J Am Pharm Assoc*, 2012; 52 (1): 71-80.

29. Pellegrino A. N., Martin M. T., Tilton J. J., Touchette D. R. Medication therapy management services: Definitions and outcomes // *Drugs*, 2009; 69 (4): 393–406.
30. PGEU Statement. E-health solutions in the EU community pharmacies: Helping to realise professional potential // <http://www.pgeu.eu/policy/9-e-health.html> (sk. 15.03.2014.).
31. Pharmaceutical care research group, University of Granada (Spain). Pharmacotherapy follow-up: The Dader method (3rd revision: 2005) // *Pharmacy Practise*, 2006; 4 (1): 44–53.
32. Planas L. G., Crosby K. M., Mitchell K. D., Farmer K. C. Evaluation of a hypertension medication therapy management program in patients with diabetes // *J Am Pharm Assoc*, 2009; 49 (2): 164–170.
33. Riley K. Enhanced medication management services in the community: A win-win proposal from an economic, clinical and humanistic perspective // *Can Pharm J*, 2013; 146 (3): 162–168.
34. Sabater D., Fernández-Limos F., Parras M., Faus M. J. Types of pharmacist intervention in pharmacotherapy follow-up // *Pharmacy Practice*, 2005; 3 (2): 90–97.
35. Smith M., Bates D. W., Bodenheimer T., Cleary P. D. Why pharmacists belong in the medical home // *Cleary Health Aff*, 2010; 29 (5): 906–913.

Autoru alfabētiskais rādītājs

A, Ā

Akota, Ilze 340
 Apinis, Matīss 286
 Apse, Pēteris 327
 Ardava, Elita 382
 Atmine, Ieva 215
 Āķe, Kitija 221

B

Bāgante, Ieva 340
 Balode, Aija 255
 Bandere, Dace 352
 Basina, Oļesja 82
 Bernāte, Dzintra 358
 Bērtule, Dace 206
 Bērziņa, Dace 229, 235
 Bērziņa, Silvija 352
 Briģis, Ģirts 297
 Bronka, Antra 28
 Buļs, Armands 172

C, Č

Care, Rūta 334, 345
 Cikovska, Marita 91
 Circenis, Kristaps 221
 Čakstiņa, Inese 269

D

Daneberga, Zanda 235
 Dāvidsone, Zane 229
 Derovs, Aleksejs 82
 Dobeļe, Ilze 327
 Doniņa, Simona 215
 Dormidontova, Gaļina 137
 Dzelzīte, Sarmīte 229
 Dzīvīte-Krišāne, Iveta 57

E, Ē

Eglīte, Jeļena 229
 Erts, Renārs 255
 Ērglis, Andrejs 106

F

Feldmane, Laila 269

G

Gailite, Jurgita 57
 Gardovska, Dace 57, 71, 91
 Gertners, Oskars 189
 Grišuļonoks, Aleksandrs 269
 Grope, Ilze 71, 91
 Grundmane, Māra 286

J

Jagmanis, Miķelis 182
 Jakovļevs, Arvīds 269
 Jubele, Kristīne 172

K

Kalējs, Mārtiņš 182
 Kalējs, Oskars 106, 122, 137, 157, 172
 Kalniņa, Jūlija 334
 Kalvelis, Andrejs 7
 Kamzola, Ginta 157
 Karnīte, Anda 91
 Kirillova, Ināra 57
 Kleina, Regīna 242
 Knipše, Agnese 172
 Kojalo, Una 297
 Kolītis, Ralfs 182
 Konrāde, Ilze 286
 Kovaļova, Marina 122, 137
 Kroniņa, Līga 345
 Krūmiņa, Angelika 98
 Kuļiņenko, Inta 358

L, Ļ

Lācis, Romans 182
 Laganovska, Guna 189
 Laivacuma, Sniedze 64
 Laizāne, Gunta 91
 Lauga-Tuņina, Una 57
 Lauze, Sabīne 358, 374

Lazareva, Arina 229
 Lejniece, Sandra 242
 Lejnieks, Aivars 106, 122, 137, 157, 172, 286
 Lituņenko, Olga 122, 137
 Ločs, Jānis 269
 Lūriņš, Juris 47
 Ļežņina, Marina 91

M

Mackēvičs, Vitolds 47
 Mačuks, Ronalds 215
 Maksimenko, Jeļena 235
 Matsate-Matsone, Baiba 71
 Mauriņa, Baiba 358, 374
 Meidrops, Kristiāns 182
 Miglāne, Evija 122
 Mihailova, Inese 14
 Mikilpa-Mikgelba, Agnese 57
 Miklaševičs, Edvīns 91, 235
 Mintāle, Iveta 106, 137
 Motivāne, Maija 36

N, Ņ

Nakazawa-Miklaševiča, Miki 235
 Nazarovs, Jurijs 242
 Neimane, Lolita 286
 Ņikitina, Evija 306, 319

O

Onževs, Oskars 382
 Ozoliņa, Laura 91

P

Pavāre, Jana 71
 Pavārs, Jānis 182
 Pētersons, Aivars 14, 36
 Petrāns, Mārtiņš 7
 Petronis, Sandris 262
 Pilmane, Māra 262
 Pudulis, Jānis 137, 157
 Puide, Ilze 14
 Puķe, Kristīne 352
 Puķītis, Aldis 82
 Pulmanis, Toms 197, 276
 Pupkeviča, Irina 122, 137

R

Rancāne, Gita 122, 137
 Raščevska, Malgožata 345
 Riža, Gundega 14
 Rusovs, Gundars 221

S, Š

Sakne, Sandis 137
 Sakoviča, Jeļena 36
 Sargautiene, Vanda 23
 Sergejenco, Svetlana 106
 Sīle, Inga 382
 Silova, Alise 28
 Skaģers, Andrejs 262, 269
 Skitecka, Jekaterina 189
 Slaidiņa, Anda 306
 Soboļeva, Una 306, 319
 Spalva, Kristīne 352
 Sprinģe, Lauma 197, 276
 Spūle, Daina 306, 319
 Staņēviča, Valda 229
 Stars, Inese 91
 Stirna, Valters 122
 Stradiņš, Pēteris 182
 Strēle, Ieva 286
 Strēlnieks, Aldis 122, 137
 Stukēna, Inga 98
 Šantere, Ruta 229
 Šešunačeva, Olga 172
 Šidlovska, Venta 358, 374
 Šime, Iveta 122, 137
 Šķesters, Andrejs 28
 Šolmane, Aija 352

T

Taube, Māris 197
 Tilgale, Biruta 122
 Toločko, Kristina 7
 Trapencieris, Mārcis 197
 Tretjakovs, Pēteris 47
 Trušinskis, Kārlis 106, 122

U

Urbāne, Nora Urzula 71
 Urtāne, Inga 352
 Ustinova, Monta 235

V

Vanāģele, Dana 157
 Vasiļjeva, Ginta 98
 Veisa, Vija 286
 Vētra, Anita 206
 Vētra, Jānis 255
 Vēvere, Gunta 182
 Vikmane, Maija 137, 157
 Vīksna, Ludmila 64

Villeruša, Anita 255, 276
Vīnkalna, Ilze 122, 137
Volkolakovs, Jānis 182
Vulāne, Kate 276

Z

Zabunova, Milāna 106, 157
Zakke, Ilja 106
Zālīte, Vita 262
Zandersone, Airisa 182
Zariņš, Zigurds 23, 28
Zeidlers, Ints 47
Zvaigzne, Ligita 106